

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年9月4日 (04.09.2008)

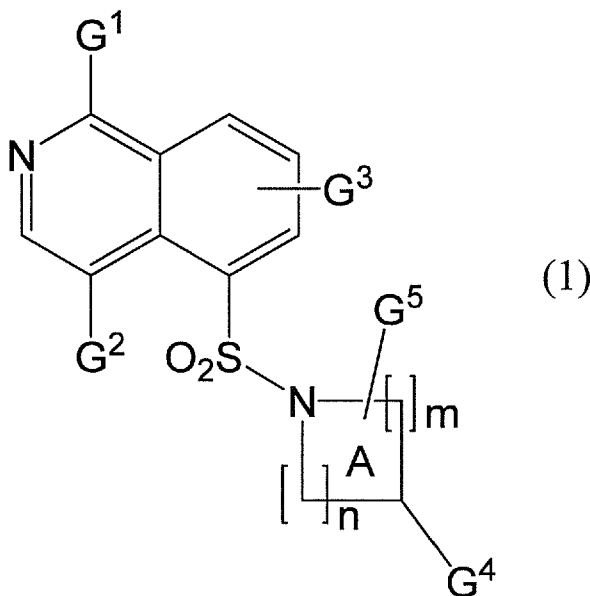
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/105058 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
 - (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/053567
 - (22) 国際出願日: 2007年2月27日 (27.02.2007)
 - (25) 国際出願の言語: 日本語
 - (26) 国際公開の言語: 日本語
 - (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成ファーマ株式会社 (ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP).
 - (72) 発明者; および
 - (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田 林太郎 (YAMADA, Rintaro) [JP/JP]; 〒1008440 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 Tokyo (JP). 瀬戸 実 (SETO, Minoru) [JP/JP]; 〒1008440 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 Tokyo (JP).
 - (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKs & Co.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
 - (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
 - (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: SULFONAMIDES

(54) 発明の名称: スルホンアミド化合物



(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (1) which have potent inhibitory effect on Rho-kinase, salts of the same, or derivatives of both serving as prodrugs: (1) wherein A is a nitrogenous saturated ring; m is an integer of 0 to 2; n is an integer of 1 to 4; G¹ is hydrogen, chloro, hydroxy, alkoxy, or amino; G² is halogeno, hydroxy, cyano, carboxy, alkyl, alkenyl, or the like; G³ is hydrogen, halogeno, hydroxy, cyano, carboxy, alkyl, alkenyl, or the like; G⁴ is hydroxy or -N(R¹)(R²) (wherein R¹ and R² are each hydrogen, alkyl, aralkyl, alkenyl, alkylnyl, or a saturated heterocyclic group); and G⁵ is a substituent on a carbon atom constituting the ring A and is hydrogen, fluoro or alkyl.

(57) 要約: Rhoキナーゼを強力に阻害する式(1) [Aは含窒素飽和環を示し; mは0~2の整数を示し; nは1~4の整数を示し; G¹は水素原子、塩素原子、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基を示し; G²はハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、アルキル基、アルケニル基などを示し; G³は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、アルキル基、アルケニル基などを示し; G⁴は水酸基、又は-N(R¹)(R²) (R¹及びR²は水素原子、アルキル基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、又は飽和ヘテロ環基を示す)を示し; G⁵はAの環構成炭素原子における置換基であり、水素原子、フッ素原子、又はアルキル基を示す]で表される化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体。

示し; G³は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、アルキル基、アルケニル基などを示し; G⁴は水酸基、又は-N(R¹)(R²) (R¹及びR²は水素原子、アルキル基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、又は飽和ヘテロ環基を示す)を示し; G⁵はAの環構成炭素原子における置換基であり、水素原子、フッ素原子、又はアルキル基を示す]で表される化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体。

WO 2008/105058 A1

明 細 書

スルホンアミド化合物

技術分野

[0001] 本発明は、新規なスルホンアミド化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体に関する。また、本発明は、新規なスルホンアミド化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体を有効成分として含む医薬に関する。

