(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2017-81969
(P2017-81969A)
(43)公開日　平成29年5月18日(2017.5.18)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 213/74	(2006.01)	C07D	213/74	CSP	4C031
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00		4C033
A61P 13/00	(2006.01)	A61P	13/00		4C034
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	4C055
C07D 263/48	(2006.01)	C07D	263/48		4C056

審査請求 有　請求項の数 16　ＯＬ　（全 287 頁）　最終頁に続く

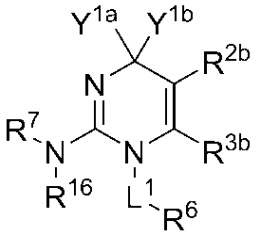
(21)出願番号　特願2016-255685 (P2016-255685)
(22)出願日　平成28年12月28日 (2016.12.28)
(62)分割の表示　特願2012-528675 (P2012-528675)の分割
原出願日　平成23年8月9日 (2011.8.9)
(31)優先権主張番号　特願2011-76986 (P2011-76986)
(32)優先日　平成23年3月31日 (2011.3.31)
(33)優先権主張国　日本国 (JP)
(31)優先権主張番号　特願2010-179177 (P2010-179177)
(32)優先日　平成22年8月10日 (2010.8.10)
(33)優先権主張国　日本国 (JP)

(71)出願人　000001926
塩野義製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号
(74)代理人　100108970
弁理士　山内　秀晃
(74)代理人　100113789
弁理士　杉田　健一
(72)発明者　甲斐　浩幸
大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号
塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　遠藤　毅
大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号
塩野義製薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規複素環誘導体およびそれらを含有する医薬組成物

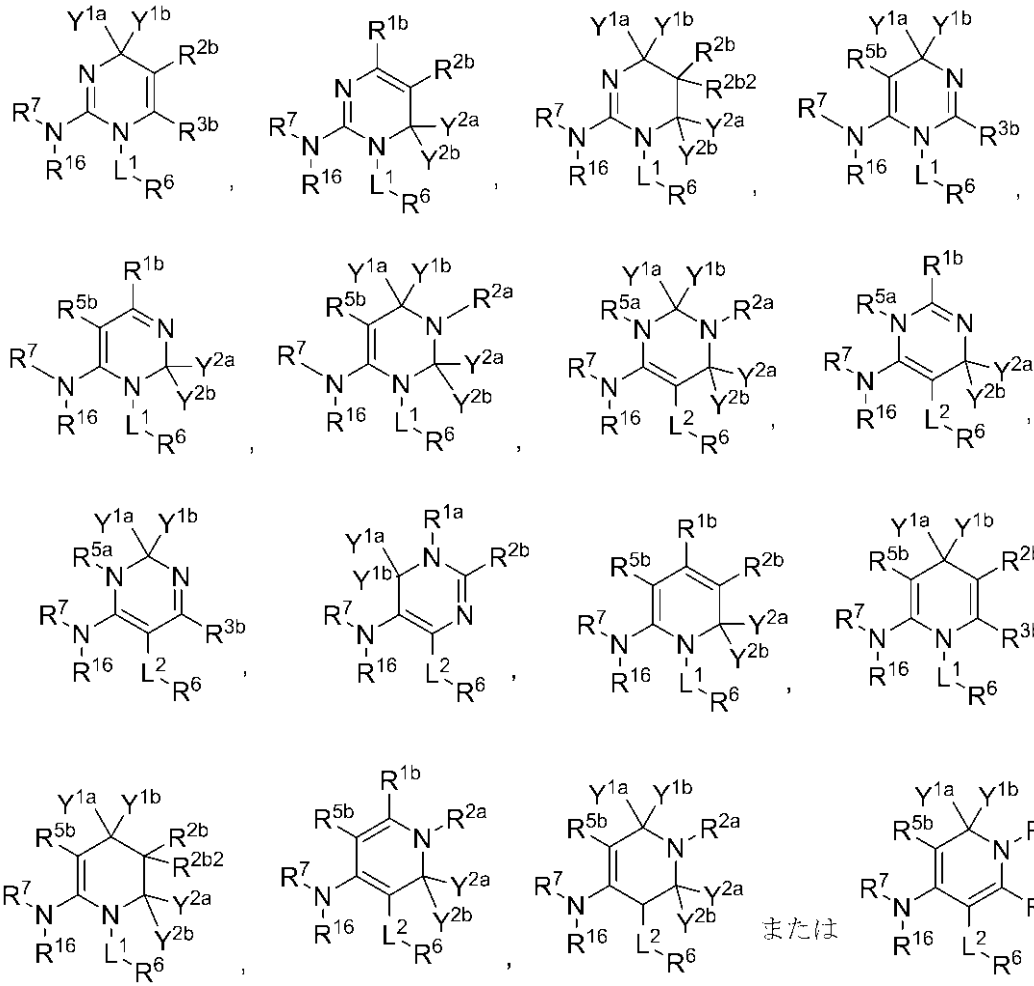
(57)【要約】　（修正有）
【課題】新規なＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する化合物の提供。
【解決手段】式で示されるアミノピリミジン骨格や、アミノピリダジン骨格、アミノピラジン骨格及びアミノピペリジン骨格を有する化合物、アミノ基置換複素環化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。



等

[Ｙ^{1a}、Ｙ^{1b}、Ｒ^{2b}及びＲ^{3b}は夫々独立にＨ、ヒドロキシ等又Ｙ^{1a}とＹ^{1b}が一緒になって、オキソ或いはチオキソを形成してもよい；Ｒ^{16}はＨ、置換／非置換のアルキル等；Ｒ^{7}はハロゲン、イソプロピルオキシ基等で置換／非置換のフェニル基等；－Ｌ^{1}－Ｒ^{6}は４－クロロフェニルメチル基等]
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化１】



[式中、
Ｙ１ａ、Ｙ１ｂ、Ｙ２ａ、Ｙ２ｂ、Ｒ１ｂ、Ｒ２ｂ、Ｒ２ｂ２、Ｒ３ｂ、およびＲ５ｂは、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしく

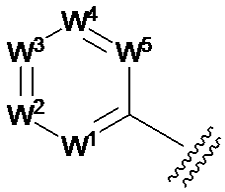
は非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、もしくは、置換もしくは非置換のアミノ、または、Y^{1a}とY^{1b}、および／もしくは、Y^{2a}とY^{2b}が一緒になって、オキソまたはチオキソを形成してもよく；

R^{2a}およびR^{5a}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、もしくは、置換もしくは非置換のスルファモイル；

R^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、または置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；

R^{7}は、式：

【化２】



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

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

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

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

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

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

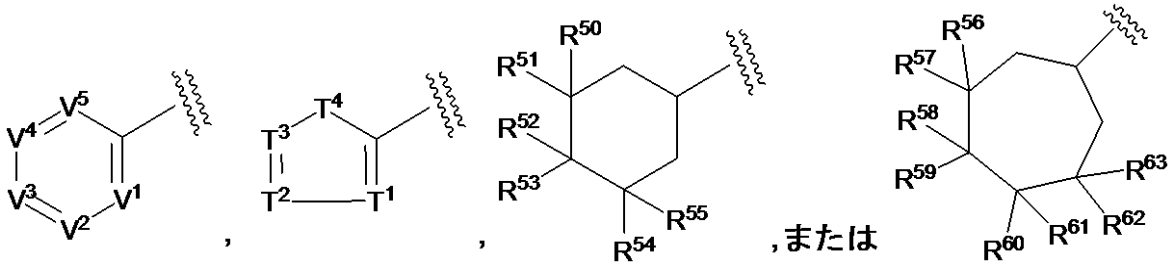
（ｆ）：$=N-C(R^{10a})=C(R^{10b})-C(R^{10c})=N-$；

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

（ｈ）：$=C(H)-N=C(R^{10b})-N=C(H)-$；

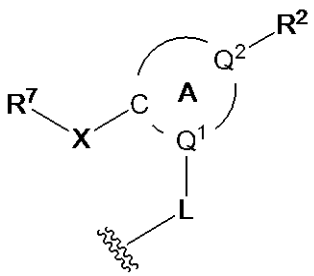
R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^{10a}およびR^{10b}、もしくはR^{10b}およびR^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環

、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい。ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する。）で示される基；
－Ｌ^{1}－は、－ＣＲ^{9c}Ｒ^{9d}－；
－Ｌ^{2}－は、－ＣＲ^{9a}Ｒ^{9b}－；
Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{9c}およびＲ^{9d}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；
Ｒ^{6}は、
【化３】

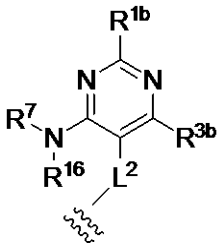


（式中、＝Ｖ^{1}－Ｖ^{2}＝Ｖ^{3}－Ｖ^{4}＝Ｖ^{5}－は、以下の（ｉ）～（ｐ）から選択されるいずれかの基：
（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｎ－；
（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、
（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{A}およびＲ^{B}、もしくはＲ^{B}およびＲ^{C}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し；
＝Ｔ^{1}－Ｔ^{2}＝Ｔ^{3}－Ｔ^{4}－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：
（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｓ－；
（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｏ－；
（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｓ－；および

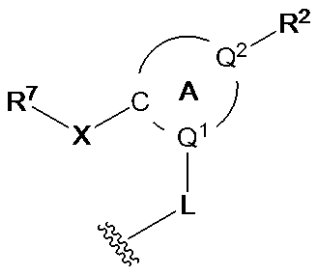
（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｏ－；
Ｒ^{D}およびＲ^{E}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{A}およびＲ^{B}、もしくはＲ^{B}およびＲ^{C}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；
Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基］で示される化合物（ただし、
（ｉ）
【化４】



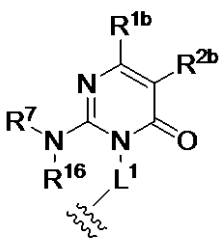
で示される基が



であり、Ｒ^{16}が水素であり、
（α）Ｒ^{1b}が置換もしくは非置換のフェニルで置換されたアミノであり、Ｒ^{3b}がメチルである化合物、もしくは
（β）Ｒ^{1b}がメチルチオであり、Ｒ^{3b}がクロロである化合物、
（ｉｉ）
【化５】

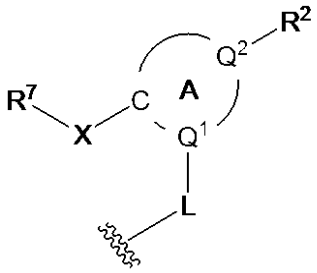


で示される基が

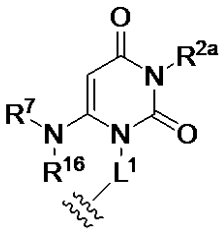


であり、Ｒ^{16}が水素であり、

（α）R^{1b}が非置換アルキルであり、R^{2b}が置換もしくは非置換のアリールメチルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールメチルである化合物、もしくは
（β）R^{1b}がトリフルオロメチルであり、R^{2b}が水素である化合物、
（ｉｖ）
【化６】



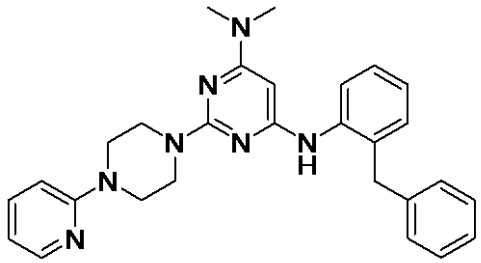
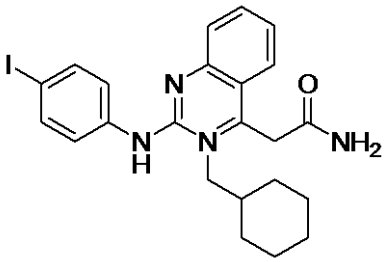
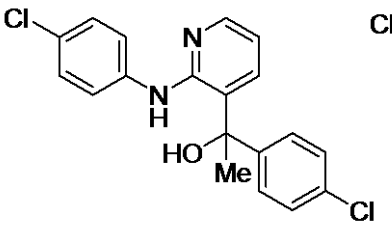
で示される基が



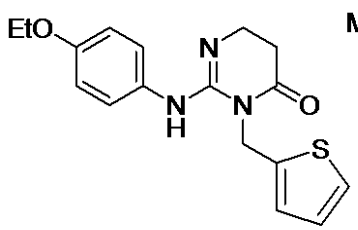
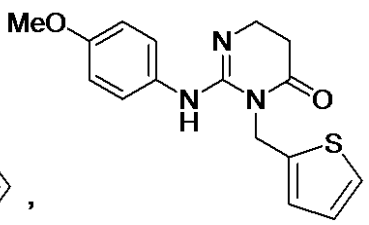
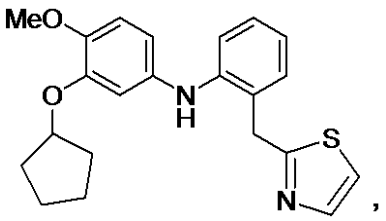
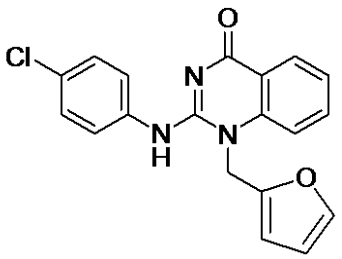
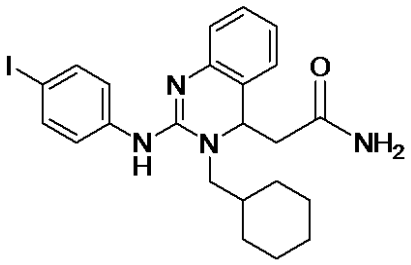
であり、R^{16}が水素であり、
（α）R^{2a}が水素であり、R^{7}がｎ－オクチルで置換されたフェニルである化合物、もしくは、
（β）R^{2a}がメチルであり、R^{6}がメチルスルホニルで置換されたフェニルである化合物、
および

（ｖ）
R^{7}が－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｍｅ）ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＭｅで置換されたフェニルである化合物、
（ｖｉ）
環Ａがベンゼン環であり、R^{6}が２，６－ジ－tert－ブチル４－ヒドロキシフェニルである化合物、ならびに
（ｖｉｉ）

【化７】


,

,

,

【化８】

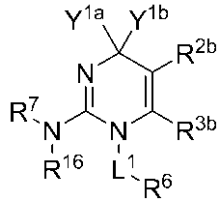
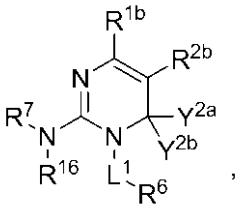
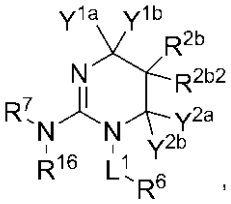
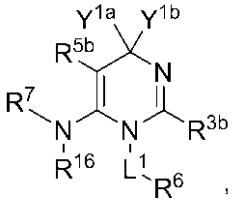
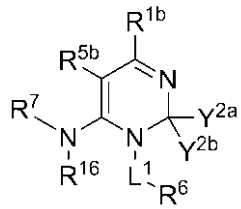
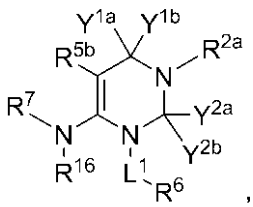
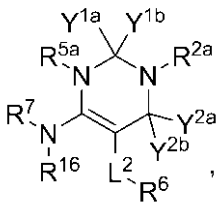
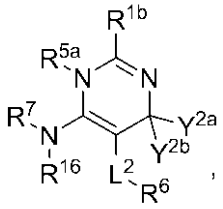
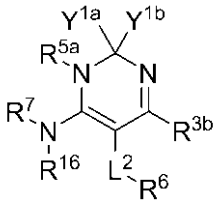
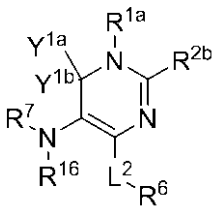




および


（式中、Ｍｅはメチル、Ｅｔはエチル、Ａｃはアセチルを示す）
を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項２】

式：

【化９】

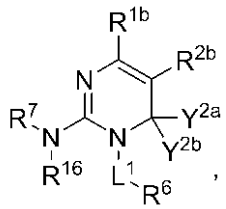
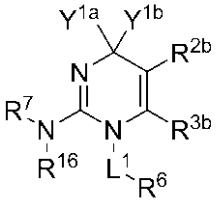
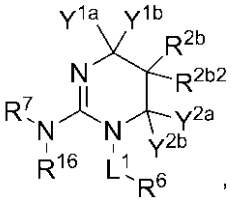
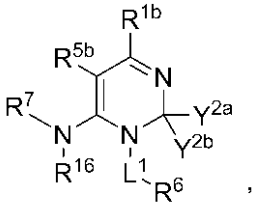
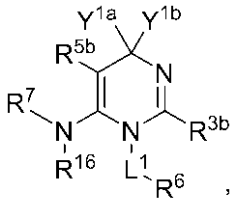
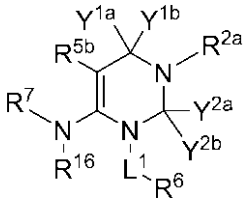
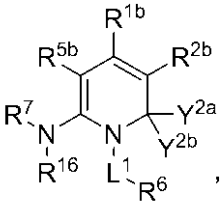
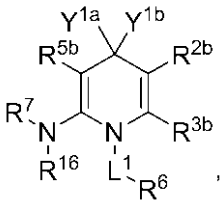
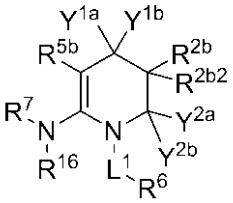









または


（式中、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ１６、Ｌ１、Ｌ２、Ｙ１ａ、Ｙ１ｂ、Ｙ２ａ、Ｙ２ｂ、Ｒ１ｂ、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、Ｒ２ｂ２、Ｒ３ｂ、Ｒ５ａ、およびＲ５ｂは、請求項１と同意義）で示される、請求項１に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項３】

式：

【化１０】

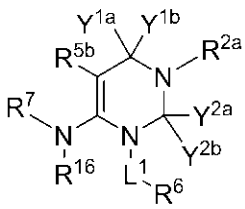
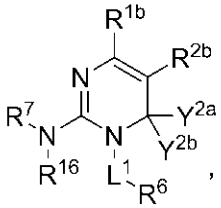
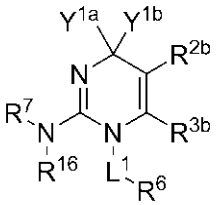
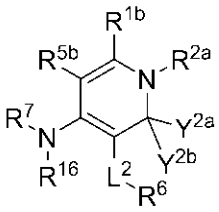
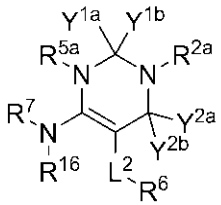

,

,

,

,

,

,

,

,
または


（式中、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ１６、Ｌ１、Ｙ１ａ、Ｙ１ｂ、Ｙ２ａ、Ｙ２ｂ、Ｒ１ｂ、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、Ｒ２ｂ２、Ｒ３ｂ、およびＲ５ｂは、請求項１と同意義）で示される、請求項１に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項４】

式：

【化１１】

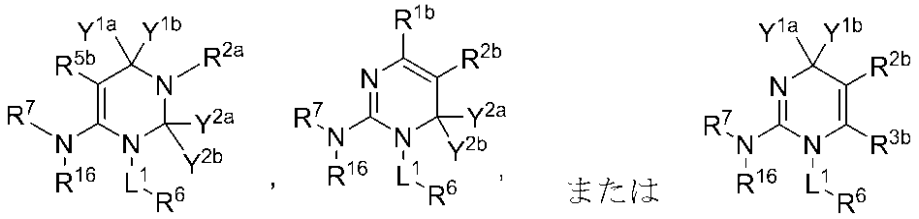

,

,

,

,
または


（式中、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ１６、Ｌ１、Ｌ２、Ｙ１ａ、Ｙ１ｂ、Ｙ２ａ、Ｙ２ｂ、Ｒ１ｂ、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、Ｒ３ｂ、Ｒ５ａ、およびＲ５ｂは、請求項１と同意義）で示される、請求項１に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項５】

式：

【化１２】

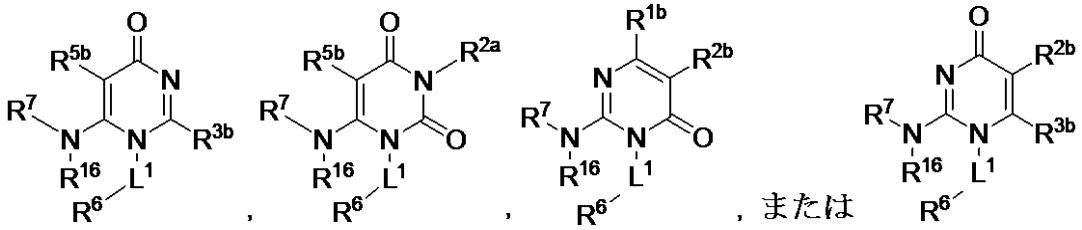


（式中、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ１６、Ｌ１、Ｙ１ａ、Ｙ１ｂ、Ｙ２ａ、Ｙ２ｂ、Ｒ１ｂ、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、Ｒ３ｂ、およびＲ５ｂは、請求項１と同意義）で示される、請求項１に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項６】

式：

【化１３】



（式中、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ１６、Ｌ１、Ｒ１ｂ、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、Ｒ３ｂ、およびＲ５ｂは、請求項１と同意義）で示される、請求項１に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項７】

Ｒ１０ａおよびＲ１０ｃが、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキルであり；

Ｒ１０ｂが、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、ただし、（ｄ）および（ｇ）で示される基において、Ｒ１０ａおよびＲ１０ｃのどちらか一方はハロゲンまたはハロアルキルであり；または

Ｒ１０ａおよびＲ１０ｂ、もしくはＲ１０ｂおよびＲ１０ｃが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成する、請求項１～６のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項８】

Ｙ１ａとＹ１ｂ、Ｙ２ａとＹ２ｂが、それぞれ独立して、一緒になってオキソを形成する、請求項１～５に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項９】

Ｒ１６が、水素である、請求項１～８のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１０】

Ｑ２が、炭素原子；Ｒ２、Ｒ２ｂ、またはＲ２ｂ２が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ８ａＲ８ｂ）ｎ－Ｒ９（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ９は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基

、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基である、請求項１～９のいずれかに記載の化合物。

【請求項１１】

Ｑ^{2}が、窒素原子；Ｒ^{2}またはＲ^{2a}が、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍおよびＲ^{9}は、請求項１０と同意義）で示される基である、請求項１～８のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物）。

【請求項１２】

Ｒ^{A}、Ｒ^{B}、Ｒ^{C}、Ｒ^{D}、Ｒ^{E}、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１３】

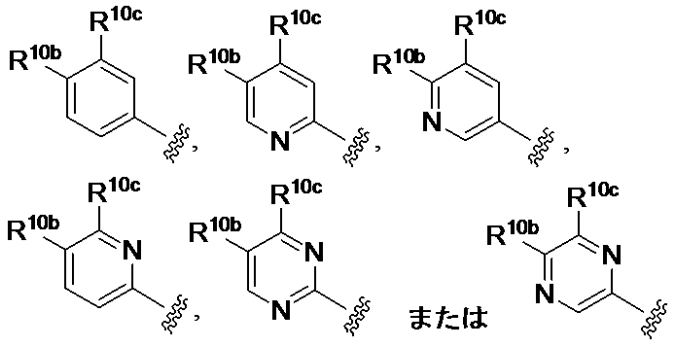
Ｒ^{6}が、フェニル、チエニル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルであり；Ｒ^{A}、Ｒ^{B}、Ｒ^{C}、Ｒ^{D}、Ｒ^{E}、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、請求項１２に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１４】

Ｒ^{7}が、

式：

【化１４】



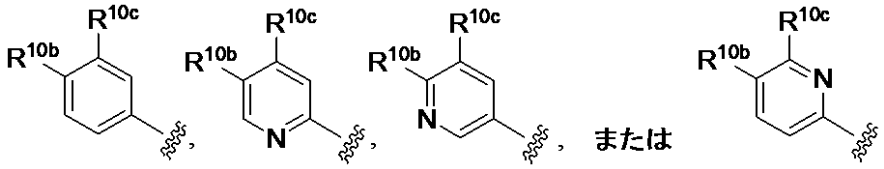
（式中、Ｒ^{10b}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ；Ｒ^{10c}は、水素、ハロゲン、またはハロアルキル；または、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}が、隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよい）で示される基である、請求項１～１３いずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１５】

Ｒ^{7}が、

式：

【化１５】



（式中、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}は請求項１３と同意義）で示される基である、請求項１～１４のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１６】

請求項１～１５のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、Ｐ２Ｘ受容体、特にＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体が関与する疾患または状態を治療するのに有用な化合物、および該化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

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

【０００３】

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

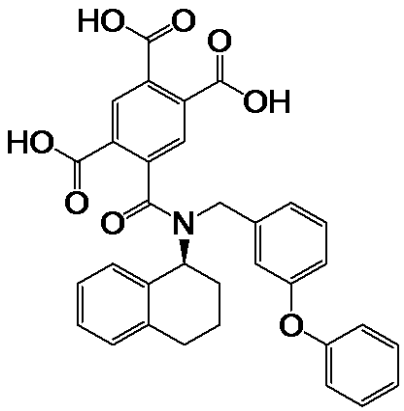
【０００４】

ＡＴＰが痛みを引き起こすことは既に知られており、さらにＰ２Ｘ$_3$のノックアウトやノックダウン技術を用いた研究により、Ｐ２Ｘ$_3$受容体は慢性疼痛の伝達に関与していることが示された。Ｐ２Ｘ$_3$受容体は末梢感覚神経特異的に発現し、ホモ複合体またはＰ２Ｘ$_2$とのヘテロ複合体（Ｐ２Ｘ$_{2/3}$）を形成する。（非特許文献１）

【０００５】

その後、Ｐ２Ｘ$_3$およびＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体に特異的な拮抗剤としてＡ－３１７４９１と称する化合物が報告された。Ａ－３１７４９１は、次式：

【化１】



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

【０００６】

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

特許文献８、９、１０および１１には、本発明化合物と類似の構造を有する化合物が記載されているが、鎮痛作用および$P2X_3$または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用については記載されていない。また、非特許文献８には、本発明化合物と類似の構造を有し、鎮痛活性を示す化合物が記載されているが、$P2X_3$または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用については記載されていない。特許文献１２および特許文献１３には、$P2X_3$受容体拮抗作用を有する化合物が記載されているが、本発明化合物とは構造が異なる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】国際公開第０２／０９４７６７号明細書
【特許文献２】国際公開第２００５／０９５３５９号明細書
【特許文献３】米国特許出願公開第２００７００３７９７４号明細書
【特許文献４】米国特許出願公開第２００７００４９７５８号明細書
【特許文献５】米国特許出願公開第２００７００４９６１０号明細書
【特許文献６】米国特許出願公開第２００７００４９６０９号明細書
【特許文献７】米国特許出願公開第２００７００４９５３４号明細書
【特許文献８】特開平１２－０７２７５７号公報
【特許文献９】国際公開第２００６／１０４７１３号明細書
【特許文献１０】国際公開第２００６／１０４７１５号明細書
【特許文献１１】国際公開第２００６／１０２１１２号明細書
【特許文献１２】国際公開第２０１０／０５１１８８号明細書
【特許文献１３】国際公開代２０１０／０９２９６６号明細書

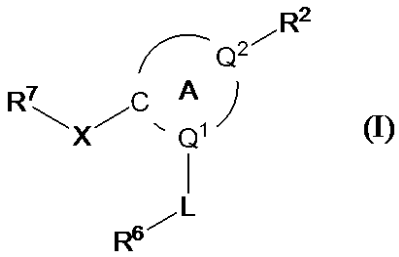
【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】Neuroscientist 2005年、第11巻、p.345-356
【非特許文献２】J. Physiol. 567.2 2005年 p.621-639
【非特許文献３】Expert Opin. Ther. Patens 2006年 16巻、8号、p.113-1127

【非特許文献４】J. Physiology 2003年, 554巻、2号、p.301-308
【非特許文献５】J. Physiology 2003年, 553巻、3号、p.683-694
【非特許文献６】Pflungers Arch Eur J physiol 2006年、p.452, 513-537
【非特許文献７】PNAS 2002年、99巻、26号、p.17179-17184
【非特許文献８】Journal of Medicinal Chemistry 2008年、51巻、23号、p.7635-7639

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
本発明は、新規なＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する化合物または医薬組成物を提供する。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体に特異的に結合し、拮抗作用を示す新規化合物または医薬組成物を見出し、以下に記載する発明を完成した。
【００１１】
本発明は例えば、以下の項目に関する。
（１α）
式（Ｉ）：
【化２】

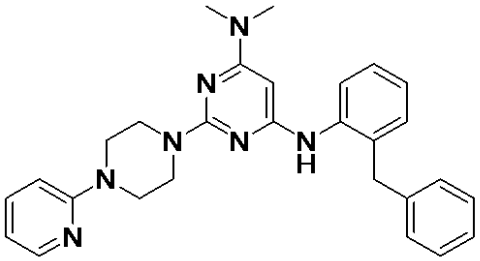


(I)

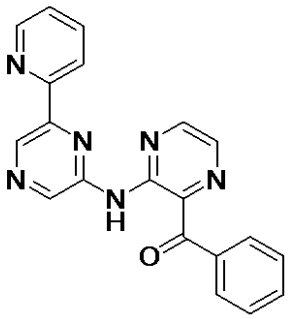
［式中、
環Ａは、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルカン、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルケン、置換もしくは非置換の５～７員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、もしくは、置換もしくは非置換の５員もしくは６員芳香族複素環、または、
置換もしくは非置換の５～７員シクロアルカン、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルケン、置換もしくは非置換の５～７員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、および、置換もしくは非置換の５員もしくは６員芳香族複素環から選択される２個の環が縮合した環、ただし、環Ａがトリアジン環である場合を除く；
Ｃは、炭素原子；
－Ｘ－は、－Ｎ（Ｒ^{16}）－、－Ｏ－、－Ｓ－、または－（ＣＲ^{16a}Ｒ^{16b}）－；
Ｒ^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；
Ｒ^{16a}およびＲ^{16b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；
Ｒ^{7}は、置換もしくは非置換の５員もしくは６員ヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の６～１０員アリール；
Ｑ^{1}およびＱ^{2}は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子；
Ｑ^{1}が炭素原子の時、－Ｌ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{8}）－または－（ＣＲ^{9c}Ｒ^{9d}）ｎ^{1}－；
Ｑ^{1}が窒素原子の時、－Ｌ－は、－（ＣＲ^{9a}Ｒ^{9b}）ｎ^{1}－；
Ｒ^{8}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置

換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；
R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}およびR^{9d}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、もしくは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または、同一の炭素原子と結合するR^{9c}とR^{9d}、および／もしくは、同一の炭素原子と結合するR^{9a}とR^{9b}が一緒になってオキソもしくはチオキソを形成してもよく；
n^1は、１～４の整数；
R^6は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリール；
R^2は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ]で示される化合物（ただし、

【化３】



および



を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（２α）
環Ａが、置換もしくは非置換のシクロヘキサン環、置換もしくは非置換のシクロヘキサジエン環、置換もしくは非置換のシクロヘキセン環、置換もしくは非置換のベンゼン環、置換もしくは非置換のピリジン環、置換もしくは非置換のジヒドロピリジン環、置換もしくは非置換のテトラヒドロピリジン環、置換もしくは非置換のピリミジン環、置換もしくは非置換のジヒドロピリミジン環、置換もしくは非置換のテトラヒドロピリミジン環、置換もしくは非置換のヘキサヒドロピリミジン環、置換もしくは非置換のピペリジン環、置換もしくは非置換のピペラジン環、置換もしくは非置換のピラジン環、置換もしくは非置

換のジヒドロピラジン環、置換もしくは非置換のテトラヒドロピラジン環、置換もしくは非置換のピリダジン環、置換もしくは非置換のジヒドロピリダジン環、置換もしくは非置換のテトラヒドロピリダジン環、置換もしくは非置換のインデン環、置換もしくは非置換のベンゾフラン環、置換もしくは非置換のベンゾフラン環、置換もしくは非置換のベンゾ（ｂ）チオフェン環、置換もしくは非置換のベンゾ（ｃ）チオフェン環、置換もしくは非置換のインドリン環、置換もしくは非置換のインドール環、置換もしくは非置換のベンズイミダゾール環、置換もしくは非置換のシクロペンタ［ｂ］ピリジン環、置換もしくは非置換の１Ｈ－インダゾール環、置換もしくは非置換のベンズイソキサゾール環、置換もしくは非置換のベンズオキサゾール環、置換もしくは非置換の２，１－ベンズイソキサゾール環、置換もしくは非置換のベンズチアゾール環、置換もしくは非置換のナフタレン環、置換もしくは非置換の１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン環、置換もしくは非置換の３Ｈ－２－ベンゾピラン環、置換もしくは非置換のキノリン環、置換もしくは非置換のイソキノリン環、置換もしくは非置換のキナゾリン環、置換もしくは非置換のキノキサリン環、置換もしくは非置換の１，８－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，７－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，６－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，５－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の２Ｈ－１，３－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の１Ｈ－２，３－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の４Ｈ－３，１－ベンズオキサジン環、または置換もしくは非置換の４Ｈ－１，４－ベンズオキサジン環である、上記（１α）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（３α）

環Ａが、置換もしくは非置換のベンゼン環、置換もしくは非置換のジヒドロピリジン環、置換もしくは非置換のジヒドロピリミジン環、置換もしくは非置換のテトラヒドロピリミジン環、置換もしくは非置換のオキサゾール環、置換もしくは非置換のピリダジン環、または置換もしくは非置換のピラゾール環である、上記（１α）または（２α）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（４α）

環Ａが、置換もしくは非置換のインデン環、置換もしくは非置換のベンゾフラン環、置換もしくは非置換のイソベンゾフラン環、置換もしくは非置換のベンゾ（ｂ）チオフェン環、置換もしくは非置換のベンゾ（ｃ）チオフェン環、置換もしくは非置換のインドリン環、置換もしくは非置換のインドール環、置換もしくは非置換のベンズイミダゾール環、置換もしくは非置換のシクロペンタ［ｂ］ピリジン環、置換もしくは非置換の１Ｈ－インダゾール環、置換もしくは非置換のベンズイソキサゾール環、置換もしくは非置換のベンズオキサゾール環、置換もしくは非置換の２，１－ベンズイソキサゾール環、置換もしくは非置換のベンズチアゾール環、置換もしくは非置換のナフタレン環、置換もしくは非置換の１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン環、置換もしくは非置換の３Ｈ－２－ベンゾピラン環、置換もしくは非置換のキノリン環、置換もしくは非置換のイソキノリン環、置換もしくは非置換のキナゾリン環、置換もしくは非置換のキノキサリン環、置換もしくは非置換の１，８－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，７－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，６－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，５－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の２Ｈ－１，３－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の１Ｈ－２，３－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の４Ｈ－３，１－ベンズオキサジン環、または置換もしくは非置換の４Ｈ－１，４－ベンズオキサジン環である、上記（１α）または（２α）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（５α）

環Ａが、オキソまたはチオキソで置換されていてもよい環である、上記（１α）～（４

α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（６α）

－Ｘ－が、－Ｎ（Ｒ^{16}）－であり；Ｒ^{16}が、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシルである、上記（１α）～（５α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（７α）

－Ｘ－が、－ＮＨ－であり；Ｒ^{7}が、置換もしくは非置換の６員ヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のフェニルであり；および－Ｌ－が、－（ＣＲ^{9a}Ｒ^{9b}）－（式中、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は、上記（１α）と同意義）である、上記（１α）～（６α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（８α）

Ｑ^{2}が、炭素原子；Ｒ^{2}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^9（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^9（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基である、上記（１α）～（７α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

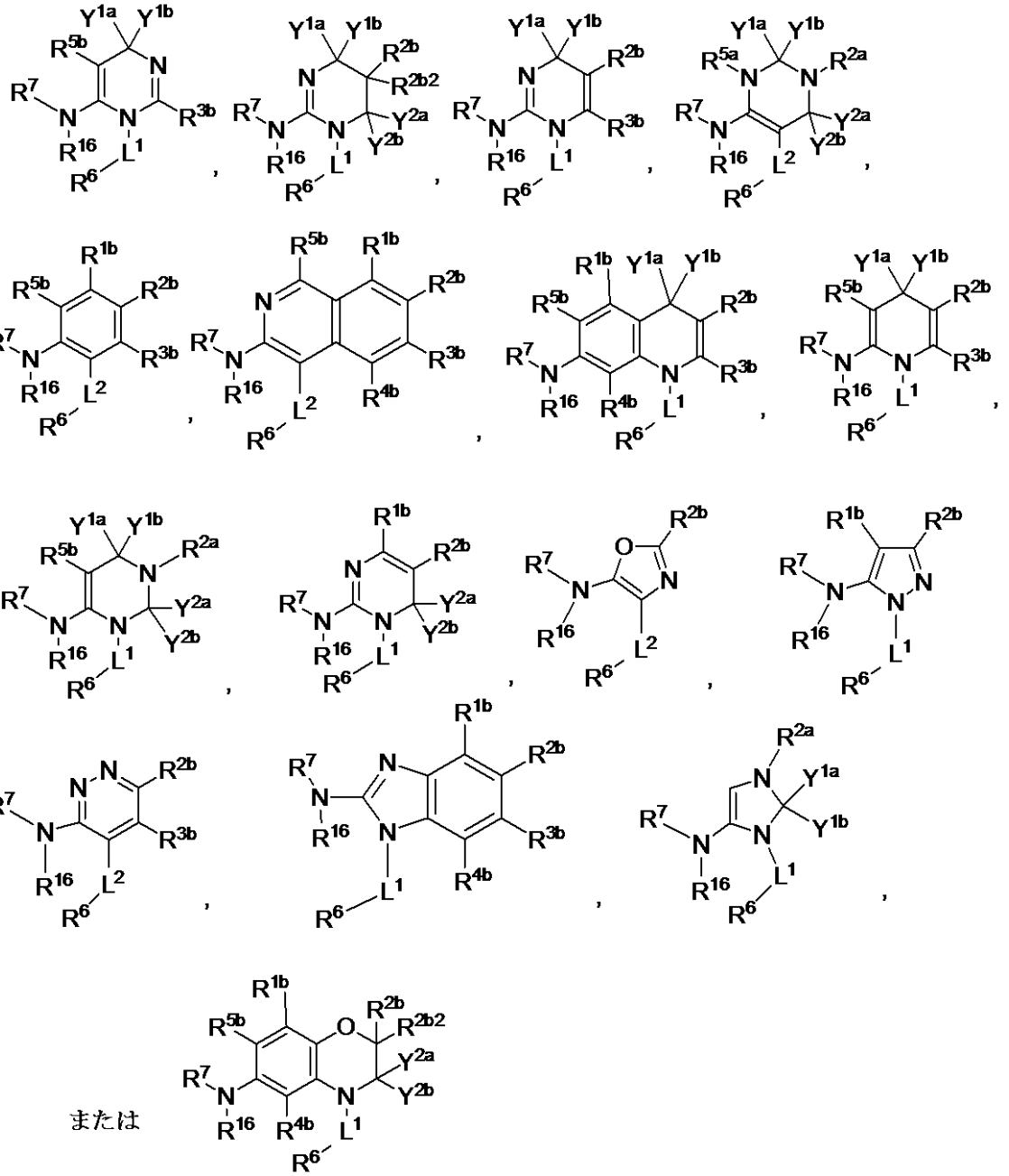
（９α）

Ｑ^{2}が、窒素原子；Ｒ^{2}が、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^9（式中、Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}、ｍおよびＲ^{9}は、上記（８α）と同意義）で示される基である、上記（１α）～（７α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（１０α）

式：

【化４】



または

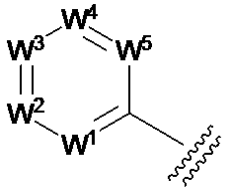
［式中、
Y^{1a}、Y^{1b}、Y^{2a}、Y^{2b}、R^{1b}、R^{2b}、R^{2b2}、R^{3b}、R^{4b}およびR^{5b}は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ

カルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、もしくは、置換もしくは非置換のアミノ、または、Y^{1a}とY^{1b}、およびY^{2a}とY^{2b}が一緒になって、オキソまたはチオキソを形成してもよく；

R^{2a}およびR^{5a}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、もしくは、置換もしくは非置換のスルファモイル；

R^{7}は、式：

【化５】



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

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

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

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

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

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

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

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

（ｈ）：$=C(H)-N=C(R^{10b})-N=C(H)-$；

R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^{10a}およびR^{10b}、も

しくはR^{10b}およびR^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい）で示される基；

R^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、または置換もしくは非置換のアルキニル；

L^{1}は、－CR^{9a}R^{9b}－；

L^{2}は、－CR^{9c}R^{9d}－；

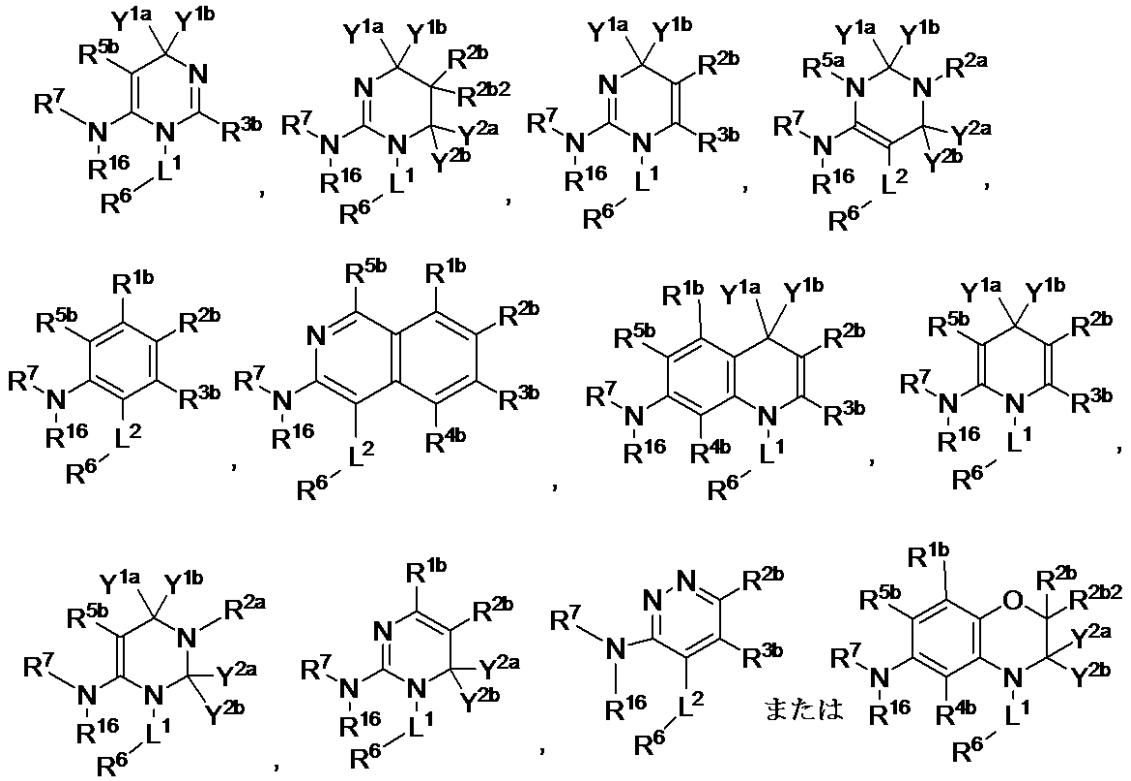
R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}およびR^{9d}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；

R^{6}は、上記（１α）と同意義］で示される、上記（１α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（１１α）

式：

【化６】

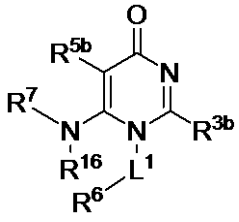
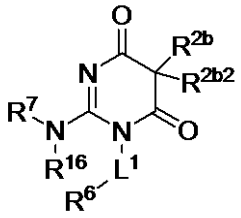
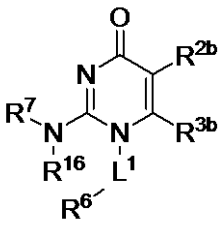
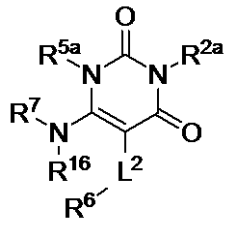
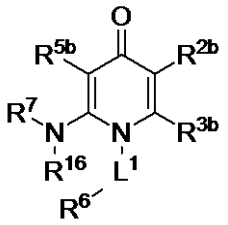
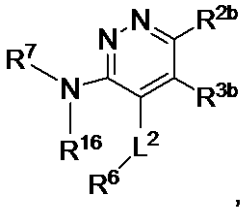
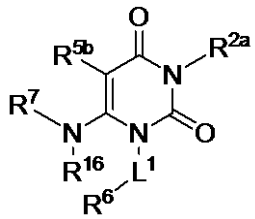
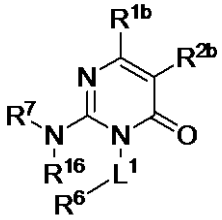


（式中、Y^{1a}、Y^{1b}、Y^{2a}、Y^{2b}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2b2}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^6、R^7、R^{16}、L^1、およびL^{2}は、上記（１０α）と同意義）で示される、上記（１０α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（１２α）

式：

【化７】

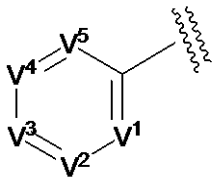
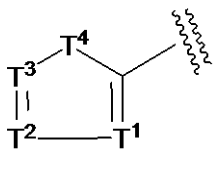
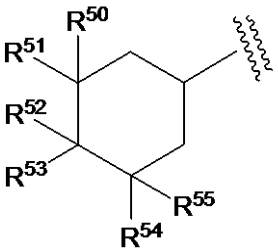
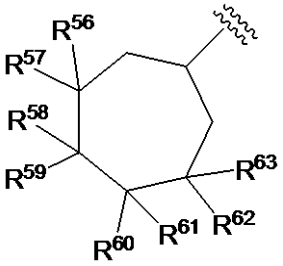







または


（式中、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{2b2}、Ｒ^{3b}、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{16}、Ｌ^{1}およびＬ^{2}は、上記（１０α）と同意義）で示される、上記（１０α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（１３α）

Ｒ^{6}が、

【化８】




,または


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

（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｎ－；

（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、

（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキ

ルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

＝T^1－T^2＝T^3－T^4－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：

（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｓ－；

（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｏ－；

（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｓ－；および

（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｏ－；

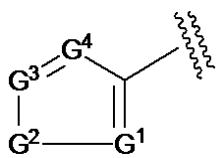
R^DおよびR^Eは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基である、上記（１α）～（１２α）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（１３Ａ）

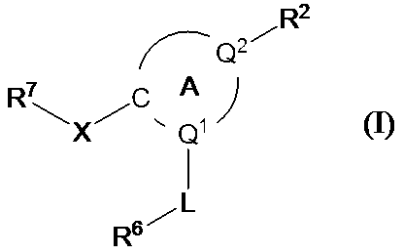
R^6が、

【化９】



（式中、

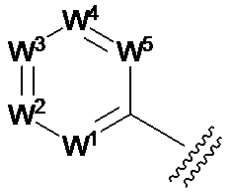
＝Ｇ^{1}－Ｇ^{2}－Ｇ^{3}＝Ｇ^{4}－は、以下の（ｕ）～（ｘ）から選択されるいずれかの基：
（ｕ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｓ－Ｃ（Ｒ^{Ｆ}）－Ｃ（Ｈ）－；
（ｖ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｏ－Ｃ（Ｒ^{Ｆ}）－Ｃ（Ｈ）－；
（ｗ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｓ－Ｃ（Ｒ^{Ｆ}）＝Ｎ－；および
（ｘ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｏ－Ｃ（Ｒ^{Ｆ}）＝Ｎ－；
Ｒ^{Ｆ}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）で示される基である、上記（１α）～（１２α）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（１４Ａ）
式（Ｉ）：
【化１０】



(I)

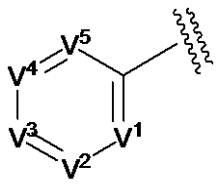
[式中、
環Ａは、置換もしくは非置換のシクロヘキサン環、置換もしくは非置換のシクロヘキセン環、置換もしくは非置換の６員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、もしくは、置換もしくは非置換６員芳香族複素環、または、
上記のいずれかの環が、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルカン、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルケン、置換もしくは非置換の５～７員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、および、置換もしくは非置換の５員もしくは６員芳香族複素環から選択される１つの環と縮合した環、ただし、環Ａがトリアジン環である場合を除く；
Ｃは、炭素原子；
－Ｘ－は、－Ｎ（Ｒ^{16}）－；
Ｒ^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、または置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；
Ｒ^{7}は、式：

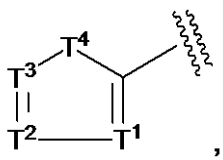
【化１１】

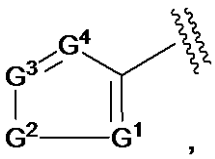


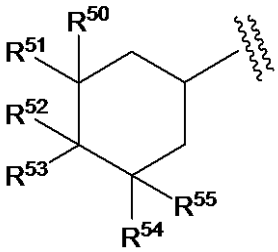
（式中、＝Ｗ^{1}－Ｗ^{2}＝Ｗ^{3}－Ｗ^{4}＝Ｗ^{5}－は、以下の（ａ）～（ｈ）から選択されるいずれかの基：
（ａ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｂ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｃ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｄ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｅ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｆ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｎ－；
（ｇ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、
（ｈ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}、もしくはＲ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい。ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する。ここで、「（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する」とは、（ａ）、（ｂ）および（ｆ）で示される基において、Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}のいずれか一つは水素ではなく、（ｃ）で示される基において、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}のどちらか一方は水素ではなく、（ｄ）および（ｇ）で示される基において、Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}のどちらか一方は水素ではなく、（ｅ）で示される基において、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}のどちらか一方は水素ではなく、（ｈ）で示される基において、Ｒ^{10b}は水素ではないことを意味する。）で示される基；
Ｑ^{1}およびＱ^{2}は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子；
Ｑ^{1}が、炭素原子の場合、－Ｌ－は、－ＣＲ^{9a}Ｒ^{9b}－；
Ｑ^{1}が窒素原子の場合、－Ｌ－は、－ＣＲ^{9c}Ｒ^{9d}－；
Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{9c}およびＲ^{9d}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；
Ｒ^{6}は、

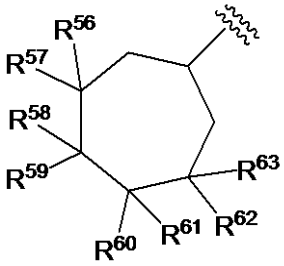
【化１２】



，


，


，


，


，または

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

（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｎ－；

（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、

（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{Ａ}、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}、もしくはＲ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し、ここで、「（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し」とは、（ｉ）、（ｊ）および（ｎ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}のいずれか一つは水素ではなく、（ｋ）で示される基において、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｌ）および（ｏ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｃ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｍ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｐ）で示される基において、Ｒ^{Ｂ}は水素ではないことを意味し；

＝Ｔ^{1}－Ｔ^{2}＝Ｔ^{3}－Ｔ^{4}－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：

（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；

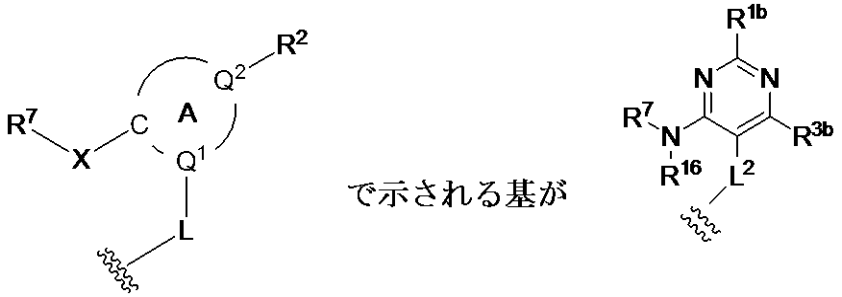
（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；

（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｓ－；および
（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｏ－；
Ｒ^{D}およびＲ^{E}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{A}およびＲ^{B}、もしくはＲ^{B}およびＲ^{C}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；
＝Ｇ^{1}－Ｇ^{2}－Ｇ^{3}＝Ｇ^{4}－は、以下の（ｕ）～（ｘ）から選択されるいずれかの基：
（ｕ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｓ－Ｃ（Ｒ^{F}）－Ｃ（Ｈ）－；
（ｖ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｏ－Ｃ（Ｒ^{F}）－Ｃ（Ｈ）－；
（ｗ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｓ－Ｃ（Ｒ^{F}）＝Ｎ－；および
（ｘ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｏ－Ｃ（Ｒ^{F}）＝Ｎ－；
Ｒ^{F}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）で示される基；
Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基；
Ｒ^{2}は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置

換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ］で示される化合物（ただし、

（ｉ）

【化１３】



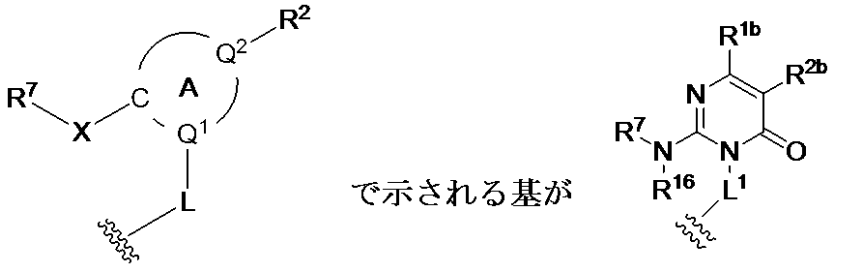
であり、Ｒ１６が水素であり、

（α）Ｒ１ｂが置換もしくは非置換のフェニルで置換されたアミノであり、Ｒ３ｂがメチルである化合物、もしくは

（β）Ｒ１ｂがメチルチオであり、Ｒ３ｂがクロロである化合物、

（ｉｉ）

【化１４】



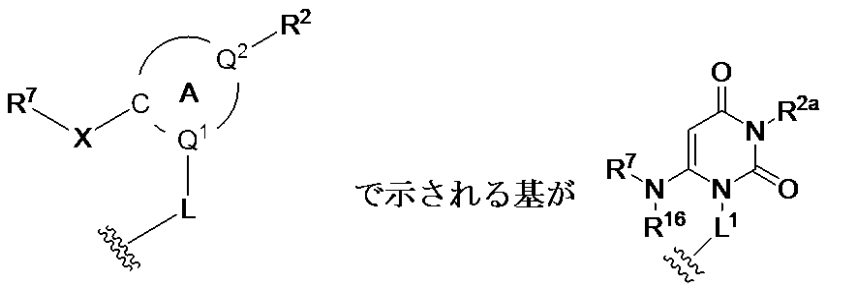
であり、Ｒ１６が水素であり、

（α）Ｒ１ｂが非置換アルキルであり、Ｒ２ｂが置換もしくは非置換のアリールメチルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールメチルである化合物、もしくは

（β）Ｒ１ｂがトリフルオロメチルであり、Ｒ２ｂが水素である化合物、

（ｉｖ）

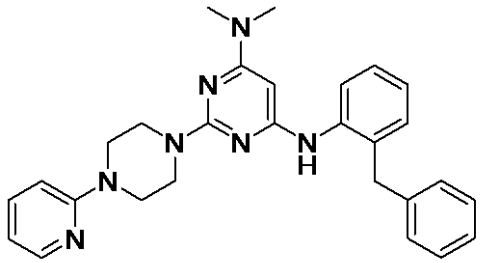
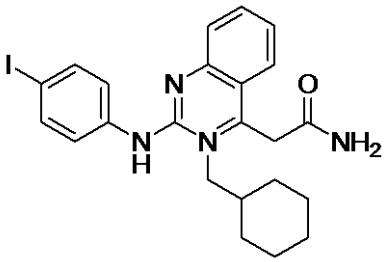
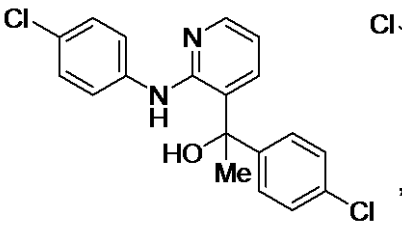
【化１５】



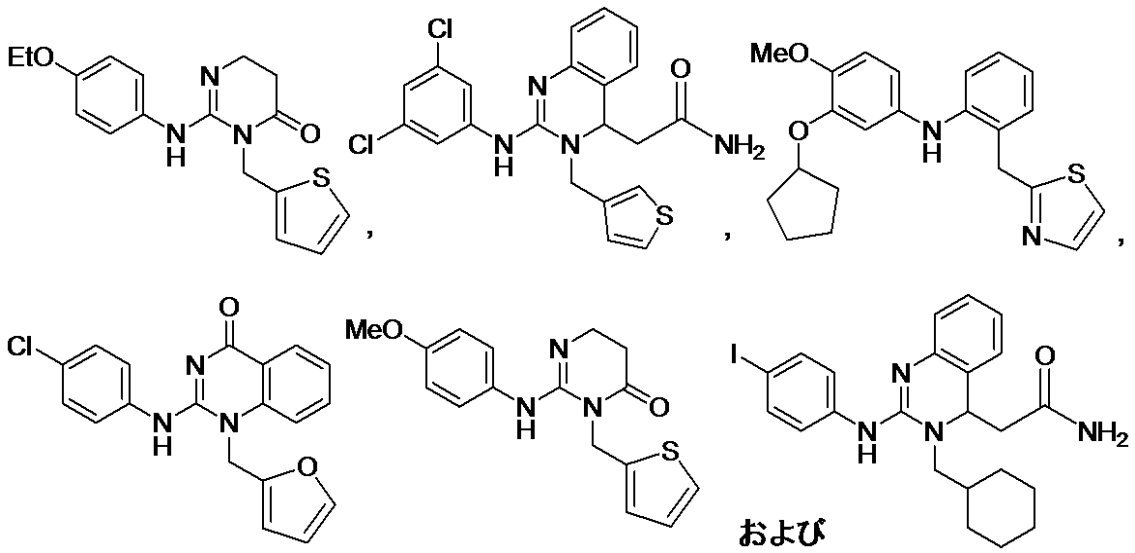
であり、Ｒ１６が水素であり、

（α）R^{2a}が水素であり、R^{7}がｎ－オクチルで置換されたフェニルである化合物、もしくは、
（β）R^{2a}がメチルであり、R^{6}がメチルスルホニルで置換されたフェニルである化合物、
および
（ｖ）
R^{7}が－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｍｅ）ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＭｅで置換されたフェニルである化合物、
（ｖｉ）
環Ａがベンゼン環であり、R^{6}が２，６－ジ－tert－ブチル４－ヒドロキシフェニルである化合物、ならびに
（ｖｉｉ）

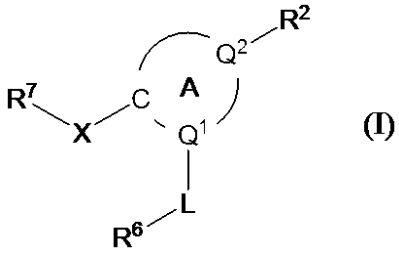
【化１６】


,

,

,

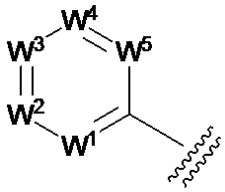
【化１７】



（式中、Ｍｅはメチル、Ｅｔはエチル、Ａｃはアセチルを示す）
を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
（１４α）
式（Ｉ）：
【化１８】



[式中、
環Ａは、置換もしくは非置換のシクロヘキサン環、置換もしくは非置換のシクロヘキセン環、置換もしくは非置換の６員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、もしくは、置換もしくは非置換６員芳香族複素環、または、
上記のいずれかの環が、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルカン、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルケン、置換もしくは非置換の５～７員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、および、置換もしくは非置換の５員もしくは６員芳香族複素環から選択される１つの環と縮合した環、ただし、環Ａがトリアジン環である場合を除く；
Ｃは、炭素原子；
－Ｘ－は、－Ｎ（Ｒ^{16}）－；
Ｒ^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、または置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；
Ｒ^{7}は、式：
【化１９】



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

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

Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}、もしくはＲ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい。ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する。ここで、「（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する」とは、（ａ）、（ｂ）および（ｆ）で示される基において、Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}のいずれか一つは水素ではなく、（ｃ）で示される基において、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}のどちらか一方は水素ではなく、（ｄ）および（ｇ）で示される基において、Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}のどちらか一方は水素ではなく、（ｅ）で示される基において、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}のどちらか一方は水素ではなく、（ｈ）で示される基において、Ｒ^{10b}は水素ではないことを意味する。）で示される基；

Ｑ^{1}およびＱ^{2}は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子；

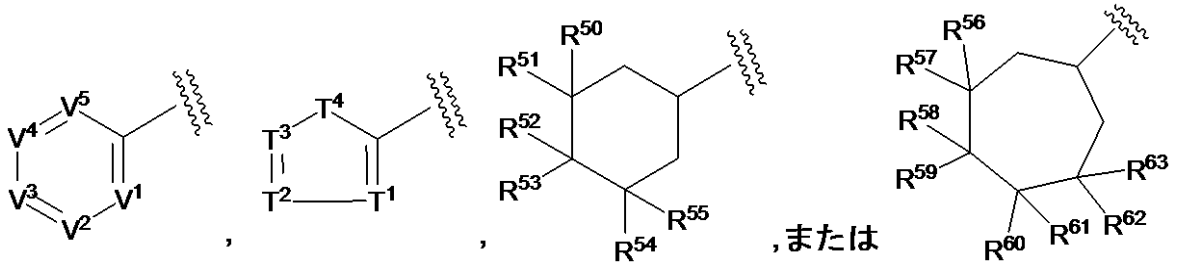
Ｑ^{1}が、炭素原子の場合、－Ｌ－は、－ＣＲ^{9a}Ｒ^{9b}－；

Ｑ^{1}が窒素原子の場合、－Ｌ－は、－ＣＲ^{9c}Ｒ^{9d}－；

Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{9c}およびＲ^{9d}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；

Ｒ^{6}は、

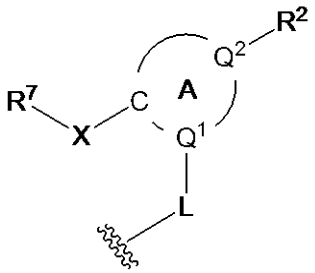
【化２０】



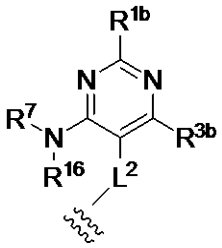
（式中、＝Ｖ^{1}－Ｖ^{2}＝Ｖ^{3}－Ｖ^{4}＝Ｖ^{5}－は、以下の（ｉ）～（ｐ）から選択されるい

ずれかの基：
（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｎ－；
（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、
（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
Ｒ^{Ａ}、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}、もしくはＲ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し、ここで、「（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し」とは、（ｉ）、（ｊ）および（ｎ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}のいずれか一つは水素ではなく、（ｋ）で示される基において、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｌ）および（ｏ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｃ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｍ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｐ）で示される基において、Ｒ^{Ｂ}は水素ではないことを意味する；
＝Ｔ^{1}－Ｔ^{2}＝Ｔ^{3}－Ｔ^{4}－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：
（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；
（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；および
（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
Ｒ^{Ｄ}およびＲ^{Ｅ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは

非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；
R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基；
R^2は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ］で示される化合物（ただし、
（ｉ）
【化２１】

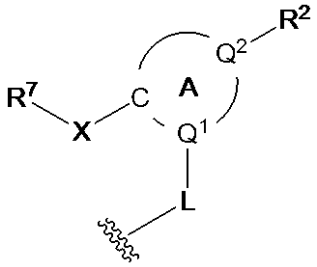


で示される基が

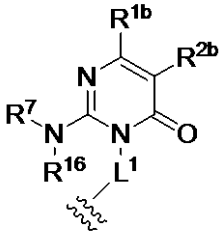


であり、R^{16}が水素であり、
（α）R^{1b}が置換もしくは非置換のフェニルで置換されたアミノであり、R^{3b}がメチルである化合物、もしくは
（β）R^{1b}がメチルチオであり、R^{3b}がクロロである化合物、
（ｉｉ）

【化２２】



で示される基が



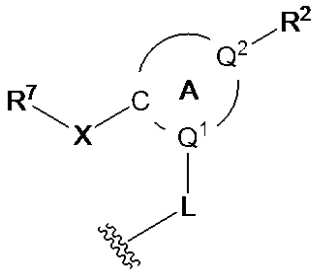
であり、Ｒ^{16}が水素であり、

（α）Ｒ^{1b}が非置換アルキルであり、Ｒ^{2b}が置換もしくは非置換のアリールメチルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールメチルである化合物、もしくは

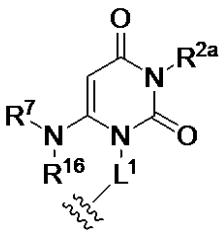
（β）Ｒ^{1b}がトリフルオロメチルであり、Ｒ^{2b}が水素である化合物、

（ｉｖ）

【化２３】



で示される基が



であり、Ｒ^{16}が水素であり、

（α）Ｒ^{2a}が水素であり、Ｒ^{7}がｎ－オクチルで置換されたフェニルである化合物、もしくは、

（β）Ｒ^{2a}がメチルであり、Ｒ^{6}がメチルスルホニルで置換されたフェニルである化合物、

および

（ｖ）

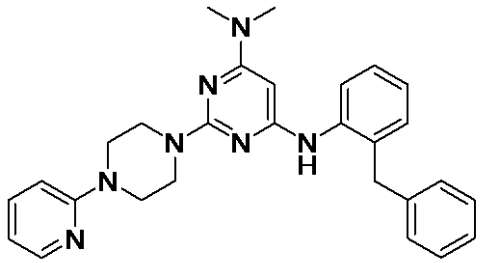
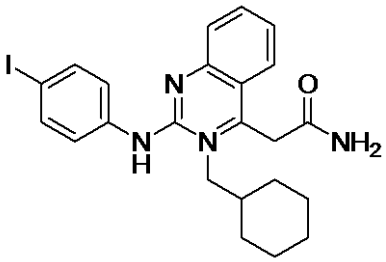
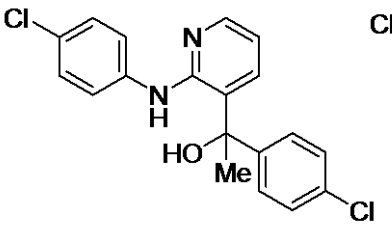
Ｒ^{7}が－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｍｅ）ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＭｅで置換されたフェニルである化合物、

（ｖｉ）

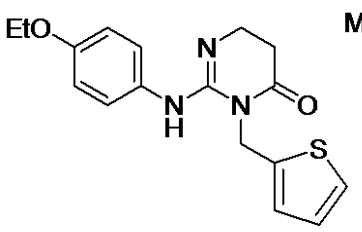
環Ａがベンゼン環であり、Ｒ^{6}が２，６－ジ－tert－ブチル４－ヒドロキシフェニルである化合物、ならびに

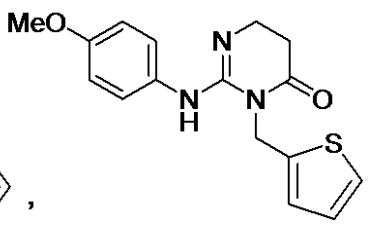
（ｖｉｉ）

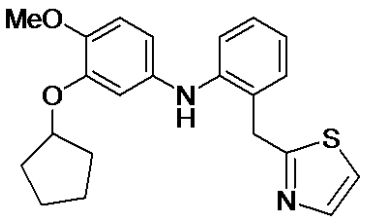
【化２４】

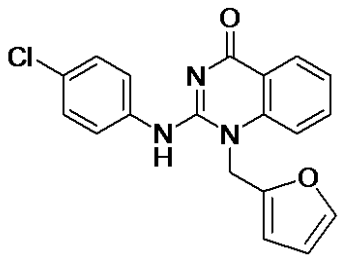

,

,

,

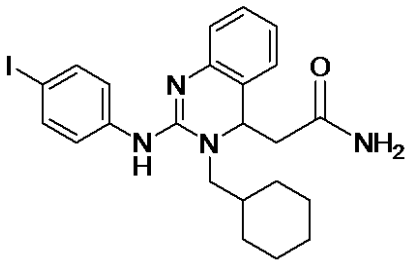
【化２５】



,


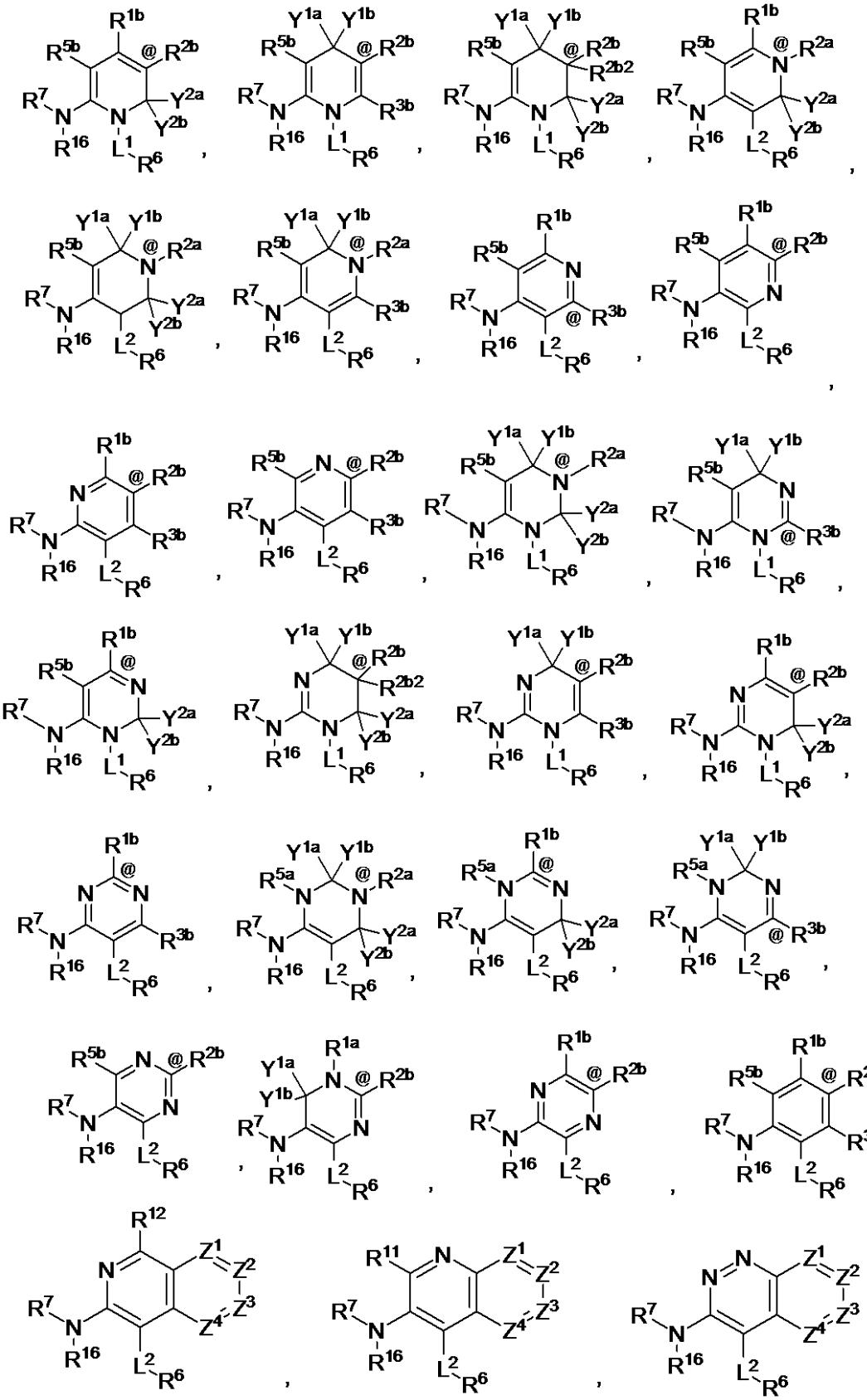
,


,


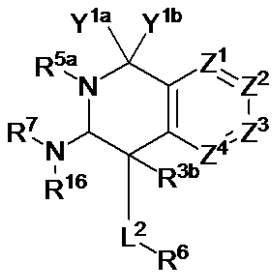
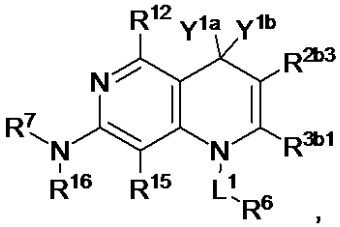
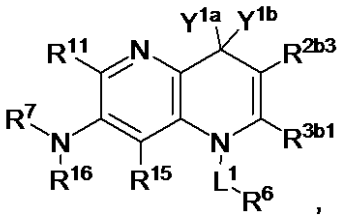
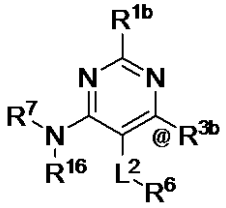
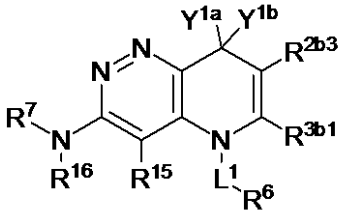
および


（式中、Ｍｅはメチル、Ｅｔはエチル、Ａｃはアセチルを示す）
を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
（１５α）
式：

【化２６】



【化２７】


,

,

,

または


［式中、
Ｙ^{1a}、Ｙ^{1b}、Ｙ^{2a}、Ｙ^{2b}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{2b2}、Ｒ^{3b}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}およびＲ^{15}は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、もしくは、置換もしくは非置換のアミノ、または、Ｙ^{1a}とＹ^{1b}、および／もしくは、Ｙ^{2a}とＹ^{2b}が一緒になって、オキソまたはチオキソを形成してもよく；
Ｒ^{2a}およびＲ^{5a}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、もしくは、置換もしくは非置換のスルファモイル；
－Ｌ^{1}－は、－ＣＲ^{9c}Ｒ^{9d}－；

－L^{2}－は、－$CR^{9a}R^{9b}$－；

－$Z^{1}=Z^{2}-Z^{3}=Z^{4}$－は、以下の（ｕ）～（ｙ）から選択されるいずれかの基：

（ｕ）：－Ｎ＝Ｃ（R^{2b3}）－Ｃ（R^{3b1}）＝Ｃ（R^{4b}）－；

（ｖ）：－Ｃ（R^{1b1}）＝Ｎ－Ｃ（R^{3b1}）＝Ｃ（R^{4b}）－；

（ｗ）：－Ｃ（R^{1b1}）＝Ｃ（R^{2b3}）－Ｎ＝Ｃ（R^{4b}）－；

（ｘ）：－Ｃ（R^{1b1}）＝Ｃ（R^{2b3}）－Ｃ（R^{3b1}）＝Ｎ－；および

（ｙ）：－Ｃ（R^{1b1}）＝Ｃ（R^{2b3}）－Ｃ（R^{3b1}）＝Ｃ（R^{4b}）－；

R^{2b3}およびR^{3b1}の一方は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノであり、他方は水素；

R^{1b1}またはR^{4b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換のアルキル；

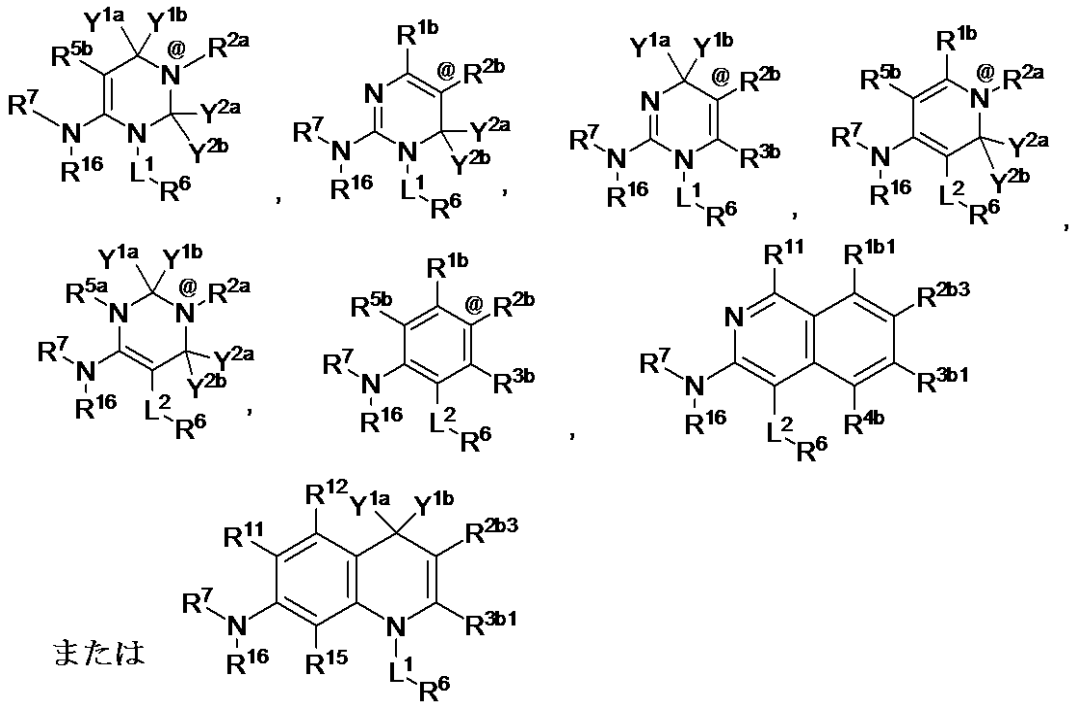
R^{6}、R^{7}、R^{16}、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}およびR^{9d}は、上記（１４α）と同意義）]で示される、上記（１４Ａ）または（１４α）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

ここで、環ＡのＱ^{2}に対応する環構成原子は、環Ａが単環である場合は、上記式中、@が付された、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2b2}、R^{3b}等が結合している位置に存在する環構成原子を意味し、環Ａが縮環である場合は、R^{2b3}およびR^{3b1}の一方が結合する環構成原子を意味する。

（１６α）

式：

【化２８】



または

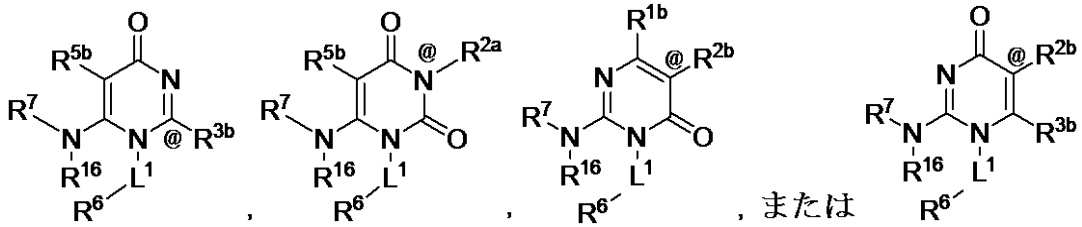
（式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{16}は、上記（１４α）と同意義；
Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｙ^{1a}、Ｙ^{1b}、Ｙ^{2a}、Ｙ^{2b}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{2b3}、Ｒ^{3b}、Ｒ^{3b1}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}およびＲ^{15}は、上記（１５α）と同意義）で示される、上記（１４Ａ）または（１４α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

ここで、環ＡのＱ^{2}に対応する環構成原子は、環Ａが単環である場合は、上記式中、@が付された、Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}が結合している位置に存在する環構成原子を意味し、環Ａが縮環である場合は、Ｒ^{2b3}およびＲ^{3b1}の一方が結合する環構成原子を意味する。

（１７α）

式：

【化２９】



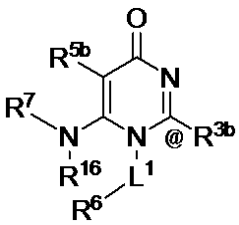
（式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{16}は、上記（１４α）と同意義；
Ｌ^{1}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{3b}およびＲ^{5b}は、上記（１５α）と同意義）で示される、上記（１４Ａ）または（１４α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

ここで、環ＡのＱ^{2}に対応する環構成原子は、上記式中、@が付された、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}およびＲ^{3b}が結合している位置に存在する環構成原子を意味する。

（１７Ａ）

式：

【化３０】



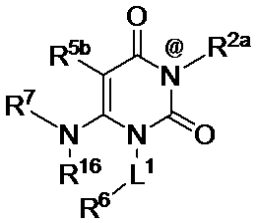
（式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{16}は、上記（１４α）と同意義；
Ｌ^{1}、Ｒ^{3b}およびＲ^{5b}は、上記（１５α）と同意義）で示される、上記（１４Ａ）または（１４α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

ここで、環ＡのＱ^{2}に対応する環構成原子は、上記式中、@が付された、Ｒ^{3b}が結合している位置に存在する炭素原子を意味する。

（１７Ｂ）

式：

【化３１】



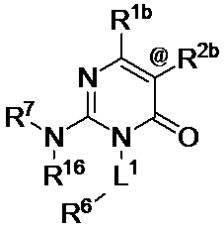
（式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{16}は、上記（１４α）と同意義；
Ｌ^{1}、Ｒ^{2a}およびＲ^{5b}は、上記（１５α）と同意義）で示される、上記（１４Ａ）または（１４α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

ここで、環ＡのＱ^{2}に対応する環構成原子は、上記式中、@が付された、Ｒ^{2a}が結合している位置に存在する窒素原子を意味する。

（１７Ｃ）

式：

【化３２】



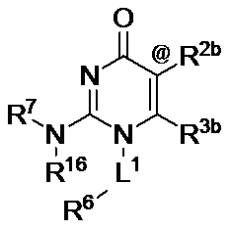
（式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{16}は、上記（１４α）と同意義；
Ｌ^{1}、Ｒ^{1b}およびＲ^{2b}は、上記（１５α）と同意義）で示される、上記（１４Ａ）または（１４α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

ここで、環ＡのＱ^{2}に対応する環構成原子は、上記式中、@が付された、Ｒ^{2b}が結合している位置に存在する炭素原子を意味する。

（１７Ｄ）

式：

【化３３】



（式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{16}は、上記（１４α）と同意義；
Ｌ^{1}、Ｒ^{2b}およびＲ^{3b}は、上記（１５α）と同意義）で示される、上記（１４Ａ）または（１４α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

ここで、環ＡのＱ^{2}に対応する環構成原子は、上記式中、@が付された、Ｒ^{2b}が結合している位置に存在する炭素原子を意味する。

（１８α）

Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキルであり；

Ｒ^{10b}が、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、ただし、（ｄ）および（ｇ）で示される基において、Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}のどちらか一方はハロゲンまたはハロアルキルであり；または

Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}、もしくはＲ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成する、上記（１４Ａ）、（１４α）～（１７α）および（１７Ａ）～（１７Ｄ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１９α）

環Ａまたは環Ａに相当する環が、オキソまたはチオキソで置換されていてもよい環である、上記（１４Ａ）、（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）および（１８α）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２０α）

Ｙ^{1a}とＹ^{1b}、Ｙ^{2a}とＹ^{2b}が、それぞれ独立して、一緒になってオキソを形成する、上記（１５α）または（１６α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

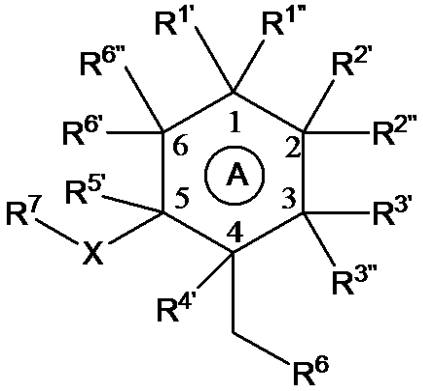
（２１α）

Ｒ^{16}が、水素である、上記（１４Ａ）、（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）および（１８α）～（２０α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２２α）

Ｑ^{2}またはにＱ^{2}相当する原子が、炭素原子；Ｒ^{2}、Ｒ^{2b}、またはＲ^{2b2}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基である、上記（１４Ａ）、（１４α）～（１７α）、（１

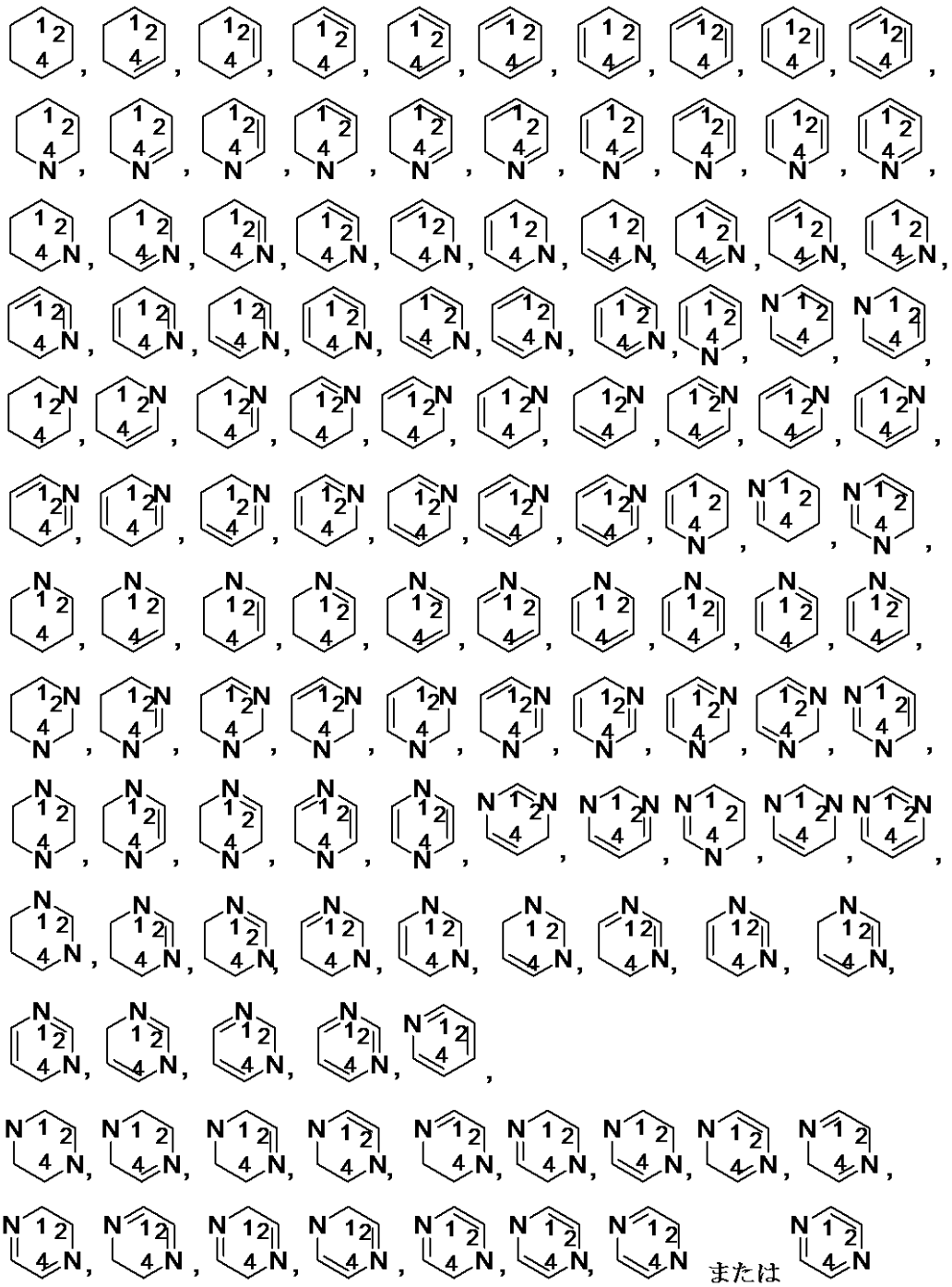
７Ａ）～（１７Ｄ）および（１８α）～（２１α）のいずれかに記載の化合物。
（２３α）
Ｑ^{2}またはにＱ^{2}相当する原子が、窒素原子；Ｒ^{2}またはＲ$^{2\ a}$が、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは式：－（ＣＲ$^{8\ a}$Ｒ$^{8\ b}$）ｍ－Ｒ^{9}
（式中、ｍおよびＲ^{9}は、上記（２２α）と同意義）で示される基である、上記（１４Ａ）、（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）および（１８α）～（２１α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
（２４α）
式（ＩＩ）：
【化３４】



(II)

［式中、
環Ａは、式：

【化３５】



または

で示される環（環内の数字は、上記式（ＩＩ）における環Ａ内の数字に対応する）；

Ｒ^{1}’、Ｒ^{1}’’、Ｒ^{3}’、Ｒ^{3}’’、Ｒ^{4}’、Ｒ^{5}’、Ｒ^{6}’またはＲ^{6}’’は、それぞれ独立して、水素もしくはハロゲン；または、Ｒ^{1}’とＲ^{1}’’、Ｒ^{3}’とＲ^{3}’’および／もしくは、Ｒ^{6}’とＲ^{6}’’は、一緒になって、オキソ；

Ｒ^{2}’’は、水素；

Ｒ^{2}’が結合する環構成原子が炭素原子である場合、Ｒ^{2}’は、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の

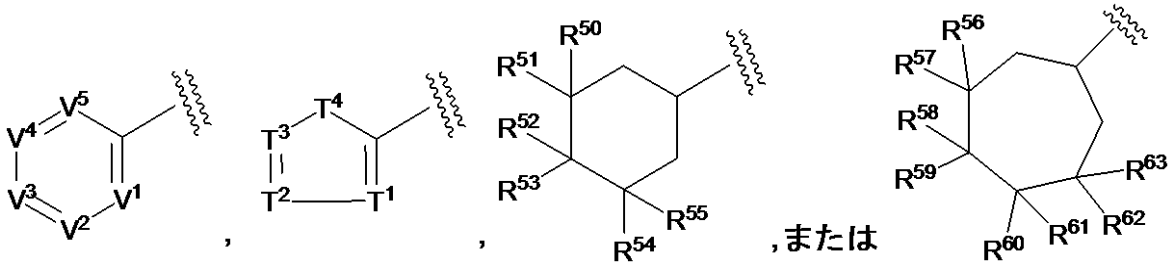
カルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

Ｒ$^{2'}$が結合する環構成原子が窒素原子である場合、Ｒ$^{2'}$は、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

Ｒ$^{4'}$は、水素；

Ｒ^{6}は、

【化３６】



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

（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

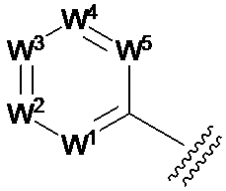
（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｎ－；

（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、

（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{A}およびＲ^{B}、もしくはＲ^{B}およびＲ^{C}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し、ここで、「（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し」とは、（ｉ）、（ｊ）および（ｎ）で示される基において、Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}のいずれか一つは水素ではなく、（ｋ）で示される基において、Ｒ^{B}およびＲ^{C}のどちらか一方は水素ではなく、（ｌ）および（ｏ）で示される基において、Ｒ^{A}およびＲ^{C}のどちらか一方は水素ではなく、（ｍ）で示される基において、Ｒ^{A}およびＲ^{B}のどちらか一方は水素ではなく、（ｐ）で示される基において、Ｒ^{B}は水素ではない

ことを意味し；
＝Ｔ^{1}－Ｔ^{2}＝Ｔ^{3}－Ｔ^{4}－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：
（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；
（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；および
（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
Ｒ^{Ｄ}およびＲ^{Ｅ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}、もしくはＲ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；
Ｒ^{５０}、Ｒ^{５１}、Ｒ^{５２}、Ｒ^{５３}、Ｒ^{５４}、Ｒ^{５５}、Ｒ^{５６}、Ｒ^{５７}、Ｒ^{５８}、Ｒ^{５９}、Ｒ^{６０}、Ｒ^{６１}、Ｒ^{６２}、およびＲ^{６３}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基；
－Ｘ－は、－ＮＨ－または－ＣＨ$_{2}$－；
Ｒ^{7}は、
式：
【化３７】



（式中、＝Ｗ^{1}－Ｗ^{2}＝Ｗ^{3}－Ｗ^{4}＝Ｗ^{5}－は、
（ａ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{１０ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{１０ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{１０ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｂ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{１０ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{１０ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{１０ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｃ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{１０ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{１０ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｄ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{１０ａ}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{１０ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｅ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{１０ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{１０ｂ}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｆ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{１０ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{１０ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{１０ｃ}）＝Ｎ－；
（ｇ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{１０ａ}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{１０ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；または、
（ｈ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{１０ｂ}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
Ｒ^{１０ａ}およびＲ^{１０ｃ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキル；
Ｒ^{１０ｂ}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、ま

たは置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、ただし、（ｄ）および（ｇ）で示される基において、R^{10a}およびR^{10c}のどちらか一方はハロゲンまたはハロアルキルであり；または

R^{10a}およびR^{10b}、もしくはR^{10b}およびR^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよい）で示される基；ただし、

（ｉ）$R^{1'''}$、$R^{2'''}$、$R^{3'''}$、$R^{4'}$、$R^{5'}$、または$R^{6'''}$が結合する環構成原子が窒素原子である場合、それぞれ、$R^{1'''}$、$R^{2'''}$、$R^{3'''}$、$R^{4'}$、$R^{5'}$、または$R^{6'''}$は存在せず；

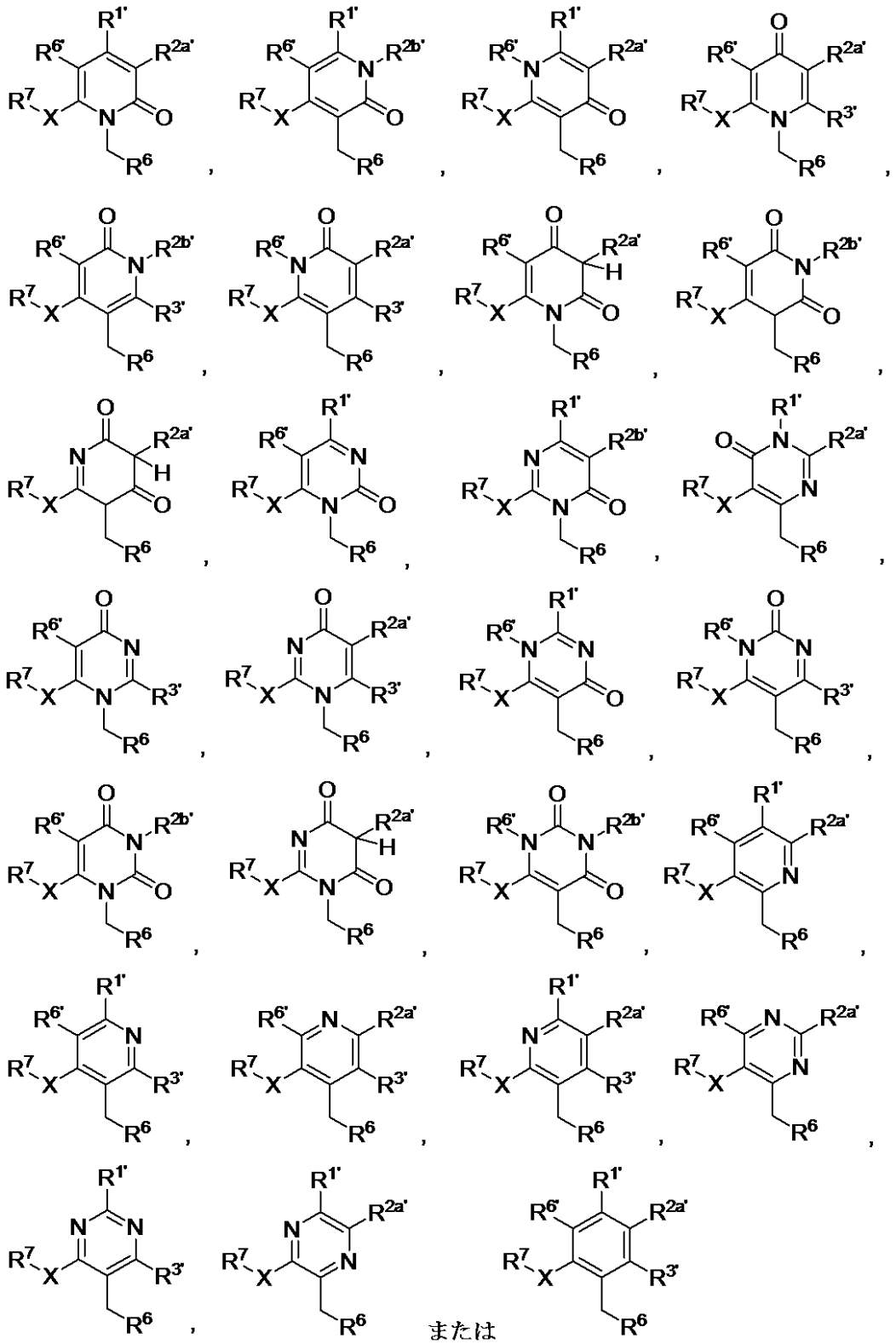
（ｉｉ）$R^{1'}$および$R^{1'''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ１位と６位の結合または１位と２位の結合が二重結合である場合、$R^{1'}$および$R^{1'''}$は存在せず；$R^{2'}$および$R^{2'''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ１位と２位の結合または２位と３位の結合が二重結合である場合、$R^{2'}$および$R^{2'''}$は存在せず；$R^{3'}$および$R^{3'''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ２位と３位の結合または３位と４位の結合が二重結合である場合、$R^{3'}$および$R^{3'''}$は存在せず；$R^{6'}$および$R^{6'''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ５位と６位の結合または６位と１位の結合が二重結合である場合、$R^{6'}$および$R^{6'''}$は存在せず；

（ｉｉｉ）$R^{1'}$および$R^{1'''}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ１位と６位の結合または１位と２位の結合が二重結合である場合、$R^{1'''}$は存在せず；$R^{2'}$および$R^{2'''}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、１位と２位の結合または２位と３位の結合が二重結合である場合、$R^{2'''}$は存在せず；$R^{3'}$および$R^{3'''}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ２位と３位の結合または３位と４位の結合が二重結合である場合、$R^{3'''}$は存在せず；$R^{4'}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ３位と４位の結合または４位と５位の結合が二重結合である場合、$R^{4'}$は存在せず；$R^{5'}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ４位と５位の結合または５位と６位の結合が二重結合である場合、$R^{5'}$は存在せず；$R^{6'}$および$R^{6'''}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ５位と６位の結合または６位と１位の結合が二重結合である場合、$R^{6'''}$は存在しない。］で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２５α）

式：

【化３８】



［式中、
Ｒ^{6}は、上記（２４α）と同意義；
Ｒ^{1}’、Ｒ^{3}’およびＲ^{6}’が、それぞれ独立して水素またはハロゲン；
Ｒ^{2a}’が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換も

しくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

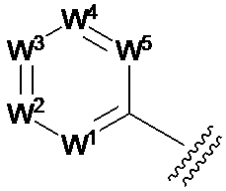
Ｒ$^{2b'}$が、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

－Ｘ－が、－ＮＨ－または－ＣＨ$_{2}$－；

Ｒ^{7}が、

式：

【化３９】



（式中、＝Ｗ^{1}－Ｗ^{2}＝Ｗ^{3}－Ｗ^{4}＝Ｗ^{5}－は、

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

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

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

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

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

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

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

（ｈ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキル；

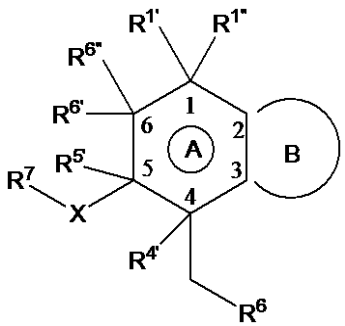
Ｒ^{10b}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ；または

Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}、もしくはＲ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよく、ただし、（ｄ）および（ｇ）で示される基において、Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}のどちらか一方はハロゲンまたはハロアルキルである）で示される基］で示される、上記（２４α）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２６α）

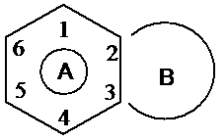
式（ＩＩＩ）：

【化４０】

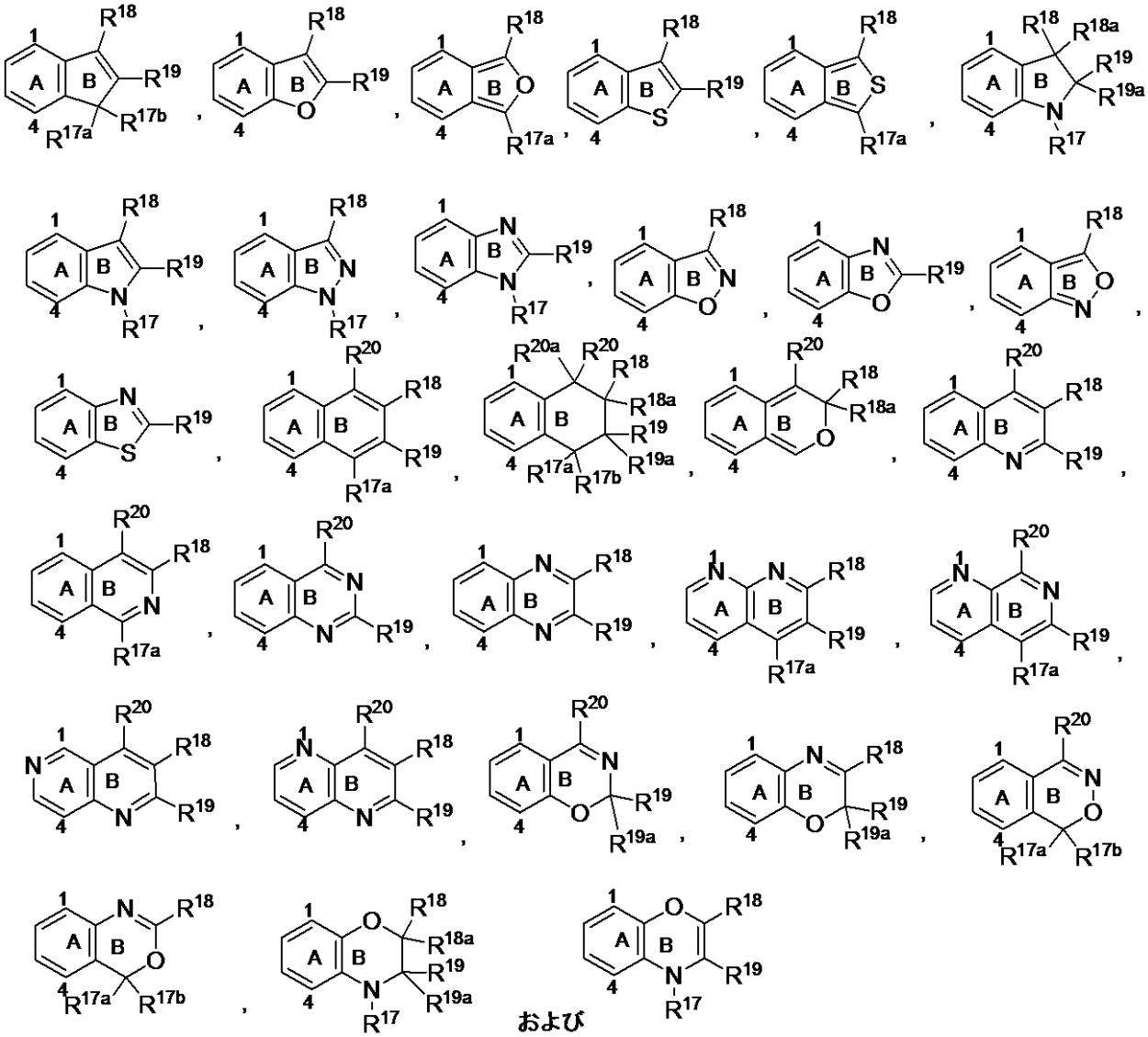


(III)

［式中、
式：
【化４１】



で示される環は、以下の環から選択される環（環外の数字は、上記式（ＩＩＩ）における環Ａ内の数字に対応する）：
【化４２】



（式中、Ｒ^{17a}、Ｒ^{17b}、Ｒ^{18a}、Ｒ^{19a}およびＲ^{20a}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル；または、Ｒ^{17a}とＲ^{17b}、Ｒ^{18}とＲ^{18a}，Ｒ^{19}とＲ^{19a}、もしくは／およびＲ^{20}とＲ^{20a}は、一緒になって、オキソまたはチオキソを形成してもよく；
Ｒ^{17}は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアシルまたは置換もしくは非置換のアルキル；
Ｒ^{18}、Ｒ^{19}およびＲ^{20}は、それぞれ独立して、水素、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環

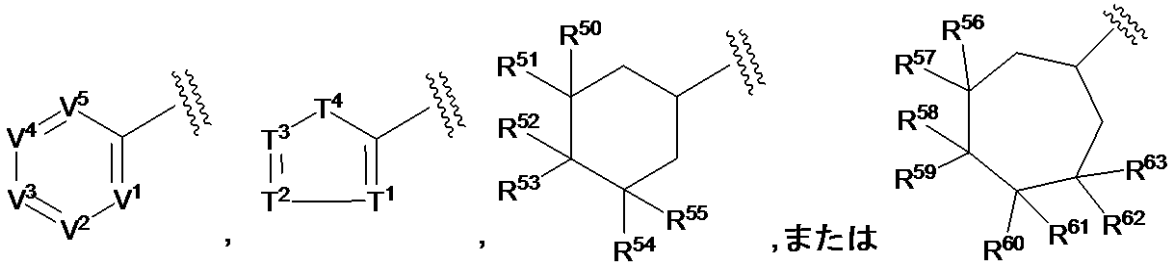
式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

Ｒ$^{1'}$、Ｒ$^{1''}$、Ｒ$^{5'}$、Ｒ$^{6'}$およびＲ$^{6''}$は、それぞれ独立して、水素またはハロゲン；または、Ｒ$^{1'}$とＲ$^{1'}$は、一緒になって、オキソ；

Ｒ$^{4'}$は、水素；

Ｒ^{6}は、

【化４３】



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

（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

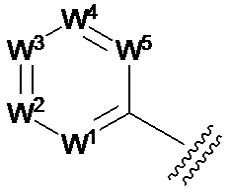
（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｎ－；

（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、

（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{A}およびＲ^{B}、もしくはＲ^{B}およびＲ^{C}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し、ここで、「（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し」とは、（ｉ）、（ｊ）および（ｎ）で示される基において、Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}のいずれか一つは水素ではなく、（ｋ）で示される基において、Ｒ^{B}お

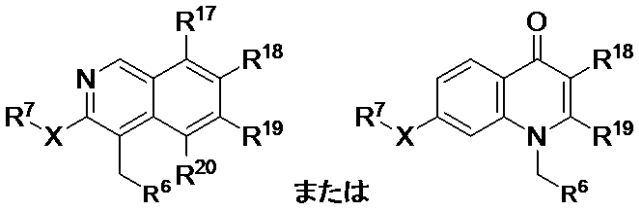
よびR^{C}のどちらか一方は水素ではなく、（ｌ）および（ｏ）で示される基において、R^{A}およびR^{C}のどちらか一方は水素ではなく、（ｍ）で示される基において、R^{A}およびR^{B}のどちらか一方は水素ではなく、（ｐ）で示される基において、R^{B}は水素ではないことを意味し；
＝T^{1}－T^{2}＝T^{3}－T^{4}－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：
（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{D}）＝Ｃ（R^{E}）－Ｓ－；
（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{D}）＝Ｃ（R^{E}）－Ｏ－；
（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（R^{D}）＝Ｃ（R^{E}）－Ｓ－；および
（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（R^{D}）＝Ｃ（R^{E}）－Ｏ－；
R^{D}およびR^{E}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^{A}およびR^{B}、もしくはR^{B}およびR^{C}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；
R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基；
－Ｘ－は、－ＮＨ－または－ＣＨ$_{2}$－；
R^{7}は、
式：
【化４４】



（式中、＝W^{1}－W^{2}＝W^{3}－W^{4}＝W^{5}－は、
（ａ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{10a}）＝Ｃ（R^{10b}）－Ｃ（R^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｂ）：＝Ｎ－Ｃ（R^{10a}）＝Ｃ（R^{10b}）－Ｃ（R^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｃ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（R^{10b}）－Ｃ（R^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｄ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（R^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｅ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{10a}）＝Ｃ（R^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｆ）：＝Ｎ－Ｃ（R^{10a}）＝Ｃ（R^{10b}）－Ｃ（R^{10c}）＝Ｎ－；
（ｇ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（R^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；または、
（ｈ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（R^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
R^{10a}およびR^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキル

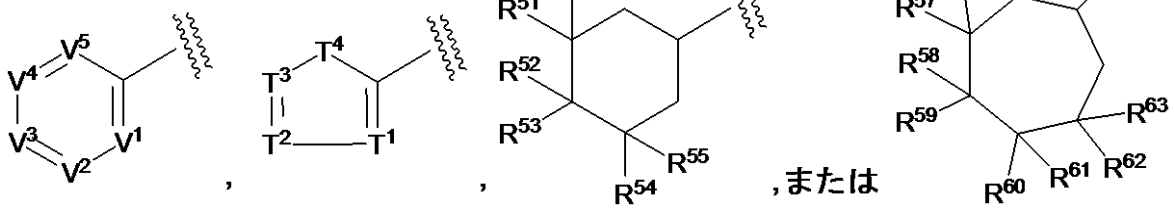
；
Ｒ^{10b}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、ただし、（ｄ）および（ｇ）で示される基において、Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}のどちらか一方はハロゲンまたはハロアルキルであり；または
Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}、もしくはＲ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよい）で示される基；ただし、
（ｉ）Ｒ$^{1'''}$、Ｒ$^{4'}$、Ｒ$^{5'}$、またはＲ$^{6'''}$が結合する環構成原子が窒素原子である場合、それぞれ、Ｒ$^{1'''}$、Ｒ$^{4'}$、Ｒ$^{5'}$、またはＲ$^{6'''}$は存在せず；
（ｉｉ）Ｒ$^{1'}$およびＲ$^{1'''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ１位と６位の結合または１位と２位の結合が二重結合である場合、Ｒ$^{1'}$およびＲ$^{1'''}$は存在せず；Ｒ$^{6'}$およびＲ$^{6'''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ５位と６位の結合または６位と１位の結合が二重結合である場合、Ｒ$^{6'}$およびＲ$^{6'''}$は存在せず；
（ｉｉｉ）Ｒ$^{1'}$およびＲ$^{1'''}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ１位と６位の結合または１位と２位の結合が二重結合である場合、Ｒ$^{1'''}$は存在せず；Ｒ$^{4'}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ３位と４位の結合または４位と５位の結合が二重結合である場合、Ｒ$^{4'}$は存在せず；Ｒ$^{5'}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ４位と５位の結合または５位と６位の結合が二重結合である場合、Ｒ$^{5'}$は存在せず；Ｒ$^{6'}$およびＲ$^{6'''}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ５位と６位の結合または６位と１位の結合が二重結合である場合、Ｒ$^{6'''}$は存在しない。］で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２７α）
式：
【化４５】



［式中、
Ｒ^{17}、Ｒ^{19}およびＲ^{20}が、それぞれ独立して水素またはハロゲン；
Ｒ^{18}が、水素、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；
Ｒ^{6}が、

【化４６】



（式中、＝Ｖ^{1}－Ｖ^{2}＝Ｖ^{3}－Ｖ^{4}＝Ｖ^{5}－は、以下の（ｉ）～（ｐ）から選択されるいずれかの基：
（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｎ－；
（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、
（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
Ｒ^{Ａ}、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}、もしくはＲ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し、ここで、「（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し」とは、（ｉ）、（ｊ）および（ｎ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}のいずれか一つは水素ではなく、（ｋ）で示される基において、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｌ）および（ｏ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｃ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｍ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｐ）で示される基において、Ｒ^{Ｂ}は水素ではないことを意味し；
＝Ｔ^{1}－Ｔ^{2}＝Ｔ^{3}－Ｔ^{4}－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：
（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；
（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；および
（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
Ｒ^{Ｄ}およびＲ^{Ｅ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニ

ルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

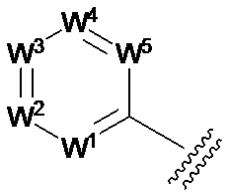
R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基；

－X－が、－NH－または$-CH_2-$；

R^7が、

式：

【化４７】



（式中、$=W^1-W^2=W^3-W^4=W^5-$は、

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

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

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

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

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

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

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

（ｈ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（R^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

R^{10a}およびR^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキル；

R^{10b}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、ただし、（ｄ）および（ｇ）で示される基は、R^{10a}またはR^{10c}のどちらか一方はハロゲンまたはハロアルキルであり；または

R^{10a}およびR^{10b}、もしくはR^{10b}およびR^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよい）で示される基］で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２８α）

ｎが１～３、およびR^9がヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のア

ルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノである、上記（２４α）～（２７α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２９α）

R^{18}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｎ－R^{9}（式中、ｎは０から４の整数；R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；R^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基である、上記（２６α）～（２８α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３０α）

R^{A}、R^{B}、R^{C}、R^{D}、R^{E}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、上記（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）および（１８α）～（２９α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３１α）

R^{6}が、フェニル、チエニル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルであり；R^{A}、R^{B}、R^{C}、R^{D}、R^{E}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、上記（３０α）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

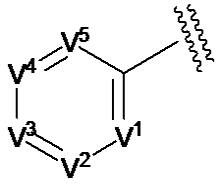
（３２α）

－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（２４α）～（３１α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ａ）

R^{6}が、

【化４８】



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

（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{A}）＝Ｃ（R^{B}）－Ｃ（R^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（R^{A}）＝Ｃ（R^{B}）－Ｃ（R^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（R^{B}）－Ｃ（R^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{A}）＝Ｎ－Ｃ（R^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{A}）＝Ｃ（R^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（R^{A}）＝Ｃ（R^{B}）－Ｃ（R^{C}）＝Ｎ－；

（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{A}）＝Ｎ－Ｃ（R^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、

（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（R^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

R^{A}、R^{B}およびR^{C}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、

ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい。ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する。ここで、「（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する」とは、（ｉ）、（ｊ）および（ｎ）で示される基において、R^A、R^BおよびR^Cのいずれか一つは水素ではなく、（ｋ）で示される基において、R^BおよびR^Cのどちらか一方は水素ではなく、（ｌ）および（ｏ）で示される基において、R^AおよびR^Cのどちらか一方は水素ではなく、（ｍ）で示される基において、R^AおよびR^Bのどちらか一方は水素ではなく、（ｐ）で示される基において、R^Bは水素ではないことを意味する。）で示される基である、上記（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）、（１８α）～（２９α）および（３２α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ｂ）

R^A、R^BおよびR^Cが、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、上記（３２Ａ）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

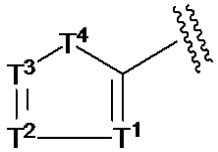
（３２Ｃ）

R^6が、フェニルである上記（３２Ａ）または（３２Ｂ）記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ｄ）

R^6が、

【化４９】



（式中、$=T^1-T^2=T^3-T^4-$は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：

（ｑ）：$=C(H)-C(R^D)=C(R^E)-S-$；

（ｒ）：$=C(H)-C(R^D)=C(R^E)-O-$；

（ｓ）：$=N-C(R^D)=C(R^E)-S-$；および

（ｔ）：$=N-C(R^D)=C(R^E)-O-$；

R^DおよびR^Eは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換も

しくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい）で示される基である、上記（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）、（１８α）～（２９α）および（３２α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ｅ）

R^DおよびR^Eが、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、上記（３２Ｄ）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

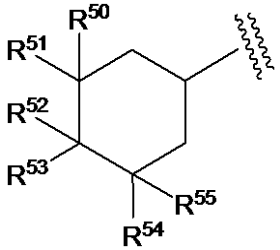
（３２Ｆ）

R^6が、チエニルである上記（３２Ｄ）または（３２Ｅ）記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ｇ）

R^6が、

【化５０】



（式中、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、およびR^{55}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基である、上記（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）、（１８α）～（２９α）および（３２α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ｈ）

R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、およびR^{55}が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、上記（３２Ｇ）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

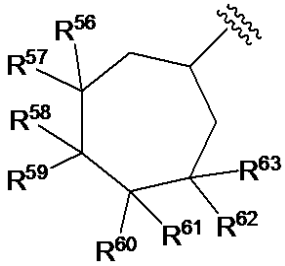
（３２Ｉ）

R^6が、シクロヘキシルである上記（３２Ｇ）または（３２Ｈ）記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ｊ）

R^6が、

【化５１】



（式中、Ｒ５６、Ｒ５７、Ｒ５８、Ｒ５９、Ｒ６０、Ｒ６１、Ｒ６２、およびＲ６３は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基である、上記（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）、（１８α）～（２９α）および（３２α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ｋ）

Ｒ５６、Ｒ５７、Ｒ５８、Ｒ５９、Ｒ６０、Ｒ６１、Ｒ６２、およびＲ６３が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、上記（３２Ｊ）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

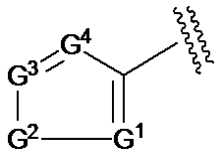
（３２Ｌ）

Ｒ６が、シクロヘプチルである上記（３２Ｊ）または（３２Ｋ）記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ｍ）

Ｒ６が、

【化５２】



（式中、
＝Ｇ１－Ｇ２－Ｇ３＝Ｇ４－は、以下の（ｕ）～（ｘ）から選択されるいずれかの基：
（ｕ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｓ－Ｃ（Ｒ^{F}）－Ｃ（Ｈ）－；
（ｖ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｏ－Ｃ（Ｒ^{F}）－Ｃ（Ｈ）－；
（ｗ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｓ－Ｃ（Ｒ^{F}）＝Ｎ－；および
（ｘ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｏ－Ｃ（Ｒ^{F}）＝Ｎ－；

Ｒ^{F}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ

）で示される基である、上記（１４Ａ）、（１５α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）および（１８α）～（２３α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ｎ）

Ｒ^{F}が、水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、上記（３２Ｍ）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２Ｏ）

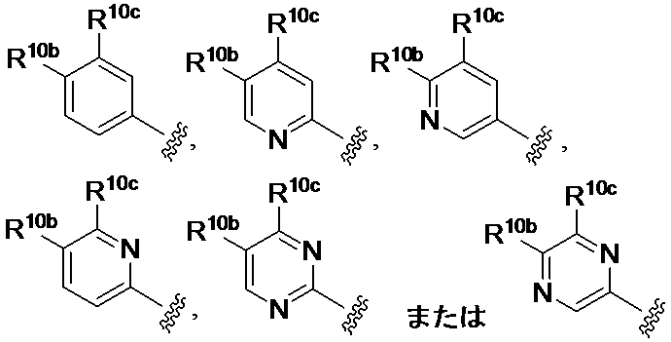
Ｒ^{6}が、チエニルである上記（３２Ｍ）または（３２Ｎ）記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３３α）

Ｒ^{7}が、

式：

【化５３】



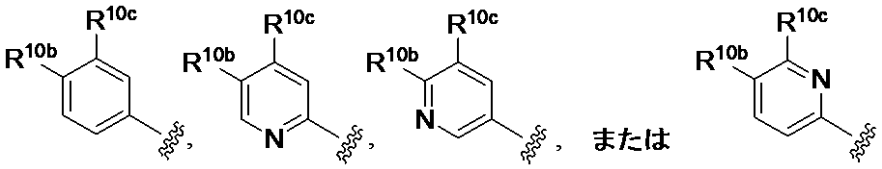
（式中、Ｒ^{10b}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ；Ｒ^{10c}は、水素、ハロゲン、またはハロアルキル；または、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}が、隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよい）で示される基である、上記（１４Ａ）、（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）、（１８α）～（３２α）および（３２Ａ）～（３２Ｏ）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３４α）

Ｒ^{7}が、

式：

【化５４】



（式中、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}は上記（３３α）と同意義）で示される基である、上記（１４Ａ）、（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）、（１８α）～（３２α）、（３２Ａ）～（３２Ｏ）および（３３α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

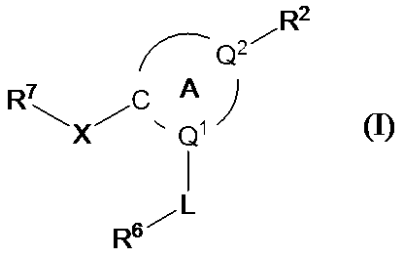
（３５α）

上記（１４Ａ）、（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）、（１８α）～（３２α）、（３２Ａ）～（３２Ｏ）、（３３α）および（３４α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

（３６α）

Ｐ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤である上記（３５α）記載の医薬組成物。

（３７α）
ＰＸ$_3$および／またはＰＸ$_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、上記（（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）、（１８α）～（３２α）、（３２Ａ）～（３２Ｌ）、（３３α）および（３４α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
（３８α）
上記（１４α）～（１７α）、（１７Ａ）～（１７Ｄ）、（１８α）～（３２α）、（３２Ａ）～（３２Ｌ）、（３３α）および（３４α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、ＰＸ$_3$および／またはＰＸ$_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。
【００１２】
また、本発明は、
（１）
式（Ｉ）：
【化５５】



(I)

［式中、
環Ａは、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルカン、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルケン、置換もしくは非置換の５～７員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、もしくは、置換もしくは非置換の５員もしくは６員芳香族複素環、または、
置換もしくは非置換の５～７員シクロアルカン、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルケン、置換もしくは非置換の５～７員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、および、置換もしくは非置換の５員もしくは６員芳香族複素環から選択される２個の環が縮合した環、ただし、環Ａがトリアジン環である場合を除く；
Ｃは、炭素原子；
－Ｘ－は、－Ｎ（Ｒ^{16}）－、－Ｏ－、－Ｓ－、または－（ＣＲ^{16a}Ｒ^{16b}）－；
Ｒ^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；
Ｒ^{16a}およびＲ^{16b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；
Ｒ^{7}は、置換もしくは非置換の５員もしくは６員ヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の６～１０員アリール；
Ｑ^{1}およびＱ^{2}は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子；
Ｑ^{1}が炭素原子の時、－Ｌ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{8}）－または－（ＣＲ^{9c}Ｒ^{9d}）ｎ^{1}－；
Ｑ^{1}が窒素原子の時、－Ｌ－は、－（ＣＲ^{9a}Ｒ^{9b}）ｎ^{1}－；
Ｒ^{8}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；
Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{9c}およびＲ^{9d}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、もしくは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または、Ｒ^{9c}とＲ^{9d}

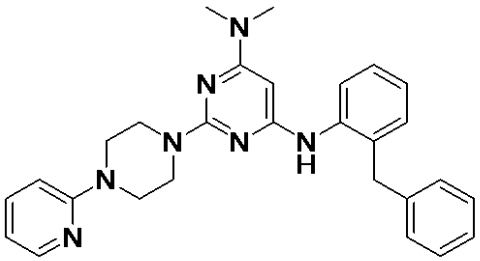
、および／もしくは、R^{9a}とR^{9b}が一緒になってオキソもしくはチオキソを形成してもよく；

n^1は、１～４の整数；

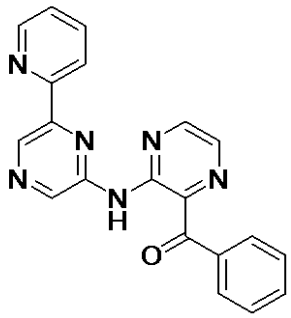
R^6は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリール；

R^2は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ]で示される化合物（ただし、

【化５６】



および



を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗剤、に関する。

さらに詳細には、以下の（２）～（３８）に関する。

（２）

環Ａが、置換もしくは非置換のシクロヘキサン環、置換もしくは非置換のシクロヘキサジエン環、置換もしくは非置換のシクロヘキセン環、置換もしくは非置換のベンゼン環、置換もしくは非置換のピリジン環、置換もしくは非置換のジヒドロピリジン環、置換もしくは非置換のテトラヒドロピリジン環、置換もしくは非置換のピリミジン環、置換もしくは非置換のジヒドロピリミジン環、置換もしくは非置換のテトラヒドロピリミジン環、置換もしくは非置換のヘキサヒドロピリミジン環、置換もしくは非置換のピペリジン環、置換もしくは非置換のピペラジン環、置換もしくは非置換のピラジン環、置換もしくは非置換のジヒドロピラジン環、置換もしくは非置換のテトラヒドロピラジン環、置換もしくは非置換のインデン環、置換もしくは非置換のベンゾフラン環、置換もしくは非置換のベンゾフラン環、置換もしくは非置換のベンゾ（ｂ）チオフェン環、置換もしくは非置換のベンゾ（ｃ）チオフェン環、置換もしくは非置換のインドリン環、置換もしくは非置換のイ

ンドール環、置換もしくは非置換のベンズイミダゾール環、置換もしくは非置換のシクロペンタ［ｂ］ピリジン環、置換もしくは非置換の１Ｈ－インダゾール環、置換もしくは非置換のベンズイソキサゾール環、置換もしくは非置換のベンズオキサゾール環、置換もしくは非置換の２，１－ベンズイソキサゾール環、置換もしくは非置換のベンズチアゾール環、置換もしくは非置換のナフタレン環、置換もしくは非置換の１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン環、置換もしくは非置換の３Ｈ－２－ベンゾピラン環、置換もしくは非置換のキノリン環、置換もしくは非置換のイソキノリン環、置換もしくは非置換のキナゾリン環、置換もしくは非置換のキノキサリン環、置換もしくは非置換の１，８－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，７－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，６－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，５－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の２Ｈ－１，３－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の１Ｈ－２，３－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の４Ｈ－３，１－ベンズオキサジン環、または置換もしくは非置換の４Ｈ－１，４－ベンズオキサジン環である、上記（１）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤。

（３）

環Ａが、置換もしくは非置換のベンゼン環、置換もしくは非置換のジヒドロピリジン環、置換もしくは非置換のジヒドロピリミジン環、置換もしくは非置換のテトラヒドロピリミジン環、置換もしくは非置換のオキサゾール環、または置換もしくは非置換のピラゾール環である、上記（１）または（２）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤。

（４）

環Ａが、置換もしくは非置換のインデン環、置換もしくは非置換のベンゾフラン環、置換もしくは非置換のイソベンゾフラン環、置換もしくは非置換のベンゾ（ｂ）チオフェン環、置換もしくは非置換のベンゾ（ｃ）チオフェン環、置換もしくは非置換のインドリン環、置換もしくは非置換のインドール環、置換もしくは非置換のベンズイミダゾール環、置換もしくは非置換のシクロペンタ［ｂ］ピリジン環、置換もしくは非置換の１Ｈ－インダゾール環、置換もしくは非置換のベンズイソキサゾール環、置換もしくは非置換のベンズオキサゾール環、置換もしくは非置換の２，１－ベンズイソキサゾール環、置換もしくは非置換のベンズチアゾール環、置換もしくは非置換のナフタレン環、置換もしくは非置換の１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン環、置換もしくは非置換の３Ｈ－２－ベンゾピラン環、置換もしくは非置換のキノリン環、置換もしくは非置換のイソキノリン環、置換もしくは非置換のキナゾリン環、置換もしくは非置換のキノキサリン環、置換もしくは非置換の１，８－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，７－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，６－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の１，５－ナフチリジン環、置換もしくは非置換の２Ｈ－１，３－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の１Ｈ－２，３－ベンズオキサジン環、置換もしくは非置換の４Ｈ－３，１－ベンズオキサジン環、または置換もしくは非置換の４Ｈ－１，４－ベンズオキサジン環である、上記（１）または（２）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤。

（５）

環Ａが、オキソまたはチオキソで置換されていてもよい環である、上記（１）～（４）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤。

（６）

－Ｘ－が、－Ｎ（Ｒ^{16}）－であり；Ｒ^{16}が、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もし

くは非置換のアシルである、上記（１）～（５）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、Ｐ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤。

（７）

－Ｘ－が、－ＮＨ－であり；Ｒ^{7}が、置換もしくは非置換の６員ヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のフェニルであり；および－Ｌ－が、－（ＣＲ^{9a}Ｒ^{9b}）－である、上記（１）～（６）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、Ｐ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤。

（８）

Ｑ^{2}が、炭素原子；Ｒ^{2}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、テトラゾリル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基である、上記（１）～（７）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、Ｐ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤。

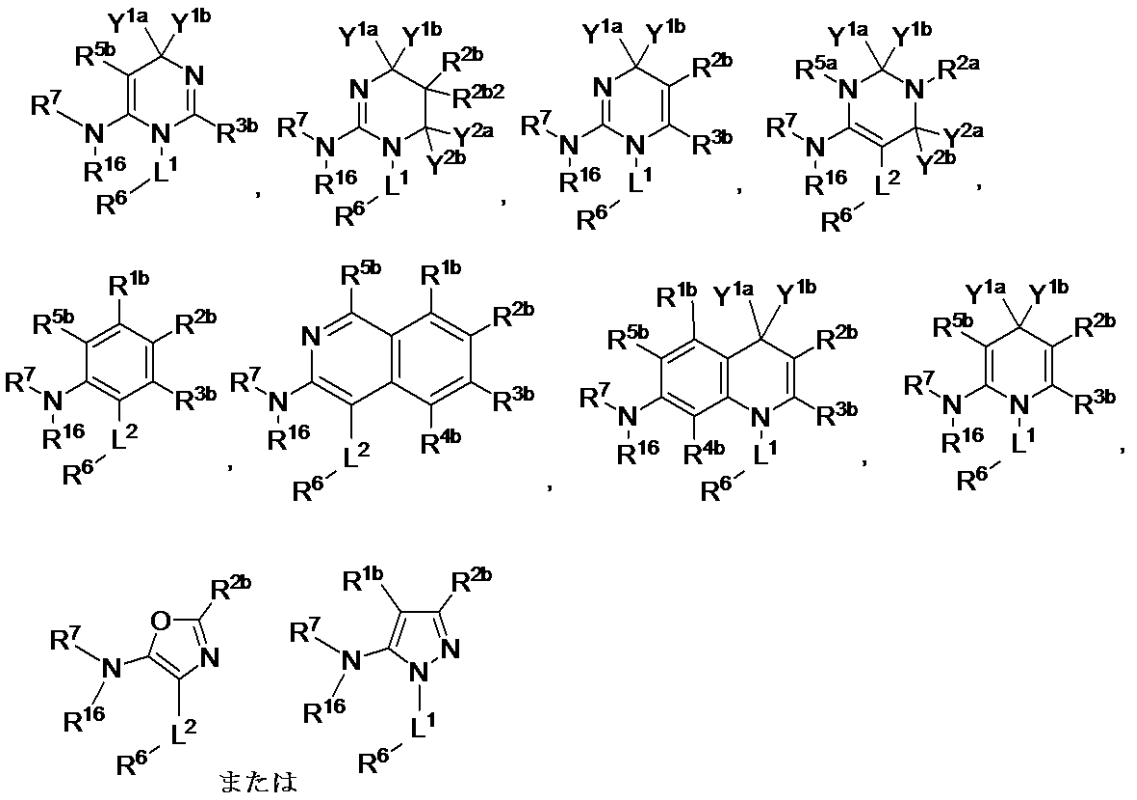
（９）

Ｑ^{2}が、窒素原子；Ｒ^{2}が、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}、ｍおよびＲ^{9}は、上記（８）と同意義）で示される基である、上記（１）～（７）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、Ｐ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤。

（１０）

式：

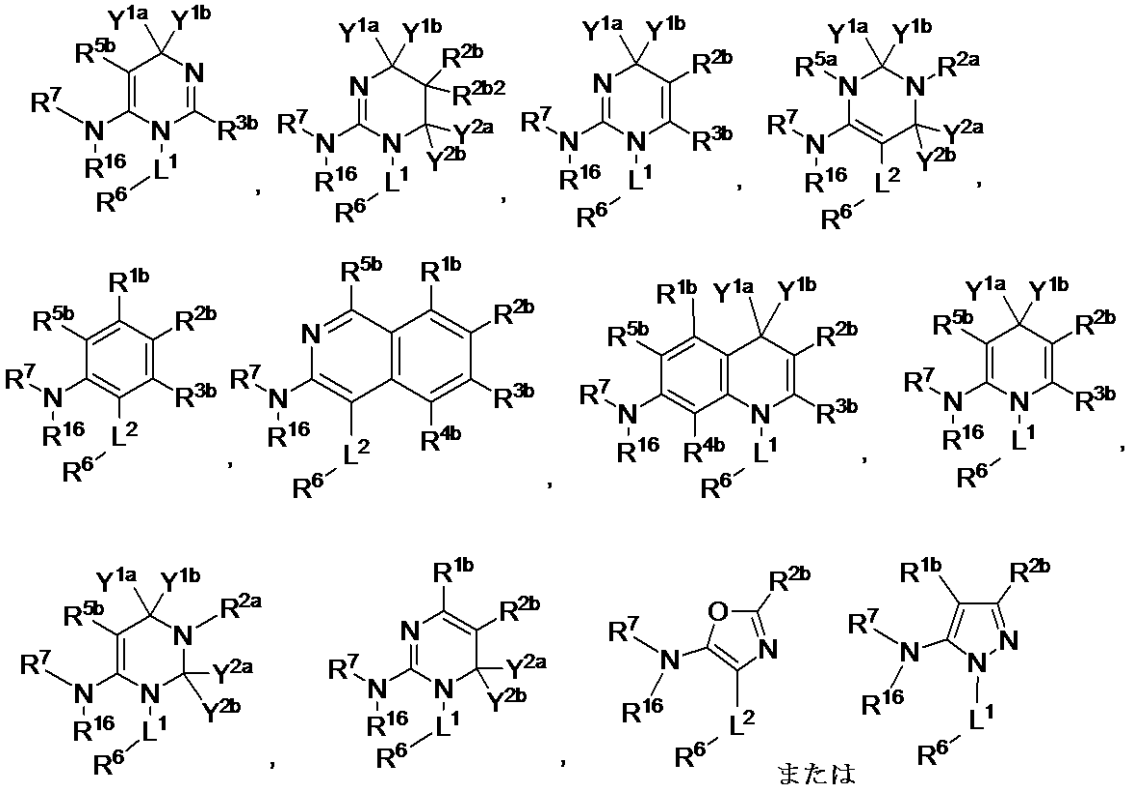
【化５７】



または

または、式：

【化５８】



［式中、

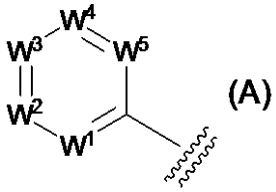
Y^{1a}、Y^{1b}、Y^{2a}、Y^{2b}、R^{1b}、R^{2b}、R^{2b2}、R^{3b}、R^{4b}およびR^{5b}は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もし

くは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、もしくは、置換もしくは非置換のアミノ、または、Y^{1a}とY^{1b}、および／もしくは、Y^{2a}とY^{2b}が一緒になって、オキソまたはチオキソを形成してもよく；

R^{2a}およびR^{5a}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、もしくは、置換もしくは非置換のスルファモイル；

R^{7}は、式（Ａ）：

【化５９】



(A)

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

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

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

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

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

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

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

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

（ｈ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（R^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは

非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^{10a}およびR^{10b}、もしくはR^{10b}およびR^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい）で示される基；

R^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、または置換もしくは非置換のアルキニル；

L^1は、$-CR^{9a}R^{9b}-$；

L^2は、$-CR^{9c}R^{9d}-$；

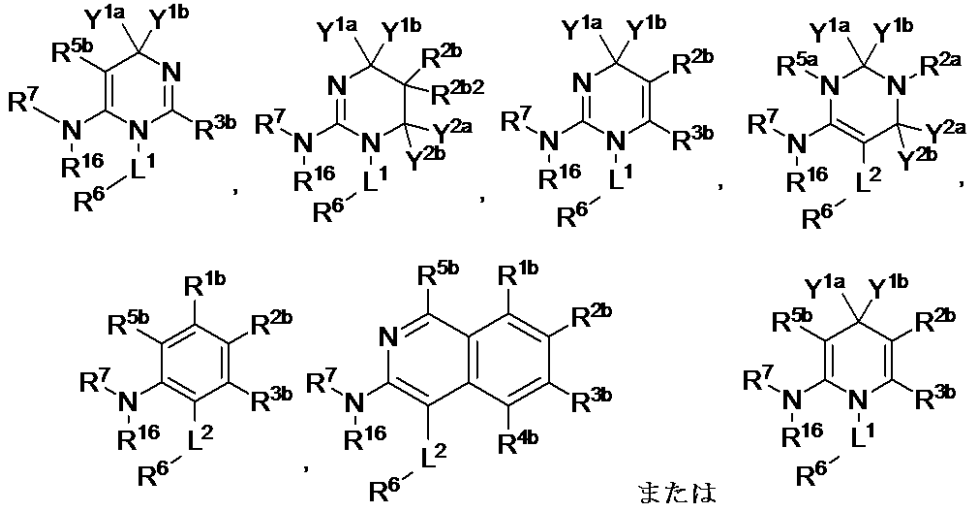
R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}およびR^{9d}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；

R^6は、上記（１）と同意義］で示される、上記（１）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗剤。

（１１）

式：

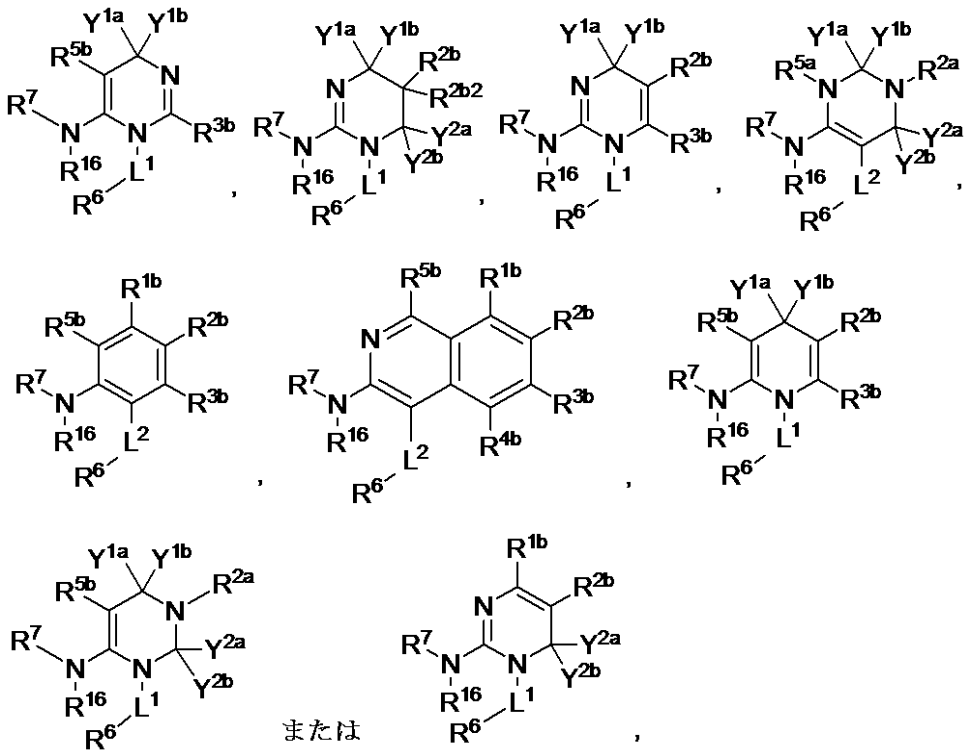
【化６０】



または

または、式：

【化６１】

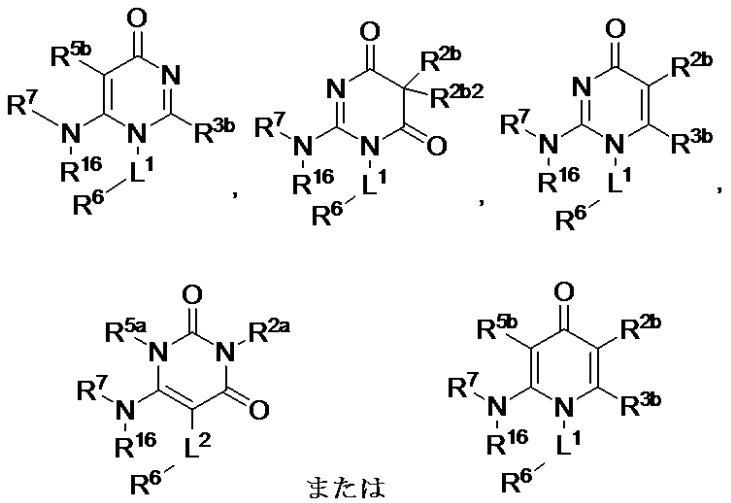


（式中、Y^{1a}、Y^{1b}、Y^{2a}、Y^{2b}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2b2}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6}、R^{7}、R^{16}、L^{1}、およびL^{2}は、上記（１０）と同意義）で示される、上記（１０）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とするＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤。

（１２）

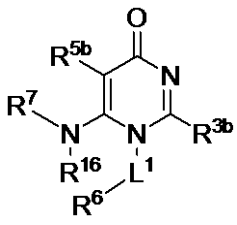
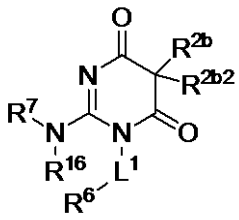
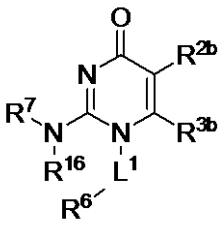
式：

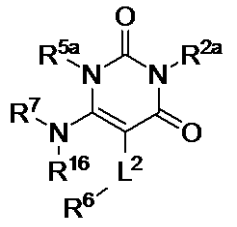
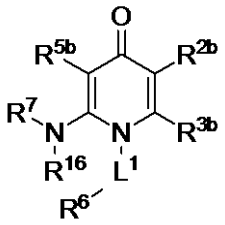
【化６２】

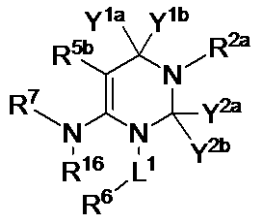
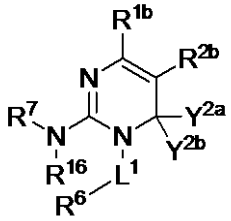


または、式：

【化６３】


,

,

,


,

,

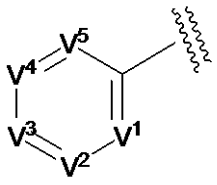
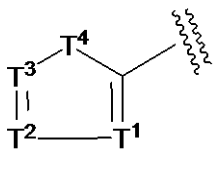
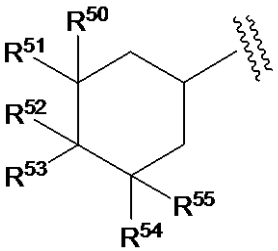
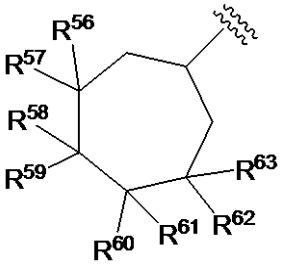

または


（式中、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{2b2}、Ｒ^{3b}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{16}、Ｌ^{1}およびＬ^{2}は、上記（１０）と同意義）で示される、上記（１０）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とするＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤。

（１３）

Ｒ^{6}が、

【化６４】


,

,

,または


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

（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｎ－；

（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、

（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキ

ルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

$=T^1-T^2=T^3-T^4-$は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：

（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｓ－；

（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｏ－；

（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｓ－；および

（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｏ－；

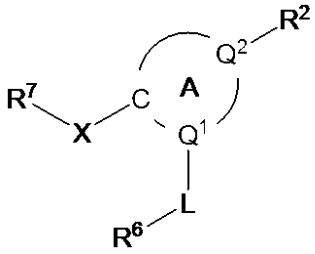
R^DおよびR^Eは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基である、上記（１）～（１２）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗剤。

（１４）

式（Ｉ）：

【化６５】



(I)

[式中、

環Ａは、置換もしくは非置換のシクロヘキサン環、置換もしくは非置換のシクロヘキセン環、置換もしくは非置換の６員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、もしくは、置換もしくは非置換６員芳香族複素環、または、

上記のいずれかの環が、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルカン、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルケン、置換もしくは非置換の５～７員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、および、置換もしくは非置換の５員もしくは６員芳香族複素環から選択される１つの環と縮合した環、ただし、環Ａがトリアジン環である場合を除く；

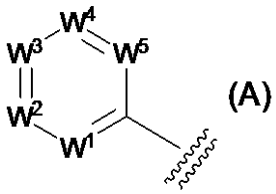
Ｃは、炭素原子；

－Ｘ－は、－Ｎ（Ｒ^{16}）－；

Ｒ^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、または置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；

Ｒ^{7}は、式（Ａ）：

【化６６】



(A)

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

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

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

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

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

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

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

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

（ｈ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置

換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^{10a}およびR^{10b}、もしくはR^{10b}およびR^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい。ただし、（ａ）～（ｈ）のそれぞれのグループにおいて、R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}のいずれか１つは、水素原子ではない）で示される基；

Q^1およびQ^2は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子；

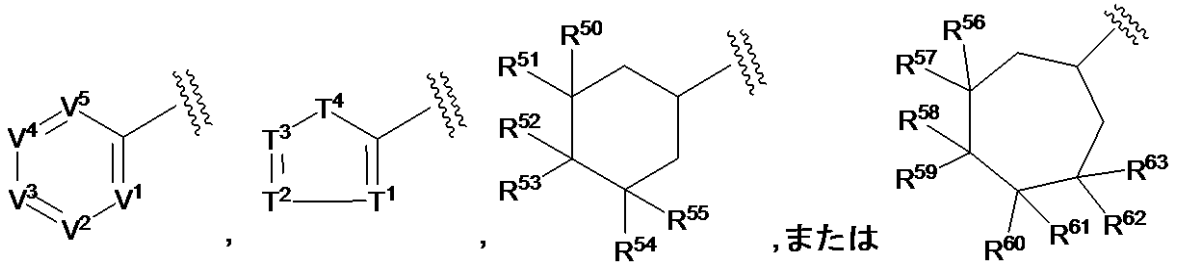
Q^1が、炭素原子の場合、－Ｌ－は、$-CR^{9a}R^{9b}-$；

Q^1が窒素原子の場合、－Ｌ－は、$-CR^{9c}R^{9d}-$；

R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}およびR^{9d}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；

R^6は、

【化６７】



,または

（式中、$=V^1-V^2=V^3-V^4=V^5-$は、以下の（ｉ）～（ｐ）から選択されるいずれかの基：

（ｉ）：$=C(H)-C(R^A)=C(R^B)-C(R^C)=C(H)-$；

（ｊ）：$=N-C(R^A)=C(R^B)-C(R^C)=C(H)-$；

（ｋ）：$=C(H)-N=C(R^B)-C(R^C)=C(H)-$；

（ｌ）：$=C(H)-C(R^A)=N-C(R^C)=C(H)-$；

（ｍ）：$=C(H)-C(R^A)=C(R^B)-N=C(H)-$；

（ｎ）：$=N-C(R^A)=C(R^B)-C(R^C)=N-$；

（ｏ）：$=C(H)-C(R^A)=N-C(R^C)=C(H)-$；および、

（ｐ）：$=C(H)-N=C(R^B)-N=C(H)-$；

R^A、R^BおよびR^Cは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

$=T^1-T^2=T^3-T^4-$は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：

（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；
（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；および
（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；

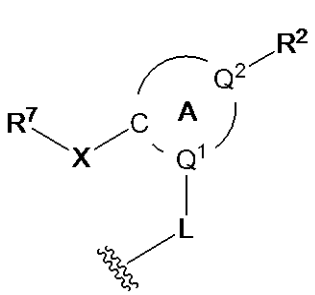
Ｒ^{Ｄ}およびＲ^{Ｅ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}、もしくはＲ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

Ｒ^{５０}、Ｒ^{５１}、Ｒ^{５２}、Ｒ^{５３}、Ｒ^{５４}、Ｒ^{５５}、Ｒ^{５６}、Ｒ^{５７}、Ｒ^{５８}、Ｒ^{５９}、Ｒ^{６０}、Ｒ^{６１}、Ｒ^{６２}、およびＲ^{６３}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基；

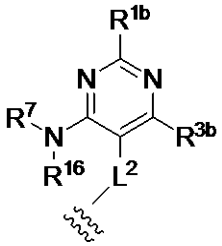
Ｒ^{２}は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ］で示される化合物（ただし、

（ｉ）

【化６８】

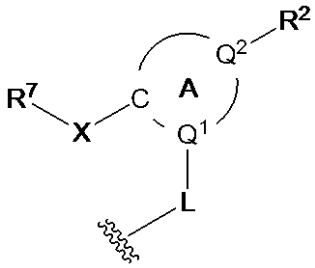


で示される基が

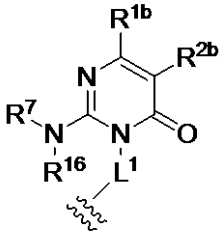


であり、Ｒ^{16}が水素であり、
（α）Ｒ^{1b}が置換もしくは非置換のフェニルで置換されたアミノであり、Ｒ^{3b}がメチルである化合物、もしくは
（β）Ｒ^{1b}がメチルチオであり、Ｒ^{3b}がクロロである化合物、
（ｉｉ）

【化６９】

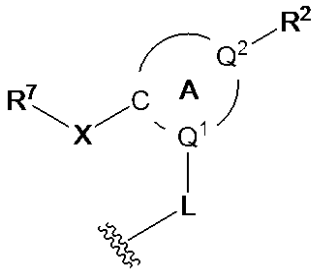


で示される基が

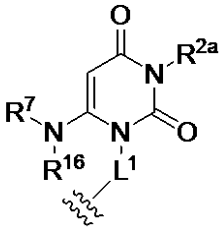


であり、Ｒ^{16}が水素であり、
（α）Ｒ^{1b}が非置換アルキルであり、Ｒ^{2b}が置換もしくは非置換のアリールメチルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールメチルである化合物、もしくは
（β）Ｒ^{1b}がトリフルオロメチルであり、Ｒ^{2b}が水素である化合物、
（ｉｖ）

【化７０】

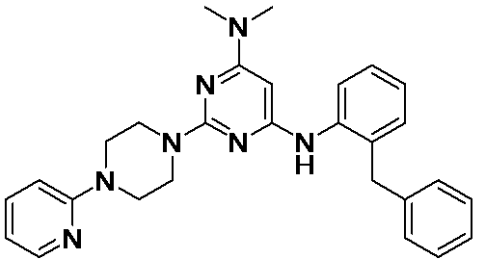


で示される基が

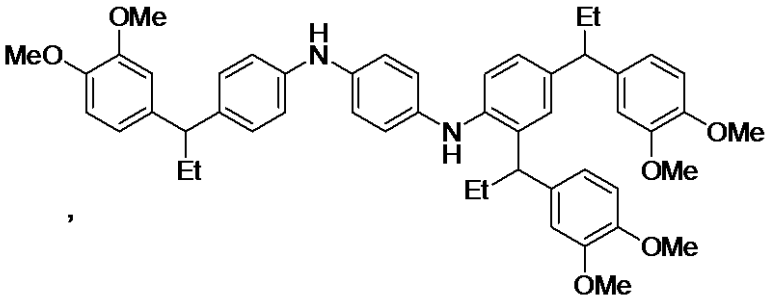


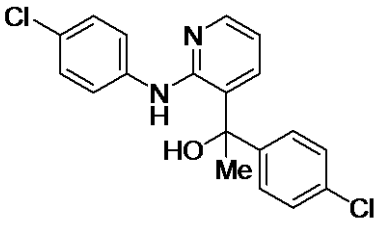
であり、Ｒ^{16}が水素であり、
（α）Ｒ^{2a}が水素であり、Ｒ^{7}がｎ－オクチルで置換されたフェニルである化合物、もしくは、
（β）Ｒ^{2a}がメチルであり、Ｒ^{6}がメチルスルホニルで置換されたフェニルである化合物、
および
（ｖ）
Ｒ^{6}が－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｍｅ）ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＭｅで置換されたフェニルである化合物、ならびに
（ｖｉ）

【化７１】

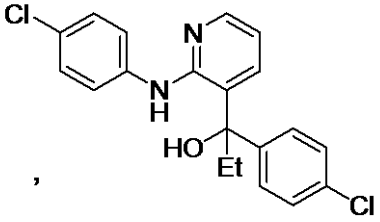


,

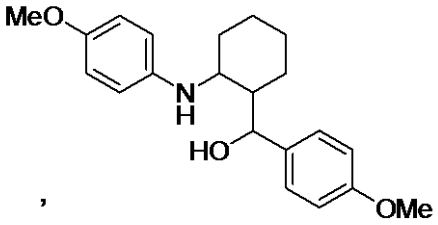




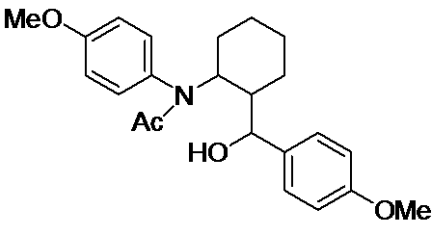
,



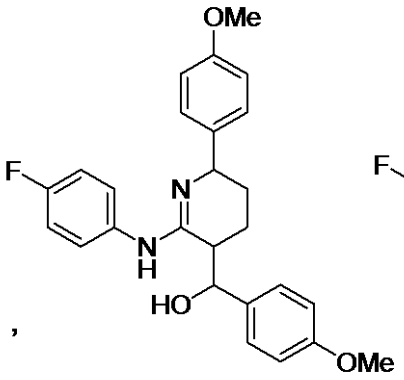
,



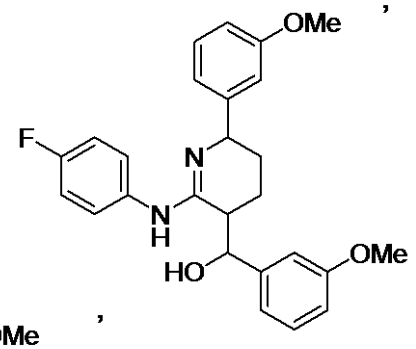
,



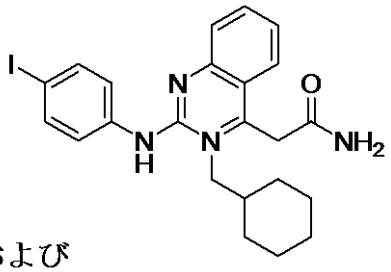
,



,



,

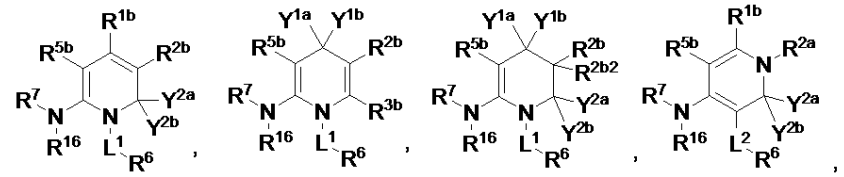
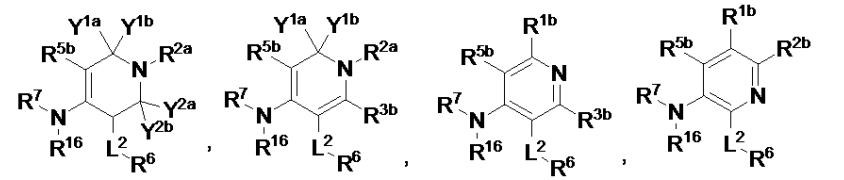
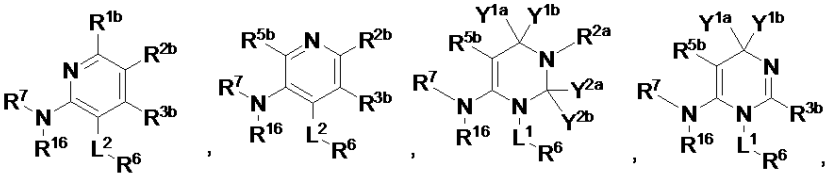
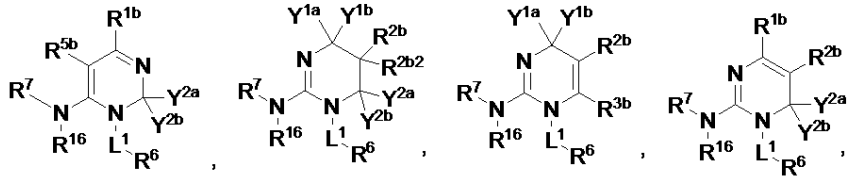
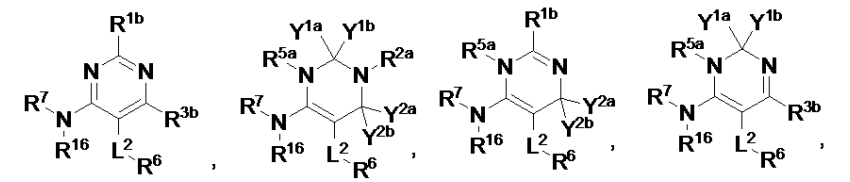
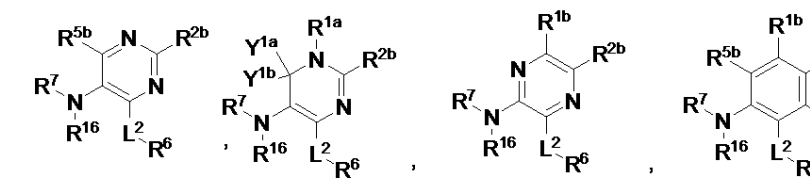
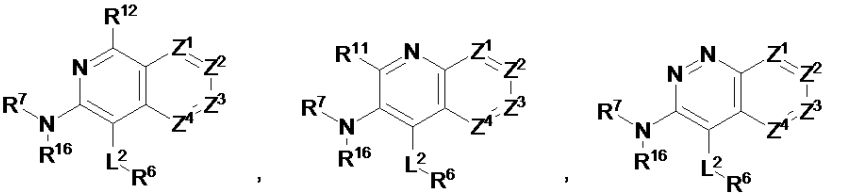
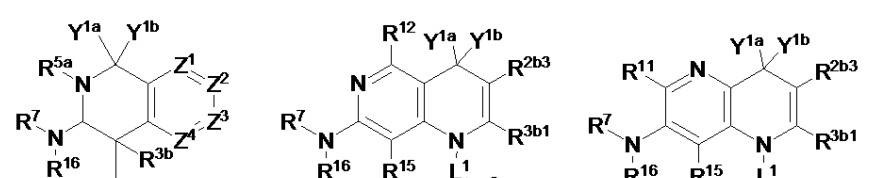
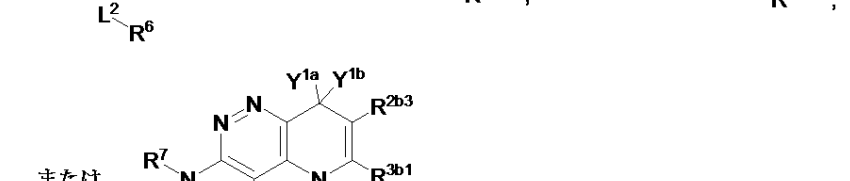
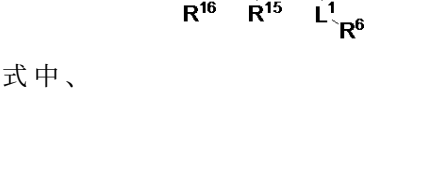


およびを除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

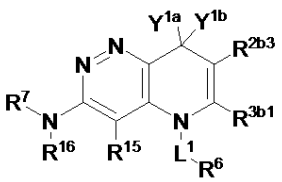
（１５）

式：

【化７２】

または



［式中、

Y^{1a}、Y^{1b}、Y^{2a}、Y^{2b}、R^{1b}、R^{2b}、R^{2b2}、R^{3b}、R^{5b}、R^{11}、R^{12}およびR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、もしくは、置換もしくは非置換のアミノ、または、Y^{1a}とY^{1b}、および／もしくは、Y^{2a}とY^{2b}が一緒になって、オキソまたはチオキソを形成してもよく；

R^{2a}およびR^{5a}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、もしくは、置換もしくは非置換のスルファモイル；

$-L^{1}-$は、$-CR^{9c}R^{9d}-$；

$-L^{2}-$は、$-CR^{9a}R^{9b}-$；

$-Z^{1}=Z^{2}-Z^{3}=Z^{4}-$は、以下の（ｕ）～（ｙ）から選択されるいずれかの基：

（ｕ）：$-N=C(R^{2b3})-C(R^{3b1})=C(R^{4b})-$；

（ｖ）：$-C(R^{1b1})=N-C(R^{3b1})=C(R^{4b})-$；

（ｗ）：$-C(R^{1b1})=C(R^{2b3})-N=C(R^{4b})-$；

（ｘ）：$-C(R^{1b1})=C(R^{2b3})-C(R^{3b1})=N-$；および

（ｙ）：$-C(R^{1b1})=C(R^{2b3})-C(R^{3b1})=C(R^{4b})-$；

R^{2b3}およびR^{3b1}の一方は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、

置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノであり、他方は水素原子；

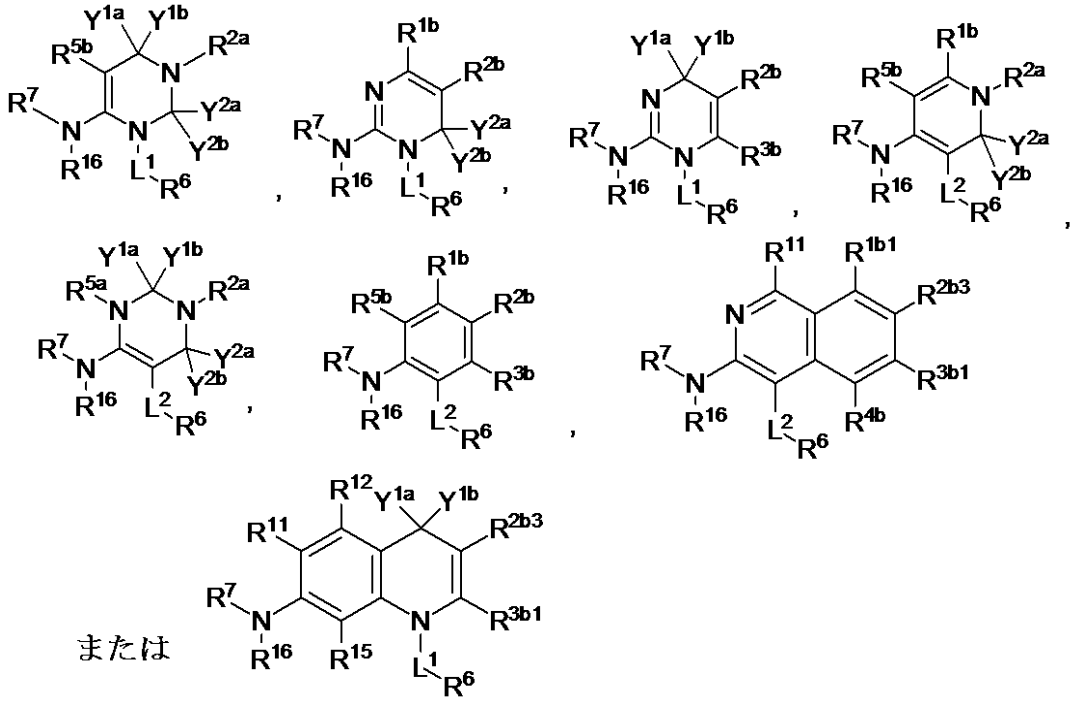
R^{1b1}またはR^{4b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換のアルキル；

R^{6}、R^{7}、R^{16}、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}およびR^{9d}は、上記（１４）と同意義）]で示される、上記（１４）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１６）

式：

【化７３】



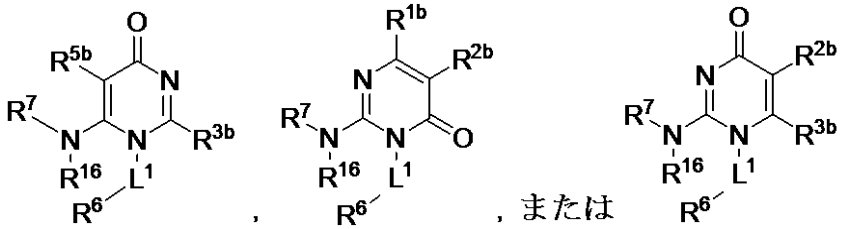
または

（式中、R^{6}、R^{7}およびR^{16}は、上記（１４）と同意義；
L^{1}、L^{2}、Y^{1a}、Y^{1b}、Y^{2a}、Y^{2b}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2b3}、R^{3b}、R^{3b1}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{11}、R^{12}およびR^{15}は、上記（１５）と同意義）で示される、上記（１４）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１７）

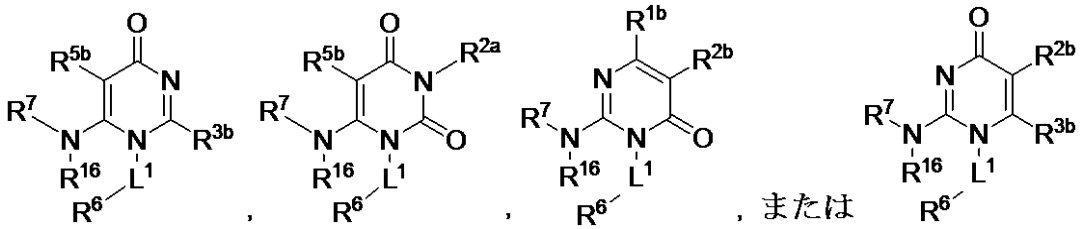
式：

【化７４】



または、式：

【化７５】



（式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{16}は、上記（１４）と同意義；
Ｌ^{1}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{3b}およびＲ^{5b}は、上記（１５）と同意義）で示される、上記（１４）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１８）

Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキルであり；

Ｒ^{10b}が、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環基であるか；または

Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}、もしくはＲ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成する（ただし、（ａ）～（ｈ）のそれぞれのグループにおいて、Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}のいずれか１つは、水素原子ではない）、上記（１４）～（１７）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１９）

環Ａが、オキソまたはチオキソで置換されていてもよい環である、上記（１４）～（１８）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２０）

Ｙ^{1a}とＹ^{1b}、Ｙ^{2a}とＹ^{2b}、またはＹ^{3a}とＹ^{3b}が、それぞれ独立して、一緒になってオキソを形成する、上記（１５）または（１６）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２１）

－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（１４）～（２０）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２２）

Ｑ^{2}が、炭素原子；Ｒ^{2}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、テトラゾリル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしく

は非置換のグアニジル）で示される基、または式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基である、上記（１４）～（２１）のいずれかに記載の化合物。

（２３）

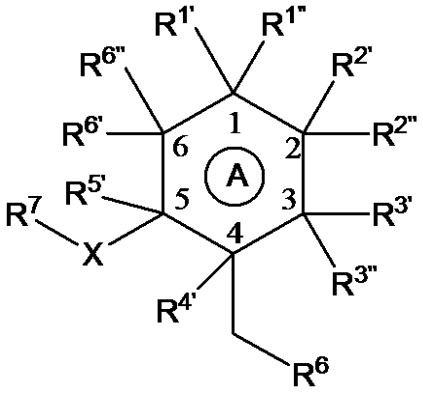
Ｑ^{2}が、窒素原子；Ｒ^{2}が、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}

（式中、ｍおよびＲ^{9}は、上記（２２）と同意義）で示される基である、上記（１４）～（２２）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２４）

式（ＩＩ）：

【化７６】

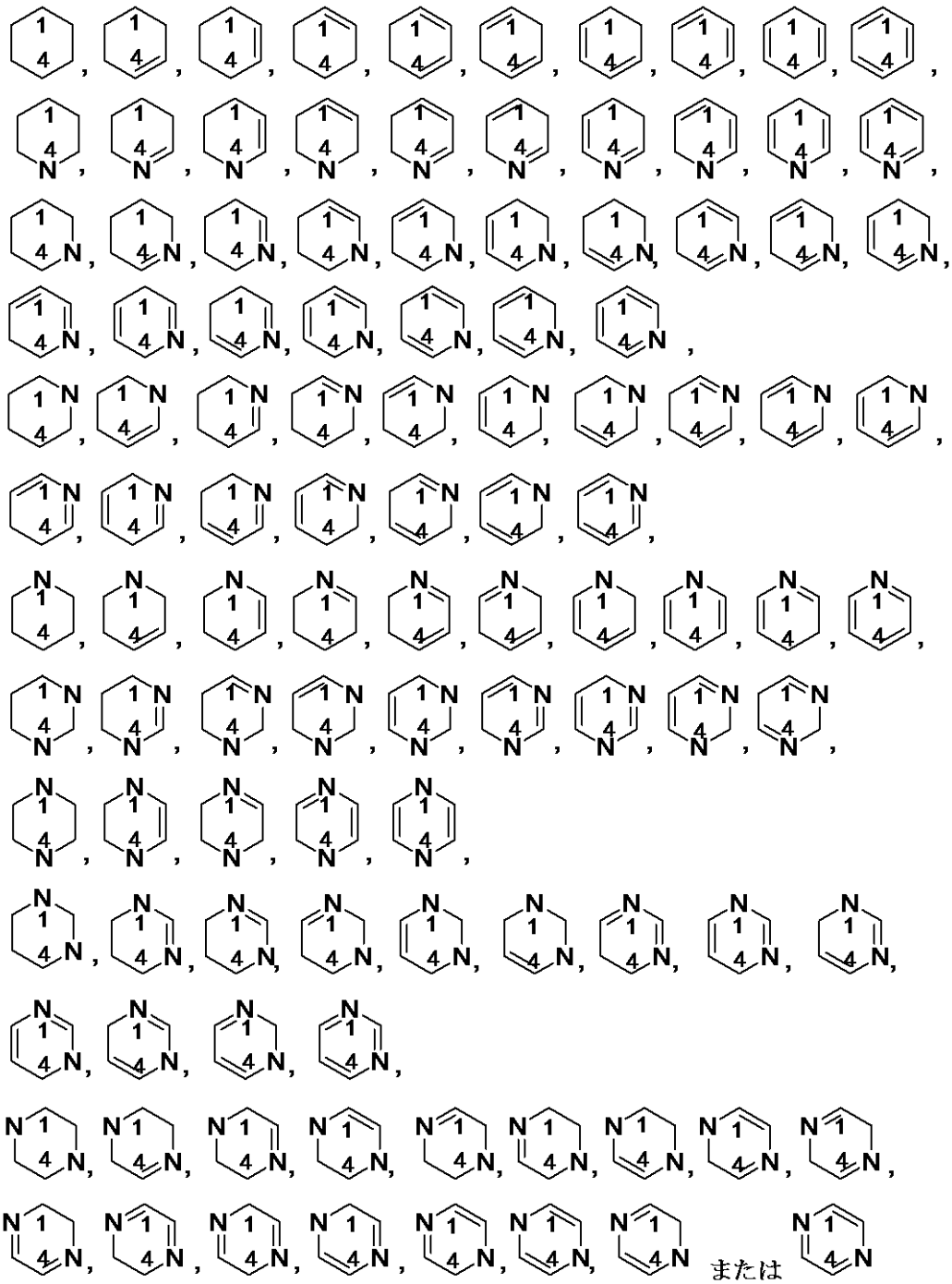


(II)

［式中、

環Ａは、式：

【化７７】



で示される環（環内の数字は、上記式（ＩＩ）における環Ａ内の数字に対応する）；

Ｒ^{1}’、Ｒ^{1}’’、Ｒ^{3}’、Ｒ^{3}’’、Ｒ^{4}’、Ｒ^{5}’、Ｒ^{6}’またはＲ^{6}’’は、それぞれ独立して、水素もしくはハロゲン；または、Ｒ^{1}’とＲ^{1}’’、および／もしくは、Ｒ^{3}’とＲ^{3}’’は、一緒になって、オキソ；

Ｒ^{2}’’は、水素；

Ｒ^{2}’が結合する環構成原子が炭素原子である場合、Ｒ^{2}’は、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、テトラゾリル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：

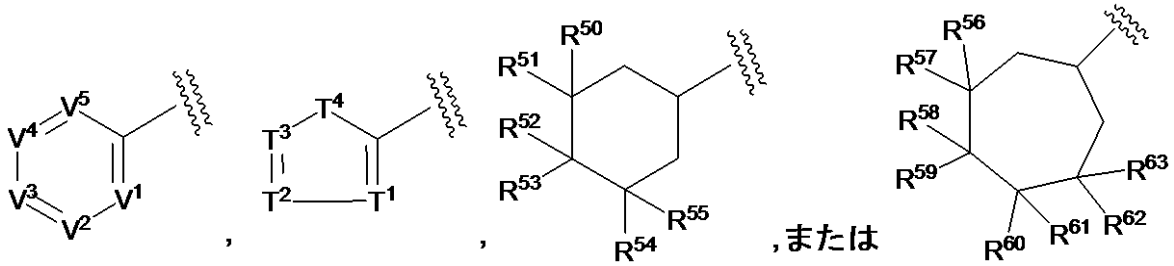
－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

Ｒ$^{2'}$が結合する環構成原子が窒素原子である場合、Ｒ$^{2'}$は、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

Ｒ$^{4'}$は、水素；

Ｒ^{6}は、

【化７８】



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

（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｎ－；

（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、

（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{A}およびＲ^{B}、もしくはＲ^{B}およびＲ^{C}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

＝Ｔ^{1}－Ｔ^{2}＝Ｔ^{3}－Ｔ^{4}－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：

（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｓ－；

（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｏ－；

（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｓ－；および

（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｏ－；

Ｒ^{D}およびＲ^{E}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニ

ルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

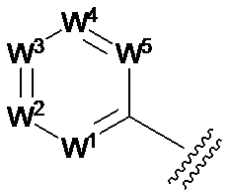
R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基；

－X－は、－NH－または－CH_2－；

R^7は、

式：

【化７９】



（式中、＝W^1－W^2＝W^3－W^4＝W^5－は、

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

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

＝C（H）－N＝C（R^{10b}）－C（R^{10c}）＝C（H）－；

＝C（H）－C（R^{10a}）＝N－C（R^{10c}）＝C（H）－；

＝C（H）－C（R^{10a}）＝C（R^{10b}）－N＝C（H）－；

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

＝C（H）－C（R^{10a}）＝N－C（R^{10c}）＝C（H）－；または、

＝C（H）－N＝C（R^{10b}）－N＝C（H）－；

R^{10a}およびR^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキル；

R^{10b}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環基；または

R^{10a}およびR^{10b}、もしくはR^{10b}およびR^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよい）で示される基；ただし、

（ｉ）$R^{1'''}$、$R^{2'''}$、$R^{3'''}$、$R^{4'}$、$R^{5'}$、または$R^{6'''}$が結合する環構成原子が窒素原子である場合、それぞれ、$R^{1'''}$、$R^{2'''}$、$R^{3'''}$、$R^{4'}$、$R^{5'}$、または$R^{6'''}$は存在せず；

（ｉｉ）$R^{1'}$および$R^{1'''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ１位と６位の結合または１位と２位の結合が二重結合である場合、$R^{1'}$および$R^{1'''}$は存在せず

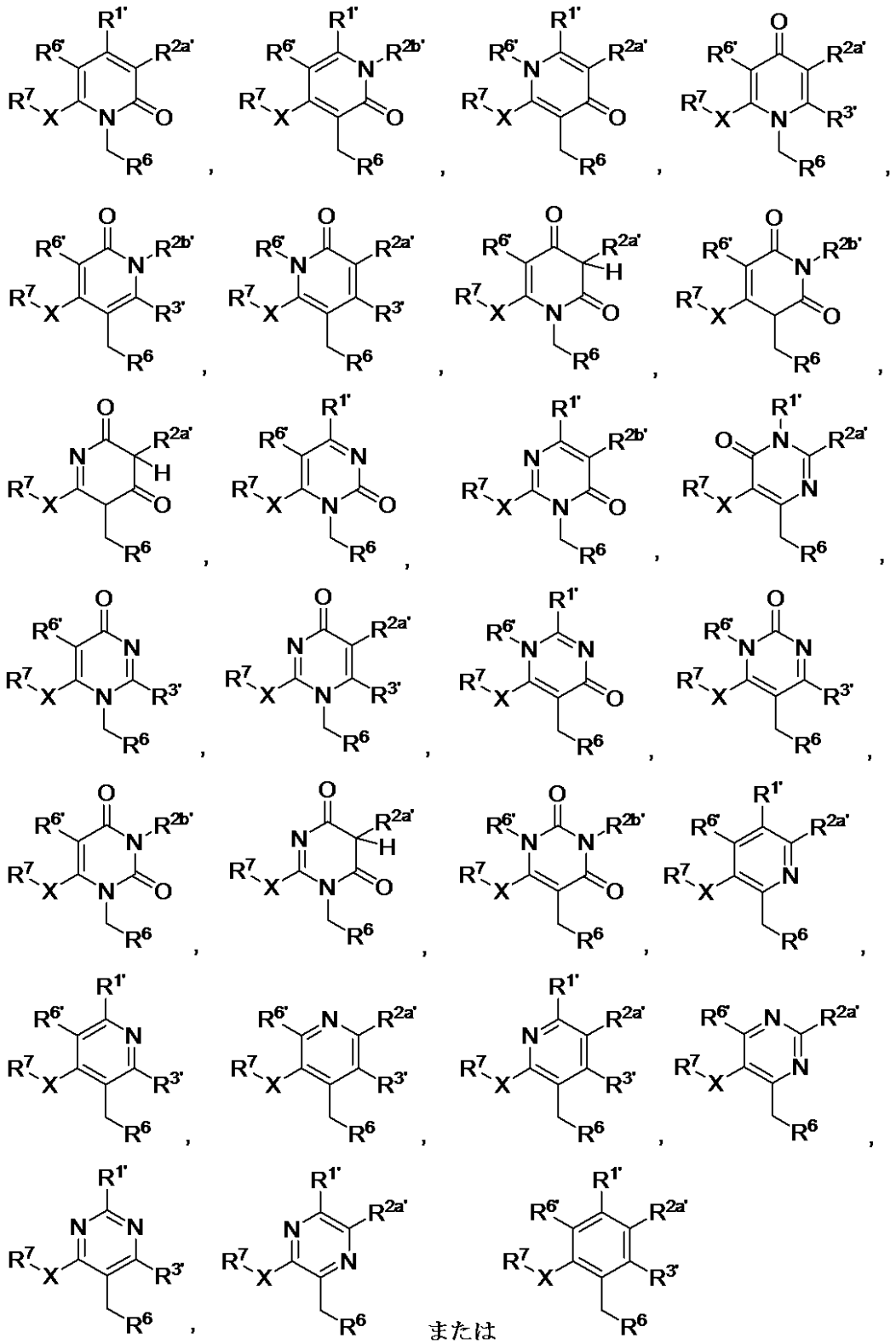
；$R^{2'}$および$R^{2''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ１位と２位の結合または２位と３位の結合が二重結合である場合、$R^{2'}$および$R^{2''}$は存在せず；$R^{3'}$および$R^{3''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ２位と３位の結合または３位と４位の結合が二重結合である場合、$R^{3'}$および$R^{3''}$は存在せず；$R^{6'}$および$R^{6''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ５位と６位の結合または６位と１位の結合が二重結合である場合、$R^{6'}$および$R^{6''}$は存在せず；

（ｉｉｉ）$R^{1'}$および$R^{1''}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ１位と６位の結合または１位と２位の結合が二重結合である場合、$R^{1''}$は存在せず；$R^{2'}$および$R^{2''}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、１位と２位の結合または２位と３位の結合が二重結合である場合、$R^{2''}$は存在せず；$R^{3'}$および$R^{3''}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ２位と３位の結合または３位と４位の結合が二重結合である場合、$R^{3''}$は存在せず；$R^{4'}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ３位と４位の結合または４位と５位の結合が二重結合である場合、$R^{4'}$は存在せず；$R^{5'}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ４位と５位の結合または５位と６位の結合が二重結合である場合、$R^{5'}$は存在せず；$R^{6'}$および$R^{6''}$に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ５位と６位の結合または６位と１位の結合が二重結合である場合、$R^{6''}$は存在しない。］で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２５）

式：

【化８０】



［式中、
Ｒ^{6}は、上記（２４）と同意義；
Ｒ^{1}’およびＲ^{3}’が、それぞれ独立して水素またはハロゲン；
Ｒ^{2a}’が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、テトラゾリル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置

換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

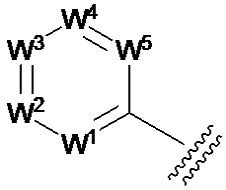
Ｒ$^{2b'}$が、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

－Ｘ－が、－ＮＨ－または－ＣＨ$_2$－；

Ｒ^{7}が、

式：

【化８１】



（式中、＝Ｗ^{1}－Ｗ^{2}＝Ｗ^{3}－Ｗ^{4}＝Ｗ^{5}－は、

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

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

＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；

＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；

＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

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

＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；または、

＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキル；

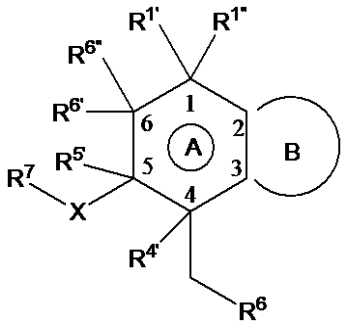
Ｒ^{10b}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環基；または

Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}、もしくはＲ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよい）で示される基］で示される、上記（２４）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２６）

式（ＩＩＩ）：

【化８２】

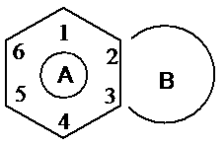


(III)

［式中、

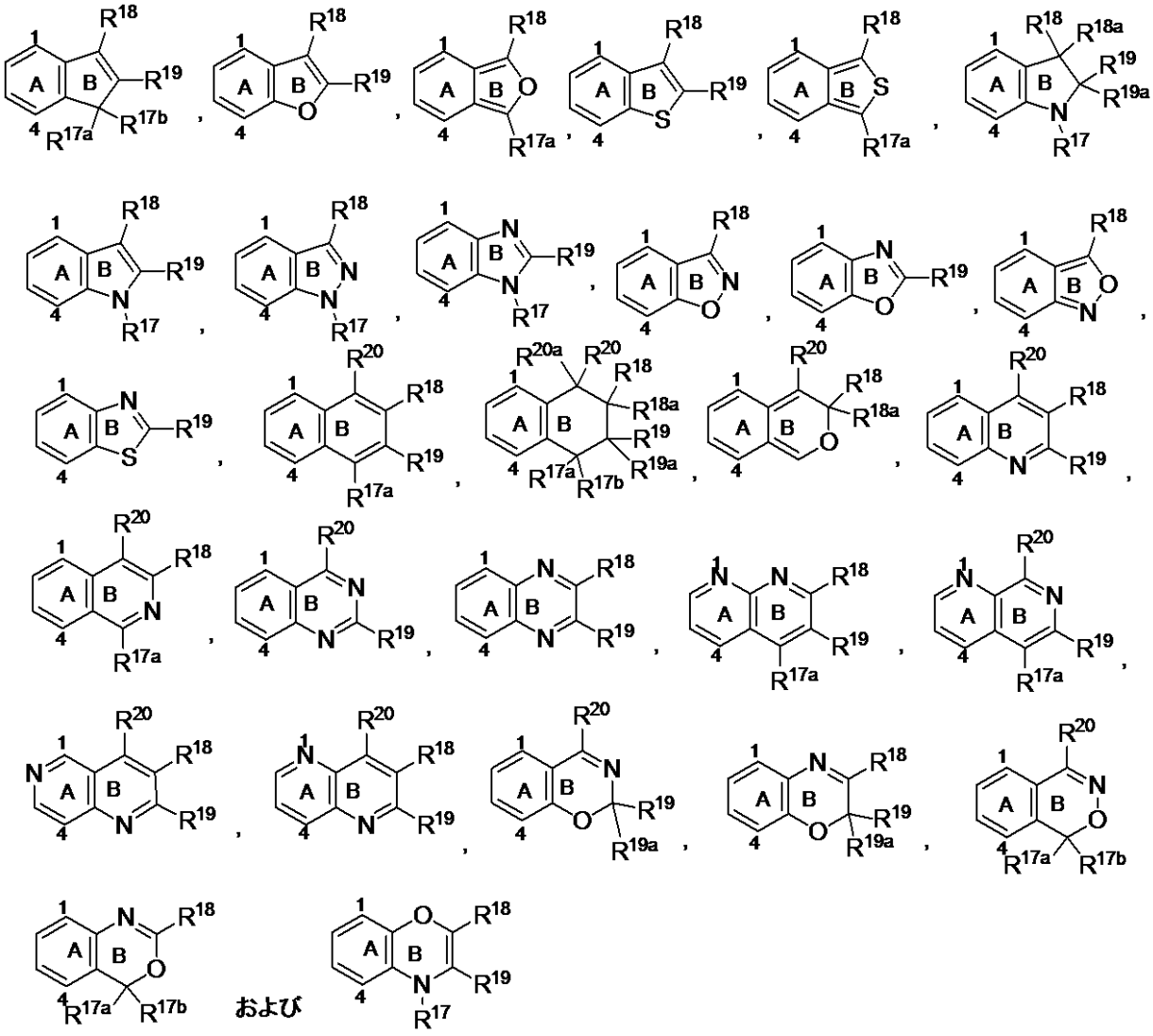
式：

【化８３】



で示される環は、以下の環から選択される環（環外の数字は、上記式（ＩＩＩ）における環Ａ内の数字に対応する）：

【化８４】



（式中、Ｒ^{17a}、Ｒ^{17b}、Ｒ^{18a}、Ｒ^{19a}およびＲ^{20}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル；または、Ｒ^{17a}とＲ^{17b}、Ｒ^{18}とＲ^{18a}、Ｒ^{19}とＲ^{19a}、もしくは／およびＲ^{20}とＲ^{20a}は、一緒になって、オキソまたはチオキソを形成してもよく；

Ｒ^{17}は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアシルまたは置換もしくは非置換のアルキル；

Ｒ^{18}およびＲ^{19}は、それぞれ独立して、水素，式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、テトラゾリル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミ

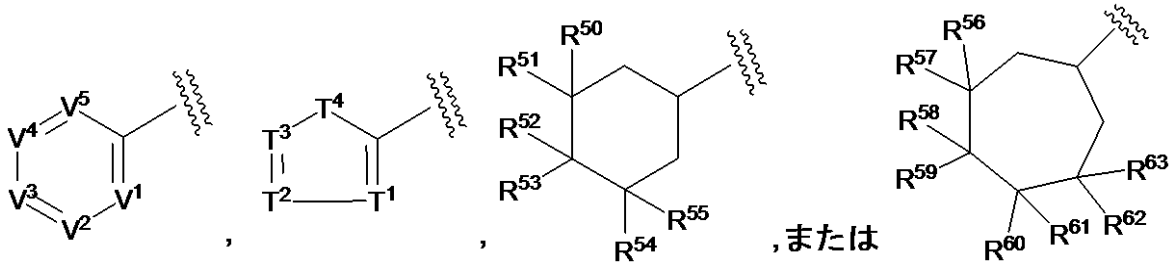
ノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

Ｒ$^{1'}$、Ｒ$^{1''}$、Ｒ$^{5'}$、Ｒ$^{6'}$およびＲ$^{6''}$は、それぞれ独立して、水素またはハロゲン；または、Ｒ$^{1'}$とＲ$^{1'}$は、一緒になって、オキソ；

Ｒ$^{4'}$は、水素；

Ｒ^{6}は、

【化８５】



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

（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｎ－；

（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、

（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{A}およびＲ^{B}、もしくはＲ^{B}およびＲ^{C}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

＝Ｔ^{1}－Ｔ^{2}＝Ｔ^{3}－Ｔ^{4}－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：

（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｓ－；

（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｏ－；

（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｓ－；および

（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{D}）＝Ｃ（Ｒ^{E}）－Ｏ－；

Ｒ^{D}およびＲ^{E}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニ

ルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

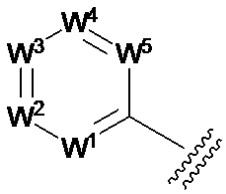
R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基；

－Ｘ－は、－ＮＨ－または－CH_2－；

R^7は、

式：

【化８６】



（式中、＝W^1－W^2＝W^3－W^4＝W^5－は、

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

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

＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（R^{10b}）－Ｃ（R^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；

＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（R^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；

＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{10a}）＝Ｃ（R^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

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

＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（R^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；または、

＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（R^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

R^{10a}およびR^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキル；

R^{10b}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環基；または

R^{10a}およびR^{10b}、もしくはR^{10b}およびR^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよい）で示される基；ただし、

（ｉ）$R^{1'''}$、$R^{4'}$、$R^{5'}$、または$R^{6'''}$が結合する環構成原子が窒素原子である場合、それぞれ、$R^{1'''}$、$R^{4'}$、$R^{5'}$、または$R^{6'''}$は存在せず；

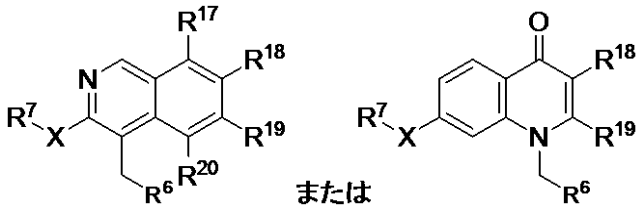
（ｉｉ）$R^{1'}$および$R^{1'''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ１位と６位の結合または１位と２位の結合が二重結合である場合、$R^{1'}$および$R^{1'''}$は存在せず；$R^{6'}$および$R^{6'''}$に結合する環構成原子が窒素原子であり、かつ５位と６位の結合

または６位と１位の結合が二重結合である場合、Ｒ^{6}’およびＲ^{6}’’は存在せず；
（ｉｉｉ）Ｒ^{1}’およびＲ^{1}’’に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ１位と６位の結合または１位と２位の結合が二重結合である場合、Ｒ^{1}’’は存在せず；Ｒ^{4}’に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ３位と４位の結合または４位と５位の結合が二重結合である場合、Ｒ^{4}’は存在せず；Ｒ^{5}’に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ４位と５位の結合または５位と６位の結合が二重結合である場合、Ｒ^{5}’は存在せず；Ｒ^{6}’およびＲ^{6}’’に結合する環構成原子が炭素原子であり、かつ５位と６位の結合または６位と１位の結合が二重結合である場合、Ｒ^{6}’’は存在しない。］で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２７）

式：

【化８７】



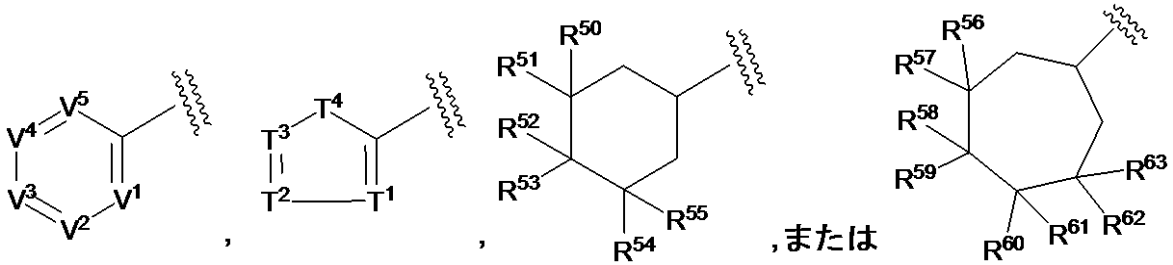
［式中、

Ｒ^{17}、Ｒ^{19}およびが、Ｒ^{20}それぞれ独立して水素またはハロゲン；

Ｒ^{18}が、水素、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、テトラゾリル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基；

Ｒ^{6}が、

【化８８】



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

（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｎ－；

（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{A}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{C}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、

（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{B}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、

ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

＝T^1－T^2＝T^3－T^4－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：

（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｓ－；

（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｏ－；

（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｓ－；および

（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（R^D）＝Ｃ（R^E）－Ｏ－；

R^DおよびR^Eは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；

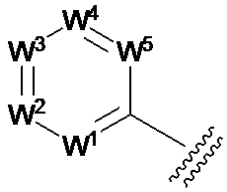
R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基；

－Ｘ－が、－ＮＨ－または－CH_2－；

R^7が、

式：

【化８９】



（式中、＝Ｗ^{1}－Ｗ^{2}＝Ｗ^{3}－Ｗ^{4}＝Ｗ^{5}－は、
＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；
＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｎ－；
＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；または、
＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキル；
Ｒ^{10b}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環基；または
Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}、もしくはＲ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよい）で示される基］で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２８）
ｎが１～３、およびＲ^{9}がヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノである、上記（２４）～（２７）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２９）
Ｒ^{18}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、テトラゾリル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基である、上記（２６）～（２８）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３０）
Ｒ^{A}、Ｒ^{B}、Ｒ^{C}、Ｒ^{D}、Ｒ^{E}、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、上記（２４）～（２９）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３１）
Ｒ^{6}が、フェニル、チエニル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルであり；Ｒ^{A}、Ｒ^{B}、Ｒ^{C}、Ｒ^{D}、Ｒ^{E}、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}が、それぞれ独立して

水素、ハロゲン、アルキル、またはアルキルオキシである、上記（３０）に記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３２）

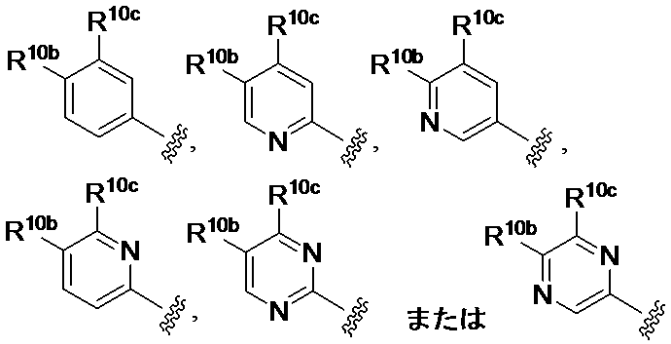
－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（２４）～（３１）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３３）