背景技術

[0002] 細胞の運動には収縮、遊走、放出、及び凝集などがあるが、これらの細胞運動にはミオシン制御軽鎖のリン酸化が重要である。ミオシン制御軽鎖とは、温血動物の平滑筋細胞や、例えば好中球、血小板、神経細胞など各種非筋細胞に存在するミオシンを構成する分子量約20KDaのサブユニットのことである(Barany, K., et. al., *Biochemistry of smooth muscle contraction*. pp.21-35, 1996)。温血動物の平滑筋細胞や好中球、血小板、神経細胞など各種非筋細胞に存在するミオシンは分子量約200KDaのミオシン重鎖サブユニット、分子量約20KDaのミオシン制御軽鎖サブユニット及び分子量約17KDaのミオシン構成軽鎖サブユニットより構成されている。

[0003] ミオシン制御軽鎖はミオシン軽鎖リン酸化酵素(Myosin light chain kinase)により主にリン酸化されミオシン重鎖サブユニットに存在するミオシンATPase活性を上昇させる(Barany, M., et. al., *Biochemistry of smooth muscle contraction*. pp.321-339, 1996)。ミオシンATPase活性が上昇した活性化ミオシンはアクチンとの相互作用が可能となり細胞骨格の運動装置を活性化させ細胞運動を活発にすることが知られている。すなわち、ミオシンの活性化が細胞収縮に関係することが知られている(Kamm, K., et al., *Annu. Rev. Physiol.* 51, pp.299-313, 1989)。また、ミオシンの活性化は、細胞の形態変化に関係することが知られており(Schmidt, J T. et al., *J. Neurobiol.* 52(3), pp.175-188, 2002)、ミオシンの活性化が細胞遊走と関係することも知られている(Niggli, V., *FEBS Lett.*, 445, pp.69-72, 1999)。さらに、ミオシンの活性化が細胞放出と関係することが知られており(Kitani, S., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 18

3, pp.48-54, 1992)、ミオシンの活性化が細胞凝集と関係することも知られている(Ito h, K., et al., Biochim. Biophys. Acta., 1136, pp.52-56, 1992)。また、ミオシンの活性化は細胞のアポトーシスにも関係することが知られている(Mills, J. C. et al., J. Cell Biol., Vol.140, No.3, pp.627-636,1998)。これらの知見から、ミオシン制御軽鎖のリン酸化を阻害する薬剤は細胞収縮を抑制し、細胞の形態変化を調節し、細胞遊走を抑制し、細胞放出を抑制し、細胞凝集を抑制し、及び細胞アポトーシスを抑制すると考えられる。

[0004] 細胞収縮は各種平滑筋層の収縮に関連した疾患に深く関与している。これらの疾患としては、例えば高血圧(Samlyo, A.P. et al., Rev. physiol. Biochem. Pharmacol., Vol. 134, pp.209-34, 1999)、狭心症(Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., Vol. 43, No. 4, pp.1029-39, 1999; Satoh, H., et al., Jpn. J. Pharmacol., 79(suppl), 211p, 1999)、脳血管れん縮(佐藤元彦ら, 第57回日本脳外科学会総会抄録集, 153, 1998; N. Ono et al., Pharmacol. Ther. Vol. 82, No.2-3, pp.123-31, 1991; Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., Vol.43, No.4, pp.1029-39, 1999)、勃起障害(Andersson, K.E. et al., World J. Vrol. 15, pp.14-20, 1997)、気管支喘息(飯塚邦彦、アレルギー, 47, 94 3, 1998; 飯塚邦彦ら, 日本呼吸学雑誌, 37, 196, 1999)等が挙げられる。

[0005] また細胞の形態変化は、各種細胞の形態変化に関連した疾患に深く関与している。各種細胞の形態変化に関連した疾患としては、例えば目の神経細胞に関わるものとして糖尿病性網膜症、緑内障等の神経変性疾患等が例示される(Arakawa, Y., et al., BIO Clinica, 17(13), pp.26-28, 2002)。また、細胞遊走は各種細胞の遊走に関連した疾患に深く関与しており、これらの疾患としては、例えば癌浸潤・転移(Itoh, K. et al., Nat. Med., Vol5, No.2, pp.221-5, 1999、Keely, P. et al., Trends Cell Biol. Vol8, No.3, pp.101-6, 1998)、腎炎(藤本修ら, 日本内科学雑誌, 88(1), pp.148-58, 1998)等が例示される。

[0006] さらに、細胞の放出は各種アレルギーなどに深く関与しており(Keane-Myers A.ら、Curr. Allergy Asthma Rep. 1(6):550-557, 2001)、さらに、細胞の凝集は血栓症などに深く関与していると考えられている(Nakai, K. et al., Blood, Vol.90, No.10, pp.3736-42., 1997)。また、細胞のアポトーシスは、アルツハイマー病、パーキンソン病、緑