Ｒ^{7}が、

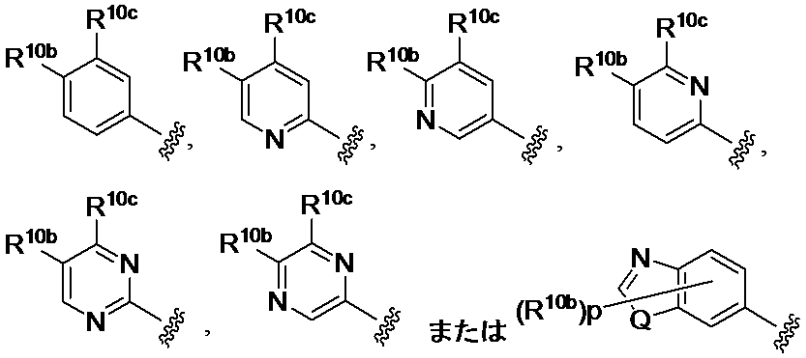
式：

【化９０】



または、式：

【化９１】



（式中、Ｑは酸素原子または窒素原子；ｐは０～３の整数；Ｒ^{10b}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環基；Ｒ^{10c}は、水素、ハロゲン、またはハロアルキル；または、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、または芳香族複素環を形成してもよい）で示される基である、上記（１４）～（２３）および（２４）～（３２）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

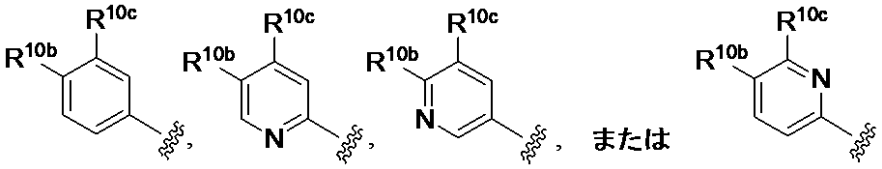
上記（３３）において、Ｒ^{10b}における「ヘテロアリールオキシ」の「ヘテロアリール」は、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、フラン、チオフェン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジンまたはベンズオキサゾールが好ましい。

（３４）

Ｒ^{7}が、

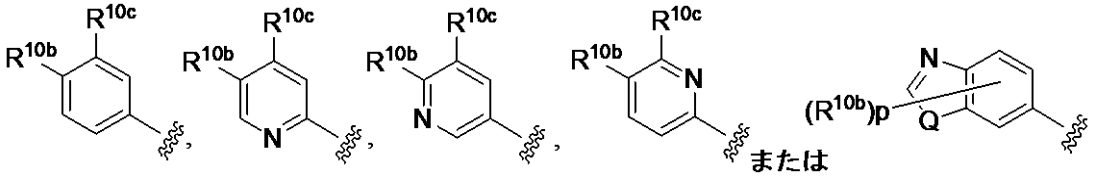
式：

【化９２】



または、式：

【化９３】



（式中、Ｑ、ｐ、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}は上記（３３）と同意義）で示される基である、上記（１４）～（２３）および（２４）～（３３）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３５）

上記（１４）～（３４）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

（３６）

Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗剤である上記（３５）記載の医薬組成物。

（３７）

上記（１４）～（３４）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。

（３８）

Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防のための、上記（１４）～（３４）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【発明の効果】

【００１３】

本発明の化合物は、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体に対する拮抗作用を有し、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体が関与する疾患または状態、例えば慢性疼痛、過活動膀胱に対して有用である。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

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

【００１５】

「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。

【００１６】

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

【００１７】

「アルキル」とは、炭素数１～１５、一つの態様として炭素数１～１０、その他の態様として炭素数１～６の直鎖または分枝鎖の１価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル、ｎ－ヘプチル、イソヘプチル、ｎ－オクチル、イソオクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デ

シル、n-ウンデカニル、ドデカニル、トリデカニル等が挙げられる。

【００１８】

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

【００１９】

「アルキルオキシ」とは、アルキル部分が上記「アルキル」であるアルキルオキシ基を包含する。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のアルキルオキシが挙げられる。

【００２０】

「ハロアルキルオキシ」および「アルキルオキシイミノ」のアルキルオキシ部分は上記「アルキルオキシ」と同義である。

【００２１】

「アルキルチオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ｓｅｃ－ブチルチオ、ｔｅｒｔ－ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

【００２２】

「アルキルオキシカルボニル」としては、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、ｎ－プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ｎ－ブチルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、ｎ－ペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。

【００２３】

「アルキルカルバモイル」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ｎ－プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、ｎ－ブチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル基等のモノ又はジアルキルカルバモイル基が挙げられる。

【００２４】

「アルケニル」とは、任意の位置に１以上の二重結合を有する炭素数２～１５、一つの態様として炭素数２～１０、その他の態様として炭素数２～６の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デケニル、ウンデケニル、ドデケニル、トリデケニル等が挙げられる。

【００２５】

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

【００２６】

「アルキニル」とは、炭素数２～１５、一つの態様として炭素数２～１０、その他の態様として炭素数２～６の直鎖状または分枝状のアルキニルを包含する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニル、デキニル等が挙げられる。これらは任意の位置に１以上の三重結合を有しており、さらに二重結合を有していてもよい。

【００２７】

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

【００２８】

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

含する。
【００２９】
「アシルアミノ」および「アシルイミノ」の「アシル」部分は上記「アシル」と同義である。
【００３０】
「シクロアルカン」とは、炭素数が３～１０の単環式または多環式飽和炭素環を包含する。単環式シクロアルカンとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン等が挙げられる。一つの態様として、Ｃ３～Ｃ８シクロアルカンが挙げられる。その他の態様として、Ｃ３～Ｃ７シクロアルカンが挙げられる。多環式シクロアルカンとしては、ノルボルナン、デカヒドロナフタレン等が挙げられる。
【００３１】
「シクロアルキル」とは、上記「シクロアルカン」から導かれる１価の基を包含する。単環式シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。多環式シクロアルキルとしては、ノルボルニル、デカヒドロナフタレン－５－イル、デカヒドロナフタレン－６－イル等が挙げられる。一つの態様として、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルが挙げられる。その他の態様として、Ｃ３～Ｃ７シクロアルキルが挙げられる。
R^2における「シクロアルキル」としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。
R^6における「シクロアルキル」としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。
【００３２】
「シクロアルキルオキシカルボニル」の「シクロアルキル」部分は、上記「シクロアルキル」と同義である。
【００３３】
「シクロアルカンジイル」とは、上記「シクロアルカン」から導かれる２価の基を包含する。単環式シクロアルカンジイルとしては、例えば、シクロプロパンジイル、シクロブタンジイル、シクロペンタンジイル、シクロヘキサンジイル、シクロヘプタンジイル、シクロオクタンジイル、シクロノナンジイル、シクロデカンジイル等が挙げられる。多環式シクロアルカンジイルとしては、ノルボルナンジイル等が挙げられる。
【００３４】
「シクロアルケン」とは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む炭素数３～１０の非芳香族単環または多環式環を包含する。単環式シクロアルケンとしては、シクロペンテン、シクロヘキセン等が挙げられる。一つの態様として、Ｃ３～Ｃ８シクロアルケンが挙げられる。その他の態様として、Ｃ３～Ｃ７シクロアルケンが挙げられる。多環式シクロアルケンとしてはノルボルネン、インデン等が挙げられる。
【００３５】
「シクロアルケニル」とは、上記「シクロアルケン」から導かれる１価の基を包含する。単環式シクロアルケニルとしては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。一つの態様として、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルが挙げられる。その他の態様として、Ｃ３～Ｃ７シクロアルキルが挙げられる。多環式シクロアルケニルとしてはノルボルネニル、インデン－１－イル、インデン－２－イル、インデン－３－イル等が挙げられる。
【００３６】
「シクロアルケニルオキシカルボニル」の「シクロアルケニル」部分は、上記「シクロアルケニル」と同義である。
【００３７】
「シクロアルケンジイル」とは、上記「シクロアルケン」から導かれる２価の基を包含する。単環式シクロアルケンジイルとしては、シクロペンテンジイル、シクロヘキセンジ

イル等が挙げられる。多環式シクロアルケンジイルとしてはノルボルネンジイル等が挙げられる。

【００３８】

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

【００３９】

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

【００４０】

「アリールオキシ」、「アリールチオ」および「アリールオキシカルボニル」の「アリール」部分は、上記「アリール」と同義である。

【００４１】

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

【００４２】

「複素環」とは、環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員環、
それらが独立して２個以上縮合した環、または、
環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員環が、１以上の上記「芳香族炭素環」、上記「シクロアルカン」もしくは上記「シクロアルケン」と縮合した環から誘導される、芳香族または非芳香族の縮合環を包含する。

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

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

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

【００４３】

「複素環式基」とは、上記「複素環」から導かれる１価の基を包含する。
例えば、ピロリニル、ピロリジノ、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリダジニル、ジヒドロピラジニル、ジオキサニル、オキサチオラニル、チアニル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリニル、テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロイソチアゾリニル、トリアゼピニル、ジヒドロトリアゼピニル、テトラヒドロトリアゼピニル等の、単環の非芳香族複素環式基；

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

【００４４】

「複素環ジイル」とは、上記「複素環」から導かれる２価の基を包含する。

例えば、ピロリンジイル、ピロリジンジイル、イミダゾリジンジイル、ピラゾリンジイル、ピラゾリジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイル、モルホリンジイル、チオモルホリンジイル、テトラヒドロピランジイル、ジヒドロピリジンジイル、ジヒドロピリダジンジイル、ジヒドロピラジンジイル、ジオキサンジル、オキサチオランジイル、チアンジイル、ジヒドロイミダゾールジイル、テトラヒドロフランジイル、テトラヒドロピランジイル、テトラヒドロチアゾールジイル、テトラヒドロピリダジンジイル、テトラヒドロイソチアゾールジイル、トリアゼピンジイル、ジヒドロトリアゼピンジイル、テトラヒドロトリアゼピンジイル等の、単環の非芳香族複素環ジイル；
例えば、ピロールジイル、ピラジンジイル、ピラゾールジイル、テトラゾールジイル、フランジイル、チオフェンジイル、ピリジンジイル、イミダゾールジイル、トリアゾールジイル、テトラゾールジイル、トリアジンジイル、ピリダジンジイル、ピリミジンジイル、ピラジンジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、チアジアゾールジイル、オキサゾールジイル、オキサジアゾールジイル等の、単環の芳香族複素環ジイル；

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

【００４５】

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

【００４６】

「非芳香族炭素環式基」とは、上記「非芳香族炭素環」から導かれる１価の基を包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ノルボルニル、テトラヒドロナフタレン－５－イル、テトラヒドロナフタレン

－６－イル、ノルボルネニル、インデン－１－イル、インデン－２－イル、インデン－３－イル等が挙げられる。

【００４７】

「非芳香族炭素環オキシ」、「非芳香族炭素環チオ」および「非芳香族炭素環オキシカルボニル」の「非芳香族炭素環」部分は、上記「非芳香族炭素環」と同義である。

【００４８】

「芳香族複素環」とは、上記「複素環」のうち、芳香環であるものを包含する。

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

それらが独立して２個以上縮合した芳香環、

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

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

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

【００４９】

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

それらが独立して２個以上縮合した芳香環式基、

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

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

例えば、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、ベンズイミダゾリニル等の、縮合したヘテロアリールが挙げられる。

R^2における、「ヘテロアリール」としては、ピリジルが挙げられる

R^7における、「ヘテロアリール」としては、ピリジル、ピリミジル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル等が挙げられる。

【００５０】

「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロアリールチオ」および「ヘテロアリールオキシカルボニル」の「ヘテロアリール」部分は、上記「ヘテロアリール」と同義である。

【００５１】

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

環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員の非芳香族環、
それらが独立して２個以上縮合した非芳香族環、
環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員の芳香族環が、１以上の上記「シクロアルカン」または上記「シクロアルケン」と縮合した環、
環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員の非芳香族複素環が、１以上の上記「芳香族炭素環」または「非芳香族炭素環」と縮合した環を包含する。

例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリダジン、ジヒドロピラジン、ジオキサン、オキサチオラン、チアン、ジヒドロイミダゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチアゾリン、テトラヒドロイソチアゾリン、テトラヒドロピリダジン、トリアゼピン、ジヒドロトリアゼピン、テトラヒドロトリアゼピン等の、単環の非芳香族複素環、
例えば、インドリン、イソインドリン、ベンゾピラン、ベンゾジオキサン、テトラヒドロキノリン、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン、テトラヒドロベンゾチオフェン等の、縮合した非芳香族ヘテロ芳香環が挙げられる。

【００５２】

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

例えば、ピロリニル、ピロリジノ、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリダジニル、ジヒドロピラジニル、ジオキサニル、オキサチオラニル、チアニル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリニル、テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロイソチアゾリニル、トリアゼピニル、ジヒドロトリアゼピニル、テトラヒドロトリアゼピニル等の、単環の非芳香族複素環式基、
ベンゾジオキサン、テトラヒドロキノリン、ベンゾ[d]オキサゾール－２（３Ｈ）－オン、テトラヒドロベンゾチオフェン等の縮合した複素環式基が挙げられる。

【００５３】

「非芳香族複素環オキシ」、「非芳香族複素環チオ」および「非芳香族複素環オキシカルボニル」の「非芳香族複素環」部分は、上記「非芳香族複素環」と同義である。

【００５４】

「含窒素非芳香族複素環」とは、窒素原子を少なくとも１つ環内に含み、さらに酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれる原子を環内に１個以上含んでいてもよい非芳香族の４～７員環またはそれらが２個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリン、ピロリジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

【００５５】

「含窒素非芳香族複素環式基」なる用語は、窒素原子を少なくとも１つ環内に含み、さらに酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれる原子を環内に１個以上含んでいてもよい非芳香族の４～７員環またはそれらが２個以上縮合した環から誘導される基を包含する。例えば、ピロリニル、ピロリジノ、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

【００５６】

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

「置換アルケニルオキシカルボニル」、「置換アルキニルオキシカルボニル」、「置換アルキルカルバモイル」、「置換アルケニルカルバモイル」、「置換アルキニルカルバモイル」の置換基としては、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上のそれぞれ同一又は異なる置換基が挙げられるがこれに限定されない：
ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキルオキシ（例えば、CF_3O）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルケニルオキシ（例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、アミノ、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アリールアルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルキルイミノ（例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、ジメチルイミノ等）、アルキルオキシイミノ（例えば、メトキシイミノ、エトキシイミノ等）、アシルイミノ（例えば、アセチルイミノ、ベンゾイルイミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アリールアルキル（例えば、ベンジル、フェニルエチル等）、アリールアルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、非芳香族複素環式基（例えば、ピロリニル、ピペリジル、ピペラジノ、ピロリジノ、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、モルホリノ等）、ヘテロアリール（例えば、フリル、チエニル、ピリジル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、インドリル、ベンゾフリル等）、ヘテロアリールアルキル（ピリジルメチル、ピリジルエチル等）、非芳香族複素環オキシ（例えば、ピロリニルオキシ、ピペリジルオキシ、ピペラジノオキシ、ピロリジノオキシ、ピロリジニルオキシ、ジオキサニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、モルホリニルオキシ、モルホリノオキシ等）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、カルバモイル、アルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等）、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、アシルオキシ（例えば、ホルミルオキシ等）、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルホ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、トリアルキルシリル（トリメチルシリル等）、およびオキソ。

【００５７】

R^{2a}における「置換アルキル」の置換基としては、ヒドロキシ；カルボキシ；アルキルオキシカルボニル；アルケニルオキシカルボニル；アルキニルオキシカルボニル；アルキルカルバモイル；ヒドロキシアルキルカルバモイル；非芳香族複素環式基；アルキルで置換された非芳香族複素環式基；非芳香族環オキシ；非置換アリール；ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、トリハロアルキルで置換されたアリール；非置換ヘテロアリール；アルキル、ハロアルキル、トリハロアルキルで置換されたヘテロアリール等が挙げられる。

R^{2a}における「置換アルキル」の置換基としては、ヒドロキシ、カルボキシ、メチルオキシカルボニル、ヒドロキシエチルカルバモイル、ジヒドロシイソプロピルカルバモイル、ジメチルジオキサニル、テトラヒドロピラニルオキシ、フェニル、メチルフェニル、クロロフェニル、トリフルオロフェニル等が挙げられる。

【００５８】

R^{2b}における「置換アルキル」の置換基としては、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル等が挙げられる。

R^{2b}における「置換アルキル」の置換基としては、アリール、アルキルオキシカルボニル等が挙げられる。

R^{2b}における「置換アルキル」の置換基としては、フェニル、エチルオキシカルボニル等が挙げられる。
R^{2b}における「置換アルケニル」の置換基としては、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル等が挙げられる。
R^{2b}における「置換アルケニル」の置換基としては、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル等が挙げられる。
R^{2b}における「置換アルケニル」の置換基としては、カルボキシ、エチルオキシカルボニル等が挙げられる。
R^{2b}における「置換アルキルチオ」の置換基としては、ハロアリール等が挙げられる。
R^{2b}における「置換アルキルチオ」の置換基としては、ハロフェニル等が挙げられる。
R^{2b}における「置換アルキルチオ」の置換基としては、クロロフェニル等が挙げられる。

【００５９】

「置換アシル」の置換基は、上記「置換アルキル」の置換基、上記「アルキル」、上記「アルケニル」、および上記「アルキニル」からなる群から選択される。特に、アシル（Ｒ－Ｃ（＝Ｏ）－）のＲが「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「非芳香族複素環式基」、「アリール」、「ヘテロアリール」である場合、それぞれの環の置換基としては、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル等）、ハロアルキル（例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等）、アルケニル、アルキニル（例えば、エチニル）、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ）、ハロゲン（例えば、フッ素、クロロ等）等が挙げられる。

【００６０】

「置換カルバモイル」または「置換スルファモイル」の置換基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上のそれぞれ同一又は異なる置換基が挙げられるがこれに限定されない：
ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、アルキル（例えば、メチル、エチル）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、カルボキシアルキル（例えば、カルボキシエチル等）、アルキルオキシアルキル（例えば、メトキシプロピル等）、シアノアルキル（例えば、シアノエチル等）、アルキルオキシカルボニルアルキル（例えば、メトキシカルボニルエチル等）、アミノ、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アリールアルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等）、アルキルオキシカルボニルアミノ（例えば、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルアミノ等）、アリール（例えば、フェニル等）、置換アリール（例えば、ハロゲン、アルキルオキシ等で置換されたフェニル等）、ヘテロアリール（例えば、ベンゾチアゾール等）、置換ヘテロアリール（例えば、アルキルで置換されたヘテロアリール）、非芳香族複素環式基（例えば、テトラヒドロピラニル等）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナトおよびアシル（例えば、ホルミル、アセチル等）。
R^{2b}における「置換アルキルカルバモイル」の置換基としては、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、アルキルオキシ、アルキルオキシカルボニルが挙げられる。
R^{2b}における「置換アルキルカルバモイル」の置換基としては、ヒドロキシが挙げられる。

【００６１】

「置換アミノ」の置換基としては、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上

のそれぞれ同一又は異なる置換基が挙げられるがこれらに限定されない：
アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ-ブチル等）、ハロアルキル（例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等）、ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシエチル、-C（CH_3）$_2CH_2OH$等）、カルボキシカルボニル、カルボキシアルキル（例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル等）、アルキルアミノアルキル（例えば、ジメチルアミノアルキル等）、非芳香族複素環アルキル（例えば、テトラヒドロピラニルメチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、ハロアルキルオキシ（例えば、CF_3O）、アルケニルオキシ（例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等）、カルバモイル、アルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等）、カルバモイルアルキル（例えば、カルバモイルメチル等）、アルキルカルバモイルアルキル（例えば、メチルカルバモイルメチル等）、スルファモイル、アルキルスルファモイル（例えば、メチルスルファモイル等）、アルキルスルファモイルアルキル（例えば、メチルスルファモイルメチル等）、スルファモイルアルキル（例えば、スルファモイルメチル等）、非芳香族環カルバモイル（例えば、テトラヒドロピラニルカルバモイル等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、アルキルオキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ｔｅｒｔ-ブチルオキシカルボニル等）、アミノ、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アリールアルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルキルイミノ（例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、ジメチルイミノ等）、アルキルオキシイミノ（例えば、メトキシイミノ、エトキシイミノ等）、アシルイミノ（例えば、アセチルイミノ、ベンゾイルイミノ等）、アリール（例えば、フェニル等）、アリールアルキル（例えば、ベンジル等）、アリールオキシ（例えば、フェノキシ等）、アリールアルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、非芳香族複素環式基（例えば、ピロリニル、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ等）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル、チエニル、チアゾリル、フリル等）、ヘテロアリールアルキル（例えば、ピリジルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、フリルメチル等）、非芳香族複素環オキシ（ピペラジノオキシ、ピペリジノオキシ等）、ヘテロアリールオキシ（ピリジルオキシ等）、ヒドロキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、シアノ、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）および置換アシル（例えば、ヒドロキシ、アルキル、アルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アシル、オキソ、シアノ等で置換されたアシル）。

【００６２】

R^{2b}における「置換アミノ」の置換基としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルケニル、非芳香族複素環アルキニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、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、等が挙げられる。

R^{2b}における「置換アミノ」の置換基としては、アルキル、カルボキシアルキル、アリールアルキル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、非芳香族複素環アルキル、カルボキシカルボニル、カルボキシアルキル

カルボニル、アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルカルボニル、アルキル非芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、ホルミル、アセチル、アルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルキルオキシヘテロアリールカルボニル、アルキルオキシアルキルカルボニル、シアノアルキルカルボニル、アルキルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、アルキルカルボニル非芳香族複素環カルボニル、オキソ非芳香族複素環カルボニル、アルキルスルホニル、等が挙げられる。

R^{2b}における「置換アミノ」の置換基としては、メチル、エチル、イソプロピル、カルボキシメチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ヒドロキシエチル、ジメチルアミノエチル、イソプロピル、ヒドロシキイソプロピル、テトラヒドロピラニルメチル、ヒドロシキプロピル、カルボキシカルボニル、カルボキシエチルカルボニル、エチルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、テトラヒドロピラニルメチルカルボニル、メチルジオキサニルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、モリホリニルカルボニル、ホルミル、アセチル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、メチルオキシピリジルカルボニル、メチルオキシエチルカルボニル、メチルオキシメチルカルボニル、シアノイソプロピルカルボニル、エチルカルバモイル、テトラヒドロピラニルカルバモイル、メタンスルホニル、アセチルオキシプロピルカルボニル、ヒドロキシエチルカルボニル、ヒドロキイソシプロピルカルボニル、オキソジヒドロピリジルカルボニル、アセチルピペリジニルカルボニル等が挙げられる。

【００６３】

「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」、「置換アリール」、「置換複素環式基」、「置換ヘテロアリール」、「置換非芳香族炭素環式基」「置換非芳香族複素環式基」または「置換含窒素非芳香族複素環式基」の置換基としては以下からなる群から選択される１個またはそれ以上のそれぞれ同一又は異なる置換基が挙げられるがこれに限定されない：

アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ-ブチル等）、ハロアルキル（例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等）、ハロアルキルオキシ（例えば、CF_3O、$CHCF_2O$等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルケニルオキシ（例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、アミノ、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アリールアルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルキルイミノ（例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、ジメチルイミノ等）、アルキルオキシイミノ（例えば、メトキシイミノ、エトキシイミノ等）、アシルイミノ（例えば、アセチルイミノ、ベンゾイルイミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アリールアルキル（例えば、ベンジル等）、非置換のアリールオキシ（例えば、フェノキシ等）、下記置換基群Ｚから選択される１個またはそれ以上のそれぞれ同一又は異なる置換基で置換されたアリールオキシ、非置換のアリールオキシ（例えば、フェノキシ等）、下記置換基群Ｚから選択される１個またはそれ以上のそれぞれ同一又は異なる置換基で置換されたアリールオキシ、アリールアルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ等）非芳香族複素環式基（例えば、ピロリニル、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ等）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル、チエニル、チアゾリル、フリル等）、ヘテロアリールアルキル（例えば、ピリジルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、フリルメチル等）、非芳香族複素環オキシ（ピペラジノオキシ、ピペリジノオキシ等）、非置換のヘテロアリールオキシ（例えば、ピリジルオキシ等）、下記置換基群Ｚから選択される１個またはそれ以上のそれぞれ同一又は異なる置換基で置換されたヘテロアリールオキシ、シアノ、イソシアノ、イソ

シアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換もしくは非置換のカルバモイル（例えば、カルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－メトキシカルバモイル等）、置換もしくは非置換のアルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、トリフルオロメチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル等）、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルホ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミドおよびオキソ。

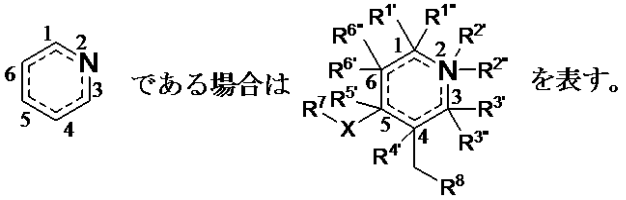
置換基群Ｚとは、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アシル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アミノ、スルファモイル、メチルスルホニル、メチルスルフィニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式基、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、非芳香族複素環オキシ、アリールオキシおよびヘテロアリールオキシを包含する。

【００６４】

Ｒ^{2}における、－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}のｍは１～３が好ましい。

【００６５】

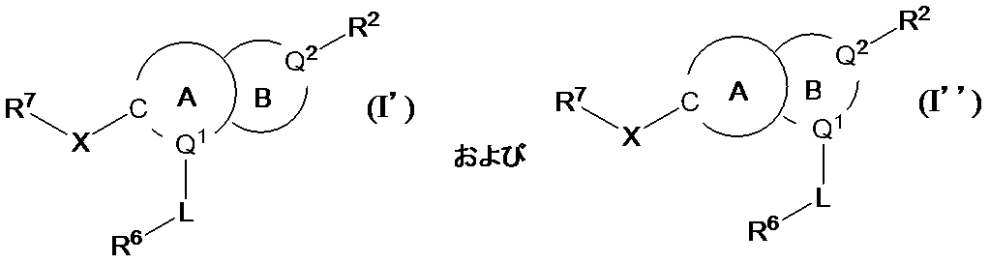
環Ａが、



【００６６】

環Ａが縮合環の場合、１つの環に－Ｘ－Ｒ^{7}および－Ｌ－Ｒ^{6}が置換し、他方の環にＲ^{2}が置換する場合、および１つの環に－Ｘ－Ｒ^{7}が置換し、他方の環に－Ｌ－Ｒ^{6}およびＲ^{2}が置換する場合を包含する。例えば、

【化９４】



（式中、

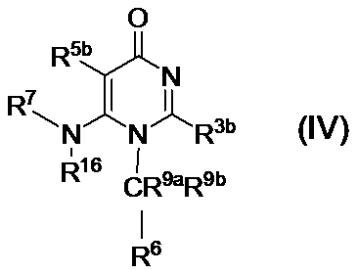
環Ｂは、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルカン、置換もしくは非置換の５～７員シクロアルケン、置換もしくは非置換の５～７員含窒素非芳香族複素環、ベンゼン環、または置換もしくは非置換の５員もしくは６員芳香族複素環、その他の記号は前記と同意義である）である場合を包含する。

【００６７】

本発明化合物または本発明組成物において、一つの態様を以下に示す。

式（ＩＶ）：

【化９５】



(IV)

で表される化合物において、以下の（ＩＶ－Ａ）～（ＩＶ－Ｎ）で示される態様は以下のとおりである。

（ＩＶ－Ａ）

Ｒ^{3b}およびＲ^{5b}は、それぞれ独立して、水素、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ；

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

Ｒ^{7}は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、

Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または一緒になってオキソもしくはチオキソを形成してもよく；

Ｒ^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＩＶ－Ｂ）

Ｒ^{3b}およびＲ^{5b}が、それぞれ独立して水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香

族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換アルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル；非置換アルキニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；非置換アミノ；置換基群Ａ（置換基群Ａ：アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルケニル、非芳香族複素環アルキニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルおよびアルキニルスルホニル）から選ばれる置換基で置換されたアミノ；非置換カルバモイル；または置換基群Ａから選ばれる置換基で置換されたカルバモイル；

R^6は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；

R^7は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；

R^{9a}およびR^{9b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または一緒になってオキソもしくはチオキソを形成してもよく；

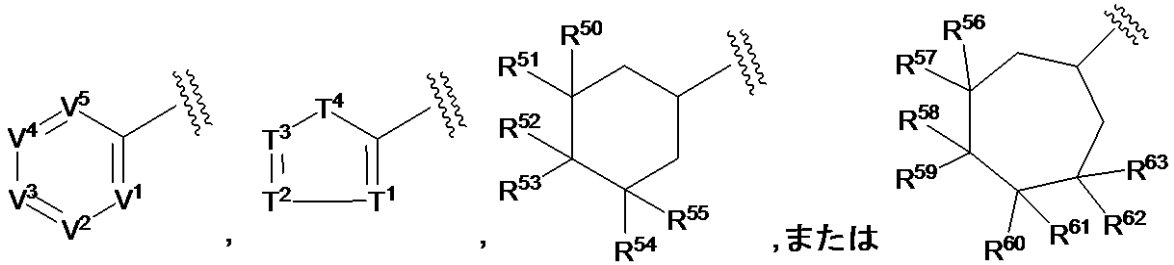
R^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＩＶ－Ｃ１）

上記（ＩＶ－Ａ）または（ＩＶ－Ｂ）で示される化合物において、

R^6が、

【化９６】



（式中、＝V^1－V^2＝V^3－V^4＝V^5－は、以下の（ｉ）～（ｐ）から選択されるいずれかの基：

（ｉ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^A）＝Ｃ（R^B）－Ｃ（R^C）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｊ）：＝Ｎ－Ｃ（R^A）＝Ｃ（R^B）－Ｃ（R^C）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｋ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（R^B）－Ｃ（R^C）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｌ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^A）＝Ｎ－Ｃ（R^C）＝Ｃ（Ｈ）－；

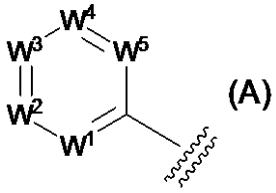
（ｍ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（R^A）＝Ｃ（R^B）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｎ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｎ－；
（ｏ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ａ}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｃ}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、
（ｐ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{Ｂ}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；
Ｒ^{Ａ}、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}、もしくはＲ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し、ここで、「（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有し」とは、（ｉ）、（ｊ）および（ｎ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}のいずれか一つは水素ではなく、（ｋ）で示される基において、Ｒ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｌ）および（ｏ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｃ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｍ）で示される基において、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}のどちらか一方は水素ではなく、（ｐ）で示される基において、Ｒ^{Ｂ}は水素ではないことを意味し；
＝Ｔ^{1}－Ｔ^{2}＝Ｔ^{3}－Ｔ^{4}－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：
（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；
（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；および
（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
Ｒ^{Ｄ}およびＲ^{Ｅ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}、もしくはＲ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよく；
Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換

もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基（本明細書中、上記でＲ^{6}として定義された置換基を、Ｒ^{6A}という）；および

Ｒ^{7}が、式（Ａ）：

【化９７】



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

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

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

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

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

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

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

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

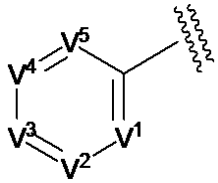
（ｈ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}、もしくはＲ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい。ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する。ここで、「（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する」とは、（ａ）、（ｂ）および（ｆ）で示される基において、Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}のいずれか一つは水素ではなく、（ｃ）で示される基において、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}のどちらか一方は水素ではなく、（ｄ）および（ｇ）で示される基において、Ｒ^{10a}およびＲ^{10c}のどちらか一方は水素ではなく、（ｅ）で示される基において、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}のどちらか一方は水素ではなく、（ｈ）で示される基において、Ｒ^{10b}は水素ではないことを意味する。）で示される基（本明細書中、上記でＲ^{7}として定義された置換基を、Ｒ^{7A}という）；である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＩＶ－Ｃ２）

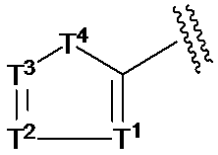
上記（ＩＶ－Ａ）～（ＩＶ－Ｃ１）で示される化合物において、

R^6が、
【化９８】

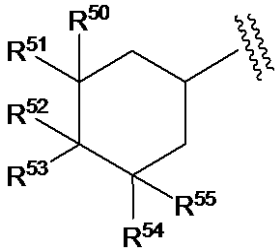


（式中、$=V^1-V^2=V^3-V^4=V^5-$は、以下の（ｉ）～（ｐ）から選択されるいずれかの基：
（ｉ）：$=C(H)-C(R^A)=C(R^B)-C(R^C)=C(H)-$；
（ｊ）：$=N-C(R^A)=C(R^B)-C(R^C)=C(H)-$；
（ｋ）：$=C(H)-N=C(R^B)-C(R^C)=C(H)-$；
（ｌ）：$=C(H)-C(R^A)=N-C(R^C)=C(H)-$；
（ｍ）：$=C(H)-C(R^A)=C(R^B)-N=C(H)-$；
（ｎ）：$=N-C(R^A)=C(R^B)-C(R^C)=N-$；
（ｏ）：$=C(H)-C(R^A)=N-C(R^C)=C(H)-$；および、
（ｐ）：$=C(H)-N=C(R^B)-N=C(H)-$；
R^A、R^BおよびR^Cは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、R^AおよびR^B、もしくはR^BおよびR^Cが隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい。ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する。ここで、「（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する」とは、（ｉ）、（ｊ）および（ｎ）で示される基において、R^A、R^BおよびR^Cのいずれか一つは水素ではなく、（ｋ）で示される基において、R^BおよびR^Cのどちらか一方は水素ではなく、（ｌ）および（ｏ）で示される基において、R^AおよびR^Cのどちらか一方は水素ではなく、（ｍ）で示される基において、R^AおよびR^Bのどちらか一方は水素ではなく、（ｐ）で示される基において、R^Bは水素ではないことを意味する。）で示される基（本明細書中、上記でR^6として定義された置換基を、$R^{6\,B}$という）である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｃ３）
上記（ＩＶ－Ａ）～（ＩＶ－Ｃ１）で示される化合物において、
R^6が、

【化９９】

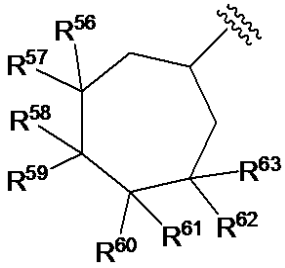


（式中、＝Ｔ^{1}－Ｔ^{2}＝Ｔ^{3}－Ｔ^{4}－は、以下の（ｑ）～（ｔ）から選択されるいずれかの基：
（ｑ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；
（ｒ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
（ｓ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｓ－；および
（ｔ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{Ｄ}）＝Ｃ（Ｒ^{Ｅ}）－Ｏ－；
Ｒ^{Ｄ}およびＲ^{Ｅ}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{Ａ}およびＲ^{Ｂ}、もしくはＲ^{Ｂ}およびＲ^{Ｃ}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい）で示される基（本明細書中、上記でＲ^{6}として定義された置換基を、Ｒ^{6Ｃ}という）である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｃ４）
上記（ＩＶ－Ａ）～（ＩＶ－Ｃ１）で示される化合物において、
Ｒ^{6}が、
【化１００】

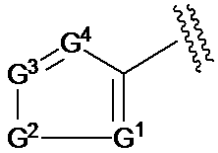


（式中、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、およびＲ^{55}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基（本明細書中、上記でＲ^{6}として定義された置換基を、Ｒ^{6Ｄ}という）である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＩＶ－Ｃ５）
上記（ＩＶ－Ａ）～（ＩＶ－Ｃ１）で示される化合物において、
Ｒ^{6}が、
【化１０１】



（式中、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルキニルオキシ）で示される基（本明細書中、上記でＲ^{6}として定義された置換基を、Ｒ^{6E}という）である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｃ６）
上記（ＩＶ－Ａ）または（ＩＶ－Ｂ）で示される化合物において、
Ｒ^{6}が、
【化１０２】



（式中、
＝Ｇ^{1}－Ｇ^{2}－Ｇ^{3}＝Ｇ^{4}－は、以下の（ｕ）～（ｘ）から選択されるいずれかの基：
（ｕ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｓ－Ｃ（Ｒ^{F}）－Ｃ（Ｈ）－；
（ｖ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｏ－Ｃ（Ｒ^{F}）－Ｃ（Ｈ）－；
（ｗ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｓ－Ｃ（Ｒ^{F}）＝Ｎ－；および
（ｘ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｏ－Ｃ（Ｒ^{F}）＝Ｎ－；
Ｒ^{F}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）で示される基（本明細書中、上記でＲ^{6}として定義された置換基を、Ｒ^{6F}という）であり；

R^7が、R^{7A}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＩＶ－Ｄ）

R^{3b}およびR^{5b}が、それぞれ独立して、水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換アルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル：非置換アルキニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；非置換アミノ；置換基群Ａ（置換基群Ａ：アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルケニル、非芳香族複素環アルキニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルおよびアルキニルスルホニル）から選ばれる置換基で置換されたアミノ；非置換カルバモイル；または置換基群Ａから選ばれる置換基で置換されたカルバモイル；

R^6は、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル、および非芳香族複素環式基）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；

R^7は、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン、カルボキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

R^{9a}、R^{9b}およびR^{16}が水素、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

R^7における「ヘテロアリール」としては、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンズチアゾリルまたはベンズオキサゾリルが好ましい。

（ＩＶ－Ｅ）

R^{3b}およびR^{5b}が、それぞれ独立して、水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換アルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル：非置換アルキニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；非置換アミノ；置換基群Ａ（置換基群Ａ：アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルケニル、非芳香族複素環アルキニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルおよびアルキニルスルホニル）から選ばれる置換基で置換されたアミノ；非置換カルバモイル；または置換基群Ａから選ばれる置換基で置換されたカルバモイル；

R^{6}は、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル、および非芳香族複素環式基）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；

R^{7}は、置換基群Ｅ（置換基群Ｅ：ハロゲン、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、シクロアルキニル、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｅから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

R^{9a}、R^{9b}およびR^{16}が水素、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

R^{7}における「ヘテロアリール」としては、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンズチアゾリルまたはベンズオキサゾリルが好ましい。

（ＩＶ－Ｆ）
上記（ＩＶ－Ｅ）で示される化合物において、
R^7が、置換基群Ｆ（置換基群Ｆ：ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｆから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｇ）
上記（ＩＶ－Ｅ）で示される化合物において、
R^7が、置換基群Ｇ（置換基群Ｇ：ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、置換基群Ｈ（置換基群Ｈ：ハロゲン、カルボキシ、オキソ、アルキル、アルキルオキシカルボニル）で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環オキシ、置換基群Ｈで置換されていてもよいアリールオキシおよび、置換基群Ｈで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｇから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｈ）
上記（ＩＶ－Ｄ）で示される化合物において、R^7が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｄから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｉ）
上記（ＩＶ－Ｅ）で示される化合物において、R^7が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｅから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｊ）
上記（ＩＶ－Ｆ）で示される化合物において、R^7が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｆから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｋ）
上記（ＩＶ－Ｇ）で示される化合物において、R^7が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｇから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｌ１）
上記（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）で示される化合物において、R^6が、R^{6A}である（すなわち、R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基であり、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／ま

たはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｌ２）
上記（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6B}である（すなわち、Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびＲ^{C}、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基であり、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｌ３）
上記（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6C}である（すなわち、Ｒ^{D}およびＲ^{E}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｌ４）
上記（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6D}である（すなわち、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}およびＲ^{55}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｌ５）
上記（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6E}である（すなわち、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｌ６）
上記（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6F}である（すなわち、Ｒ^{F}が、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｍ１）
上記（ＩＶ－Ａ）、（ＩＶ－Ｂ）、（ＩＶ－Ｃ１）～（ＩＶ－Ｃ６）、（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）、（ＩＶ－Ｌ１）～（ＩＶ－Ｌ６）で示される化合物において、
Ｒ^{3b}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｍ２）
上記（ＩＶ－Ａ）、（ＩＶ－Ｂ）、（ＩＶ－Ｃ１）～（ＩＶ－Ｃ６）、（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）、（ＩＶ－Ｌ１）～（ＩＶ－Ｌ６）で示される化合物において、

R^{3b}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｎ－R^{9A}（式中、ｎは０から４の整数；R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；R^{9A}は、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ）で示される基、または、式：－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｍ－R^{9A}（式中、ｍは、１から６の整数；R^{8a}、R^{8b}およびR^{9A}は、上記と同意義）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＩＶ－Ｍ３）

上記（ＩＶ－Ａ）、（ＩＶ－Ｂ）、（ＩＶ－Ｃ１）～（ＩＶ－Ｃ６）、（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）、（ＩＶ－Ｌ１）～（ＩＶ－Ｌ６）で示される化合物において、

R^{3b}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｎ－R^{9}（式中、ｎは０から４の整数；R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；R^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＩＶ－Ｍ４）

上記（ＩＶ－Ａ）、（ＩＶ－Ｂ）、（ＩＶ－Ｃ１）～（ＩＶ－Ｃ６）、（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）、（ＩＶ－Ｌ１）～（ＩＶ－Ｌ６）で示される化合物において、

R^{3b}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｎ－R^{9A}（式中、ｎは０から４の整数；R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；R^{9A}は、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

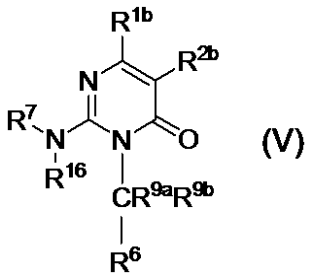
（ＩＶ－Ｍ５）

上記（ＩＶ－Ａ）、（ＩＶ－Ｂ）、（ＩＶ－Ｃ１）～（ＩＶ－Ｃ６）、（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）、（ＩＶ－Ｌ１）～（ＩＶ－Ｌ６）で示される化合物において、

R^{3b}が、式：－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｍ－R^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；R^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＩＶ－Ｍ６）

上記（ＩＶ－Ａ）、（ＩＶ－Ｂ）、（ＩＶ－Ｃ１）～（ＩＶ－Ｃ６）、（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）、（ＩＶ－Ｌ１）～（ＩＶ－Ｌ６）で示される化合物において、
R^{3b}が、式：－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｍ－R^{9A}（式中、ｍは、１から６の整数；R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；R^{9A}は、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＩＶ－Ｎ）
上記（ＩＶ－Ａ）、（ＩＶ－Ｂ）、（ＩＶ－Ｃ１）～（ＩＶ－Ｃ６）、（ＩＶ－Ｄ）～（ＩＶ－Ｋ）、（ＩＶ－Ｌ１）～（ＩＶ－Ｌ６）、（ＩＶ－Ｍ１）～（ＩＶ－Ｍ６）で示される化合物において、
R^{5b}が、水素；
R^{9a}、R^{9b}およびR^{16}が水素、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
【００６８】
本発明化合物または本発明組成物において、一つの態様を以下に示す。
式（Ｖ）：
【化１０３】



(V)

で表される化合物において、以下の（Ｖ－Ａ）～（Ｖ－Ｏ）で示される態様は以下のとおりである。
（Ｖ－Ａ）
R^{1b}およびR^{2b}は、それぞれ独立して、水素、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ；
R^{6}は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニ

ル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；
R^7は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、
R^{9a}およびR^{9b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または一緒になってオキソもしくはチオキソを形成してもよく；
R^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｂ）
R^{1b}およびR^{2b}が、それぞれ独立して、水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換のアルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル；非置換のアルキニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；非置換アミノ；置換基群Ａ（置換基群Ａ：アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルケニル、非芳香族複素環アルキニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルおよびアルキニルスルホニル）から選ばれる置換基で置換されたアミノ；非置換カルバモイル；または置換基群Ａから選ばれる置換基で置換されたカルバモイル；
R^6は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；
R^7は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；
R^{9a}およびR^{9b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または一緒になってオキソもしくはチオキソを形成してもよく；
R^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換

もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｖ－Ｃ１）

上記（Ｖ－Ａ）または（Ｖ－Ｂ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6A}であり、Ｒ^{7}が、Ｒ^{7A}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｖ－Ｃ２）

上記（Ｖ－Ａ）～（Ｖ－Ｃ１）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6B}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｖ－Ｃ３）

上記（Ｖ－Ａ）～（Ｖ－Ｃ１）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6C}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｖ－Ｃ４）

上記（Ｖ－Ａ）～（Ｖ－Ｃ１）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6D}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｖ－Ｃ５）

上記（Ｖ－Ａ）～（Ｖ－Ｃ１）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6E}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｖ－Ｃ６）

上記（Ｖ－Ａ）または（Ｖ－Ｂ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6F}であり、Ｒ^{7}が、Ｒ^{7A}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｖ－Ｄ）

Ｒ^{1b}およびＲ^{2b}が、それぞれ独立して、水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換のアルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル；非置換のアルキニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；非置換アミノ；置換基群Ａ（置換基群Ａ：アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアル

キニル、ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルケニル、非芳香族複素環アルキニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルおよびアルキニルスルホニル）から選ばれる置換基で置換されたアミノ；非置換カルバモイル；または置換基群Ａから選ばれる置換基で置換されたカルバモイル；

R^6は、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル、および非芳香族複素環式基）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；

R^7は、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン、カルボキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

R^{9a}、R^{9b}およびR^{16}が水素、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

R^7における「ヘテロアリール」としては、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンズチアゾリルまたはベンズオキサゾリルが好ましい。

（Ｖ－Ｅ）

R^{1b}およびR^{2b}が、それぞれ独立して、水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換のアルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル；非置換のアルキニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；非置換アミノ；置換基群Ａ（置換基群Ａ：アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルケニル、非芳香族複素環アルキニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、

アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルおよびアルキニルスルホニル）から選ばれる置換基で置換されたアミノ；非置換カルバモイル；または置換基群Ａから選ばれる置換基で置換されたカルバモイル；

Ｒ^{6}は、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル、および非芳香族複素環式基）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；

Ｒ^{7}は、置換基群Ｅ（置換基群Ｅ：ハロゲン、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、シクロアルキニル、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｅから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}およびＲ^{16}が水素、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

Ｒ^{7}における「ヘテロアリール」としては、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンズチアゾリルまたはベンズオキサゾリルが好ましい。

（Ｖ－Ｆ）

上記（Ｖ－Ｅ）で示される化合物において、

Ｒ^{7}が、置換基群Ｆ（置換基群Ｆ：ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｆから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｖ－Ｇ）

上記（Ｖ－Ｅ）で示される化合物において、

Ｒ^{7}が、置換基群Ｇ（置換基群Ｇ：ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、置換基群Ｈ（置換基群Ｈ：ハロゲン、カルボキシ、オキソ、アルキル、アルキルオキシカルボニル）で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環オキシ、置換基群Ｈで置換されていてもよいアリールオキシおよび、置換基群Ｈで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｇから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｖ－Ｈ）

上記（Ｖ－Ｄ）で示される化合物において、Ｒ^{7}が、Ｒ^{7A}である（Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｄから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有

するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｉ）
上記（Ｖ－Ｅ）で示される化合物において、Ｒ^{7}が、Ｒ^{7A}である（Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｅから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｊ）
上記（Ｖ－Ｆ）で示される化合物において、Ｒ^{7}が、Ｒ^{7A}である（Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｆから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｋ）
上記（Ｖ－Ｇ）で示される化合物において、Ｒ^{7}が、Ｒ^{7A}である（Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｇから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｌ１）
上記（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6A}である（すなわち、Ｒ^A、Ｒ^B、Ｒ^C、Ｒ^D、Ｒ^E、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基であり、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｌ２）
上記（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6B}である（すなわち、Ｒ^A、Ｒ^{B}およびＲ^C、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基であり、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｌ３）
上記（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6C}である（すなわち、Ｒ^{D}およびＲ^{E}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｌ４）
上記（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6D}である（すなわち、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}およびＲ^{55}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｌ５）
上記（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6E}である（すなわち、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｖ－Ｌ６）
上記（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ$^{6\ F}$である（すなわち、Ｒ^{F}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｍ１）
上記（Ｖ－Ａ）、（Ｖ－Ｂ）、（Ｖ－Ｃ１）～（Ｖ－Ｃ６）、（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）、（Ｖ－Ｌ１）～（Ｖ－Ｌ６）で示される化合物において、
Ｒ^{2b}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｍ２）
上記（Ｖ－Ａ）、（Ｖ－Ｂ）、（Ｖ－Ｃ１）～（Ｖ－Ｃ６）、（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）、（Ｖ－Ｌ１）～（Ｖ－Ｌ６）で示される化合物において、
Ｒ^{2b}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9A}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9A}は、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9A}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9A}は、上記と同意義）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｍ３）
上記（Ｖ－Ａ）、（Ｖ－Ｂ）、（Ｖ－Ｃ１）～（Ｖ－Ｃ６）、（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）、（Ｖ－Ｌ１）～（Ｖ－Ｌ６）で示される化合物において、
Ｒ^{2b}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｍ４）
上記（Ｖ－Ａ）、（Ｖ－Ｂ）、（Ｖ－Ｃ１）～（Ｖ－Ｃ６）、（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）

、（Ｖ－Ｌ１）～（Ｖ－Ｌ６）で示される化合物において、
Ｒ^{2b}が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9A}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9A}は、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｍ５）
上記（Ｖ－Ａ）、（Ｖ－Ｂ）、（Ｖ－Ｃ１）～（Ｖ－Ｃ６）、（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）、（Ｖ－Ｌ１）～（Ｖ－Ｌ６）で示される化合物において、
Ｒ^{2b}が、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｍ６）
上記（Ｖ－Ａ）、（Ｖ－Ｂ）、（Ｖ－Ｃ１）～（Ｖ－Ｃ６）、（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）、（Ｖ－Ｌ１）～（Ｖ－Ｌ６）で示される化合物において、
Ｒ^{2b}が、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9A}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9A}は、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｎ）
上記（Ｖ－Ａ）、（Ｖ－Ｂ）、（Ｖ－Ｃ１）～（Ｖ－Ｃ６）、（ＩＶ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）、（Ｖ－Ｌ１）～（Ｖ－Ｌ６）で示される化合物において、
Ｒ^{2b}が、非置換アルキル；または置換基群Ｊ（置換基群Ｊ：ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｊから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｊから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニルである化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｖ－Ｏ）
上記（Ｖ－Ａ）、（Ｖ－Ｂ）、（Ｖ－Ｃ１）～（Ｖ－Ｃ５）、（Ｖ－Ｄ）～（Ｖ－Ｋ）

、（Ｖ－Ｌ１）～（Ｖ－Ｌ６）、（Ｖ－Ｍ１）～（Ｖ－Ｍ６）、（Ｖ－Ｎ）で示される化合物において、

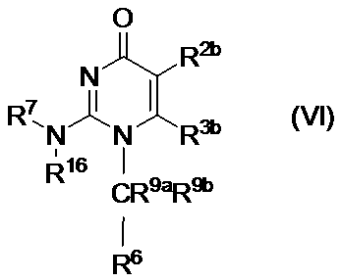
Ｒ^{1b}が、水素または非置換アルキルである化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

【００６９】

本発明化合物または本発明組成物において、一つの態様を以下に示す。

式（ＶＩ）：

【化１０４】



(VI)

で表される化合物において、以下の（ＶＩ－Ａ）～（ＶＩ－Ｏ）で示される態様は以下のとおりである。

（ＶＩ－Ａ）

Ｒ^{3b}およびＲ^{2b}は、それぞれ独立して、水素、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ；

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

Ｒ^{7}は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、

Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または一緒になってオキソもしくはチオキソを形成してもよく；

Ｒ^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｂ）

R^{3b}およびR^{2b}が、それぞれ独立して、水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換のアルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル；非置換のアルキニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；非置換アミノ；置換基群Ａ（置換基群Ａ：アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルケニル、非芳香族複素環アルキニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルおよびアルキニルスルホニル）から選ばれる置換基で置換されたアミノ；非置換カルバモイル；または置換基群Ａから選ばれる置換基で置換されたカルバモイル；

R^{6}は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；

R^{7}は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；

R^{9a}およびR^{9b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または一緒になってオキソもしくはチオキソを形成してもよく；

R^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｃ１）

上記（ＶＩ－Ａ）または（ＶＩ－Ｂ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6A}であり、R^{7}が、R^{7A}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｃ２）

上記（ＶＩ－Ａ）～（ＶＩ－Ｃ１）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6B}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｃ３）

上記（ＶＩ－Ａ）～（ＶＩ－Ｃ１）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ$^{6\ C}$である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｃ４）

上記（ＶＩ－Ａ）～（ＶＩ－Ｃ１）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ$^{6\ D}$である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｃ５）

上記（ＶＩ－Ａ）～（ＶＩ－Ｃ１）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ$^{6\ E}$である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｃ６）

上記（ＶＩ－Ａ）または（ＶＩ－Ｂ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ$^{6\ F}$であり、Ｒ^{7}が、Ｒ$^{7\ A}$である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｄ）

Ｒ$^{3\ b}$およびＲ$^{2\ b}$が、それぞれ独立して、水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換アルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル；非置換アルキニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；非置換アミノ；置換基群Ａ（置換基群Ａ：アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルケニル、非芳香族複素環アルキニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルおよびアルキニルスルホニル）から選ばれる置換基で置換されたアミノ；非置換カルバモイル；または置換基群Ａから選ばれる置換基で置換されたカルバモイル；

Ｒ^{6}は、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル、および非芳香族複素環式基）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選ばれ

る置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；
Ｒ^{7}は、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン、カルボキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；
Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}およびＲ^{16}が水素、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
Ｒ^{7}における「ヘテロアリール」としては、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンズチアゾリルまたはベンズオキサゾリルが好ましい。
（ＶＩ－Ｅ）
Ｒ^{3b}およびＲ^{2b}が、それぞれ独立して、水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換アルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル；非置換アルキニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；非置換アミノ；置換基群Ａ（置換基群Ａ：アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールアルキルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルケニル、非芳香族複素環アルキニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルおよびアルキニルスルホニル）から選ばれる置換基で置換されたアミノ；非置換カルバモイル；または置換基群Ａから選ばれる置換基で置換されたカルバモイル；
Ｒ^{6}は、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル、および非芳香族複素環式基）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；
Ｒ^{7}は、置換基群Ｅ（置換基群Ｅ：ハロゲン、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしく

は非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、シクロアルキニル、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｅから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

R^{9a}、R^{9b}およびR^{16}が水素、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

R^7における「ヘテロアリール」としては、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンズチアゾリルまたはベンズオキサゾリルが好ましい。

（ＶＩ－Ｆ）

上記（ＶＩ－Ｅ）で示される化合物において、

R^7が、置換基群Ｆ（置換基群Ｆ：ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｆから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｇ）

上記（ＶＩ－Ｅ）で示される化合物において、

R^7が、置換基群Ｇ（置換基群Ｇ：ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、置換基群Ｈ（置換基群Ｈ：ハロゲン、カルボキシ、オキソ、アルキル、アルキルオキシカルボニル）で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環オキシ、置換基群Ｈで置換されていてもよいアリールオキシおよび、置換基群Ｈで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｇから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｈ）

上記（ＶＩ－Ｄ）で示される化合物において、R^7が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｄから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｉ）

上記（ＶＩ－Ｅ）で示される化合物において、R^7が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｅから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｊ）

上記（ＶＩ－Ｆ）で示される化合物において、R^7が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｆから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｋ）
上記（ＶＩ－Ｇ）で示される化合物において、R^{7}が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｇから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＶＩ－Ｌ１）
上記（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6A}である（すなわち、R^{A}、R^{B}、R^{C}、R^{D}、R^{E}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基であり、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＶＩ－Ｌ２）
上記（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6B}である（すなわち、R^{A}、R^{B}およびR^{C}、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基であり、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＶＩ－Ｌ３）
上記（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6C}である（すなわち、R^{D}およびR^{E}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＶＩ－Ｌ４）
上記（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6D}である（すなわち、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}およびR^{55}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＶＩ－Ｌ５）
上記（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6E}である（すなわち、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＶＩ－Ｌ６）
上記（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6F}である（すなわち、R^{F}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＶＩ－Ｍ１）
上記（ＶＩ－Ａ）、（ＶＩ－Ｂ）、（ＶＩ－Ｃ１）～（ＶＩ－Ｃ６）、（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）、（ＶＩ－Ｌ１）～（ＶＩ－Ｌ６）で示される化合物において、
R^{2b}およびR^{3b}の一方が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｎ－R^{9}（式中、ｎは０から４の整数；R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；R^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ

、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9}は、上記と同意義）で示される基であり、他方が水素である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｍ２）

上記（ＶＩ－Ａ）、（ＶＩ－Ｂ）、（ＶＩ－Ｃ１）～（ＶＩ－Ｃ６）、（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）、（ＶＩ－Ｌ１）～（ＶＩ－Ｌ６）で示される化合物において、

Ｒ^{2b}およびＲ^{3b}の一方が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9A}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9A}は、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ）で示される基、または、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9A}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}およびＲ^{9A}は、上記と同意義）で示される基であり、他方が水素である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｍ３）

上記（ＶＩ－Ａ）、（ＶＩ－Ｂ）、（ＶＩ－Ｃ１）～（ＶＩ－Ｃ６）、（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）、（ＶＩ－Ｌ１）～（ＶＩ－Ｌ６）で示される化合物において、

Ｒ^{2b}およびＲ^{3b}の一方が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基であり、他方が水素である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

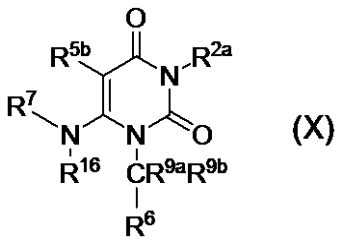
（ＶＩ－Ｍ４）

上記（ＶＩ－Ａ）、（ＶＩ－Ｂ）、（ＶＩ－Ｃ１）～（ＶＩ－Ｃ６）、（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）、（ＶＩ－Ｌ１）～（ＶＩ－Ｌ６）で示される化合物において、

Ｒ^{2b}およびＲ^{3b}の一方が、式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｎ－Ｒ^{9A}（式中、ｎは０から４の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9A}は、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ）で示される基であり、他方が水素である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（ＶＩ－Ｍ５）
上記（ＶＩ－Ａ）、（ＶＩ－Ｂ）、（ＶＩ－Ｃ１）～（ＶＩ－Ｃ６）、（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）、（ＶＩ－Ｌ１）～（ＶＩ－Ｌ６）で示される化合物において、
R^{2b}およびR^{3b}の一方が、式：－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｍ－R^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；R^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基であり、他方が水素である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＶＩ－Ｍ６）
上記（ＶＩ－Ａ）、（ＶＩ－Ｂ）、（ＶＩ－Ｃ１）～（ＶＩ－Ｃ６）、（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）、（ＶＩ－Ｌ１）～（ＶＩ－Ｌ６）で示される化合物において、
R^{2b}およびR^{3b}の一方が、式：－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｍ－R^{9A}（式中、ｍは、１から６の整数；R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；R^{9A}は、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ）で示される基であり、他方が水素である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＶＩ－Ｎ）
上記（ＶＩ－Ａ）、（ＶＩ－Ｂ）、（ＶＩ－Ｃ１）～（ＶＩ－Ｃ６）、（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）、（ＶＩ－Ｌ１）～（ＶＩ－Ｌ６）、（ＶＩ－Ｍ１）～（ＶＩ－Ｍ６）で示される化合物において、
R^{3b}が、水素である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（ＶＩ－Ｏ）
上記（ＶＩ－Ａ）、（ＶＩ－Ｂ）、（ＶＩ－Ｃ１）～（ＶＩ－Ｃ６）、（ＶＩ－Ｄ）～（ＶＩ－Ｋ）、（ＶＩ－Ｌ１）～（ＶＩ－Ｌ６）、（ＶＩ－Ｍ１）～（ＶＩ－Ｍ６）で示される化合物において、
R^{2b}が、水素である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
【００７０】
本発明化合物または本発明組成物において、一つの態様を以下に示す。
式（Ｘ）：

【化１０５】



(X)

で表される化合物において、以下の（Ｘ－Ａ）～（Ｘ－Ｎ）で示される態様は以下のとおりである。

（Ｘ－Ａ）

Ｒ^{5b}は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環チオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノ；

Ｒ^{2a}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、もしくは、置換もしくは非置換のスルファモイル；

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

Ｒ^{7}は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；

Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または一緒になってオキソもしくはチオキソを形成してもよく；

Ｒ^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換

もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｂ）

Ｒ^{2a}およびＲ^{5b}が、それぞれ独立して水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換のアルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル；非置換のアルキニル；または置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；

Ｒ^{6}は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；

Ｒ^{7}は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；

Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または一緒になってオキソもしくはチオキソを形成してもよく；

Ｒ^{16}は、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｃ１）

上記（Ｘ－Ａ）または（Ｘ－Ｂ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6A}であり、

Ｒ^{7}が、Ｒ^{7A}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｃ２）

上記（Ｘ－Ａ）～（Ｘ－Ｃ１）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6B}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｃ３）

上記（Ｘ－Ａ）～（Ｘ－Ｃ１）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6C}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｃ４）

上記（Ｘ－Ａ）～（Ｘ－Ｃ１）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6D}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｃ５）

上記（Ｘ－Ａ）～（Ｘ－Ｃ１）で示される化合物において、R^6が、R^{6E}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｃ６）

上記（Ｘ－Ａ）または（Ｘ－Ｂ）で示される化合物において、R^6が、R^{6F}であり、R^7が、R^{7A}である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｄ）

R^{2a}およびR^{5b}が、それぞれ独立して、水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換のアルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル；非置換のアルキニル；または置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；

R^6は、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル、および非芳香族複素環式基）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Cから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Cから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；

R^7は、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン、カルボキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

R^{9a}、R^{9b}およびR^{16}が水素、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

R^7における「ヘテロアリール」としては、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンズチアゾリルまたはベンズオキサゾリルが好ましい。

（Ｘ－Ｅ）

R^{2a}およびR^{5b}が、それぞれ独立して、水素；非置換アルキル；置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換

のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリール）から選ばれる置換基で１以上置換されたアルキル；非置換のアルケニル；置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルケニル；非置換のアルキニル；または置換基群Ｂから選ばれる置換基で１以上置換されたアルキニル；

Ｒ^{6}は、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル、および非芳香族複素環式基）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選ばれる置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；

Ｒ^{7}は、置換基群Ｅ（置換基群Ｅ：ハロゲン、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、シクロアルキニル、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｅから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}およびＲ^{16}が水素、で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

Ｒ^{7}における「ヘテロアリール」としては、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンズチアゾリルまたはベンズオキサゾリルが好ましい。

（Ｘ－Ｆ）

上記（Ｘ－Ｅ）で示される化合物において、

Ｒ^{7}が、置換基群Ｆ（置換基群Ｆ：ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｆから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｇ）

上記（Ｘ－Ｅ）で示される化合物において、

Ｒ^{7}が、置換基群Ｇ（置換基群Ｇ：ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、置換基群Ｈ（置換基群Ｈ：ハロゲン、カルボキシ、オキソ、アルキル、アルキルオキシカルボニル）で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環オキシ、置換基群Ｈで置換されていてもよいアリールオキシおよび、置換基群Ｈで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリールまたは置換基群Ｇから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｈ）
上記（Ｘ－Ｄ）で示される化合物において、R^{7}が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｄから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｘ－Ｉ）
上記（Ｘ－Ｅ）で示される化合物において、R^{7}が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｅから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｘ－Ｊ）
上記（Ｘ－Ｆ）で示される化合物において、R^{7}が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｆから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｘ－Ｋ）
上記（Ｘ－Ｇ）で示される化合物において、R^{7}が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｇから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｘ－Ｌ１）
上記（Ｘ－Ｄ）～（Ｘ－Ｋ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6A}である（すなわち、R^{A}、R^{B}、R^{C}、R^{D}、R^{E}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基であり、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｘ－Ｌ２）
上記（Ｘ－Ｄ）～（Ｘ－Ｋ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6B}である（すなわち、R^{A}、R^{B}およびR^{C}、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基であり、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｘ－Ｌ３）
上記（Ｘ－Ｄ）～（Ｘ－Ｋ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6C}である（すなわち、R^{D}およびR^{E}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｘ－Ｌ４）
上記（Ｘ－Ｄ）～（Ｘ－Ｋ）で示される化合物において、R^{6}が、R^{6D}である（すなわち、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}およびR^{55}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
（Ｘ－Ｌ５）

上記（Ｘ－Ｄ）～（Ｘ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6E}である（すなわち、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、およびＲ^{63}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｌ６）

上記（Ｘ－Ｄ）～（Ｘ－Ｋ）で示される化合物において、Ｒ^{6}が、Ｒ^{6F}である（すなわち、Ｒ^{F}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基）化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｍ１）

上記（Ｘ－Ａ）、（Ｘ－Ｂ）、（Ｘ－Ｃ１）～（Ｘ－Ｃ６）、（Ｘ－Ｄ）～（Ｘ－Ｋ）、（Ｘ－Ｌ１）～（Ｘ－Ｌ６）で示される化合物において、

Ｒ^{2a}が、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｍ２）

上記（Ｘ－Ａ）、（Ｘ－Ｂ）、（Ｘ－Ｃ１）～（Ｘ－Ｃ６）、（Ｘ－Ｄ）～（Ｘ－Ｋ）、（Ｘ－Ｌ１）～（Ｘ－Ｌ５）で示される化合物において、

Ｒ^{2a}が、式：－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｍ－Ｒ^{9A}（式中、ｍは、１から６の整数；Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；Ｒ^{9A}は、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、または置換もしくは非置換のアミノ）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

（Ｘ－Ｎ）

上記（Ｘ－Ａ）、（Ｘ－Ｂ）、（Ｘ－Ｃ１）～（Ｘ－Ｃ６）、（Ｘ－Ｄ）～（Ｘ－Ｋ）、（Ｘ－Ｌ１）～（Ｘ－Ｌ６）、（Ｘ－Ｍ１）～（Ｖ－Ｍ２）で示される化合物において、

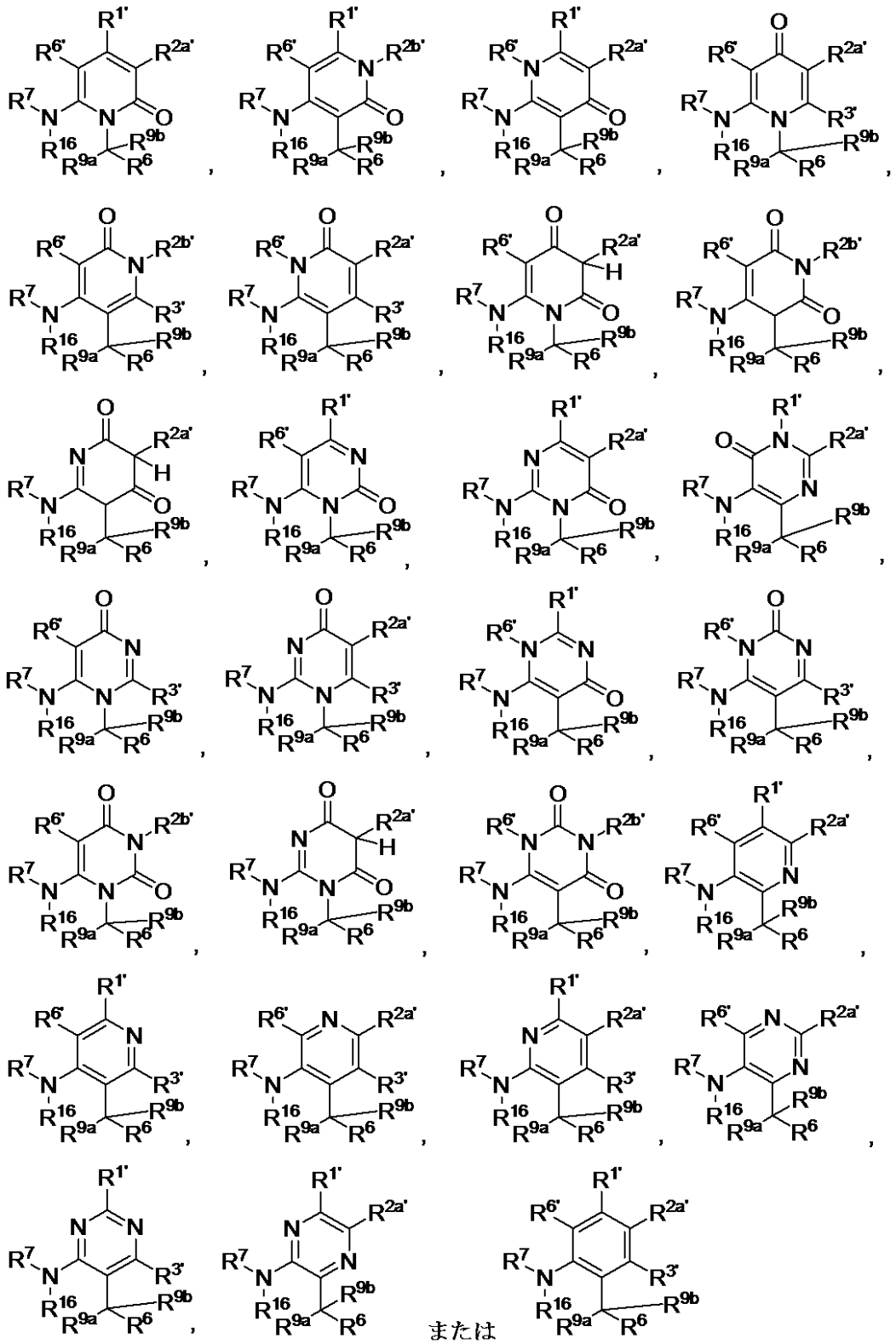
Ｒ^{5b}が、水素である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有するＰ２Ｘ$_{3}$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

【００７１】

本発明化合物または本発明組成物において、一つの態様を以下に示す。

式：

【化１０６】



または

で示される化合物において、上記（ＩＶ－Ａ）～（ＩＶ－Ｎ）、（Ｖ－Ａ）～（Ｖ－Ｏ）、（ＶＩ－Ａ）～（ＶＩ－Ｏ）および（Ｘ－Ａ）～（Ｘ－Ｎ）のそれぞれで示した置換基（すなわち、R^{9a}、R^{9b}およびR^{16}は、それぞれ式（ＩＶ）におけるR^{9a}、R^{9b}およびR^{16}に対応し；$R^{1'}$は、式（Ｖ）におけるR^{1b}に対応し；$R^{6'}$は、式（Ｘ）におけるR^{5b}に対応し；$R^{3'}$は、式（ＩＶ）におけるR^{3b}に対応し；$R^{2a'}$は、式（Ｖ）におけるR^{2b}に対応し；$R^{2b'}$は、式（Ｘ）におけるR^{2a}に対応し、好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたは式：－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｍ－R^{9}（式中、ｍは１から６の整数；R^{8a}、R^{8b}およびR^{9}は、R^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スル

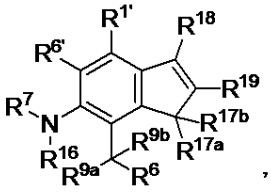
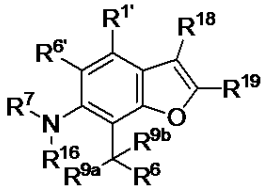
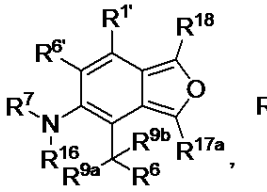
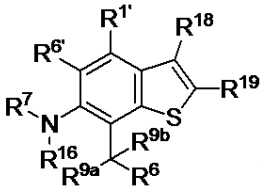
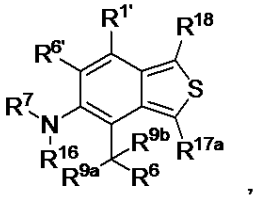
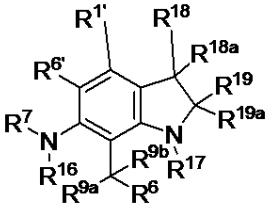
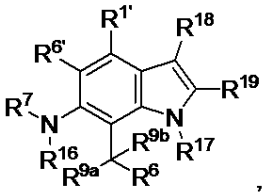
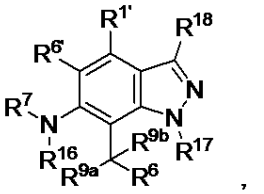
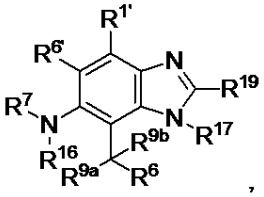
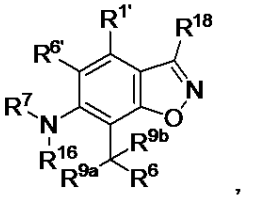
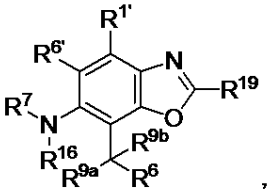
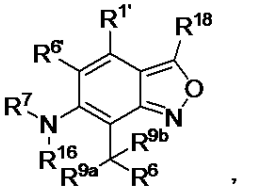
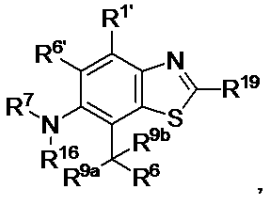
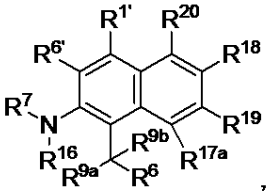
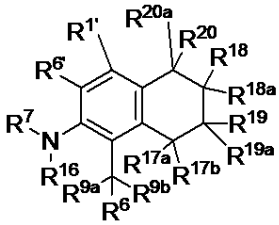
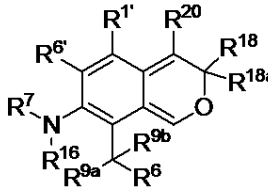
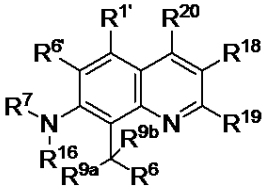
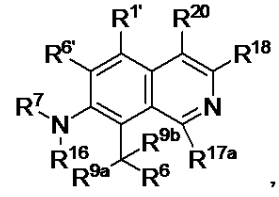
ホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）；R^{6}が、R^{6A}であり（すなわち、R^{A}、R^{B}、R^{C}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基であり、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する。ここで、「（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する」とは、（ｉ）、（ｊ）および（ｎ）で示される基において、R^{A}、R^{B}およびR^{C}のいずれか一つは水素ではなく、（ｋ）で示される基において、R^{B}およびR^{C}のどちらか一方は水素ではなく、（ｌ）および（ｏ）で示される基において、R^{A}およびR^{C}のどちらか一方は水素ではなく、（ｍ）で示される基において、R^{A}およびR^{B}のどちらか一方は水素ではなく、（ｐ）で示される基において、R^{B}は水素ではないことを意味する）；R^{7}が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｅから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する。ここで、「（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する」とは、（ａ）、（ｂ）および（ｆ）で示される基において、R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}のいずれか一つは水素ではなく、（ｃ）で示される基において、R^{10b}およびR^{10c}のどちらか一方は水素ではなく、（ｄ）および（ｇ）で示される基において、R^{10a}およびR^{10c}のどちらか一方は水素ではなく、（ｅ）で示される基において、R^{10a}およびR^{10b}のどちらか一方は水素ではなく、（ｈ）で示される基において、R^{10b}は水素ではないことを意味する。））を有する化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_{3}$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

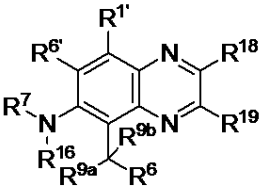
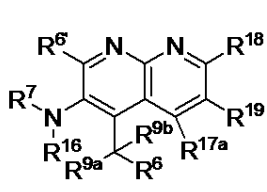
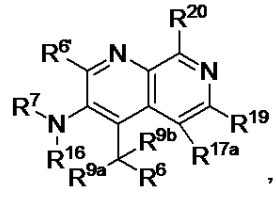
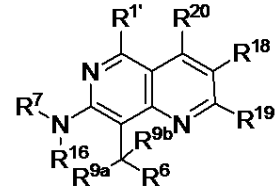
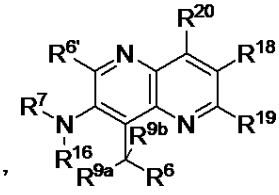
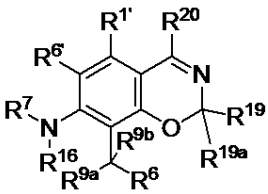
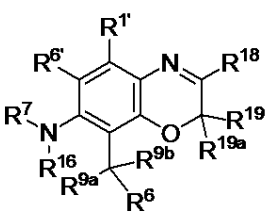
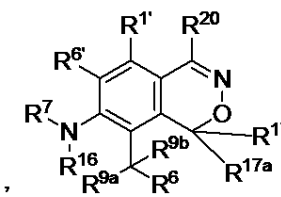
【００７２】

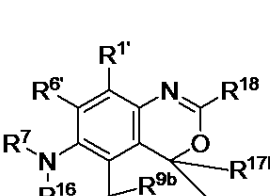
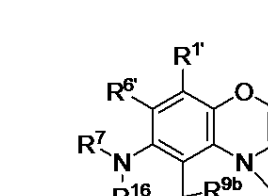
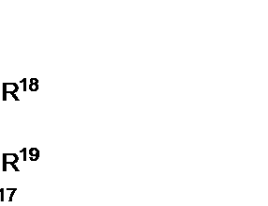
本発明化合物または本発明組成物において、一つの態様を以下に示す。

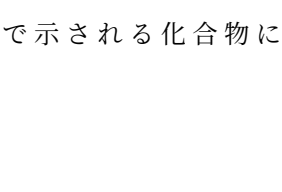
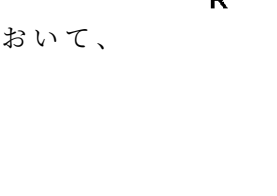
式：

【化１０７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

または

で示される化合物において、

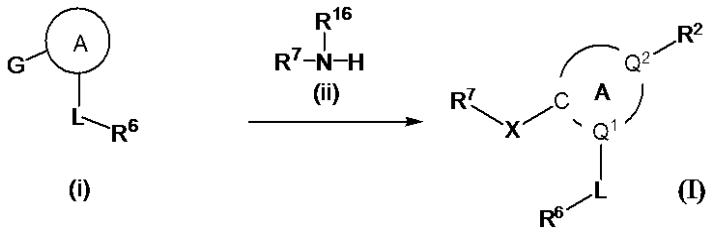
R^{17a}、R^{17b}、R^{18a}、R^{19a}、およびR^{20a}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンもしくは置換もしくは非置換のアルキル；または、R^{17a}とR^{17b}、R^{18a}とR^{18b}、R^{19a}とR^{19b}、もしくは／およびR^{20a}と およびR^{20b}は、一緒になって、オキソまたはチオキソを形成してもよく；
R^{17}は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアシルまたは置換もしくは非置換のアルキルであり；
上記（ＩＶ－Ａ）～（ＩＶ－Ｎ）、（Ｖ－Ａ）～（Ｖ－Ｏ）および（ＶＩ－Ａ）～（ＶＩ－Ｏ）のそれぞれで示した置換基（すなわち、$R^{1'}$は、式（Ｖ）におけるR^{1b}に対応し；$R^{6'}$は、式（ＩＶ）におけるR^{5b}に対応し；R^{9a}、R^{9b}およびR^{16}は、それぞれ式（ＩＶ）におけるR^{9a}、R^{9b}およびR^{16}に対応し；R^{18}、R^{19}およびR^{20}は、式（Ｖ）におけるR^{2b}に対応し；R^{6}が、R^{6A}であり（すなわち、R^{A}、R^{B}、R^{C}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、およびR^{63}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｃから選ばれる置換基であり、ただし（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する。ここで、「（ｉ）～（ｐ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する」とは、（ｉ）、（ｊ）および（ｎ）で示される基において、R^{A}、R^{B}およびR^{C}のいずれか一つは水素ではなく、（ｋ）で示される基において、R^{B}およびR^{C}のどちらか一方は水素ではなく、（ｌ）および（ｏ）で示される基において、R^{A}およびR^{C}のどちらか一方は水素ではなく、（ｍ）で示される基において、R^{A}およびR^{B}のどちらか一方は水素ではなく、（ｐ）で示される基において、R^{B}は水素ではないことを意味する。）；R^{7}が、R^{7A}である（R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}が、それぞれ独立して、水素原子または置換基群Ｅから選ばれる置換基であり、ただし、（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する。ここで、「（ａ）～（ｈ）で示される基は、少なくとも１以上の置換基を有する」とは、（ａ）、（ｂ）および（ｆ）で示される基において、R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}のいずれか一つは水素ではなく、（ｃ）で示される基において、R^{10b}およびR^{10c}のどちらか一方は水素ではなく、（ｄ）および（ｇ）で示される基において、R^{10a}およびR^{10c}のどちらか一方は水素ではなく、（ｅ）で示される基において、R^{10a}およびR^{10b}のどちらか一方は水素ではなく、（ｈ）で示される基において、R^{10b}は水素ではないことを意味する。））を有する化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

さらには、上記化合物において、R^{18}およびR^{19}の一方が水素、他方が式：－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｎ－R^{9}（式中、ｎは０から４の整数；R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換のアルキル；R^{9}は、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、シアノ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のグアニジル）で示される基、または、式：－（$CR^{8a}R^{8b}$）ｍ－R^{9}（式中、ｍは、１から６の整数；R^{8a}、R^{8b}およびR^{9}は、上記と同意義）で示される基である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、またはそれらを含有する$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

【００７３】

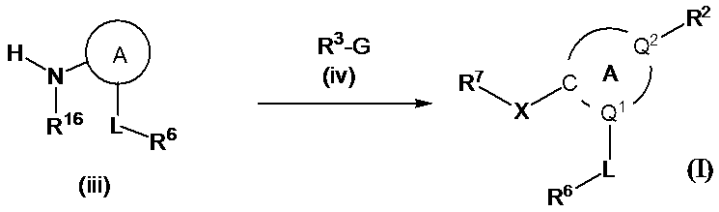
本発明化合物の一般的合成方法を以下に示す。これら合成に用いる出発物質および反応試薬はいずれも、商業的に入手可能であるか、または商業的に入手可能な化合物を用いて当分野で周知の方法にしたがって製造することができる。

【００７４】
本発明の一般式（Ｉ）～（ＶＩ）で表される化合物は、例えば、以下に示す合成ルートによって製造することができる。
【００７５】
本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物（以下、他の式で表される化合物についても同様に略記することがある。）は、例えば、以下に示す合成ルートによって製造することができる。
［Ａ法］
【化１０８】



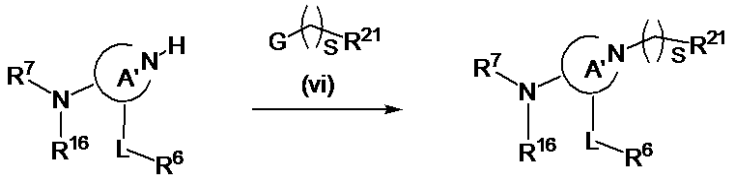
（式中、Ｇは、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、または置換もしくは非置換のアルキルスルホニル等の脱離基であり、その他の記号は前記（１α）と同意義である。）
即ち、一般式（Ｉ）で示される本発明化合物は、化合物（ｉ）および化合物（ｉｉ）を、必要に応じてパラジウム触媒および塩基または酸存在下、無溶媒または適当な溶媒中で反応させることにより製造することができる。
【００７６】
本反応において、化合物（ｉｉ）は、化合物（ｉ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【００７７】
使用することができる塩基としては、例えば、金属水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム，リン酸三カリウムなど）、金属水素化物（例、水素化ナトリウム、水素化リチウムなど）、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど），金属アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド，ナトリウムエトキシド，カリウムｔ－ブトキシドなど）などが挙げられ、化合物（ｉ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【００７８】
使用することができる酸としては、例えば、酢酸，リン酸などが挙げられ、化合物（ｉ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【００７９】
使用することができるパラジウム触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム（ＩＩ）またはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などが挙げられ、化合物（ｉ）に対して０．００１当量またはそれ以上、好ましくは０．０１～１当量使用することができる。
【００８０】
使用できる溶媒としては、アルコール類（例，t-ブタノール，イソプロパノールなど），芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ＤＭＳＯ，ＮＭＰ、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。
【００８１】
反応温度は－１０～２５０℃、場合によってはマイクロウェーブ照射下、好ましくは０～２００℃である。反応時間は化合物により異なるが１０分～８０時間反応させればよい

。
【００８２】
得られた所望の一般式（Ｉ）で示される化合物は、要すれば常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）により精製することができる。
［Ｂ法］
【化１０９】



（式中、記号はＡ法と同意義である。）
即ち、一般式（Ｉ）で示される本発明化合物は、化合物（ｉｉｉ）および化合物（ｉｖ）を、必要に応じてパラジウム触媒および塩基存在下、無溶媒または適当な溶媒中で反応させることにより製造することができる。
【００８３】
本反応において、化合物（ｉｉｉ）は、化合物（ｉｖ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【００８４】
使用することができる塩基としては、例えば、金属水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム，リン酸三カリウムなど）、金属水素化物（例、水素化ナトリウム、水素化リチウムなど）、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど），金属アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド，ナトリウムエトキシド，カリウムｔ－ブトキシドなど）などが挙げられ、化合物（ｉｉｉ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【００８５】
使用することができるパラジウム触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム（ＩＩ）またはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などが挙げられ、化合物（ｉｉｉ）に対して０．００１当量またはそれ以上、好ましくは０．０１～１当量使用することができる。
【００８６】
使用できる溶媒としては、アルコール類（例，t-ブタノール，イソプロパノールなど），芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ＤＭＳＯ，ＮＭＰ、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。
【００８７】
反応温度は－１０～２５０℃、場合によってはマイクロウェーブ照射下、好ましくは０～２００℃である。反応時間は化合物により異なるが１０分～８０時間反応させればよい。
【００８８】
得られた所望の一般式（Ｉ）で示される化合物は、要すれば常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）により精製することができる。
［Ｃ法］

【化１１０】



(v) (Ia)

（式中、Ａ’は，含窒素複素環，Ｒ２１は、置換基群Ｂから選択される置換基、ｓは１～４の整数、その他の記号はＡ法と同意義である。）

即ち、一般式（Ｉａ）で示される本発明化合物は、化合物（ｖ）および化合物（ｖｉ）を塩基存在下、適当な溶媒中で反応させることにより製造することができる。

【００８９】

本反応において、化合物（ｖｉ）は、化合物（ｖ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。

【００９０】

使用することができる塩基としては、例えば、金属水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム，リン酸三カリウムなど）、金属水素化物（例、水素化ナトリウム、水素化リチウムなど）、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど），金属アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド，ナトリウムエトキシド，カリウムｔ－ブトキシドなど），金属アルキル（例，ブチルリチウムなど）などが挙げられ、化合物（ｖ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。

【００９１】

使用できる溶媒としては、アルコール類（例，t-ブタノール，イソプロパノールなど），芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ＤＭＳＯ，ＮＭＰ、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。

【００９２】

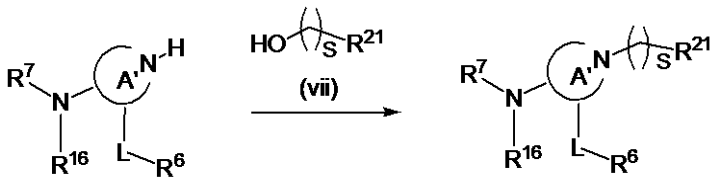
反応温度は－１０～２５０℃、場合によってはマイクロウェーブ照射下、好ましくは０～２００℃である。反応時間は化合物により異なるが１０分～８０時間反応させればよい。

【００９３】

得られた所望の化合物（Ｉａ）は、要すれば常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）により精製することができる。

［Ｄ法］

【化１１１】



(v) (Ia)

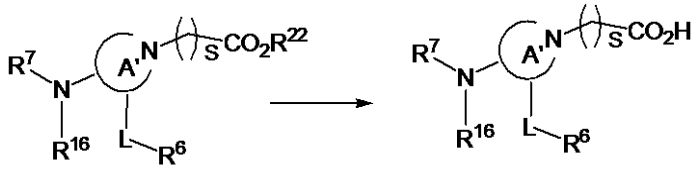
（式中、記号はＣ法と同意義である。）

即ち、一般式（Ｉａ）で示される本発明化合物は、化合物（ｖ）および化合物（ｖｉｉ）を光延反応などの縮合反応を行うことにより製造することができる。

【００９４】

本反応において、化合物（ｖｉｉ）は、化合物（ｖ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。

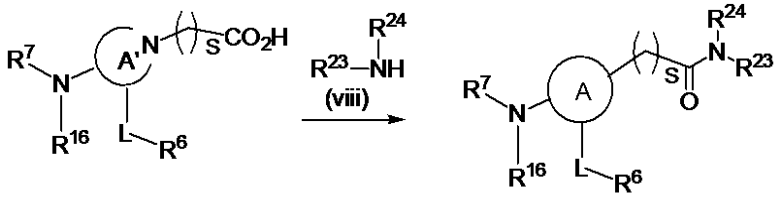
【００９５】
使用することができるアルキルホスフィン類としては、例えば、トリフェニルホスフィン，トリブチルホスフィンなどが挙げられ、化合物（ｖ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【００９６】
使用することができるアゾジカルボキシレート類としては、例えば、ジエチルアゾジカルボキシレート，ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレートなどが挙げられ、化合物（ｖ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【００９７】
使用できる溶媒としては、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。
【００９８】
反応温度は－１０～２００℃、好ましくは０～１２０℃である。反応時間は化合物により異なるが１０分～８０時間反応させればよい。
【００９９】
得られた所望の化合物（Ｉａ）は、要すれば常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）により精製することができる。
［Ｅ法］
【化１１２】



(Ib) (Ic)

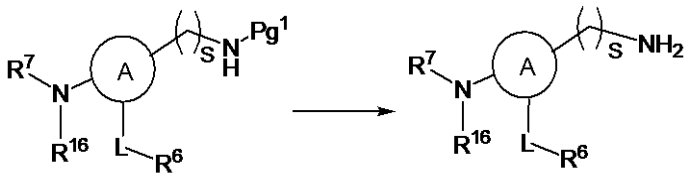
（式中、Ｒ^{22}は置換もしくは非置換のアルキルであり、他の記号はＣ法と同意義である。）
即ち、一般式（Ｉｃ）で示される本発明化合物は、Ａ法，Ｂ法，Ｃ法またはＤ法で得られた化合物（Ｉｂ）を、塩基または酸存在下で加水分解することにより製造することができる。
【０１００】
例えば、金属水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム，水酸化リチウムなど）、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）などが挙げられ、化合物（Ｉｂ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【０１０１】
使用することができる酸としては、例えば、塩酸，トリフルオロ酢酸，パラトルエンスルホン酸などが挙げられ、化合物（Ｉｂ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【０１０２】
使用できる溶媒としては、アルコール類（例，メタノール，エタノール，イソプロパノールなど），芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ＤＭＳＯ，ＮＭＰ、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。
【０１０３】
反応温度は－１０～２００℃、好ましくは０～１２０℃である。反応時間は化合物により異なるが１０分～８０時間反応させればよい。

【０１０４】
得られた所望の化合物（Ｉｃ）は、要すれば常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）により精製することができる。
［Ｆ法］
【化１１３】



(Ic) (Id)

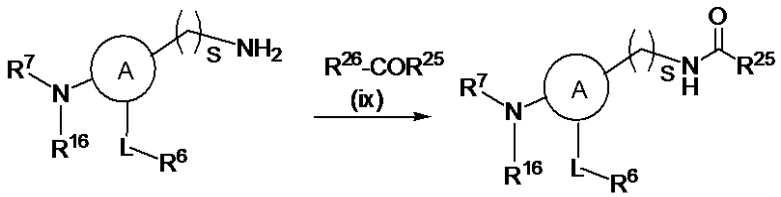
（式中、Ｒ^{23}およびＲ^{24}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のアシルであり、他の記号はＣ法と同意義である。）
即ち、一般式（Ｉｄ）で示される本発明化合物は、Ｅ法で得られた化合物（Ｉｃ）および化合物（ｖｉｉｉ）を適当な溶媒中で縮合することにより製造することができる。
【０１０５】
使用することができる縮合剤としては、例えば、１－ヒドロキシベンゾトリアゾールもしくはＨＯＡｔ、塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯｐ等の縮合剤とトリエチルアミン、ジイシプロピルエチルアミン等の塩基などが挙げられ、化合物（Ｉｃ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる.
【０１０６】
使用できる溶媒としては、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ＤＭＳＯ，ＮＭＰおよびそれらの混合溶媒などが挙げられる。
【０１０７】
反応温度は－１０～２００℃、好ましくは０～１２０℃である。反応時間は化合物により異なるが１０分～８０時間反応させればよい。
【０１０８】
得られた所望の化合物（Ｉｄ）は、要すれば常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）により精製することができる。
［Ｇ法］
【化１１４】



(Ie) (If)

（式中、Ｐｇ^{1}はアミノ基の適切な保護基であり、他の記号はＣ法と同意義である。）
即ち、一般式（Ｉｆ）で示される本発明化合物は、Ａ法，Ｂ法，Ｃ法またはＤ法で得られた化合物（Ｉｅ）を酸存在下で適当な溶媒中で脱保護することにより製造することができる。

【０１０９】
使用することができる酸としては、例えば、塩酸，トリフルオロ酢酸，パラトルエンスルホン酸などが挙げられ、化合物（Ｉｅ）に対して０．０１当量またはそれ以上、好ましくは０．５～３当量使用することができる．
【０１１０】
使用できる溶媒としては、アルコール類（例，メタノール，エタノール，イソプロパノールなど），芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。
【０１１１】
反応温度は－１０～２００℃、好ましくは０～１２０℃である。反応時間は化合物により異なるが１０分～８０時間反応させればよい。
【０１１２】
得られた所望の化合物（Ｉｆ）は、要すれば常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）または塩形成により精製することができる。
［Ｈ法］
【化１１５】



(If) (Ig)

（式中、R^{25}は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のアシルであり、R^{26}は、ヒドロキシ、もしくはハロゲンであり、他の記号はＣ法と同意義である。）
即ち、一般式（Ｉｇ）で示される本発明化合物は、Ｇ法で得られた化合物（Ｉｆ）および化合物（ｉｘ）を、塩基または縮合剤存在下で適当な溶媒中で反応することにより製造することができる。
【０１１３】
使用することができる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイシプロピルエチルアミン，ピリジンなどが挙げられ、化合物（Ｉｆ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【０１１４】
使用することができる縮合剤としては、例えば、１－ヒドロキシベンゾトリアゾールもしくはＨＯＡｔ、塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯｐ等の縮合剤とトリエチルアミン、ジイシプロピルエチルアミン等の塩基などが挙げられ、化合物（Ｉｆ）に対して１当量またはそれ以上、好ましくは１～５当量使用することができる。
【０１１５】
使用できる溶媒としては、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルムなど），芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｄ

ＭＳＯ、ＮＭＰおよびそれらの混合溶媒などが挙げられる。

【０１１６】

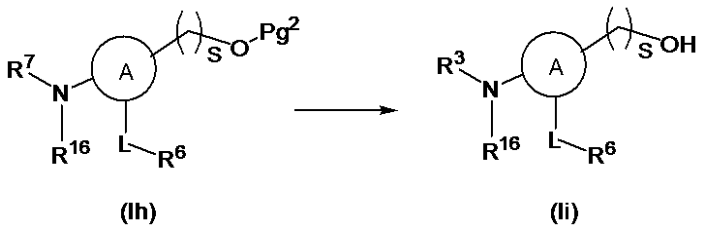
反応温度は－１０～２００℃、好ましくは０～１２０℃である。反応時間は化合物により異なるが１０分～８０時間反応させればよい。

【０１１７】

得られた所望の化合物（Ｉｇ）は、要すれば常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）により精製することができる。

[Ｉ法]

【化１１６】



（式中、Ｐｇ^{2}は水酸基の適切な保護基であり、他の記号はＣ法と同意義である。）

即ち、一般式（Ｉｉ）で示される本発明化合物は、Ａ法，Ｂ法，Ｃ法またはＤ法で得られた化合物（Ｉｈ）を酸存在下で適当な溶媒中で脱保護することにより製造することができる。

【０１１８】

使用することができる酸としては、例えば、塩酸，トリフルオロ酢酸，パラトルエンスルホン酸などが挙げられ、化合物（Ｉｈ）に対して０．０１当量またはそれ以上、好ましくは０．５～３当量使用することができる。

【０１１９】

使用できる溶媒としては、アルコール類（例，メタノール，エタノール，イソプロパノールなど），芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。

【０１２０】

反応温度は－１０～２００℃、好ましくは０～１２０℃である。反応時間は化合物により異なるが１０分～８０時間反応させればよい。

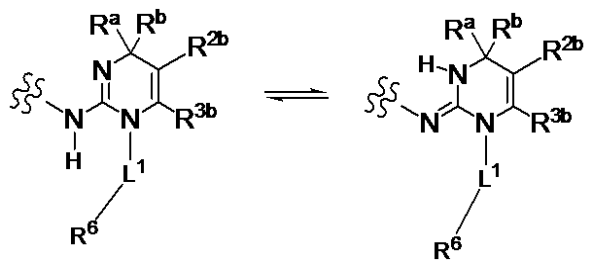
【０１２１】

得られた所望の化合物（Ｉｉ）は、要すれば常法（例、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）により精製することができる。

【０１２２】

本発明化合物（Ｉ）は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。例えば、下記の通り、互変異性体を含有する。

【化１１７】



【０１２３】

さらに、式（Ｉ）の化合物の一つ以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子の同位体で置換され得る。式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物のすべての

放射性標識体を包含する。式（Ｉ）の化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および／または診断ツールとして有用である。また、医薬品としても有用である。

【０１２４】

本発明の式（Ｉ）の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、および^{36}Clのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素が包含される。本発明の放射性標識化合物は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式（Ｉ）のトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式（Ｉ）の特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在または非存在下で、式（Ｉ）の化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含してもよい。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)を参照にできる。^{14}C-標識化合物は、^{14}C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

【０１２５】

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

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

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

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

を選択する方法および製造する方法は、例えばＤｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ １９８５に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、CH_3COO-、C_2H_5COO-、ｔｅｒｔ－ＢｕＣＯＯ－、$C_{15}H_{31}COO-$、ＰｈＣＯＯ－、（ｍ－ＮａＯＯＣＰｈ）ＣＯＯ－、$NaOOCCH_2CH_2COO-$、$CH_3CH(NH_2)COO-$、$CH_2N(CH_3)_2COO-$、CH_3SO_3-、$CH_3CH_2SO_3-$、CF_3SO_3-、CH_2FSO_3-、$CF_3CH_2SO_3-$、ｐ－CH_3O－ＰｈＳＯ$_3$－、ＰｈＳＯ$_3$－、ｐ－CH_3ＰｈＳＯ$_3$－が挙げられる。

【０１２６】

上記一般式（Ｉ）で表される本発明化合物は、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体に対する拮抗作用を有し、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$が関与する疾患の治療剤として有用である。$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体は疼痛および泌尿器系疾患に関与すると考えられており（Nature 407, 26, 1011-1015 (2000), Nature, Vol.407, No.26, 1015-1017 (2000)、非特許文献１、非特許文献２等）、例えば、関節リウマチに伴う痛み、変形性関節症に伴う痛み、頭痛、偏頭痛、口腔顔面痛、歯痛、舌痛症、顎関節症に伴う痛み、三叉神経痛、肩痛、椎間板ヘルニアに伴う痛み、変形性頚椎症に伴う痛み、脊柱管狭窄症に伴う痛み、胸郭出口症候群に伴う痛み、腕神経叢引き抜き症候群に伴う痛み、肩手症候群、むち打ち症に伴う痛み、胸痛、腹痛、疝痛、胆石症に伴う痛み、膵炎に伴う痛み、尿路結石症、過敏性腸症候群に伴う痛み、腰背部痛、坐骨神経痛、骨折に伴う痛み、骨粗鬆症に伴う痛み、関節痛、痛風に伴う痛み、馬尾症候群に伴う痛み、強直性脊椎炎症に伴う痛み、筋肉痛、有痛性痙攣、筋筋膜痛症候群、線維筋痛症候群、複合性局所疼痛症候群、閉塞性動脈硬化症に伴う痛み、バージャー病に伴う痛み、レイノー現象に伴う痛み、帯状疱疹に伴う痛み、カウザルギー、絞扼性神経障害に伴う痛み、手根管症候群に伴う痛み、糖尿病に伴う痛み、ギランバレー症候群に伴う痛み、ハンセン病に伴う痛み、薬物療法に伴う痛み、放射線療法に伴う痛み、脊髄損傷に伴う痛み、脊髄空洞症に伴う痛み、脳卒中に伴う痛み、視床痛、求心路遮断痛、交感神経依存性疼痛、ABC症候群、多発性硬化症、皮膚疾患に伴う痛み、癌性疼痛、術後痛、外傷に伴う痛み、壊疽に伴う痛み、身体表現性障害に伴う痛み、身体化障害に伴う痛み、鬱病に伴う痛み、パーキンソン病に伴う痛み、膝関節痛、関節炎に伴う痛み、生理痛、中間痛、陣痛等の神経障害性疼痛、炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、心因性疼痛、及び過活動膀胱、尿失禁、頻尿、尿意逼迫(urinary urgency)、膀胱萎縮、前立腺肥大、前立腺炎、前立腺痛、利尿筋反射亢進(detrusor hyperreflesxia)、排尿障害、神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎等の治療、症状の緩和または予防に有効である。

【０１２７】

本発明の化合物は、ＡＴＰ受容体、特に$P2X_3$受容体に対して親和性が高く、サブタイプ選択性および他の受容体に対する選択性が高いため、副作用（たとえば運動機能への影響など）が軽減された医薬となり得る。また本発明の化合物は、安定性が高い、経口吸収性が高い、溶解度が高い、良好なバイオアベイラビリティーを示す、クリアランスが低い、半減期が長い、薬効持続性が高い、および／または肝酵素阻害活性が低い等の利点も有する。

【０１２８】

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

【０１２９】

本発明化合物を医薬として用いる場合、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色

剤、矯味剤、矯臭剤、界面活性剤等、当分野において周知の製薬的に許容し得る担体を用い、常法に従って医薬組成物を製造することができる。

【０１３０】

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

【０１３１】

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

【０１３２】

本発明に係る医薬組成物の投与方法は、製剤の剤形、患者の年齢、性別、体重、症状の程度およびその他の条件等に応じて適宜決定され、経口、皮下、経皮、直腸、鼻内、口腔等の種々の経路から選択することができる。

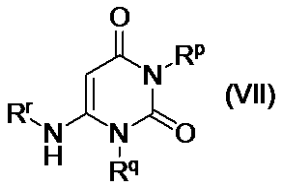
【０１３３】

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

【０１３４】

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

【化１１８】



(VII)

【表１】

	Rp
Rp1	4-Cl-Bn
Rp2	$CH_2CONHCH(CH_2OH)_2$
Rp3	$CH_2CONH(CH_2)_2OH$
Rp4	$CH_2CHMeCOOH$
Rp5	$CH_2CH(CH_2OH)_2$
Rp6	CH(Me)CH(Me)COOH
Rp7	$CH_2C(Me)_2COOH$
Rp8	$(CH_2)_2COOH$
Rp9	$(CH_2)_2CONHMe$
Rp10	$(CH_2)_3COOH$
Rp11	$(CH_2)_3CONHMe$

【表２】

	Rq
Rq1	4-Me-PhCH2
Rq2	4-Et-PhCH2
Rq3	4-Vinyl-PhCH2
Rq4	4-F-PhCH2
Rq5	4-Cl-PhCH2
Rq6	4-Br-PhCH2
Rq7	c-Hexylmethyl
Rq8	c-Heptylmethyl

【表３】

Rr	Rr
Rr1	4-PrO-Ph
Rr2	4-i-PrO-Ph
Rr3	4-c-BuO-Ph
Rr4	4-s-BuO-Ph
Rr5	4-c-PrCH$_2$O-Ph
Rr6	4-PhO-Ph
Rr7	4-(6-Me-3-Pyridyl)O-Ph
Rr8	4-(3-Me-4-Pyridyl)O-Ph
Rr9	4-Piperidino-Ph
Rr10	3-F-4-i-PrO-Ph
Rr11	3-Cl-4-EtO-Ph
Rr12	3-Cl-4-PrO-Ph
Rr13	3-Cl-4-i-PrO-Ph
Rr14	3-Cl-4-s-BuO-Ph
Rr15	3-Br-4-i-PrO-Ph
Rr16	3-Me-4-i-PrO-Ph
Rr17	3-Me-4-i-Bu-Ph
Rr18	3-Cl-4-i-Bu-Ph
Rr19	3-Et-4-i-PrO-Ph
Rr20	3-Vinyl-4-i-PrO-Ph

【０１３５】

（上記表中、Ｍｅはメチル、Ｅｔはエチル、Ｐｒはプロピル、ｉ-Ｐｒはイソプロピル、ｃ-Ｐｒはシクロプロピル、ｓ-Ｂｕはsec-ブチル、ｃ-Ｂｕはシクロブチル、およびＰｈはフェニル、Ｂｎはベンジル、ＴＨＰはテトラヒドロピラニルを示す）

【０１３６】

Rp、Rq、Rrの組み合わせが、以下の（Rp、Rq、Rr）である化合物。

(Rp1,Rq1,Rr1),(Rp1,Rq1,Rr2),(Rp1,Rq1,Rr3),(Rp1,Rq1,Rr4),(Rp1,Rq1,Rr5),(Rp1,Rq1,Rr6),(Rp1,Rq1,Rr7),(Rp1,Rq1,Rr8),(Rp1,Rq1,Rr9),(Rp1,Rq1,Rr10),(Rp1,Rq1,Rr11),(Rp1,Rq1,Rr12),(Rp1,Rq1,Rr13),(Rp1,Rq1,Rr14),(Rp1,Rq1,Rr15),(Rp1,Rq1,Rr16),(Rp1,Rq1,Rr17),(Rp1,Rq1,Rr18),(Rp1,Rq1,Rr19),(Rp1,Rq1,Rr20),(Rp1,Rq2,Rr1),(Rp1,Rq2,Rr2),(Rp1,Rq2,Rr3),(Rp1,Rq2,Rr4),(Rp1,Rq2,Rr5),(Rp1,Rq2,Rr6),(Rp1,Rq2,Rr7),(Rp1,Rq2,Rr8),(Rp1,Rq2,Rr9),(Rp1,Rq2,Rr10),(Rp1,Rq2,Rr11),(Rp1,Rq2,Rr12),(Rp1,Rq2,Rr13),(Rp1,Rq2,Rr14),(Rp1,Rq2,Rr15),(Rp1,Rq2,Rr16),(Rp1,Rq2,Rr17),(Rp1,Rq2,Rr18),(Rp1,Rq2,Rr19),(Rp1,Rq2,Rr20),(Rp1,Rq3,Rr1),(Rp1,Rq3,Rr2),(Rp1,Rq3,Rr3),(Rp1,Rq3,Rr4),(Rp1,Rq3,Rr5),(Rp1,Rq3,Rr6),(Rp1,Rq3,Rr7),(Rp1,Rq3,Rr8),(Rp1,Rq3,Rr9),(Rp1,Rq3,Rr10),(Rp1,Rq3,Rr11),(Rp1,Rq3,Rr12),(Rp1,Rq3,Rr13),(Rp1,Rq3,Rr14),(Rp1,Rq3,Rr15),(R

p1,Rq3,Rr16),(Rp1,Rq3,Rr17),(Rp1,Rq3,Rr18),(Rp1,Rq3,Rr19),(Rp1,Rq3,Rr20),(Rp1,Rq4,Rr1),(Rp1,Rq4,Rr2),(Rp1,Rq4,Rr3),(Rp1,Rq4,Rr4),(Rp1,Rq4,Rr5),(Rp1,Rq4,Rr6),(Rp1,Rq4,Rr7),(Rp1,Rq4,Rr8),(Rp1,Rq4,Rr9),(Rp1,Rq4,Rr10),(Rp1,Rq4,Rr11),(Rp1,Rq4,Rr12),(Rp1,Rq4,Rr13),(Rp1,Rq4,Rr14),(Rp1,Rq4,Rr15),(Rp1,Rq4,Rr16),(Rp1,Rq4,Rr17),(Rp1,Rq4,Rr18),(Rp1,Rq4,Rr19),(Rp1,Rq4,Rr20),(Rp1,Rq5,Rr1),(Rp1,Rq5,Rr2),(Rp1,Rq5,Rr3),(Rp1,Rq5,Rr4),(Rp1,Rq5,Rr5),(Rp1,Rq5,Rr6),(Rp1,Rq5,Rr7),(Rp1,Rq5,Rr8),(Rp1,Rq5,Rr9),(Rp1,Rq5,Rr10),(Rp1,Rq5,Rr11),(Rp1,Rq5,Rr12),(Rp1,Rq5,Rr13),(Rp1,Rq5,Rr14),(Rp1,Rq5,Rr15),(Rp1,Rq5,Rr16),(Rp1,Rq5,Rr17),(Rp1,Rq5,Rr18),(Rp1,Rq5,Rr19),(Rp1,Rq5,Rr20),(Rp1,Rq6,Rr1),(Rp1,Rq6,Rr2),(Rp1,Rq6,Rr3),(Rp1,Rq6,Rr4),(Rp1,Rq6,Rr5),(Rp1,Rq6,Rr6),(Rp1,Rq6,Rr7),(Rp1,Rq6,Rr8),(Rp1,Rq6,Rr9),(Rp1,Rq6,Rr10),(Rp1,Rq6,Rr11),(Rp1,Rq6,Rr12),(Rp1,Rq6,Rr13),(Rp1,Rq6,Rr14),(Rp1,Rq6,Rr15),(Rp1,Rq6,Rr16),(Rp1,Rq6,Rr17),(Rp1,Rq6,Rr18),(Rp1,Rq6,Rr19),(Rp1,Rq6,Rr20),(Rp1,Rq7,Rr1),(Rp1,Rq7,Rr2),(Rp1,Rq7,Rr3),(Rp1,Rq7,Rr4),(Rp1,Rq7,Rr5),(Rp1,Rq7,Rr6),(Rp1,Rq7,Rr7),(Rp1,Rq7,Rr8),(Rp1,Rq7,Rr9),(Rp1,Rq7,Rr10),(Rp1,Rq7,Rr11),(Rp1,Rq7,Rr12),(Rp1,Rq7,Rr13),(Rp1,Rq7,Rr14),(Rp1,Rq7,Rr15),(Rp1,Rq7,Rr16),(Rp1,Rq7,Rr17),(Rp1,Rq7,Rr18),(Rp1,Rq7,Rr19),(Rp1,Rq7,Rr20),(Rp1,Rq8,Rr1),(Rp1,Rq8,Rr2),(Rp1,Rq8,Rr3),(Rp1,Rq8,Rr4),(Rp1,Rq8,Rr5),(Rp1,Rq8,Rr6),(Rp1,Rq8,Rr7),(Rp1,Rq8,Rr8),(Rp1,Rq8,Rr9),(Rp1,Rq8,Rr10),(Rp1,Rq8,Rr11),(Rp1,Rq8,Rr12),(Rp1,Rq8,Rr13),(Rp1,Rq8,Rr14),(Rp1,Rq8,Rr15),(Rp1,Rq8,Rr16),(Rp1,Rq8,Rr17),(Rp1,Rq8,Rr18),(Rp1,Rq8,Rr19),(Rp1,Rq8,Rr20),(Rp2,Rq1,Rr1),(Rp2,Rq1,Rr2),(Rp2,Rq1,Rr3),(Rp2,Rq1,Rr4),(Rp2,Rq1,Rr5),(Rp2,Rq1,Rr6),(Rp2,Rq1,Rr7),(Rp2,Rq1,Rr8),(Rp2,Rq1,Rr9),(Rp2,Rq1,Rr10),(Rp2,Rq1,Rr11),(Rp2,Rq1,Rr12),(Rp2,Rq1,Rr13),(Rp2,Rq1,Rr14),(Rp2,Rq1,Rr15),(Rp2,Rq1,Rr16),(Rp2,Rq1,Rr17),(Rp2,Rq1,Rr18),(Rp2,Rq1,Rr19),(Rp2,Rq1,Rr20),(Rp2,Rq2,Rr1),(Rp2,Rq2,Rr2),(Rp2,Rq2,Rr3),(Rp2,Rq2,Rr4),(Rp2,Rq2,Rr5),(Rp2,Rq2,Rr6),(Rp2,Rq2,Rr7),(Rp2,Rq2,Rr8),(Rp2,Rq2,Rr9),(Rp2,Rq2,Rr10),(Rp2,Rq2,Rr11),(Rp2,Rq2,Rr12),(Rp2,Rq2,Rr13),(Rp2,Rq2,Rr14),(Rp2,Rq2,Rr15),(Rp2,Rq2,Rr16),(Rp2,Rq2,Rr17),(Rp2,Rq2,Rr18),(Rp2,Rq2,Rr19),(Rp2,Rq2,Rr20),(Rp2,Rq3,Rr1),(Rp2,Rq3,Rr2),(Rp2,Rq3,Rr3),(Rp2,Rq3,Rr4),(Rp2,Rq3,Rr5),(Rp2,Rq3,Rr6),(Rp2,Rq3,Rr7),(Rp2,Rq3,Rr8),(Rp2,Rq3,Rr9),(Rp2,Rq3,Rr10),(Rp2,Rq3,Rr11),(Rp2,Rq3,Rr12),(Rp2,Rq3,Rr13),(Rp2,Rq3,Rr14),(Rp2,Rq3,Rr15),(Rp2,Rq3,Rr16),(Rp2,Rq3,Rr17),(Rp2,Rq3,Rr18),(Rp2,Rq3,Rr19),(Rp2,Rq3,Rr20),(Rp2,Rq4,Rr1),(Rp2,Rq4,Rr2),(Rp2,Rq4,Rr3),(Rp2,Rq4,Rr4),(Rp2,Rq4,Rr5),(Rp2,Rq4,Rr6),(Rp2,Rq4,Rr7),(Rp2,Rq4,Rr8),(Rp2,Rq4,Rr9),(Rp2,Rq4,Rr10),(Rp2,Rq4,Rr11),(Rp2,Rq4,Rr12),(Rp2,Rq4,Rr13),(Rp2,Rq4,Rr14),(Rp2,Rq4,Rr15),(Rp2,Rq4,Rr16),(Rp2,Rq4,Rr17),(Rp2,Rq4,Rr18),(Rp2,Rq4,Rr19),(Rp2,Rq4,Rr20),(Rp2,Rq5,Rr1),(Rp2,Rq5,Rr2),(Rp2,Rq5,Rr3),(Rp2,Rq5,Rr4),(Rp2,Rq5,Rr5),(Rp2,Rq5,Rr6),(Rp2,Rq5,Rr7),(Rp2,Rq5,Rr8),(Rp2,Rq5,Rr9),(Rp2,Rq5,Rr10),(Rp2,Rq5,Rr11),(Rp2,Rq5,Rr12),(Rp2,Rq5,Rr13),(Rp2,Rq5,Rr14),(Rp2,Rq5,Rr15),(Rp2,Rq5,Rr16),(Rp2,Rq5,Rr17),(Rp2,Rq5,Rr18),(Rp2,Rq5,Rr19),(Rp2,Rq5,Rr20),(Rp2,Rq6,Rr1),(Rp2,Rq6,Rr2),(Rp2,Rq6,Rr3),(Rp2,Rq6,Rr4),(Rp2,Rq6,Rr5),(Rp2,Rq6,Rr6),(Rp2,Rq6,Rr7),(Rp2,Rq6,Rr8),(Rp2,Rq6,Rr9),(Rp2,Rq6,Rr10),(Rp2,Rq6,Rr11),(Rp2,Rq6,Rr12),(Rp2,Rq6,Rr13),(Rp2,Rq6,Rr14),(Rp2,Rq6,Rr15),(Rp2,Rq6,Rr16),(Rp2,Rq6,Rr17),(Rp2,Rq6,Rr18),(Rp2,Rq6,Rr19),(Rp2,Rq6,Rr20),(Rp2,Rq7,Rr1),(Rp2,Rq7,Rr2),(Rp2,Rq7,Rr3),(Rp2,Rq7,Rr4),(Rp2,Rq7,Rr5),(Rp2,Rq7,Rr6),(Rp2,Rq7,Rr7),(Rp2,Rq7,Rr8),(Rp2,Rq7,Rr9),(Rp2,Rq7,Rr10),(Rp2,Rq7,Rr11),(Rp2,Rq7,Rr12),(Rp2,Rq7,Rr13),(Rp2,Rq7,Rr14),(Rp2,Rq7,Rr15),(Rp2,Rq7,Rr16),(Rp2,Rq7,Rr17),(Rp2,Rq7,Rr18),(Rp2,Rq7,Rr19),(Rp2,Rq7,Rr20),(Rp2,Rq8,Rr1),(Rp2,Rq8,Rr2),(Rp2,Rq8,Rr3),(Rp2,Rq8,Rr4),(Rp2,Rq8,Rr5),(Rp2,Rq8,Rr6),(Rp2,Rq8,Rr7),(Rp2,Rq8,Rr8),(Rp2,Rq8,Rr9),(Rp2,Rq8,Rr10),(Rp2,Rq8,Rr11),(Rp2,Rq8,Rr12),(Rp2,Rq8,Rr13),(Rp2,Rq8,Rr14),(Rp2,Rq8,Rr15),(Rp2,Rq8,Rr16),(Rp2,Rq8,Rr17),(Rp2,Rq8,Rr18),(Rp2,Rq8,Rr19),(Rp2,Rq8,Rr20),(Rp3,Rq1,Rr1),(Rp3,Rq1,Rr2),(Rp3,Rq1,Rr3),(Rp3,Rq1,Rr4),(Rp3,Rq1,Rr5),(Rp3,Rq1,Rr6),(Rp3,Rq1,Rr7),(Rp3,Rq1,Rr8),(Rp3,Rq1,Rr9),(Rp3,Rq1,Rr10),(Rp

3,Rq1,Rr11),(Rp3,Rq1,Rr12),(Rp3,Rq1,Rr13),(Rp3,Rq1,Rr14),(Rp3,Rq1,Rr15),(Rp3,Rq1
,Rr16),(Rp3,Rq1,Rr17),(Rp3,Rq1,Rr18),(Rp3,Rq1,Rr19),(Rp3,Rq1,Rr20),(Rp3,Rq2,Rr1)
,(Rp3,Rq2,Rr2),(Rp3,Rq2,Rr3),(Rp3,Rq2,Rr4),(Rp3,Rq2,Rr5),(Rp3,Rq2,Rr6),(Rp3,Rq2,
Rr7),(Rp3,Rq2,Rr8),(Rp3,Rq2,Rr9),(Rp3,Rq2,Rr10),(Rp3,Rq2,Rr11),(Rp3,Rq2,Rr12),(R
p3,Rq2,Rr13),(Rp3,Rq2,Rr14),(Rp3,Rq2,Rr15),(Rp3,Rq2,Rr16),(Rp3,Rq2,Rr17),(Rp3,Rq
2,Rr18),(Rp3,Rq2,Rr19),(Rp3,Rq2,Rr20),(Rp3,Rq3,Rr1),(Rp3,Rq3,Rr2),(Rp3,Rq3,Rr3),
(Rp3,Rq3,Rr4),(Rp3,Rq3,Rr5),(Rp3,Rq3,Rr6),(Rp3,Rq3,Rr7),(Rp3,Rq3,Rr8),(Rp3,Rq3,R
r9),(Rp3,Rq3,Rr10),(Rp3,Rq3,Rr11),(Rp3,Rq3,Rr12),(Rp3,Rq3,Rr13),(Rp3,Rq3,Rr14),(
Rp3,Rq3,Rr15),(Rp3,Rq3,Rr16),(Rp3,Rq3,Rr17),(Rp3,Rq3,Rr18),(Rp3,Rq3,Rr19),(Rp3,R
q3,Rr20),(Rp3,Rq4,Rr1),(Rp3,Rq4,Rr2),(Rp3,Rq4,Rr3),(Rp3,Rq4,Rr4),(Rp3,Rq4,Rr5),(
Rp3,Rq4,Rr6),(Rp3,Rq4,Rr7),(Rp3,Rq4,Rr8),(Rp3,Rq4,Rr9),(Rp3,Rq4,Rr10),(Rp3,Rq4,R
r11),(Rp3,Rq4,Rr12),(Rp3,Rq4,Rr13),(Rp3,Rq4,Rr14),(Rp3,Rq4,Rr15),(Rp3,Rq4,Rr16),
(Rp3,Rq4,Rr17),(Rp3,Rq4,Rr18),(Rp3,Rq4,Rr19),(Rp3,Rq4,Rr20),(Rp3,Rq5,Rr1),(Rp3,R
q5,Rr2),(Rp3,Rq5,Rr3),(Rp3,Rq5,Rr4),(Rp3,Rq5,Rr5),(Rp3,Rq5,Rr6),(Rp3,Rq5,Rr7),(R
p3,Rq5,Rr8),(Rp3,Rq5,Rr9),(Rp3,Rq5,Rr10),(Rp3,Rq5,Rr11),(Rp3,Rq5,Rr12),(Rp3,Rq5,
Rr13),(Rp3,Rq5,Rr14),(Rp3,Rq5,Rr15),(Rp3,Rq5,Rr16),(Rp3,Rq5,Rr17),(Rp3,Rq5,Rr18)
,(Rp3,Rq5,Rr19),(Rp3,Rq5,Rr20),(Rp3,Rq6,Rr1),(Rp3,Rq6,Rr2),(Rp3,Rq6,Rr3),(Rp3,Rq
6,Rr4),(Rp3,Rq6,Rr5),(Rp3,Rq6,Rr6),(Rp3,Rq6,Rr7),(Rp3,Rq6,Rr8),(Rp3,Rq6,Rr9),(Rp
3,Rq6,Rr10),(Rp3,Rq6,Rr11),(Rp3,Rq6,Rr12),(Rp3,Rq6,Rr13),(Rp3,Rq6,Rr14),(Rp3,Rq6
,Rr15),(Rp3,Rq6,Rr16),(Rp3,Rq6,Rr17),(Rp3,Rq6,Rr18),(Rp3,Rq6,Rr19),(Rp3,Rq6,Rr20
),(Rp3,Rq7,Rr1),(Rp3,Rq7,Rr2),(Rp3,Rq7,Rr3),(Rp3,Rq7,Rr4),(Rp3,Rq7,Rr5),(Rp3,Rq7
,Rr6),(Rp3,Rq7,Rr7),(Rp3,Rq7,Rr8),(Rp3,Rq7,Rr9),(Rp3,Rq7,Rr10),(Rp3,Rq7,Rr11),(R
p3,Rq7,Rr12),(Rp3,Rq7,Rr13),(Rp3,Rq7,Rr14),(Rp3,Rq7,Rr15),(Rp3,Rq7,Rr16),(Rp3,Rq
7,Rr17),(Rp3,Rq7,Rr18),(Rp3,Rq7,Rr19),(Rp3,Rq7,Rr20),(Rp3,Rq8,Rr1),(Rp3,Rq8,Rr2)
,(Rp3,Rq8,Rr3),(Rp3,Rq8,Rr4),(Rp3,Rq8,Rr5),(Rp3,Rq8,Rr6),(Rp3,Rq8,Rr7),(Rp3,Rq8,
Rr8),(Rp3,Rq8,Rr9),(Rp3,Rq8,Rr10),(Rp3,Rq8,Rr11),(Rp3,Rq8,Rr12),(Rp3,Rq8,Rr13),(
Rp3,Rq8,Rr14),(Rp3,Rq8,Rr15),(Rp3,Rq8,Rr16),(Rp3,Rq8,Rr17),(Rp3,Rq8,Rr18),(Rp3,R
q8,Rr19),(Rp3,Rq8,Rr20),(Rp4,Rq1,Rr1),(Rp4,Rq1,Rr2),(Rp4,Rq1,Rr3),(Rp4,Rq1,Rr4),
(Rp4,Rq1,Rr5),(Rp4,Rq1,Rr6),(Rp4,Rq1,Rr7),(Rp4,Rq1,Rr8),(Rp4,Rq1,Rr9),(Rp4,Rq1,R
r10),(Rp4,Rq1,Rr11),(Rp4,Rq1,Rr12),(Rp4,Rq1,Rr13),(Rp4,Rq1,Rr14),(Rp4,Rq1,Rr15),
(Rp4,Rq1,Rr16),(Rp4,Rq1,Rr17),(Rp4,Rq1,Rr18),(Rp4,Rq1,Rr19),(Rp4,Rq1,Rr20),(Rp4,
Rq2,Rr1),(Rp4,Rq2,Rr2),(Rp4,Rq2,Rr3),(Rp4,Rq2,Rr4),(Rp4,Rq2,Rr5),(Rp4,Rq2,Rr6),(
Rp4,Rq2,Rr7),(Rp4,Rq2,Rr8),(Rp4,Rq2,Rr9),(Rp4,Rq2,Rr10),(Rp4,Rq2,Rr11),(Rp4,Rq2,
Rr12),(Rp4,Rq2,Rr13),(Rp4,Rq2,Rr14),(Rp4,Rq2,Rr15),(Rp4,Rq2,Rr16),(Rp4,Rq2,Rr17)
,(Rp4,Rq2,Rr18),(Rp4,Rq2,Rr19),(Rp4,Rq2,Rr20),(Rp4,Rq3,Rr1),(Rp4,Rq3,Rr2),(Rp4,R
q3,Rr3),(Rp4,Rq3,Rr4),(Rp4,Rq3,Rr5),(Rp4,Rq3,Rr6),(Rp4,Rq3,Rr7),(Rp4,Rq3,Rr8),(R
p4,Rq3,Rr9),(Rp4,Rq3,Rr10),(Rp4,Rq3,Rr11),(Rp4,Rq3,Rr12),(Rp4,Rq3,Rr13),(Rp4,Rq3
,Rr14),(Rp4,Rq3,Rr15),(Rp4,Rq3,Rr16),(Rp4,Rq3,Rr17),(Rp4,Rq3,Rr18),(Rp4,Rq3,Rr19
),(Rp4,Rq3,Rr20),(Rp4,Rq4,Rr1),(Rp4,Rq4,Rr2),(Rp4,Rq4,Rr3),(Rp4,Rq4,Rr4),(Rp4,Rq
4,Rr5),(Rp4,Rq4,Rr6),(Rp4,Rq4,Rr7),(Rp4,Rq4,Rr8),(Rp4,Rq4,Rr9),(Rp4,Rq4,Rr10),(R
p4,Rq4,Rr11),(Rp4,Rq4,Rr12),(Rp4,Rq4,Rr13),(Rp4,Rq4,Rr14),(Rp4,Rq4,Rr15),(Rp4,Rq
4,Rr16),(Rp4,Rq4,Rr17),(Rp4,Rq4,Rr18),(Rp4,Rq4,Rr19),(Rp4,Rq4,Rr20),(Rp4,Rq5,Rr1
),(Rp4,Rq5,Rr2),(Rp4,Rq5,Rr3),(Rp4,Rq5,Rr4),(Rp4,Rq5,Rr5),(Rp4,Rq5,Rr6),(Rp4,Rq5
,Rr7),(Rp4,Rq5,Rr8),(Rp4,Rq5,Rr9),(Rp4,Rq5,Rr10),(Rp4,Rq5,Rr11),(Rp4,Rq5,Rr12),(
Rp4,Rq5,Rr13),(Rp4,Rq5,Rr14),(Rp4,Rq5,Rr15),(Rp4,Rq5,Rr16),(Rp4,Rq5,Rr17),(Rp4,R
q5,Rr18),(Rp4,Rq5,Rr19),(Rp4,Rq5,Rr20),(Rp4,Rq6,Rr1),(Rp4,Rq6,Rr2),(Rp4,Rq6,Rr3)
,(Rp4,Rq6,Rr4),(Rp4,Rq6,Rr5),(Rp4,Rq6,Rr6),(Rp4,Rq6,Rr7),(Rp4,Rq6,Rr8),(Rp4,Rq6,
Rr9),(Rp4,Rq6,Rr10),(Rp4,Rq6,Rr11),(Rp4,Rq6,Rr12),(Rp4,Rq6,Rr13),(Rp4,Rq6,Rr14),
(Rp4,Rq6,Rr15),(Rp4,Rq6,Rr16),(Rp4,Rq6,Rr17),(Rp4,Rq6,Rr18),(Rp4,Rq6,Rr19),(Rp4,
Rq6,Rr20),(Rp4,Rq7,Rr1),(Rp4,Rq7,Rr2),(Rp4,Rq7,Rr3),(Rp4,Rq7,Rr4),(Rp4,Rq7,Rr5),

(Rp4,Rq7,Rr6),(Rp4,Rq7,Rr7),(Rp4,Rq7,Rr8),(Rp4,Rq7,Rr9),(Rp4,Rq7,Rr10),(Rp4,Rq7,Rr11),(Rp4,Rq7,Rr12),(Rp4,Rq7,Rr13),(Rp4,Rq7,Rr14),(Rp4,Rq7,Rr15),(Rp4,Rq7,Rr16),(Rp4,Rq7,Rr17),(Rp4,Rq7,Rr18),(Rp4,Rq7,Rr19),(Rp4,Rq7,Rr20),(Rp4,Rq8,Rr1),(Rp4,Rq8,Rr2),(Rp4,Rq8,Rr3),(Rp4,Rq8,Rr4),(Rp4,Rq8,Rr5),(Rp4,Rq8,Rr6),(Rp4,Rq8,Rr7),(Rp4,Rq8,Rr8),(Rp4,Rq8,Rr9),(Rp4,Rq8,Rr10),(Rp4,Rq8,Rr11),(Rp4,Rq8,Rr12),(Rp4,Rq8,Rr13),(Rp4,Rq8,Rr14),(Rp4,Rq8,Rr15),(Rp4,Rq8,Rr16),(Rp4,Rq8,Rr17),(Rp4,Rq8,Rr18),(Rp4,Rq8,Rr19),(Rp4,Rq8,Rr20),(Rp5,Rq1,Rr1),(Rp5,Rq1,Rr2),(Rp5,Rq1,Rr3),(Rp5,Rq1,Rr4),(Rp5,Rq1,Rr5),(Rp5,Rq1,Rr6),(Rp5,Rq1,Rr7),(Rp5,Rq1,Rr8),(Rp5,Rq1,Rr9),(Rp5,Rq1,Rr10),(Rp5,Rq1,Rr11),(Rp5,Rq1,Rr12),(Rp5,Rq1,Rr13),(Rp5,Rq1,Rr14),(Rp5,Rq1,Rr15),(Rp5,Rq1,Rr16),(Rp5,Rq1,Rr17),(Rp5,Rq1,Rr18),(Rp5,Rq1,Rr19),(Rp5,Rq1,Rr20),(Rp5,Rq2,Rr1),(Rp5,Rq2,Rr2),(Rp5,Rq2,Rr3),(Rp5,Rq2,Rr4),(Rp5,Rq2,Rr5),(Rp5,Rq2,Rr6),(Rp5,Rq2,Rr7),(Rp5,Rq2,Rr8),(Rp5,Rq2,Rr9),(Rp5,Rq2,Rr10),(Rp5,Rq2,Rr11),(Rp5,Rq2,Rr12),(Rp5,Rq2,Rr13),(Rp5,Rq2,Rr14),(Rp5,Rq2,Rr15),(Rp5,Rq2,Rr16),(Rp5,Rq2,Rr17),(Rp5,Rq2,Rr18),(Rp5,Rq2,Rr19),(Rp5,Rq2,Rr20),(Rp5,Rq3,Rr1),(Rp5,Rq3,Rr2),(Rp5,Rq3,Rr3),(Rp5,Rq3,Rr4),(Rp5,Rq3,Rr5),(Rp5,Rq3,Rr6),(Rp5,Rq3,Rr7),(Rp5,Rq3,Rr8),(Rp5,Rq3,Rr9),(Rp5,Rq3,Rr10),(Rp5,Rq3,Rr11),(Rp5,Rq3,Rr12),(Rp5,Rq3,Rr13),(Rp5,Rq3,Rr14),(Rp5,Rq3,Rr15),(Rp5,Rq3,Rr16),(Rp5,Rq3,Rr17),(Rp5,Rq3,Rr18),(Rp5,Rq3,Rr19),(Rp5,Rq3,Rr20),(Rp5,Rq4,Rr1),(Rp5,Rq4,Rr2),(Rp5,Rq4,Rr3),(Rp5,Rq4,Rr4),
(Rp5,Rq4,Rr5),(Rp5,Rq4,Rr6),(Rp5,Rq4,Rr7),(Rp5,Rq4,Rr8),(Rp5,Rq4,Rr9),(Rp5,Rq4,Rr10),(Rp5,Rq4,Rr11),(Rp5,Rq4,Rr12),(Rp5,Rq4,Rr13),(Rp5,Rq4,Rr14),(Rp5,Rq4,Rr15),(Rp5,Rq4,Rr16),(Rp5,Rq4,Rr17),(Rp5,Rq4,Rr18),(Rp5,Rq4,Rr19),(Rp5,Rq4,Rr20),(Rp5,Rq5,Rr1),(Rp5,Rq5,Rr2),(Rp5,Rq5,Rr3),(Rp5,Rq5,Rr4),(Rp5,Rq5,Rr5),(Rp5,Rq5,Rr6),(Rp5,Rq5,Rr7),(Rp5,Rq5,Rr8),(Rp5,Rq5,Rr9),(Rp5,Rq5,Rr10),(Rp5,Rq5,Rr11),(Rp5,Rq5,Rr12),(Rp5,Rq5,Rr13),(Rp5,Rq5,Rr14),(Rp5,Rq5,Rr15),(Rp5,Rq5,Rr16),(Rp5,Rq5,Rr17),(Rp5,Rq5,Rr18),(Rp5,Rq5,Rr19),(Rp5,Rq5,Rr20),(Rp5,Rq6,Rr1),(Rp5,Rq6,Rr2),(Rp5,Rq6,Rr3),(Rp5,Rq6,Rr4),(Rp5,Rq6,Rr5),(Rp5,Rq6,Rr6),(Rp5,Rq6,Rr7),(Rp5,Rq6,Rr8),(Rp5,Rq6,Rr9),(Rp5,Rq6,Rr10),(Rp5,Rq6,Rr11),(Rp5,Rq6,Rr12),(Rp5,Rq6,Rr13),(Rp5,Rq6,Rr14),(Rp5,Rq6,Rr15),(Rp5,Rq6,Rr16),(Rp5,Rq6,Rr17),(Rp5,Rq6,Rr18),(Rp5,Rq6,Rr19),(Rp5,Rq6,Rr20),(Rp5,Rq7,Rr1),(Rp5,Rq7,Rr2),(Rp5,Rq7,Rr3),(Rp5,Rq7,Rr4),(Rp5,Rq7,Rr5),(Rp5,Rq7,Rr6),(Rp5,Rq7,Rr7),(Rp5,Rq7,Rr8),(Rp5,Rq7,Rr9),(Rp5,Rq7,Rr10),(Rp5,Rq7,Rr11),(Rp5,Rq7,Rr12),(Rp5,Rq7,Rr13),(Rp5,Rq7,Rr14),(Rp5,Rq7,Rr15),(Rp5,Rq7,Rr16),(Rp5,Rq7,Rr17),(Rp5,Rq7,Rr18),(Rp5,Rq7,Rr19),(Rp5,Rq7,Rr20),(Rp5,Rq8,Rr1),(Rp5,Rq8,Rr2),(Rp5,Rq8,Rr3),(Rp5,Rq8,Rr4),(Rp5,Rq8,Rr5),(Rp5,Rq8,Rr6),(Rp5,Rq8,Rr7),(Rp5,Rq8,Rr8),(Rp5,Rq8,Rr9),(Rp5,Rq8,Rr10),(Rp5,Rq8,Rr11),(Rp5,Rq8,Rr12),(Rp5,Rq8,Rr13),(Rp5,Rq8,Rr14),(Rp5,Rq8,Rr15),(Rp5,Rq8,Rr16),(Rp5,Rq8,Rr17),(Rp5,Rq8,Rr18),(Rp5,Rq8,Rr19),(Rp5,Rq8,Rr20),(Rp6,Rq1,Rr1),(Rp6,Rq1,Rr2),(Rp6,Rq1,Rr3),(Rp6,Rq1,Rr4),(Rp6,Rq1,Rr5),(Rp6,Rq1,Rr6),(Rp6,Rq1,Rr7),(Rp6,Rq1,Rr8),(Rp6,Rq1,Rr9),(Rp6,Rq1,Rr10),(Rp6,Rq1,Rr11),(Rp6,Rq1,Rr12),(Rp6,Rq1,Rr13),(Rp6,Rq1,Rr14),(Rp6,Rq1,Rr15),(Rp6,Rq1,Rr16),(Rp6,Rq1,Rr17),(Rp6,Rq1,Rr18),(Rp6,Rq1,Rr19),(Rp6,Rq1,Rr20),(Rp6,Rq2,Rr1),(Rp6,Rq2,Rr2),(Rp6,Rq2,Rr3),(Rp6,Rq2,Rr4),(Rp6,Rq2,Rr5),(Rp6,Rq2,Rr6),(Rp6,Rq2,Rr7),(Rp6,Rq2,Rr8),(Rp6,Rq2,Rr9),(Rp6,Rq2,Rr10),(Rp6,Rq2,Rr11),(Rp6,Rq2,Rr12),(Rp6,Rq2,Rr13),(Rp6,Rq2,Rr14),(Rp6,Rq2,Rr15),(Rp6,Rq2,Rr16),(Rp6,Rq2,Rr17),(Rp6,Rq2,Rr18),(Rp6,Rq2,Rr19),(Rp6,Rq2,Rr20),(Rp6,Rq3,Rr1),(Rp6,Rq3,Rr2),(Rp6,Rq3,Rr3),(Rp6,Rq3,Rr4),(Rp6,Rq3,Rr5),(Rp6,Rq3,Rr6),(Rp6,Rq3,Rr7),(Rp6,Rq3,Rr8),(Rp6,Rq3,Rr9),(Rp6,Rq3,Rr10),(Rp6,Rq3,Rr11),(Rp6,Rq3,Rr12),(Rp6,Rq3,Rr13),(Rp6,Rq3,Rr14),(Rp6,Rq3,Rr15),(Rp6,Rq3,Rr16),(Rp6,Rq3,Rr17),(Rp6,Rq3,Rr18),(Rp6,Rq3,Rr19),(Rp6,Rq3,Rr20),(Rp6,Rq4,Rr1),(Rp6,Rq4,Rr2),(Rp6,Rq4,Rr3),(Rp6,Rq4,Rr4),(Rp6,Rq4,Rr5),(Rp6,Rq4,Rr6),(Rp6,Rq4,Rr7),(Rp6,Rq4,Rr8),(Rp6,Rq4,Rr9),(Rp6,Rq4,Rr10),(Rp6,Rq4,Rr11),(Rp6,Rq4,Rr12),(Rp6,Rq4,Rr13),(Rp6,Rq4,Rr14),(Rp6,Rq

4,Rr15),(Rp6,Rq4,Rr16),(Rp6,Rq4,Rr17),(Rp6,Rq4,Rr18),(Rp6,Rq4,Rr19),(Rp6,Rq4,Rr20),(Rp6,Rq5,Rr1),(Rp6,Rq5,Rr2),(Rp6,Rq5,Rr3),(Rp6,Rq5,Rr4),(Rp6,Rq5,Rr5),(Rp6,Rq5,Rr6),(Rp6,Rq5,Rr7),(Rp6,Rq5,Rr8),(Rp6,Rq5,Rr9),(Rp6,Rq5,Rr10),(Rp6,Rq5,Rr11),(Rp6,Rq5,Rr12),(Rp6,Rq5,Rr13),(Rp6,Rq5,Rr14),(Rp6,Rq5,Rr15),(Rp6,Rq5,Rr16),(Rp6,Rq5,Rr17),(Rp6,Rq5,Rr18),(Rp6,Rq5,Rr19),(Rp6,Rq5,Rr20),(Rp6,Rq6,Rr1),(Rp6,Rq6,Rr2),(Rp6,Rq6,Rr3),(Rp6,Rq6,Rr4),(Rp6,Rq6,Rr5),(Rp6,Rq6,Rr6),(Rp6,Rq6,Rr7),(Rp6,Rq6,Rr8),(Rp6,Rq6,Rr9),(Rp6,Rq6,Rr10),(Rp6,Rq6,Rr11),(Rp6,Rq6,Rr12),(Rp6,Rq6,Rr13),(Rp6,Rq6,Rr14),(Rp6,Rq6,Rr15),(Rp6,Rq6,Rr16),(Rp6,Rq6,Rr17),(Rp6,Rq6,Rr18),(Rp6,Rq6,Rr19),(Rp6,Rq6,Rr20),(Rp6,Rq7,Rr1),(Rp6,Rq7,Rr2),(Rp6,Rq7,Rr3),(Rp6,Rq7,Rr4),(Rp6,Rq7,Rr5),(Rp6,Rq7,Rr6),(Rp6,Rq7,Rr7),(Rp6,Rq7,Rr8),(Rp6,Rq7,Rr9),(Rp6,Rq7,Rr10),(Rp6,Rq7,Rr11),(Rp6,Rq7,Rr12),(Rp6,Rq7,Rr13),(Rp6,Rq7,Rr14),(Rp6,Rq7,Rr15),(Rp6,Rq7,Rr16),(Rp6,Rq7,Rr17),(Rp6,Rq7,Rr18),(Rp6,Rq7,Rr19),(Rp6,Rq7,Rr20),(Rp6,Rq8,Rr1),(Rp6,Rq8,Rr2),(Rp6,Rq8,Rr3),(Rp6,Rq8,Rr4),(Rp6,Rq8,Rr5),(Rp6,Rq8,Rr6),(Rp6,Rq8,Rr7),(Rp6,Rq8,Rr8),(Rp6,Rq8,Rr9),(Rp6,Rq8,Rr10),(Rp6,Rq8,Rr11),(Rp6,Rq8,Rr12),(Rp6,Rq8,Rr13),(Rp6,Rq8,Rr14),(Rp6,Rq8,Rr15),(Rp6,Rq8,Rr16),(Rp6,Rq8,Rr17),(Rp6,Rq8,Rr18),(Rp6,Rq8,Rr19),(Rp6,Rq8,Rr20),(Rp7,Rq1,Rr1),(Rp7,Rq1,Rr2),(Rp7,Rq1,Rr3),(Rp7,Rq1,Rr4),(Rp7,Rq1,Rr5),(Rp7,Rq1,Rr6),(Rp7,Rq1,Rr7),(Rp7,Rq1,Rr8),(Rp7,Rq1,Rr9),(Rp7,Rq1,Rr10),(Rp7,Rq1,Rr11),(Rp7,Rq1,Rr12),(Rp7,Rq1,Rr13),(Rp7,Rq1,Rr14),(Rp7,Rq1,Rr15),(Rp7,Rq1,Rr16),(Rp7,Rq1,Rr17),(Rp7,Rq1,Rr18),(Rp7,Rq1,Rr19),(Rp7,Rq1,Rr20),(Rp7,Rq2,Rr1),(Rp7,Rq2,Rr2),(Rp7,Rq2,Rr3),(Rp7,Rq2,Rr4),(Rp7,Rq2,Rr5),(Rp7,Rq2,Rr6),(Rp7,Rq2,Rr7),(Rp7,Rq2,Rr8),(Rp7,Rq2,Rr9),(Rp7,Rq2,Rr10),(Rp7,Rq2,Rr11),(Rp7,Rq2,Rr12),(Rp7,Rq2,Rr13),(Rp7,Rq2,Rr14),(Rp7,Rq2,Rr15),(Rp7,Rq2,Rr16),(Rp7,Rq2,Rr17),(Rp7,Rq2,Rr18),(Rp7,Rq2,Rr19),(Rp7,Rq2,Rr20),(Rp7,Rq3,Rr1),(Rp7,Rq3,Rr2),(Rp7,Rq3,Rr3),(Rp7,Rq3,Rr4),(Rp7,Rq3,Rr5),(Rp7,Rq3,Rr6),(Rp7,Rq3,Rr7),(Rp7,Rq3,Rr8),(Rp7,Rq3,Rr9),(Rp7,Rq3,Rr10),(Rp7,Rq3,Rr11),(Rp7,Rq3,Rr12),(Rp7,Rq3,Rr13),(Rp7,Rq3,Rr14),(Rp7,Rq3,Rr15),(Rp7,Rq3,Rr16),(Rp7,Rq3,Rr17),(Rp7,Rq3,Rr18),(Rp7,Rq3,Rr19),(Rp7,Rq3,Rr20),(Rp7,Rq4,Rr1),(Rp7,Rq4,Rr2),(Rp7,Rq4,Rr3),(Rp7,Rq4,Rr4),(Rp7,Rq4,Rr5),(Rp7,Rq4,Rr6),(Rp7,Rq4,Rr7),(Rp7,Rq4,Rr8),(Rp7,Rq4,Rr9),(Rp7,Rq4,Rr10),(Rp7,Rq4,Rr11),(Rp7,Rq4,Rr12),(Rp7,Rq4,Rr13),(Rp7,Rq4,Rr14),(Rp7,Rq4,Rr15),(Rp7,Rq4,Rr16),(Rp7,Rq4,Rr17),(Rp7,Rq4,Rr18),(Rp7,Rq4,Rr19),(Rp7,Rq4,Rr20),(Rp7,Rq5,Rr1),(Rp7,Rq5,Rr2),(Rp7,Rq5,Rr3),(Rp7,Rq5,Rr4),(Rp7,Rq5,Rr5),(Rp7,Rq5,Rr6),(Rp7,Rq5,Rr7),(Rp7,Rq5,Rr8),(Rp7,Rq5,Rr9),(Rp7,Rq5,Rr10),(Rp7,Rq5,Rr11),(Rp7,Rq5,Rr12),(Rp7,Rq5,Rr13),(Rp7,Rq5,Rr14),(Rp7,Rq5,Rr15),(Rp7,Rq5,Rr16),(Rp7,Rq5,Rr17),(Rp7,Rq5,Rr18),(Rp7,Rq5,Rr19),(Rp7,Rq5,Rr20),(Rp7,Rq6,Rr1),(Rp7,Rq6,Rr2),(Rp7,Rq6,Rr3),(Rp7,Rq6,Rr4),(Rp7,Rq6,Rr5),(Rp7,Rq6,Rr6),(Rp7,Rq6,Rr7),(Rp7,Rq6,Rr8),(Rp7,Rq6,Rr9),(Rp7,Rq6,Rr10),(Rp7,Rq6,Rr11),(Rp7,Rq6,Rr12),(Rp7,Rq6,Rr13),(Rp7,Rq6,Rr14),(Rp7,Rq6,Rr15),(Rp7,Rq6,Rr16),(Rp7,Rq6,Rr17),(Rp7,Rq6,Rr18),(Rp7,Rq6,Rr19),(Rp7,Rq6,Rr20),(Rp7,Rq7,Rr1),(Rp7,Rq7,Rr2),(Rp7,Rq7,Rr3),(Rp7,Rq7,Rr4),(Rp7,Rq7,Rr5),(Rp7,Rq7,Rr6),(Rp7,Rq7,Rr7),(Rp7,Rq7,Rr8),(Rp7,Rq7,Rr9),(Rp7,Rq7,Rr10),(Rp7,Rq7,Rr11),(Rp7,Rq7,Rr12),(Rp7,Rq7,Rr13),(Rp7,Rq7,Rr14),(Rp7,Rq7,Rr15),(Rp7,Rq7,Rr16),(Rp7,Rq7,Rr17),(Rp7,Rq7,Rr18),(Rp7,Rq7,Rr19),(Rp7,Rq7,Rr20),(Rp7,Rq8,Rr1),(Rp7,Rq8,Rr2),(Rp7,Rq8,Rr3),(Rp7,Rq8,Rr4),(Rp7,Rq8,Rr5),(Rp7,Rq8,Rr6),(Rp7,Rq8,Rr7),(Rp7,Rq8,Rr8),(Rp7,Rq8,Rr9),(Rp7,Rq8,Rr10),(Rp7,Rq8,Rr11),(Rp7,Rq8,Rr12),(Rp7,Rq8,Rr13),(Rp7,Rq8,Rr14),(Rp7,Rq8,Rr15),(Rp7,Rq8,Rr16),(Rp7,Rq8,Rr17),(Rp7,Rq8,Rr18),(Rp7,Rq8,Rr19),(Rp7,Rq8,Rr20),(Rp8,Rq1,Rr1),(Rp8,Rq1,Rr2),(Rp8,Rq1,Rr3),(Rp8,Rq1,Rr4),(Rp8,Rq1,Rr5),(Rp8,Rq1,Rr6),(Rp8,Rq1,Rr7),(Rp8,Rq1,Rr8),(Rp8,Rq1,Rr9),(Rp8,Rq1,Rr10),(Rp8,Rq1,Rr11),(Rp8,Rq1,Rr12),(Rp8,Rq1,Rr13),(Rp8,Rq1,Rr14),(Rp8,Rq1,Rr15),(Rp8,Rq1,Rr16),(Rp8,Rq1,Rr17),(Rp8,Rq1,Rr18),(Rp8,Rq1,Rr19),(Rp8,Rq1,Rr20),(Rp8,Rq2,Rr1),(Rp8,Rq2,Rr2),(Rp8,Rq2,Rr3),(Rp8,Rq2,Rr4),(Rp8,Rq2,Rr5),(Rp8,Rq2,Rr6),(Rp8,Rq2,Rr7),(Rp8,Rq2,Rr8),(Rp8,Rq2,Rr9),(Rp8,Rq2

,Rr10),(Rp8,Rq2,Rr11),(Rp8,Rq2,Rr12),(Rp8,Rq2,Rr13),(Rp8,Rq2,Rr14),(Rp8,Rq2,Rr15),(Rp8,Rq2,Rr16),(Rp8,Rq2,Rr17),(Rp8,Rq2,Rr18),(Rp8,Rq2,Rr19),(Rp8,Rq2,Rr20),(Rp8,Rq3,Rr1),(Rp8,Rq3,Rr2),(Rp8,Rq3,Rr3),(Rp8,Rq3,Rr4),(Rp8,Rq3,Rr5),(Rp8,Rq3,Rr6),(Rp8,Rq3,Rr7),(Rp8,Rq3,Rr8),(Rp8,Rq3,Rr9),(Rp8,Rq3,Rr10),(Rp8,Rq3,Rr11),(Rp8,Rq3,Rr12),(Rp8,Rq3,Rr13),(Rp8,Rq3,Rr14),(Rp8,Rq3,Rr15),(Rp8,Rq3,Rr16),(Rp8,Rq3,Rr17),(Rp8,Rq3,Rr18),(Rp8,Rq3,Rr19),(Rp8,Rq3,Rr20),(Rp8,Rq4,Rr1),(Rp8,Rq4,Rr2),(Rp8,Rq4,Rr3),(Rp8,Rq4,Rr4),(Rp8,Rq4,Rr5),(Rp8,Rq4,Rr6),(Rp8,Rq4,Rr7),(Rp8,Rq4,Rr8),(Rp8,Rq4,Rr9),(Rp8,Rq4,Rr10),(Rp8,Rq4,Rr11),(Rp8,Rq4,Rr12),(Rp8,Rq4,Rr13),(Rp8,Rq4,Rr14),(Rp8,Rq4,Rr15),(Rp8,Rq4,Rr16),(Rp8,Rq4,Rr17),(Rp8,Rq4,Rr18),(Rp8,Rq4,Rr19),(Rp8,Rq4,Rr20),(Rp8,Rq5,Rr1),(Rp8,Rq5,Rr2),(Rp8,Rq5,Rr3),(Rp8,Rq5,Rr4),(Rp8,Rq5,Rr5),(Rp8,Rq5,Rr6),(Rp8,Rq5,Rr7),(Rp8,Rq5,Rr8),(Rp8,Rq5,Rr9),(Rp8,Rq5,Rr10),(Rp8,Rq5,Rr11),(Rp8,Rq5,Rr12),(Rp8,Rq5,Rr13),(Rp8,Rq5,Rr14),(Rp8,Rq5,Rr15),(Rp8,Rq5,Rr16),(Rp8,Rq5,Rr17),(Rp8,Rq5,Rr18),(Rp8,Rq5,Rr19),(Rp8,Rq5,Rr20),(Rp8,Rq6,Rr1),(Rp8,Rq6,Rr2),(Rp8,Rq6,Rr3),(Rp8,Rq6,Rr4),(Rp8,Rq6,Rr5),(Rp8,Rq6,Rr6),(Rp8,Rq6,Rr7),(Rp8,Rq6,Rr8),(Rp8,Rq6,Rr9),(Rp8,Rq6,Rr10),(Rp8,Rq6,Rr11),(Rp8,Rq6,Rr12),(Rp8,Rq6,Rr13),(Rp8,Rq6,Rr14),(Rp8,Rq6,Rr15),(Rp8,Rq6,Rr16),(Rp8,Rq6,Rr17),(Rp8,Rq6,Rr18),(Rp8,Rq6,Rr19),(Rp8,Rq6,Rr20),(Rp8,Rq7,Rr1),(Rp8,Rq7,Rr2),(Rp8,Rq7,Rr3),(Rp8,Rq7,Rr4),(Rp8,Rq7,Rr5),(Rp8,Rq7,Rr6),(Rp8,Rq7,Rr7),(Rp8,Rq7,Rr8),(Rp8,Rq7,Rr9),(Rp8,Rq7,Rr10),(Rp8,Rq7,Rr11),(Rp8,Rq7,Rr12),(Rp8,Rq7,Rr13),(Rp8,Rq7,Rr14),(Rp8,Rq7,Rr15),(Rp8,Rq7,Rr16),(Rp8,Rq7,Rr17),(Rp8,Rq7,Rr18),(Rp8,Rq7,Rr19),(Rp8,Rq7,Rr20),(Rp8,Rq8,Rr1),(Rp8,Rq8,Rr2),(Rp8,Rq8,Rr3),(Rp8,Rq8,Rr4),(Rp8,Rq8,Rr5),(Rp8,Rq8,Rr6),(Rp8,Rq8,Rr7),(Rp8,Rq8,Rr8),(Rp8,Rq8,Rr9),(Rp8,Rq8,Rr10),(Rp8,Rq8,Rr11),(Rp8,Rq8,Rr12),(Rp8,Rq8,Rr13),(Rp8,Rq8,Rr14),(Rp8,Rq8,Rr15),(Rp8,Rq8,Rr16),(Rp8,Rq8,Rr17),(Rp8,Rq8,Rr18),(Rp8,Rq8,Rr19),(Rp8,Rq8,Rr20),(Rp9,Rq1,Rr1),(Rp9,Rq1,Rr2),(Rp9,Rq1,Rr3),(Rp9,Rq1,Rr4),(Rp9,Rq1,Rr5),(Rp9,Rq1,Rr6),(Rp9,Rq1,Rr7),(Rp9,Rq1,Rr8),(Rp9,Rq1,Rr9),(Rp9,Rq1,Rr10),(Rp9,Rq1,Rr11),(Rp9,Rq1,Rr12),(Rp9,Rq1,Rr13),(Rp9,Rq1,Rr14),(Rp9,Rq1,Rr15),(Rp9,Rq1,Rr16),(Rp9,Rq1,Rr17),(Rp9,Rq1,Rr18),(Rp9,Rq1,Rr19),(Rp9,Rq1,Rr20),(Rp9,Rq2,Rr1),(Rp9,Rq2,Rr2),(Rp9,Rq2,Rr3),(Rp9,Rq2,Rr4),(Rp9,Rq2,Rr5),(Rp9,Rq2,Rr6),(Rp9,Rq2,Rr7),(Rp9,Rq2,Rr8),(Rp9,Rq2,Rr9),(Rp9,Rq2,Rr10),(Rp9,Rq2,Rr11),(Rp9,Rq2,Rr12),(Rp9,Rq2,Rr13),(Rp9,Rq2,Rr14),(Rp9,Rq2,Rr15),(Rp9,Rq2,Rr16),(Rp9,Rq2,Rr17),(Rp9,Rq2,Rr18),(Rp9,Rq2,Rr19),(Rp9,Rq2,Rr20),(Rp9,Rq3,Rr1),(Rp9,Rq3,Rr2),(Rp9,Rq3,Rr3),(Rp9,Rq3,Rr4),(Rp9,Rq3,Rr5),(Rp9,Rq3,Rr6),(Rp9,Rq3,Rr7),(Rp9,Rq3,Rr8),(Rp9,Rq3,Rr9),(Rp9,Rq3,Rr10),(Rp9,Rq3,Rr11),(Rp9,Rq3,Rr12),(Rp9,Rq3,Rr13),(Rp9,Rq3,Rr14),(Rp9,Rq3,Rr15),(Rp9,Rq3,Rr16),(Rp9,Rq3,Rr17),(Rp9,Rq3,Rr18),(Rp9,Rq3,Rr19),(Rp9,Rq3,Rr20),(Rp9,Rq4,Rr1),(Rp9,Rq4,Rr2),(Rp9,Rq4,Rr3),(Rp9,Rq4,Rr4),(Rp9,Rq4,Rr5),(Rp9,Rq4,Rr6),(Rp9,Rq4,Rr7),(Rp9,Rq4,Rr8),(Rp9,Rq4,Rr9),(Rp9,Rq4,Rr10),(Rp9,Rq4,Rr11),(Rp9,Rq4,Rr12),(Rp9,Rq4,Rr13),(Rp9,Rq4,Rr14),(Rp9,Rq4,Rr15),(Rp9,Rq4,Rr16),(Rp9,Rq4,Rr17),(Rp9,Rq4,Rr18),(Rp9,Rq4,Rr19),(Rp9,Rq4,Rr20),(Rp9,Rq5,Rr1),(Rp9,Rq5,Rr2),(Rp9,Rq5,Rr3),(Rp9,Rq5,Rr4),(Rp9,Rq5,Rr5),(Rp9,Rq5,Rr6),(Rp9,Rq5,Rr7),(Rp9,Rq5,Rr8),(Rp9,Rq5,Rr9),(Rp9,Rq5,Rr10),(Rp9,Rq5,Rr11),(Rp9,Rq5,Rr12),(Rp9,Rq5,Rr13),(Rp9,Rq5,Rr14),(Rp9,Rq5,Rr15),(Rp9,Rq5,Rr16),(Rp9,Rq5,Rr17),(Rp9,Rq5,Rr18),(Rp9,Rq5,Rr19),(Rp9,Rq5,Rr20),(Rp9,Rq6,Rr1),(Rp9,Rq6,Rr2),(Rp9,Rq6,Rr3),(Rp9,Rq6,Rr4),(Rp9,Rq6,Rr5),(Rp9,Rq6,Rr6),(Rp9,Rq6,Rr7),(Rp9,Rq6,Rr8),(Rp9,Rq6,Rr9),(Rp9,Rq6,Rr10),(Rp9,Rq6,Rr11),(Rp9,Rq6,Rr12),(Rp9,Rq6,Rr13),(Rp9,Rq6,Rr14),(Rp9,Rq6,Rr15),(Rp9,Rq6,Rr16),(Rp9,Rq6,Rr17),(Rp9,Rq6,Rr18),(Rp9,Rq6,Rr19),(Rp9,Rq6,Rr20),(Rp9,Rq7,Rr1),(Rp9,Rq7,Rr2),(Rp9,Rq7,Rr3),(Rp9,Rq7,Rr4),(Rp9,Rq7,Rr5),(Rp9,Rq7,Rr6),(Rp9,Rq7,Rr7),(Rp9,Rq7,Rr8),

(Rp9,Rq7,Rr9),(Rp9,Rq7,Rr10),(Rp9,Rq7,Rr11),(Rp9,Rq7,Rr12),(Rp9,Rq7,Rr13),(Rp9,Rq7,Rr14),(Rp9,Rq7,Rr15),(Rp9,Rq7,Rr16),(Rp9,Rq7,Rr17),(Rp9,Rq7,Rr18),(Rp9,Rq7,Rr

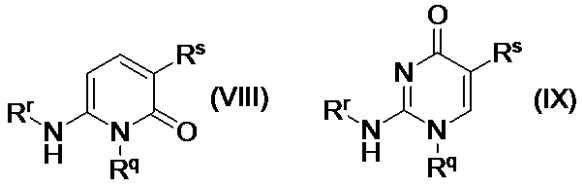
19),(Rp9,Rq7,Rr20),(Rp9,Rq8,Rr1),(Rp9,Rq8,Rr2),(Rp9,Rq8,Rr3),(Rp9,Rq8,Rr4),(Rp9,Rq8,Rr5),(Rp9,Rq8,Rr6),(Rp9,Rq8,Rr7),(Rp9,Rq8,Rr8),(Rp9,Rq8,Rr9),(Rp9,Rq8,Rr10),(Rp9,Rq8,Rr11),(Rp9,Rq8,Rr12),(Rp9,Rq8,Rr13),(Rp9,Rq8,Rr14),(Rp9,Rq8,Rr15),(Rp9,Rq8,Rr16),(Rp9,Rq8,Rr17),(Rp9,Rq8,Rr18),(Rp9,Rq8,Rr19),(Rp9,Rq8,Rr20),(Rp10,Rq1,Rr1),(Rp10,Rq1,Rr2),(Rp10,Rq1,Rr3),(Rp10,Rq1,Rr4),(Rp10,Rq1,Rr5),(Rp10,Rq1,Rr6),(Rp10,Rq1,Rr7),(Rp10,Rq1,Rr8),(Rp10,Rq1,Rr9),(Rp10,Rq1,Rr10),(Rp10,Rq1,Rr11),(Rp10,Rq1,Rr12),(Rp10,Rq1,Rr13),(Rp10,Rq1,Rr14),(Rp10,Rq1,Rr15),(Rp10,Rq1,Rr16),(Rp10,Rq1,Rr17),(Rp10,Rq1,Rr18),(Rp10,Rq1,Rr19),(Rp10,Rq1,Rr20),(Rp10,Rq2,Rr1),(Rp10,Rq2,Rr2),(Rp10,Rq2,Rr3),(Rp10,Rq2,Rr4),(Rp10,Rq2,Rr5),(Rp10,Rq2,Rr6),(Rp10,Rq2,Rr7),(Rp10,Rq2,Rr8),(Rp10,Rq2,Rr9),(Rp10,Rq2,Rr10),(Rp10,Rq2,Rr11),(Rp10,Rq2,Rr12),(Rp10,Rq2,Rr13),(Rp10,Rq2,Rr14),(Rp10,Rq2,Rr15),(Rp10,Rq2,Rr16),(Rp10,Rq2,Rr17),(Rp10,Rq2,Rr18),(Rp10,Rq2,Rr19),(Rp10,Rq2,Rr20),(Rp10,Rq3,Rr1),(Rp10,Rq3,Rr2),(Rp10,Rq3,Rr3),(Rp10,Rq3,Rr4),(Rp10,Rq3,Rr5),(Rp10,Rq3,Rr6),(Rp10,Rq3,Rr7),(Rp10,Rq3,Rr8),(Rp10,Rq3,Rr9),(Rp10,Rq3,Rr10),(Rp10,Rq3,Rr11),(Rp10,Rq3,Rr12),(Rp10,Rq3,Rr13),(Rp10,Rq3,Rr14),(Rp10,Rq3,Rr15),(Rp10,Rq3,Rr16),(Rp10,Rq3,Rr17),(Rp10,Rq3,Rr18),(Rp10,Rq3,Rr19),(Rp10,Rq3,Rr20),(Rp10,Rq4,Rr1),(Rp10,Rq4,Rr2),(Rp10,Rq4,Rr3),(Rp10,Rq4,Rr4),(Rp10,Rq4,Rr5),(Rp10,Rq4,Rr6),(Rp10,Rq4,Rr7),(Rp10,Rq4,Rr8),(Rp10,Rq4,Rr9),(Rp10,Rq4,Rr10),(Rp10,Rq4,Rr11),(Rp10,Rq4,Rr12),(Rp10,Rq4,Rr13),(Rp10,Rq4,Rr14),(Rp10,Rq4,Rr15),(Rp10,Rq4,Rr16),(Rp10,Rq4,Rr17),(Rp10,Rq4,Rr18),(Rp10,Rq4,Rr19),(Rp10,Rq4,Rr20),(Rp10,Rq5,Rr1),(Rp10,Rq5,Rr2),(Rp10,Rq5,Rr3),(Rp10,Rq5,Rr4),(Rp10,Rq5,Rr5),(Rp10,Rq5,Rr6),(Rp10,Rq5,Rr7),(Rp10,Rq5,Rr8),(Rp10,Rq5,Rr9),(Rp10,Rq5,Rr10),(Rp10,Rq5,Rr11),(Rp10,Rq5,Rr12),(Rp10,Rq5,Rr13),(Rp10,Rq5,Rr14),(Rp10,Rq5,Rr15),(Rp10,Rq5,Rr16),(Rp10,Rq5,Rr17),(Rp10,Rq5,Rr18),(Rp10,Rq5,Rr19),(Rp10,Rq5,Rr20),(Rp10,Rq6,Rr1),(Rp10,Rq6,Rr2),(Rp10,Rq6,Rr3),(Rp10,Rq6,Rr4),(Rp10,Rq6,Rr5),(Rp10,Rq6,Rr6),(Rp10,Rq6,Rr7),(Rp10,Rq6,Rr8),(Rp10,Rq6,Rr9),(Rp10,Rq6,Rr10),(Rp10,Rq6,Rr11),(Rp10,Rq6,Rr12),(Rp10,Rq6,Rr13),(Rp10,Rq6,Rr14),(Rp10,Rq6,Rr15),(Rp10,Rq6,Rr16),(Rp10,Rq6,Rr17),(Rp10,Rq6,Rr18),(Rp10,Rq6,Rr19),(Rp10,Rq6,Rr20),(Rp10,Rq7,Rr1),(Rp10,Rq7,Rr2),(Rp10,Rq7,Rr3),(Rp10,Rq7,Rr4),(Rp10,Rq7,Rr5),(Rp10,Rq7,Rr6),(Rp10,Rq7,Rr7),(Rp10,Rq7,Rr8),(Rp10,Rq7,Rr9),(Rp10,Rq7,Rr10),(Rp10,Rq7,Rr11),(Rp10,Rq7,Rr12),(Rp10,Rq7,Rr13),(Rp10,Rq7,Rr14),(Rp10,Rq7,Rr15),(Rp10,Rq7,Rr16),(Rp10,Rq7,Rr17),(Rp10,Rq7,Rr18),(Rp10,Rq7,Rr19),(Rp10,Rq7,Rr20),(Rp10,Rq8,Rr1),(Rp10,Rq8,Rr2),(Rp10,Rq8,Rr3),(Rp10,Rq8,Rr4),(Rp10,Rq8,Rr5),(Rp10,Rq8,Rr6),(Rp10,Rq8,Rr7),(Rp10,Rq8,Rr8),(Rp10,Rq8,Rr9),(Rp10,Rq8,Rr10),(Rp10,Rq8,Rr11),(Rp10,Rq8,Rr12),(Rp10,Rq8,Rr13),(Rp10,Rq8,Rr14),(Rp10,Rq8,Rr15),(Rp10,Rq8,Rr16),(Rp10,Rq8,Rr17),(Rp10,Rq8,Rr18),(Rp10,Rq8,Rr19),(Rp10,Rq8,Rr20),(Rp11,Rq1,Rr1),(Rp11,Rq1,Rr2),(Rp11,Rq1,Rr3),(Rp11,Rq1,Rr4),(Rp11,Rq1,Rr5),(Rp11,Rq1,Rr6),(Rp11,Rq1,Rr7),(Rp11,Rq1,Rr8),(Rp11,Rq1,Rr9),(Rp11,Rq1,Rr10),(Rp11,Rq1,Rr11),(Rp11,Rq1,Rr12),(Rp11,Rq1,Rr13),(Rp11,Rq1,Rr14),(Rp11,Rq1,Rr15),(Rp11,Rq1,Rr16),(Rp11,Rq1,Rr17),(Rp11,Rq1,Rr18),(Rp11,Rq1,Rr19),(Rp11,Rq1,Rr20),(Rp11,Rq2,Rr1),(Rp11,Rq2,Rr2),(Rp11,Rq2,Rr3),(Rp11,Rq2,Rr4),(Rp11,Rq2,Rr5),(Rp11,Rq2,Rr6),(Rp11,Rq2,Rr7),(Rp11,Rq2,Rr8),(Rp11,Rq2,Rr9),(Rp11,Rq2,Rr10),(Rp11,Rq2,Rr11),(Rp11,Rq2,Rr12),(Rp11,Rq2,Rr13),(Rp11,Rq2,Rr14),(Rp11,Rq2,Rr15),(Rp11,Rq2,Rr16),(Rp11,Rq2,Rr17),(Rp11,Rq2,Rr18),(Rp11,Rq2,Rr19),(Rp11,Rq2,Rr20),(Rp11,Rq3,Rr1),(Rp11,Rq3,Rr2),(Rp11,Rq3,Rr3),(Rp11,Rq3,Rr4),(Rp11,Rq3,Rr5),(Rp11,Rq3,Rr6),(Rp11,Rq3,Rr7),(Rp11,Rq3,Rr8),(Rp11,Rq3,Rr9),(Rp11,Rq3,Rr10),(Rp11,Rq3,Rr11),(Rp11,Rq3,Rr12),(Rp11,Rq3,Rr13),(Rp11,Rq3,Rr14),(Rp11,Rq3,Rr15),(Rp11,Rq3,Rr16),(Rp11,Rq3,Rr17),(Rp11,Rq3,Rr18),(Rp11,Rq3,Rr19),(Rp11,Rq3,Rr20),(Rp11,Rq4,Rr1),(Rp11,Rq4,Rr2),(Rp11,Rq4,Rr3),(Rp11,Rq4,Rr4),(Rp11,Rq4,Rr5),(Rp11,Rq4,Rr6),(Rp11,Rq4,Rr7),(Rp11,Rq4,Rr8),(Rp11,Rq4,Rr9),(Rp11,Rq4,Rr10),(Rp11,Rq4,Rr11),(Rp11,Rq4,Rr12),(Rp11,Rq4,Rr13),(Rp11,Rq4,Rr14),(Rp11,Rq4,Rr15),(Rp11,Rq4,Rr16),(Rp11,Rq4,Rr17),(Rp11,

Rq4,Rr18),(Rp11,Rq4,Rr19),(Rp11,Rq4,Rr20),(Rp11,Rq5,Rr1),(Rp11,Rq5,Rr2),(Rp11,Rq5,Rr3),(Rp11,Rq5,Rr4),(Rp11,Rq5,Rr5),(Rp11,Rq5,Rr6),(Rp11,Rq5,Rr7),(Rp11,Rq5,Rr8),(Rp11,Rq5,Rr9),(Rp11,Rq5,Rr10),(Rp11,Rq5,Rr11),(Rp11,Rq5,Rr12),(Rp11,Rq5,Rr13),(Rp11,Rq5,Rr14),(Rp11,Rq5,Rr15),(Rp11,Rq5,Rr16),(Rp11,Rq5,Rr17),(Rp11,Rq5,Rr18),(Rp11,Rq5,Rr19),(Rp11,Rq5,Rr20),(Rp11,Rq6,Rr1),(Rp11,Rq6,Rr2),(Rp11,Rq6,Rr3),(Rp11,Rq6,Rr4),(Rp11,Rq6,Rr5),(Rp11,Rq6,Rr6),(Rp11,Rq6,Rr7),(Rp11,Rq6,Rr8),(Rp11,Rq6,Rr9),(Rp11,Rq6,Rr10),(Rp11,Rq6,Rr11),(Rp11,Rq6,Rr12),(Rp11,Rq6,Rr13),(Rp11,Rq6,Rr14),(Rp11,Rq6,Rr15),(Rp11,Rq6,Rr16),(Rp11,Rq6,Rr17),(Rp11,Rq6,Rr18),(Rp11,Rq6,Rr19),(Rp11,Rq6,Rr20),(Rp11,Rq7,Rr1),(Rp11,Rq7,Rr2),(Rp11,Rq7,Rr3),(Rp11,Rq7,Rr4),(Rp11,Rq7,Rr5),(Rp11,Rq7,Rr6),(Rp11,Rq7,Rr7),(Rp11,Rq7,Rr8),(Rp11,Rq7,Rr9),(Rp11,Rq7,Rr10),(Rp11,Rq7,Rr11),(Rp11,Rq7,Rr12),(Rp11,Rq7,Rr13),(Rp11,Rq7,Rr14),(Rp11,Rq7,Rr15),(Rp11,Rq7,Rr16),(Rp11,Rq7,Rr17),(Rp11,Rq7,Rr18),(Rp11,Rq7,Rr19),(Rp11,Rq7,Rr20),(Rp11,Rq8,Rr1),(Rp11,Rq8,Rr2),(Rp11,Rq8,Rr3),(Rp11,Rq8,Rr4),(Rp11,Rq8,Rr5),(Rp11,Rq8,Rr6),(Rp11,Rq8,Rr7),(Rp11,Rq8,Rr8),(Rp11,Rq8,Rr9),(Rp11,Rq8,Rr10),(Rp11,Rq8,Rr11),(Rp11,Rq8,Rr12),(Rp11,Rq8,Rr13),(Rp11,Rq8,Rr14),(Rp11,Rq8,Rr15),(Rp11,Rq8,Rr16),(Rp11,Rq8,Rr17),(Rp11,Rq8,Rr18),(Rp11,Rq8,Rr19),(Rp11,Rq8,Rr20)。

【０１３７】

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

【化１１９】



【表４】

	Rs
Rs1	4-Cl-Bn
Rs2	CH2CONHCH(CH2OH)2
Rs3	CH2CONH(CH2)2OH
Rs4	CH2CHMeCOOH-S
Rs5	CH2CH(CH2OH)2
Rs6	CH2C(Me)2COOH
Rs7	(CH2)3COOH
Rs8	CONH(CH2)2OH
Rs9	CON(Me)(CH2)2OH
Rs10	CONHCH(CH2OH)2
Rs11	CONHCH(Me)COOH
Rs12	NH(CH2)3OH
Rs13	NHCO(CH2)2COOH
Rs14	NHCOCH2-4-THP
Rs15	NHCO-4-THP

【表５】

	Rq
Rq1	4-Me-PhCH2
Rq2	4-Et-PhCH2
Rq3	4-Vinyl-PhCH2
Rq4	4-F-PhCH2
Rq5	4-Cl-PhCH2
Rq6	4-Br-PhCH2
Rq7	c-Hexylmethyl
Rq8	c-Heptylmethyl

【表６】

Rr	Rr
Rr1	4-PrO-Ph
Rr2	4-i-PrO-Ph
Rr3	4-c-BuO-Ph
Rr4	4-s-BuO-Ph
Rr5	4-c-$PrCH_2O$-Ph
Rr6	4-PhO-Ph
Rr7	4-(6-Me-3-Pyridyl)O-Ph
Rr8	4-(3-Me-4-Pyridyl)O-Ph
Rr9	4-Piperidino-Ph
Rr10	3-F-4-i-PrO-Ph
Rr11	3-Cl-4-EtO-Ph
Rr12	3-Cl-4-PrO-Ph
Rr13	3-Cl-4-i-PrO-Ph
Rr14	3-Cl-4-s-BuO-Ph
Rr15	3-Br-4-i-PrO-Ph
Rr16	3-Me-4-i-PrO-Ph
Rr17	3-Me-4-i-Bu-Ph
Rr18	3-Cl-4-i-Bu-Ph
Rr19	3-Et-4-i-PrO-Ph
Rr20	3-Vinyl-4-i-PrO-Ph

【０１３８】

Rs、Rq、Rrの組み合わせが、以下の（Rs、Rq、Rr）である化合物。

(Rs1,Rq1,Rr1),(Rs1,Rq1,Rr2),(Rs1,Rq1,Rr3),(Rs1,Rq1,Rr4),(Rs1,Rq1,Rr5),(Rs1,Rq1,Rr6),(Rs1,Rq1,Rr7),(Rs1,Rq1,Rr8),(Rs1,Rq1,Rr9),(Rs1,Rq1,Rr10),(Rs1,Rq1,Rr11),(Rs1,Rq1,Rr12),(Rs1,Rq1,Rr13),(Rs1,Rq1,Rr14),(Rs1,Rq1,Rr15),(Rs1,Rq1,Rr16),(Rs1,Rq1,Rr17),(Rs1,Rq1,Rr18),(Rs1,Rq1,Rr19),(Rs1,Rq1,Rr20),(Rs1,Rq2,Rr1),(Rs1,Rq2,Rr2),(Rs1,Rq2,Rr3),(Rs1,Rq2,Rr4),(Rs1,Rq2,Rr5),(Rs1,Rq2,Rr6),(Rs1,Rq2,Rr7),(Rs1,Rq2,Rr8),(Rs1,Rq2,Rr9),(Rs1,Rq2,Rr10),(Rs1,Rq2,Rr11),(Rs1,Rq2,Rr12),(Rs1,Rq2,Rr13),(Rs1,Rq2,Rr14),(Rs1,Rq2,Rr15),(Rs1,Rq2,Rr16),(Rs1,Rq2,Rr17),(Rs1,Rq2,Rr18),(Rs1,Rq2,Rr19),(Rs1,Rq2,Rr20),(Rs1,Rq3,Rr1),(Rs1,Rq3,Rr2),(Rs1,Rq3,Rr3),(Rs1,Rq3,Rr4),(Rs1,Rq3,Rr5),(Rs1,Rq3,Rr6),(Rs1,Rq3,Rr7),(Rs1,Rq3,Rr8),(Rs1,Rq3,Rr9),(Rs1,Rq3,Rr10),(Rs1,Rq3,Rr11),(Rs1,Rq3,Rr12),(Rs1,Rq3,Rr13),(Rs1,Rq3,Rr14),(Rs1,Rq3,Rr15),(Rs1,Rq3,Rr16),(Rs1,Rq3,Rr17),(Rs1,Rq3,Rr18),(Rs1,Rq3,Rr19),(Rs1,Rq3,Rr20),(Rs1,Rq4,Rr1),(Rs1,Rq4,Rr2),(Rs1,Rq4,Rr3),(Rs1,Rq4,Rr4),(Rs1,Rq4,Rr5),(Rs1,Rq4,Rr6),(Rs1,Rq4,Rr7),(Rs1,Rq4,Rr8),(Rs1,Rq4,Rr9),(Rs1,Rq4,Rr10),(Rs1,Rq4,Rr11),(Rs1,Rq4,Rr12),(Rs1,Rq4,Rr13),(Rs1,Rq4,Rr14),(Rs1,Rq4,Rr15),(Rs1,Rq4,Rr16),(Rs1,Rq4,Rr17),(

Rs1,Rq4,Rr18),(Rs1,Rq4,Rr19),(Rs1,Rq4,Rr20),(Rs1,Rq5,Rr1),(Rs1,Rq5,Rr2),(Rs1,Rq5
,Rr3),(Rs1,Rq5,Rr4),(Rs1,Rq5,Rr5),(Rs1,Rq5,Rr6),(Rs1,Rq5,Rr7),(Rs1,Rq5,Rr8),(Rs1
,Rq5,Rr9),(Rs1,Rq5,Rr10),(Rs1,Rq5,Rr11),(Rs1,Rq5,Rr12),(Rs1,Rq5,Rr13),(Rs1,Rq5,R
r14),(Rs1,Rq5,Rr15),(Rs1,Rq5,Rr16),(Rs1,Rq5,Rr17),(Rs1,Rq5,Rr18),(Rs1,Rq5,Rr19),
(Rs1,Rq5,Rr20),(Rs1,Rq6,Rr1),(Rs1,Rq6,Rr2),(Rs1,Rq6,Rr3),(Rs1,Rq6,Rr4),(Rs1,Rq6,
Rr5),(Rs1,Rq6,Rr6),(Rs1,Rq6,Rr7),(Rs1,Rq6,Rr8),(Rs1,Rq6,Rr9),(Rs1,Rq6,Rr10),(Rs1
,Rq6,Rr11),(Rs1,Rq6,Rr12),(Rs1,Rq6,Rr13),(Rs1,Rq6,Rr14),(Rs1,Rq6,Rr15),(Rs1,Rq6,
Rr16),(Rs1,Rq6,Rr17),(Rs1,Rq6,Rr18),(Rs1,Rq6,Rr19),(Rs1,Rq6,Rr20),(Rs1,Rq7,Rr1),
(Rs1,Rq7,Rr2),(Rs1,Rq7,Rr3),(Rs1,Rq7,Rr4),(Rs1,Rq7,Rr5),(Rs1,Rq7,Rr6),(Rs1,Rq7,R
r7),(Rs1,Rq7,Rr8),(Rs1,Rq7,Rr9),(Rs1,Rq7,Rr10),(Rs1,Rq7,Rr11),(Rs1,Rq7,Rr12),(Rs
1,Rq7,Rr13),(Rs1,Rq7,Rr14),(Rs1,Rq7,Rr15),(Rs1,Rq7,Rr16),(Rs1,Rq7,Rr17),(Rs1,Rq7
,Rr18),(Rs1,Rq7,Rr19),(Rs1,Rq7,Rr20),(Rs1,Rq8,Rr1),(Rs1,Rq8,Rr2),(Rs1,Rq8,Rr3),(
Rs1,Rq8,Rr4),(Rs1,Rq8,Rr5),(Rs1,Rq8,Rr6),(Rs1,Rq8,Rr7),(Rs1,Rq8,Rr8),(Rs1,Rq8,Rr
9),(Rs1,Rq8,Rr10),(Rs1,Rq8,Rr11),(Rs1,Rq8,Rr12),(Rs1,Rq8,Rr13),(Rs1,Rq8,Rr14),(R
s1,Rq8,Rr15),(Rs1,Rq8,Rr16),(Rs1,Rq8,Rr17),(Rs1,Rq8,Rr18),(Rs1,Rq8,Rr19),(Rs1,Rq
8,Rr20),(Rs2,Rq1,Rr1),(Rs2,Rq1,Rr2),(Rs2,Rq1,Rr3),(Rs2,Rq1,Rr4),(Rs2,Rq1,Rr5),(R
s2,Rq1,Rr6),(Rs2,Rq1,Rr7),(Rs2,Rq1,Rr8),(Rs2,Rq1,Rr9),(Rs2,Rq1,Rr10),(Rs2,Rq1,Rr
11),(Rs2,Rq1,Rr12),(Rs2,Rq1,Rr13),(Rs2,Rq1,Rr14),(Rs2,Rq1,Rr15),(Rs2,Rq1,Rr16),(
Rs2,Rq1,Rr17),(Rs2,Rq1,Rr18),(Rs2,Rq1,Rr19),(Rs2,Rq1,Rr20),(Rs2,Rq2,Rr1),(Rs2,Rq
2,Rr2),(Rs2,Rq2,Rr3),(Rs2,Rq2,Rr4),(Rs2,Rq2,Rr5),(Rs2,Rq2,Rr6),(Rs2,Rq2,Rr7),(Rs
2,Rq2,Rr8),(Rs2,Rq2,Rr9),(Rs2,Rq2,Rr10),(Rs2,Rq2,Rr11),(Rs2,Rq2,Rr12),(Rs2,Rq2,R
r13),(Rs2,Rq2,Rr14),(Rs2,Rq2,Rr15),(Rs2,Rq2,Rr16),(Rs2,Rq2,Rr17),(Rs2,Rq2,Rr18),
(Rs2,Rq2,Rr19),(Rs2,Rq2,Rr20),(Rs2,Rq3,Rr1),(Rs2,Rq3,Rr2),(Rs2,Rq3,Rr3),(Rs2,Rq3
,Rr4),(Rs2,Rq3,Rr5),(Rs2,Rq3,Rr6),(Rs2,Rq3,Rr7),(Rs2,Rq3,Rr8),(Rs2,Rq3,Rr9),(Rs2
,Rq3,Rr10),(Rs2,Rq3,Rr11),(Rs2,Rq3,Rr12),(Rs2,Rq3,Rr13),(Rs2,Rq3,Rr14),(Rs2,Rq3,
Rr15),(Rs2,Rq3,Rr16),(Rs2,Rq3,Rr17),(Rs2,Rq3,Rr18),(Rs2,Rq3,Rr19),(Rs2,Rq3,Rr20)
,(Rs2,Rq4,Rr1),(Rs2,Rq4,Rr2),(Rs2,Rq4,Rr3),(Rs2,Rq4,Rr4),(Rs2,Rq4,Rr5),(Rs2,Rq4,
Rr6),(Rs2,Rq4,Rr7),(Rs2,Rq4,Rr8),(Rs2,Rq4,Rr9),(Rs2,Rq4,Rr10),(Rs2,Rq4,Rr11),(Rs
2,Rq4,Rr12),(Rs2,Rq4,Rr13),(Rs2,Rq4,Rr14),(Rs2,Rq4,Rr15),(Rs2,Rq4,Rr16),(Rs2,Rq4
,Rr17),(Rs2,Rq4,Rr18),(Rs2,Rq4,Rr19),(Rs2,Rq4,Rr20),(Rs2,Rq5,Rr1),(Rs2,Rq5,Rr2),
(Rs2,Rq5,Rr3),(Rs2,Rq5,Rr4),(Rs2,Rq5,Rr5),(Rs2,Rq5,Rr6),(Rs2,Rq5,Rr7),(Rs2,Rq5,R
r8),(Rs2,Rq5,Rr9),(Rs2,Rq5,Rr10),(Rs2,Rq5,Rr11),(Rs2,Rq5,Rr12),(Rs2,Rq5,Rr13),(R
s2,Rq5,Rr14),(Rs2,Rq5,Rr15),(Rs2,Rq5,Rr16),(Rs2,Rq5,Rr17),(Rs2,Rq5,Rr18),(Rs2,Rq
5,Rr19),(Rs2,Rq5,Rr20),(Rs2,Rq6,Rr1),(Rs2,Rq6,Rr2),(Rs2,Rq6,Rr3),(Rs2,Rq6,Rr4),(
Rs2,Rq6,Rr5),(Rs2,Rq6,Rr6),(Rs2,Rq6,Rr7),(Rs2,Rq6,Rr8),(Rs2,Rq6,Rr9),(Rs2,Rq6,Rr
10),(Rs2,Rq6,Rr11),(Rs2,Rq6,Rr12),(Rs2,Rq6,Rr13),(Rs2,Rq6,Rr14),(Rs2,Rq6,Rr15),(
Rs2,Rq6,Rr16),(Rs2,Rq6,Rr17),(Rs2,Rq6,Rr18),(Rs2,Rq6,Rr19),(Rs2,Rq6,Rr20),(Rs2,R
q7,Rr1),(Rs2,Rq7,Rr2),(Rs2,Rq7,Rr3),(Rs2,Rq7,Rr4),(Rs2,Rq7,Rr5),(Rs2,Rq7,Rr6),(R
s2,Rq7,Rr7),(Rs2,Rq7,Rr8),(Rs2,Rq7,Rr9),(Rs2,Rq7,Rr10),(Rs2,Rq7,Rr11),(Rs2,Rq7,R
r12),(Rs2,Rq7,Rr13),(Rs2,Rq7,Rr14),(Rs2,Rq7,Rr15),(Rs2,Rq7,Rr16),(Rs2,Rq7,Rr17),
(Rs2,Rq7,Rr18),(Rs2,Rq7,Rr19),(Rs2,Rq7,Rr20),(Rs2,Rq8,Rr1),(Rs2,Rq8,Rr2),(Rs2,Rq
8,Rr3),(Rs2,Rq8,Rr4),(Rs2,Rq8,Rr5),(Rs2,Rq8,Rr6),(Rs2,Rq8,Rr7),(Rs2,Rq8,Rr8),(Rs
2,Rq8,Rr9),(Rs2,Rq8,Rr10),(Rs2,Rq8,Rr11),(Rs2,Rq8,Rr12),(Rs2,Rq8,Rr13),(Rs2,Rq8,
Rr14),(Rs2,Rq8,Rr15),(Rs2,Rq8,Rr16),(Rs2,Rq8,Rr17),(Rs2,Rq8,Rr18),(Rs2,Rq8,Rr19)
,(Rs2,Rq8,Rr20),(Rs3,Rq1,Rr1),(Rs3,Rq1,Rr2),(Rs3,Rq1,Rr3),(Rs3,Rq1,Rr4),(Rs3,Rq1
,Rr5),(Rs3,Rq1,Rr6),(Rs3,Rq1,Rr7),(Rs3,Rq1,Rr8),(Rs3,Rq1,Rr9),(Rs3,Rq1,Rr10),(Rs
3,Rq1,Rr11),(Rs3,Rq1,Rr12),(Rs3,Rq1,Rr13),(Rs3,Rq1,Rr14),(Rs3,Rq1,Rr15),(Rs3,Rq1
,Rr16),(Rs3,Rq1,Rr17),(Rs3,Rq1,Rr18),(Rs3,Rq1,Rr19),(Rs3,Rq1,Rr20),(Rs3,Rq2,Rr1)
,(Rs3,Rq2,Rr2),(Rs3,Rq2,Rr3),(Rs3,Rq2,Rr4),(Rs3,Rq2,Rr5),(Rs3,Rq2,Rr6),(Rs3,Rq2,
Rr7),(Rs3,Rq2,Rr8),(Rs3,Rq2,Rr9),(Rs3,Rq2,Rr10),(Rs3,Rq2,Rr11),(Rs3,Rq2,Rr12),(R

s3,Rq2,Rr13),(Rs3,Rq2,Rr14),(Rs3,Rq2,Rr15),(Rs3,Rq2,Rr16),(Rs3,Rq2,Rr17),(Rs3,Rq2,Rr18),(Rs3,Rq2,Rr19),(Rs3,Rq2,Rr20),(Rs3,Rq3,Rr1),(Rs3,Rq3,Rr2),(Rs3,Rq3,Rr3),(Rs3,Rq3,Rr4),(Rs3,Rq3,Rr5),(Rs3,Rq3,Rr6),(Rs3,Rq3,Rr7),(Rs3,Rq3,Rr8),(Rs3,Rq3,Rr9),(Rs3,Rq3,Rr10),(Rs3,Rq3,Rr11),(Rs3,Rq3,Rr12),(Rs3,Rq3,Rr13),(Rs3,Rq3,Rr14),(Rs3,Rq3,Rr15),(Rs3,Rq3,Rr16),(Rs3,Rq3,Rr17),(Rs3,Rq3,Rr18),(Rs3,Rq3,Rr19),(Rs3,Rq3,Rr20),(Rs3,Rq4,Rr1),(Rs3,Rq4,Rr2),(Rs3,Rq4,Rr3),(Rs3,Rq4,Rr4),(Rs3,Rq4,Rr5),(Rs3,Rq4,Rr6),(Rs3,Rq4,Rr7),(Rs3,Rq4,Rr8),(Rs3,Rq4,Rr9),(Rs3,Rq4,Rr10),(Rs3,Rq4,Rr11),(Rs3,Rq4,Rr12),(Rs3,Rq4,Rr13),(Rs3,Rq4,Rr14),(Rs3,Rq4,Rr15),(Rs3,Rq4,Rr16),(Rs3,Rq4,Rr17),(Rs3,Rq4,Rr18),(Rs3,Rq4,Rr19),(Rs3,Rq4,Rr20),(Rs3,Rq5,Rr1),(Rs3,Rq5,Rr2),(Rs3,Rq5,Rr3),(Rs3,Rq5,Rr4),(Rs3,Rq5,Rr5),(Rs3,Rq5,Rr6),(Rs3,Rq5,Rr7),(Rs3,Rq5,Rr8),(Rs3,Rq5,Rr9),(Rs3,Rq5,Rr10),(Rs3,Rq5,Rr11),(Rs3,Rq5,Rr12),(Rs3,Rq5,Rr13),(Rs3,Rq5,Rr14),(Rs3,Rq5,Rr15),(Rs3,Rq5,Rr16),(Rs3,Rq5,Rr17),(Rs3,Rq5,Rr18),(Rs3,Rq5,Rr19),(Rs3,Rq5,Rr20),(Rs3,Rq6,Rr1),(Rs3,Rq6,Rr2),(Rs3,Rq6,Rr3),(Rs3,Rq6,Rr4),(Rs3,Rq6,Rr5),(Rs3,Rq6,Rr6),(Rs3,Rq6,Rr7),(Rs3,Rq6,Rr8),(Rs3,Rq6,Rr9),(Rs3,Rq6,Rr10),(Rs3,Rq6,Rr11),(Rs3,Rq6,Rr12),(Rs3,Rq6,Rr13),(Rs3,Rq6,Rr14),(Rs3,Rq6,Rr15),(Rs3,Rq6,Rr16),(Rs3,Rq6,Rr17),(Rs3,Rq6,Rr18),(Rs3,Rq6,Rr19),(Rs3,Rq6,Rr20),(Rs3,Rq7,Rr1),(Rs3,Rq7,Rr2),(Rs3,Rq7,Rr3),(Rs3,Rq7,Rr4),(Rs3,Rq7,Rr5),(Rs3,Rq7,Rr6),(Rs3,Rq7,Rr7),(Rs3,Rq7,Rr8),(Rs3,Rq7,Rr9),(Rs3,Rq7,Rr10),(Rs3,Rq7,Rr11),(Rs3,Rq7,Rr12),(Rs3,Rq7,Rr13),(Rs3,Rq7,Rr14),(Rs3,Rq7,Rr15),(Rs3,Rq7,Rr16),(Rs3,Rq7,Rr17),(Rs3,Rq7,Rr18),(Rs3,Rq7,Rr19),(Rs3,Rq7,Rr20),(Rs3,Rq8,Rr1),(Rs3,Rq8,Rr2),(Rs3,Rq8,Rr3),(Rs3,Rq8,Rr4),(Rs3,Rq8,Rr5),(Rs3,Rq8,Rr6),(Rs3,Rq8,Rr7),(Rs3,Rq8,Rr8),(Rs3,Rq8,Rr9),(Rs3,Rq8,Rr10),(Rs3,Rq8,Rr11),(Rs3,Rq8,Rr12),(Rs3,Rq8,Rr13),(Rs3,Rq8,Rr14),(Rs3,Rq8,Rr15),(Rs3,Rq8,Rr16),(Rs3,Rq8,Rr17),(Rs3,Rq8,Rr18),(Rs3,Rq8,Rr19),(Rs3,Rq8,Rr20),(Rs4,Rq1,Rr1),(Rs4,Rq1,Rr2),(Rs4,Rq1,Rr3),(Rs4,Rq1,Rr4),(Rs4,Rq1,Rr5),(Rs4,Rq1,Rr6),(Rs4,Rq1,Rr7),(Rs4,Rq1,Rr8),(Rs4,Rq1,Rr9),(Rs4,Rq1,Rr10),(Rs4,Rq1,Rr11),(Rs4,Rq1,Rr12),(Rs4,Rq1,Rr13),(Rs4,Rq1,Rr14),(Rs4,Rq1,Rr15),(Rs4,Rq1,Rr16),(Rs4,Rq1,Rr17),(Rs4,Rq1,Rr18),(Rs4,Rq1,Rr19),(Rs4,Rq1,Rr20),(Rs4,Rq2,Rr1),(Rs4,Rq2,Rr2),(Rs4,Rq2,Rr3),(Rs4,Rq2,Rr4),(Rs4,Rq2,Rr5),(Rs4,Rq2,Rr6),(Rs4,Rq2,Rr7),(Rs4,Rq2,Rr8),(Rs4,Rq2,Rr9),(Rs4,Rq2,Rr10),(Rs4,Rq2,Rr11),(Rs4,Rq2,Rr12),(Rs4,Rq2,Rr13),(Rs4,Rq2,Rr14),(Rs4,Rq2,Rr15),(Rs4,Rq2,Rr16),(Rs4,Rq2,Rr17),(Rs4,Rq2,Rr18),(Rs4,Rq2,Rr19),(Rs4,Rq2,Rr20),(Rs4,Rq3,Rr1),(Rs4,Rq3,Rr2),(Rs4,Rq3,Rr3),(Rs4,Rq3,Rr4),(Rs4,Rq3,Rr5),(Rs4,Rq3,Rr6),(Rs4,Rq3,Rr7),(Rs4,Rq3,Rr8),(Rs4,Rq3,Rr9),(Rs4,Rq3,Rr10),(Rs4,Rq3,Rr11),(Rs4,Rq3,Rr12),(Rs4,Rq3,Rr13),(Rs4,Rq3,Rr14),(Rs4,Rq3,Rr15),(Rs4,Rq3,Rr16),(Rs4,Rq3,Rr17),(Rs4,Rq3,Rr18),(Rs4,Rq3,Rr19),(Rs4,Rq3,Rr20),(Rs4,Rq4,Rr1),(Rs4,Rq4,Rr2),(Rs4,Rq4,Rr3),(Rs4,Rq4,Rr4),(Rs4,Rq4,Rr5),(Rs4,Rq4,Rr6),(Rs4,Rq4,Rr7),(Rs4,Rq4,Rr8),(Rs4,Rq4,Rr9),(Rs4,Rq4,Rr10),(Rs4,Rq4,Rr11),(Rs4,Rq4,Rr12),(Rs4,Rq4,Rr13),(Rs4,Rq4,Rr14),(Rs4,Rq4,Rr15),(Rs4,Rq4,Rr16),(Rs4,Rq4,Rr17),(Rs4,Rq4,Rr18),(Rs4,Rq4,Rr19),(Rs4,Rq4,Rr20),(Rs4,Rq5,Rr1),(Rs4,Rq5,Rr2),(Rs4,Rq5,Rr3),(Rs4,Rq5,Rr4),(Rs4,Rq5,Rr5),(Rs4,Rq5,Rr6),(Rs4,Rq5,Rr7),(Rs4,Rq5,Rr8),(Rs4,Rq5,Rr9),(Rs4,Rq5,Rr10),(Rs4,Rq5,Rr11),(Rs4,Rq5,Rr12),(Rs4,Rq5,Rr13),(Rs4,Rq5,Rr14),(Rs4,Rq5,Rr15),(Rs4,Rq5,Rr16),(Rs4,Rq5,Rr17),(Rs4,Rq5,Rr18),(Rs4,Rq5,Rr19),(Rs4,Rq5,Rr20),(Rs4,Rq6,Rr1),(Rs4,Rq6,Rr2),(Rs4,Rq6,Rr3),(Rs4,Rq6,Rr4),(Rs4,Rq6,Rr5),(Rs4,Rq6,Rr6),(Rs4,Rq6,Rr7),(Rs4,Rq6,Rr8),(Rs4,Rq6,Rr9),(Rs4,Rq6,Rr10),(Rs4,Rq6,Rr11),(Rs4,Rq6,Rr12),(Rs4,Rq6,Rr13),(Rs4,Rq6,Rr14),(Rs4,Rq6,Rr15),(Rs4,Rq6,Rr16),(Rs4,Rq6,Rr17),(Rs4,Rq6,Rr18),(Rs4,Rq6,Rr19),(Rs4,Rq6,Rr20),(Rs4,Rq7,Rr1),(Rs4,Rq7,Rr2),(Rs4,Rq7,Rr3),(Rs4,Rq7,Rr4),(Rs4,Rq7,Rr5),(Rs4,Rq7,Rr6),(Rs4,Rq7,Rr7),(Rs4,Rq7,Rr8),(Rs4,Rq7,Rr9),(Rs4,Rq7,Rr10),(Rs4,Rq7,Rr11),(Rs4,Rq7,Rr12),(Rs4,Rq7,Rr13),(Rs4,Rq7,Rr14),(Rs4,Rq7,Rr15),(Rs4,Rq7,Rr16),(Rs4,Rq7,Rr17),(Rs4,Rq7,Rr18),(Rs4,Rq7,Rr19),(Rs4,Rq7,Rr20),(Rs4,Rq8,Rr1),(Rs4,Rq8,Rr2),(Rs4,Rq8,Rr3),(Rs4,Rq8,Rr4),(Rs4,Rq8,Rr5),(Rs4,Rq8,Rr6),(Rs4,Rq8,Rr7),(