内障等の神経変性疾患や、ウイルス疾患、肝臓疾患などに関与していることが知られている(Thompson, C.B., Science, Vol.267, pp.1456-1462, 1995)。

[0007] 一方、ミオシン制御軽鎖のリン酸化を制御する経路としては、細胞内のカルシウムの上昇から引き起こされるミオシン制御軽鎖リン酸化酵素の活性化による経路と、低分子量Rhoタンパク質の活性化によるRhoキナーゼの活性化から起こるミオシン脱リン酸化酵素のリン酸化による不活性化による2つの経路が知られている。(Fukata, Y., et al., Trends Pharmacol. Sci., 22, pp.32-39, 2001)。

すなわち、Rhoキナーゼを阻害する化合物は、ミオシン制御軽鎖のリン酸化を阻害する薬剤と同様に、細胞収縮を抑制し、細胞の形態変化を調節し、細胞遊走を抑制し、細胞放出を抑制し、細胞凝集を抑制し、及び細胞アポトーシスを抑制すると考えられる。

[0008] これらの知見から、Rhoキナーゼを阻害する物質は、細胞の収縮に関連した疾患、細胞の形態変化に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患、細胞の凝集に関連した疾患及び／又は細胞のアポトーシスに関連した疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であると考えられる。

[0009] 一方、ミオシン制御軽鎖のリン酸化を阻害する薬剤としてイソキノリン誘導体が知られている。例えば、1-(5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチルピペラジン(H-7)が腸間膜動脈のミオシン制御軽鎖のリン酸化を阻害することが報告されており(Suzuki, A. et al., Br. J. Pharmacol., 109, pp.703-712, 1993.)、虹彩平滑筋(Howe, P.H. et al., Biochem. J., 255, pp.423-429, 1988.)及び星状細胞(Mobley, P.L., et al., Exp. Cell Res., 214, pp55-66, 1994.)のミオシン制御軽鎖のリン酸化を阻害する薬剤も知られている。また、5-置換イソキノリン誘導体(国際公開第2004/009555号パンフレット)も知られているが、この5-置換イソキノリン誘導体はスルホンアミドのN原子が環を形成しておらず、本発明の化合物とは異なる構造を有している。さらに、3環系化合物(国際公開第2004/108724号パンフレット)も知られているが、この化合物は3環性であり、またスルホンアミドを有しないために本発明の化合物とは構造的に異なる。

また、公知のRhoキナーゼ阻害剤としては、国際公開 WO98/06433 号パンフレットに開示されているアミド誘導体;国際公開 WO97/23222 号パンフレット、Uehata, M.

et al., Nature , 389, pp990-994, 1997、国際公開 WO99/64011 号パンフレットに開示されているイソキノリンスルホニル誘導体;国際公開 WO01/56988 号パンフレットに開示されているヘテロサイクルアミノ誘導体;国際公開 WO02/100833 号パンフレットに開示されているインダゾール誘導体;国際公開 WO02/076976 号パンフレット、国際公開 WO02/076977 号パンフレットに開示されているキナゾリン誘導体等が挙げられるが、いずれも構造が異なる。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

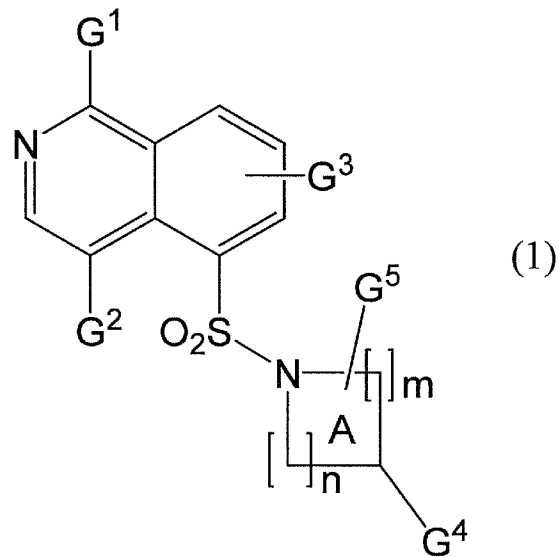
- [0010] 本発明の課題は、Rhoキナーゼを強力に阻害する新規な物質を提供することにある。また、本発明の別の課題は、上記の特徴を有する物質を有効成分として含み、細胞の収縮に関連した疾患、細胞の形態変化に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患、細胞の凝集に関連した疾患、及び細胞のアポトーシスに関連した疾患の予防及び／又は治療のために有用な医薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0011] 本発明者らは上記の課題を解決するために鋭意研究を重ね、下記の一般式(1)で表されるスルホンアミド化合物を種々合成し、薬理作用を研究した。その結果、これらのスルホンアミド化合物がRhoキナーゼを強力に阻害する作用を有すること、及びRhoキナーゼが関与する疾患、例えば細胞の収縮に関連した疾患、細胞の形態変化に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患、及び細胞のアポトーシスに関連した疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。さらに、上記のスルホンアミド化合物の具体的な疾患への適用を検証するために、上記スルホンアミド化合物の動物における眼圧降下作用についても検討した。その結果、上記スルホンアミド化合物は非常に優れた眼圧降下作用を有しており、緑内障等の眼疾患治療剤としても有用であることを併せて見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。
- [0012] すなわち、本発明により、下記の各発明が提供される。