Rs4,Rq8,Rr8),(Rs4,Rq8,Rr9),(Rs4,Rq8,Rr10),(Rs4,Rq8,Rr11),(Rs4,Rq8,Rr12),(Rs4,Rq8
,Rr13),(Rs4,Rq8,Rr14),(Rs4,Rq8,Rr15),(Rs4,Rq8,Rr16),(Rs4,Rq8,Rr17),(Rs4,Rq8,Rr18
),(Rs4,Rq8,Rr19),(Rs4,Rq8,Rr20),(Rs5,Rq1,Rr1),(Rs5,Rq1,Rr2),(Rs5,Rq1,Rr3),(Rs5,R
q1,Rr4),(Rs5,Rq1,Rr5),(Rs5,Rq1,Rr6),(Rs5,Rq1,Rr7),(Rs5,Rq1,Rr8),(Rs5,Rq1,Rr9),(R
s5,Rq1,Rr10),(Rs5,Rq1,Rr11),(Rs5,Rq1,Rr12),(Rs5,Rq1,Rr13),(Rs5,Rq1,Rr14),(Rs5,Rq
1,Rr15),(Rs5,Rq1,Rr16),(Rs5,Rq1,Rr17),(Rs5,Rq1,Rr18),(Rs5,Rq1,Rr19),(Rs5,Rq1,Rr2
0),(Rs5,Rq2,Rr1),(Rs5,Rq2,Rr2),(Rs5,Rq2,Rr3),(Rs5,Rq2,Rr4),(Rs5,Rq2,Rr5),(Rs5,Rq
2,Rr6),(Rs5,Rq2,Rr7),(Rs5,Rq2,Rr8),(Rs5,Rq2,Rr9),(Rs5,Rq2,Rr10),(Rs5,Rq2,Rr11),(
Rs5,Rq2,Rr12),(Rs5,Rq2,Rr13),(Rs5,Rq2,Rr14),(Rs5,Rq2,Rr15),(Rs5,Rq2,Rr16),(Rs5,R
q2,Rr17),(Rs5,Rq2,Rr18),(Rs5,Rq2,Rr19),(Rs5,Rq2,Rr20),(Rs5,Rq3,Rr1),(Rs5,Rq3,Rr2
),(Rs5,Rq3,Rr3),(Rs5,Rq3,Rr4),(Rs5,Rq3,Rr5),(Rs5,Rq3,Rr6),(Rs5,Rq3,Rr7),(Rs5,Rq3
,Rr8),(Rs5,Rq3,Rr9),(Rs5,Rq3,Rr10),(Rs5,Rq3,Rr11),(Rs5,Rq3,Rr12),(Rs5,Rq3,Rr13),
(Rs5,Rq3,Rr14),(Rs5,Rq3,Rr15),(Rs5,Rq3,Rr16),(Rs5,Rq3,Rr17),(Rs5,Rq3,Rr18),(Rs5,
Rq3,Rr19),(Rs5,Rq3,Rr20),(Rs5,Rq4,Rr1),(Rs5,Rq4,Rr2),(Rs5,Rq4,Rr3),(Rs5,Rq4,Rr4)
,
(Rs5,Rq4,Rr5),(Rs5,Rq4,Rr6),(Rs5,Rq4,Rr7),(Rs5,Rq4,Rr8),(Rs5,Rq4,Rr9),(Rs5,Rq4,R
r10),(Rs5,Rq4,Rr11),(Rs5,Rq4,Rr12),(Rs5,Rq4,Rr13),(Rs5,Rq4,Rr14),(Rs5,Rq4,Rr15),
(Rs5,Rq4,Rr16),(Rs5,Rq4,Rr17),(Rs5,Rq4,Rr18),(Rs5,Rq4,Rr19),(Rs5,Rq4,Rr20),(Rs5,
Rq5,Rr1),(Rs5,Rq5,Rr2),(Rs5,Rq5,Rr3),(Rs5,Rq5,Rr4),(Rs5,Rq5,Rr5),(Rs5,Rq5,Rr6),(
Rs5,Rq5,Rr7),(Rs5,Rq5,Rr8),(Rs5,Rq5,Rr9),(Rs5,Rq5,Rr10),(Rs5,Rq5,Rr11),(Rs5,Rq5,
Rr12),(Rs5,Rq5,Rr13),(Rs5,Rq5,Rr14),(Rs5,Rq5,Rr15),(Rs5,Rq5,Rr16),(Rs5,Rq5,Rr17)
,(Rs5,Rq5,Rr18),(Rs5,Rq5,Rr19),(Rs5,Rq5,Rr20),(Rs5,Rq6,Rr1),(Rs5,Rq6,Rr2),(Rs5,R
q6,Rr3),(Rs5,Rq6,Rr4),(Rs5,Rq6,Rr5),(Rs5,Rq6,Rr6),(Rs5,Rq6,Rr7),(Rs5,Rq6,Rr8),(R
s5,Rq6,Rr9),(Rs5,Rq6,Rr10),(Rs5,Rq6,Rr11),(Rs5,Rq6,Rr12),(Rs5,Rq6,Rr13),(Rs5,Rq6
,Rr14),(Rs5,Rq6,Rr15),(Rs5,Rq6,Rr16),(Rs5,Rq6,Rr17),(Rs5,Rq6,Rr18),(Rs5,Rq6,Rr19
),(Rs5,Rq6,Rr20),(Rs5,Rq7,Rr1),(Rs5,Rq7,Rr2),(Rs5,Rq7,Rr3),(Rs5,Rq7,Rr4),(Rs5,Rq
7,Rr5),(Rs5,Rq7,Rr6),(Rs5,Rq7,Rr7),(Rs5,Rq7,Rr8),(Rs5,Rq7,Rr9),(Rs5,Rq7,Rr10),(R
s5,Rq7,Rr11),(Rs5,Rq7,Rr12),(Rs5,Rq7,Rr13),(Rs5,Rq7,Rr14),(Rs5,Rq7,Rr15),(Rs5,Rq
7,Rr16),(Rs5,Rq7,Rr17),(Rs5,Rq7,Rr18),(Rs5,Rq7,Rr19),(Rs5,Rq7,Rr20),(Rs5,Rq8,Rr1
),(Rs5,Rq8,Rr2),(Rs5,Rq8,Rr3),(Rs5,Rq8,Rr4),(Rs5,Rq8,Rr5),(Rs5,Rq8,Rr6),(Rs5,Rq8
,Rr7),(Rs5,Rq8,Rr8),(Rs5,Rq8,Rr9),(Rs5,Rq8,Rr10),(Rs5,Rq8,Rr11),(Rs5,Rq8,Rr12),(
Rs5,Rq8,Rr13),(Rs5,Rq8,Rr14),(Rs5,Rq8,Rr15),(Rs5,Rq8,Rr16),(Rs5,Rq8,Rr17),(Rs5,R
q8,Rr18),(Rs5,Rq8,Rr19),(Rs5,Rq8,Rr20),(Rs6,Rq1,Rr1),(Rs6,Rq1,Rr2),(Rs6,Rq1,Rr3)
,(Rs6,Rq1,Rr4),(Rs6,Rq1,Rr5),(Rs6,Rq1,Rr6),(Rs6,Rq1,Rr7),(Rs6,Rq1,Rr8),(Rs6,Rq1,
Rr9),(Rs6,Rq1,Rr10),(Rs6,Rq1,Rr11),(Rs6,Rq1,Rr12),(Rs6,Rq1,Rr13),(Rs6,Rq1,Rr14),
(Rs6,Rq1,Rr15),(Rs6,Rq1,Rr16),(Rs6,Rq1,Rr17),(Rs6,Rq1,Rr18),(Rs6,Rq1,Rr19),(Rs6,
Rq1,Rr20),(Rs6,Rq2,Rr1),(Rs6,Rq2,Rr2),(Rs6,Rq2,Rr3),(Rs6,Rq2,Rr4),(Rs6,Rq2,Rr5),
(Rs6,Rq2,Rr6),(Rs6,Rq2,Rr7),(Rs6,Rq2,Rr8),(Rs6,Rq2,Rr9),(Rs6,Rq2,Rr10),(Rs6,Rq2,
Rr11),(Rs6,Rq2,Rr12),(Rs6,Rq2,Rr13),(Rs6,Rq2,Rr14),(Rs6,Rq2,Rr15),(Rs6,Rq2,Rr16)
,(Rs6,Rq2,Rr17),(Rs6,Rq2,Rr18),(Rs6,Rq2,Rr19),(Rs6,Rq2,Rr20),(Rs6,Rq3,Rr1),(Rs6,
Rq3,Rr2),(Rs6,Rq3,Rr3),(Rs6,Rq3,Rr4),(Rs6,Rq3,Rr5),(Rs6,Rq3,Rr6),(Rs6,Rq3,Rr7),(
Rs6,Rq3,Rr8),(Rs6,Rq3,Rr9),(Rs6,Rq3,Rr10),(Rs6,Rq3,Rr11),(Rs6,Rq3,Rr12),(Rs6,Rq3
,Rr13),(Rs6,Rq3,Rr14),(Rs6,Rq3,Rr15),(Rs6,Rq3,Rr16),(Rs6,Rq3,Rr17),(Rs6,Rq3,Rr18
),(Rs6,Rq3,Rr19),(Rs6,Rq3,Rr20),(Rs6,Rq4,Rr1),(Rs6,Rq4,Rr2),(Rs6,Rq4,Rr3),(Rs6,R
q4,Rr4),(Rs6,Rq4,Rr5),(Rs6,Rq4,Rr6),(Rs6,Rq4,Rr7),(Rs6,Rq4,Rr8),(Rs6,Rq4,Rr9),(R
s6,Rq4,Rr10),(Rs6,Rq4,Rr11),(Rs6,Rq4,Rr12),(Rs6,Rq4,Rr13),(Rs6,Rq4,Rr14),(Rs6,Rq
4,Rr15),(Rs6,Rq4,Rr16),(Rs6,Rq4,Rr17),(Rs6,Rq4,Rr18),(Rs6,Rq4,Rr19),(Rs6,Rq4,Rr2
0),(Rs6,Rq5,Rr1),(Rs6,Rq5,Rr2),(Rs6,Rq5,Rr3),(Rs6,Rq5,Rr4),(Rs6,Rq5,Rr5),(Rs6,Rq
5,Rr6),(Rs6,Rq5,Rr7),(Rs6,Rq5,Rr8),(Rs6,Rq5,Rr9),(Rs6,Rq5,Rr10),(Rs6,Rq5,Rr11),(
Rs6,Rq5,Rr12),(Rs6,Rq5,Rr13),(Rs6,Rq5,Rr14),(Rs6,Rq5,Rr15),(Rs6,Rq5,Rr16),(Rs6,R

q5,Rr17),(Rs6,Rq5,Rr18),(Rs6,Rq5,Rr19),(Rs6,Rq5,Rr20),(Rs6,Rq6,Rr1),(Rs6,Rq6,Rr2),(Rs6,Rq6,Rr3),(Rs6,Rq6,Rr4),(Rs6,Rq6,Rr5),(Rs6,Rq6,Rr6),(Rs6,Rq6,Rr7),(Rs6,Rq6,Rr8),(Rs6,Rq6,Rr9),(Rs6,Rq6,Rr10),(Rs6,Rq6,Rr11),(Rs6,Rq6,Rr12),(Rs6,Rq6,Rr13),(Rs6,Rq6,Rr14),(Rs6,Rq6,Rr15),(Rs6,Rq6,Rr16),(Rs6,Rq6,Rr17),(Rs6,Rq6,Rr18),(Rs6,Rq6,Rr19),(Rs6,Rq6,Rr20),(Rs6,Rq7,Rr1),(Rs6,Rq7,Rr2),(Rs6,Rq7,Rr3),(Rs6,Rq7,Rr4),(Rs6,Rq7,Rr5),(Rs6,Rq7,Rr6),(Rs6,Rq7,Rr7),(Rs6,Rq7,Rr8),(Rs6,Rq7,Rr9),(Rs6,Rq7,Rr10),(Rs6,Rq7,Rr11),(Rs6,Rq7,Rr12),(Rs6,Rq7,Rr13),(Rs6,Rq7,Rr14),(Rs6,Rq7,Rr15),(Rs6,Rq7,Rr16),(Rs6,Rq7,Rr17),(Rs6,Rq7,Rr18),(Rs6,Rq7,Rr19),(Rs6,Rq7,Rr20),(Rs6,Rq8,Rr1),(Rs6,Rq8,Rr2),(Rs6,Rq8,Rr3),(Rs6,Rq8,Rr4),(Rs6,Rq8,Rr5),(Rs6,Rq8,Rr6),(Rs6,Rq8,Rr7),(Rs6,Rq8,Rr8),(Rs6,Rq8,Rr9),(Rs6,Rq8,Rr10),(Rs6,Rq8,Rr11),(Rs6,Rq8,Rr12),(Rs6,Rq8,Rr13),(Rs6,Rq8,Rr14),(Rs6,Rq8,Rr15),(Rs6,Rq8,Rr16),(Rs6,Rq8,Rr17),(Rs6,Rq8,Rr18),(Rs6,Rq8,Rr19),(Rs6,Rq8,Rr20),(Rs7,Rq1,Rr1),(Rs7,Rq1,Rr2),(Rs7,Rq1,Rr3),(Rs7,Rq1,Rr4),(Rs7,Rq1,Rr5),(Rs7,Rq1,Rr6),(Rs7,Rq1,Rr7),(Rs7,Rq1,Rr8),(Rs7,Rq1,Rr9),(Rs7,Rq1,Rr10),(Rs7,Rq1,Rr11),(Rs7,Rq1,Rr12),(Rs7,Rq1,Rr13),(Rs7,Rq1,Rr14),(Rs7,Rq1,Rr15),(Rs7,Rq1,Rr16),(Rs7,Rq1,Rr17),(Rs7,Rq1,Rr18),(Rs7,Rq1,Rr19),(Rs7,Rq1,Rr20),(Rs7,Rq2,Rr1),(Rs7,Rq2,Rr2),(Rs7,Rq2,Rr3),(Rs7,Rq2,Rr4),(Rs7,Rq2,Rr5),(Rs7,Rq2,Rr6),(Rs7,Rq2,Rr7),(Rs7,Rq2,Rr8),(Rs7,Rq2,Rr9),(Rs7,Rq2,Rr10),(Rs7,Rq2,Rr11),(Rs7,Rq2,Rr12),(Rs7,Rq2,Rr13),(Rs7,Rq2,Rr14),(Rs7,Rq2,Rr15),(Rs7,Rq2,Rr16),(Rs7,Rq2,Rr17),(Rs7,Rq2,Rr18),(Rs7,Rq2,Rr19),(Rs7,Rq2,Rr20),(Rs7,Rq3,Rr1),(Rs7,Rq3,Rr2),(Rs7,Rq3,Rr3),(Rs7,Rq3,Rr4),(Rs7,Rq3,Rr5),(Rs7,Rq3,Rr6),(Rs7,Rq3,Rr7),(Rs7,Rq3,Rr8),(Rs7,Rq3,Rr9),(Rs7,Rq3,Rr10),(Rs7,Rq3,Rr11),(Rs7,Rq3,Rr12),(Rs7,Rq3,Rr13),(Rs7,Rq3,Rr14),(Rs7,Rq3,Rr15),(Rs7,Rq3,Rr16),(Rs7,Rq3,Rr17),(Rs7,Rq3,Rr18),(Rs7,Rq3,Rr19),(Rs7,Rq3,Rr20),(Rs7,Rq4,Rr1),(Rs7,Rq4,Rr2),(Rs7,Rq4,Rr3),(Rs7,Rq4,Rr4),(Rs7,Rq4,Rr5),(Rs7,Rq4,Rr6),(Rs7,Rq4,Rr7),(Rs7,Rq4,Rr8),(Rs7,Rq4,Rr9),(Rs7,Rq4,Rr10),(Rs7,Rq4,Rr11),(Rs7,Rq4,Rr12),(Rs7,Rq4,Rr13),(Rs7,Rq4,Rr14),(Rs7,Rq4,Rr15),(Rs7,Rq4,Rr16),(Rs7,Rq4,Rr17),(Rs7,Rq4,Rr18),(Rs7,Rq4,Rr19),(Rs7,Rq4,Rr20),(Rs7,Rq5,Rr1),(Rs7,Rq5,Rr2),(Rs7,Rq5,Rr3),(Rs7,Rq5,Rr4),(Rs7,Rq5,Rr5),(Rs7,Rq5,Rr6),(Rs7,Rq5,Rr7),(Rs7,Rq5,Rr8),(Rs7,Rq5,Rr9),(Rs7,Rq5,Rr10),(Rs7,Rq5,Rr11),(Rs7,Rq5,Rr12),(Rs7,Rq5,Rr13),(Rs7,Rq5,Rr14),(Rs7,Rq5,Rr15),(Rs7,Rq5,Rr16),(Rs7,Rq5,Rr17),(Rs7,Rq5,Rr18),(Rs7,Rq5,Rr19),(Rs7,Rq5,Rr20),(Rs7,Rq6,Rr1),(Rs7,Rq6,Rr2),(Rs7,Rq6,Rr3),(Rs7,Rq6,Rr4),(Rs7,Rq6,Rr5),(Rs7,Rq6,Rr6),(Rs7,Rq6,Rr7),(Rs7,Rq6,Rr8),(Rs7,Rq6,Rr9),(Rs7,Rq6,Rr10),(Rs7,Rq6,Rr11),(Rs7,Rq6,Rr12),(Rs7,Rq6,Rr13),(Rs7,Rq6,Rr14),(Rs7,Rq6,Rr15),(Rs7,Rq6,Rr16),(Rs7,Rq6,Rr17),(Rs7,Rq6,Rr18),(Rs7,Rq6,Rr19),(Rs7,Rq6,Rr20),(Rs7,Rq7,Rr1),(Rs7,Rq7,Rr2),(Rs7,Rq7,Rr3),(Rs7,Rq7,Rr4),(Rs7,Rq7,Rr5),(Rs7,Rq7,Rr6),(Rs7,Rq7,Rr7),(Rs7,Rq7,Rr8),(Rs7,Rq7,Rr9),(Rs7,Rq7,Rr10),(Rs7,Rq7,Rr11),(Rs7,Rq7,Rr12),(Rs7,Rq7,Rr13),(Rs7,Rq7,Rr14),(Rs7,Rq7,Rr15),(Rs7,Rq7,Rr16),(Rs7,Rq7,Rr17),(Rs7,Rq7,Rr18),(Rs7,Rq7,Rr19),(Rs7,Rq7,Rr20),(Rs7,Rq8,Rr1),(Rs7,Rq8,Rr2),(Rs7,Rq8,Rr3),(Rs7,Rq8,Rr4),(Rs7,Rq8,Rr5),(Rs7,Rq8,Rr6),(Rs7,Rq8,Rr7),(Rs7,Rq8,Rr8),(Rs7,Rq8,Rr9),(Rs7,Rq8,Rr10),(Rs7,Rq8,Rr11),(Rs7,Rq8,Rr12),(Rs7,Rq8,Rr13),(Rs7,Rq8,Rr14),(Rs7,Rq8,Rr15),(Rs7,Rq8,Rr16),(Rs7,Rq8,Rr17),(Rs7,Rq8,Rr18),(Rs7,Rq8,Rr19),(Rs7,Rq8,Rr20),(Rs8,Rq1,Rr1),(Rs8,Rq1,Rr2),(Rs8,Rq1,Rr3),(Rs8,Rq1,Rr4),(Rs8,Rq1,Rr5),(Rs8,Rq1,Rr6),(Rs8,Rq1,Rr7),(Rs8,Rq1,Rr8),(Rs8,Rq1,Rr9),(Rs8,Rq1,Rr10),(Rs8,Rq1,Rr11),(Rs8,Rq1,Rr12),(Rs8,Rq1,Rr13),(Rs8,Rq1,Rr14),(Rs8,Rq1,Rr15),(Rs8,Rq1,Rr16),(Rs8,Rq1,Rr17),(Rs8,Rq1,Rr18),(Rs8,Rq1,Rr19),(Rs8,Rq1,Rr20),(Rs8,Rq2,Rr1),(Rs8,Rq2,Rr2),(Rs8,Rq2,Rr3),(Rs8,Rq2,Rr4),(Rs8,Rq2,Rr5),(Rs8,Rq2,Rr6),(Rs8,Rq2,Rr7),(Rs8,Rq2,Rr8),(Rs8,Rq2,Rr9),(Rs8,Rq2,Rr10),(Rs8,Rq2,Rr11),(Rs8,Rq2,Rr12),(Rs8,Rq2,Rr13),(Rs8,Rq2,Rr14),(Rs8,Rq2,Rr15),(Rs8,Rq2,Rr16),(Rs8,Rq2,Rr17),(Rs8,Rq2,Rr18),(Rs8,Rq2,Rr19),(Rs8,Rq2,Rr20),(Rs8,Rq3,Rr1),(Rs8,Rq3,Rr2),(Rs8,Rq3,Rr3),(Rs8,Rq3,Rr4),(Rs8,Rq3,Rr5),(Rs8,Rq3,Rr6),(Rs8,Rq3,Rr7),(Rs8,Rq3,Rr8),(Rs8,Rq3,Rr9),(Rs8,Rq3,Rr10),(Rs8,Rq3,Rr11),(Rs8,Rq

3,Rr12),(Rs8,Rq3,Rr13),(Rs8,Rq3,Rr14),(Rs8,Rq3,Rr15),(Rs8,Rq3,Rr16),(Rs8,Rq3,Rr17),(Rs8,Rq3,Rr18),(Rs8,Rq3,Rr19),(Rs8,Rq3,Rr20),(Rs8,Rq4,Rr1),(Rs8,Rq4,Rr2),(Rs8,Rq4,Rr3),(Rs8,Rq4,Rr4),(Rs8,Rq4,Rr5),(Rs8,Rq4,Rr6),(Rs8,Rq4,Rr7),(Rs8,Rq4,Rr8),(Rs8,Rq4,Rr9),(Rs8,Rq4,Rr10),(Rs8,Rq4,Rr11),(Rs8,Rq4,Rr12),(Rs8,Rq4,Rr13),(Rs8,Rq4,Rr14),(Rs8,Rq4,Rr15),(Rs8,Rq4,Rr16),(Rs8,Rq4,Rr17),(Rs8,Rq4,Rr18),(Rs8,Rq4,Rr19),(Rs8,Rq4,Rr20),(Rs8,Rq5,Rr1),(Rs8,Rq5,Rr2),(Rs8,Rq5,Rr3),(Rs8,Rq5,Rr4),(Rs8,Rq5,Rr5),(Rs8,Rq5,Rr6),(Rs8,Rq5,Rr7),(Rs8,Rq5,Rr8),(Rs8,Rq5,Rr9),(Rs8,Rq5,Rr10),(Rs8,Rq5,Rr11),(Rs8,Rq5,Rr12),(Rs8,Rq5,Rr13),(Rs8,Rq5,Rr14),(Rs8,Rq5,Rr15),(Rs8,Rq5,Rr16),(Rs8,Rq5,Rr17),(Rs8,Rq5,Rr18),(Rs8,Rq5,Rr19),(Rs8,Rq5,Rr20),(Rs8,Rq6,Rr1),(Rs8,Rq6,Rr2),(Rs8,Rq6,Rr3),(Rs8,Rq6,Rr4),(Rs8,Rq6,Rr5),(Rs8,Rq6,Rr6),(Rs8,Rq6,Rr7),(Rs8,Rq6,Rr8),(Rs8,Rq6,Rr9),(Rs8,Rq6,Rr10),(Rs8,Rq6,Rr11),(Rs8,Rq6,Rr12),(Rs8,Rq6,Rr13),(Rs8,Rq6,Rr14),(Rs8,Rq6,Rr15),(Rs8,Rq6,Rr16),(Rs8,Rq6,Rr17),(Rs8,Rq6,Rr18),(Rs8,Rq6,Rr19),(Rs8,Rq6,Rr20),(Rs8,Rq7,Rr1),(Rs8,Rq7,Rr2),(Rs8,Rq7,Rr3),(Rs8,Rq7,Rr4),(Rs8,Rq7,Rr5),(Rs8,Rq7,Rr6),(Rs8,Rq7,Rr7),(Rs8,Rq7,Rr8),(Rs8,Rq7,Rr9),(Rs8,Rq7,Rr10),(Rs8,Rq7,Rr11),(Rs8,Rq7,Rr12),(Rs8,Rq7,Rr13),(Rs8,Rq7,Rr14),(Rs8,Rq7,Rr15),(Rs8,Rq7,Rr16),(Rs8,Rq7,Rr17),(Rs8,Rq7,Rr18),(Rs8,Rq7,Rr19),(Rs8,Rq7,Rr20),(Rs8,Rq8,Rr1),(Rs8,Rq8,Rr2),(Rs8,Rq8,Rr3),(Rs8,Rq8,Rr4),(Rs8,Rq8,Rr5),(Rs8,Rq8,Rr6),(Rs8,Rq8,Rr7),(Rs8,Rq8,Rr8),(Rs8,Rq8,Rr9),(Rs8,Rq8,Rr10),(Rs8,Rq8,Rr11),(Rs8,Rq8,Rr12),(Rs8,Rq8,Rr13),(Rs8,Rq8,Rr14),(Rs8,Rq8,Rr15),(Rs8,Rq8,Rr16),(Rs8,Rq8,Rr17),(Rs8,Rq8,Rr18),(Rs8,Rq8,Rr19),(Rs8,Rq8,Rr20),(Rs9,Rq1,Rr1),(Rs9,Rq1,Rr2),(Rs9,Rq1,Rr3),(Rs9,Rq1,Rr4),(Rs9,Rq1,Rr5),(Rs9,Rq1,Rr6),(Rs9,Rq1,Rr7),(Rs9,Rq1,Rr8),(Rs9,Rq1,Rr9),(Rs9,Rq1,Rr10),(Rs9,Rq1,Rr11),(Rs9,Rq1,Rr12),(Rs9,Rq1,Rr13),(Rs9,Rq1,Rr14),(Rs9,Rq1,Rr15),(Rs9,Rq1,Rr16),(Rs9,Rq1,Rr17),(Rs9,Rq1,Rr18),(Rs9,Rq1,Rr19),(Rs9,Rq1,Rr20),(Rs9,Rq2,Rr1),(Rs9,Rq2,Rr2),(Rs9,Rq2,Rr3),(Rs9,Rq2,Rr4),(Rs9,Rq2,Rr5),(Rs9,Rq2,Rr6),(Rs9,Rq2,Rr7),(Rs9,Rq2,Rr8),(Rs9,Rq2,Rr9),(Rs9,Rq2,Rr10),(Rs9,Rq2,Rr11),(Rs9,Rq2,Rr12),(Rs9,Rq2,Rr13),(Rs9,Rq2,Rr14),(Rs9,Rq2,Rr15),(Rs9,Rq2,Rr16),(Rs9,Rq2,Rr17),(Rs9,Rq2,Rr18),(Rs9,Rq2,Rr19),(Rs9,Rq2,Rr20),(Rs9,Rq3,Rr1),(Rs9,Rq3,Rr2),(Rs9,Rq3,Rr3),(Rs9,Rq3,Rr4),(Rs9,Rq3,Rr5),(Rs9,Rq3,Rr6),(Rs9,Rq3,Rr7),(Rs9,Rq3,Rr8),(Rs9,Rq3,Rr9),(Rs9,Rq3,Rr10),(Rs9,Rq3,Rr11),(Rs9,Rq3,Rr12),(Rs9,Rq3,Rr13),(Rs9,Rq3,Rr14),(Rs9,Rq3,Rr15),(Rs9,Rq3,Rr16),(Rs9,Rq3,Rr17),(Rs9,Rq3,Rr18),(Rs9,Rq3,Rr19),(Rs9,Rq3,Rr20),(Rs9,Rq4,Rr1),(Rs9,Rq4,Rr2),(Rs9,Rq4,Rr3),(Rs9,Rq4,Rr4),(Rs9,Rq4,Rr5),(Rs9,Rq4,Rr6),(Rs9,Rq4,Rr7),(Rs9,Rq4,Rr8),(Rs9,Rq4,Rr9),(Rs9,Rq4,Rr10),(Rs9,Rq4,Rr11),(Rs9,Rq4,Rr12),(Rs9,Rq4,Rr13),(Rs9,Rq4,Rr14),(Rs9,Rq4,Rr15),(Rs9,Rq4,Rr16),(Rs9,Rq4,Rr17),(Rs9,Rq4,Rr18),(Rs9,Rq4,Rr19),(Rs9,Rq4,Rr20),(Rs9,Rq5,Rr1),(Rs9,Rq5,Rr2),(Rs9,Rq5,Rr3),(Rs9,Rq5,Rr4),(Rs9,Rq5,Rr5),(Rs9,Rq5,Rr6),(Rs9,Rq5,Rr7),(Rs9,Rq5,Rr8),(Rs9,Rq5,Rr9),(Rs9,Rq5,Rr10),(Rs9,Rq5,Rr11),(Rs9,Rq5,Rr12),(Rs9,Rq5,Rr13),(Rs9,Rq5,Rr14),(Rs9,Rq5,Rr15),(Rs9,Rq5,Rr16),(Rs9,Rq5,Rr17),(Rs9,Rq5,Rr18),(Rs9,Rq5,Rr19),(Rs9,Rq5,Rr20),(Rs9,Rq6,Rr1),(Rs9,Rq6,Rr2),(Rs9,Rq6,Rr3),(Rs9,Rq6,Rr4),(Rs9,Rq6,Rr5),(Rs9,Rq6,Rr6),(Rs9,Rq6,Rr7),(Rs9,Rq6,Rr8),(Rs9,Rq6,Rr9),(Rs9,Rq6,Rr10),(Rs9,Rq6,Rr11),(Rs9,Rq6,Rr12),(Rs9,Rq6,Rr13),(Rs9,Rq6,Rr14),(Rs9,Rq6,Rr15),(Rs9,Rq6,Rr16),(Rs9,Rq6,Rr17),(Rs9,Rq6,Rr18),(Rs9,Rq6,Rr19),(Rs9,Rq6,Rr20),(Rs9,Rq7,Rr1),(Rs9,Rq7,Rr2),(Rs9,Rq7,Rr3),(Rs9,Rq7,Rr4),(Rs9,Rq7,Rr5),(Rs9,Rq7,Rr6),(Rs9,Rq7,Rr7),(Rs9,Rq7,Rr8),

(Rs9,Rq7,Rr9),(Rs9,Rq7,Rr10),(Rs9,Rq7,Rr11),(Rs9,Rq7,Rr12),(Rs9,Rq7,Rr13),(Rs9,Rq7,Rr14),(Rs9,Rq7,Rr15),(Rs9,Rq7,Rr16),(Rs9,Rq7,Rr17),(Rs9,Rq7,Rr18),(Rs9,Rq7,Rr19),(Rs9,Rq7,Rr20),(Rs9,Rq8,Rr1),(Rs9,Rq8,Rr2),(Rs9,Rq8,Rr3),(Rs9,Rq8,Rr4),(Rs9,Rq8,Rr5),(Rs9,Rq8,Rr6),(Rs9,Rq8,Rr7),(Rs9,Rq8,Rr8),(Rs9,Rq8,Rr9),(Rs9,Rq8,Rr10),(Rs9,Rq8,Rr11),(Rs9,Rq8,Rr12),(Rs9,Rq8,Rr13),(Rs9,Rq8,Rr14),(Rs9,Rq8,Rr15),(Rs9,Rq8,Rr16),(Rs9,Rq8,Rr17),(Rs9,Rq8,Rr18),(Rs9,Rq8,Rr19),(Rs9,Rq8,Rr20),(Rs10,Rq1,

Rr1),(Rs10,Rq1,Rr2),(Rs10,Rq1,Rr3),(Rs10,Rq1,Rr4),(Rs10,Rq1,Rr5),(Rs10,Rq1,Rr6),(Rs10,Rq1,Rr7),(Rs10,Rq1,Rr8),(Rs10,Rq1,Rr9),(Rs10,Rq1,Rr10),(Rs10,Rq1,Rr11),(Rs10,Rq1,Rr12),(Rs10,Rq1,Rr13),(Rs10,Rq1,Rr14),(Rs10,Rq1,Rr15),(Rs10,Rq1,Rr16),(Rs10,Rq1,Rr17),(Rs10,Rq1,Rr18),(Rs10,Rq1,Rr19),(Rs10,Rq1,Rr20),(Rs10,Rq2,Rr1),(Rs10,Rq2,Rr2),(Rs10,Rq2,Rr3),(Rs10,Rq2,Rr4),(Rs10,Rq2,Rr5),(Rs10,Rq2,Rr6),(Rs10,Rq2,Rr7),(Rs10,Rq2,Rr8),(Rs10,Rq2,Rr9),(Rs10,Rq2,Rr10),(Rs10,Rq2,Rr11),(Rs10,Rq2,Rr12),(Rs10,Rq2,Rr13),(Rs10,Rq2,Rr14),(Rs10,Rq2,Rr15),(Rs10,Rq2,Rr16),(Rs10,Rq2,Rr17),(Rs10,Rq2,Rr18),(Rs10,Rq2,Rr19),(Rs10,Rq2,Rr20),(Rs10,Rq3,Rr1),(Rs10,Rq3,Rr2),(Rs10,Rq3,Rr3),(Rs10,Rq3,Rr4),(Rs10,Rq3,Rr5),(Rs10,Rq3,Rr6),(Rs10,Rq3,Rr7),(Rs10,Rq3,Rr8),(Rs10,Rq3,Rr9),(Rs10,Rq3,Rr10),(Rs10,Rq3,Rr11),(Rs10,Rq3,Rr12),(Rs10,Rq3,Rr13),(Rs10,Rq3,Rr14),(Rs10,Rq3,Rr15),(Rs10,Rq3,Rr16),(Rs10,Rq3,Rr17),(Rs10,Rq3,Rr18),(Rs10,Rq3,Rr19),(Rs10,Rq3,Rr20),(Rs10,Rq4,Rr1),(Rs10,Rq4,Rr2),(Rs10,Rq4,Rr3),(Rs10,Rq4,Rr4),(Rs10,Rq4,Rr5),(Rs10,Rq4,Rr6),(Rs10,Rq4,Rr7),(Rs10,Rq4,Rr8),(Rs10,Rq4,Rr9),(Rs10,Rq4,Rr10),(Rs10,Rq4,Rr11),(Rs10,Rq4,Rr12),(Rs10,Rq4,Rr13),(Rs10,Rq4,Rr14),(Rs10,Rq4,Rr15),(Rs10,Rq4,Rr16),(Rs10,Rq4,Rr17),(Rs10,Rq4,Rr18),(Rs10,Rq4,Rr19),(Rs10,Rq4,Rr20),(Rs10,Rq5,Rr1),(Rs10,Rq5,Rr2),(Rs10,Rq5,Rr3),(Rs10,Rq5,Rr4),(Rs10,Rq5,Rr5),(Rs10,Rq5,Rr6),(Rs10,Rq5,Rr7),(Rs10,Rq5,Rr8),(Rs10,Rq5,Rr9),(Rs10,Rq5,Rr10),(Rs10,Rq5,Rr11),(Rs10,Rq5,Rr12),(Rs10,Rq5,Rr13),(Rs10,Rq5,Rr14),(Rs10,Rq5,Rr15),(Rs10,Rq5,Rr16),(Rs10,Rq5,Rr17),(Rs10,Rq5,Rr18),(Rs10,Rq5,Rr19),(Rs10,Rq5,Rr20),(Rs10,Rq6,Rr1),(Rs10,Rq6,Rr2),(Rs10,Rq6,Rr3),(Rs10,Rq6,Rr4),(Rs10,Rq6,Rr5),(Rs10,Rq6,Rr6),(Rs10,Rq6,Rr7),(Rs10,Rq6,Rr8),(Rs10,Rq6,Rr9),(Rs10,Rq6,Rr10),(Rs10,Rq6,Rr11),(Rs10,Rq6,Rr12),(Rs10,Rq6,Rr13),(Rs10,Rq6,Rr14),(Rs10,Rq6,Rr15),(Rs10,Rq6,Rr16),(Rs10,Rq6,Rr17),(Rs10,Rq6,Rr18),(Rs10,Rq6,Rr19),(Rs10,Rq6,Rr20),(Rs10,Rq7,Rr1),(Rs10,Rq7,Rr2),(Rs10,Rq7,Rr3),(Rs10,Rq7,Rr4),(Rs10,Rq7,Rr5),(Rs10,Rq7,Rr6),(Rs10,Rq7,Rr7),(Rs10,Rq7,Rr8),(Rs10,Rq7,Rr9),(Rs10,Rq7,Rr10),(Rs10,Rq7,Rr11),(Rs10,Rq7,Rr12),(Rs10,Rq7,Rr13),(Rs10,Rq7,Rr14),(Rs10,Rq7,Rr15),(Rs10,Rq7,Rr16),(Rs10,Rq7,Rr17),(Rs10,Rq7,Rr18),(Rs10,Rq7,Rr19),(Rs10,Rq7,Rr20),(Rs10,Rq8,Rr1),(Rs10,Rq8,Rr2),(Rs10,Rq8,Rr3),(Rs10,Rq8,Rr4),(Rs10,Rq8,Rr5),(Rs10,Rq8,Rr6),(Rs10,Rq8,Rr7),(Rs10,Rq8,Rr8),(Rs10,Rq8,Rr9),(Rs10,Rq8,Rr10),(Rs10,Rq8,Rr11),(Rs10,Rq8,Rr12),(Rs10,Rq8,Rr13),(Rs10,Rq8,Rr14),(Rs10,Rq8,Rr15),(Rs10,Rq8,Rr16),(Rs10,Rq8,Rr17),(Rs10,Rq8,Rr18),(Rs10,Rq8,Rr19),(Rs10,Rq8,Rr20),(Rs11,Rq1,Rr1),(Rs11,Rq1,Rr2),(Rs11,Rq1,Rr3),(Rs11,Rq1,Rr4),(Rs11,Rq1,Rr5),(Rs11,Rq1,Rr6),(Rs11,Rq1,Rr7),(Rs11,Rq1,Rr8),(Rs11,Rq1,Rr9),(Rs11,Rq1,Rr10),(Rs11,Rq1,Rr11),(Rs11,Rq1,Rr12),(Rs11,Rq1,Rr13),(Rs11,Rq1,Rr14),(Rs11,Rq1,Rr15),(Rs11,Rq1,Rr16),(Rs11,Rq1,Rr17),(Rs11,Rq1,Rr18),(Rs11,Rq1,Rr19),(Rs11,Rq1,Rr20),(Rs11,Rq2,Rr1),(Rs11,Rq2,Rr2),(Rs11,Rq2,Rr3),(Rs11,Rq2,Rr4),(Rs11,Rq2,Rr5),(Rs11,Rq2,Rr6),(Rs11,Rq2,Rr7),(Rs11,Rq2,Rr8),(Rs11,Rq2,Rr9),(Rs11,Rq2,Rr10),(Rs11,Rq2,Rr11),(Rs11,Rq2,Rr12),(Rs11,Rq2,Rr13),(Rs11,Rq2,Rr14),(Rs11,Rq2,Rr15),(Rs11,Rq2,Rr16),(Rs11,Rq2,Rr17),(Rs11,Rq2,Rr18),(Rs11,Rq2,Rr19),(Rs11,Rq2,Rr20),(Rs11,Rq3,Rr1),(Rs11,Rq3,Rr2),(Rs11,Rq3,Rr3),(Rs11,Rq3,Rr4),(Rs11,Rq3,Rr5),(Rs11,Rq3,Rr6),(Rs11,Rq3,Rr7),(Rs11,Rq3,Rr8),(Rs11,Rq3,Rr9),(Rs11,Rq3,Rr10),(Rs11,Rq3,Rr11),(Rs11,Rq3,Rr12),(Rs11,Rq3,Rr13),(Rs11,Rq3,Rr14),(Rs11,Rq3,Rr15),(Rs11,Rq3,Rr16),(Rs11,Rq3,Rr17),(Rs11,Rq3,Rr18),(Rs11,Rq3,Rr19),(Rs11,Rq3,Rr20),(Rs11,Rq4,Rr1),(Rs11,Rq4,Rr2),(Rs11,Rq4,Rr3),(Rs11,Rq4,Rr4),(Rs11,Rq4,Rr5),(Rs11,Rq4,Rr6),(Rs11,Rq4,Rr7),(Rs11,Rq4,Rr8),(Rs11,Rq4,Rr9),(Rs11,Rq4,Rr10),(Rs11,Rq4,Rr11),(Rs11,Rq4,Rr12),(Rs11,Rq4,Rr13),(Rs11,Rq4,Rr14),(Rs11,Rq4,Rr15),(Rs11,Rq4,Rr16),(Rs11,Rq4,Rr17),(Rs11,Rq4,Rr18),(Rs11,Rq4,Rr19),(Rs11,Rq4,Rr20),(Rs11,Rq5,Rr1),(Rs11,Rq5,Rr2),(Rs11,Rq5,Rr3),(Rs11,Rq5,Rr4),(Rs11,Rq5,Rr5),(Rs11,Rq5,Rr6),(Rs11,Rq5,Rr7),(Rs11,Rq5,Rr8),(Rs11,Rq5,Rr9),(Rs11,Rq5,Rr10),(Rs11,Rq5,Rr11),(Rs11,Rq5,Rr12),(Rs11,Rq5,Rr13),(Rs11,Rq5,Rr14),(Rs11,Rq5,Rr15),(Rs11,Rq5,Rr16),(Rs11,Rq5,Rr17),(Rs11,Rq5,Rr18)

,(Rs11,Rq5,Rr19),(Rs11,Rq5,Rr20),(Rs11,Rq6,Rr1),(Rs11,Rq6,Rr2),(Rs11,Rq6,Rr3),(R
s11,Rq6,Rr4),(Rs11,Rq6,Rr5),(Rs11,Rq6,Rr6),(Rs11,Rq6,Rr7),(Rs11,Rq6,Rr8),(Rs11,R
q6,Rr9),(Rs11,Rq6,Rr10),(Rs11,Rq6,Rr11),(Rs11,Rq6,Rr12),(Rs11,Rq6,Rr13),(Rs11,Rq
6,Rr14),(Rs11,Rq6,Rr15),(Rs11,Rq6,Rr16),(Rs11,Rq6,Rr17),(Rs11,Rq6,Rr18),(Rs11,Rq
6,Rr19),(Rs11,Rq6,Rr20),(Rs11,Rq7,Rr1),(Rs11,Rq7,Rr2),(Rs11,Rq7,Rr3),(Rs11,Rq7,R
r4),(Rs11,Rq7,Rr5),(Rs11,Rq7,Rr6),(Rs11,Rq7,Rr7),(Rs11,Rq7,Rr8),(Rs11,Rq7,Rr9),(
Rs11,Rq7,Rr10),(Rs11,Rq7,Rr11),(Rs11,Rq7,Rr12),(Rs11,Rq7,Rr13),(Rs11,Rq7,Rr14),(
Rs11,Rq7,Rr15),(Rs11,Rq7,Rr16),(Rs11,Rq7,Rr17),(Rs11,Rq7,Rr18),(Rs11,Rq7,Rr19),(
Rs11,Rq7,Rr20),(Rs11,Rq8,Rr1),(Rs11,Rq8,Rr2),(Rs11,Rq8,Rr3),(Rs11,Rq8,Rr4),(Rs11
,Rq8,Rr5),(Rs11,Rq8,Rr6),(Rs11,Rq8,Rr7),(Rs11,Rq8,Rr8),(Rs11,Rq8,Rr9),(Rs11,Rq8,
Rr10),(Rs11,Rq8,Rr11),(Rs11,Rq8,Rr12),(Rs11,Rq8,Rr13),(Rs11,Rq8,Rr14),(Rs11,Rq8,
Rr15),(Rs11,Rq8,Rr16),(Rs11,Rq8,Rr17),(Rs11,Rq8,Rr18),(Rs11,Rq8,Rr19),(Rs11,Rq8,
Rr20),(Rs12,Rq1,Rr1),(Rs12,Rq1,Rr2),(Rs12,Rq1,Rr3),(Rs12,Rq1,Rr4),(Rs12,Rq1,Rr5)
,(Rs12,Rq1,Rr6),(Rs12,Rq1,Rr7),(Rs12,Rq1,Rr8),(Rs12,Rq1,Rr9),(Rs12,Rq1,Rr10),(Rs
12,Rq1,Rr11),(Rs12,Rq1,Rr12),(Rs12,Rq1,Rr13),(Rs12,Rq1,Rr14),(Rs12,Rq1,Rr15),(Rs
12,Rq1,Rr16),(Rs12,Rq1,Rr17),(Rs12,Rq1,Rr18),(Rs12,Rq1,Rr19),(Rs12,Rq1,Rr20),(Rs
12,Rq2,Rr1),(Rs12,Rq2,Rr2),(Rs12,Rq2,Rr3),(Rs12,Rq2,Rr4),(Rs12,Rq2,Rr5),(Rs12,Rq
2,Rr6),(Rs12,Rq2,Rr7),(Rs12,Rq2,Rr8),(Rs12,Rq2,Rr9),(Rs12,Rq2,Rr10),(Rs12,Rq2,Rr
11),(Rs12,Rq2,Rr12),(Rs12,Rq2,Rr13),(Rs12,Rq2,Rr14),(Rs12,Rq2,Rr15),(Rs12,Rq2,Rr
16),(Rs12,Rq2,Rr17),(Rs12,Rq2,Rr18),(Rs12,Rq2,Rr19),(Rs12,Rq2,Rr20),(Rs12,Rq3,Rr
1),(Rs12,Rq3,Rr2),(Rs12,Rq3,Rr3),(Rs12,Rq3,Rr4),(Rs12,Rq3,Rr5),(Rs12,Rq3,Rr6),(R
s12,Rq3,Rr7),(Rs12,Rq3,Rr8),(Rs12,Rq3,Rr9),(Rs12,Rq3,Rr10),(Rs12,Rq3,Rr11),(Rs12
,Rq3,Rr12),(Rs12,Rq3,Rr13),(Rs12,Rq3,Rr14),(Rs12,Rq3,Rr15),(Rs12,Rq3,Rr16),(Rs12
,Rq3,Rr17),(Rs12,Rq3,Rr18),(Rs12,Rq3,Rr19),(Rs12,Rq3,Rr20),(Rs12,Rq4,Rr1),(Rs12,
Rq4,Rr2),(Rs12,Rq4,Rr3),(Rs12,Rq4,Rr4),(Rs12,Rq4,Rr5),(Rs12,Rq4,Rr6),(Rs12,Rq4,R
r7),(Rs12,Rq4,Rr8),(Rs12,Rq4,Rr9),(Rs12,Rq4,Rr10),(Rs12,Rq4,Rr11),(Rs12,Rq4,Rr12
),(Rs12,Rq4,Rr13),(Rs12,Rq4,Rr14),(Rs12,Rq4,Rr15),(Rs12,Rq4,Rr16),(Rs12,Rq4,Rr17
),(Rs12,Rq4,Rr18),(Rs12,Rq4,Rr19),(Rs12,Rq4,Rr20),(Rs12,Rq5,Rr1),(Rs12,Rq5,Rr2),
(Rs12,Rq5,Rr3),(Rs12,Rq5,Rr4),(Rs12,Rq5,Rr5),(Rs12,Rq5,Rr6),(Rs12,Rq5,Rr7),(Rs12
,Rq5,Rr8),(Rs12,Rq5,Rr9),(Rs12,Rq5,Rr10),(Rs12,Rq5,Rr11),(Rs12,Rq5,Rr12),(Rs12,R
q5,Rr13),(Rs12,Rq5,Rr14),(Rs12,Rq5,Rr15),(Rs12,Rq5,Rr16),(Rs12,Rq5,Rr17),(Rs12,R
q5,Rr18),(Rs12,Rq5,Rr19),(Rs12,Rq5,Rr20),(Rs12,Rq6,Rr1),(Rs12,Rq6,Rr2),(Rs12,Rq6
,Rr3),(Rs12,Rq6,Rr4),(Rs12,Rq6,Rr5),(Rs12,Rq6,Rr6),(Rs12,Rq6,Rr7),(Rs12,Rq6,Rr8)
,(Rs12,Rq6,Rr9),(Rs12,Rq6,Rr10),(Rs12,Rq6,Rr11),(Rs12,Rq6,Rr12),(Rs12,Rq6,Rr13),
(Rs12,Rq6,Rr14),(Rs12,Rq6,Rr15),(Rs12,Rq6,Rr16),(Rs12,Rq6,Rr17),(Rs12,Rq6,Rr18),
(Rs12,Rq6,Rr19),(Rs12,Rq6,Rr20),(Rs12,Rq7,Rr1),(Rs12,Rq7,Rr2),(Rs12,Rq7,Rr3),(Rs
12,Rq7,Rr4),(Rs12,Rq7,Rr5),(Rs12,Rq7,Rr6),(Rs12,Rq7,Rr7),(Rs12,Rq7,Rr8),(Rs12,Rq
7,Rr9),(Rs12,Rq7,Rr10),(Rs12,Rq7,Rr11),(Rs12,Rq7,Rr12),(Rs12,Rq7,Rr13),(Rs12,Rq7
,Rr14),(Rs12,Rq7,Rr15),(Rs12,Rq7,Rr16),(Rs12,Rq7,Rr17),(Rs12,Rq7,Rr18),(Rs12,Rq7
,Rr19),(Rs12,Rq7,Rr20),(Rs12,Rq8,Rr1),(Rs12,Rq8,Rr2),(Rs12,Rq8,Rr3),(Rs12,Rq8,Rr
4),(Rs12,Rq8,Rr5),(Rs12,Rq8,Rr6),(Rs12,Rq8,Rr7),(Rs12,Rq8,Rr8),(Rs12,Rq8,Rr9),(R
s12,Rq8,Rr10),(Rs12,Rq8,Rr11),(Rs12,Rq8,Rr12),(Rs12,Rq8,Rr13),(Rs12,Rq8,Rr14),(R
s12,Rq8,Rr15),(Rs12,Rq8,Rr16),(Rs12,Rq8,Rr17),(Rs12,Rq8,Rr18),(Rs12,Rq8,Rr19),(R
s12,Rq8,Rr20),(Rs13,Rq1,Rr1),(Rs13,Rq1,Rr2),(Rs13,Rq1,Rr3),(Rs13,Rq1,Rr4),(Rs13,
Rq1,Rr5),(Rs13,Rq1,Rr6),(Rs13,Rq1,Rr7),(Rs13,Rq1,Rr8),(Rs13,Rq1,Rr9),(Rs13,Rq1,R
r10),(Rs13,Rq1,Rr11),(Rs13,Rq1,Rr12),(Rs13,Rq1,Rr13),(Rs13,Rq1,Rr14),(Rs13,Rq1,R
r15),(Rs13,Rq1,Rr16),(Rs13,Rq1,Rr17),(Rs13,Rq1,Rr18),(Rs13,Rq1,Rr19),(Rs13,Rq1,R
r20),(Rs13,Rq2,Rr1),(Rs13,Rq2,Rr2),(Rs13,Rq2,Rr3),(Rs13,Rq2,Rr4),(Rs13,Rq2,Rr5),
(Rs13,Rq2,Rr6),(Rs13,Rq2,Rr7),(Rs13,Rq2,Rr8),(Rs13,Rq2,Rr9),(Rs13,Rq2,Rr10),(Rs1
3,Rq2,Rr11),(Rs13,Rq2,Rr12),(Rs13,Rq2,Rr13),(Rs13,Rq2,Rr14),(Rs13,Rq2,Rr15),(Rs1

3,Rq2,Rr16),(Rs13,Rq2,Rr17),(Rs13,Rq2,Rr18),(Rs13,Rq2,Rr19),(Rs13,Rq2,Rr20),(Rs1
3,Rq3,Rr1),(Rs13,Rq3,Rr2),(Rs13,Rq3,Rr3),(Rs13,Rq3,Rr4),(Rs13,Rq3,Rr5),(Rs13,Rq3
,Rr6),(Rs13,Rq3,Rr7),(Rs13,Rq3,Rr8),(Rs13,Rq3,Rr9),(Rs13,Rq3,Rr10),(Rs13,Rq3,Rr1
1),(Rs13,Rq3,Rr12),(Rs13,Rq3,Rr13),(Rs13,Rq3,Rr14),(Rs13,Rq3,Rr15),(Rs13,Rq3,Rr1
6),(Rs13,Rq3,Rr17),(Rs13,Rq3,Rr18),(Rs13,Rq3,Rr19),(Rs13,Rq3,Rr20),(Rs13,Rq4,Rr1
),(Rs13,Rq4,Rr2),(Rs13,Rq4,Rr3),(Rs13,Rq4,Rr4),(Rs13,Rq4,Rr5),(Rs13,Rq4,Rr6),(Rs
13,Rq4,Rr7),(Rs13,Rq4,Rr8),(Rs13,Rq4,Rr9),(Rs13,Rq4,Rr10),(Rs13,Rq4,Rr11),(Rs13,
Rq4,Rr12),(Rs13,Rq4,Rr13),(Rs13,Rq4,Rr14),(Rs13,Rq4,Rr15),(Rs13,Rq4,Rr16),(Rs13,
Rq4,Rr17),(Rs13,Rq4,Rr18),(Rs13,Rq4,Rr19),(Rs13,Rq4,Rr20),(Rs13,Rq5,Rr1),(Rs13,R
q5,Rr2),(Rs13,Rq5,Rr3),(Rs13,Rq5,Rr4),(Rs13,Rq5,Rr5),(Rs13,Rq5,Rr6),(Rs13,Rq5,Rr
7),(Rs13,Rq5,Rr8),(Rs13,Rq5,Rr9),(Rs13,Rq5,Rr10),(Rs13,Rq5,Rr11),(Rs13,Rq5,Rr12)
,(Rs13,Rq5,Rr13),(Rs13,Rq5,Rr14),(Rs13,Rq5,Rr15),(Rs13,Rq5,Rr16),(Rs13,Rq5,Rr17)
,(Rs13,Rq5,Rr18),(Rs13,Rq5,Rr19),(Rs13,Rq5,Rr20),(Rs13,Rq6,Rr1),(Rs13,Rq6,Rr2),(
Rs13,Rq6,Rr3),(Rs13,Rq6,Rr4),(Rs13,Rq6,Rr5),(Rs13,Rq6,Rr6),(Rs13,Rq6,Rr7),(Rs13,
Rq6,Rr8),(Rs13,Rq6,Rr9),(Rs13,Rq6,Rr10),(Rs13,Rq6,Rr11),(Rs13,Rq6,Rr12),(Rs13,Rq
6,Rr13),(Rs13,Rq6,Rr14),(Rs13,Rq6,Rr15),(Rs13,Rq6,Rr16),(Rs13,Rq6,Rr17),(Rs13,Rq
6,Rr18),(Rs13,Rq6,Rr19),(Rs13,Rq6,Rr20),(Rs13,Rq7,Rr1),(Rs13,Rq7,Rr2),(Rs13,Rq7,
Rr3),(Rs13,Rq7,Rr4),(Rs13,Rq7,Rr5),(Rs13,Rq7,Rr6),(Rs13,Rq7,Rr7),(Rs13,Rq7,Rr8),
(Rs13,Rq7,Rr9),(Rs13,Rq7,Rr10),(Rs13,Rq7,Rr11),(Rs13,Rq7,Rr12),(Rs13,Rq7,Rr13),(
Rs13,Rq7,Rr14),(Rs13,Rq7,Rr15),(Rs13,Rq7,Rr16),(Rs13,Rq7,Rr17),(Rs13,Rq7,Rr18),(
Rs13,Rq7,Rr19),(Rs13,Rq7,Rr20),(Rs13,Rq8,Rr1),(Rs13,Rq8,Rr2),(Rs13,Rq8,Rr3),(Rs1
3,Rq8,Rr4),(Rs13,Rq8,Rr5),(Rs13,Rq8,Rr6),(Rs13,Rq8,Rr7),(Rs13,Rq8,Rr8),(Rs13,Rq8
,
Rr9),(Rs13,Rq8,Rr10),(Rs13,Rq8,Rr11),(Rs13,Rq8,Rr12),(Rs13,Rq8,Rr13),(Rs13,Rq8,R
r14),(Rs13,Rq8,Rr15),(Rs13,Rq8,Rr16),(Rs13,Rq8,Rr17),(Rs13,Rq8,Rr18),(Rs13,Rq8,R
r19),(Rs13,Rq8,Rr20),(Rs14,Rq1,Rr1),(Rs14,Rq1,Rr2),(Rs14,Rq1,Rr3),(Rs14,Rq1,Rr4)
,(Rs14,Rq1,Rr5),(Rs14,Rq1,Rr6),(Rs14,Rq1,Rr7),(Rs14,Rq1,Rr8),(Rs14,Rq1,Rr9),(Rs1
4,Rq1,Rr10),(Rs14,Rq1,Rr11),(Rs14,Rq1,Rr12),(Rs14,Rq1,Rr13),(Rs14,Rq1,Rr14),(Rs1
4,Rq1,Rr15),(Rs14,Rq1,Rr16),(Rs14,Rq1,Rr17),(Rs14,Rq1,Rr18),(Rs14,Rq1,Rr19),(Rs1
4,Rq1,Rr20),(Rs14,Rq2,Rr1),(Rs14,Rq2,Rr2),(Rs14,Rq2,Rr3),(Rs14,Rq2,Rr4),(Rs14,Rq
2,Rr5),(Rs14,Rq2,Rr6),(Rs14,Rq2,Rr7),(Rs14,Rq2,Rr8),(Rs14,Rq2,Rr9),(Rs14,Rq2,Rr1
0),(Rs14,Rq2,Rr11),(Rs14,Rq2,Rr12),(Rs14,Rq2,Rr13),(Rs14,Rq2,Rr14),(Rs14,Rq2,Rr1
5),(Rs14,Rq2,Rr16),(Rs14,Rq2,Rr17),(Rs14,Rq2,Rr18),(Rs14,Rq2,Rr19),(Rs14,Rq2,Rr2
0),(Rs14,Rq3,Rr1),(Rs14,Rq3,Rr2),(Rs14,Rq3,Rr3),(Rs14,Rq3,Rr4),(Rs14,Rq3,Rr5),(R
s14,Rq3,Rr6),(Rs14,Rq3,Rr7),(Rs14,Rq3,Rr8),(Rs14,Rq3,Rr9),(Rs14,Rq3,Rr10),(Rs14,
Rq3,Rr11),(Rs14,Rq3,Rr12),(Rs14,Rq3,Rr13),(Rs14,Rq3,Rr14),(Rs14,Rq3,Rr15),(Rs14,
Rq3,Rr16),(Rs14,Rq3,Rr17),(Rs14,Rq3,Rr18),(Rs14,Rq3,Rr19),(Rs14,Rq3,Rr20),(Rs14,
Rq4,Rr1),(Rs14,Rq4,Rr2),(Rs14,Rq4,Rr3),(Rs14,Rq4,Rr4),(Rs14,Rq4,Rr5),(Rs14,Rq4,R
r6),(Rs14,Rq4,Rr7),(Rs14,Rq4,Rr8),(Rs14,Rq4,Rr9),(Rs14,Rq4,Rr10),(Rs14,Rq4,Rr11)
,(Rs14,Rq4,Rr12),(Rs14,Rq4,Rr13),(Rs14,Rq4,Rr14),(Rs14,Rq4,Rr15),(Rs14,Rq4,Rr16)
,(Rs14,Rq4,Rr17),(Rs14,Rq4,Rr18),(Rs14,Rq4,Rr19),(Rs14,Rq4,Rr20),(Rs14,Rq5,Rr1),
(Rs14,Rq5,Rr2),(Rs14,Rq5,Rr3),(Rs14,Rq5,Rr4),(Rs14,Rq5,Rr5),(Rs14,Rq5,Rr6),(Rs14
,Rq5,Rr7),(Rs14,Rq5,Rr8),(Rs14,Rq5,Rr9),(Rs14,Rq5,Rr10),(Rs14,Rq5,Rr11),(Rs14,Rq
5,Rr12),(Rs14,Rq5,Rr13),(Rs14,Rq5,Rr14),(Rs14,Rq5,Rr15),(Rs14,Rq5,Rr16),(Rs14,Rq
5,Rr17),(Rs14,Rq5,Rr18),(Rs14,Rq5,Rr19),(Rs14,Rq5,Rr20),(Rs14,Rq6,Rr1),(Rs14,Rq6
,Rr2),(Rs14,Rq6,Rr3),(Rs14,Rq6,Rr4),(Rs14,Rq6,Rr5),(Rs14,Rq6,Rr6),(Rs14,Rq6,Rr7)
,(Rs14,Rq6,Rr8),(Rs14,Rq6,Rr9),(Rs14,Rq6,Rr10),(Rs14,Rq6,Rr11),(Rs14,Rq6,Rr12),(
Rs14,Rq6,Rr13),(Rs14,Rq6,Rr14),(Rs14,Rq6,Rr15),(Rs14,Rq6,Rr16),(Rs14,Rq6,Rr17),(
Rs14,Rq6,Rr18),(Rs14,Rq6,Rr19),(Rs14,Rq6,Rr20),(Rs14,Rq7,Rr1),(Rs14,Rq7,Rr2),(Rs
14,Rq7,Rr3),(Rs14,Rq7,Rr4),(Rs14,Rq7,Rr5),(Rs14,Rq7,Rr6),(Rs14,Rq7,Rr7),(Rs14,Rq

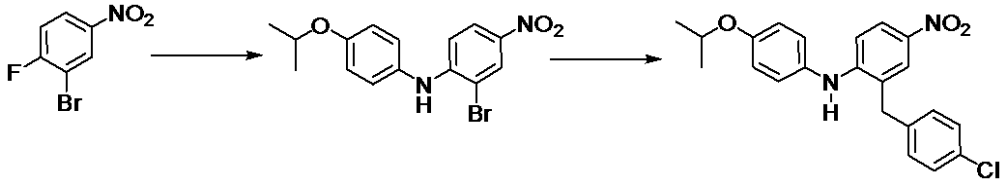
7,Rr8),(Rs14,Rq7,Rr9),(Rs14,Rq7,Rr10),(Rs14,Rq7,Rr11),(Rs14,Rq7,Rr12),(Rs14,Rq7,Rr13),(Rs14,Rq7,Rr14),(Rs14,Rq7,Rr15),(Rs14,Rq7,Rr16),(Rs14,Rq7,Rr17),(Rs14,Rq7,Rr18),(Rs14,Rq7,Rr19),(Rs14,Rq7,Rr20),(Rs14,Rq8,Rr1),(Rs14,Rq8,Rr2),(Rs14,Rq8,Rr3),(Rs14,Rq8,Rr4),(Rs14,Rq8,Rr5),(Rs14,Rq8,Rr6),(Rs14,Rq8,Rr7),(Rs14,Rq8,Rr8),(Rs14,Rq8,Rr9),(Rs14,Rq8,Rr10),(Rs14,Rq8,Rr11),(Rs14,Rq8,Rr12),(Rs14,Rq8,Rr13),(Rs14,Rq8,Rr14),(Rs14,Rq8,Rr15),(Rs14,Rq8,Rr16),(Rs14,Rq8,Rr17),(Rs14,Rq8,Rr18),(Rs14,Rq8,Rr19),(Rs14,Rq8,Rr20),(Rs15,Rq1,Rr1),(Rs15,Rq1,Rr2),(Rs15,Rq1,Rr3),(Rs15,Rq1,Rr4),(Rs15,Rq1,Rr5),(Rs15,Rq1,Rr6),(Rs15,Rq1,Rr7),(Rs15,Rq1,Rr8),(Rs15,Rq1,Rr9),(Rs15,Rq1,Rr10),(Rs15,Rq1,Rr11),(Rs15,Rq1,Rr12),(Rs15,Rq1,Rr13),(Rs15,Rq1,Rr14),(Rs15,Rq1,Rr15),(Rs15,Rq1,Rr16),(Rs15,Rq1,Rr17),(Rs15,Rq1,Rr18),(Rs15,Rq1,Rr19),(Rs15,Rq1,Rr20),(Rs15,Rq2,Rr1),(Rs15,Rq2,Rr2),(Rs15,Rq2,Rr3),(Rs15,Rq2,Rr4),(Rs15,Rq2,Rr5),(Rs15,Rq2,Rr6),(Rs15,Rq2,Rr7),(Rs15,Rq2,Rr8),(Rs15,Rq2,Rr9),(Rs15,Rq2,Rr10),(Rs15,Rq2,Rr11),(Rs15,Rq2,Rr12),(Rs15,Rq2,Rr13),(Rs15,Rq2,Rr14),(Rs15,Rq2,Rr15),(Rs15,Rq2,Rr16),(Rs15,Rq2,Rr17),(Rs15,Rq2,Rr18),(Rs15,Rq2,Rr19),(Rs15,Rq2,Rr20),(Rs15,Rq3,Rr1),(Rs15,Rq3,Rr2),(Rs15,Rq3,Rr3),(Rs15,Rq3,Rr4),(Rs15,Rq3,Rr5),(Rs15,Rq3,Rr6),(Rs15,Rq3,Rr7),(Rs15,Rq3,Rr8),(Rs15,Rq3,Rr9),(Rs15,Rq3,Rr10),(Rs15,Rq3,Rr11),(Rs15,Rq3,Rr12),(Rs15,Rq3,Rr13),(Rs15,Rq3,Rr14),(Rs15,Rq3,Rr15),(Rs15,Rq3,Rr16),(Rs15,Rq3,Rr17),(Rs15,Rq3,Rr18),(Rs15,Rq3,Rr19),(Rs15,Rq3,Rr20),(Rs15,Rq4,Rr1),(Rs15,Rq4,Rr2),(Rs15,Rq4,Rr3),(Rs15,Rq4,Rr4),(Rs15,Rq4,Rr5),(Rs15,Rq4,Rr6),(Rs15,Rq4,Rr7),(Rs15,Rq4,Rr8),(Rs15,Rq4,Rr9),(Rs15,Rq4,Rr10),(Rs15,Rq4,Rr11),(Rs15,Rq4,Rr12),(Rs15,Rq4,Rr13),(Rs15,Rq4,Rr14),(Rs15,Rq4,Rr15),(Rs15,Rq4,Rr16),(Rs15,Rq4,Rr17),(Rs15,Rq4,Rr18),(Rs15,Rq4,Rr19),(Rs15,Rq4,Rr20),(Rs15,Rq5,Rr1),(Rs15,Rq5,Rr2),(Rs15,Rq5,Rr3),(Rs15,Rq5,Rr4),(Rs15,Rq5,Rr5),(Rs15,Rq5,Rr6),(Rs15,Rq5,Rr7),(Rs15,Rq5,Rr8),(Rs15,Rq5,Rr9),(Rs15,Rq5,Rr10),(Rs15,Rq5,Rr11),(Rs15,Rq5,Rr12),(Rs15,Rq5,Rr13),(Rs15,Rq5,Rr14),(Rs15,Rq5,Rr15),(Rs15,Rq5,Rr16),(Rs15,Rq5,Rr17),(Rs15,Rq5,Rr18),(Rs15,Rq5,Rr19),(Rs15,Rq5,Rr20),(Rs15,Rq6,Rr1),(Rs15,Rq6,Rr2),(Rs15,Rq6,Rr3),(Rs15,Rq6,Rr4),(Rs15,Rq6,Rr5),(Rs15,Rq6,Rr6),(Rs15,Rq6,Rr7),(Rs15,Rq6,Rr8),(Rs15,Rq6,Rr9),(Rs15,Rq6,Rr10),(Rs15,Rq6,Rr11),(Rs15,Rq6,Rr12),(Rs15,Rq6,Rr13),(Rs15,Rq6,Rr14),(Rs15,Rq6,Rr15),(Rs15,Rq6,Rr16),(Rs15,Rq6,Rr17),(Rs15,Rq6,Rr18),(Rs15,Rq6,Rr19),(Rs15,Rq6,Rr20),(Rs15,Rq7,Rr1),(Rs15,Rq7,Rr2),(Rs15,Rq7,Rr3),(Rs15,Rq7,Rr4),(Rs15,Rq7,Rr5),(Rs15,Rq7,Rr6),(Rs15,Rq7,Rr7),(Rs15,Rq7,Rr8),(Rs15,Rq7,Rr9),(Rs15,Rq7,Rr10),(Rs15,Rq7,Rr11),(Rs15,Rq7,Rr12),(Rs15,Rq7,Rr13),(Rs15,Rq7,Rr14),(Rs15,Rq7,Rr15),(Rs15,Rq7,Rr16),(Rs15,Rq7,Rr17),(Rs15,Rq7,Rr18),(Rs15,Rq7,Rr19),(Rs15,Rq7,Rr20),(Rs15,Rq8,Rr1),(Rs15,Rq8,Rr2),(Rs15,Rq8,Rr3),(Rs15,Rq8,Rr4),(Rs15,Rq8,Rr5),(Rs15,Rq8,Rr6),(Rs15,Rq8,Rr7),(Rs15,Rq8,Rr8),(Rs15,Rq8,Rr9),(Rs15,Rq8,Rr10),(Rs15,Rq8,Rr11),(Rs15,Rq8,Rr12),(Rs15,Rq8,Rr13),(Rs15,Rq8,Rr14),(Rs15,Rq8,Rr15),(Rs15,Rq8,Rr16),(Rs15,Rq8,Rr17),(Rs15,Rq8,Rr18),(Rs15,Rq8,Rr19),(Rs15,Rq8,Rr20)。

【０１３９】

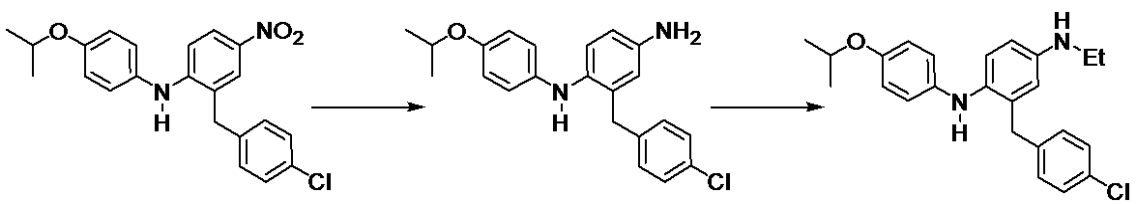
以下に実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、各略号は本明細書中、以下に示す意味を有する。

Ｍｅ：メチル
Ｅｔ：エチル
Ｂｕ：ブチル
Ａｃ：アセチル
ＴＭＳ：テトラメチルシラン
ＴＭＳ-Ｃｌ：トリメチルシリルクロライド
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン
ＮＭＰ：Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＨＯＡｔ：１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール
ＨＡＴＵ：ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム
ＰｙＢＯＰ：ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
ｒｔ：室温
【実施例１】
【０１４０】
1-(4-クロロベンジル)-3-エチルアミノ-6-(4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼンの調製（Ｉ－０７１）
【化１２０】



3-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン(1.0 g, 4.6 mmol)およびＤＭＳＯ(5 mL)の混合液に、炭酸カリウム(1.01 mg, 7.3 mmol)および4-イソプロポキシアニリン(1.03 g, 6.8 mmol)を加え、100℃で0.5時間攪拌した。反応液に水(20 mL)に加え、酢酸エチル(30 mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(20 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで固体化して3-ブロモ-4-(4-イソプロポキシフェニルアミノ）-1-ニトロベンゼン(0.55 g, 収率: 35%）を橙色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.61 (1H, sept, J= 6.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.4 Hz), 8.34 (2H, d, J = 2.4 Hz).
3-ブロモ-4-(4-イソプロポキシフェニルアミノ）-1-ニトロベンゼン(0.38 g, 1.0 mmol)およびＴＨＦ(1 mL) の混合液に、4-クロロベンジル亜鉛クロリド(0.5 mol/L THF溶液, 3.28 mL, 1.6 mmol)、トリフェニルホスフィン(29 mg, 0.11 mmol)および酢酸パラジウム(II)(12.3 mg, 0.06 mmol)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、1-(4-クロロベンジル)-3-ニトロ-6-(4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼン(235 mg, 収率: 54%）を淡褐色アモルファスとして得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, d, J = 5.7 Hz), 4.07 (2H, s), 4.59 (1H, sept, J= 6.0 Hz), 6.82 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m) 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 9.3 Hz), 8.22 (1H,s).
【化１２１】



1-(4-クロロベンジル)-3-ニトロ-6-(4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼン(0.22 g, 0.55 mmol)、エタノール(2 mL)および酢酸エチル(2 mL)の混合液に、塩化スズ水和物(375 mg, 1.7 mmol)を加え、加熱還流下で3時間攪拌した。反応液に氷冷下で2mol/L 水酸

化ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)および飽和食塩水(50 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、得られた目的物をジエチルエーテルとヘキサンで粉末化させ、1-(4-クロロベンジル)-3-アミノ-6-(4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼン(93 mg, 収率: 46%）を褐色粉末として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.18 (6H, d, J = 6.3 Hz), 3.72 (2H, s), 4.32 (1H, sept, J= 6.0 Hz), 4.80 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.38 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.4 Hz), 6.40-6.50 (2H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

1-(4-クロロベンジル)-3-アミノ-6-(4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼン(62 mg, 0.17 mmol)およびＴＨＦ(2 mL)の混合液に無水トリフルオロ酢酸(0.029 mL, 0.2 mmol)を氷冷下でゆっくり加え、０℃で１時間攪拌した。反応液にカリウムt-ブトキシド(48 mg, 0.41 mmol)およびヨウ化エチル(0.016 mL, 0.2 mmol)を加え、55℃で６時間攪拌した。さらに2mol/L 水酸化ナトリウム溶液(0.1 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(30 mL)に加え、酢酸エチル(30 mL×２)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(30 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-3-エチルアミノ-6-(4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼン(35 mg, 収率: 52%）を淡黄色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.11 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.19 (6H, d, J = 5.7 Hz), 2.93 (2H, m), 3.76 (2H, br.s), 4.33 (1H, sept, J= 6.0 Hz), 5.2-5.4 (1H, m), 6.20-6.57 (4H, m), 6.58-6.78 (3H, m), 6.78-6.90 (1H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.21-7.28 (2H, m).

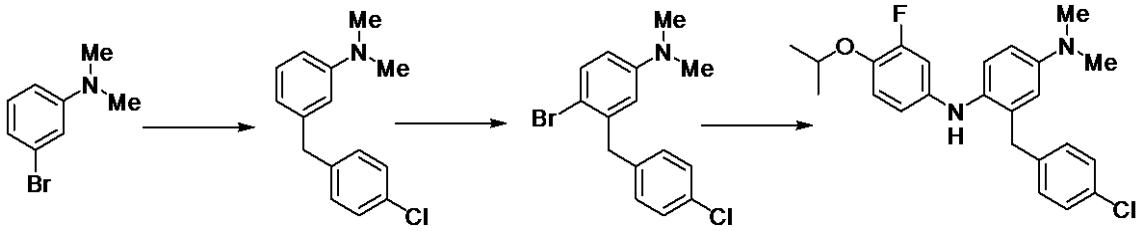
.

【実施例２】

【０１４１】

1-(4-クロロベンジル)-3-ジメチルアミノ-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼンの調製（Ｉ－１２３）

【化１２２】

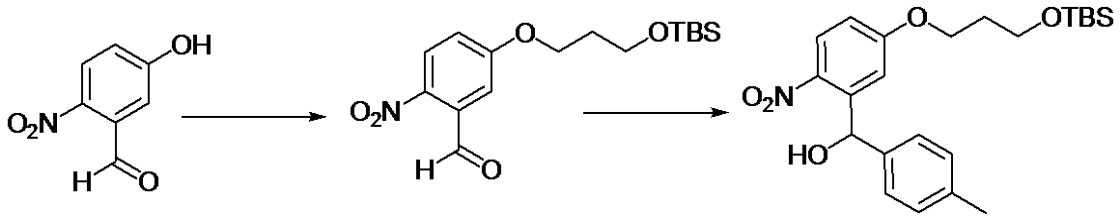


3-ブロモ-1-ジメチルアミノベンゼン(0.3 g, 1.5 mmol)およびＴＨＦ(3 mL)の混合液に、4-クロロベンジル亜鉛クロリド(0.5 M THF溶液, 6 mL, 3 mmol)、トリフェニルホスフィン(39.3 mg, 0.15 mmol)および酢酸パラジウム(II)(17 mg, 0.08 mmol)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に水(200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(100 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-3-ジメチルアミノベンゼン(0.32 g, 収率: 87%）を無色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 2.89 (6H, s), 3.87 (2H, s), 6.48-6.59 (4H, m), 7.08-7.22 (4H, m).

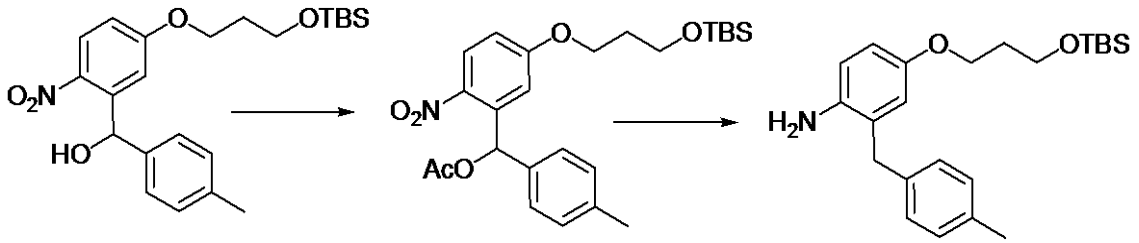
1-(4-クロロベンジル)-3-ジメチルアミノベンゼン(120 mg, 0.5 mmol)およびジクロロメタン(3 mL)の混合液に、N-ブロモこはく酸イミド(104 mg, 0.6 mmol)を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、6-ブロモ-1-(4-クロロベンジル)-3-ジメチルアミノベンゼン（75.6 mg，収率：48％）を無色油状物として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：2.88（6H，s），4.02（2H，s），6.47-6.49（2H，m），7.11（2H，m），7.24（2H，m），7.35（1H，m）.
6-ブロモ-1-(4-クロロベンジル)-3-ジメチルアミノベンゼン(67.4 mg，0.21 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(38.6 mg，0.23 mmol)，2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル(9.7 mg，0.02 mmol)、炭酸セシウム(101 mg，0.31 mmol)およびジオキサン(3 mL)の混合液を窒素置換した後に、ビス(ジベンジリデンアセトン）パラジウム(0)（9.5 mg，0.01 mmol)を加え、100℃で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-3-ジメチルアミノ-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼン(59 mg，収率：69％）を黄色固体として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：1.34(6H，d，J=6.2 Hz)，2.96（6H，s），3.88（2H，s），4.32（1H，hept，J=6.2 Hz)，4.09（1H，br.s)，6.27（1H，m)，6.35（1H，dd，J=12.9，2.7 Hz)，6.66（2H，m)，6.82（1H，t，J=8.7 Hz)，7.07-7.13（3H，m)，7.26（2H，m).
【実施例３】
【０１４２】
1-(4-クロロベンジル)-3-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼンの調製（Ｉ－０７６）
【化１２３】



5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(3.0 g，18 mmol)およびＤＭＦ(10 mL)の混合液に、炭酸カリウム(3.23 g，23.3 mmol)および(3-ブロモプロポキシ(t-ブチル)ジメチルシラン(5.56 g，21.5 mmol)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水(200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-[3-(t-ブチルジメチルシラノオキシ)プロピルオキシ]-2-ニトロベンズアルデヒド（3.0 g，収率：49％）を淡黄色油状物として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / DMSO-d6)：0.00（6H，s)，0.83（9H，s)，1.92（2H，q，J = 5.7 Hz ），3.73（2H，t，J = 5.7 Hz)，4.21（2H，t，J = 5.7 Hz)，7.22（1H，d，J = 2.7 Hz)，7.33（1H，d，J = 2.7 Hz，9.0 Hz)，8.16（1H，d，J = 9.0 Hz)，10.25（1H，s).
5-[3-(t-ブチルジメチルシラノオキシ)プロピルオキシ]-2-ニトロベンズアルデヒド(1.7 g，5 mmol)およびＴＨＦ(18 mL)の混合液に氷冷下で、4-メチルフェニルマグネシウムブロミド(1 mol/L THF溶液，5.26 mL，5.26 mmol)を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液に水(200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-[3-(t-ブチル)ジメチルシラノオキシプロピルオキシ]-2-ニトロ-1-(4-メチルフェニル-1-ヒドロキシメチル）ベンゼン(1.19 g，収率：55％）を淡黄色油状物として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / DMSO-d6)：0.00（6H，s)，0.84（9H，s)，1.92（2H，q，J = 6.3 Hz ），2.24（3H，s)，3.75（2H，t，J = 6.3 Hz)，4.16（2H，dt，J = 1.2 Hz，6.3 Hz)，6.12（1H，s)，6.30（1H，s)，7.03（1H，dd，J = 2.7 Hz，9.0 Hz)，7.07（4H，s)，7.37（1H，d，J = 2.7 Hz)，7.98（1H，d，J = 9.0 Hz).

【化１２４】

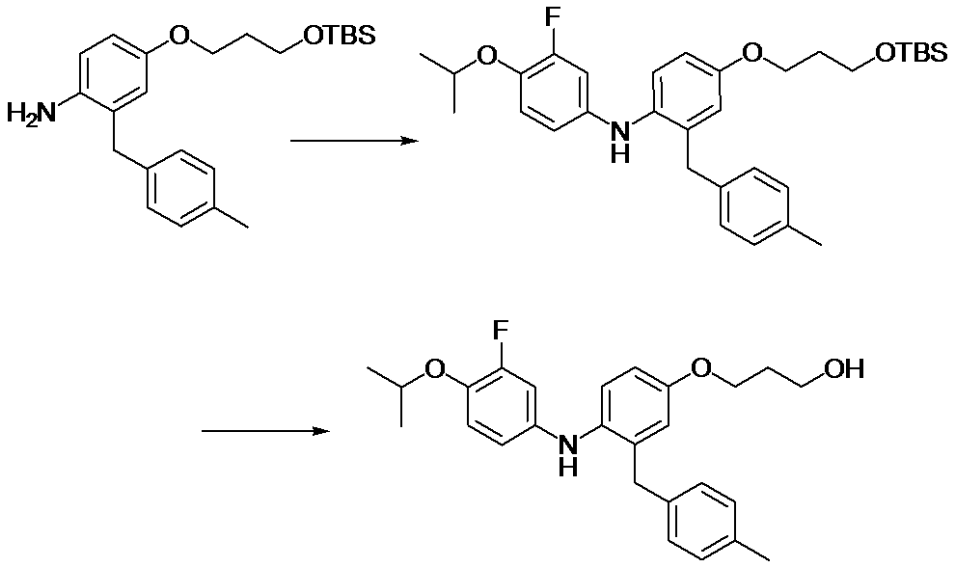


5-[3-(t-ブチル)ジメチルシラノオキシプロピルオキシ]-2-ニトロ-1-(4-メチルフェニル-1-ヒドロキシメチル）ベンゼン(156 mg, 0.36 mmol)およびピリジン(1.5 mL)の混合液に、無水酢酸(0.068 mL, 0.72 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(0.44 mg, 0.004 mmol)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、2mol/L 塩酸水(30 mL×2)および飽和食塩水(50 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた5-[3-(t-ブチル)ジメチルシラノオキシプロピルオキシ]-2-ニトロ-1-(4-メチルフェニル-1-アセトキシメチル）ベンゼンの粗製物を得た。

得られた粗製物およびメタノール(2 mL)の混合液に、10%Pd/C(34 mg)を加え水素添加を行った。不溶物を濾過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、2-アミノ-5-[3-(t-ブチル)ジメチルシラノオキシプロピルオキシ]-1-(4-メチルベンジル）ベンゼン(54 mg, 収率: 44%）を淡黄色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-D6): 0.00 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.79 (2H, q, J = 6.3 Hz), 2.25 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.69 (2H, s), 3.82 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.37 (2H,s), 6.42 (1H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 7.07 (4H, s).

【化１２５】



2-アミノ-5-[3-(t-ブチル)ジメチルシラノオキシプロピルオキシ]-1-(4-メチルベンジル）ベンゼン(54 mg, 0.14 mmol)、4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソプロポキシベンゼン(32.6 mg, 0.14 mmol)、ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル(3.3 mg, 0.007 mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(28.3 mg, 0.29 mmol)およびトルエン(2 mL)の混合液を窒素置換した後に、酢酸パラジウム(II)(1.6 mg, 0.007 mmol)を加え、100℃で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-3-[3-(t-ブチル)ジメチルシラノオキシプロピルオキシ]-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼン(69 mg, 収率: 92%）を褐色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 0.00(6H, s), 0.84 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.84 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.22 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.80 (2H,

s), 3.92 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.27 (1H, q, J = 6.0 Hz), 6.32-6.42 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 6.84-6.94 (1H, m), 6.97-7.08 (5H, m), 7.25 (1H, s).

1-(4-クロロベンジル)-3-[3-(t-ブチル)ジメチルシラノオキシプロピルオキシ]-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼン (65 mg, 0.12 mmol)、酢酸(0.007 mL, 0.12 mmol)およびＴＨＦ(2 mL)の混合液に、テトラブチルアンモニウムフロリド(152 mg, 0.29 mmol)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水(20 mL) に加え、酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(20 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-3-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ）ベンゼン(40 mg, 収率: 78%）を褐色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.21 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.80 (2H, q, J = 6.3 Hz), 2.22 (3H, s), 3.51 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 11.4 Hz), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.27 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.50 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.30-6.42 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz), 6.84-6.93 (1H, m), 6.95-7.08 (5H, m), 7.24 (1H, s).

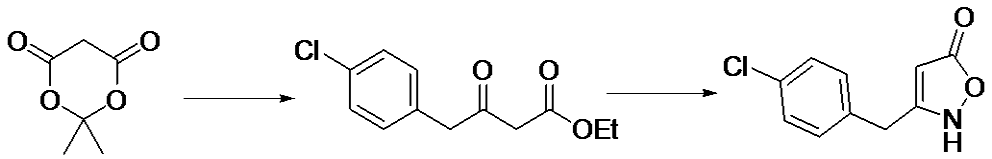
.

【実施例４】

【０１４３】

3-(4-クロロベンジル)イソオキサゾール-5-オンの調製

【化１２６】



2,2-ジメチル-1,3-ジオキシラン-4,6-ジオン(17.33 g, 120 mmol)、ピリジン(21.4 mL, 264 mmol)およびジクロロメタン(150 mL)の混合液に、氷冷下で2-(4-クロロフェニル)アセチルクロリド(25 g,132 mmol)のジクロロメタン(150 mL)溶液を20分間にわたって滴下後、室温で2時間攪拌した。反応液に2mol/L塩酸(700 mL) に加え、ジクロロメタン(500 mL)で抽出した。抽出液を水(300 mL×３)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にエタノール(200 mL)を加え、加熱還流下で６時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、エチル 4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノエート(13.62 g, 収率: 47%）を淡橙色アモルファスとして得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.46 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m).

エチル 4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノエート(13.62 g, 56.6 mmol)、炭酸水素ナトリウム(9.51 g, 113 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(4.33 g, 62.3 mmol)およびエタノール(56 mL)の混合液を加熱還流下で２時間攪拌した. 反応液を減圧濃縮して、得られた残渣に飽和食塩水(200 mL)および２mol/L塩酸(28.3 mL)を加えた。析出した固体をろ取後、70℃で減圧乾燥して、3-(4-クロロベンジル)イソオキサゾール-5-オン (11.69 g, 収率: 99%）を黄色固体として得た。

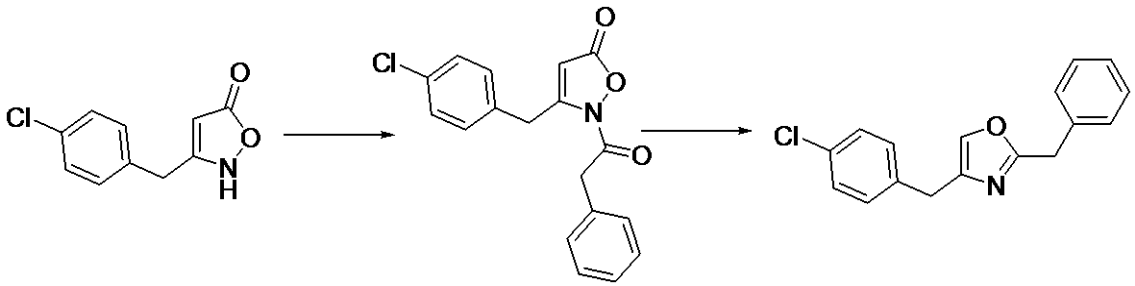
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 3.76 (2H, s), 6.80 (1H, br.s), 7.13-7.37 (5H, m).

【実施例５】

【０１４４】

4-(4-クロロベンジル)-2-ベンジルオキサゾールの調製

【化１２７】



3-(4-クロロベンジル)イソオキサゾール-5-オン(3 g, 12.2 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(2.13 ml, 12.2 mmol)およびアセトニトリル(15 mL)の混合液に、氷冷下で2-フェニルアセチルクロリド(1.77 ml,、13.4 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液を5分間にわたって滴下後、加熱還流下で３時間攪拌した。反応液に水(200 mL)を加え，クロロホルム(200 mL×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、3-(4-クロロベンジル)-2-(2-フェニルアセチル)イソオキサゾール-5-オン（3.47 g, 収率: 87%）を無色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 4.04 (2H, s), 4.22 (2H, s), 5.07 (1H, s), 7.14-7.34 (9H, m).

3-(4-クロロベンジル)-2-(2-フェニルアセチル)イソオキサゾール-5-オン (1.57 g, 4.8 mmol)およびアセトン(500 mL)の溶液を窒素雰囲気下で水冷しながら、３時間光照射（高圧水銀灯照射hν(365 nm)）した。反応液を減圧濃縮して、4-(4-クロロベンジル)-2-ベンジルオキサゾール (1.37 g, 収率: 100%）を褐色油状物として得た。

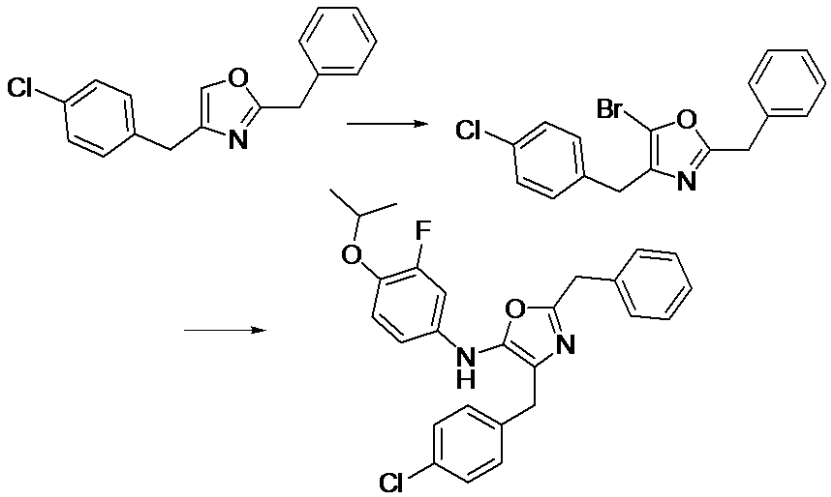
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 3.80 (2H, s), 4.07 (2H, s), 7.16-7.29 (10H, m).

【実施例６】

【０１４５】

4-(4-クロロベンジル)-2-ベンジル-5-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ）オキサゾール（Ｉ－０７０）の調製

【化１２８】



4-(4-クロロベンジル)-2-ベンジルオキサゾール(623 mg, 2.2 mmol)、クロロホルム(6 mL)の混合液に、Ｎ-ブロモこはく酸イミド(430 mg, 2.4 mmol)を加え、室温で１時間攪拌、さらに加熱還流下で0.5時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-2-ベンジルオキサゾール (438 mg, 収率: 55%）を黄色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 3.74 (2H, s), 4.04 (2H, s), 7.17-7.31 (9H, m).

5-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-2-ベンジルオキサゾール(58 mg, 0.16 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(32.4 mg, 0.19 mmol)およびＤＭＦ(1 mL)の混合液に、

炭酸カリウム(44 mg, 0.32 mmol)を加え、室温で２時間撹拌した。氷水(200 mL)を加え、酢酸エチル(300 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）および薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-2-ベンジル-5-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ）オキサゾール(2.2 mg, 収率: 3%）を淡黄色油状物として得た。

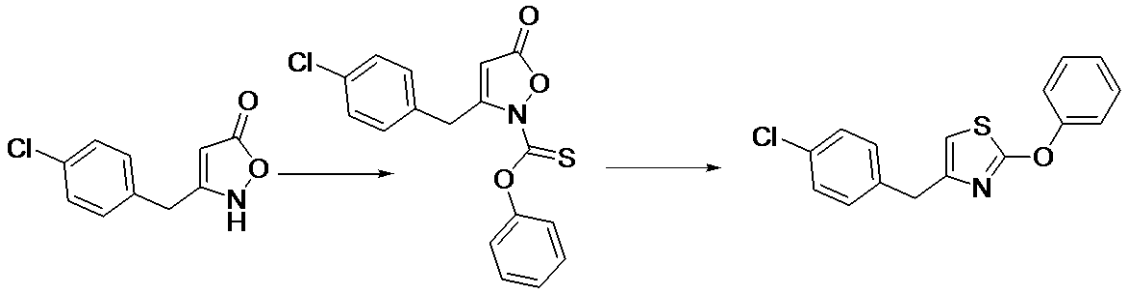
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.27 (6H, d, J=6.3 Hz), 3.82 (2H, s), 4.26 (1H, hept, J=6.3 Hz), 4.77 (1H, m), 5.54 (1H, m), 6.29-6.40 (2H, m), 6.78 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.13-7.47 (10H, m).

【実施例７】

【０１４６】

4-(4-クロロベンジル)-2-フェノキシチアゾールの調製

【化１２９】



3-(4-クロロベンジル)イソオキサゾール-5-オン(1.12 g, 4.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(2.38 ml, 13.6 mmol)およびトルエン(20 mL) の混合液に、氷冷下でフェノキシチオカルボニルクロリド(1.88 ml, 13.6 mmol)のトルエン(3 mL)溶液を5分間にわたって滴下後、室温で３時間攪拌した。反応液に水(200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、3-(4-クロロベンジル)-2-(フェノキシチオカルボニル)イソオキサゾール-5-オン(2.36 g, 酢酸エチル含有）を無色油状物として得た.

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 4.42 (2H, s), 5.21 (1H, t, J=1.1 Hz), 7.01-7.47 (9H, m).

3-(4-クロロベンジル)-2-(フェノキシチオカルボニル)イソオキサゾール-5-オン(1.11 g, 3.2 mmol相当)およびアセトン(500 mL)の溶液を窒素雰囲気下で、水冷下３時間光照射（高圧水銀灯照射hν(365 nm)）した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-2-フェノキシチアゾール(707 mg, 収率: 73%）を黄色油状物として得た。

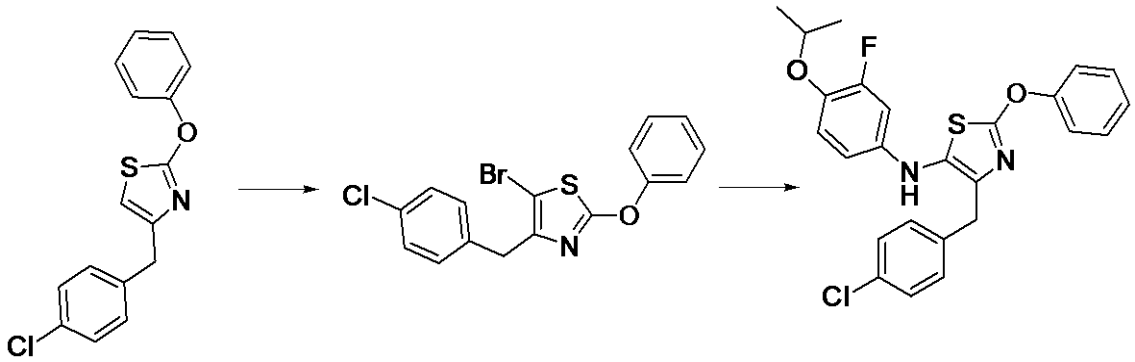
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 3.92 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.20-7.30 (7H, m), 7.38-7.43 (2H, m).

【実施例８】

【０１４７】

4-(4-クロロベンジル)-2-フェノキシ-5-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ）チアゾール（Ｉ－０６９）の調製

【化１３０】



4-(4-クロロベンジル)-2-フェノキシチアゾール(679 mg, 2.25 mmol)およびクロロホルム(6 mL)の混合液に、N-ブロモこはく酸イミド(441 mg, 2.48 mmol)を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-2-フェノキシチアゾール (834 mg, 収率: 97%）を黄色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 3.90 (2H, s), 7.21-7.29 (7H, m), 7.37-7.43 (2H, m).

5-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-2-フェノキシチアゾール(194 mg, 0.51 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(103 mg, 0.61 mmol)およびＤＭＦ(1 mL)の混合液に60%水素化ナトリウム(24.5 mg, 0.61 mmol)を加え、８０℃で１時間撹拌した。反応液に氷水(200 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(2 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し，無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）と逆相ＨＰＬＣで精製して、4-(4-クロロベンジル)-2-フェノキシ-5-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ）チアゾール (18.3 mg, 収率: 8%）を黄色油状物として得た。

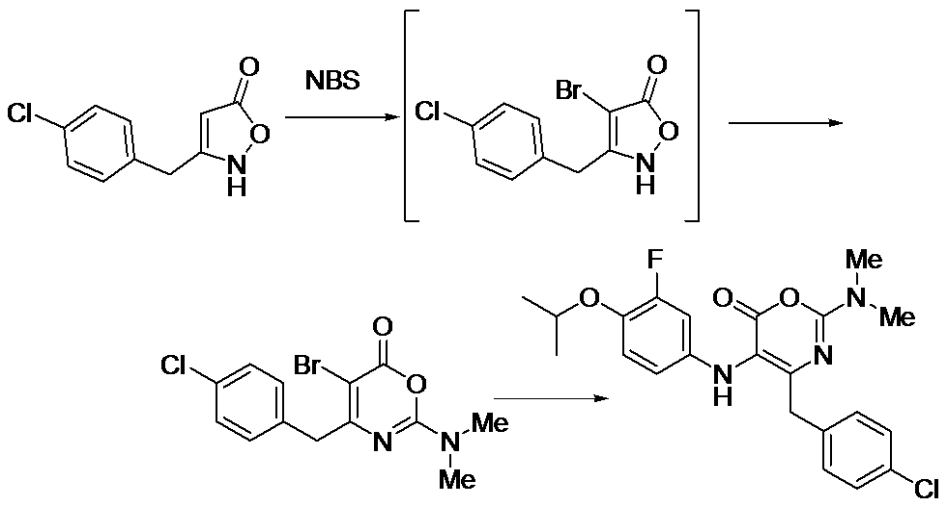
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.27 (6H, d, J=6.1 Hz), 4.25 (1H, hept, J=6.1 Hz), 4.53 (1H, br.s), 5.33 (1H, s), 6.24 (1H, dd, J=8.5, 2.7 Hz), 6.32 (1H, dd, J=13.0, 2.7 Hz), 6.46 (1H, s), 6.78 (1H, t, J= 8.8 Hz), 7.24-7.44 (9H, m).

【実施例９】

【０１４８】

4-(4-クロロベンジル)-2-ジメチルアミノ-5-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6H-1,3-オキサジン-6-オン（Ｉ－０６２）の調製

【化１３１】



3-(4-クロロベンジル)イソオキサゾール-5-オン(500 mg, 2.0 mmol)およびクロロホルム(3 mL)の混合液に、N-ブロモこはく酸イミド(361 mg, 2.0 mmol)を加え、室温で２時間撹拌した。反応液にＤＭＦ(0.47 ml, 6.1 mmol)およびオキシ塩化リン(0.565 ml, 6.1

mmol)を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を水(200 mL)に加え、クロロホルム(200 mL×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-2-ジメチルアミノ-5-ブロモ-6H-1,3-オキサジン-6-オン(283 mg, 収率: 41%）を黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 3.00 (6H, d, J=3.7 Hz), 3.88 (2H, s), 7.25-7.28 (4H, m).

4-(4-クロロベンジル)-2-ジメチルアミノ-5-ブロモ-6H-1,3-オキサジン-6-オン (173 mg, 0.5 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(170 mg, 1.0 mmol)およびジオキサン(5 mL)の混合液に、リン酸カリウム(213 mg, 1.0 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、160℃で45分間攪拌した。反応液を水(200 mL) に加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）と薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-2-ジメチルアミノ-5-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6H-1,3-オキサジン-6-オン(2.8 mg, 収率: 1.3%）を黄色アモルファスとして得た。

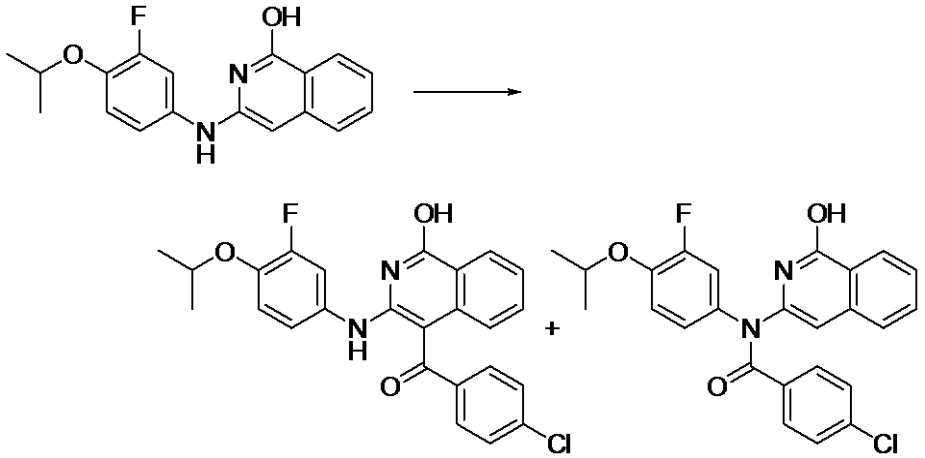
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.35 (6H, d, J=6.1 Hz), 3.14 (6H, s), 4.11 (2H, s), 4.44 (1H, hept, 6.1 Hz), 6.89-6.98 (3H, m), 7.22-7.36 (5H, m).

【実施例１０】

【０１４９】

4-(4-クロロベンゾイル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ヒドロキシイソキノリン（Ｉ－０８２）および3-(4-クロロベンゾイル)(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)アミノ-1-ヒドロキシイソキノリン の調製

【化１３２】



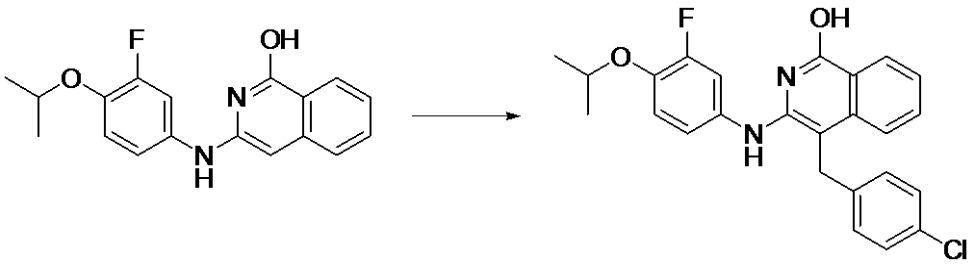
3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ヒドロキシイソキノリン(91 mg, 0.291 mmol)およびジオキサン(1.5 mL)の混合液に、4-クロロベンゾイルクロリド(457 mg, 2.8 mmol)を加え、加熱還流下で３時間攪拌した。反応液に氷水(100 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンゾイル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ヒドロキシイソキノリン (75.5 mg, 収率: 58%）を黄色固体、および3-(4-クロロベンゾイル)(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)アミノ-1-ヒドロキシイソキノリン(33.2 mg, 収率: 25%）を無色固体として得た。

4-(4-クロロベンゾイル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ヒドロキシイソキノリン

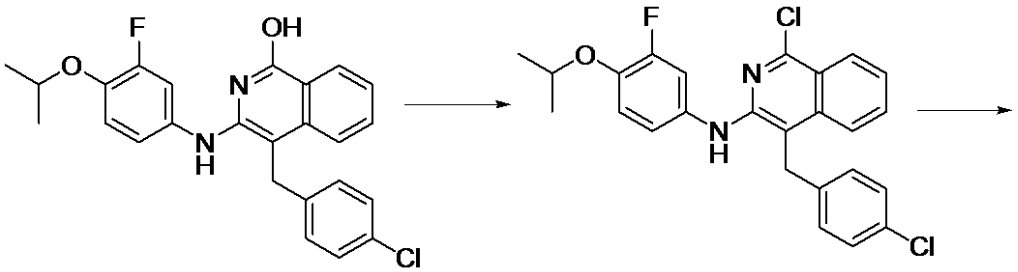
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.43 (6H, d, J=6.1 Hz), 4.60 (1H, hept, J=6.1 Hz), 6.90-7.55 (10H, m), 8.19 (1H, dd, J=7.8, 1.5 Hz), 8.37 (1H, s), 11.5 (1H, s).

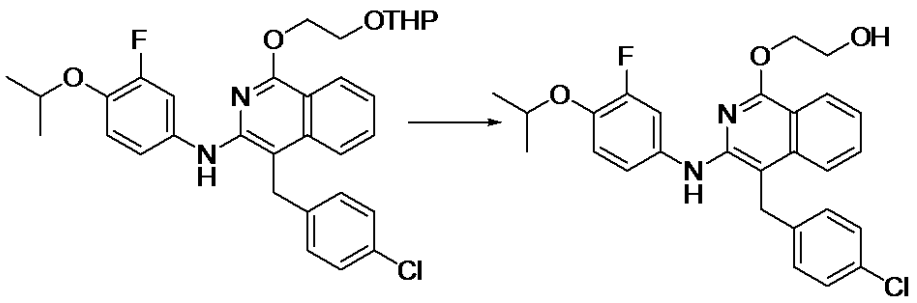
3-(4-クロロベンゾイル)(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)アミノ-1-ヒドロキシイ

ソキノリン
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.30 (6H, d, J=6.1 Hz), 4.46 (1H, hept, J=6.1 Hz), 6.27 (1H, s), 6.83-7.63 (10H, m), 8.19 (1H, d, J=7.6 Hz), 12.3 (1H, s).
【実施例１１】
【０１５０】
4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ヒドロキシイソキノリン（Ｉ－１１８） の調製
【化１３３】



3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ヒドロキシイソキノリン(0.5 g, 1.6 mmol)およびジオキサン(10 mL)の混合液に、4-クロロベンジルブロミド(1.32 mg, 6.40 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下160℃で0.5時間攪拌した。反応液に氷水(100 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ヒドロキシイソキノリン (0.41 g, 収率: 59%）を黄色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.35(6H, d, J=6.1 Hz), 4.07 (2H, s), 4.43 (1H, hept, J=6.1 Hz), 5.42 (1H, br.s), 6.63 (1H, m), 6.69 (1H, dd, J=11.3, 2.9 Hz), 6.92 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.36 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, m), 8.37 (1H, dd, J=8.1, 1.2 Hz), 8.50 (1H, brs.s).
【実施例１２】
【０１５１】
4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-(2-ヒドロキシエトキシ)イソキノリン（Ｉ－１６２）の調製
【化１３４】





4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ヒドロキシイソキノリン(200 mg, 0.46 mmol)およびオキシ塩化リン(2.127 ml, 22.89 mmol)の混合液を80℃で２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-クロロイソキノリン（160 mg, 収率: 77%）を黄色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.34 (6H, d, J=6.1 Hz), 4.29 (2H, s), 4.41 (1H, hept, J=6.1 Hz), 6.03 (1H, br.s), 6.81-6.93 (2H, m), 7.07 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J=13.3, 2.4 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.44 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.5 Hz).

4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-クロロイソキノリン(80 mg, 0.18 mmol)、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エタノール(51 mg, 0.35 mmol)およびＮＭＰ(2 mL) の混合液に、60%水素化ナトリウム(14 mg, 0.35 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下150℃で0.5時間攪拌した。反応液に氷水(100 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム(100 mL)および飽和食塩水(100 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-[2-(2-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]イソキノリン（52 mg, 収率: 53%）を黄色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.35(6H, d, J=6.1 Hz), 1.51-1.94 (6H, m), 3.54 (1H, m), 3.92 (2H, m), 4.15 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.41 (1H, hept, J=6.1 Hz), 4.65 (2H, m), 4.77 (1H, m), 5.96 (1H, br.s), 6.75 (1H, m), 6.87 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.22-7.32 (4H, m), 7.56 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.2 Hz).

4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-[2-(2-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]イソキノリン(46 mg, 0.08 mmol)およびメタノール(3 mL)の混合液にパラトルエンスルホン酸水和物(23 mg, 0.12 mmol)を加え、室温で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(100 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-(3-ヒドロキシエトキシ)イソキノリン（26 mg, 収率: 69%）を黄色固体として得た。

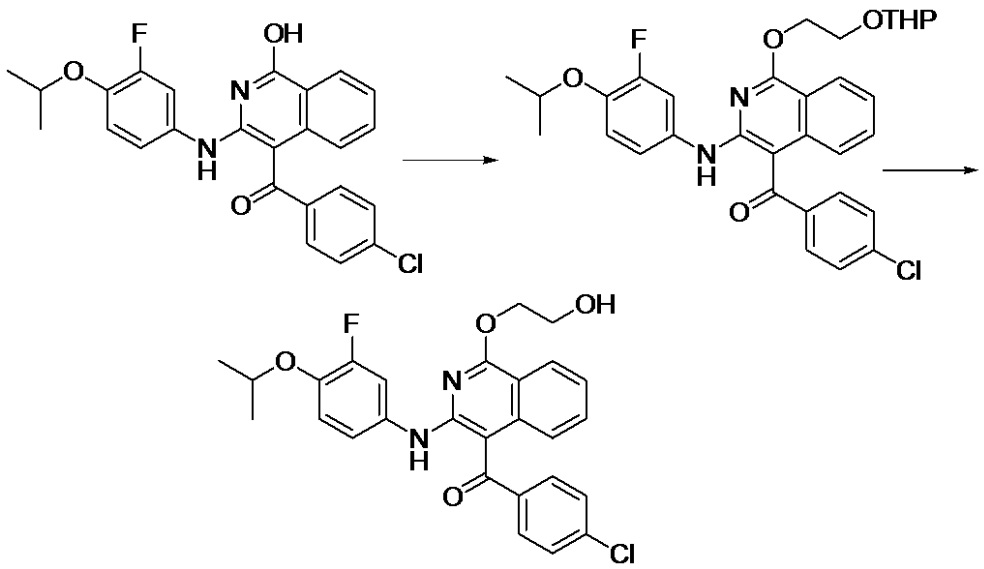
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.38(6H, d, J=6.4 Hz), 4.08 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.46 (1H, hept, J=6.4 Hz), 4.65 (2H, m), 5.96 (1H, br.s), 6.76 (1H, m), 6.92 (1H, t, J=9.2 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.24 (1H, dd, J=13.1, 2.7 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.36 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.2 Hz).

【実施例１３】

【０１５２】

4-(4-クロロベンゾイル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-(2-ヒドロキシエトキシ)イソキノリン（Ｉ－１１０）の調製

【化１３５】



4-(4-クロロベンゾイル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ヒドロキシイソキノリン(37 mg, 0.08 mmol)、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エタノール(14.40 mg, 0.098 mmol)、トリフェニルホスフィン(25.8 mg, 0.1 mmol)およびジオキサン(2 mL)の混合液に、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート(23 mg, 0.1 mmol)を氷冷下で加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンゾイル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-[2-(2-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]イソキノリン (36 mg, 収率: 76%）を黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=6.1 Hz), 1.51-1.87 (6H, m), 3.55 (1H, m), 3.88-3.96 (2H, m), 4.17 (1H, m), 4.49 (1H, hept, J=6.1 Hz), 4.68-4.79 (3H, m), 6.92-7.70 (10H, m), 8.13 (1H, m), 10.9 (1H, s).

4-(4-クロロベンゾイル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-[2-(2-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]イソキノリン(31.4 mg, 0.054 mmol)、ＴＨＦ(1.5 mL)およびメタノール(3 mL)の混合液に、パラトルエンスルホン酸水和物(15.5 mg, 0.08 mmol)を加え、室温で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(100 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。4-(4-クロロベンゾイル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-(3-ヒドロキシエトキシ)イソキノリン(25.5 mg, 収率: 95%）を黄色固体として得た。

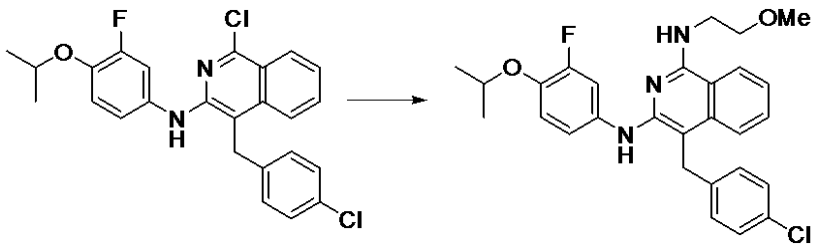
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=6.1 Hz),2.02 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.07-4.14 (2H, m), 4.50 (1H, hept, J=6.1 Hz), 4.76-4.71 (2H, m), 6.93-7.64 (10H, m), 8.13 (1H, m), 10.8 (1H,s).

【実施例１４】

【０１５３】

4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-(2-メトキシエチルアミノ)イソキノリン（Ｉ－１６０）の調製

【化１３６】



4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-クロロイソキノリン(80 mg, 0.18 mmol)、2-メトキシエチルアミン(15.8 mg, 0.21 mmol)、t-ブトキシナトリウム(51 mg, 0.53 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(15.3 mg, 0.026 mmol)およびジオキサン(3 mL)の混合液を窒素置換した後に、酢酸パラジウム（ＩＩ）(3.9 mg, 0.018 mmol)を加え、加熱還流下で１時間攪拌した。反応液に氷水(100 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL) を加え、酢酸エチル(100 mL) で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム(100 mL)および飽和食塩水(100 mL)で水洗し，無水硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-(2-メトキシエチルアミノ)イソキノリン(16.5 mg, 収率: 19%）を黄色油状物として得た。

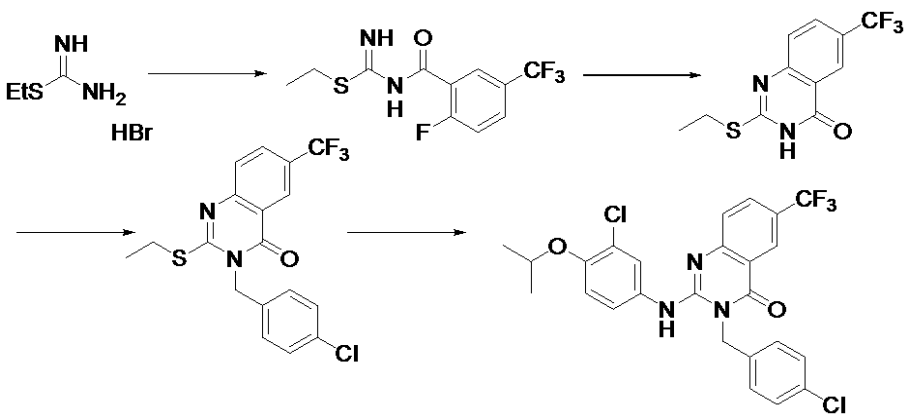
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.34(6H, d, J=6.1 Hz), 3.48 (3H, s), 3.60 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.17 (2H, m), 4.39 (1H, hept, J=6.1 Hz), 5.70 (1H, t, J=5.2 Hz), 5.94 (1H, s), 6.72 (1H, m), 6.86 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, m), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J=13.9, 2.4 Hz), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.4 Hz).

【実施例１５】

【０１５４】

3-(4-クロロベンジル)-2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン（Ｉ－２１１）の調製

【化１３７】



S-エチルチオウレア臭化水素酸塩(0.817 g, 4.41 mmol)、トリエチルアミン(0.447 g, 4.41 mmol)およびジクロロメタン(15 mL)の混合液に、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイル クロリド(0.67 ml、 4.4 mmol)を氷冷下で加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、N-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)-S-エチルチオウレア (1.21 g, 収率: 93%）を白色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.42 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.19 (2H, q, J=7.3 Hz), 7.21 (1H, m), 7.69 (1H, m), 8.42 (1H, dd, J=6.9, 2.4 Hz).

N-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)-S-エチルチオウレア (300 mg, 1.02 mmol)およびＮＭＰ(1.5 mL)の混合液をマイクロウェーブ照射下170℃で0.5時間攪拌した

。反応液を水(200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、2-エチルチオ-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン（238 mg，収率：85％）を白色固体として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：1.47（3H，t，J=7.5 Hz），3.33（2H，q，J=7.5 Hz），7.68（1H，d，J=8.5 Hz），7.90（1H，dd，J=8.6，1.7 Hz），8.50（1H，s），10.1（1H，br.s）.

2-エチルチオ-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン(202 mg，0.74 mmol)、4-クロロベンジルブロミド(227 mg，1.11 mmol)およびアセトニトリル(4 mL)の混合液に、炭酸カリウム(305 mg，2.2 mmol)を加え、加熱還流下で１時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、3-(4-クロロベンジル)-2-エチルチオ-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン（196 mg，収率：67％）を白色固体として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：1.43（3H，t，J=7.6 Hz），3.30（2H，q，J=7.5 Hz），5.34（2H，s），7.28-7.34（4H，m），7.65（1H，d，J=8.7 Hz），7.89（1H，dd，J=8.7，2.0 Hz），8.52（1H，m）.

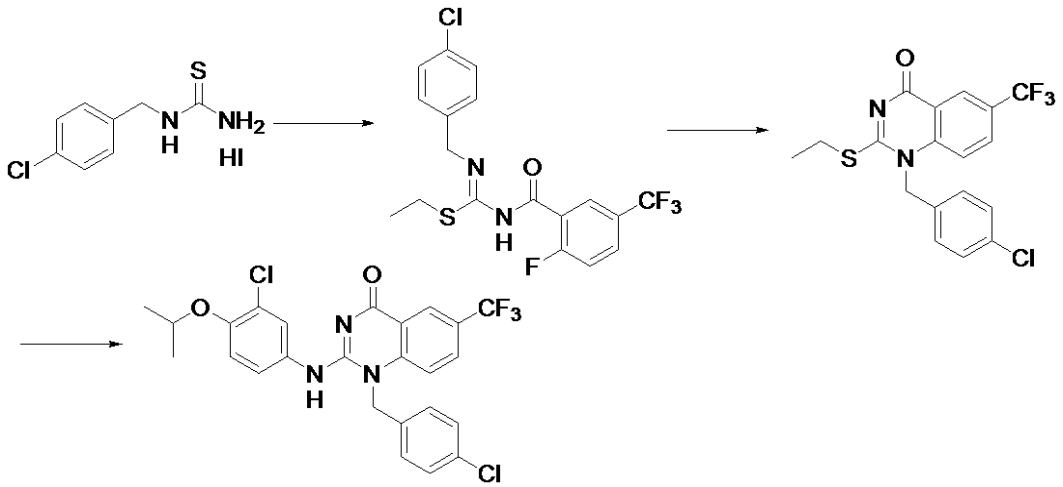
3-(4-クロロベンジル)-2-エチルチオ-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン(80 mg，0.2 mmol)、3-クロロ-4-イソプロポキシアニリン（448 mg，2.4 mmol)、酢酸(1.5 mL)およびＮＭＰ(1.5 mL)の混合液を、マイクロウェーブ照射下150℃で１時間攪拌した。反応液を水(200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム(200 mL)および飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、3-(4-クロロベンジル)-2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン（57 mg，収率：54％）を淡褐色アモルファスとして得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：1.37(6H，d，J=6.1 Hz），4.48（1H，hept，J=6.1 Hz），5.39（2H，s），6.30（1H，br.s），6.90（1H，d，J=9.0 Hz），7.08（1H，br.s），7.26-7.60（5H，m），7.78（1H，br.s），8.45（1H，br. s）.

【実施例１６】

【０１５５】

1-(4-クロロベンジル)-2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン（Ｉ－２２７）の調製

【化１３８】



N-(4-クロロベンジル)チオウレアヨウ化水素酸塩(1.57 g，4.4 mmol)、トリエチルアミン(0.61 mL，4.4 mmol)およびジクロロメタン(15 mL)の混合液に、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイル クロリド (0.67 ml，4.4 mmol)を氷冷下で加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、N-(4-クロロベンジル)-N'-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)-S-エチルチオウレア（0.58 g，収率：30％）を白色固体として得た．

1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：1.46（3H，t，J=7.6 Hz），3.29（2H，q，J=7.6 Hz），4.59（2H，s），7.22-7.41（5H，m），7.73（1H，m），8.46（1H，dd，J=6.6，2.9 Hz），11.5（1H，br.s）．

N-(4-クロロベンジル)-N'-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)-S-エチルチオウレア(540 mg，1.29 mmol)およびＮＭＰ(2.5 mL)の混合液をマイクロウェーブ照射下170℃で0.5時間攪拌した。反応液を水(200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-2-エチルチオ-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン（471 mg，収率：92％）を白色固体として得た．

1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：1.42（3H，t，J=7.5 Hz），3.37（2H，q，J=7.5 Hz），5.46（2H，s），7.12（2H，d，J=8.1 Hz），7.19（1H，d，J=8.5 Hz），7.37（2H，d，J=8.1 Hz），7.77（1H，m），8.66（1H，s）．

1-(4-クロロベンジル)-2-エチルチオ-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン(208 mg，0.52 mmol)，3-クロロ-4-イソプロポキシアニリン（290 mg，1.57 mmol)および酢酸（2 mL)の混合液を110℃で１時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン(258 mg，収率：95％）を淡紫色アモルファスとして得た。

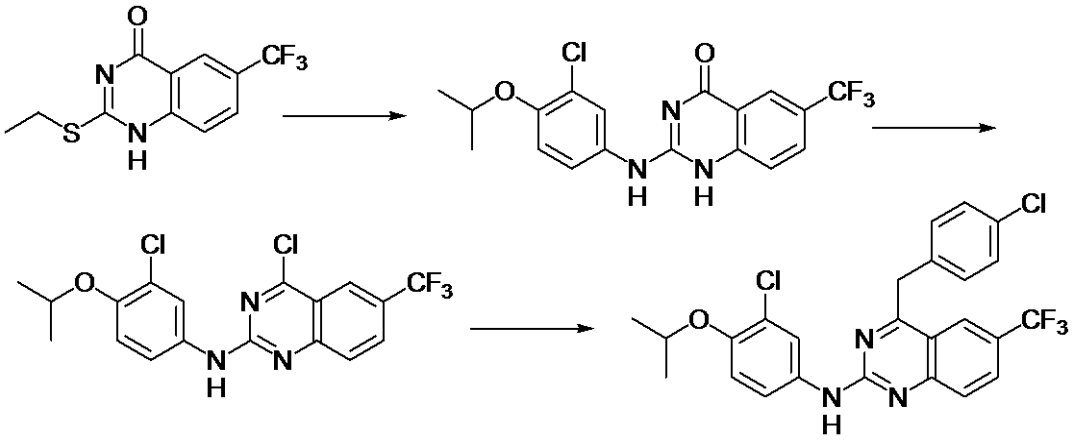
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：1.41(6H，d，J=6.1 Hz），4.51（1H，hept，J=6.1 Hz），5.41（2H，br.s），6.72（1H，dd，J=8.2，2.9 Hz），6.93-6.99（2H，m），7.07（1H，d，J=9.3 Hz），7.25（2H，d，J=8.4 Hz），7.35（2H，d，J=8.4 Hz），7.72（1H，dd，J=8.8，2.9 Hz），8.07（1H，br.s），8.37（1H，m）．

【実施例１７】

【０１５６】

4-(4-クロロベンジル)-2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルキナゾリン（Ｉ－２１０）の調製

【化１３９】



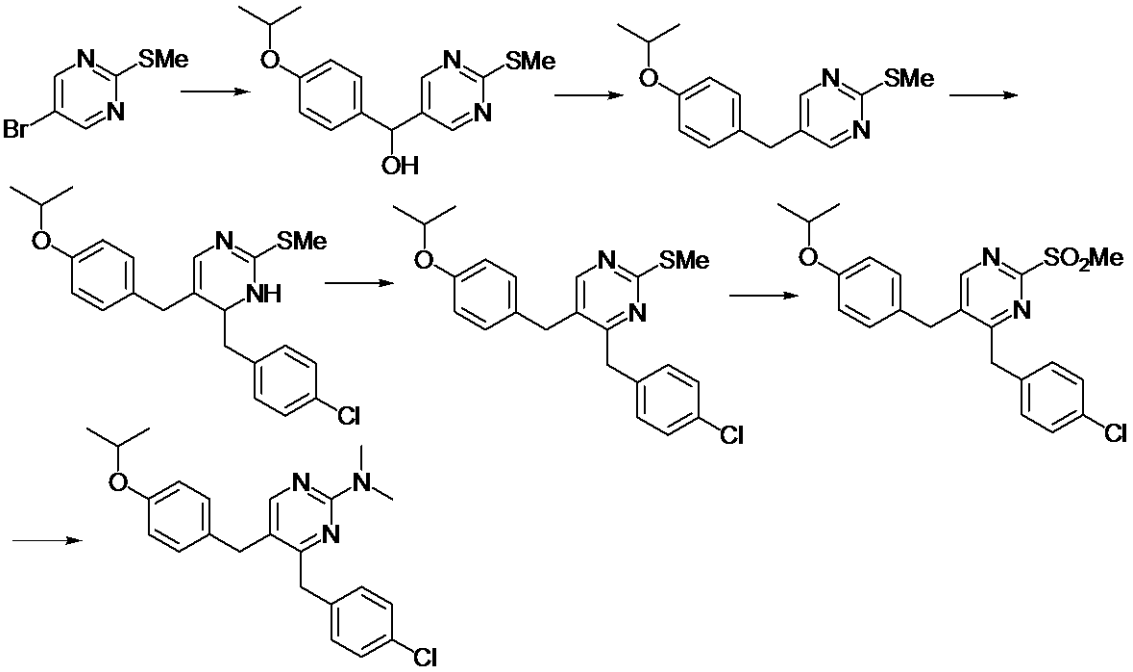
2-エチルチオ-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン(300 mg，1.02 mmol)、(3-クロロ-4-イソプロポキシアニリン(568 mg，3.1 mmol)およびＮＭＰ(1.5 mL)の混合液をマイクロウェーブ照射下170℃で１時間攪拌した。反応液を水(200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、2-(3

-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン(351 mg, 収率: 86%）を白色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.30(6H, d, J=6.0 Hz), 4.61 (1H, hept, J=6.0 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.89-7.92 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.87 (1H, br.s), 11.2 (1H, br.s).

2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン(100 mg, 0.25 mmol)およびオキシ塩化リン(1.2 mL, 12.6 mmol)の混合液を、100℃で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、4-クロロ-2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルキナゾリンを粗製物として得た。

粗製の4-クロロ-2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルキナゾリンおよびＴＨＦ(3 mL)の混合液に、4-クロロベンジル亜鉛クロリド (0.5 mol/L THF溶液、2.5 mL, 1.3 mmol)、トリフェニルホスフィン(6.6 mg, 0.03 mmol)を加え、窒素置換した後に酢酸パラジウム(II)(2.8 mg, 0.013 mmol)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に水(200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣで精製して、4-(4-クロロベンジル)-2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルキナゾリン(32 mg, 収率: 25%を黄色アモルファスとして得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.39(6H, d, J=6.0 Hz), 4.48 (2H, s), 4.51 (1H, hept, J=6.0 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.23-7.33 (4H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.70-7.97 (3H, m), 8.22 (1H, s).

【実施例１８】
【０１５７】
4-(4-クロロベンジル)-2-ジメチルアミノ-5-(4-イソプロポキシベンジル)ピリミジン（Ｉ－１６５）の調製
【化１４０】



5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリミジン(7.50 g, 36.6 mmol)およびＴＨＦ (37.5 mL)の混合液に、イソプロピルマムネシウムクロリド リチウムクロリド混合物(1.3 mol/L in THF, 31.0 ml)を室温で30分間にわたって滴下し、室温で15分間攪拌した。その後、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(9.01 g, 54.9 mmol)のＴＨＦ(37.5 ml)溶液を室温でゆっくり滴下し、室温で１時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(300 mL)に加え、酢酸エチル(300 mL×３)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し

た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-(4-イソプロポキシ-α-ヒドロキシベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン (4.86 g, 収率: 46%）を橙色油状物として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.23 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.50 (3H, s), 4.56 (1H, sept, J=6.0 Hz), 5.70 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.06 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.56 (s, 2H).

5-(4-イソプロポキシ-α-ヒドロキシベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン(4.825 g, 16.6 mmol)、トリフルオロ酢酸(50 mL)およびジクロロメタン(50 mL)の混合液にトリエチルシラン(26.4 mL, 166 mmol)を室温でゆっくり滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)に加え、ジクロロメタン(200 mL×３)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-(4-イソプロポキシベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン(2.76 g, 収率: 61%）を黄色油状物として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.22 (6H, d, J=6.1 Hz), 2.50 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.55 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.53 (2H, s)

マグネシウム(0.723 g, 29.7 mmol)およびジエチルエーテル(10 mL)の懸濁液に、4-クロロベンジルブロミド(6.11 g, 29.7 mmol)のジエチルエーテル(50 mL)溶液をゆっくり滴下し、室温で45分間攪拌して4-クロロベンジルマグネシウムブロミドを調製した。

5-(4-イソプロポキシベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン(2.72 g, 9.91 mmol)およびジエチルエーテル(50 mL)の混合液に、調製した4-クロロベンジルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液を室温20分間で滴下し、室温で40分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)をゆっくり加えた後に，反応液を水(200 mL)に加え、ジクロロメタン(200 mL×３)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、4-(4-クロロベンジル)-5-(4-イソプロポキシベンジル)-2-(メチルチオ)-1,6-ジヒドロピリミジンの粗製物を(6.14 g)を淡黄色油状物として得た。

得られた粗製物をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、二酸化マンガン (18.6 g, 214 mmol)およびジクロロメタン(100 ml)の懸濁液に室温で40分間にわたって滴下し、室温で20分間攪拌した。不溶物をろ過助剤（セライト）を用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／ヘキサン／ジエチルエーテル）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-5-(4-イソプロポキシベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン(3.15 g, 収率: 80%）を無色油状物として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.22 (6H, d, J=6.0 Hz), 2.43 (3H, s), 3.89 (2H, s), 3.99 (2H, s), 4.54 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.42 (1H, s).

4-(4-クロロベンジル)-5-(4-イソプロポキシベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン(2.50 g, 6.27 mmol)およびジクロロメタン(50 mL)の混合液に、m-クロロ過安息香酸(70% wt, (4.63 g, 18.8 mmol)を０℃で加え、０℃で40分間攪拌した。さらにm-クロロ過安息香酸(70% wt, 1.54 g, 6.27 mmol)を加え、さらに0℃で2時間攪拌した。反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(100 mL)を加え、ジクロロメタン(100 mL×３)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-5-(4-イソプロポキシベンジル)-2-(メタンスルホニル)ピリミジン(2.50 g, 収率: 92%）を黄色油状物として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.23 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.32 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.54 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.84 (1H, s).

4-(4-クロロベンジル)-5-(4-イソプロポキシベンジル)-2-(メタンスルホニル)ピリミジン(80 mg, 0.2 mmol)およびジオキサン(1 mL)の混合液に、ジメチルアミン塩酸塩(227 mg, 2.8 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.47 mL, 2.8 mmol)および4-ジメチルアミノ

ピリジン(9.1 mg, 0.8 mmol)を加え、80℃で20時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に加え、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン／メタノール）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-2-ジメチルアミノ-5-(4-イソプロポキシベンジル)ピリミジン(51 mg, 収率: 69%）を淡褐色アモルファスとして得た。

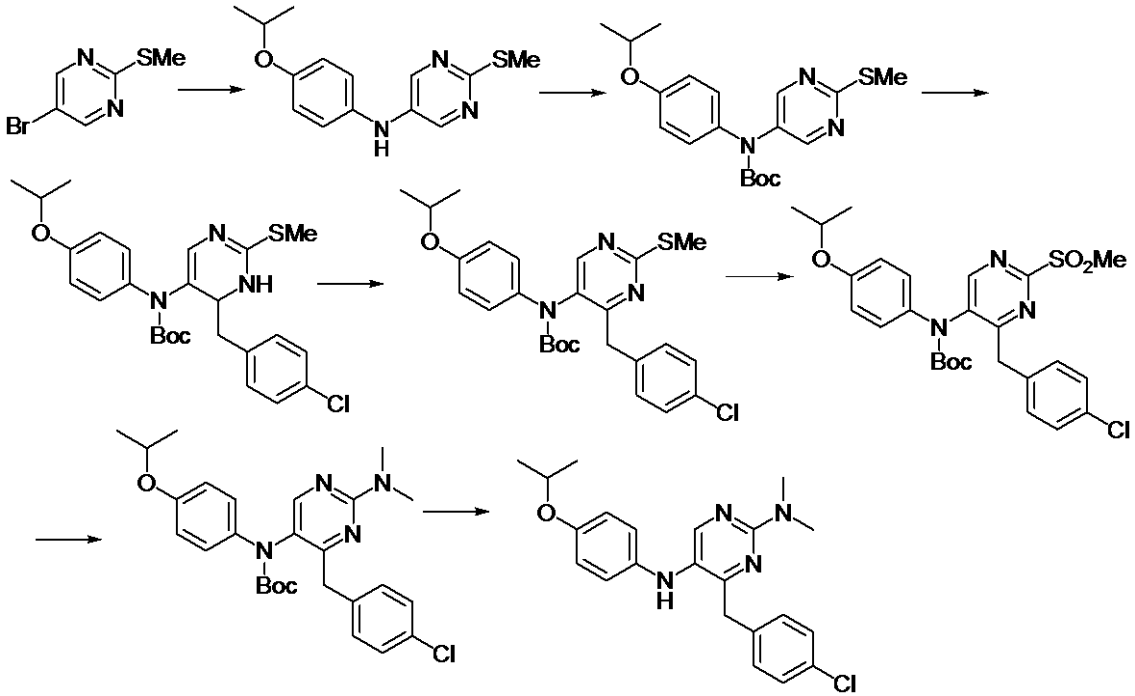
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.23 (6H, d, J = 6.0 Hz), 3.05 (6H, s), 3.74 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.54 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, s).

【実施例１９】

【０１５８】

4-(4-クロロベンジル)-2-ジメチルアミノ-5-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピリミジン（Ｉ－１８１）の調製

【化１４１】



5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリミジン(600 mg, 2.92 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加体(303 mg, 0.293 mmol)、 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(169 mg, 0.293 mmol)、炭酸セシウム(1.91 g, 5.85 mmol)およびジオキサン(13 mL)の混合液を窒素置換した後に、4-イソプロポキシアニリン(531 mg, 3.51 mmol)を加え、90℃で１８時間攪拌した。反応液を水(200 mL)に加え、酢酸エチル(100 mL×３)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(100 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタンおよび酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物をジクロロメタンとヘキサンで粉末化して、5-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン(5.24 g, 収率: 65%を黄色粉末として得た。

1 H-NMR (DMSO-d6): 1.24 (6H, d, J=6.0 Hz), 2.46 (3H, s), 4.49 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.85 (2H, d, J=9,0 Hz), 7.02 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.06 (1H, s), 8.34 (2H, s),

5-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン(5.93 g, 21.5 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(1.32 g, 10.8 mmol)およびジクロロメタン(400 mL)の混合液に、ジ-t-ブチルジカーボネート(6.16 g, 28.2 mmol)のジクロロメタン(200 mL)溶液を室温で1時間にわたって滴下し, 室温で３時間攪拌した。さらに反応液にジ-t-ブチル ジカーボネート(6.16 g, 28.2 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液(500 mL)に加え、ジクロロメタン(300 mL×２)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-[4-イソプロポキシフェニル(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-(メチルチオ)ピリミジン(7.05 g, 収率: 87%）を黄色固形物として得た。

H-NMR (DMSO-d6): 1.25 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.38 (9H, s), 2.50 (3H, s), 4.59 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.90 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.56 (2H, s)

4-クロロベンジルマグネシウムブロミドの調整

マグネシウム(0.77 g, 31.6 mmol)およびジエチルエーテル(10 mL) 懸濁液に、4-クロロベンジルブロミド(6.50 g, 31.6 mmol)のジエチルエーテル(55 mL)溶液をゆっくり滴下し, 室温で45分間攪拌して、4-クロロベンジルマグネシウムブロミドを調製した。

5-[4-イソプロポキシフェニル(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-(メチルチオ)ピリミジン(4.00 g, 11 mmol)およびジエチルエーテル(65 mL)の混合液に、調製した4-クロロベンジルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液を室温20分間で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)をゆっくり加えた後に、反応液を水 (200 mL)に加え、酢酸エチル(200 mL×２)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。4-(4-クロロベンジル)-5-[4-イソプロポキシフェニル(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-(メチルチオ)-1,6-ジヒドロピリミジンの粗製物を(7.73 g)を淡黄色油状物として得た。

得られた粗製物およびＴＨＦ(120 mL)の混合液に、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(2.4 g, 11 mmol)のＴＨＦ(20 ml)溶液を室温で20分間にわたって滴下し、室温で25分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加えた後に水(300 ml)に加え、酢酸エチル(400 mL×２)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(300 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタンおよび酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-5-[4-イソプロポキシフェニル(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-(メチルチオ)ピリミジン (4.06 g, 収率: 77%）を黄色油状物として得た。

1H-NMR (DMSO-d6): 1.24 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.29 (9H, s), 2.47 (3H, s), 4.56 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.86 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.08-7.15 (4H, m), 7.31 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.67 (1H, s).

4-(4-クロロベンジル)-5-[4-イソプロポキシフェニル(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-(メチルチオ)ピリミジン(4.06 g, 8.12 mmol)およびジクロロメタン(80 mL)の混合液に、m-クロロ過安息香酸(70% wt, 4.00 g, 16 mmol)を０℃で10分間にわたって加え、０℃で30分間攪拌後、m-クロロ過安息香酸(70% wt, 2.00 g, 8.10 mmol)を加え、さらに0℃で30分間、室温で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(100 mL)を加え、ジクロロメタン(100 mL×３)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して4-(4-クロロベンジル)-5-[4-イソプロポキシフェニル(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-(メタンスルホニル)ピリミジン(3.83 g, 収率: 89%）を白色固体として得た。

1H-NMR (DMSO-d6): 1.25 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.31 (9H, s), 3.40 (3H, s),4.04 (2H, s) 4.57 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.88 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.09-7.16 (4H, m), 7.33 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.67 (1H, s).

4-(4-クロロベンジル)-5-[4-イソプロポキシフェニル(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-(メタンスルホニル)ピリミジン(130 mg, 0.24 mmol)およびジオキサン(2 mL)の混合液に、ジメチルアミン塩酸塩(300 mg, 3.7 mmol), ジイソプロピルエチルアミン(0.64 mL, 3.7 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(12 mg, 0.1 mmol)を加え、80℃で３時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)に加え、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン／メタノール）で精製して、4-

(4-クロロベンジル)-2-ジメチルアミノ-5-[4-イソプロポキシフェニル(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリミジンを得た。得られた4-(4-クロロベンジル)-2-ジメチルアミノ-5-[4-イソプロポキシフェニル(t-ブトキシカルモニル)アミノ]ピリミジンを、４mol/L塩酸ジオキサン溶液(1 mL)に溶解し、室温で２０時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)に加え、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(4-クロロベンジル)-2-ジメチルアミノ-5-[4-イソプロポキシフェニルアミノ]ピリミジン（53 mg, 収率: 55%）を淡褐色アモルファスとして得た。

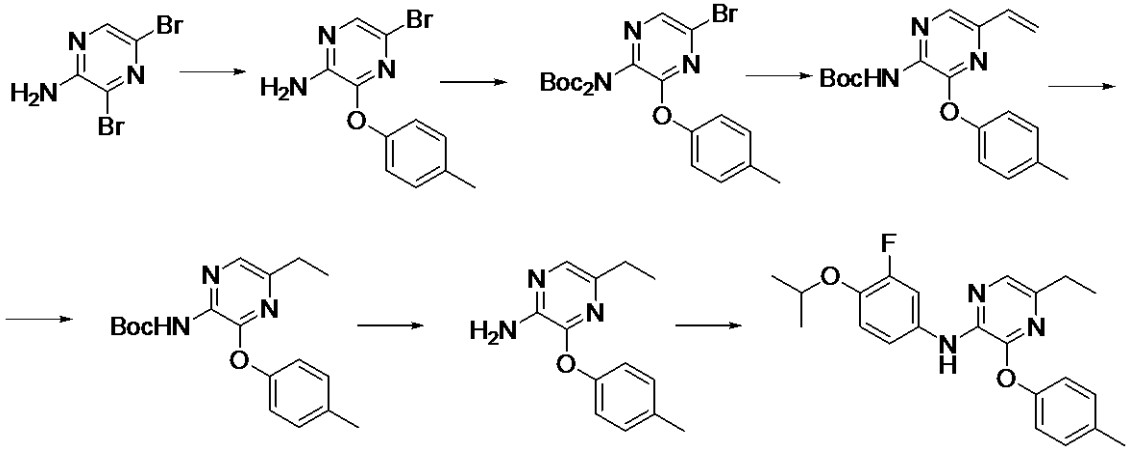
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.20 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.06 (6H, s), 3.84 (2H, s), 4.37 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.43 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.69 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.17-7.26 (4H, m), 8.07 (1H, s).

【実施例２０】

【０１５９】

5-エチル-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-メチルフェノキシ)ピラジン（Ｉ－０７２）の調製

【化１４２】



2-アミノ-3,5-ジブロモピラジン(2.43 g, 9.61 mmol)およびＴＨＦ(60 mL)の混合液に、60%水素化ナトリウム(404 mg, 10.1 mmol)およびp-クレゾール(1.06 mL, 10.1 mmol)を氷冷下で加え、50℃で20時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-ブロモ-2-アミノ-3-(4-メチルフェノキシ)ピラジン(1.21 g, 収率: 45%)を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 2.33 (3H, s), 6.83 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, s).

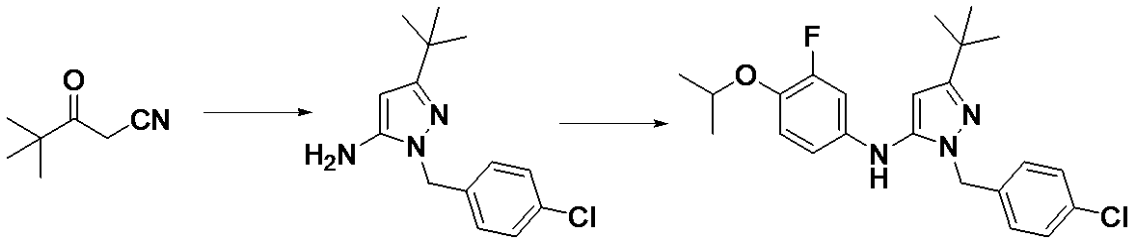
5-ブロモ-2-アミノ-3-(4-メチルフェノキシ)ピラジン(427 mg, 1.52 mmol)およびＴＨＦ(5 mL)の混合液に、ジ-t-ブチルジカーボネート(0.885 mL, 3.81 mmol)および4-ジメチルアミノピリジンを少量加え、室温で20時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し。. 抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、[5-ブロモ-3-(4-メチルフェノキシ)-ピラジン-2-イル]-ジカルバミン酸ジ-t-ブチルエステル(730 mg, 収率: 100%)を無色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.40 (18H, s), 2.33 (3H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, s).

[5-ブロモ-3-(4-メチルフェノキシ)-ピラジン-2-イル]-ジカルバミン酸ジ-t-ブチルエステル(589 mg, 1.23 mmol)、ＴＨＦ(6 mL)およびＤＭＦ(6 mL)の混合液に、トリブチルビニルすず(1.08 mL, 3.68 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(71 mg, 0.061 mmol)、および塩化リチウム(156 mg, 3.68 mmol)を加え、加熱還流下で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。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、[(4-メチルフェノキシ)-5-ビニルピラジン-2-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(60 mg, 収率: 15%)を淡黄色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3):1.56 (9H, s), 2.38 (3H, s), 5.27 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.89 (1H, d, J = 16.9 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 16.9, 10.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, s), 7.96 (1H, s).
[(4-メチルフェノキシ)-5-ビニルピラジン-2-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(59.5 mg, 0.182 mmol)およびメタノール(1 mL)の混合液に, 5%Pd/C存在下で水素添加を行った。反応液をろ過し、触媒を除去した。ろ液を減圧濃縮することにより、[5-エチル-3-(4-メチルフェノキシ)ピラジン-2-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(53 mg, 収率: 89%)を白色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3):1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.55 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.57 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1H, s), 7.91 (1H, s).
[5-エチル-3-(4-メチルフェノキシ)ピラジン-2-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(53.2 mg, 0.162 mmol)およびクロロホルム(0.5 mL)の混合液に、トリフルオロ酢酸(0.25 mL, 3.2 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、2-アミノ-5-エチル-3-(4-メチルフェノキシ)ピラジン(59 mg, 収率: 50%)を黄色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.02 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.31 (3H, s), 2.37 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.25 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (1H, s).
2-アミノ-5-エチル-3-(4-メチルフェノキシ)ピラジン(55.0 mg, 0.240 mmol)およびジオキサン(1 mL)の混合液に、4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソプロポキシベンゼン(61 mg, 0.26 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(2.8 mg, 0.0030 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(4.2 mg, 0.0072 mmol)およびナトリウムフェノキシド三水和物(61 mg, 0.36 mmol)を加え、加熱還流下で4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、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、5-エチル-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-メチルフェノキシ)ピラジン(17 mg, 収率: 18%)を淡褐色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.05 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.26 (6H, d, J = 5.8 Hz), 2.33 (3H, s), 2.44 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.45-4.52 (1H, m), 7.05-7.17 (3H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.85-7.91 (1H, m), 8.93 (1H, s).
【実施例２１】
【０１６０】
3-t-ブチル-1-(4-クロロベンジル)-5-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピラゾール（Ｉ－０５０）の調製

【化１４３】



4-クロロベンジルヒドラジン二塩酸塩(166 mg, 0.723 mmol)およびエタノール(2 mL)の混合液に、トリエチルアミン(0.211 mL, 1.52 mmol)およびピバロイルアセトニトリル(91.0 mg, 0.723 mmol)を加え、加熱還流下で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-アミノ-3-t-ブチル-1-(4-クロロベンジル)ピラゾール(144 mg, 収率: 76%)を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.16 (9H, s), 5.04 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.19 (1H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz).

5-アミノ-3-t-ブチル-1-(4-クロロベンジル)ピラゾール(50.0 mg, 0.190 mmol)およびジオキサン(1 mL)の混合液に、4-ブロモ-2-フルオロ-1-イソプロポキシベンゼン(49 mg, 0.21 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(2.2 mg, 0.0024 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(3.3 mg, 0.0057 mmol)およびナトリウムフェノキシド三水和物(48 mg, 0.28 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下170℃で30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。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、さらに逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、3-t-ブチル-1-(4-クロロベンジル)-5-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピラゾール(33 mg, 収率: 42%)を淡黄色固体として得た。

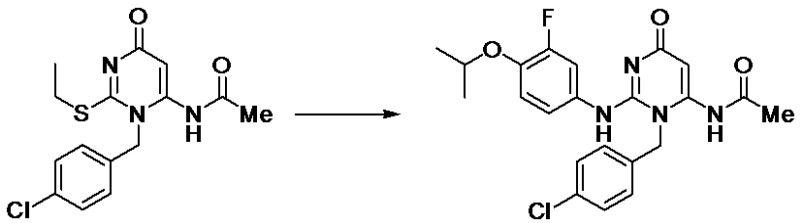
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.20-1.24 (15H, m), 4.30-4.37 (1H, m), 5.18 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.53-6.65 (2H, m), 6.96 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (1H, s).

【実施例２２】

【０１６１】

6-アセチルアミノ-1-(4-クロロベンジル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピリミジン-4(1H)-オン（Ｉ－１３６）の調製

【化１４４】



6-アセチルアミノ-1-(4-クロロベンジル)-2-エチルチオピリミジン-4(1H)-オン(170 mg, 0.5 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(128 mg, 0.75 mmol)、t-ブタノール(3 mL)および酢酸(0.43 mL)の混合液を、加熱還流下で一夜攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)に加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)および飽和食塩水(100 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム）で精製した。得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで粉末化させ、6-アセチルアミノ-1-(4-クロロベンジル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピリミジン-4(1H)-オン(86 mg, 収率: 38%）を白色粉末として得た。

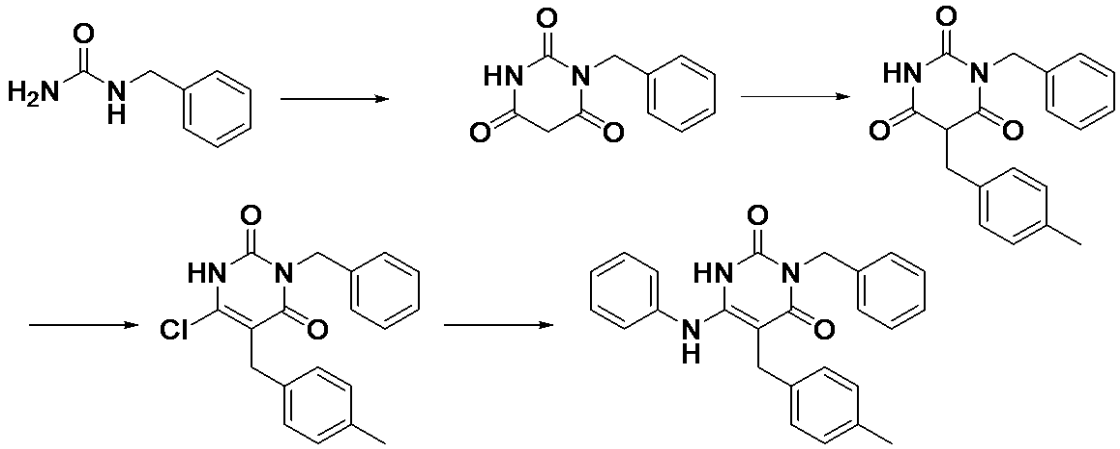
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.25 (6H, d, J = 5.7 Hz), 1.97 (1.5H, s), 2.01 (1.5H, s), 4.38-4.58 (1H, m), 5.19 (1H, s), 5.22 (1H, s), 5.42 (0.5H, s), 5.62 (0.5H, s), 6.45 (0.5H, m), 6.66 (0.5H, dd, J = 2.4 Hz, 12.6 Hz), 6.93-7.18 (2.5H, m), 7.20-7.34 (1.5H, m), 7.35-7.46 (2H, m), 8.93 (0.5H, s), 9.76 (0.5H, s), 9.95 (0.5H, s), 10.12 (0.5H,s)

【実施例２３】

【０１６２】

3-ベンジル-5-(4-メチルベンジル)-6-(フェニルアミノ)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン（Ｉ－０１３）の調製

【化１４５】



マロン酸ジエチル(5.00 g, 31.2 mmol)およびメタノール(20 mL)の混合液に、1-ベンジル尿素(4.69 g, 31.2 mmol)およびナトリウムメトキシド(1mol/L メタノール溶液, 31.2 mL, 31.2 mmol)を加え、加熱還流下で18時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、不溶物をろ過することにより除去した。ろ液に2mol/L塩酸を加え、析出した固体をろ取することにより、1-ベンジル-ピリミジン-2,4,6-トリオン(2.72 g, 収率: 40%)を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 3.71 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.19-7.38 (5H, m), 11.43 (1H, brs).

1-ベンジル-ピリミジン-2,4,6-トリオン(2.00 g, 9.17 mmol)およびエタノール(20 mL)の混合液に、4-メチルベンズアルデヒド(1.09 mL, 9.17 mmol)を加え、加熱還流下で1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、得られた固体をメタノールで洗浄した。この固体とエタノール(30 mL)の混合液に、水素化ホウ素ナトリウム(598 mg, 15.8 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。2mol/L塩酸およびメタノールを加え、析出した固体をろ取することにより、1-ベンジル-5-(4-メチルベンジル)-ピリミジン-2,4,6-トリオン(2.95 g, 収率: 98%)を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3):2.24 (3H, s), 3.35-3.47 (2H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 4.87 (2H, s), 6.80-6.92 (4H, m), 7.18-7.32 (5H, m), 8.98 (1H, brs).

1-ベンジル-5-(4-メチルベンジル)-ピリミジン-2,4,6-トリオン(500 mg, 1.55 mmol)およびオキシ塩化リン(5.5 mL)の混合液に、85%リン酸(1.0 mL)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出した固体をろ取することにより、3-ベンジル-6-クロロ-5-(4-メチルベンジル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオンの粗製物(674 mg)を得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3):2.30 (3H, s), 3.78 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.01-7.12 (2H, m), 7.14-7.33 (5H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 10.88 (1H, brs).

3-ベンジル-6-クロロ-5-(4-メチルベンジル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(40.0 mg, 0.117 mmol)およびＮＭＰ(0.2 mL)の混合液に、アニリン(0.2 mL)を加え、マイクロウェーブ照射下180℃で90分間攪拌した。反応液を逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、3-ベンジル-5-(4-メチルベンジル)-6-(フェニルアミノ)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(12 mg, 収率: 26%)を淡灰色固体として得た。

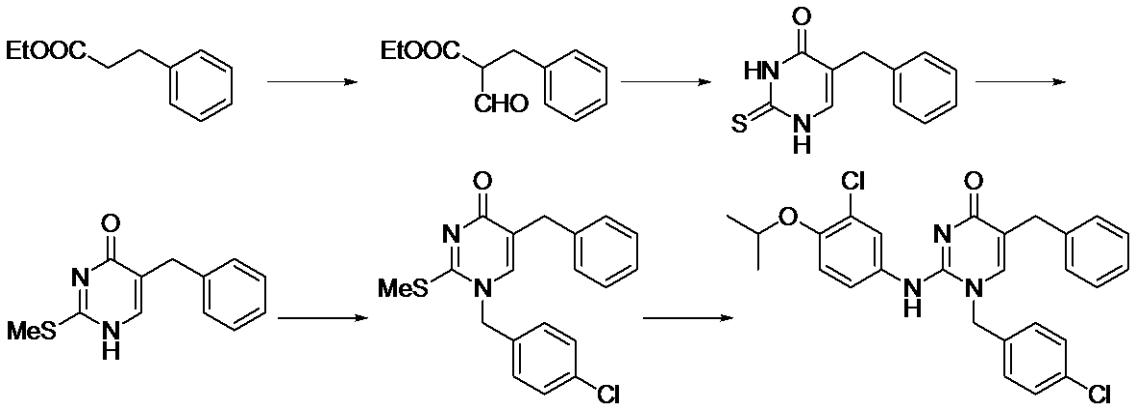
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3):2.32 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.12-7.41 (12H, m), 8.25 (1H, brs).

【実施例２４】

【０１６３】

5-ベンジル-1-(4-クロロベンジル)-2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピリミジン-4(1H)-オン（Ｉ－０２３）の調製

【化１４６】



60%水素化ナトリウム(1.12 g, 28.1 mmol)およびジメトキシエタン(50 mL)の混合液に、3-フェニルプロピオン酸エチルエステル(5.00 g, 28.1 mmol)およびギ酸エチル(2.27 mL, 28.1 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に2mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、2-ホルミル-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル(3.25 g, 収率: 56%)を粗製物として得た。

粗製の2-ホルミル-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル(3.25 g, 15.8 mmol)およびメタノール(15 mL)の混合液に、チオ尿素(1.20 g, 15.8 mmol)およびナトリウムメトキシド(1mol/L メタノール溶液, 15.8 mL, 15.8 mmol)を加え、加熱還流下で17時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に2mol/L塩酸を加えた。析出した固体をろ取することにより、5-ベンジル-2-チオオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(1.58 g, 収率: 46%)を粗製物として得た。

粗製の5-ベンジル-2-チオオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(500 mg, 2.29 mmol)およびエタノール(4.6 mL)の混合液に、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2.3 mL, 2.3 mmol)およびヨウ化メチル(0.14 mL, 2.3 mmol)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取することにより、5-ベンジル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(1H)-オン(418 mg, 収率: 79%)を淡黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 2.46 (3H, s), 3.62 (2H, s), 7.15-7.31 (6H, m), 7.76 (1H, s).

5-ベンジル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(1H)-オン(100 mg, 0.430 mmol)およびジクロロメタン(1 mL)の混合液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.083 mL, 0.47 mmol)および4-クロロベンジルブロミド(88 mg, 0.43 mmol)を氷冷下で加え、室温で6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にメタノールおよび水を加えた。析出した固体をろ取することにより、5-ベンジル1-(4-クロロベンジル)- 2-(メチルチオ)ピリミジン-4(1H)-オン(121 mg, 収率: 79%)を淡褐色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 2.43 (3H, s), 3.57 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.16-7.27 (7H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.52 Hz), 7.82 (1H, s).

5-ベンジル1-(4-クロロベンジル)- 2-(メチルチオ)ピリミジン-4(1H)-オン(120 mg, 0.338 mmol)、3-クロロ-4-イソプロポキシアニリン(94 mg, 0.51 mmol)、t-ブタノール(1.2 mL)および酢酸(0.29 mL)の混合液を、加熱還流下で一夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサ

ン）で精製し、さらに逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、5-ベンジル-1-(4-クロロベンジル)-2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピリミジン-4(1H)-オン(88 mg, 収率: 53%)を無色固体として得た。

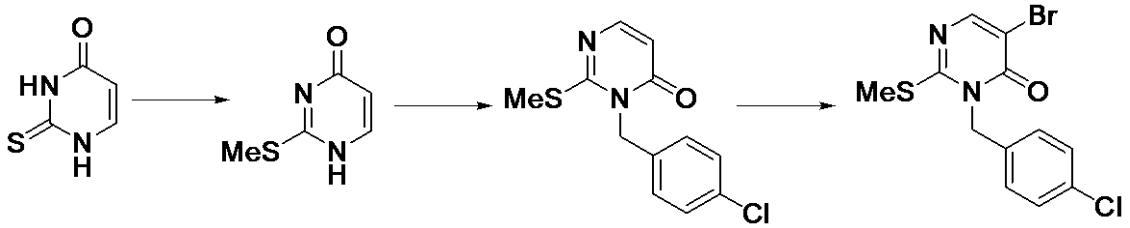
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3):1.37-1.39 (6H, m), 3.58 (2H, s), 4.41-4.53 (1H, m), 4.90 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J = 8.69, 2.59 Hz), 6.74-6.75 (1H, m), 6.86 (1H, d, J = 2.59 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.69 Hz), 7.16-7.36 (9H, m), 7.97 (1H, s).

【実施例２５】

【０１６４】

5-ブロモ-3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン の調製

【化１４７】



2-チオウラシル(25.0 g, 195 mmol)およびエタノール(250 mL)の混合液に、1mol/L水酸化ナトリウム(107 mL, 215 mmol)とヨウ化メチル(12.8 mL, 205 mmol)を加え、60℃で7時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に2mol/L塩酸を加えた。析出した固体をろ取することにより、2-(メチルチオ)ピリミジン-4(1H)-オン(14.6 g, 収率: 53%)を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 2.47 (3H, s), 6.09 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.6 Hz), 12.67 (1H, brs).

2-(メチルチオ)ピリミジン-4(1H)-オン(10.0 g, 70.3 mmol)およびＤＭＦ(200 mL)の混合液に、炭酸カリウム(14.6 g, 106 mmol)および4-クロロベンジルブロミド(15.9 g, 77.0 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(7.3 g, 収率: 39%)を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 2.50 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.28 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 6.3 Hz).

3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(4.00 g, 15.0 mmol)およびジクロロメタン(40 mL)の混合液に、Ｎ-ブロモこはく酸イミド(5.47 g, 30.7 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、5-ブロモ-3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(3.25 g, 収率: 63%)を無色固体として得た。

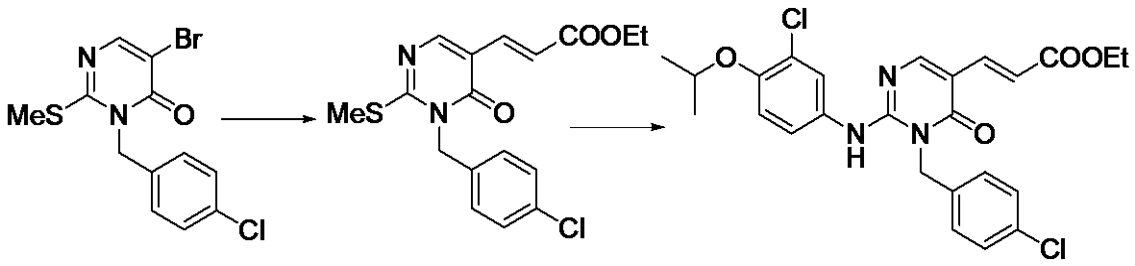
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 2.52 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.31 (1H, s).

【実施例２６】

【０１６５】

2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)ピリミジン-4(3H)-オン （Ｉ－１３２）の調製

【化１４８】



5-ブロモ-3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(1.00 g, 2.89 mmol)およびＴＨＦ(20 mL)の混合液に、(E)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-アクリル酸エチルエステル(981 mg, 4.34 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(189 mg, 0.289 mmol)および2mol/L炭酸カリウム溶液(5.8 mL, 11.6 mmol)を加え、加熱還流下で4時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄することにより、3-(4-クロロベンジル)-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)-2-(メチルチオ)-ピリミジン-4(3H)-オン(250 mg, 収率: 24%)を黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.24 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.56 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.27 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.38 (1H, s).

3-(4-クロロベンジル)-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)-2-(メチルチオ)-ピリミジン-4(3H)-オン(250 mg, 0.685 mmol)、3-クロロ-4-イソプロポキシアニリン(382 mg, 2.06 mmol)、t-ブタノール (5 mL)および酢酸(0.59 mL)の混合液を、加熱還流下で一夜攪拌した。逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)ピリミジン-4(3H)-オン(151 mg, 収率: 44%)を淡黄色固体として得た。

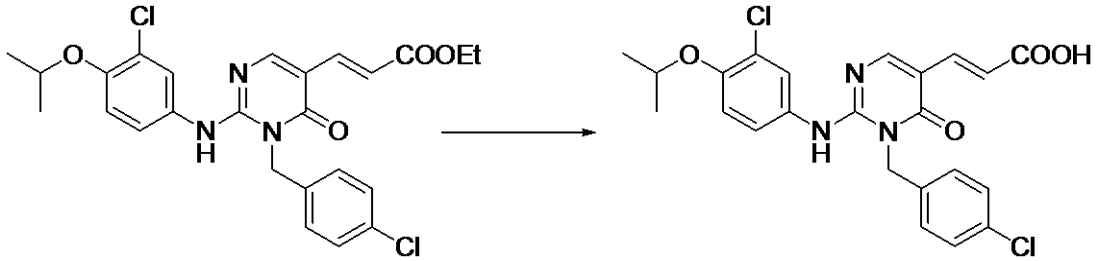
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.18-1.33 (9H, m), 4.08-4.17 (2H, m), 4.55-4.66 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 16.7 Hz), 7.09-7.50 (8H, m), 8.15 (1H, brs), 9.31 (1H, brs).

【実施例２７】

【０１６６】

2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(2-ヒドロキシカルボニルエテニル)ピリミジン-4(3H)-オン（Ｉ－１３９）の調製

【化１４９】



2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)ピリミジン-4(3H)-オン(25 mg, 0.049 mmol)、エタノール(1.5 mL)およびＴＨＦ(0.5 mL)の混合液に、1mol/L水酸化リチウム水溶液(0.29 mL, 0.29 mmol)を加え、50℃で一夜攪拌した。反応液に2mol/L塩酸を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(2-ヒドロキシカルボニルエテニル)ピリミジン-4(3H)-オン(14 mg, 収率: 61%)を淡黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.28 (6H, d, J = 5.3 Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 5.38

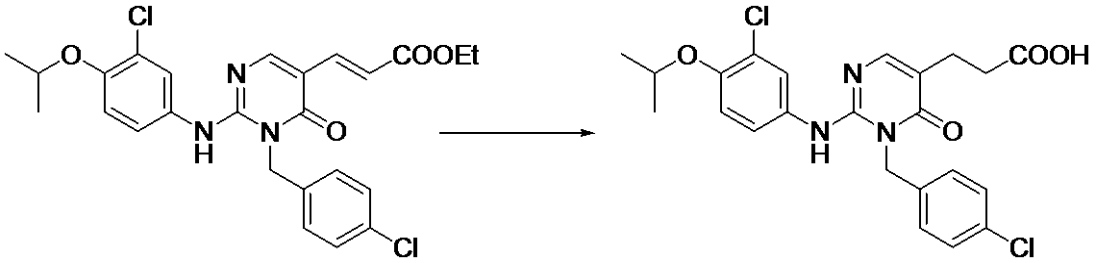
(2H, s), 6.77 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 8.09 (1H, brs).

【実施例２８】

【０１６７】

2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)ピリミジン-4(3H)-オン（Ｉ－１３７）の調製

【化１５０】



2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)ピリミジン-4(3H)-オン(114 mg, 0.227 mmol)、ＤＭＦ(2 mL)およびクロロホルム(13 mL)の混合液に、5%Pt/C存在下で水素添加を行った。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣とエタノール(2 mL)の混合液に、1mol/L水酸化リチウム水溶液(0.68 mL, 0.68 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に2mol/L塩酸を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)ピリミジン-4(3H)-オン(38 mg, 収率: 35%)を淡黄色固体として得た。

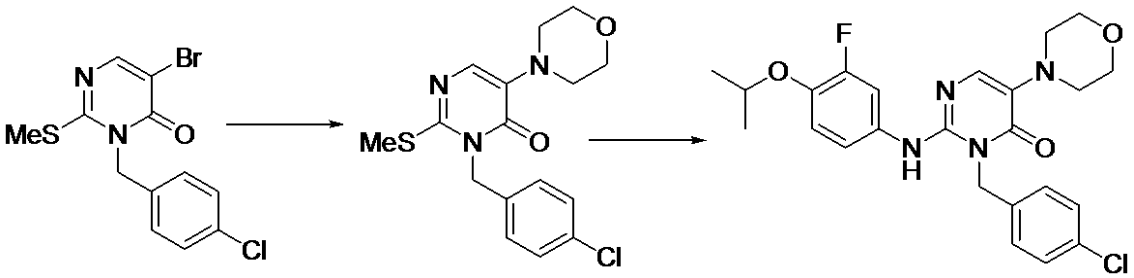
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, d, J = 5.8 Hz), 2.38-2.55 (4H, m), 4.50-4.62 (1H, m), 5.39 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20-7.60 (6H, m), 8.69 (1H, s).

【実施例２９】

【０１６８】

2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(モルホリノ)ピリミジン-4(3H)-オン（Ｉ－１３８）の調製

【化１５１】



5-ブロモ-3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(50.0 mg, 0.145 mmol)およびジオキサン(1 mL)の混合液に、モルホリン(0.018 mL, 0.20 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(13 mg, 0.014 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(25 mg, 0.043 mmol)および炭酸セシウム(66 mg, 0.20 mmol)を加え、加熱還流下で15時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、3-(4-クロロベンジル)-2-メチルチオ-5-(モルホリノ)ピリミジン-4(3H)-オン(25 mg, 収率: 49%)を淡黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 2.47 (3H, s), 2.98-3.06 (4H, m), 3.67-3.72 (4H, m), 5.20 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (1H, s).

3-(4-クロロベンジル)-2-メチルチオ-5-(モルホリノ)ピリミジン-4(3H)-オン(25 mg, 0.071 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(36 mg, 0.21 mmol)、t-ブタノール(1 mL)および酢酸(0.061 mL)の混合液を加熱還流下で一夜撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(モルホリノ)ピリミジン-4(3H)-オン(5.5 mg, 収率: 16%)を褐色固体として得た。

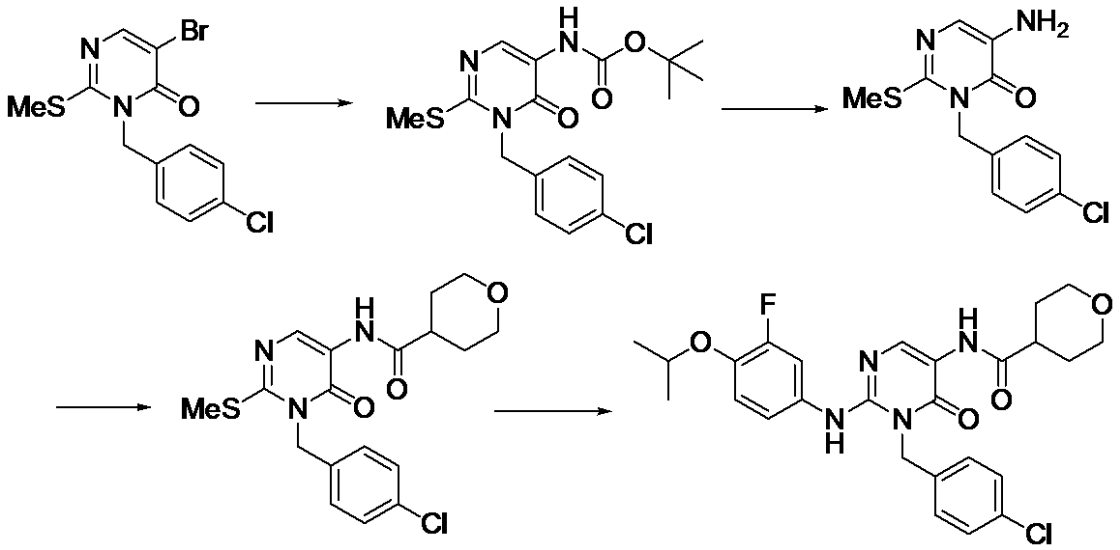
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.29 (6H, d, J = 5.8 Hz), 3.00-3.07 (4H, m), 3.81-3.87 (4H, m), 4.36-4.44 (1H, m), 5.28 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.64-6.72 (1H, m), 6.79-6.89 (1H, m), 7.07-7.38 (6H, m).

【実施例３０】

【０１６９】

2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン（Ｉ－２３４）の調製

【化１５２】



5-ブロモ-3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(1.24 g, 3.59 mmol)およびジオキサン(15 mL)の混合液に、カルバミン酸t-ブチルエステル(588 mg, 5.02 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(329 mg, 0.359 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(623 mg, 1.08 mmol)および炭酸セシウム(1.64 g, 5.02 mmol)を加え、加熱還流下で20時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(136 mg, 収率: 10%)を淡黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.44 (9H, s), 2.50 (3H, s), 5.24 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, s), 8.26 (1H, s).

5-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(90.0 mg, 0.236 mmol)およびクロロホルム(1 mL)の混合液に、トリフルオロ酢酸(0.36 mL, 4.7 mmol)を加え、室温で20時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣にメタノール(1 mL)、ＴＨＦ(1 mL)、水(1 mL)および炭酸カリウムを少量加え、50℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、5-アミノ-3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(70 mg, 収率: 100%)を淡黄色固体として得た。

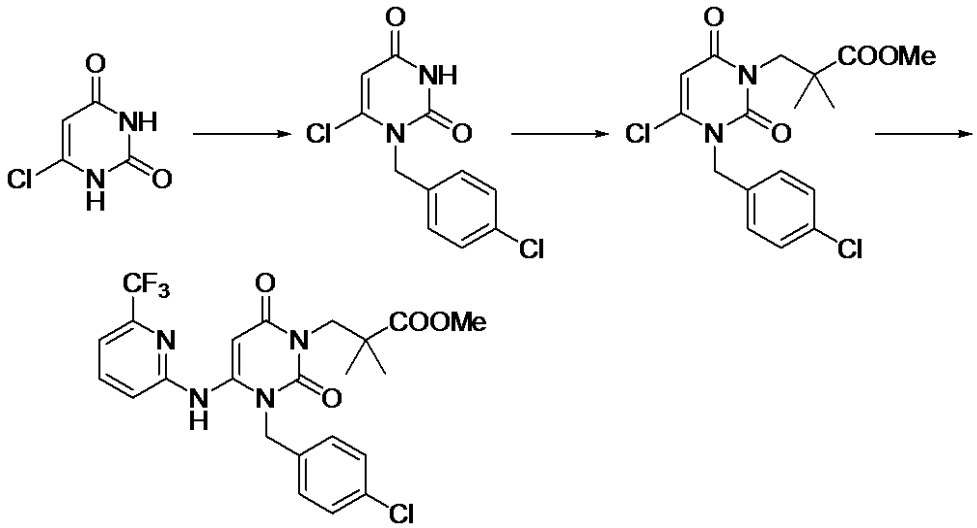
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 2.42 (3H, s), 4.92 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz).

5-アミノ-3-(4-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(33.2 mg, 0.1

18 mmol)およびＴＨＦ(0.5 mL)の混合液に、炭酸ナトリウム(15 mg, 0.14 mmol)およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニルクロリド(26 mg, 0.18 mmol) を氷冷下で加え、氷冷下で2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、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、3-(4-クロロベンジル)- 2-メチルチオ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(48 mg, 収率: 100%)を淡黄色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.54-1.70 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.83-2.92 (1H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.84-3.91 (2H, m), 5.25 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.70 (1H, s), 9.31 (1H, s).

3-(4-クロロベンジル)-2-メチルチオ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(46.4 mg, 0.118 mmol)およびジクロロメタン(1 mL)の混合液に、m-クロロ過安息香酸(30 mg, 0.13 mmol)を氷冷下で加え、氷冷下で2時間攪拌した。反応液に3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(30 mg, 0.18 mmol)を加え、50℃で2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、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(4-クロロベンジル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(31 mg, 収率: 51%)を淡黄色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.26 (6H, d, J = 5.8 Hz), 1.54-1.68 (4H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.83-3.90 (2H, m), 4.46-4.57 (1H, m), 5.43 (2H, s), 7.05-7.13 (2H, m), 7.22-7.45 (5H, m), 8.34 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.01 (1H, s).

【実施例３１】
【０１７０】
1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-6-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン （Ｉ－１０８）の調製
【化１５３】



6-クロロウラシル(5.00 g, 34.1 mmol)およびＤＭＦ(100 mL)の混合液に、60%水素化ナトリウム(1.64 g, 40.9 mmol)および臭化リチウム(2.96 g, 34.18 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に4-クロロベンジルブロミド(7.71 g, 37.5 mmol)を加え、さらに21時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加え、析出した固体をろ取した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して，メタノール／酢酸エチル／ヘキサンで固体化させることにより、6-クロロ-1-(4-クロロベンジル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(3.87 g, 収率: 42%)を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 5.14 (2H, s), 5.96 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz), 11.76 (1H, s).

6-クロロ-1-(4-クロロベンジル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(1.50 g, 5.53 mmol)およびジオキサン(30 mL)の混合液に、トリフェニルホスフィン(2.90 g, 11.1 mmol)、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート(1.81 g, 7.75 mmol)および3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸メチルエステル(1.81 g, 7.75 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して，6-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(1.68 g, 収率: 79%)を無色油状物として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.12 (6H, s), 3.50 (3H, s), 3.99 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.17 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz).

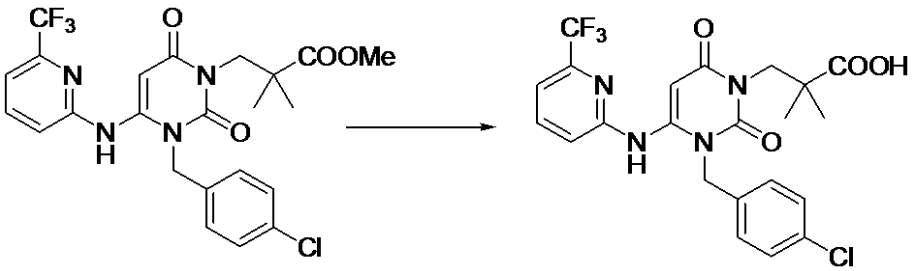
6-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(120 mg, 0.311 mmol)およびジオキサン(3 mL)の混合液に、6-トリフルオロメチルピリジン-2-イルアミン(76 mg, 0.47 mmol)、酢酸パラジウム(II)(7.0 mg, 0.031 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(27 mg, 0.047 mmol)および炭酸セシウム(142 mg, 0.436 mmol)を加え、加熱還流下で1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-6-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(110 mg, 収率: 69%)を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.11 (6H, s), 3.50 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.10 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.35 (3H, m), 7.48 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.96 (1H, m), 9.41 (1H, s).

【実施例３２】

【０１７１】

1-(4-クロロベンジル)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-メチルプロピル)-6-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン（Ｉ－１１４）の調製

【化１５４】



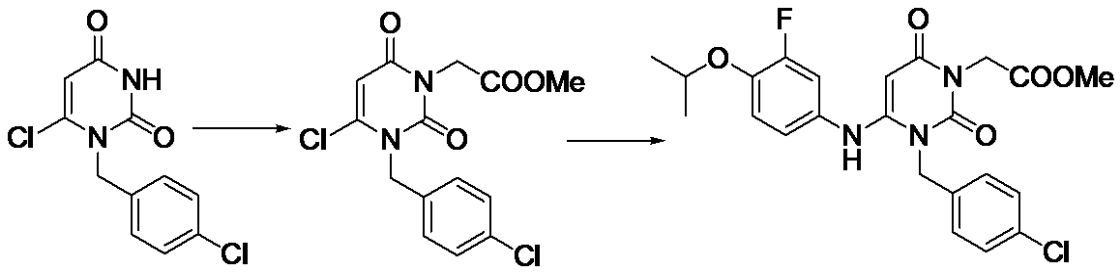
1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-6-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(105 mg, 0.206 mmol)、メタノール(0.6 mL)、水(0.6 mL)およびＴＨＦ(0.6 mL)の混合液に、水酸化リチウム一水和物(26 mg, 0.62 mmol)を加え、50℃で12時間撹拌した。反応液を逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-メチルプロピル)-6-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(63 mg, 収率: 62%)を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.08 (6H, s), 4.06 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.34 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.94 (1H, m), 9.38 (1H, brs), 12.20 (1H, brs).

【実施例３３】

【０１７２】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(メトキシカルボニルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン（Ｉ－１０４）の調製

【化１５５】



6-クロロ-1-(4-クロロベンジル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(500 mg, 1.84 mmol)およびＤＭＦ(5 mL)の混合液に、60%水素化ナトリウム(89 mg, 2.2 mmol)およびブロモ酢酸メチルエステル(0.21 mL, 2.2 mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、6-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-3-(メトキシカルボニルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(630 mg, 収率: 99%)を無色油状物として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 3.69 (3H, s), 3.99 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.27 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.0 Hz).

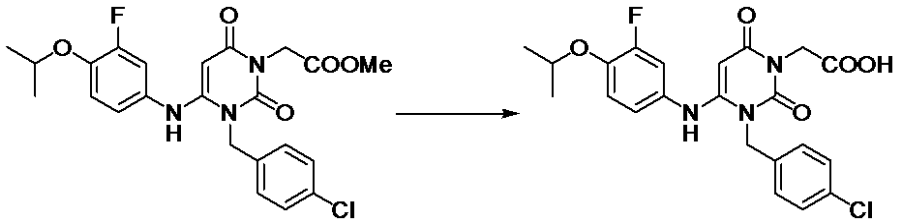
6-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-3-(メトキシカルボニルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(600 mg, 1.75 mmol)およびジオキサン(12 mL)の混合液に、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(355 mg, 2.10 mmol), 酢酸パラジウム(II)(39 mg, 0.18 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(152 mg, 0.262 mmol)および炭酸セシウム(798 mg, 2.45 mmol)を加え、加熱還流下で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(メトキシカルボニルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(690 mg, 収率: 83%)を黄色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.28 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.65 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.60 (2H, m), 5.29 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.09 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.70 (1H, s).

【実施例３４】

【０１７３】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン（Ｉ－１０５）の調製

【化１５６】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(メトキシカルボニルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(650 mg, 1.37 mmol)、メタノール(8 mL)、水(4 mL)およびＴＨＦ(8 mL)の混合液に、水酸化リチウム一水和物(172 mg, 4.10 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルおよびヘキサンで粉末化させて、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(615 mg, 収率: 97%)を淡黄色固体として得た。

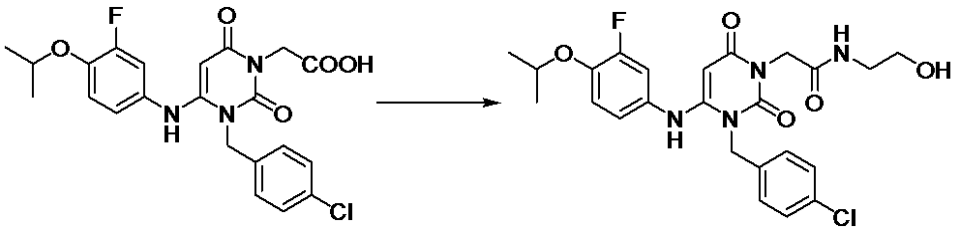
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.29 (6H, d, J=6.0 Hz), 4.44 (2H, s), 4.60 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.09 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.67 (1H, s), 12.85 (1H, brs).

【実施例３５】

【０１７４】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエチルカルバモイルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン（Ｉ－１１２）の調製

【化１５７】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(160 mg, 0.346 mmol)およびＤＭＦ(3.2 mL)の混合液に、2-アミノエタノール(85 mg, 1.4 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(52 mg, 0.38 mmol)および塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(100 mg, 0.52 mmol)を加えて室温で8時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエチルカルバモイルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(96 mg, 収率: 55%)を無色固体として得た。

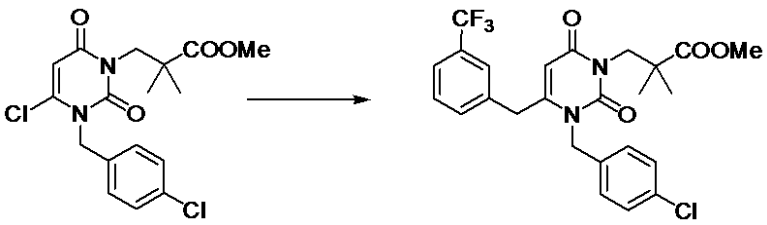
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.28 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.13 (2H, m), 4.38 (2H, s), 4.60 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.90 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.59 (1H, s).

【実施例３６】

【０１７５】

1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-6-(3-トリフルオロメチルベンジル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン（Ｉ－１４１）の調製

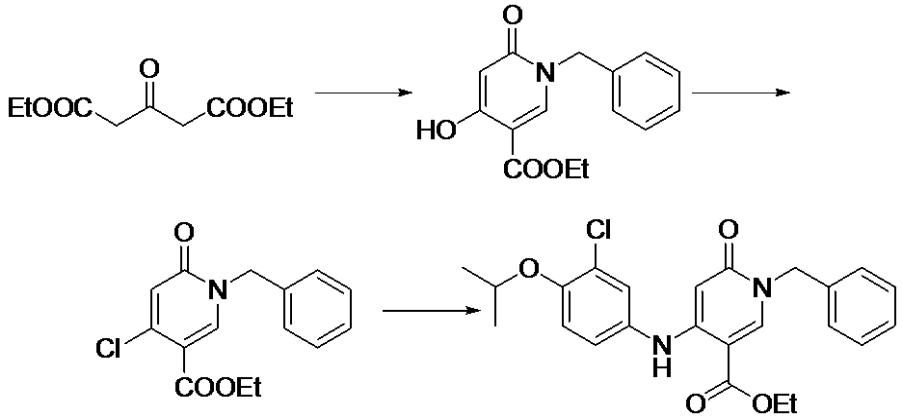
【化１５８】



6-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-3-(メトキシカルボニルメチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(250 mg, 0.649 mmol)およびＴＨＦ(5.5 mL)の混合液に、3-トリフルオロメチルベンジル亜鉛クロリド(0.5 mol/L THF溶液, 1.95 mL, 0.97 mmol)、トリフェニルホスフィン(17 mg, 0.065 mmol)び酢酸パラジウム(II)(7.3 mg, 0.032 mmol)を加え、加熱還流下で1時間攪拌した。1mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-6-(3-トリフルオロメチルベンジル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(272 mg, 収率: 82%)を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.10 (6H, s), 3.46 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.02 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.43 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.0 Hz

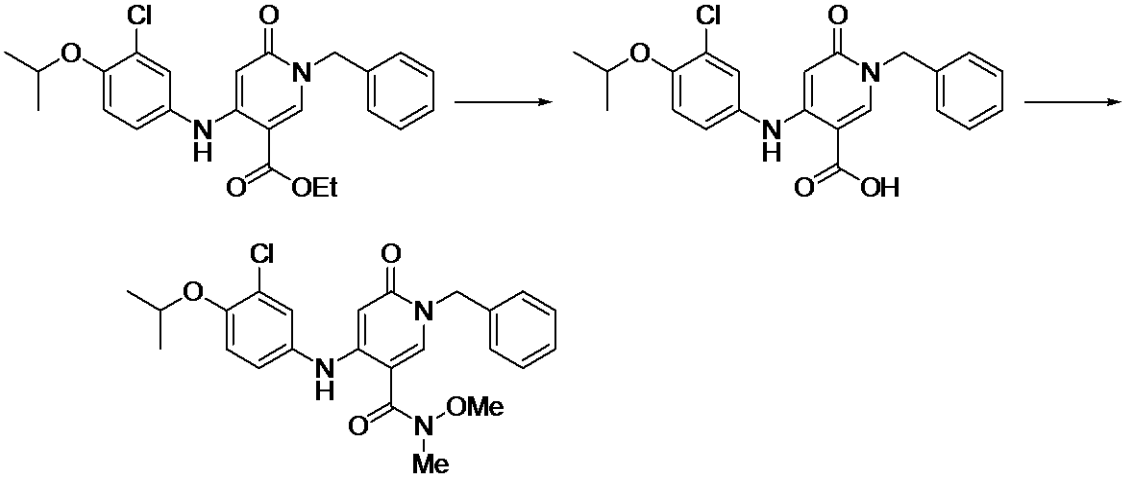
), 7.54 (4H, m).
【実施例３７】
【０１７６】
4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2(1H)-オン（Ｉ－０４６）の調製
【化１５９】



1,3-アセトンジカルボン酸エチルエステル(25.0 g, 124 mmol)およびオルトギ酸エチル(20.6 mL, 124 mmol)の混合液に、無水酢酸(23.4 mL, 247 mmol)を加え、加熱還流下で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にベンジルアミン(16.2 mL, 148 mmol)を加え、室温で2時間攪拌し、さらに90℃で20時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。この粗製物をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより，1-ベンジル-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オン(13.8 g, 収率: 41%)を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.35 (3H, t, J=6.0 Hz), 4.34 (2H, q, J=6.0 Hz), 5.15 (2H, s), 5.99 (1H, s), 7.31 (5H, m), 8.10 (1H, s), 10.64 (1H, s).
1-ベンジル-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オン(8.00 g, 29.3 mmol)およびオキシ塩化リン(27 ml)の混合溶液を90℃で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、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-クロロ-1-ベンジル-5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2(1H)-オン(4.26 g, 収率: 50%)を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.29 (3H, t, J=6.8 Hz), 4.25 (2H, q, J=6.8 Hz), 5.22 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.32 (5H, m), 8.70 (1H, s).
4-クロロ-1-ベンジル-5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2(1H)-オン(2.00 g, 6.86 mmol)およびジオキサン(40 mL)の混合液に、3-クロロ-4-イソプロポキシアニリン(1.91 g, 10.3 mmol)、酢酸パラジウム(II)(154 mg, 0.686 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(595 mg, 1.03 mmol)および炭酸セシウム(3.13 g, 9.60 mmol)を加え、加熱還流下で1時間攪拌した。不溶物をろ過することにより除去し、酢酸エチルで洗浄し、母液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2(1H)-オン(2.37 g, 収率: 78%)を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.30 (9H, m), 4.28 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.66 (1H, sept, J=6.0 Hz), 5.13 (2H, s), 5.41 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.27 (7H, m), 8.60 (1H, s), 9.12 (1H, s).
【実施例３８】
【０１７７】

4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)ピリジン-2(1H)-オン（Ｉ－０６４）の調製

【化１６０】



4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2(1H)-オン(2.36 g, 5.35 mmol)、エタノール(16 mL)、水(16 mL)およびＴＨＦ(16 mL)の混合液に、水酸化リチウム一水和物(675 mg, 16.1 mmol)を加え、50℃で1.5時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液(100 mL)を加え、析出した固体をろ取した。この固体をＴＨＦ／酢酸エチルから固体化させることにより、4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-ヒドロキシカルボニルピリジン-2(1H)-オン(2.06g, 収率: 93%)を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.30 (6H, d, J=6.0 Hz), 4.65 (1H, sept, J=6.0 Hz), 5.11 (2H, s), 5.43 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.30 (7H, m), 8.56 (1H, s), 9.48 (1H, s).