<1> 下記一般式(1):

[化1]



[一般式(1)中、Aは含窒素飽和環を示し；

mは0、1、又は2の整数を示し；

nは1、2、3、又は4の整数を示し；

G¹は水素原子、塩素原子、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基を示し；

G²はハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、又は置換されてもよいアリール基を示し；

G³は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよいアシルオキシ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、又は置換されてもよいアリール基を示し(ただしG³はイソキノリン環の3位、6位、7位、又は8位の何れかに置換する)；

G⁴は水酸基、又は-N(R¹)(R²)(R¹及びR²は同一であっても異なってもよく、各々独

立に、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基を示す)を示し;

G^5 はAの示す含窒素飽和環を構成する環構成炭素原子における置換基であり、水素原子、フッ素原子、又はアルキル基を示す。]

で表される化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体;

[0013] $\langle 2 \rangle_m$ が1である上記 $\langle 1 \rangle$ に記載の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体;

$\langle 3 \rangle_n$ が2あるいは3である上記 $\langle 1 \rangle$ に記載の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体;

$\langle 4 \rangle G^3$ が水素原子である上記 $\langle 1 \rangle$ に記載の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体;

$\langle 5 \rangle G^5$ が水素原子である上記 $\langle 1 \rangle$ に記載の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体;及び

$\langle 6 \rangle G^4$ が $-N(R^1)(R^2)$ である上記 $\langle 1 \rangle$ に記載の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体。

[0014] 別の観点からは、本発明により、上記一般式(1)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにプロドラッグであるそれらの誘導体からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、細胞の収縮に関連した疾患、細胞の形態変化に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患、細胞の凝集に関連した疾患、及び細胞のアポトーシスに関連した疾患の予防及び/又は治療のために用いることができる。また、本発明により、上記一般式(1)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにプロドラッグであるそれらの誘導体からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むRhoキナーゼ阻害剤が提供される。

[0015] さらに別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記一般式(1)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにプロドラッグであるそれらの誘導体からなる群から選ばれる物質の使用、及び細胞の収縮に関連した疾患、細胞の形態変

化に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患、細胞の凝集に関連した疾患、及び細胞のアポトーシスに関連した疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記の医薬の製造のための上記一般式(1)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにプロドラッグであるそれらの誘導体からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

[0016] さらに、上記一般式(1)で表される化合物又はその生理学的に許容される塩、並びにプロドラッグであるそれらの誘導体からなる群から選ばれる物質と、併用薬剤との組み合わせを含む医薬も本発明により提供される。

上記の組み合わせによる医薬は、例えば、細胞の収縮に関連した疾患、細胞の形態変化に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患、細胞の凝集に関連した疾患及び／又は細胞のアポトーシスに関連した疾患などの予防及び／又は治療のための医薬として有用であり、本発明により提供される。

発明を実施するための最良の形態

[0017] 本明細書においては特に断らない限り、ハロゲン原子として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が例示される。

アルキル基としては、例えば直鎖状、分枝状、環状、又はそれらの組み合わせである飽和炭化水素基が挙げられ、低級アルキル基が好ましい。本明細書において、「低級」とは、ある官能基を構成する炭素数が例えば1から6個までであることを意味している。低級アルキル基としては、例えば炭素数1から6までのアルキル基が好ましく、炭素数1から3までのアルキル基が特に好ましい。アルキル部分を有する他の置換基(例えばアルコキシ基など)の該アルキル部分についても同様である。