4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-ヒドロキシカルボニルピリジン-2(1H)-オン(2.00 g, 4.84 mmol)およびＤＭＦ(40 mL)の混合液に、O,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(945 mg, 9.69 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(720 mg, 5.33 mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1.39 g, 7.27 mmol)およびトリエチルアミン(1.34 mL, 9.69 mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)ピリジン-2(1H)-オン(2.13 g, 収率: 96%)を無色固体として得た。

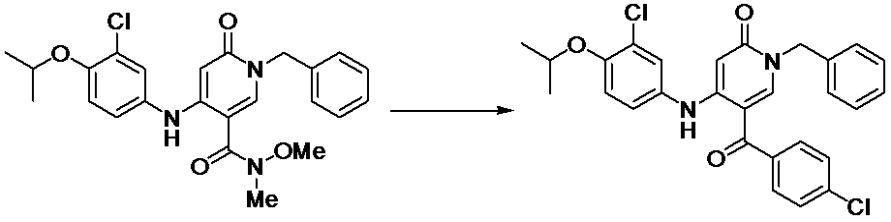
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.30 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.25 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.63 (1H, sept, J=6.0 Hz), 5.07 (2H, s), 5.56 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.30 (7H, m), 8.10 (1H, s), 8.33 (1H, s).

【実施例３９】

【０１７８】

4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(4-クロロベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン（Ｉ－０６５）の調製

【化１６１】



4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)ピリジン-2(1H)-オン(800 mg, 1.76 mmol)およびＴＨＦ(24 mL)の混合液に、4-クロロフェニルマグネシウムブロミド(1mol/L ジエチルエーテル溶液, 13.2 mL, 13.2 mmol)を氷冷下で加え、室温で30分間撹拌した。反応液に2mol/L塩酸(10 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(4-クロロベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン(772 mg, 収率: 87%)を無色固体として得た。

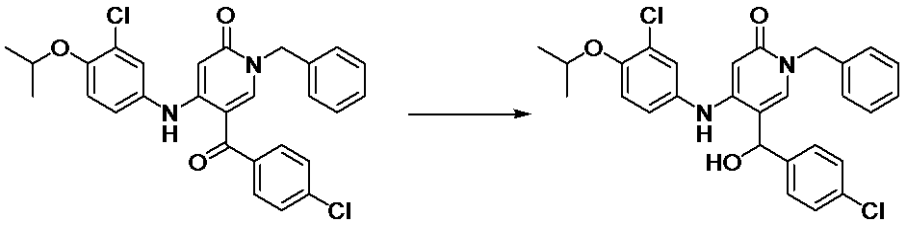
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.30 (6H, d, J=6.0 Hz), 4.64 (1H, sept, J=6.0 Hz), 5.06 (2H, s), 5.51 (1H, s), 7.29 (8H, m), 7.57 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.21 (1H, s), 9.55 (1H, s).

【実施例４０】

【０１７９】

4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(4-クロロ-α-ヒドロキシベンジル)ピリジン-2(1H)-オン（Ｉ－０６８）の調製

【化１６２】



4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(4-クロロベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン(100 mg, 0.197 mmol)およびエタノール(3 mL)の混合液に、水素化ホウ素ナトリウム(15 mg, 0.39 mmol)を氷冷下で加え、氷冷下で1時間撹拌した。反応液に1mol/L塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより, 4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(4-クロロ-α-ヒドロキシベンジル)ピリジン-2(1H)-オン(100 mg, 収率: 100%)を無色固体として得た。

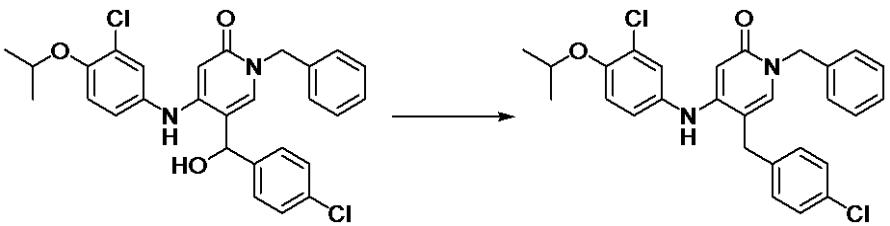
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.36 (6H, d, J=6.0 Hz), 4.48 (1H, sept, J=6.0 Hz), 4.84 (2H, s), 5.63 (1H, s), 5.96 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.84 (2H, m), 7.10 (3H, m), 7.28 (7H, m), 7.50 (1H, s).

【実施例４１】

【０１８０】

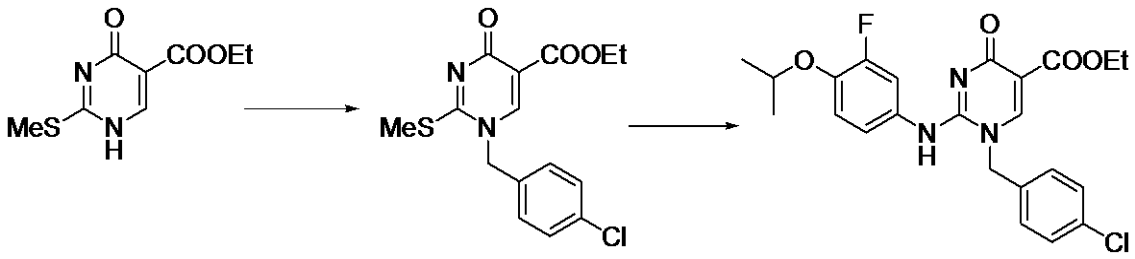
4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(4-クロロベンジル)ピリジン-2(1H)-オン（Ｉ－０６７）の調製

【化１６３】



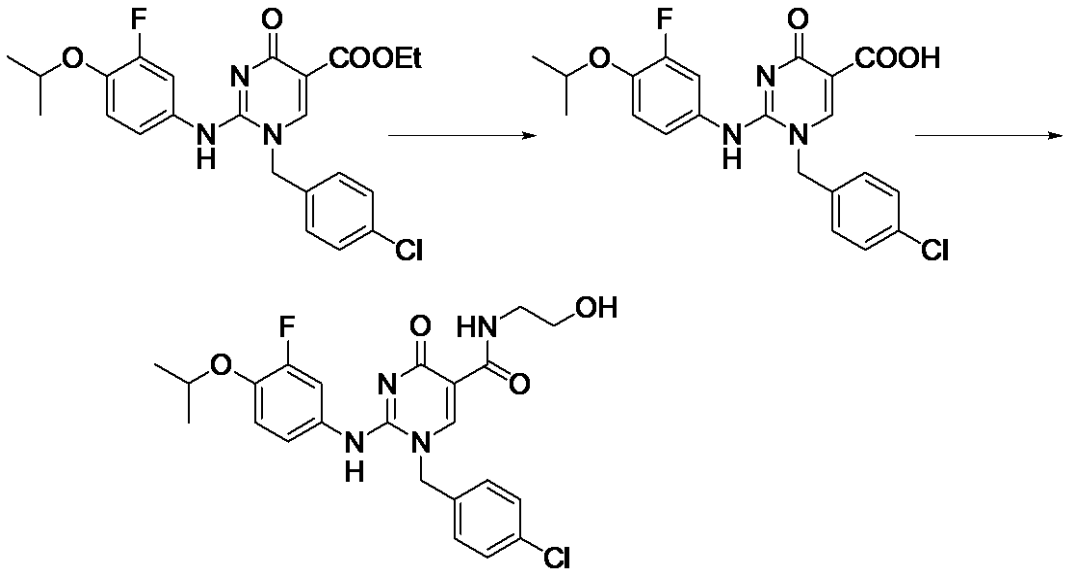
4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(4-クロロ-α-ヒドロキシベンジル)ピリジン-2(1H)-オン(100 mg, 1.96 mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.5 mL)の混合液に、トリエチルシラン(0.125 mL, 0.785 mmol)を加え、50℃で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-ベンジル-5-(4-クロロベンジル)ピリジン-

2(1H)-オン(24 mg, 収率: 25%)を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.29 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.34 (2H, s), 4.61 (1H, sept, J=6.0 Hz), 4.96 (2H, s), 5.49 (1H, s), 7.23 (12H, m), 7.66 (1H, s), 9.49 (1H, s).
【実施例４２】
【０１８１】
1-(4-クロロベンジル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-5-(エトキシカルボニル)ピリミジン-4(1H)-オン（Ｉ－１３１）の調製
【化１６４】



2-メチルチオ-5-(エトキシカルボニル)ピリミジン-4(1H)-オン(2.00 g, 9.34 mmol)およびジクロロメタン(80 mL)の混合液に、ジイソプロピルエチルアミン(2.45 mL, 14.0 mmol)および4-クロロベンジルブロミド(2.11 g, 10.3 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を濃縮後、析出した固体をろ取した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-2-メチルチオ-5-(エトキシカルボニル)ピリミジン-4(1H)-オン(1.85 g, 収率: 59%)を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.25 (3H, t, J=6.0 Hz), 2.45 (3H, s), 4.20 (2H, q, J=6.0 Hz), 5.28 (2H, s), 7.30 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.58 (1H, s).
1-(4-クロロベンジル)-2-メチルチオ-5-(エトキシカルボニル)ピリミジン-4(1H)-オン(800 mg, 2.36 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(599 mg, 3.54 mmol)、t-ブタノール(32 mL) および酢酸(2.0 mL)の混合液を、加熱還流下で一夜攪拌した。析出した固体をろ取し、エーテルで洗浄することにより、1-(4-クロロベンジル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-5-(エトキシカルボニル)ピリミジン-4(1H)-オン(792 mg, 収率: 73%)を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.25 (9H, m), 4.16 (2H, q, J=6.0 Hz), 4.47 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.48 (1H, m), 6.62 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.44 (4H, s), 8.64 (1H, s), 10.02 (1H, s).
【実施例４３】
【０１８２】
1-(4-クロロベンジル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-5-(ヒドロキシカルボニル)ピリミジン-4(1H)-オン （Ｉ－１４０）および1-(4-クロロベンジル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-5-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]ピリミジン-4(1H)-オン（Ｉ－１４６）の調製

【化１６５】



1-(4-クロロベンジル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-5-(エトキシカルボニル)ピリミジン-4(1H)-オン(750 mg, 1.63 mmol)、エタノール(5 mL)、水(5 mL)およびＴＨＦ(5 mL)の混合液に、水酸化リチウム一水和物(205 mg, 4.89 mmol)を加え、40℃で12時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンとヘキサンで粉末化させて、1-(4-クロロベンジル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-5-(ヒドロキシカルボニル)ピリミジン-4(1H)-オン(700 mg, 収率: 99%)を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, d, J=6.0 Hz), 4.58 (1H, m), 5.49 (2H, s), 7.14 (2H, m), 7.39 (3H, m), 7.49 (2H, m), 8.72 (1H, s), 9.48 (1H, s).

1-(4-クロロベンジル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-5-(ヒドロキシカルボニル)ピリミジン-4(1H)-オン(80.0 mg, 0.185 mmol)およびＤＭＦ(1.6 mL)の混合液に、2-アミノエタノール(22 mg, 0.37 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(30 mg, 0.22 mmol)および塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(53 mg, 0.28 mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出し、抽出液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-5-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]ピリミジン-4(1H)-オン(18 mg, 収率: 20%)を淡黄色固体として得た。

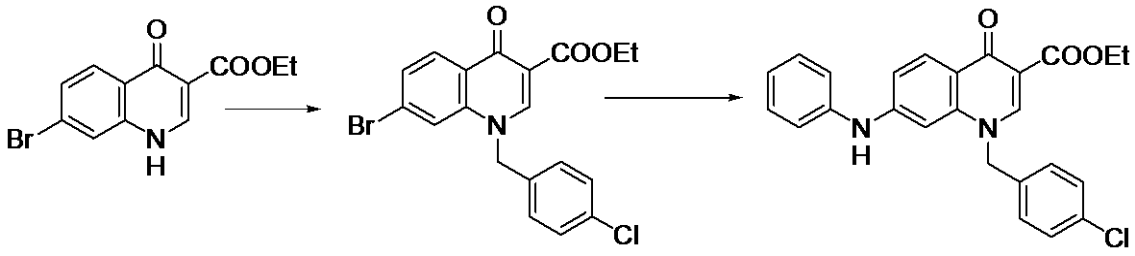
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.36 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.53 (2H, m), 3.74 (2H, m), 4.47 (1H, sept, J=6.0 Hz), 5.08 (2H, s), 6.52 (1H, m), 6.59 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.36 (4H, s), 7.94 (1H, brs), 8.47 (1H, s), 8.82 (1H, s).

【実施例４４】

【０１８３】

1-(4-クロロベンジル)-7-(フェニルアミノ)-3-(エトキシカルボニル)キノリン-4(1H)-オン（Ｉ－１４８）の調製

【化１６６】



7-ブロモ-3-(エトキシカルボニル)キノリン-4(1H)-オン(250 mg, 0.844 mmol)およびアセトニトリル(5 mL)の混合液に、炭酸カリウム(175 mg, 1.27 mmol)および4-クロロベンジルブロミド(208 mg, 1.01 mmol)を加え、100℃で5時間攪拌した。不溶物をろ過することにより除去し、酢酸エチルで洗浄し、母液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、7-ブロモ-1-(4-クロロベンジル)-3-(エトキシカルボニル)キノリン-4(1H)-オン(216 mg, 収率: 61%)を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.29 (3H, t, J=6.0 Hz), 4.24 (2H, q, J=6.0 Hz), 5.69 (2H, s), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.85 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.89 (1H, s).

7-ブロモ-1-(4-クロロベンジル)-3-(エトキシカルボニル)キノリン-4(1H)-オン(86.0 mg, 0.204 mmol)およびジオキサン(5 mL)の混合液に、アニリン(29 mg, 0.31 mmol)、酢酸パラジウム(II)(4.6 mg, 0.020 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(17 mg, 0.031 mmol)および炭酸セシウム(93 mg, 0.29 mmol)を加え、加熱還流下で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、さらに逆相ＨＰＬＣ（0.3%ギ酸／アセトニトリル）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-7-(フェニルアミノ)-3-(エトキシカルボニル)キノリン-4(1H)-オン(24 mg, 収率: 27%)を無色固体として得た。

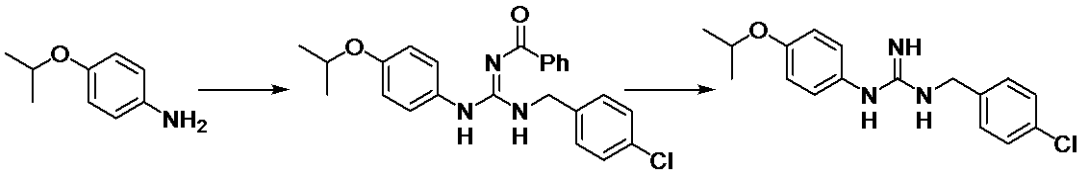
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.29 (3H, t, J=6.0 Hz), 4.24 (2H, q, J=6.0 Hz), 5.52 (2H, s), 6.86 (3H, m), 6.99 (2H, m), 7.20 (4H, m), 7.48 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.80 (1H, s), 8.84 (1H, s).

【実施例４５】

【０１８４】

1-(4-クロロベンジル)-2-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-ジヒドロピリミジン-4,6-ジオン（Ｉ－３２２）の調製

【化１６７】



4-イソプロポキシアニリン(15 g, 99 mmol)とアセトニトリル (150 mL)の混合液に、ベンゾイルイソチオシアネート(13.4 mL, 99 mmol)を氷冷下でゆっくり加え, 室温で50分間攪拌した. 反応液に、4-クロロベンジルアミン(12.1 mL, 99 mmol)とトリエチルアミン(13.8 mL, 99 mmol)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(20.9 g, 109 mmol)を氷冷下でゆっくり加え、室温で2.5時間攪拌した. 反応液に水(200 mL)に加え、トルエン(300 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (100 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をトルエンとヘキサンで粉末化して、N-((4-クロロベンジルアミノ)(4-イソプロポキシアニリノ)メチレン)ベンズアミド(38.1 g, 収率: 91%）を白色粉末として得た。

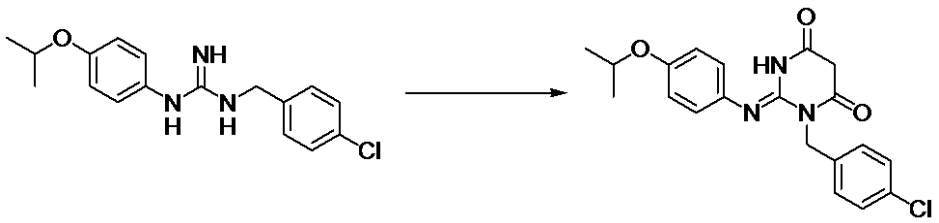
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.34 (6H, d, J=6.0 Hz), 4.52 (1H, sept, J=6.0 Hz), 4.72 (2H, d, J=6.2 Hz), 5.09 (1H, brs), 6.87-6.92 (2H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.24-7.31 (4H, m), 7.36-7.48 (3H, m), 8.21-8.25 (2H, m), 11.9 (1H, brs).

N-((4-クロロベンジルアミノ)(4-イソプロポキシアニリノ)メチレン)ベンズアミド(38.1 g, 90 mmol)とエタノール(380 mL) の混合液に、水酸化カリウム(17.9 g, 271 mmol)を加え、85℃で2.5時間攪拌した。反応後、水 (380 mL)を加え、氷冷下で30分間攪拌した。析出した固体をろ過し、エタノールと水で洗浄し、1-(4-クロロベンジル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)グアニジン(25.8 g, 収率: 90%）を白色粉末として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.34 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.80 (1H, brs), 4.43 (2H, b

rs), 4.48 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.85 (4H, m), 7.30-7.36 (4H, m).

【化１６８】



1-(4-クロロベンジル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)グアニジン(2.0 g, 6.3 mmol)とマロン酸ジエチル(2.0 g, 12.6 mmol)とN-メチル-2-ピロリジノン(20 mL) の混合液に、DBU(1.89 mL, 12.6 mmol)を加え、マイクロウエーブ照射下、150℃で10分間攪拌した。反応液に２mol/L塩酸 (200 mL)を加え、酢酸エチル(300 mL)で抽出した。抽出液を水(200 mL)、 飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をＨＰＬＣで精製し、1-(4-クロロベンジル)-2-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-ジヒドロピリミジン-4,6-ジオン(1.37 g, 収率: 56%）を黄色アモルファスとして得た。

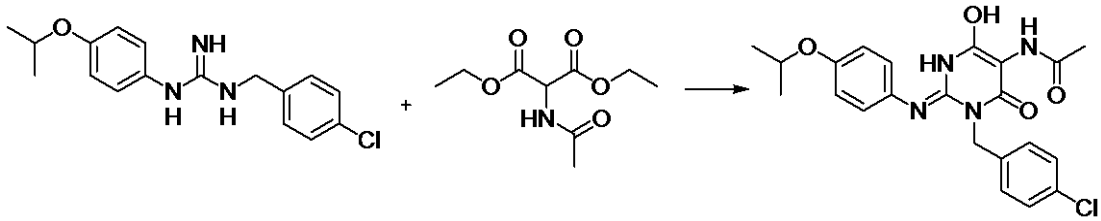
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.36 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.62 (2H, s), 4.51 (1H, sept, J=6.0 Hz), 5.24 (2H, s), 6.67-6.74 (2H, m), 6.77-6.93 (2H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.77 (1H, brs).

【実施例４６】

【０１８５】

1-(4-クロロベンジル)-3-アセチルアミノ-4-ヒドロキシ-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-2,3-ジヒドロピリジミン-4-オン（Ｉ－３３９）の調製

【化１６９】



1-(4-クロロベンジル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)グアニジン(300 mg, 0.944 mmol)と2-アセトアミドマロン酸ジエチル(410 mg, 1.89 mmol)とN-メチル-2-ピロリジノン(3 mL) の混合液に、DBU(0.28 mL, 1.89 mmol)を加え、マイクロウエーブ照射下、220℃で10分間攪拌した。反応液に２mol/L塩酸 (200 mL)を加え、酢酸エチル(300 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をＨＰＬＣで精製し、1-(4-クロロベンジル)-3-アセチルアミノ-4-ヒドロキシ-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-2,3-ジヒドロピリジミン-4-オン(122 mg, 収率: 29%）を黄色固体として得た。

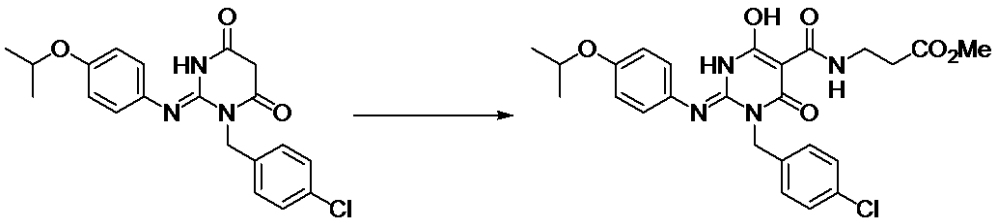
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.23 (6H, d, J=6.1 Hz), 1.92 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.54 (1H, sept, J=6.1 Hz), 5.32 (1H, s), 6.80-6.86 (2H, m), 7.17-7.26 (4H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 8.66 (1H, brs), 8.72 (1H, brs), 11.0 (1H, brs).

【実施例４７】

【０１８６】

1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニルエチル)カルバモイル-4-ヒドロキシ-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-2,3-ジヒドロピリジミン-4-オン（Ｉ－３３３）の調製

【化１７０】



1-(4-クロロベンジル)-2-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-ジヒドロピリミジン-4,6-ジオン(300 mg, 0.778 mmol)とDMF(2 mL)の混合液に、3-イソシアナトプロパン酸メチル(502 mg, 3.89 mmol)とトリエチルアミン(0.108 mL, 0.778 mmol)を加え、60℃で10分間撹拌した。反応液に1 mol/L塩酸 (200 mL)を加え、酢酸エチル(300 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニルエチル)カルバモイル-4-ヒドロキシ-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-2,3-ジヒドロピリジミン-4-オン(145 mg, 収率: 36%）を白色粉末として得た。

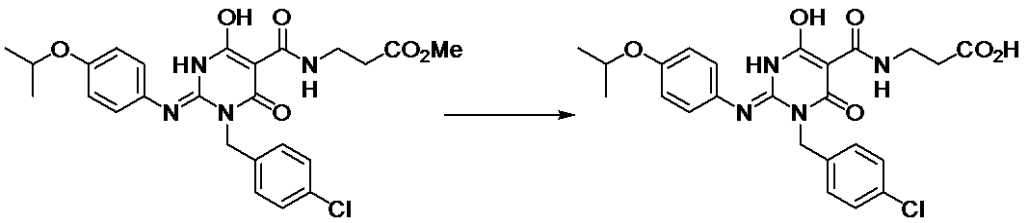
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.25 (6H, d, J=5.9 Hz), 2.58 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.50 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.58 (1H, sept, J=5.9 Hz), 5.32 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.2 Hz), 9.34 (1H, brs), 9.50 (1H, brs).

【実施例４８】

【０１８７】

1-(4-クロロベンジル)-3-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)カルバモイル-4-ヒドロキシ-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-2,3-ジヒドロピリジミン-4-オン（Ｉ－３３６）の調製

【化１７１】



1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニルエチル)カルバモイル-4-ヒドロキシ-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-2,3-ジヒドロピリジミン-4-オン(138 mg, 0.268 mmol)、メタノール (1 mL) と水 (1 mL)とTHF (1 mL) の混合液に2 mol/L水酸化ナトリウム(0.402 mL)を加え、室温で30分間撹拌した。反応後、飽和食塩水(100 mL) と2 mol/L塩酸 (1 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで再結晶して1-(4-クロロベンジル)-3-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)カルバモイル-4-ヒドロキシ-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-2,3-ジヒドロピリジミン-4-オン(120 mg, 収率: 89%）を無色固体として得た。

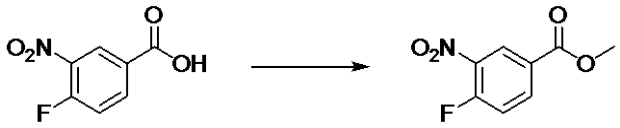
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.25 (6H, d, J=5.5 Hz), 2.50 (2H, m), 3.46 (2H, m), 4.57 (1H, sept, J=5.5 Hz), 5.32 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.9 Hz), 9.38 (1H, brs), 9.50 (H, brs), 12.4 (1H, brs), 16.1 (1H, brs).

【実施例４９】

【０１８８】

メチル 1-(4-クロロベンジル)-2-(4-エトキシフェニルアミノ)-1-H-ベンゾ[d]イミダゾール4-カルボキシレート（Ｉ－３６２）の調製

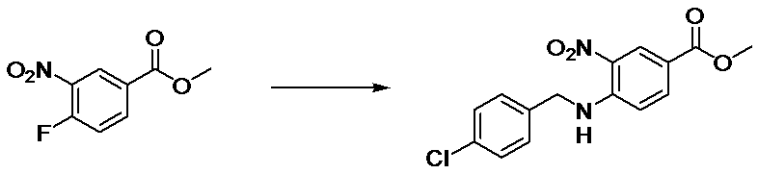
【化１７２】



4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸(5 g, 27 mmol) および濃硫酸(0.144 mL, 2.7 mmol)とメタノール(50 mL)の混合液を還流下で4時間攪拌した。反応液を濃縮後, 残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) に加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製してメチル (4-フルオロ-3-ニトロ)安息香酸エステル(1.94 g, 収率: 36%）を白色粉末として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 3.98 (3H, s), 7.39 (1H, dd, J= 10.1, 8.8 Hz), 8.33 (1H, ddd, J= 8.8, 2.2, 1.1 Hz), 8.74 (1H, dd, = 7.1, 2.2 Hz).

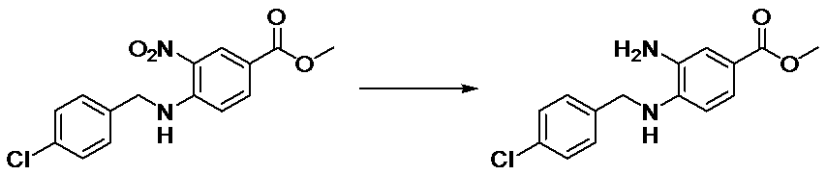
【化１７３】



メチル (4-フルオロ-3-ニトロ)安息香酸エステル(1 g, 5.02 mmol) および4-クロロベンジルアミン(747 mg, 5.27 mmol)、 N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.965 ml, 5.52 mmol)とTHF(20 mL)の混合液を室温で5時間攪拌した。反応液を水(50 mL)に加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(50 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、メチル 4-(4-クロロベンジルアミン)-3-ニトロ安息香酸エステル(1.74 g, 収率: 100%）を黄色粉末として得た。

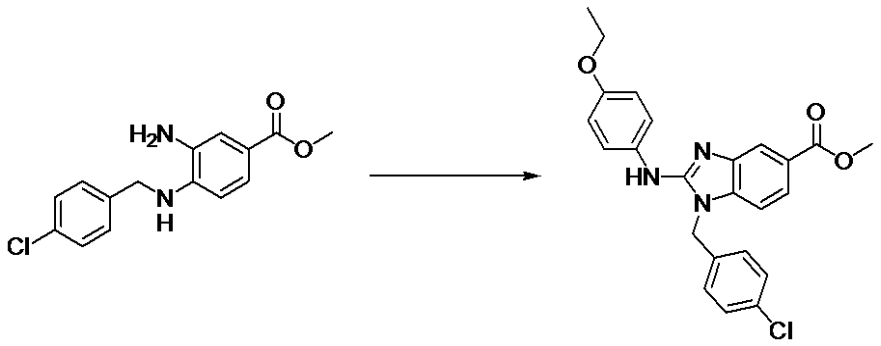
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 3.90 (3H, s), 4.58 (2H, d, J= 5.8 Hz), 6.80 (1H, d, J= 9.1 Hz), 7.28 (2H, d, = 9.3 Hz), 7.36 (2H, d, = 9.3 Hz), 8.02 (1H, dd, = 6.5, 2.1 Hz), 8.69 (1H, brs), 8.91 (1H, d, = 2.1 Hz).

【化１７４】



メチル 4-(4-クロロベンジルアミン)-3-ニトロ安息香酸エステル (1 g, 3.12 mmol) および10%パラジウム炭素 (66 mg)と50%メタノール/酢酸エチル(20 mL)の混合液を水素ガス存在下で室温にて1時間攪拌した。反応後、パラジウム炭素をセライト濾過にて除去し, 残渣を濃縮してメチル 3-アミノ-4-(4-クロロベンジル)アミノ安息香酸エステル(809 mg, 収率: 89.2%）を灰色粉末の粗生物として得た。

【化１７５】



メチル 3-アミノ-4-(4-クロロベンジル)アミノ安息香酸エステル (534 mg, 1.84 mmol)

および1-エトキシ-4-ベンゼンイソチアシアネート(362 mg, 2.02 mmol)とDMSO (5 mL)の混合液を室温で0.5時間撹拌した。塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(704 mg, 3.67 mmol)を反応液に加え、80℃で２時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) に加え、酢酸エチル(10 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(10 mL)で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで固体化してメチル 1-(4-クロロベンジル)-2-(4-エトキシフェニルアミノ)-1-H-ベンゾ[d]イミダゾール4-カルボキシレート(34.7 mg, 収率: 4.3%）を白色粉末として得た。

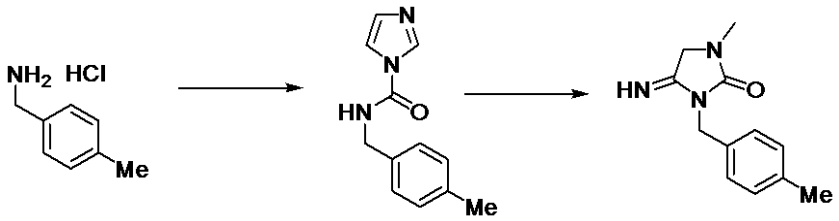
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.40 (3H, t, J= 7.0 Hz), 3.92 (3H, s), 4.00 (2H, q, J= 7.0 Hz), 5.19 (2H, s), 5.93 (1H, brs), 6.86 (2H, d, J= 9.1 Hz), 7.09-7.14 (3H, m), 7.33-7.35 (4H, m), 7.88 (1H, d, = 8.24 Hz), 8.29 (1H, brs).

【実施例５０】

【０１８９】

3-メチル-1-(4-メチルベンジル)-4-(4-フェノキシフェニル)イミノイミダゾリジン-2-オン（Ｉ－３６３）の調製

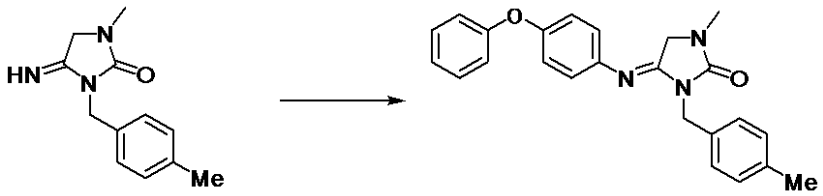
【化１７６】



4-メチルベンジルアミン塩酸塩 (10 g, 83 mmol) とＮ, Ｎ－ジメチルアセトアミド(50 mL) の混合液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(14.05 g, 87 mmol)を氷冷下で加えた後、ＤＢＵ(18.66 mL, 124 mmol)を加え、0℃で３０分間撹拌した。反応液に、2-(メチルアミノ)アセトニトリル塩酸塩 (10.55 g, 99 mmol)を氷冷下で加え、さらにＤＢＵ(24.88 mL, 165 mmol)を氷冷下で加えた後、室温で４５分間撹拌し、さらに５０℃で９０分間撹拌した。反応液に水 (500 mL)を加え酢酸エチル(500 mL×２)で抽出し、飽和食塩水(500 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール／クロロホルム)で精製し、4-イミノ-3-メチル-1-(4-メチルベンジル)イミダゾリジン-2-オン(9.43 g, 収率:52%)を黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 2.31 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.90 (1H, br.s), 7.11 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2 Hz).

【化１７７】



4-イミノ-3-メチル-1-(4-メチルベンジル)イミダゾリジン-2-オン(322 mg, 1.48 mmol)、4-ブロモジフェニルエーテル(443 mg, 1.78 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(129 mg, 0.22 mmol)、炭酸セシウム(724 mg, 2.22 mmol)およびジオキサン(6.4 mL)の混合液を窒素置換し、酢酸パラジウム(33.3 mg, 0.1 mmol)を加え、加熱還流下で３時間撹拌した。反応液に水(200 mL)を加え、酢酸エチル(300 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO_2H H_2O/MeCN 40-70%)で精製して、(3-メチル-1-(4-メチルベンジル)-4-(4-フェノキシフェニル)イミノイミダゾリジン-2-オン(17.2 mg, 収率: 3.0%）を黄色油状物として得た。

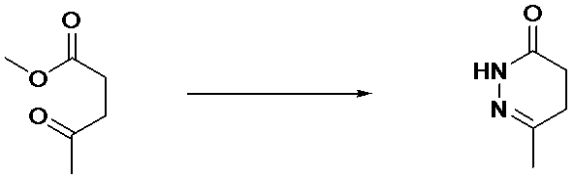
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 2.33 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.77-6.82 (2H, m), 6.93-7.14 (7H, m), 7.28-7.34 (4H, m).

【実施例５１】

【０１９０】

3-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-メチル-4-(4-メチルベンジル)ピリダジン（Ｉ－３６５）の調製

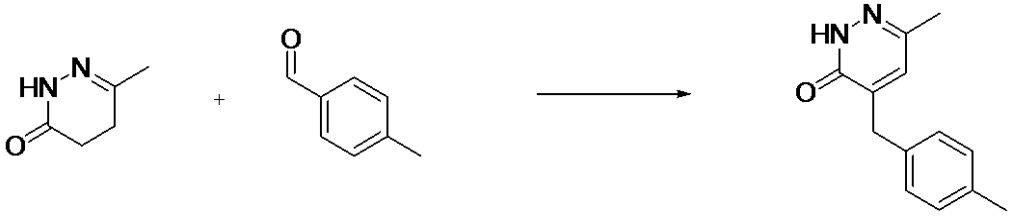
【化１７８】



レブリン酸メチル(10 g, 77 mmol)およびメタノール(50 mL)の混合液に、ヒドラジン一水和物(3.92 mL, 81 mmol)を加え、室温で15分間攪拌し、さらに６０℃で2時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、トルエン(100 mL)を加えた。反応液を濃縮し、6-メチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(8.49 g, 収率: 98.5%）を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 2.05 (3H, s), 2.42-2.53 (4H, m), 8.50 (1H, br.s).

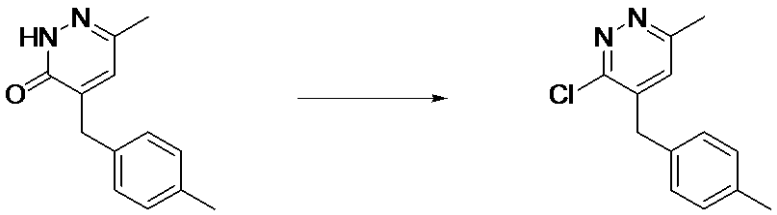
【化１７９】



6-メチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(4.0 g, 35.7 mmol)およびエタノール(40 mL)の混合液に、水酸化カリウム(6.0 g, 107 mmol)、4-メチルベンズアルデヒド(4.29 g, 35.7 mmol)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応液を2mol/L 塩酸(200 mL)に加え、酢酸エチル(300 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルとヘキサンの混合液を加え、析出した固体をろ過し、6-メチル-4-(4-メチルベンジル)ピリダジン-3(2H)-オン(3.74 g, 収率: 49%）を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 2.22 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.11-7.17 (4H, m), 10.9 (1H, br.s).

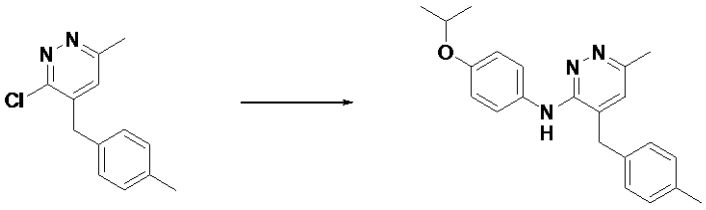
【化１８０】



6-メチル-4-(4-メチルベンジル)ピリダジン-3(2H)-オン(1.5 g, 7.0 mmol)に、オキシ塩化リン(6.6 mL, 70 mmol)を加え、100℃で1時間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)を加え、クロロホルム(300 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、3-クロロ-6-メチル-4-(4-メチルベンジル)ピリダジン(1.52 g, 収率: 93%）を薄黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 2.36 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.06 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.1 Hz).

【化１８１】



3-クロロ-6-メチル-4-(4-メチルベンジル)ピリダジン(200 mg, 0.859 mmol)、4-イソプロポキシアニリン(169 mg, 1.12 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(112 mg, 0.193 mmol)、炭酸セシウム(560 mg, 1.72 mmol)およびジオキサン(4 mL)の混合液を窒素置換し、酢酸パラジウム(28.9 mg, 0.129 mmol)を加え、加熱還流下で1時間攪拌した。反応液に水(200 mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、3-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6-メチル-4-(4-メチルベンジル)ピリダジン(187 mg, 収率: 62.7%）を黄色アモルファスとして得た。

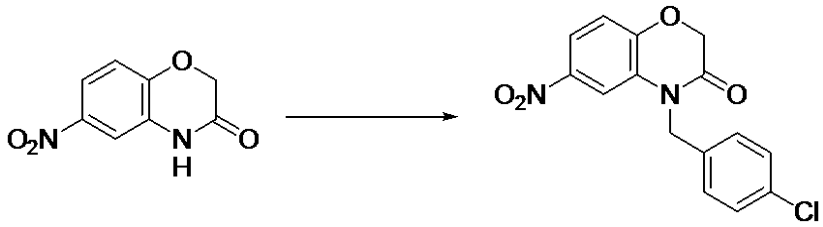
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.31 (6H, d, J=6.1 Hz), 2.37 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.46 (1H, sep, J=6.1 Hz), 5.96 (1H, s), 6.80 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.08 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.18 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.3 Hz).

【実施例５２】

【０１９１】

4-(4-クロロベンジル)-6-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン（Ｉ－３６６）の調製

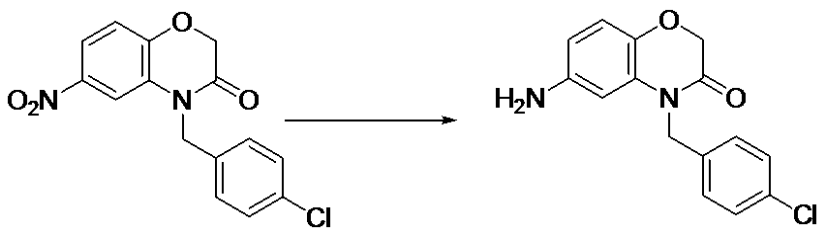
【化１８２】



6-ニトロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(3 g, 15.45 mmol)、炭酸カリウム (2.14 mg, 15.45 mmol)およびＤＭＦ(30 mL)の混合液に4-クロロベンジルヨージド(4.29 g, 17 mmol)を加え、室温で３時間攪拌した。反応液に水(300 mL)、５％クエン酸水溶液(50 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(300 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル／ヘキサンで再結晶し、4-(4-クロロベンジル)-6-ニトロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(3.47 g, 収率: 70.5%）を淡褐色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 4.85 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz).

【化１８３】

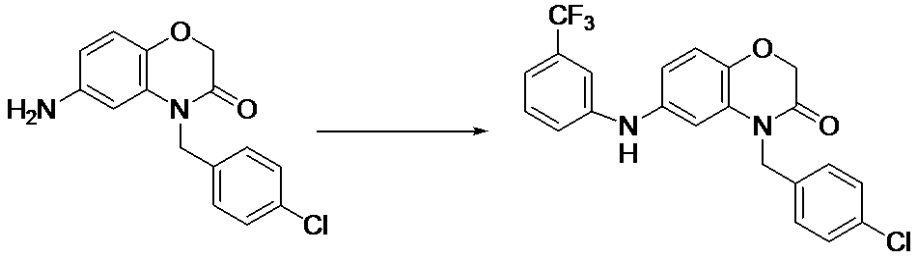


4-(4-クロロベンジル)-6-ニトロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(1 g, 3.14 mmol)お

よびアセトニトリル(20 mL)の混合液に塩化スズ２水和物(2.83 g, 12.55 mmol)を加え、加熱還流下で３時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300 mL)に加え、酢酸エチル(300 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(300 mL)で洗浄し，無水硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル／ヘキサンで再結晶し、6-アミノ-4-(4-クロロベンジル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(0.65 g, 収率: 71.7%）を淡紫色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 4.45 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.16 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz).

【化１８４】



6-アミノ-4-(4-クロロベンジル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(100 mg, 0.346 mmol)、酢酸パラジウム(11.7 mg, 0.05 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(45.1 mg, 0.08 mmol)、炭酸セシウム(226 mg, 0.69 mmol)およびジオキサン(2 mL)の混合液を窒素置換し、1-ブロモ-3-トリフルオロメチルベンゼン (0.048 mL, 0.346 mmol)を加え、加熱還流下で２時間攪拌した。反応液に水(20 mL)、5%クエン酸水溶液(4 mL)を加え、酢酸エチル(30 mL)で抽出した。抽出液を水(30 mL)、飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、4-(4-クロロベンジル)-6-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(93 mg, 収率: 62.0%）を淡黄色固体として得た。

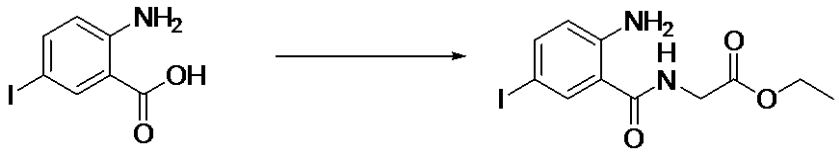
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 4.72 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.62 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.70 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.82 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.04-7.32 (7H, m).

【実施例５３】

【０１９２】

1-(4-クロロベンジル)-3-(エトキシカルボニルメチル)-6-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-キナゾリン-2,4-ジオン（Ｉ－３６７）の調製

【化１８５】

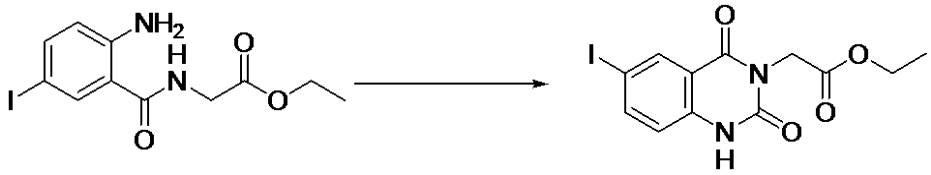


グリシンエチルエステル塩酸塩 (2.91 g, 20.9 mmol)とＤＭＦ(50 mL)の混合液にトリエチルアミン(5.27 mL, 38 mmol)を加え、室温で10分間攪拌後、2-アミノ-5-ヨード安息香酸 (5 g, 19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.77 g, 5.7 mmol)および塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(5.47 g, 28.5 mmol)を加えて室温で１時間攪拌した。反応液に水(300 mL)、５％クエン酸水溶液(50 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-アミノ-N-(エトキシカルボニルメチル)-5-ヨードベンズアミド(5.44 g, 収率: 82.2%）を淡黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.17 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.30 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.49 (1H, s), 7.44 (1

H, dd, J=1.2, 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J=1.8 Hz).

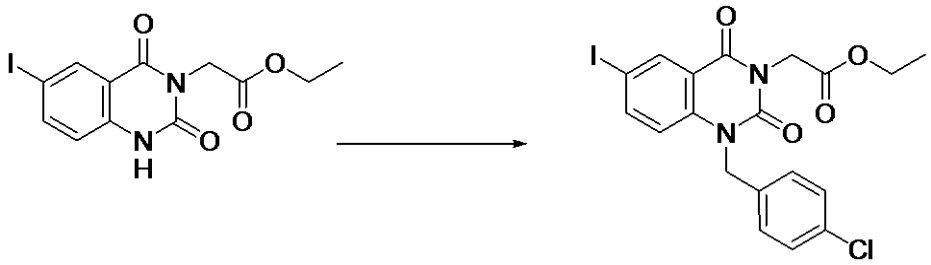
【化１８６】



2-アミノ-N-(エトキシカルボニルメチル)-5-ヨードベンズアミド(2 g, 5.74 mmol)およびＴＨＦ(20 mL)の混合液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.85 g, 11.5 mmol)を加え、６０℃で２時間攪拌した。反応液に水(100 mL)と2 mol/L塩酸水 (40 mL) を加え、析出した固体をろ取し、3-(エトキシカルボニルメチル)-6-ヨードキナゾリン-2,4-ジオン(1.88 g, 収率: 87.5%）を淡黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / d_6 DMSO): 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.63 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.18 (1H, d, J=5.1 Hz).

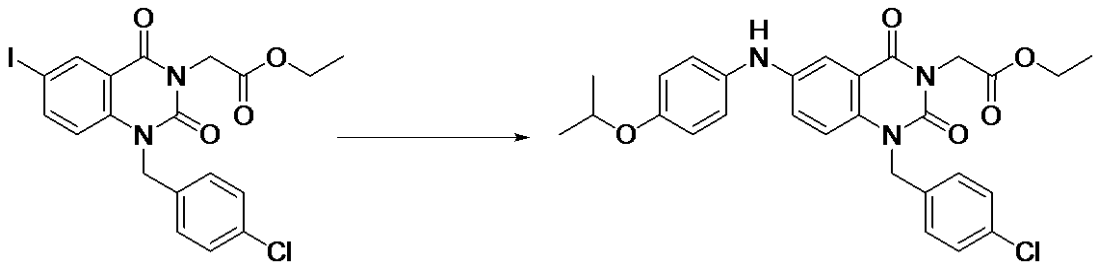
【化１８７】



3-(エトキシカルボニルメチル)-6-ヨードキナゾリン-2,4-ジオン (1 g, 2.67 mmol)、炭酸カリウム (2.14 mg, 15.45 mmol)およびＤＭＦ(10 mL)の混合液に4-クロロベンジルヨージド(0.742 g, 2.94 mmol)を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に水(200 mL)、５％クエン酸水溶液(30 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル／ヘキサンで再結晶し、1-(4-クロロベンジル)-3-(エトキシカルボニルメチル)-6-ヨードキナゾリン-2,4-ジオン(0.447 g, 収率: 33.5%）を淡褐色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.30 (3H, t, J=6.9 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.87 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.4 Hz).

【化１８８】



1-(4-クロロベンジル)-3-(エトキシカルボニルメチル)-6-ヨードキナゾリン-2,4-ジオン(200 mg, 0.4 mmol)、酢酸パラジウム(13.5 mg, 0.06 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(52.2 mg, 0.09 mmol)、炭酸セシウム(261 mg, 0.8 mmol)およびジオキサン(4 mL)の混合液を窒素置換し、4-イソプロポキシアニリン (0.071 mL, 0.48 mmol)を加え、加熱還流下で２時間攪拌した。反応液を水(100 mL)と5%クエン酸水溶液(10 mL)の混合液に加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を水(100 mL)で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、ヘキサンで粉末化し、1-(4-クロロベンジル)-3-(エトキシカルボニルメチル)-6-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-キナゾリン-2,4-ジオン(7.7 mg，収率：3.7％）を黄色固体として得た。

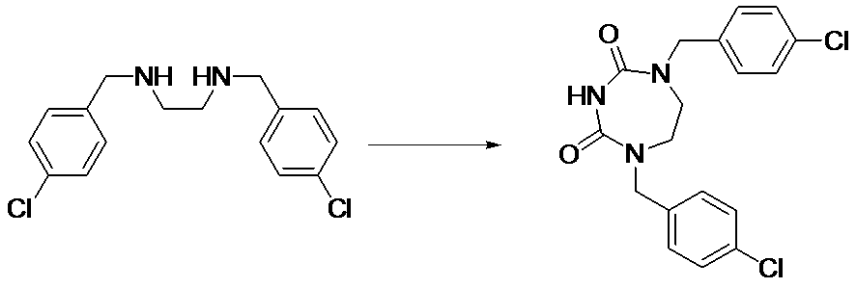
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33 (6H, d, J=6.0 Hz), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.74 (1H, m), 4.88 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.61 (1H, s), 6.84 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.91 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.7 Hz).

【実施例５４】

【０１９３】

1,5-ビス(4-クロロベンジル)-4-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-1,3,5-トリアゼピン-2(5H)-オン（Ｉ－３６８）の調製

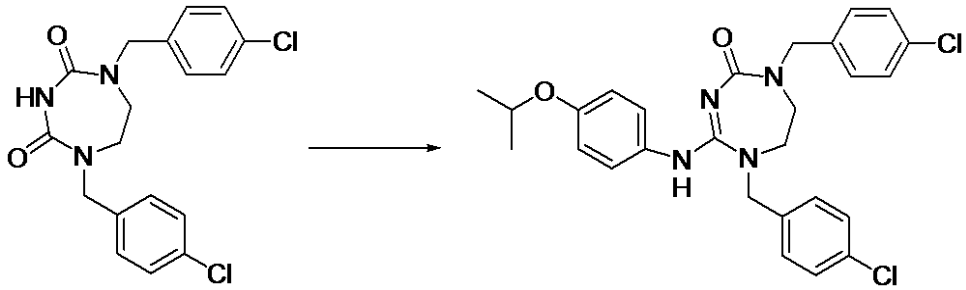
【化１８９】



N,N'-ビス(4-クロロベンジル)エチレンジアミン (5.47 g，17.7 mmol)とキシレン(124 mL)の混合液にエトキシカルボニルイソシアネート(1.834 mL，17.7 mmol)を加え、還流下で20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた固体をヘキサンで洗浄し、1,5-ビス(4-クロロベンジル)-1,3,5-トリアゼピン-2,4-ジオン (5.34 g，収率：79.8％）を白色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / d6-DMSO): 3.35 (4H, s), 4.46 (4H, s), 7.26 (4H, d, J= 8.2 Hz), 7.38(4H, d, J= 7.8 Hz), 8.78 (1H, s).

【化１９０】



1,5-ビス(4-クロロベンジル)-1,3,5-トリアゼピン-2,4-ジオン(0.5 g，1.32 mmol)およびオキシ塩化リン(2.46 mL，26.4 mmol)の混合液にジメチルアミノピリジン(1.6 mg) を加え、還流下で２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に4-イソプロポキシアニリン(0.196 mL，1.32 mmol)とt-ブタノール (3 mL)を加え、還流下で２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO_2H H_2O/MeCN 40-70%)で精製し、酢酸エチル／ヘキサンで粉末化し、1,5-ビス(4-クロロベンジル)-4-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-1,3,5-トリアゼピン-2(5H)-オン(70 mg，収率：10.3％）を淡黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.28 (3H, s), 1.33 (3H, s), 3.20 (2H, m), 3.40 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.47 (1H, br.s), 6.76 (2H, d, J= 8.7 Hz), 6.87 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.18 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.22-7.32 (6H, m).

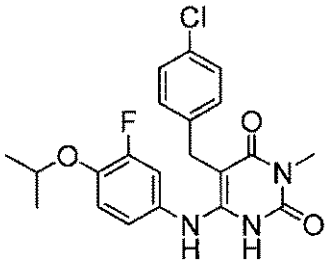
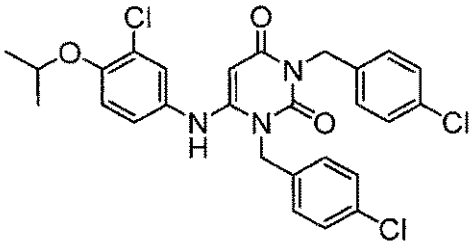
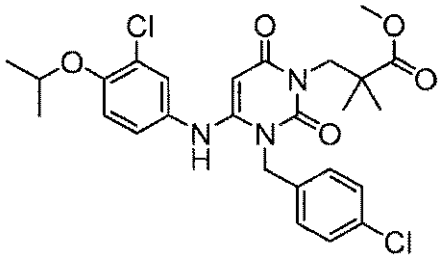
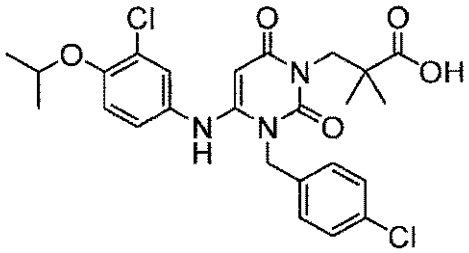
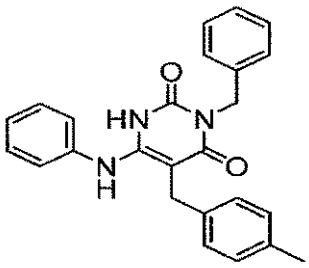
【０１９４】

中間体として用いた化合物等は，市販品として入手可能であるか、または下記に挙げた文献に記載された方法に従って合成できる。
JP63112566
JP60112483
WO2006129609
Journal of Combinatorial Chemistry (2009), 11(6), 1050-1060.
Annali di Chimica, 1959, 49 2083-8.
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 2665-2672.
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 2673-2678.
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 3245-3252.
J. Org. Chem. 1987, 52, 3426-3434.
Tetrahedron (2004), 60(1), 211-217.
Journal of Fluorine Chemistry (2007), 128(7), 748-754.
Synlett, 2007, 2331-2336.
Liebigs Annalen der Chemie (1984), (6), 1193-204.
European Journal of Medicinal Chemistry (1988), 23(1), 53-62.
Journal of Heterocyclic Chemistry (1978), 15(1), 77-80.
Bulletin of the Korean Chemical Society (2004), 25(7), 991-996
Chemische Berichte (1978), 111(3), 982-95
Journal of Medicinal Chemistry (2006), 49(2), 441-444.

【０１９５】
一般的製造法および実施例に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。構造および物性を以下に示す。
（化合物の同定方法）
本発明の化合物のＬＣ／ＭＳデータは、以下の３つの条件（メソッド１、２および３）のいずれかで測定し、保持時間および［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$を示した。

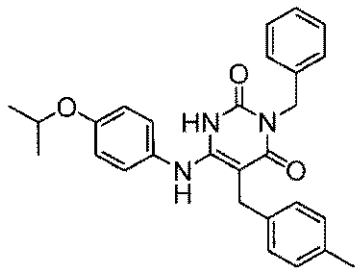
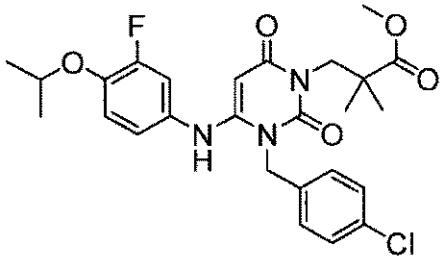
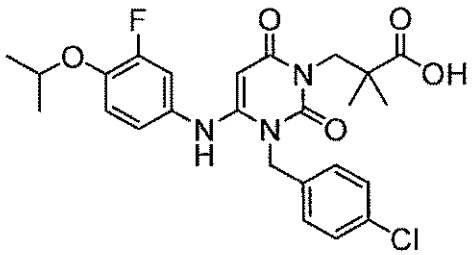
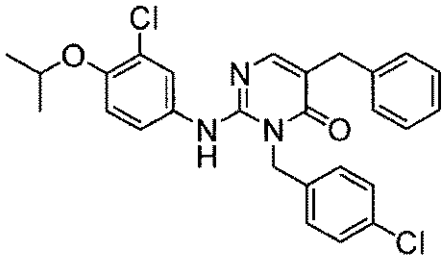
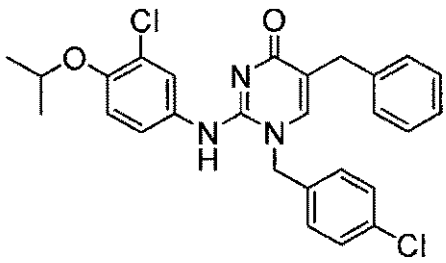
【０１９６】
（メソッド１）
カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（５μｍ、ｉ．ｄ．４．６ｘ５０ｍｍ）（Ｗａｔｅｒｓ）
流速：３　ｍＬ／分
ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ
移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液
グラジェント：３分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、１分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。
（メソッド２）
カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　ＸＲ－ＯＤＳ　（２．２μｍ、ｉ．ｄ．５０ｘ３．０ｍｍ）　（Ｓｈｉｍａｄｚｕ）
流速：１．６　ｍＬ／分
ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ
移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液
グラジェント：３分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、１分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。
（メソッド３）
カラム：Ａｓｃｅｎｔｉｓ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　Ｃ１８（２．７μｍ、ｉ．ｄ．５０ｘ３．０ｍｍ）　（Ａｇｉｌｅｎｔ　１１００）
流速：１．３　ｍＬ／分
ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ＴＦＡ含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ＴＦＡ含有アセトニトリル溶液
グラジェント：２．９分間で３％－９７％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、０．３分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。
【０１９７】
【表７】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-001	2.24	418	2
	I-005	2.61	544	1
	I-010	2.38	534	1
	I-012	2.10	520	1
	I-013	2.05	398	1

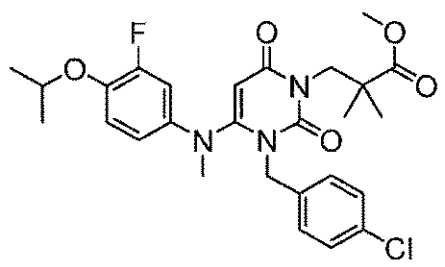
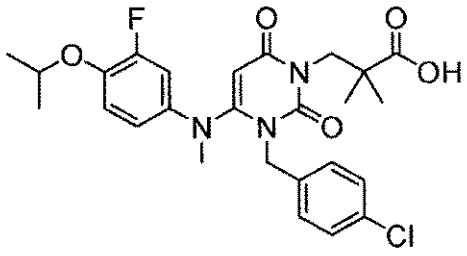
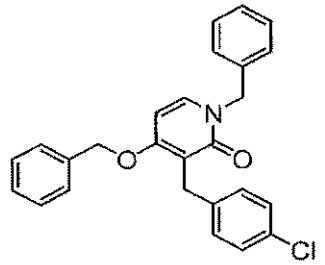
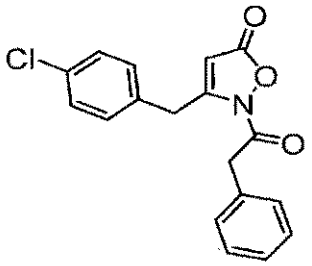
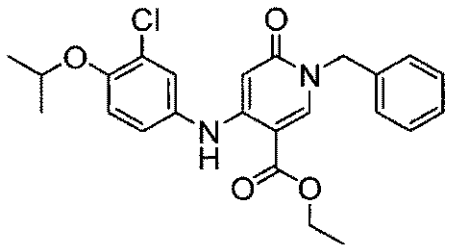
【０１９８】

【表８】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-014	2.27	456	1
	I-020	2.28	518	1
	I-021	2.01	504	1
	I-022	2.71	494	1
	I-023	2.47	494	1

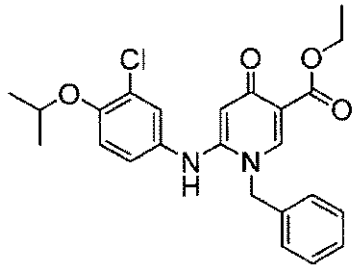
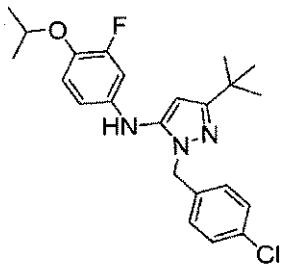
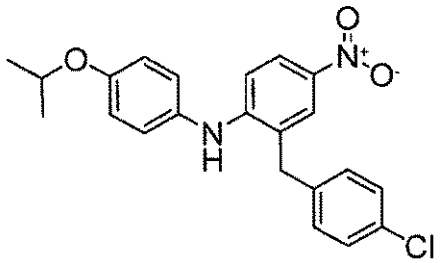
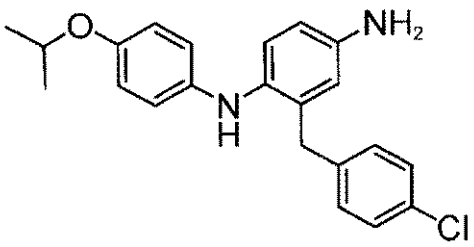
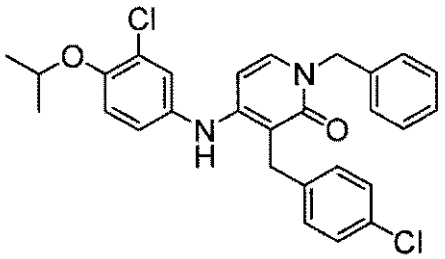
【０１９９】

【表９】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-027	2.49	532	1
	I-028	2.20	518	1
	I-042	2.64	416	2
	I-044	2.40	326	2
	I-046	2.67	441	2

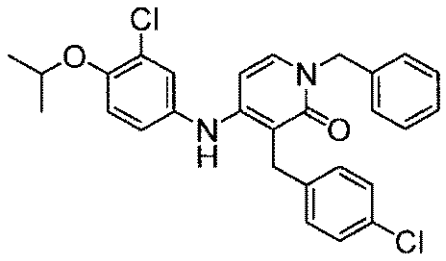
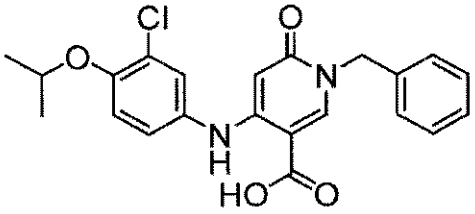
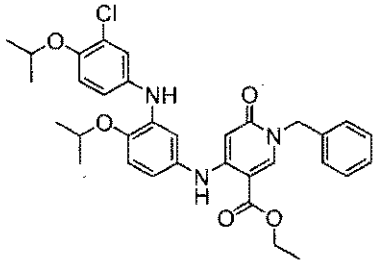
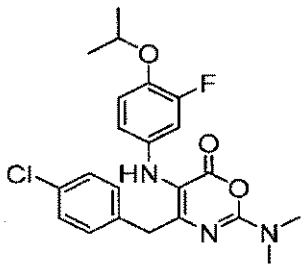
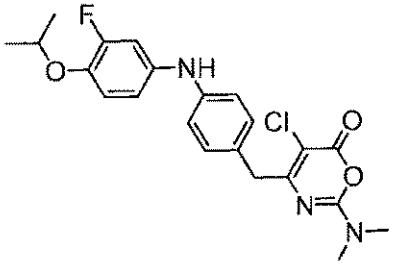
【０２００】

【表１０】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-049	1.86	441	1
	I-050	2.72	416	1
	I-052	2.93	397	2
	I-053	1.97	367	2
	I-054	2.61	493	1

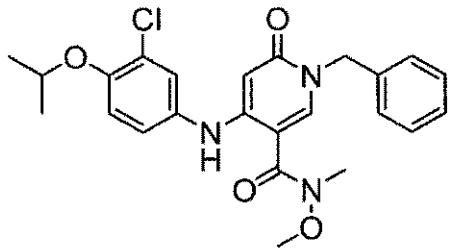
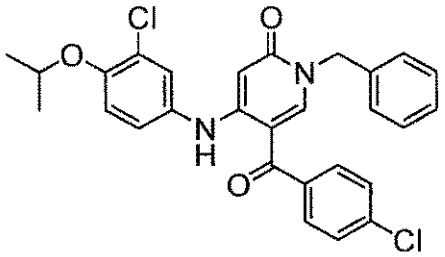
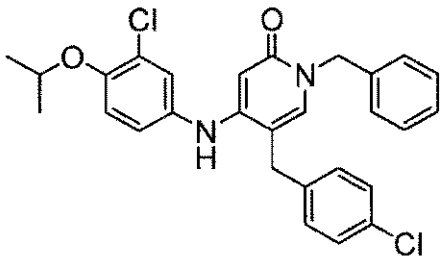
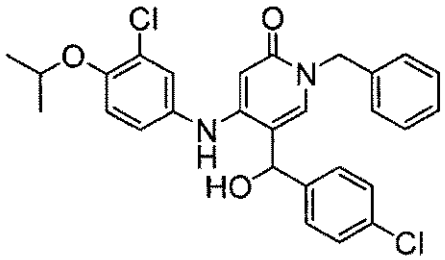
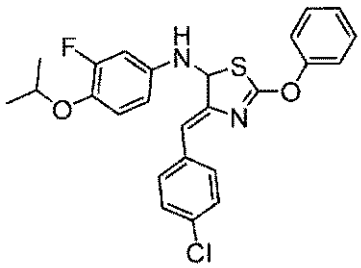
【０２０１】

【表１１】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-055	2.61	493	1
	I-058	1.92	413	1
	I-061	2.84	590	1
	I-062	2.35	432	1
	I-063	2.93	432	1

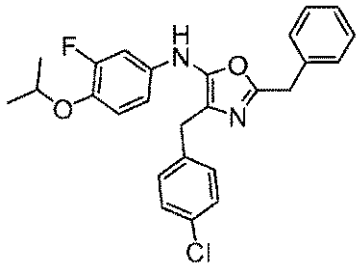
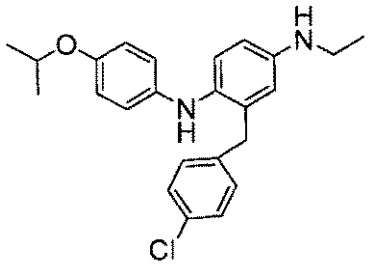
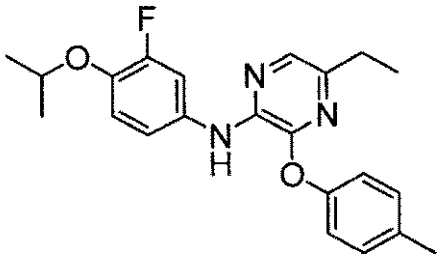
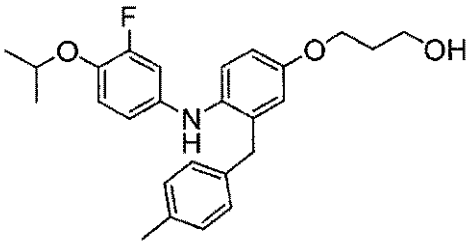
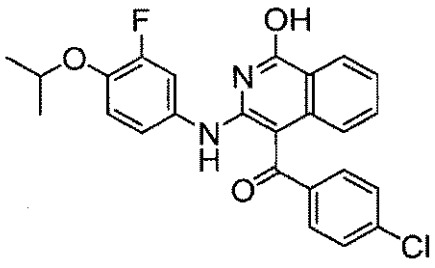
【０２０２】

【表１２】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-064	2.05	456	1
	I-065	2.70	507	1
	I-067	2.43	493	1
	I-068	2.32	509	1
	I-069	2.81	469	1

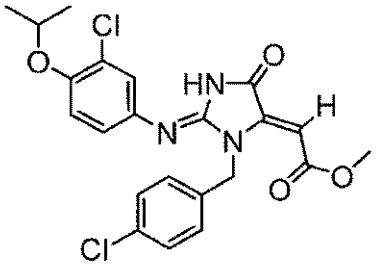
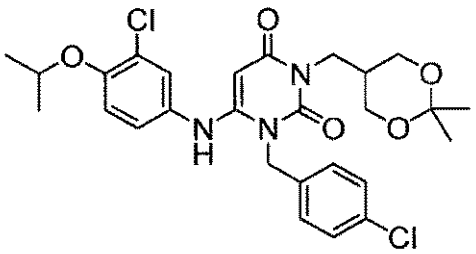
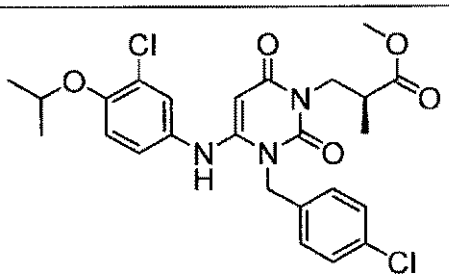
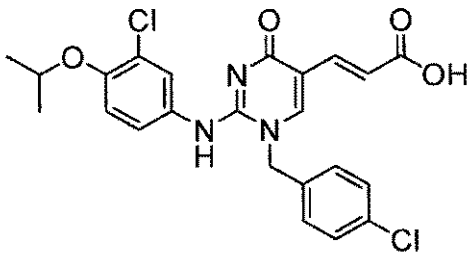
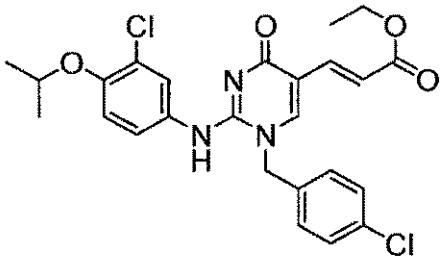
【０２０３】

【表１３】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-070	2.68	451	1
	I-071	2.04	395	2
	I-072	2.89	382	1
	I-076	2.65	424	2
	I-082	2.46	451	1

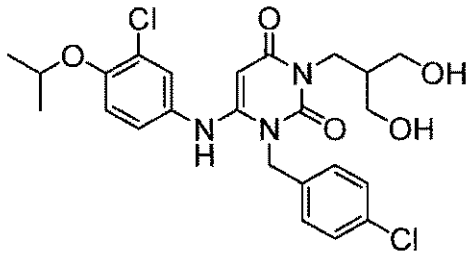
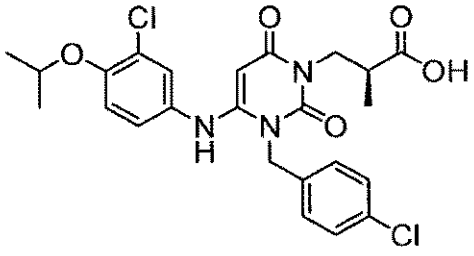
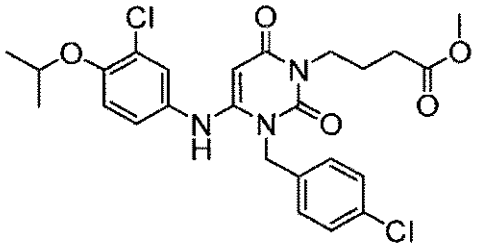
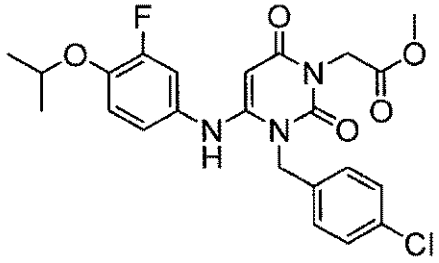
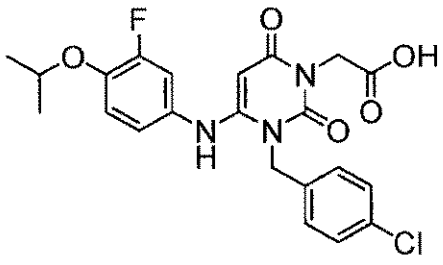
【０２０４】

【表１４】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-085	2.61	462	1
	I-094	2.28	548	1
	I-095	2.28	520	1
	I-097	2.22	474	1
	I-098	2.57	502	1

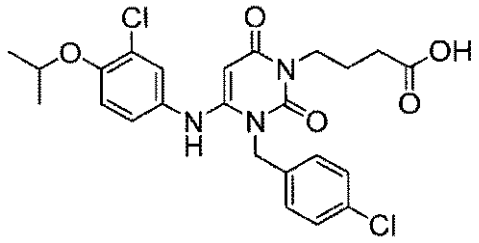
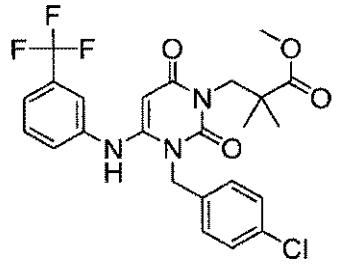
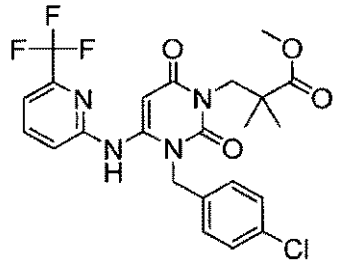
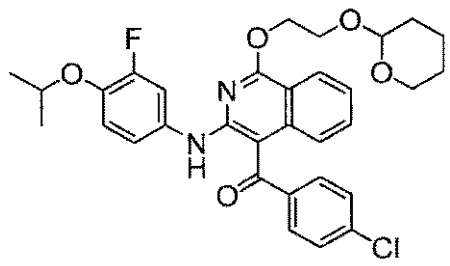
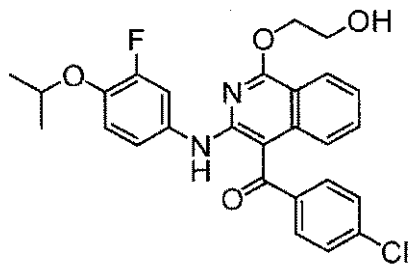
【０２０５】

【表１５】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-099	1.90	508	1
	I-100	2.07	506	1
	I-103	2.24	520	1
	I-104	2.10	476	1
	I-105	1.86	462	1

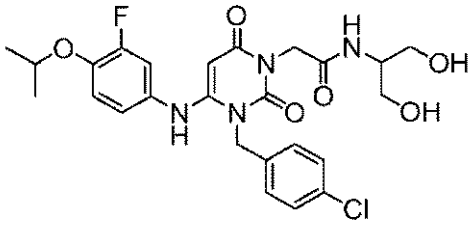
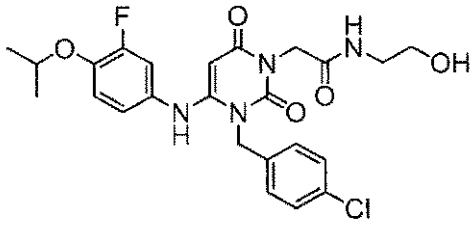
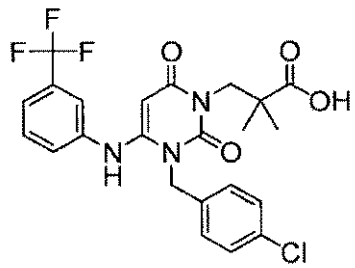
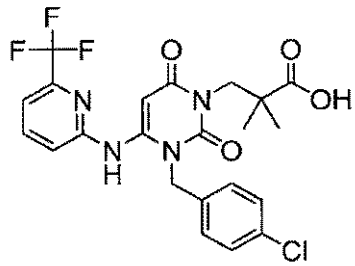
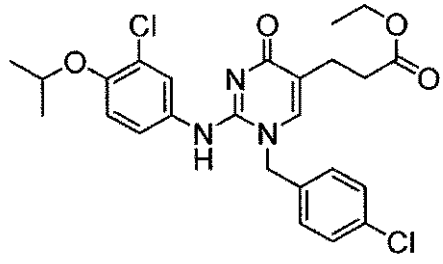
【０２０６】

【表１６】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-106	2.00	505	1
	I-107	2.27	510	1
	I-108	2.21	511	1
	I-109	3.19	579	1
	I-110	2.71	495	1

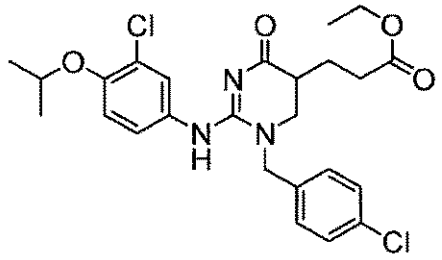
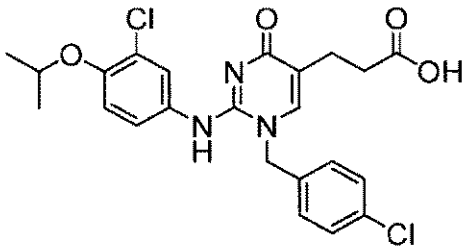
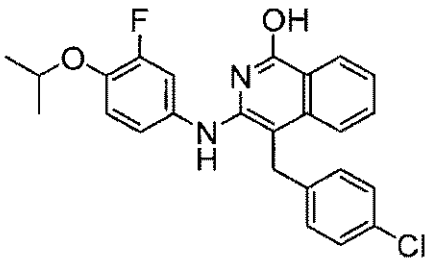
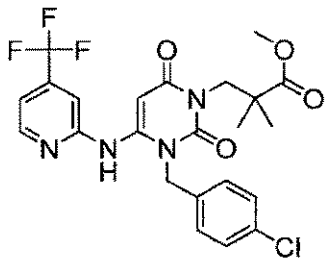
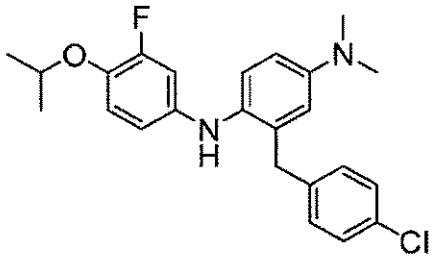
【０２０７】

【表１７】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-111	1.64	535	1
	I-112	1.70	505	1
	I-113	1.99	496	1
	I-114	1.93	497	1
	I-115	2.27	504	1

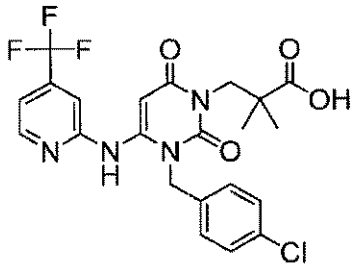
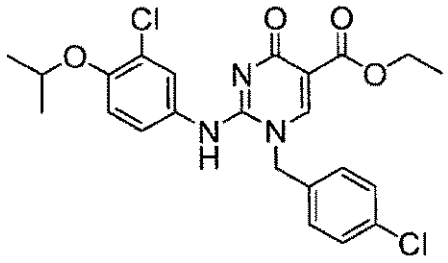
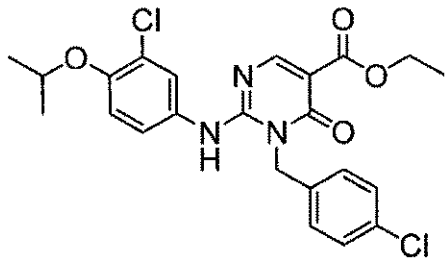
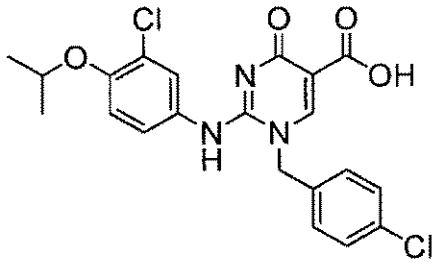
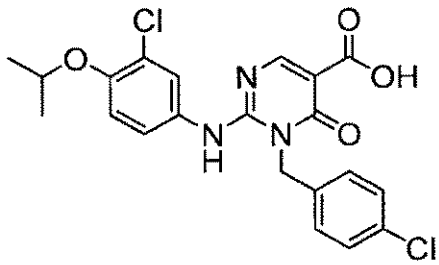
【０２０８】

【表１８】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-116	1.89	506	1
	I-117	1.91	476	1
	I-118	2.37	437	1
	I-120	2.19	511	1
	I-123	2.20	413	1

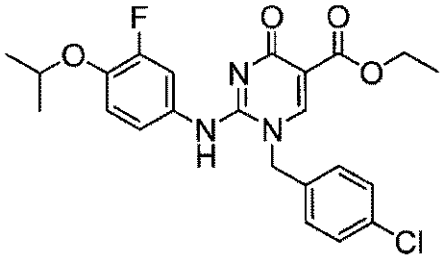
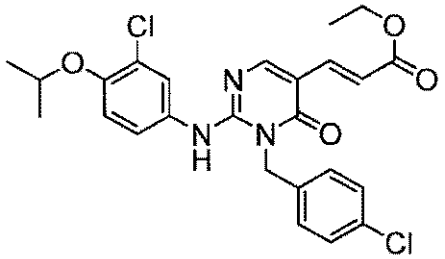
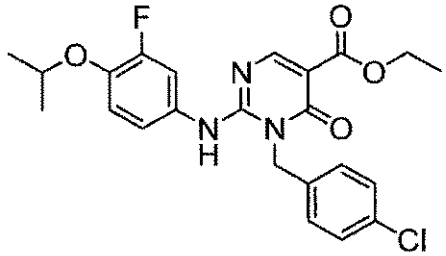
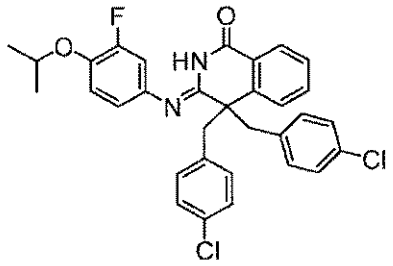
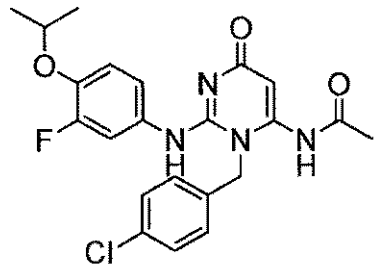
【０２０９】

【表１９】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-124	1.92	497	1
	I-125	2.37	476	1
	I-126	2.36	476	1
	I-127	2.11	448	1
	I-129	2.26	448	1

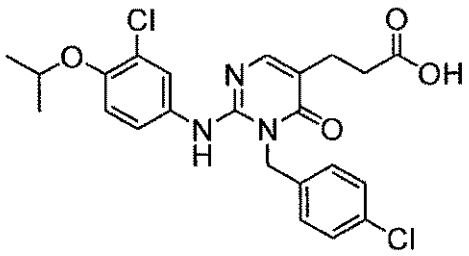
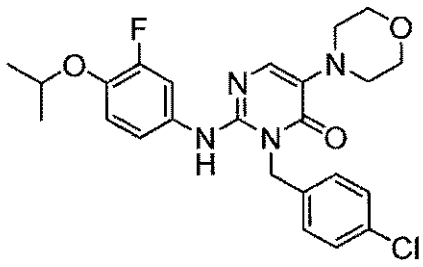
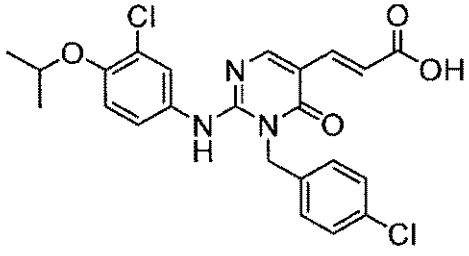
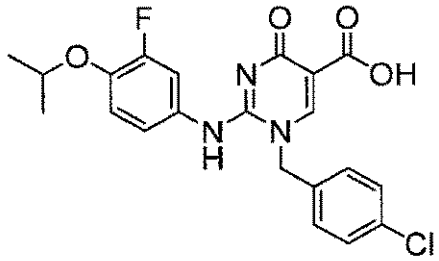
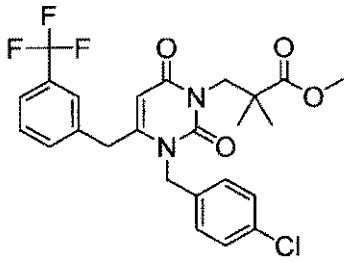
【０２１０】

【表２０】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-131	2.24	459	1
	I-132	2.59	502	1
	I-133	2.24	459	1
	I-135	2.91	561	1
	I-136	1.96	445	2

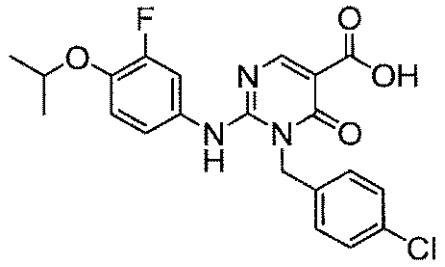
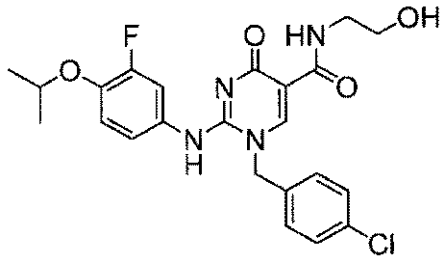
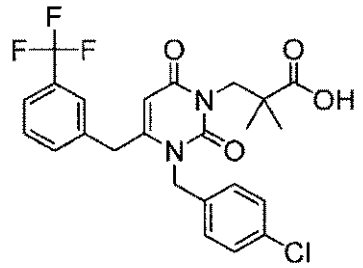
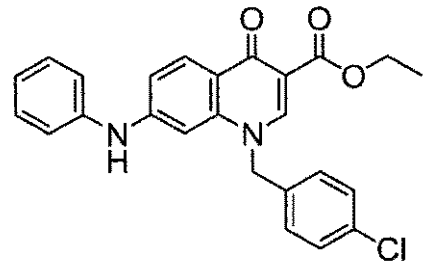
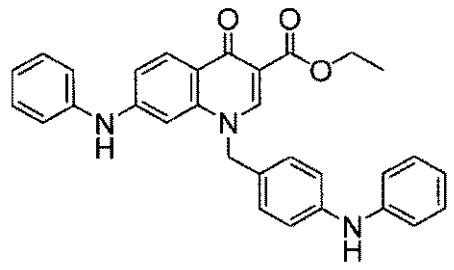
【０２１１】

【表２１】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-137	2.08	476	1
	I-138	2.09	473	1
	I-139	2.17	474	1
	I-140	1.99	432	1
	I-141	2.44	509	1

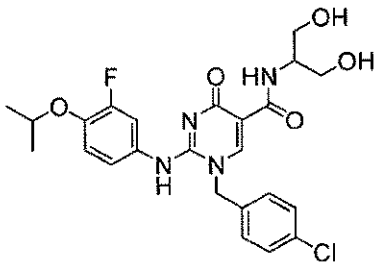
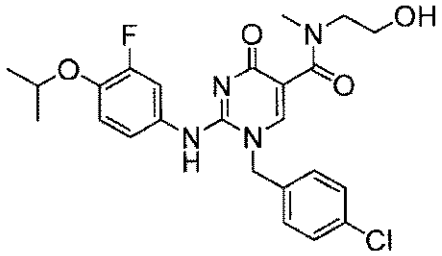
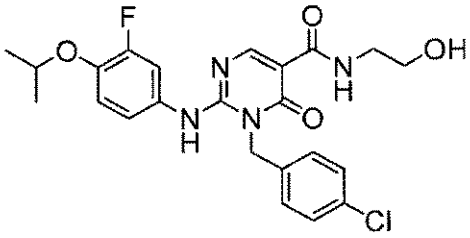
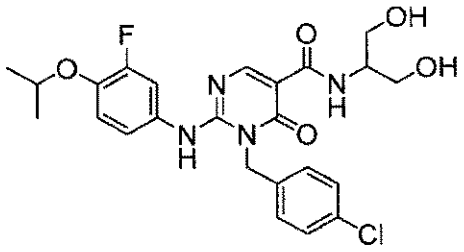
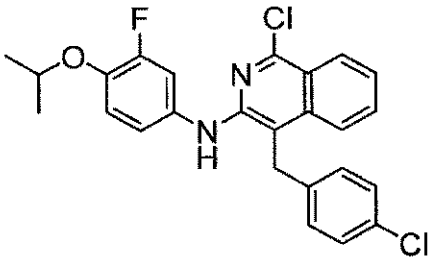
【０２１２】

【表２２】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-142	2.16	432	1
	I-146	1.84	475	1
	I-147	2.15	495	1
	I-148	1.99	433	1
	I-149	2.03	490	1

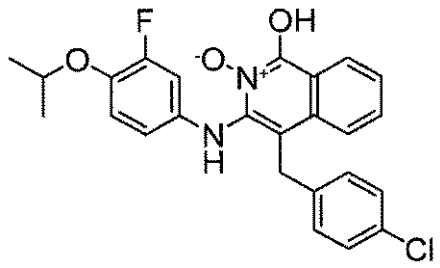
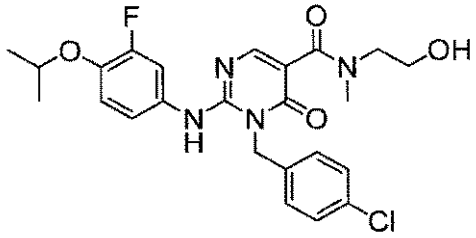
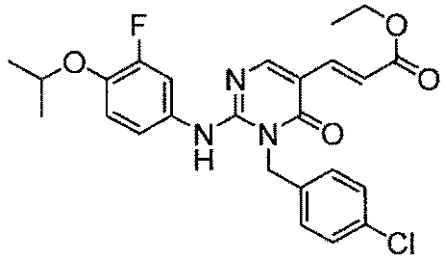
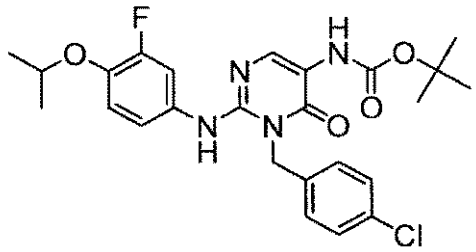
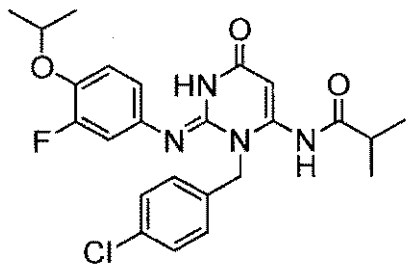
【０２１３】

【表２３】

構造式	化合物番号	保持時間 (min)	[M+H]	メソッド
	I-150	1.75	505	1
	I-151	1.66	489	1
	I-152	1.88	475	1
	I-153	1.78	505	1
	I-154	3.01	455	1

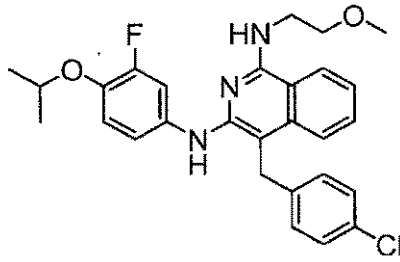
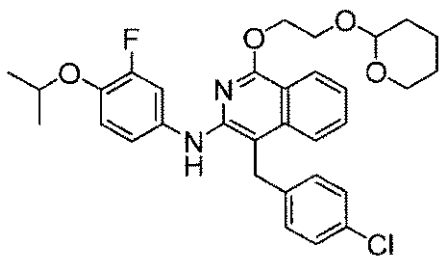
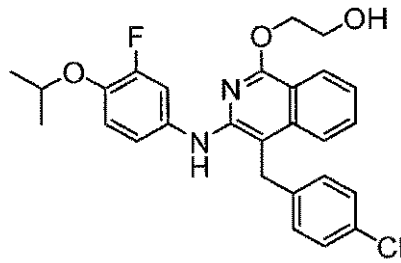
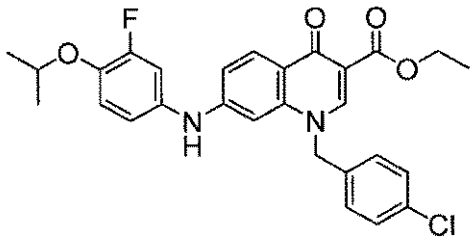
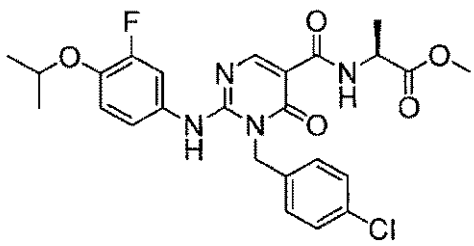
【０２１４】

【表２４】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-155	2.37	453	1
	I-156	1.75	489	1
	I-157	2.49	486	1
	I-158	2.57	503	1
	I-159	1.98	473	1

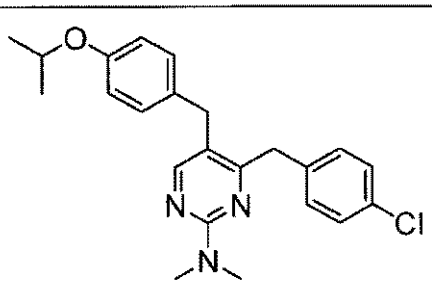
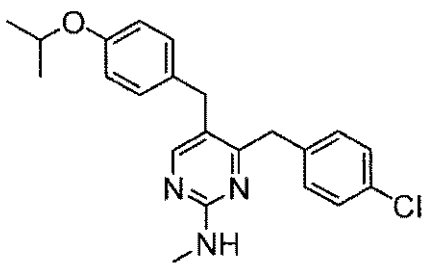
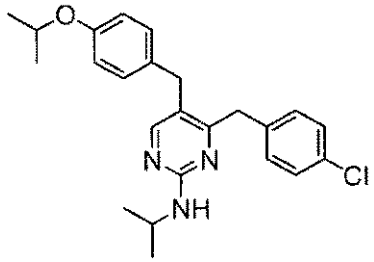
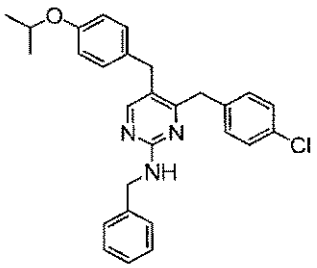
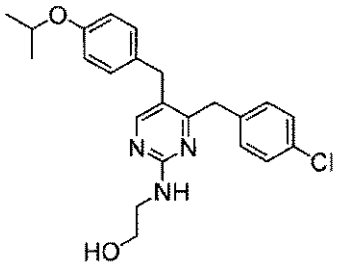
【０２１５】

【表２５】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-160	2.23	494	1
	I-161	3.11	565	1
	I-162	2.66	481	1
	I-163	2.17	509	1
	I-164	2.26	517	1

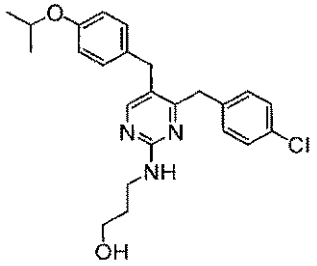
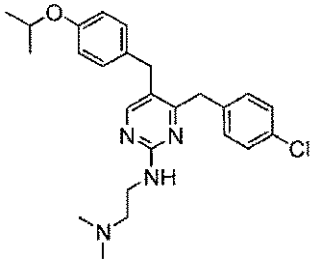
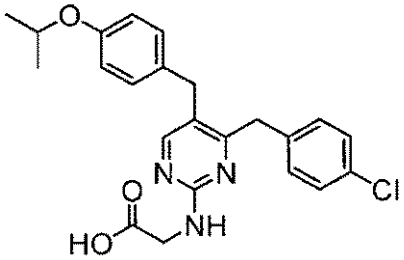
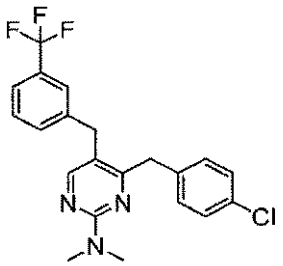
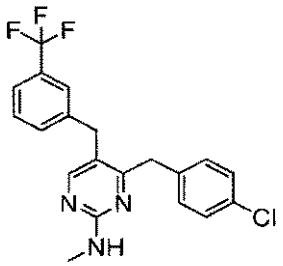
【０２１６】

【表２６】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-165	2.20	396	3
	I-166	2.07	382	3
	I-167	2.26	410	3
	I-168	2.42	458	3
	I-169	1.94	412	3

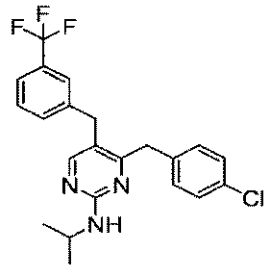
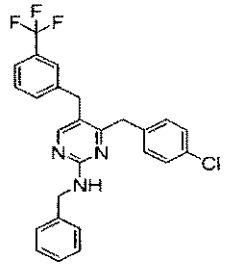
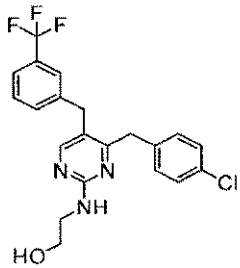
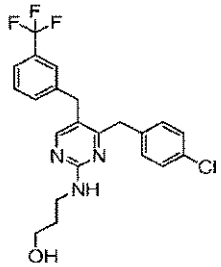
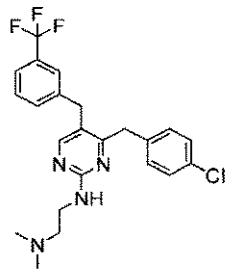
【０２１７】

【表２７】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-170	1.97	426	3
	I-171	1.85	439	3
	I-172	2.01	426	3
	I-173	2.22	406	3
	I-174	2.05	392	3

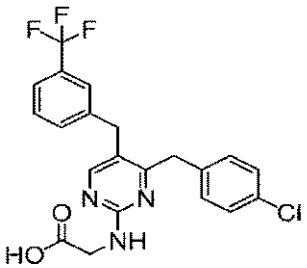
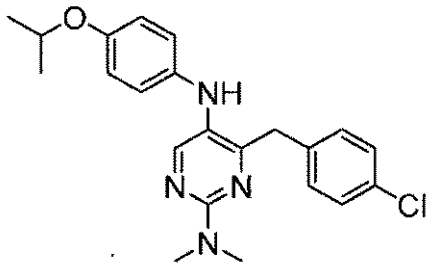
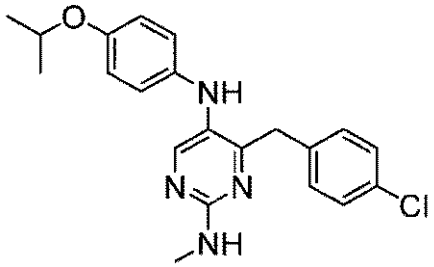
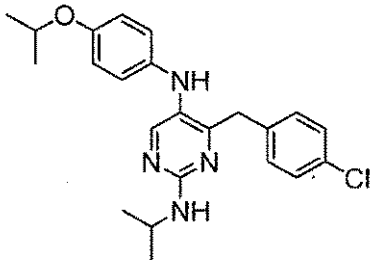
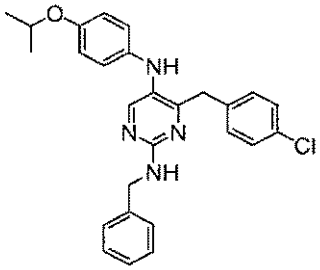
【０２１８】

【表２８】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-175	2.20	420	3
	I-176	2.42	468	3
	I-177	1.93	422	3
	I-178	1.94	436	3
	I-179	1.85	449	3

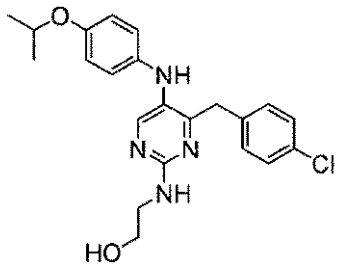
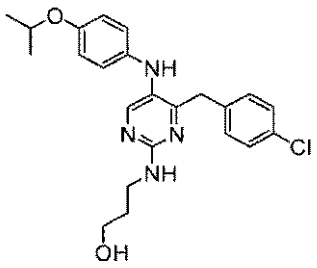
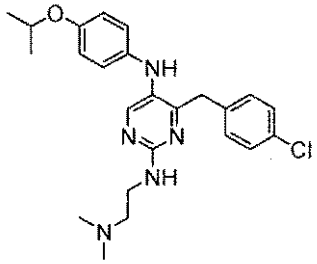
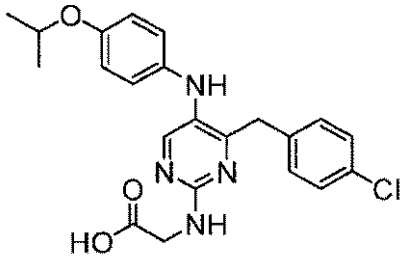
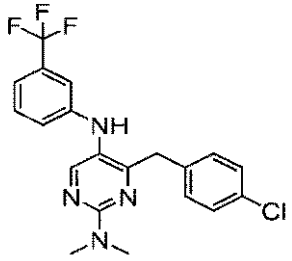
【０２１９】

【表２９】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-180	2.03	436	3
	I-181	2.19	397	3
	I-182	2.01	383	3
	I-183	2.22	411	3
	I-184	2.39	459	3

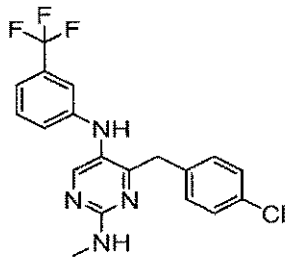
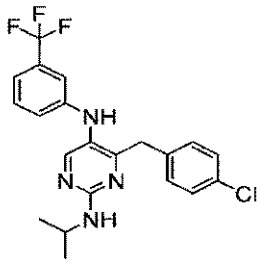
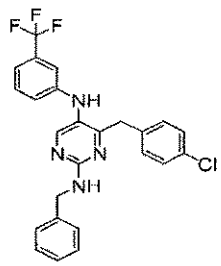
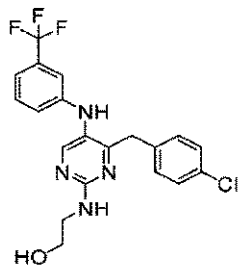
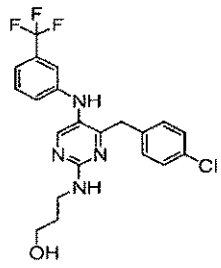
【０２２０】

【表３０】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-185	1.90	413	3
	I-186	1.91	427	3
	I-187	1.79	440	3
	I-188	1.98	427	3
	I-189	2.38	407	3

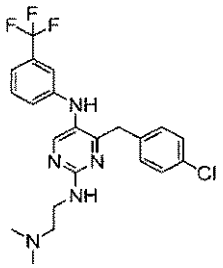
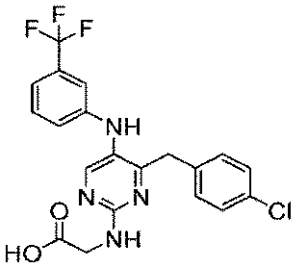
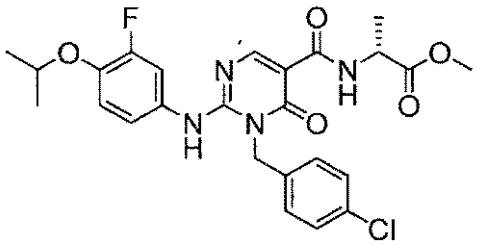
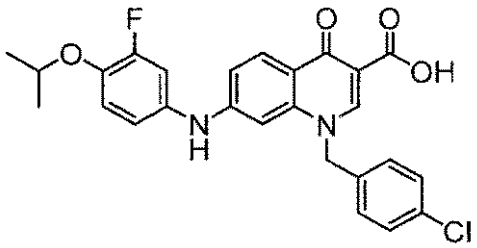
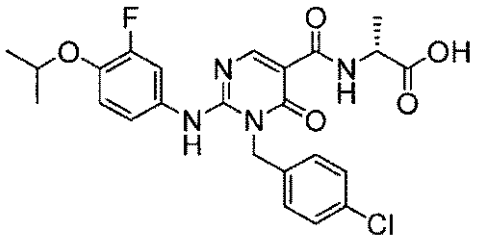
【０２２１】

【表３１】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-190	2.13	393	3
	I-191	2.34	421	3
	I-192	2.54	469	3
	I-193	1.98	423	3
	I-194	1.99	437	3

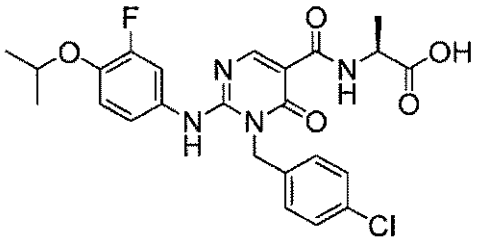
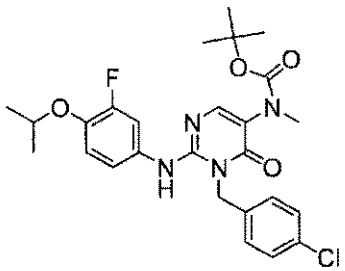
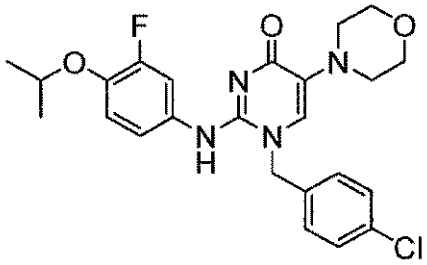
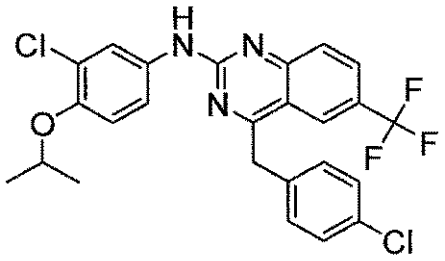
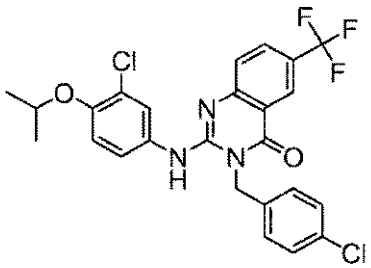
【０２２２】

【表３２】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-195	1.87	450	3
	I-196	2.11	437	3
	I-197	2.25	517	1
	I-198	2.20	481	1
	I-200	2.02	503	1

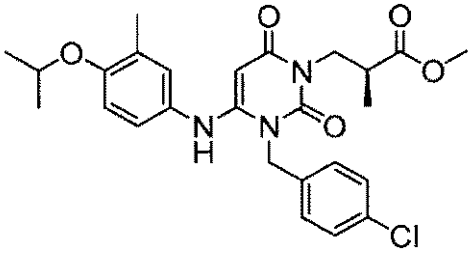
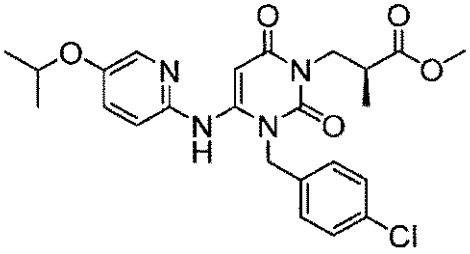
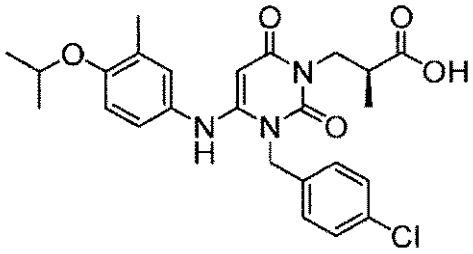
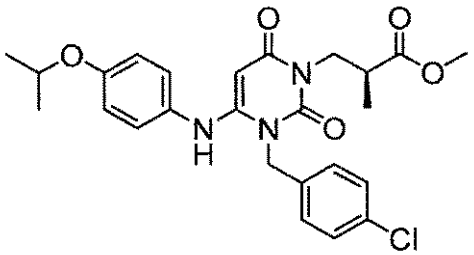
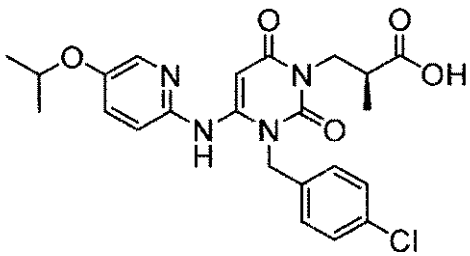
【０２２３】

【表３３】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-201	2.01	503	1
	I-208	2.48	517	1
	I-209	1.79	473	1
	I-210	3.03	506	1
	I-211	2.95	522	1

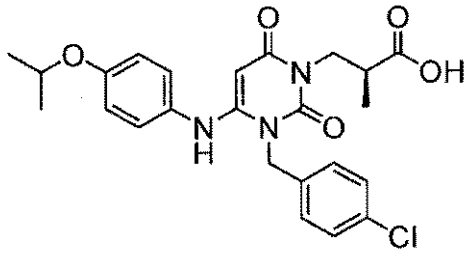
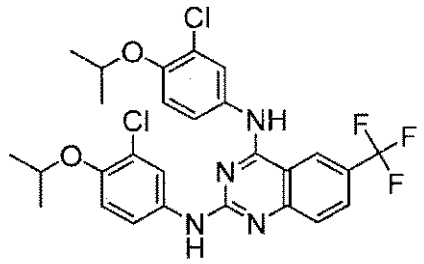
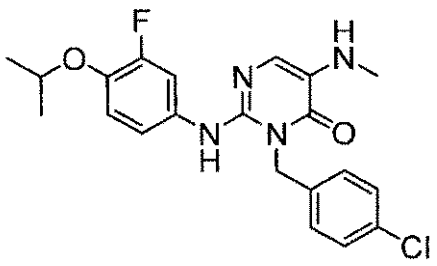
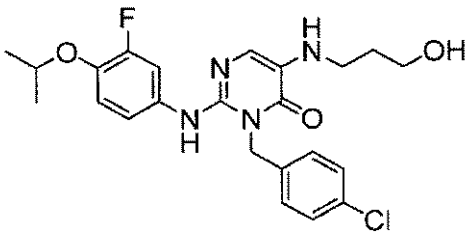
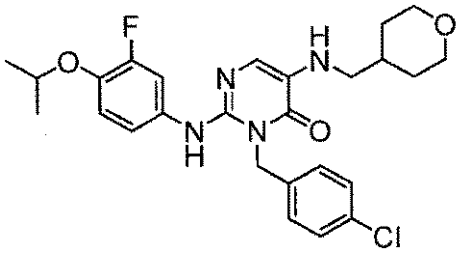
【０２２４】

【表３４】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-212	2.31	500	1
	I-213	2.02	487	1
	I-215	2.08	486	1
	I-216	2.15	486	1
	I-217	1.78	473	1

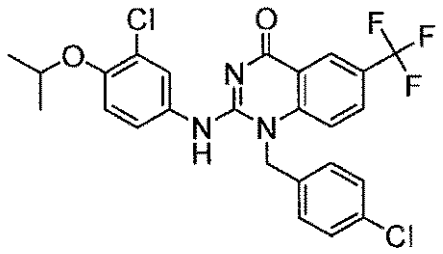
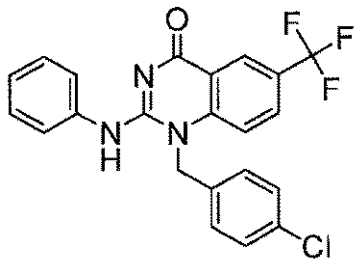
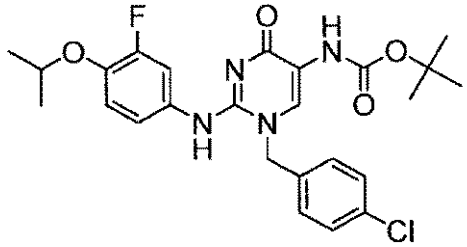
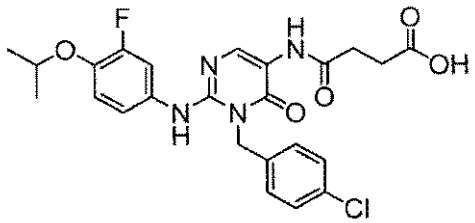
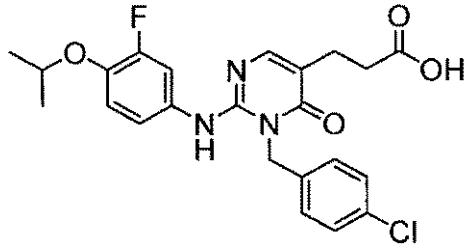
【０２２５】

【表３５】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-218	1.92	472	1
	I-220	2.28	565	1
	I-222	1.94	417	1
	I-223	1.75	461	1
	I-224	2.14	501	1

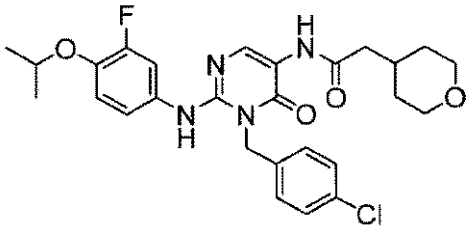
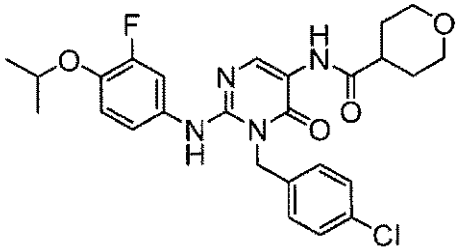
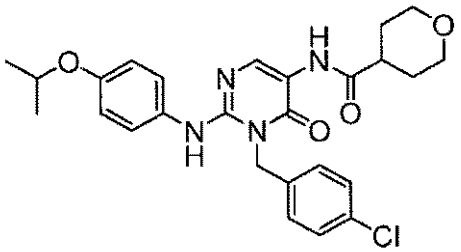
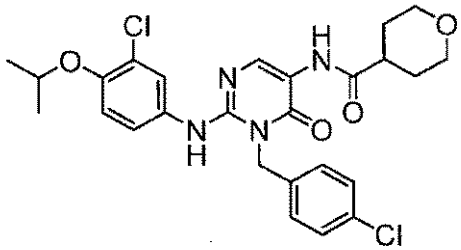
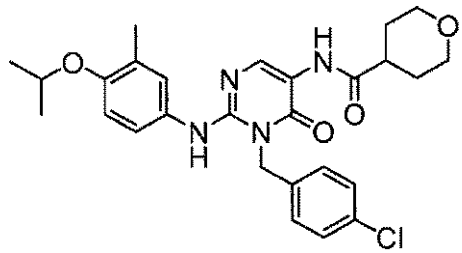
【０２２６】

【表３６】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-227	2.79	522	1
	I-228	2.48	430	1
	I-230	2.28	503	1
	I-231	1.89	503	1
	I-232	1.97	460	1

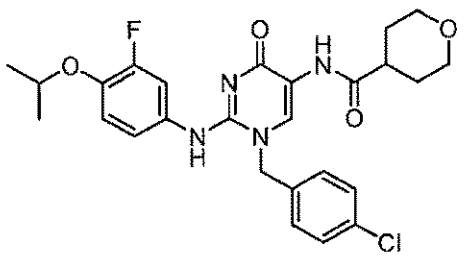
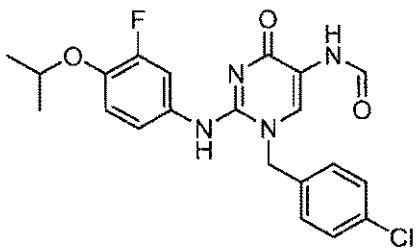
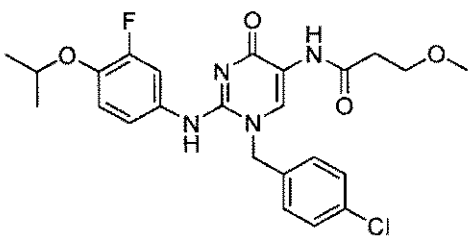
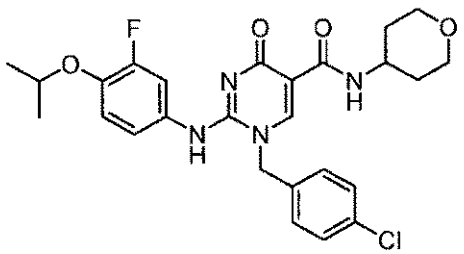
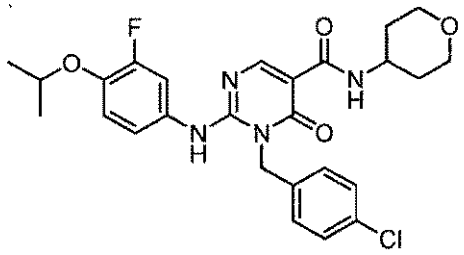
【０２２７】

【表３７】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-233	2.09	529	1
	I-234	2.07	515	1
	I-235	1.97	497	1
	I-236	2.18	531	1
	I-237	2.13	511	1

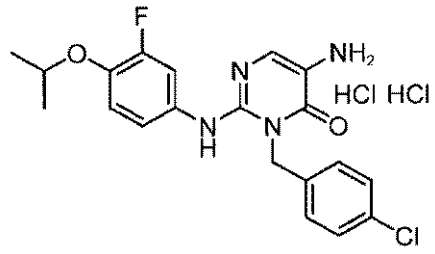
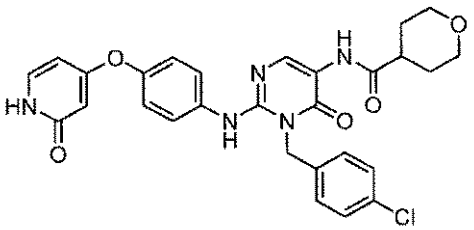
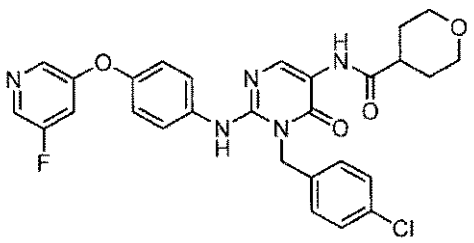
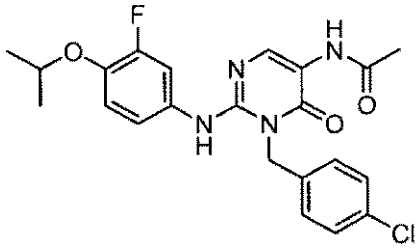
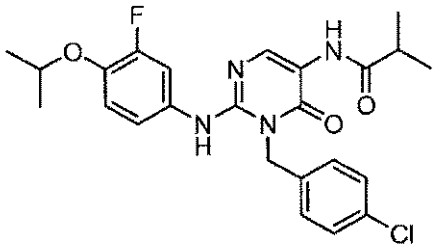
【０２２８】

【表３８】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-238	1.81	515	1
	I-239	1.72	431	1
	I-240	1.68	489	1
	I-241	1.89	515	1
	I-242	1.94	515	1

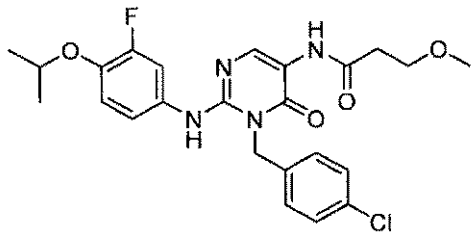
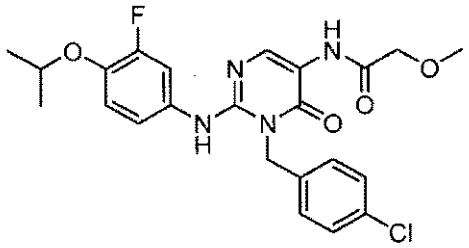
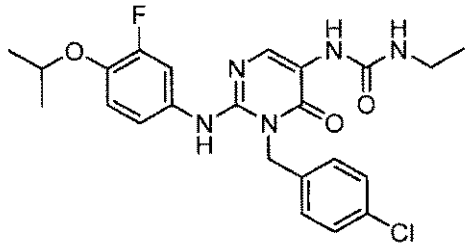
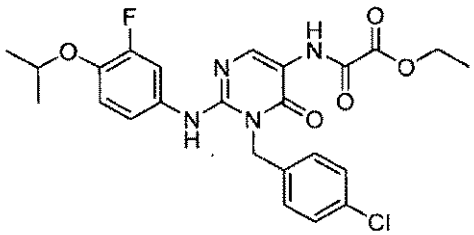
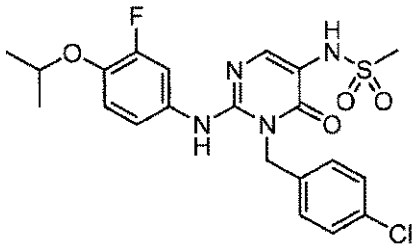
【０２２９】

【表３９】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-243	1.62	403	1
	I-244	1.40	548	1
	I-245	1.74	550	1
	I-246	1.80	445	1
	I-247	2.06	473	1

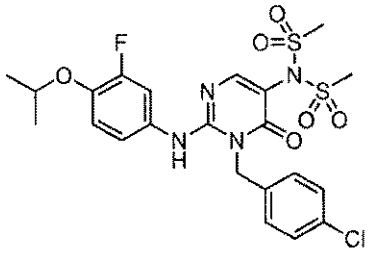
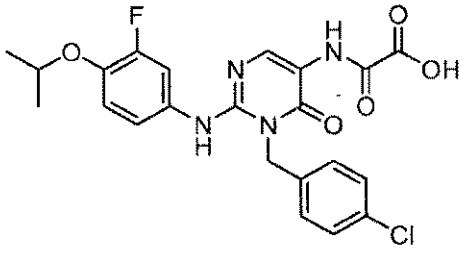
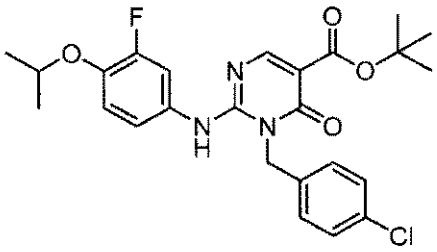
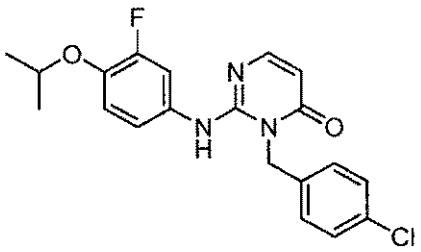
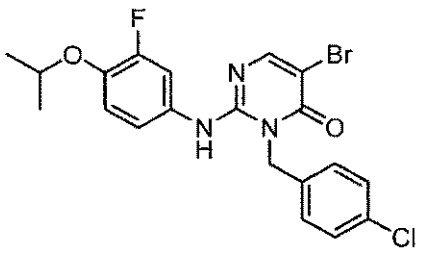
【０２３０】

【表４０】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-248	1.89	489	1
	I-249	1.97	475	1
	I-250	1.83	474	1
	I-251	2.11	503	1
	I-252	1.83	481	1

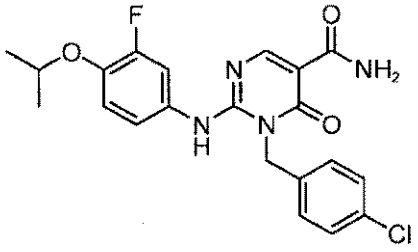
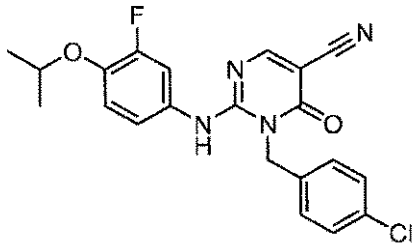
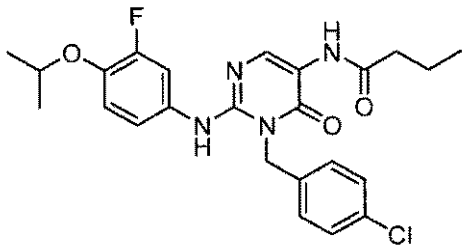
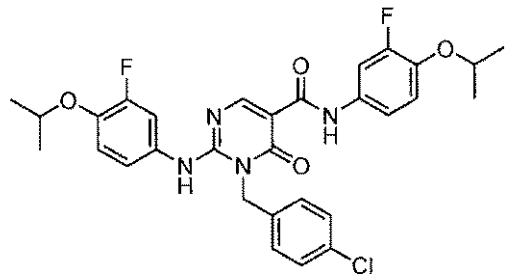
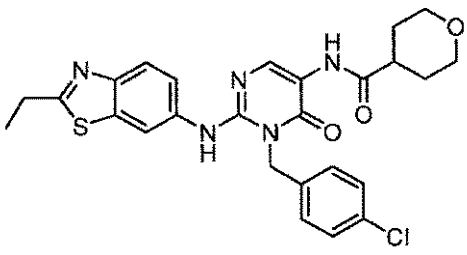
【０２３１】

【表４１】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-253	1.95	559	1
	I-254	1.75	475	1
	I-255	1.99	518	3
	I-256	1.33	513	3
	I-257	2.22	466	1

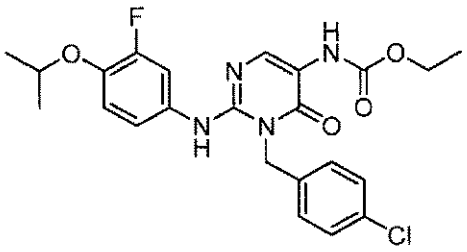
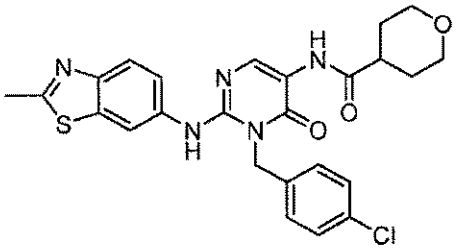
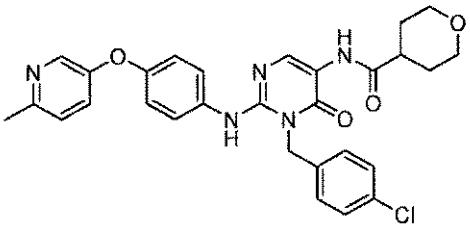
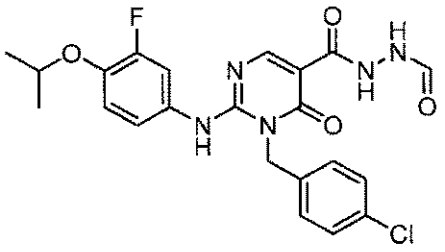
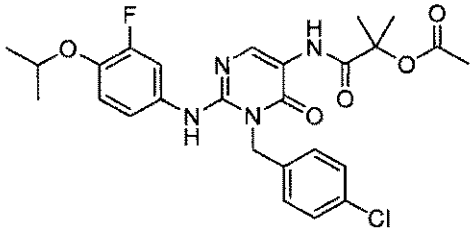
【０２３２】

【表４２】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-258	1.80	431	1
	I-259	2.03	413	1
	I-260	2.26	473	1
	I-261	2.75	583	1
	I-262	1.89	524	1

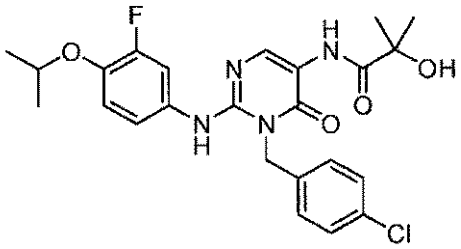
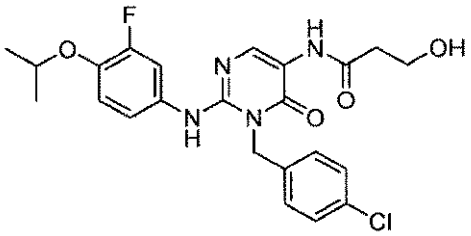
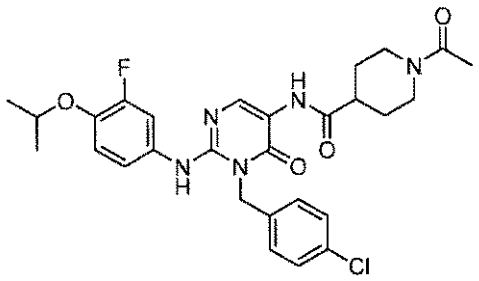
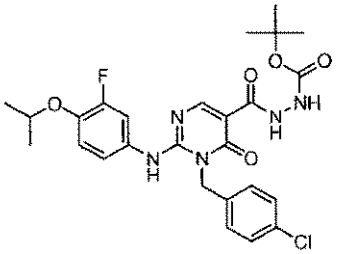
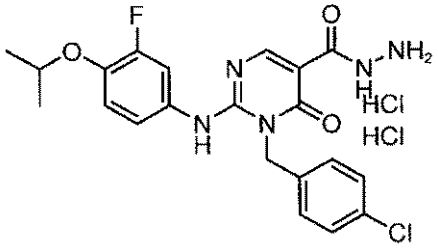
【０２３３】

【表４３】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-263	2.30	474	1
	I-264	1.72	510	1
	I-265	1.40	546	1
	I-266	1.86	474	1
	I-267	2.31	531	1

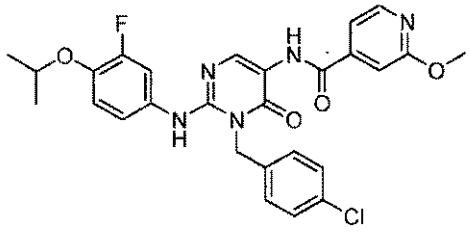
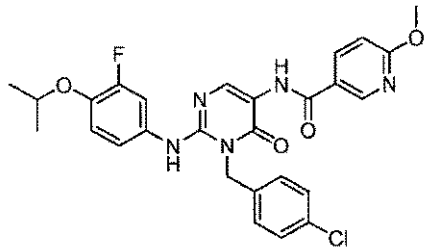
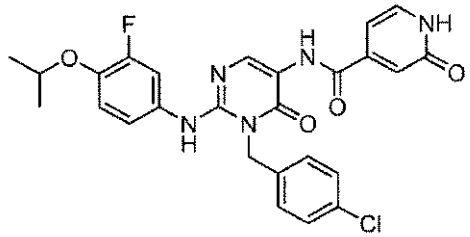
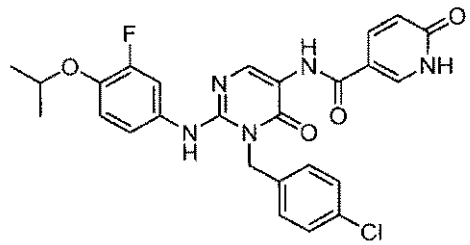
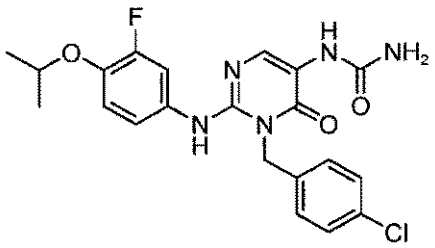
【０２３４】

【表４４】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-268	2.10	489	1
	I-269	1.84	475	1
	I-270	1.92	556	1
	I-271	2.31	546	1
	I-272	1.77	446	1

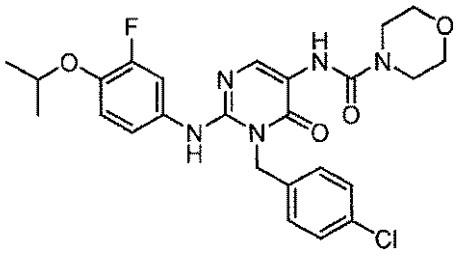
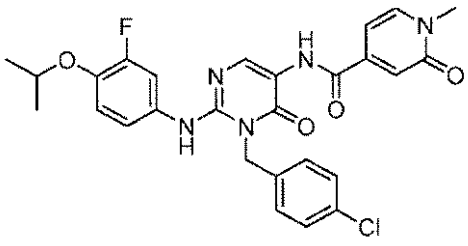
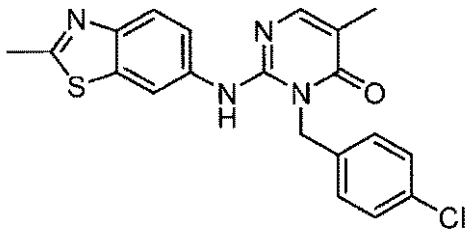
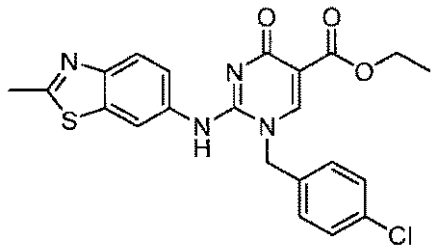
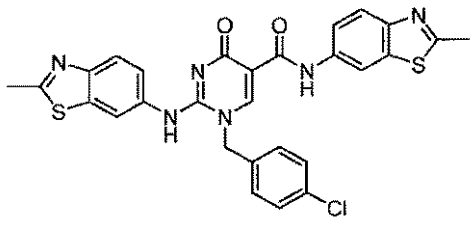
【０２３５】

【表４５】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-273	2.34	538	1
	I-274	2.31	538	1
	I-275	1.83	524	1
	I-276	1.83	524	1
	I-277	1.80	446	1

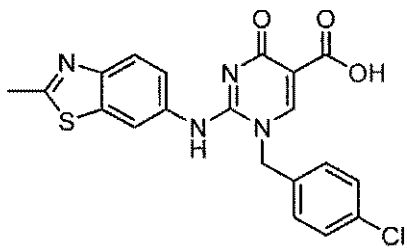
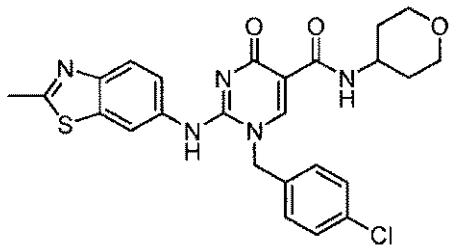
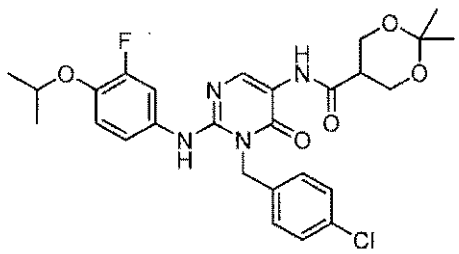
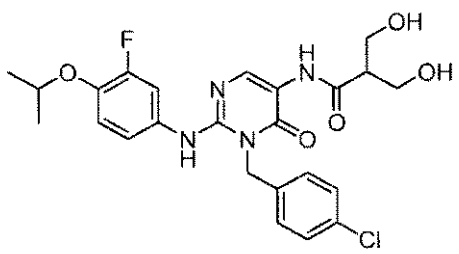
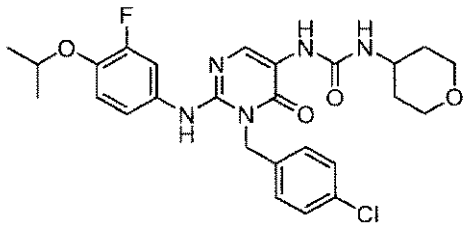
【０２３６】

【表４６】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-278	1.98	516	1
	I-279	1.89	538	1
	I-280	1.83	397	1
	I-282	1.91	455	1
	I-284	2.39	573	1

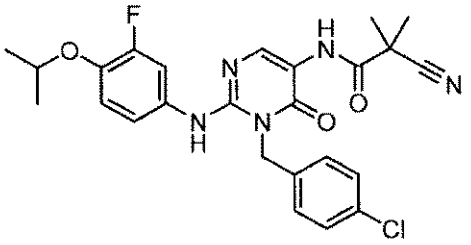
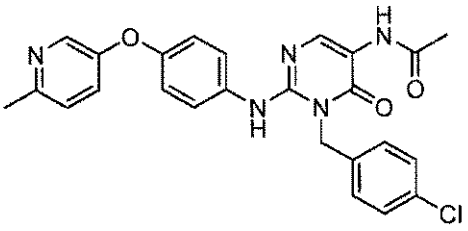
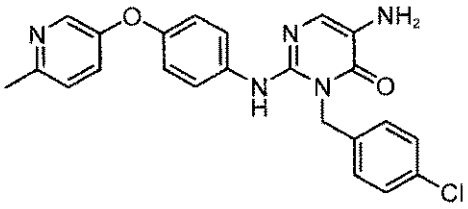
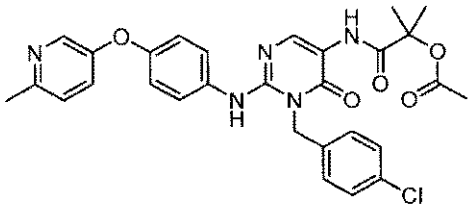
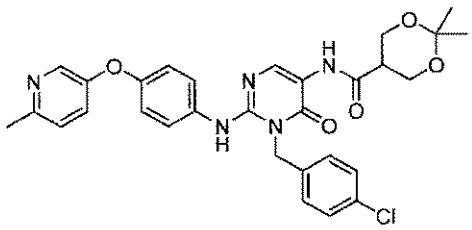
【０２３７】

【表４７】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-285	1.67	427	1
	I-286	1.73	510	1
	I-287	2.24	545	1
	I-288	1.74	505	1
	I-289	1.98	530	1

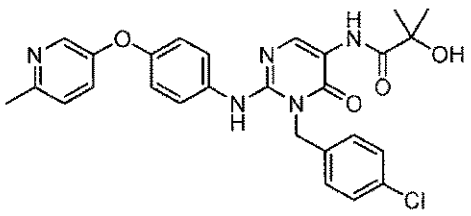
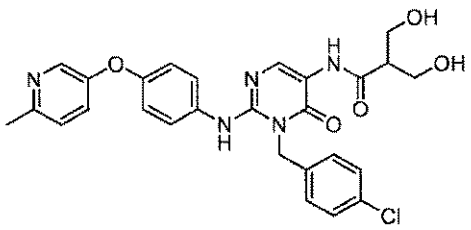
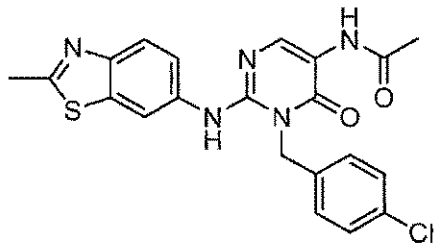
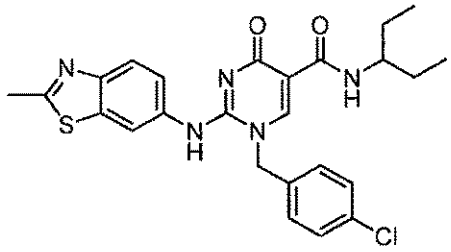
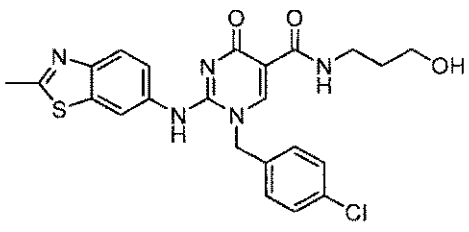
【０２３８】

【表４８】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-290	2.32	498	1
	I-291	1.34	476	1
	I-292	1.11	434	1
	I-293	1.64	562	1
	I-294	1.59	576	1

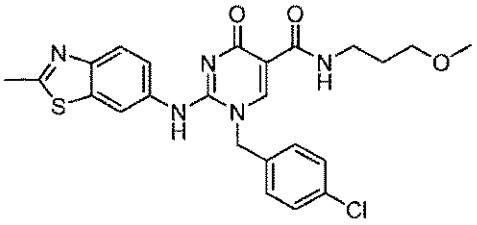
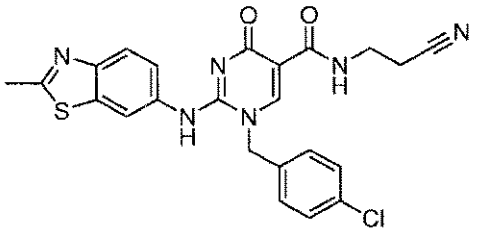
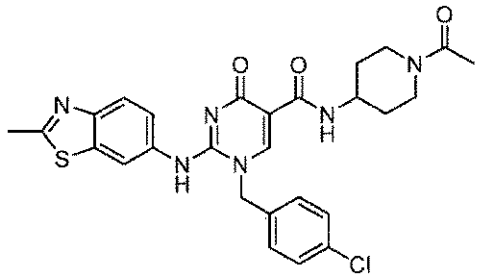
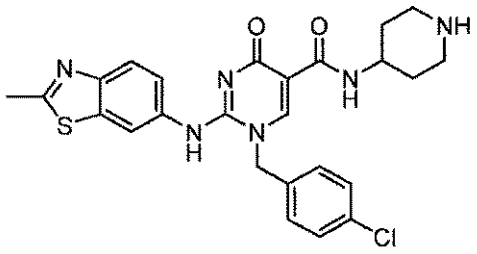
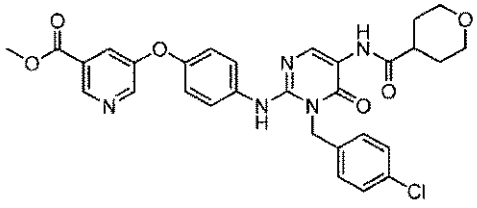
【０２３９】

【表４９】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-295	1.42	520	1
	I-296	1.15	536	1
	I-297	1.61	440	1
	I-298	2.16	496	1
	I-299	1.56	484	1

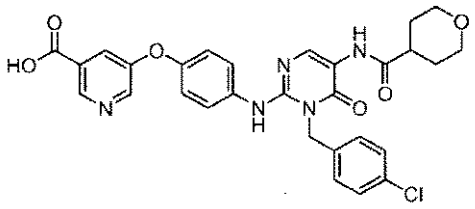
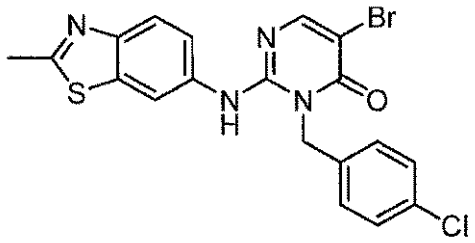
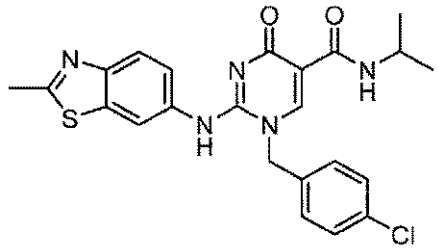
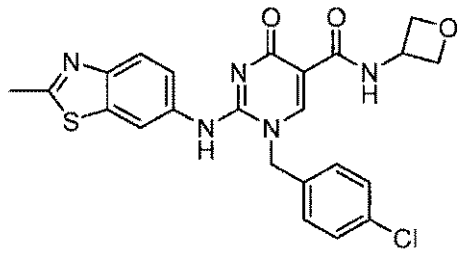
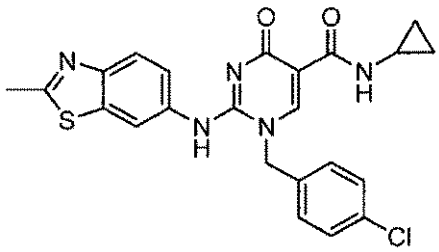
【０２４０】

【表５０】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-300	1.77	498	1
	I-301	1.72	479	1
	I-302	1.61	551	1
	I-303	1.16	509	1
	I-304	1.85	590	1

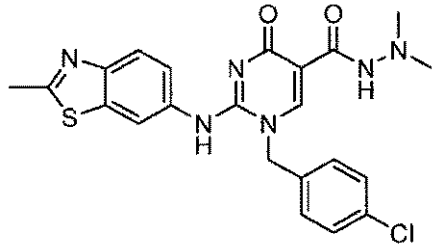
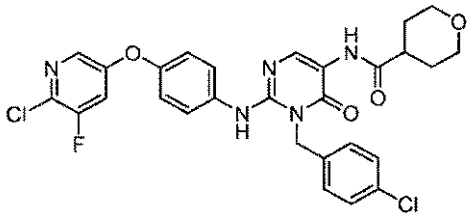
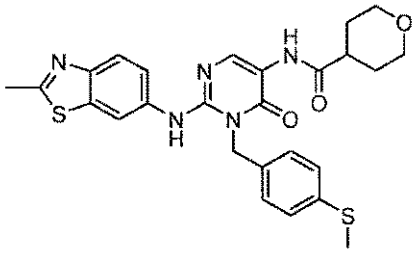
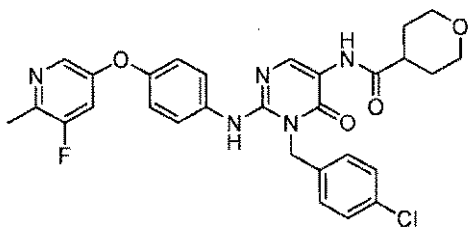
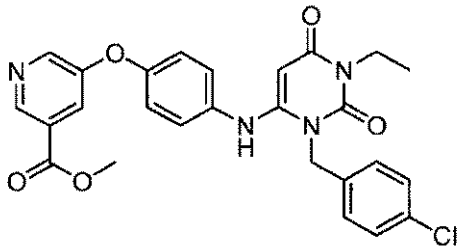
【０２４１】

【表５１】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-305	1.58	576	1
	I-306	2.03	461	1
	I-307	1.91	468	1
	I-308	1.62	482	1
	I-309	1.80	466	1

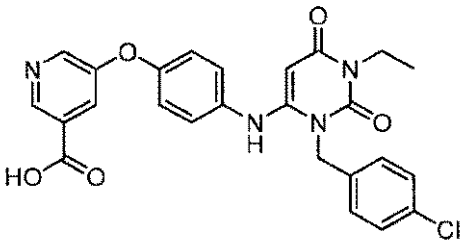
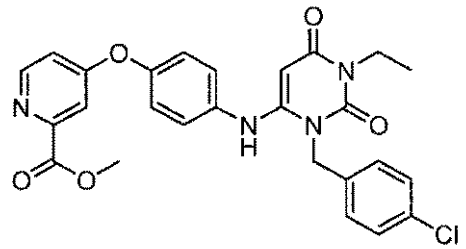
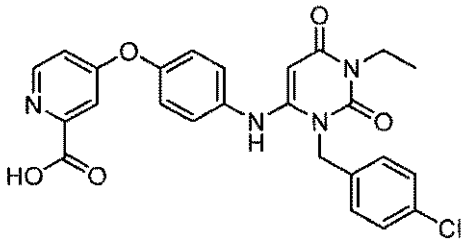
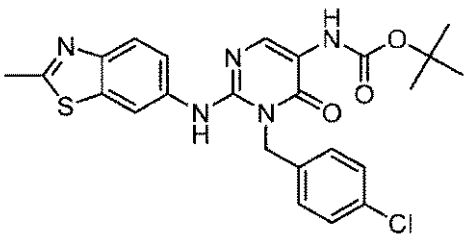
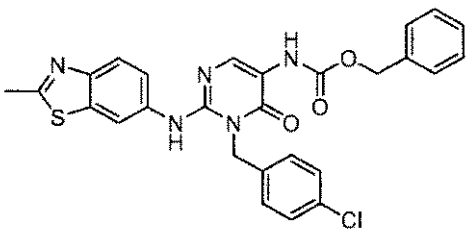
【０２４２】

【表５２】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-310	1.54	469	1
	I-311	2.18	584	1
	I-312	1.68	522	1
	I-313	1.98	564	1
	I-314	1.95	507	1

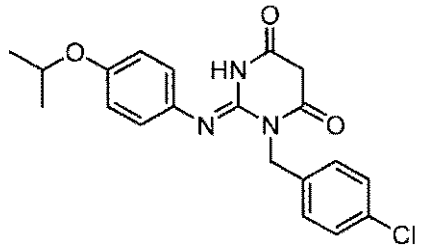
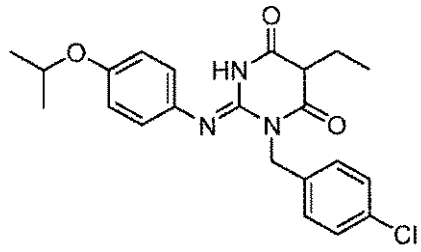
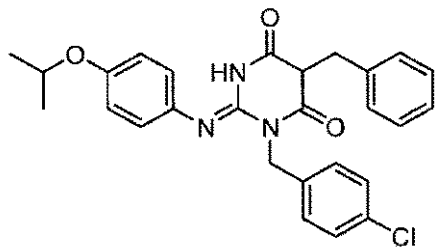
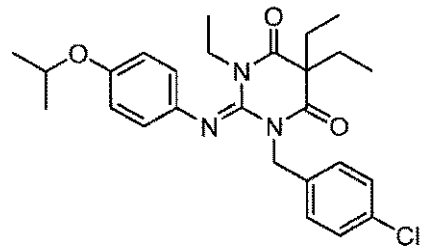
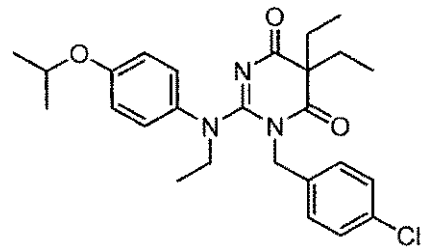
【０２４３】

【表５３】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-315	1.68	493	1
	I-316	1.81	507	1
	I-317	1.39	493	1
	I-318	2.32	498	1
	I-319	2.27	532	1

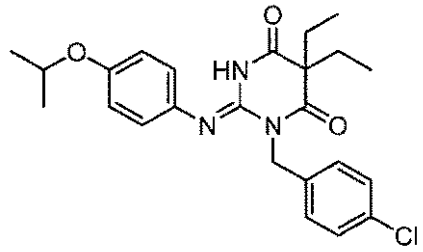
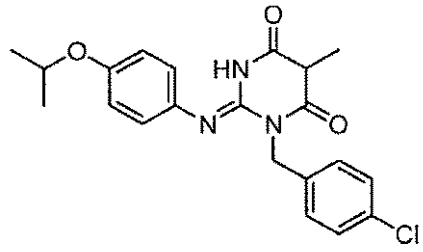
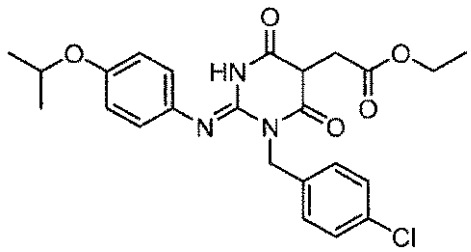
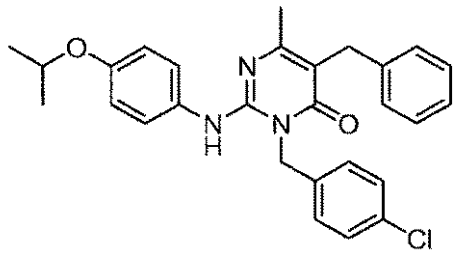
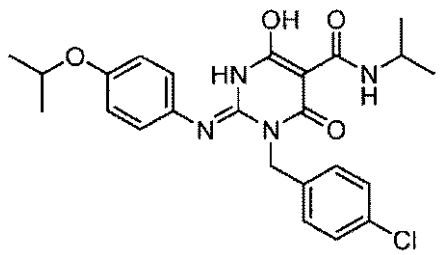
【０２４４】

【表５４】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-322	1.35	386	1
	I-323	1.81	386	1
	I-324	1.51	444	1
	I-325	2.92	470	1
	I-326	2.8	470	1

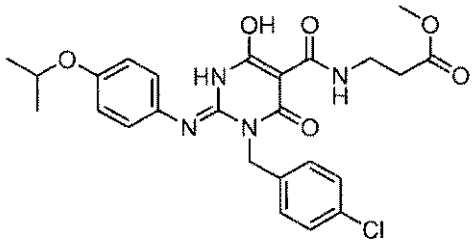
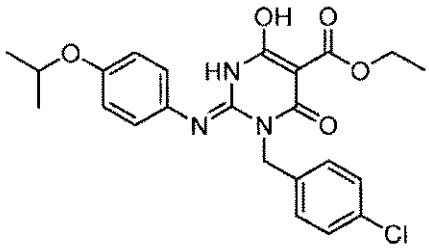
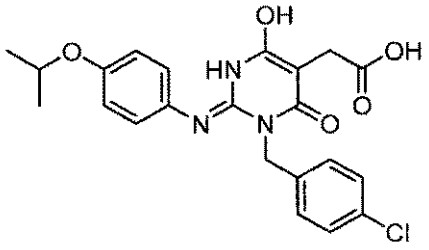
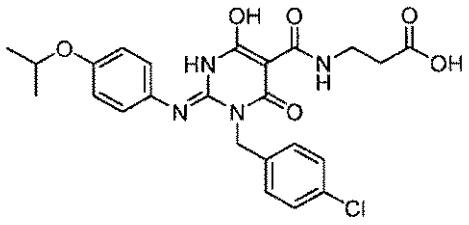
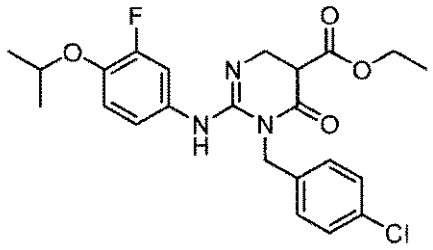
【０２４５】

【表５５】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-327	2.53	440	1
	I-328	1.94	400	1
	I-329	1.99	472	1
	I-330	2.62	474	1
	I-332	2.57	471	1

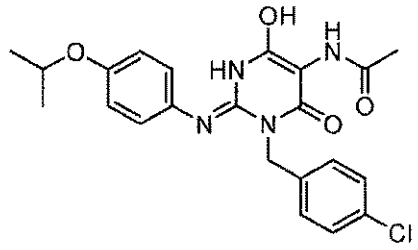
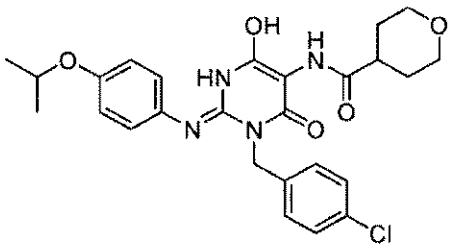
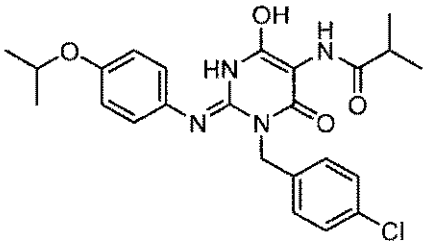
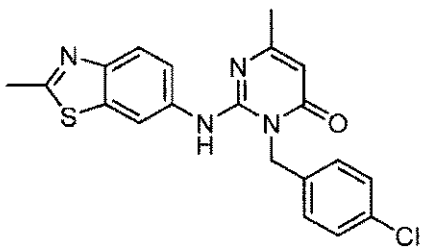
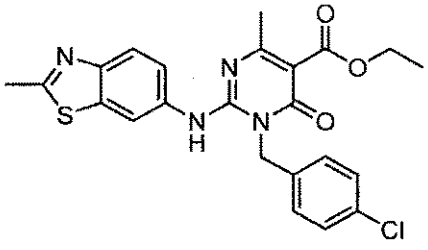
【０２４６】

【表５６】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-333	2.56	515	2
	I-334	2.51	458	2
	I-335	1.70	444	1
	I-336	2.08	501	1
	I-337	2.04	462	1

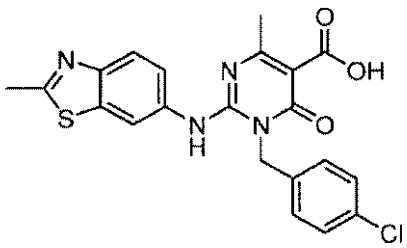
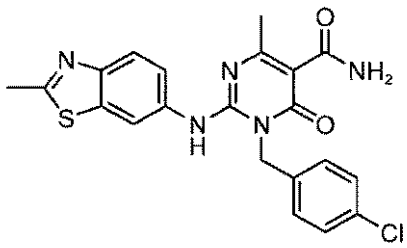
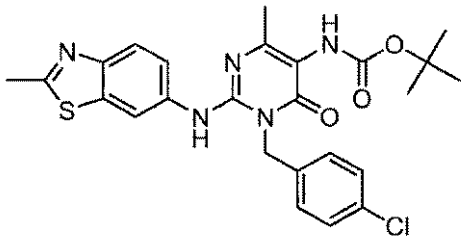
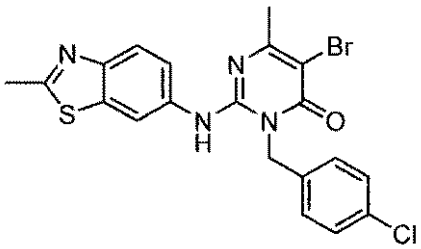
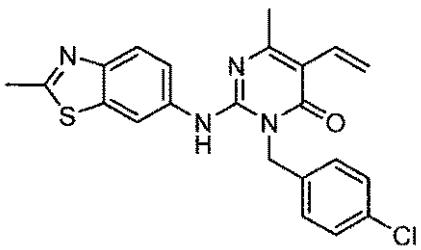
【０２４７】

【表５７】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-339	1.60	443	1
	I-340	1.73	513	1
	I-341	1.99	471	1
	I-343	1.85	397	1
	I-345	2.04	469	1

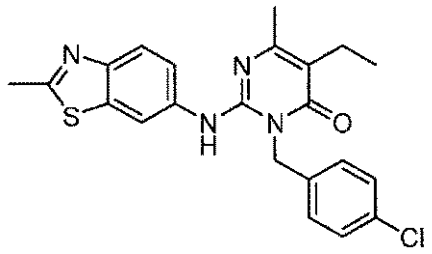
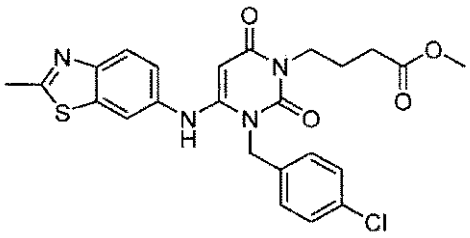
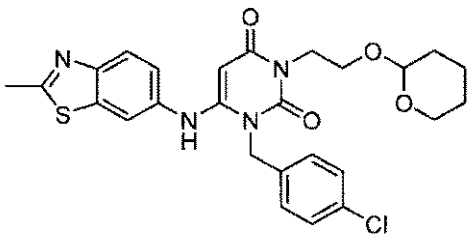
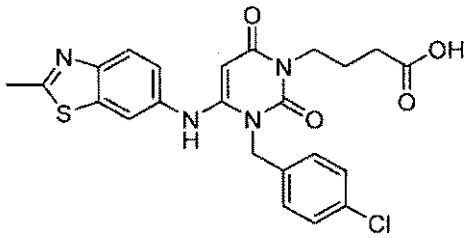
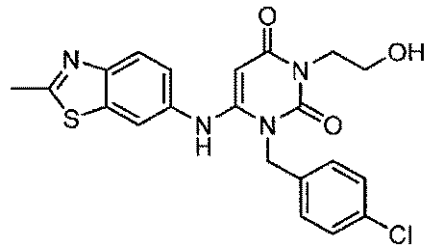
【０２４８】

【表５８】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-346	1.95	441	1
	I-347	1.67	440	1
	I-348	2.09	512	1
	I-349	2.19	475	1
	I-350	2.24	423	1

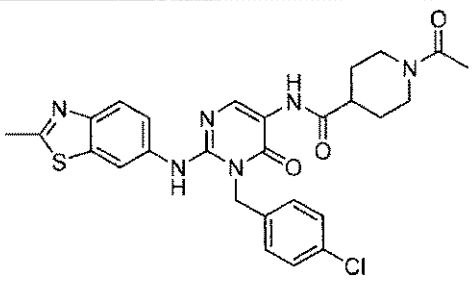
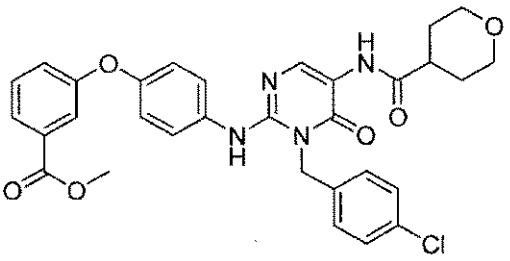
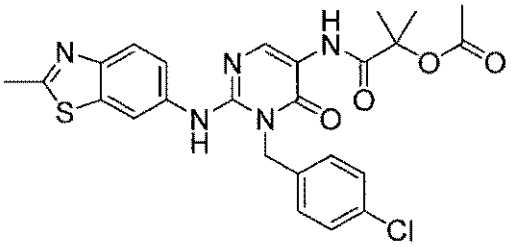
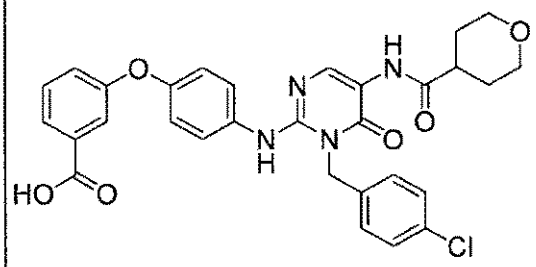
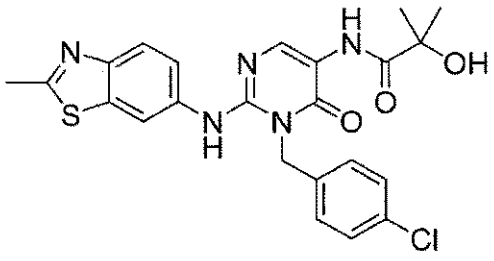
【０２４９】

【表５９】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-351	2.15	425	1
	I-352	499	1.95	1
	I-353	527	2.08	1
	I-354	485	1.74	1
	I-355	443	1.59	1

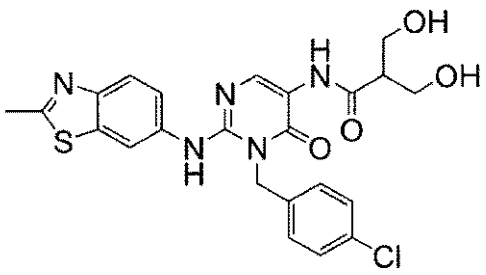
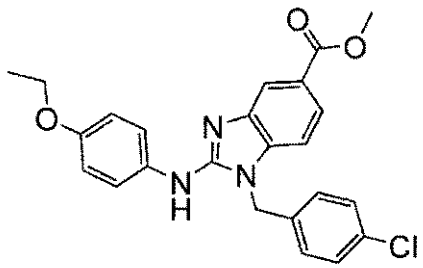
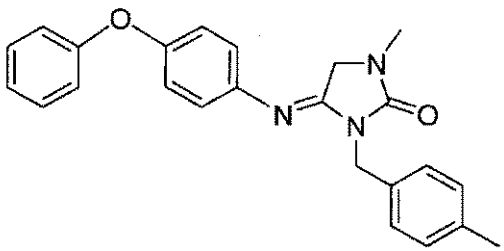
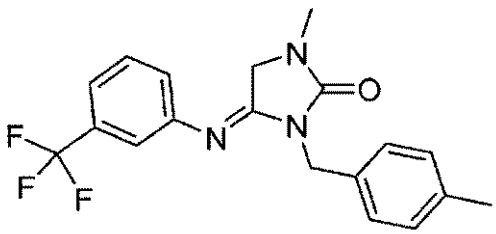
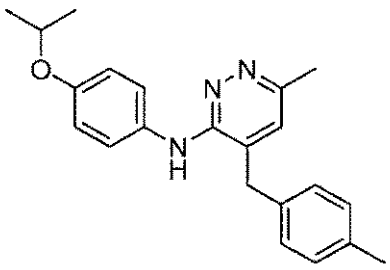
【０２５０】

【表６０】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-356	551	1.69	1
	I-357	589	2.23	1
	I-358	526	2.07	1
	I-359	575	1.92	1
	I-360	484	1.85	1

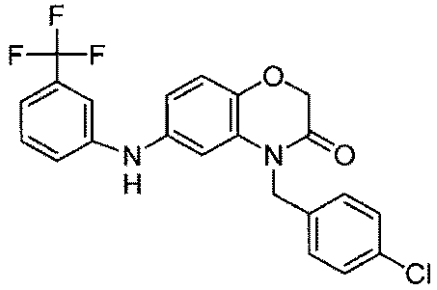
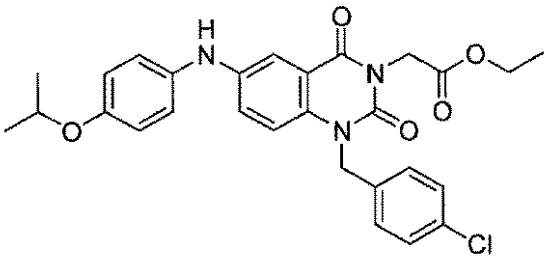
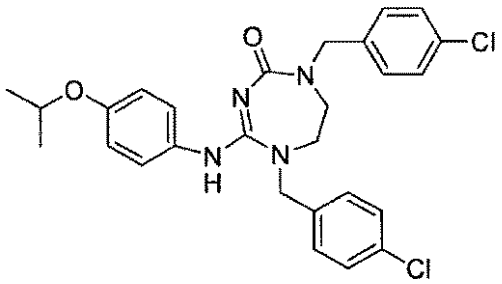
【０２５１】

【表６１】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-361	500	1.51	1
	I-362	436	1.82	2
	I-363	386	2.47	1
	I-364	362	2.4	1
	I-365	348	1.57	1

【０２５２】

【表６２】

構造式	化合物番号	保持時間(min)	[M+H]	メソッド
	I-366	433	2.69	2
	I-367	522	2.74	2
	I-368	511	1.85	1

【０２５３】

試験例

ヒトＰ２Ｘ$_3$受容体遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋ登録配列Ｙ０７６８３）をＣ６ＢＵ－１細胞に導入した安定発現細胞株をＰＤＬコート９６穴マイクロプレートに１穴当たり８０００個になるように播種し、培地（８．３％ウシ胎児血清、８．３％ウマ血清、１％抗生物質抗真菌剤混合溶液を含むＤＭＥＭ)中で、３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養した。培地をＦｌｕｏ－３－ＡＭ　４μＭを含む添加液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭ ＫＣｌ、０．９ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、５．０ｍＭＣａＣｌ$_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、１０％ＢＳＡ、０．０８％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）に置換し、３７℃、５％二酸化炭素下で１時間インキュベーションした。洗浄用緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭＫＣｌ、０．９ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、５．０ｍＭ ＣａＣｌ$_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、ｐＨ７．５）により洗浄し、１穴当たり４０μｌの洗浄用緩衝液で満たした。マイクロプレートをハイスループットスクリーニングシステムＦＤＳＳ　３０００（浜松ホトニクス社）に設置した。ＦＤＳＳ　３０００による蛍光強度の測定を開始し、希釈用緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭ ＫＣｌ、０．９ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、５．０ｍＭ ＣａＣｌ$_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、０．１％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）により異なる濃度になるように希釈した被検化合物ＤＭＳＯ溶液を１穴当たり４０μｌずつＦＤＳＳ　３０００に内蔵された自動分注装置で分注した。５分後、希釈用緩衝液で希釈した５０ｎＭ ＡＴＰ溶液５０μｌをＦＤＳＳ　３０００に内蔵された自動分注装置で分注し、その後３

分間蛍光強度の測定を継続した。測定した蛍光強度の値から、ＡＴＰ溶液添加後の蛍光強度の最大値を測定開始時の蛍光強度に対する比で表した比最大蛍光強度をマイクロプレートの穴毎に算出した。被検化合物を含まない場合の比最大蛍光強度の値を阻害０％、ＡＴＰの代わりに希釈用緩衝液を添加した場合の比最大蛍光強度の値を阻害１００％とし、阻害５０％となる濃度（IC_{50}）を算出して被検化合物の阻害活性を評価した。比最大蛍光強度の算出はＦＤＳＳ　ソフトウェア（浜松ホトニクス社）を用いて行った。IC_{50}の算出はマイクロソフト・エクセル（Microsoft社）およびＸＬｆｉｔ（idbs社）のソフトウェアを用いて行った。（上記の単位、ｍＭ、μＭおよびｎＭは、それぞれｍｍｏｌ／Ｌ、μｍｏｌ／Ｌおよびｎｍｏｌ／Ｌを表す。）

本発明化合物の試験結果を以下の表に示す。尚、表中の単位 μＭは、μｍｏｌ／Ｌを表す。

【０２５４】

【表６３】

化合物番号	IC50（μM）	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-001	0.901	I-201	0.229	I-279	0.139
I-005	0.238	I-208	0.05	I-280	0.237
I-010	0.01	I-209	0.397	I-282	0.272
I-012	0.006	I-212	0.037	I-286	0.008
I-014	0.404	I-213	0.427	I-287	0.023
I-020	0.028	I-215	0.024	I-288	0.017
I-021	0.019	I-216	0.105	I-289	0.007
I-022	0.147	I-217	0.453	I-290	0.023
I-023	0.148	I-218	0.055	I-291	0.043
I-046	0.395	I-222	0.56	I-292	0.433
I-049	0.796	I-223	0.724	I-293	0.014
I-061	0.748	I-224	0.511	I-294	0.009
I-063	0.688	I-227	0.974	I-295	0.002
I-065	0.128	I-230	0.092	I-296	0.007
I-067	0.31	I-231	0.226	I-297	0.112
I-068	0.105	I-232	0.681	I-298	0.008
I-069	0.402	I-233	0.049	I-299	0.111
I-070	0.635	I-234	0.004	I-300	0.164
I-071	0.502	I-235	0.011	I-301	0.123
I-072	0.749	I-236	0.006	I-302	0.087
I-094	0.005	I-237	0.013	I-304	0.002
I-095	0.016	I-238	0.653	I-305	0.004
I-097	0.307	I-239	0.515	I-306	0.207
I-098	0.233	I-240	0.417	I-307	0.040
I-099	0.006	I-241	0.031	I-308	0.133
I-100	0.009	I-242	0.067	I-309	0.061
I-103	0.014	I-243	0.676	I-310	0.132
I-104	0.096	I-244	0.002	I-311	0.004
I-105	0.412	I-245	0.0008	I-312	0.011
I-106	0.034	I-246	0.106	I-313	0.003
I-107	0.051	I-247	0.019	I-314	0.035
I-108	0.061	I-248	0.024	I-315	0.006
I-110	0.405	I-249	0.035	I-316	0.009
I-111	0.011	I-250	0.007	I-317	0.003
I-112	0.014	I-252	0.062	I-318	0.009
I-113	0.072	I-253	0.536	I-319	0.105
I-114	0.16	I-254	0.020	I-323	0.207
I-115	0.051	I-255	0.054	I-327	0.867
I-116	0.315	I-256	0.732	I-330	0.350
I-117	0.152	I-257	0.319	I-332	0.504
I-125	0.243	I-258	0.047	I-333	0.115
I-126	0.05	I-259	0.436	I-334	0.188
I-129	0.49	I-260	0.015	I-339	0.518
I-131	0.108	I-262	0.003	I-341	0.681
I-132	0.206	I-263	0.033	I-343	0.694
I-133	0.071	I-264	0.004	I-345	0.273
I-137	0.219	I-265	0.001	I-347	0.182
I-138	0.201	I-266	0.055	I-348	0.105
I-139	0.331	I-267	0.025	I-349	0.280

【０２５５】

【表６４】

化合物番号	IC50（μM）	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-146	0.383	I-268	0.004	I-350	0.385
I-148	0.324	I-269	0.031	I-351	0.146
I-150	0.12	I-270	0.010	I-352	0.024
I-152	0.096	I-271	0.029	I-353	0.009
I-153	0.059	I-272	0.104	I-354	0.094
I-156	0.509	I-273	0.095	I-355	0.057
I-157	0.589	I-274	0.066	I-356	0.018
I-158	0.02	I-275	0.011	I-357	0.003
I-164	0.018	I-276	0.032	I-358	0.016
I-190	0.99	I-277	0.049	I-359	0.002
I-197	0.098	I-278	0.016	I-360	0.003
				I-361	0.010

【０２５６】

試験例２　CYP3A4蛍光MBI試験

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

【０２５７】

反応条件は以下のとおり：基質、5.6　μmol/L　7-BFC；プレ反応時間、0または30分；反応時間、15分；　反応温度、25℃（室温）；　CYP3A4含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時62.5　pmol/mL、反応時6.25　pmol/mL（10倍希釈時）；被検薬物濃度、1.5625、3.125、6.25、12.5、25、50　μmol/L（6点）。

【０２５８】

96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液（pH　7.4）中に酵素、被検薬物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し（プレ反応無）、所定の時間反応後、アセトニトリル:0.5　mol/L　Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）=4:1を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル:0.5　mol/L　Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）=4:1を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である7-HFCの蛍光値を測定した（Ex=420nm、Em=535nm）。

【０２５９】

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

（結果）

Ｉ－１００：（－）

Ｉ－３０５：（－）

Ｉ－３１５：（－）

Ｉ－３５４：（－）

Ｉ－３５９：（－）

【０２６０】

試験例３　CYP阻害試験

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

【０２６１】

反応条件は以下のとおり：基質、0.5 μmol/L エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、100 μmol/L トルブタミド(CYP2C9)、50 μmol/L S-メフェニトイン(CYP2C19)、5 μmol/L デキストロメトルファン(CYP2D6)、1 μmol/L テルフェナジン(CYP3A4); 反応時間、15分; 反応温度、37℃; 酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2 mg タンパク質/mL; 被検薬物濃度、1.0、5.0、10、20 μmol/L(４点)。

【０２６２】

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

【０２６３】

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

（結果）

Ｉ－１００：５種 ＞２０μｍｏｌ／Ｌ
Ｉ－２４１：５種 ＞２０μｍｏｌ／Ｌ
Ｉ－３０５：５種 ＞２０μｍｏｌ／Ｌ
Ｉ－３５４：５種 ＞２０μｍｏｌ／Ｌ

【０２６４】

試験例４ FAT試験

凍結保存しているネズミチフス菌（Salmonella typhimurium TA98株、TA100株）20 μLを10 mL液体栄養培地（2.5% Oxoid nutrient broth No.2）に接種し37℃にて10時間、振盪前培養する。TA98株は9mLの菌液を遠心（2000×g、10分間）して培養液を除去し、9mLのMicro F緩衝液(K_2HPO_4：3.5 g/L、KH_2PO_4：1 g/L、$(NH_4)_2SO_4$：1g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物：0.25 g/L、$MgSO_4 \cdot 7H_20$：0.1 g/L)に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地(ビオチン：8 μg/mL、ヒスチジン：0.2 μg/mL、グルコース：8 mg/mLを含むMicroF緩衝液)に添加し、TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製する。被験物質DMSO溶液（最高用量50mg/mLから2倍公比で8段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50 μg/mLの4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25 μg/mLの2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド DMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40 μg/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20 μg/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 μLと試験菌液588 μL（代謝活性化条件では試験菌液498 μLとS9 mix 90 μLの混合液）を混和し、37℃にて90分間、振盪培養する。被験物質を暴露した菌液460 μLを、Indicator培地(ビオチン：8 μg/mL、ヒスチジン：0.2 μg/mL、グルコース：8 mg/mL、ブロモクレゾールパープル：37.5 μg/mLを含むMicroF緩衝液)2300 μLに混和し50 μLずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37℃にて3日間、静置培養する。アミノ酸(ヒスチジン)合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価す

る。
【０２６５】
試験例５　溶解性試験
　化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10　mmol/L化合物溶液を調製し、化合物溶液6　μLをpH　6.8　人工腸液（0.2　mol/L　リン酸二水素カリウム試液　250　mL　に0.2　mol/L　NaOH　試液　118　mL、水を加えて1000　mLとした）594　μLに添加した。25℃で16時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール/水=1/1にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC/MS/MSを用いてろ液中濃度を測定した。
（結果）
Ｉ－１００：　＞５０μｍｏｌ／Ｌ
Ｉ－１１２：　＞５０μｍｏｌ／Ｌ
Ｉ－１１７：　＞５０μｍｏｌ／Ｌ
Ｉ－２９９：　＞５０μｍｏｌ／Ｌ
Ｉ－３０５：　＞５０μｍｏｌ／Ｌ
Ｉ－３５６：　＞５０μｍｏｌ／Ｌ
【０２６６】
試験例６　代謝安定性試験
　市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、対象化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、肝で代謝される程度を評価した。
【０２６７】
　ヒト肝ミクロソーム0.5　mgタンパク質/mLを含む0.2　mLの緩衝液（50　mmol/L　tris-HCl　pH7.4、　150　mmol/L　塩化カリウム、　10　mmol/L　塩化マグネシウム）中で、1　mmol/L　NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させた（酸化的反応）。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1(v/v)溶液の100　μLに反応液50　μLを添加、混合し、3000　rpmで15分間遠心した。その遠心上清中の試験化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の試験化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。
（結果）化合物濃度　０．５μｍｏｌ／Ｌでの結果を示す。
Ｉ－１００：１０１％
Ｉ－１３１：９２％
Ｉ－２４１：８８％
Ｉ－２８９：８９％
Ｉ－３１５：１０５％
Ｉ－３５９：１０１％
【０２６８】
試験例７　hERG試験
　心電図QT間隔延長のリスク評価を目的として、human　ether-a-go-go　related　gene(hERG)チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K+電流(IKr)への作用を検討する。
【０２６９】
　全自動パッチクランプシステム(PatchXpress　7000A,　Axon　Instruments　Inc.)を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80　mVの膜電位に保持した後、+50　mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50　mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるIKrを記録する。発生する電流が安定した後、被検物質を目的の濃度(1.0　μmol/L)で溶解させた細胞外液(NaCl:137　mmol/L、KCl:4　mmol/L、$CaCl_2・2H_2O$:1.8　mmol/L、$MgCl_2・6H_2O$:1　mmol/L、グルコース:10　mmol/L、HEPES（4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic　acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸）:10　mmol/L、pH=7.4)を室温条件下で、10分間細胞に適用させる。得られたIKrから、解析ソフト(DataXpress　ver.　1、Molecular　Devices　Corporation)を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測する。さらに、被検物質適用前の最大テール

電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群(0.1%　ジメチルスルホキシド溶液)と比較して、被検物質のIKrへの影響を評価する。

【０２７０】

試験例８：代謝安定性試験

調製したラット凍結保存肝細胞を用いて、対象化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、肝で代謝される程度を評価する。

【０２７１】

ラット凍結肝細胞1.0x10^{6}cells/mLを含むウイリアムE培地中で37℃、0、１あるいは2時間反応させる。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1（v/v）溶液の100μＬに反応液50μＬを添加、混合し、3000rpmで15分間遠心する。その遠心上清中の試験化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の試験化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算する。

【０２７２】

試験例９：ＢＡ試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

（１）使用動物：マウスあるいはＳＤラットを使用した。

（２）飼育条件：マウスあるいはＳＤラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

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

経口投与　０．３～３０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

静脈内投与　０．５～１０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

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

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

（６）評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をＬＣ／ＭＳ／ＭＳを用いて測定した。

（７）統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）を用いて血漿中濃度‐時間曲線下面積（ＡＵＣ）を算出し、経口投与群と静脈内投与群の投与量比およびＡＵＣから本発明化合物のバイオアベイラビリティ（ＢＡ）を算出した。

（結果）

Ｉ－０２１：４９．１％

Ｉ－１００：２９．２％

Ｉ－２１５：４９．７％

Ｉ－２８６：４１．７％

Ｉ－３１３：２８．５％

【０２７３】

試験例１０：蛋白結合試験

各種血清を用いて、発明化合物の血清蛋白非結合率を測定する。

【０２７４】

反応条件は以下のとおり：評価法、平衡透析法；反応時間、２４時間；反応温度、３７℃；発明化合物濃度、２　μｇ／ｍＬ。

【０２７５】

各種血清に検液を添加、攪拌し、上記化合物濃度の血清試料を調製する。平衡透析セルの一方に血清試料を、もう一方にリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ)を加え、３７℃で２４時間平衡透析する。各セルから採取した試料中化合物濃度をＬＣ／ＭＳ／ＭＳで測定する。

【０２７６】

血清中濃度に対するＰＢＳ中濃度の比をパーセント表示したものを蛋白非結合率とする。

【０２７７】

試験例１１：ラットＰ２Ｘ$_3$受容体阻害活性の評価

ラットＰ２Ｘ$_3$受容体遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋ登録配列ＮＭ_０３１０７５）をＣ６ＢＵ－１細胞に導入して発現させる。安定発現系により発現させる場合は、発現細胞をＰＤＬコート９６穴マイクロプレートに１穴当り８０００個になるように播種し、培地（８．３％ウシ胎児血清、８．３％ウマ血清、１％抗生物質抗真菌剤混合溶液を含むＤＭＥＭ)中で、３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養する。一過性発現系により発現させる場合は、Ｃ６ＢＵ－１細胞を１穴当り２５００個になるように播種し、培地中で３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養する。遺伝子導入試薬ＦｕＧＥＮＥ６（Ｒｏｃｈｅ社製）を用いて発現プラスミドを導入し、さらに３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養する。培地をＦｌｕｏ－３－ＡＭ　４μｍｏｌ／Ｌを含む添加液（２０ｍｍｏｌ／Ｌ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌ、２．７ｍｍｏｌ／Ｌ ＫＣｌ、０．９ｍｍｏｌ／Ｌ $MgCl_2$、５．０ｍｍｏｌ／Ｌ $CaCl_2$、５．６ｍｍｏｌ／Ｌ Ｄ－グルコース、２．５ｍｏｌ／ＬＭ プロベネシド、ｐＨ７．５）に置換し、３７℃、５％二酸化炭素下で１時間インキュベーションする。洗浄用緩衝液（２０ｍｍｏｌ／Ｌ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌ、２．７ｍｍｏｌ／Ｌ ＫＣｌ、０．９ｍｍｏｌ／Ｌ $MgCl_2$、５．０ｍｍｏｌ／Ｌ $CaCl_2$、５．６ｍｍｏｌ／Ｌ Ｄ－グルコース、２．５ｍｏｌ／ＬＭ プロベネシド、ｐＨ７．５）により洗浄し、１穴当たり４０μＬの洗浄用緩衝液で満たした。マイクロプレートをハイスループットスクリーニングシステムＦＤＳＳ　３０００（浜松ホトニクス社）に設置した。ＦＤＳＳ　３０００による蛍光強度の測定を開始し、希釈用緩衝液（２０ｍｍｏｌ／Ｌ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌ、２．７ｍｍｏｌ／Ｌ ＫＣｌ、０．９ｍｍｏｌ／Ｌ $MgCl_2$、５．０ｍｍｏｌ／Ｌ $CaCl_2$、５．６ｍｍｏｌ／Ｌ Ｄ－グルコース、２．５ｍｍｏｌ／Ｌ プロベネシド、０．１％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）を用いて異なる濃度になるように希釈した被検化合物のＤＭＳＯ溶液を１穴当り４０μＬずつＦＤＳＳ　３０００に内蔵された自動分注装置で分注する。５分後、希釈用緩衝液で希釈した５０ｎｍｏｌ／Ｌ ＡＴＰ溶液５０μＬをＦＤＳＳ　３０００に内蔵された自動分注装置で分注し、その後３分間蛍光強度の測定を継続する。測定した蛍光強度の値から、ＡＴＰ溶液添加後の蛍光強度の最大値を測定開始時の蛍光強度に対する比で表した比最大蛍光強度をマイクロプレートの穴毎に算出する。被検化合物を含まない場合の比最大蛍光強度の値を阻害０％、ＡＴＰの代わりに希釈用緩衝液を添加した場合の比最大蛍光強度の値を阻害１００％とし、阻害５０％となる濃度（IC_{50}）を算出して被検化合物の阻害活性を評価する。比最大蛍光強度の算出はＦＤＳＳ　ソフトウェア（浜松ホトニクス社）を用いて行う。IC_{50}の算出はマイクロソフト・エクセル（Microsoft社）およびＸＬｆｉｔ（idbs社）のソフトウェアを用いて行う。

【０２７８】

試験例１２： ラット血清アルブミン（：ＲＳＡ）存在下でのラットＰ２Ｘ３受容体阻害活性の評価

ラットＰ２Ｘ$_3$受容体遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋ登録配列ＮＭ_０３１０７５）をＣ６ＢＵ－１細胞に導入して発現させる。安定発現系により発現させる場合は、発現細胞をＰＤＬコート９６穴マイクロプレートに１穴当り８０００個になるように播種し、培地（８．３％ウシ胎児血清、８．３％ウマ血清、１％抗生物質抗真菌剤混合溶液を含むＤＭＥＭ)中で、３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養する。一過性発現系により発現させる場合は、Ｃ６ＢＵ－１細胞を１穴当り２５００個になるように播種し、培地中で３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養する。遺伝子導入試薬ＦｕＧＥＮＥ６（Ｒｏｃｈｅ社製）を用いて発現プラスミドを導入し、さらに３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養する。培地をＦｌｕｏ－３－ＡＭ　４μｍｏｌ／Ｌを含む添加液（２０ｍｍｏｌ／Ｌ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌ、２．７ｍｍｏｌ／Ｌ ＫＣｌ、０．９ｍｍｏｌ／Ｌ ＭｇＣ

l_2、５．０ｍｍｏｌ／Ｌ$CaCl_2$、５．６ｍｍｏｌ／Ｌ Ｄ－グルコース、２．５ｍｍｏｌ／Ｌ プロベネシド、１０％ＢＳＡ、０．０８％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）に置換し、３７℃、５％二酸化炭素下で１時間インキュベーションする。洗浄用緩衝液（２０ｍｍｏｌ／Ｌ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌ、２．７ｍｍｏｌ／Ｌ ＫＣｌ、０．９ｍｍｏｌ／Ｌ $MgCl_2$、５．０ｍｍｏｌ／Ｌ $CaCl_2$、５．６ｍｍｏｌ／Ｌ Ｄ－グルコース、２．５ｍｍｏｌ／Ｌ プロベネシド、ｐＨ７．５）により洗浄し、１穴当たり４０μＬの洗浄用緩衝液で満たした。マイクロプレートをハイスループットスクリーニングシステムＦＤＳＳ ３０００（浜松ホトニクス社）に設置する。ＦＤＳＳ ３０００による蛍光強度の測定を開始し、希釈用緩衝液（２０ｍｍｏｌ／Ｌ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌ、２．７ｍｍｏｌ／Ｌ ＫＣｌ、０．９ｍｍｏｌ／Ｌ $MgCl_2$、５．０ｍｍｏｌ／Ｌ $CaCl_2$、５．６ｍｍｏｌ／Ｌ Ｄ－グルコース、２．５ｍｍｏｌ／Ｌ プロベネシド、０．１％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）に終濃度１％になるようにラット血清アルブミンを添加した溶液を用いて異なる濃度になるように希釈した被検化合物のＤＭＳＯ溶液を１穴当り４０μＬずつＦＤＳＳ ３０００に内蔵された自動分注装置で分注する。５分後、希釈用緩衝液で希釈した５０ｎｍｏｌ／ＬＡＴＰ溶液５０μＬをＦＤＳＳ ３０００に内蔵された自動分注装置で分注し、その後３分間蛍光強度の測定を継続する。測定した蛍光強度の値から、ＡＴＰ溶液添加後の蛍光強度の最大値を測定開始時の蛍光強度に対する比で表した比最大蛍光強度をマイクロプレートの穴毎に算出する。被検化合物を含まない場合の比最大蛍光強度の値を阻害０％、ＡＴＰの代わりに希釈用緩衝液を添加した場合の比最大蛍光強度の値を阻害１００％とし、阻害５０％となる濃度（IC_{50}）を算出して被検化合物の阻害活性を評価する。比最大蛍光強度の算出はＦＤＳＳ ソフトウェア（浜松ホトニクス社）を用いて行う。IC_{50}の算出はマイクロソフト・エクセル（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ社）およびＸＬｆｉｔ（ｉｄｂｓ社）のソフトウェアを用いて行う。

【０２７９】

試験例１３：ラット膀胱炎モデルの排尿機能の評価

シストメトリー手術

ラットを2%イソフルラン（麻酔背景；笑気：酸素 = 7：3）吸入にて麻酔後、仰臥位に固定する。腹部を正中切開し、膀胱を露出させる。膀胱頂部を小切開しカニューレ（ポリエチレンチューブ（PE-50：Becton Dickinson）を加工して作製）を挿入固定し、膀胱瘻を作製する。カニューレの他端は皮下を通して背部に導き、筋層および皮膚を縫合する。背部に導いたカニューレは途中をステンレス製スプリングで保護し、シーベルに接続する。

酢酸注入

手術2日後、膀胱に留置したカニューレを介して0.3%酢酸を4 mL/hrの速度で30分間膀胱内に注入し、膀胱炎を惹起する。

シストメトリー測定

酢酸注入3日後、膀胱内に挿入したカニューレの他端を三方活栓に接続して、一方から加温した生理食塩液を3.0 mL/hrの速度で注入しながら、もう一方は圧トランスデューサーを介して圧力アンプにより膀胱内圧を連続記録する。膀胱内圧は安定期間（約20分間）測定後、投与前値（約40分間）を測定し、媒体、陽性対照物質あるいは被験物質を投与し、投与後値を約120分間測定する。同時に排泄尿はケージ下の天秤上で受け、その重量変化を同時に測定する。

データ採用の基準

排尿間隔を基準として、正常動物では排尿間隔が10分以上のものを採用し、それ以下のものは除外する。膀胱炎モデル動物では、排尿間隔が正常動物の平均値の半分未満のものを採用し、それ以上のものは除外する。

残尿の採取

測定終了後、排尿直後に生理食塩液の注入を止め、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で残尿を採取する。採取した残尿は排泄尿受けに移し、チャート上に記録する。

解析項目

膀胱内圧（静止時圧および排尿時圧）、排尿間隔、および1回排尿量、残尿量。

【０２８０】

製剤例１

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

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

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

【０２８１】

製剤例２

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

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

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

【０２８２】

製剤例３

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

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

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

【０２８３】

製剤例４

以下の成分を加温混合後、滅菌して注射剤とする。

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

【０２８４】

製剤例５

以下の成分を含有するハップ剤を製造する。

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

水性基剤に化合物（Ｉ）を添加し、超音波を15分ほど照射した後、十分に攪拌し、溶液とする。グリセリン5部、カオリン1部、ポリビニルアルコール水溶液5部を均一に混合し

、調製した溶液1部を添加する。これをさらに混合してペースト状物とし、不織布上に塗布してポリエステルフィルムで覆い、ハップ剤とする。

【０２８５】

本発明の化合物は、Ｐ２Ｘ$_3$受容体に対する阻害活性を示した。また、本発明の化合物はＰ２Ｘ$_3$サブタイプに作用するため、同じくＰ２Ｘ$_2$サブタイプを含んで構成されるＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体に対しても阻害活性を示すと考えられる。

【産業上の利用可能性】

【０２８６】

本発明の化合物は、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体に対する拮抗作用を有し、Ｐ２Ｘ$_3$および／またはＰ２Ｘ$_{2/3}$受容体が関与する疾患または状態、例えば慢性疼痛、過活動膀胱に対して有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
A61K 31/421	*(2006.01)*	A61K	31/421		4C063
C07D 277/42	*(2006.01)*	C07D	277/42		4C086
A61K 31/426	*(2006.01)*	A61K	31/426		
C07D 265/06	*(2006.01)*	C07D	265/06		
A61K 31/535	*(2006.01)*	A61K	31/535		
A61K 31/472	*(2006.01)*	A61K	31/472		
C07D 239/95	*(2006.01)*	C07D	239/95		
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61K	31/517		
C07D 239/84	*(2006.01)*	C07D	239/84		
C07D 239/42	*(2006.01)*	C07D	239/42	Z	
A61K 31/505	*(2006.01)*	A61K	31/505		
C07D 239/48	*(2006.01)*	C07D	239/48		
C07D 241/20	*(2006.01)*	C07D	241/20		
A61K 31/4965	*(2006.01)*	A61K	31/4965		
C07D 231/38	*(2006.01)*	C07D	231/38	Z	
A61K 31/415	*(2006.01)*	A61K	31/415		
C07D 239/54	*(2006.01)*	C07D	239/54	B	
A61K 31/513	*(2006.01)*	A61K	31/513		
C07D 239/47	*(2006.01)*	C07D	239/47	Z	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377		
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12		
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12		
C07D 213/80	*(2006.01)*	C07D	213/80		
A61K 31/4412	*(2006.01)*	A61K	31/4412		
C07D 213/82	*(2006.01)*	C07D	213/82		
C07D 215/56	*(2006.01)*	C07D	215/56		
A61K 31/47	*(2006.01)*	A61K	31/47		
C07D 235/30	*(2006.01)*	C07D	239/55		
A61K 31/4184	*(2006.01)*	C07D	239/54	Z	
C07D 233/88	*(2006.01)*	C07D	235/30	B	
A61K 31/4166	*(2006.01)*	A61K	31/4184		
C07D 237/20	*(2006.01)*	C07D	233/88		
A61K 31/50	*(2006.01)*	A61K	31/4166		
C07D 265/36	*(2006.01)*	C07D	237/20		
A61K 31/538	*(2006.01)*	A61K	31/50		
C07D 239/96	*(2006.01)*	C07D	265/36		
C07D 255/02	*(2006.01)*	A61K	31/538		
A61K 31/55	*(2006.01)*	C07D	239/96		
C07D 261/12	*(2006.01)*	C07D	255/02		
A61K 31/4725	*(2006.01)*	A61K	31/55		
C07D 217/24	*(2006.01)*	C07D	261/12		
C07D 217/22	*(2006.01)*	A61K	31/4725		
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	217/24		
A61K 31/506	*(2006.01)*	C07D	217/22		
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	405/14		
C07D 417/12	*(2006.01)*	A61K	31/506		
		C07D	417/14		

ＣＯ７Ｄ　417/12

(72)発明者　直原　彩枝
大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　旭　健太郎
大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　堀口　透
大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内

Ｆターム(参考)
4C031 PA01
4C033 AD13 AD17 AD20
4C034 AL05 AM01 AM10
4C055 AA04 BA02 BA42 BA52 BB04 BB08 CA02 CA06 CA13 CA16
CA18 CA57 CA58 CB02 CB04 CB07 CB08 CB15 DA42 DA52
DB04 DB08 FA15
4C056 AA01 AA02 AB01 AC01 AC02 AC03 AD01 AD03 AE03 AE04
AF04 AF05 BA07 BB06 BB11 BC01 BC02 BC05 DA05 DB02
DB07 DC01 EA01 EB03 EC06 ED08
4C063 AA01 AA03 BB07 BB08 BB09 CC29 CC62 CC72 CC78 CC82
DD10 DD12 DD15 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC29 BC30 BC36 BC38 BC39 BC41
BC42 BC46 BC48 BC58 BC69 BC72 BC73 BC74 BC82 BC84
GA02 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA04 MA17 MA32 MA35
MA37 MA41 MA66 NA14 ZA08 ZA81 ZC02