[0018] 炭素数1から3までのアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、又はシクロプロピル基等が好適な例として挙げられ、さらに炭素数4から6までのアルキル基としては、例えば*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、*n*-ペンチル基、シクロペンチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルエチル基、又はシクロペンチルメチ

ル基等が好適な例として挙げられる。アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、又はイソプロピル基が特に好ましい。

[0019] アルケニル基としては、例えば1個又は2個以上の二重結合を含む低級アルケニル基等が挙げられ、1個の二重結合を含む低級アルケニル基が好ましい。低級アルケニル基としては、例えば炭素数2から5までのアルケニル基が好ましく、炭素数2から4までのアルケニル基が特に好ましい。炭素数2から4までのアルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、プロペニル基、ブチリデン基、ブト-1-エニル基、ブト-2-エニル基、又はブト-3-エニル基等が好適な例として挙げられ、さらに炭素数5のアルケニル基としては、例えばペンチリデン基、ペント-1-エニル基、ペント-2-エニル基、ペント-3-エニル基、又はペント-4-エニル基等が好適な例として挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、又はプロペニル基がより好ましく、ビニル基、又はアリル基がさらに好ましく、アリル基が特に好ましい。ビニル基が特に好ましい別の態様もある。

[0020] アルキニル基としては、例えば1個又は2個以上の三重結合を含む低級アルキニル基等が挙げられ、1個の三重結合を含む低級アルキニル基が好ましい。低級アルキニル基としては、例えば炭素数2から5までのアルキニル基が好ましい。具体的には、エチニル基、プロプ-1-イニル基、プロプ-2-イニル基、ブト-1-イニル基、ブト-2-イニル基、ブト-3-イニル基、ペント-1-イニル基、ペント-2-イニル基、ペント-3-イニル基、又はペント-4-イニル基等が好適な例として挙げられ、エチニル基、プロプ-2-イニル基、又はブト-3-イニル基がより好ましく、エチニル基、又はプロプ-1-イニル基がさらに好ましく、エチニル基が特に好ましい。

[0021] アルコキシ基としては、例えば直鎖状、分枝状、環状、又はそれらの組み合わせである飽和アルキルオキシ基が挙げられ、低級アルコキシ基が好ましい。低級アルコキシ基としては、例えば炭素数1から6までのアルコキシ基が挙げられるが、炭素数1から4までのアルコキシ基が好ましい。炭素数1から4までのアルコキシ基としては、例えばメキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、シクロブトキシ基、又はシクロプロピルメキシ基等が好適な例として挙げられ、さらに炭素数5又は6のアルコキ

シ基としては、例えばn-ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロプロピルエチルオキシ基、シクロブチルメチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロプロピルプロピルオキシ基、シクロブチルエチルオキシ基、又はシクロペンチルメチルオキシ基等が好適な例として挙げられる。

[0022] アルキルチオ基としては、例えば直鎖状、分枝状、環状、又はそれらの組み合わせである飽和アルキルチオ基が挙げられ、低級アルキルチオ基が好ましい。低級アルキルチオ基としては、例えば炭素数1から4までのアルキルチオ基が好ましい。具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、シクロプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、s-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、シクロブチルチオ基、又はシクロプロピルメチルチオ基等が好適な例として挙げられる。

アミノ基としては、例えば-NH₂基が挙げられる。

[0023] アルコキシカルボニル基としては、例えば上記のアルコキシ基の末端にカルボニル基を付した基が挙げられ、低級アルコキシカルボニル基が好ましい。低級アルコキシカルボニル基としては、例えば炭素数1から6までのアルコキシ基の末端にカルボニル基を付した基が挙げられるが、炭素数1から4までのアルコキシ基の末端にカルボニル基を付した基が好ましい。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、シクロプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、シクロブトキシカルボニル基、又はシクロプロピルメトキシカルボニル基等が好適な例として挙げられる。

[0024] アシル基としては、例えばアルカノイル基又はアリールカルボニル基が好ましい例として挙げられ、アルカノイル基が好ましく、低級アルカノイル基がさらに好ましい。アルカノイル基としては、例えば直鎖状、分枝状、環状、又はそれらの組み合わせである飽和アルキルカルボニル基が挙げられるが、該アルキル部分は1個又は2個以上の不飽和結合を含んでいてもよい。低級アルカノイル基としては、例えば炭素数2から5までのアシル基が好ましい。具体的にはアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、シクロプロピルカルボニル基、ペンタノイル基、3-メチルブタ

ノイル基、2,2-ジメチルプロパノイル基、又はシクロブチルカルボニル基等が好適な例として挙げられる。

[0025] アシルオキシ基としては、例えばアルカノイルオキシ基(アルキルカルボニルオキシ基)又はアリールカルボニルオキシ基が好ましい例として挙げられ、アルカノイルオキシ基が好ましく、低級アルカノイルオキシ基がさらに好ましい。アルカノイルオキシ基のアルキル部分は1個又は2個以上の不飽和結合を含んでいてもよい。低級アルカノイルオキシ基としては、例えば炭素数2から5までのアシルオキシ基が好ましい。具体的には、アセトキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、2-メチルプロパノイルオキシ基、シクロプロピルカルボニルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、3-メチルブタノイルオキシ基、2,2-ジメチルプロパノイルオキシ基、又はシクロブチルカルボニルオキシ基等が好適な例として挙げられる。

[0026] アルキルスルフィニル基としては、例えば低級アルキルスルフィニル基が好ましい例として挙げられる。低級アルキルスルフィニル基としては、例えば炭素数1から4までのアルキルスルフィニル基が好ましい。具体的には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、シクロプロピルスルフィニル基、n-ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、s-ブチルスルフィニル基、t-ブチルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、又はシクロプロピルメチルスルフィニル基等が好適な例として挙げられる。

[0027] アルキルスルホニル基としては、例えば低級アルキルスルホニル基が好ましい例として挙げられる。低級アルキルスルホニル基としては、例えば炭素数1から4までのアルキルスルホニル基が好ましい。具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、シクロプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、s-ブチルスルホニル基、t-ブチルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、又はシクロプロピルメチルスルホニル基等が好適な例として挙げられる。

[0028] アリール環としては、例えば単環式芳香族環又は縮合多環式芳香族環等が挙げられる。アリール環は炭化水素環であってもよいが、炭素原子以外の環構成原子として、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子からなる群から選ばれる1種又は2種

以上のヘテロ原子を1個以上、例えば1～3個を含んでもよい。

該単環式芳香族環としては、例えば単環式芳香族炭化水素、又はヘテロ原子を1個又は2個以上含む単環式芳香族複素環などが挙げられる。例えば、ベンゼン環、あるいはヘテロ原子を1個又は2個以上含む5又は6員環の芳香族複素環が挙げられる。5又は6員環芳香族複素環としては、具体的には、チオフェン、ピリジン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピリダジン、イソチアゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、又はフラザン等が好適な例として挙げられる。

[0029] 該縮合多環式芳香族環としては、例えば縮合多環式芳香族炭化水素、又はヘテロ原子を1個又は2個以上含む縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。縮合多環式芳香族炭化水素としては、例えば炭素数9～14個の縮合多環式、すなわち、2又は3環式芳香族炭化水素が挙げられ、具体例としては、例えばナフタレン、インデン、フルオレン、又はアントラセン等が好適な例として挙げられる。縮合多環式芳香族複素環としては、例えばヘテロ原子を1個以上、例えば1～4個を含む9～14員、好ましくは9又は10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられ、具体例としては、例えばベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、キノリン、イソキノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、又はチオキサnten等が好適な例として挙げられる。

[0030] アリール基としては、例えば単環式芳香族基又は縮合多環式芳香族基等が挙げられ、上記に説明したアリール環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の残基を例示することができる。

該単環式芳香族基としては、例えば単環式芳香族環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の残基が挙げられる。単環式芳香族基の具体例としては、フェニル基、チエニル基(2-又は3-チエニル基)、ピリジル基(2-, 3-又は4-ピリジル基)、フリル基(2-又は3-フリル基)、チアゾリル基(2-, 4-又は5-チアゾリル基)、オキサゾリル

基(2-, 4- 又は5-オキサゾリル基)、ピラゾリル基(1-, 3- 又は4-ピラゾリル基)、2-ピラジニル基、ピリミジニル基(2-, 4- 又は5-ピリミジニル基)、ピロリル基(1-, 2- 又は3-ピロリル基)、イミダゾリル基(1-, 2- 又は4-イミダゾリル基)、ピリダジニル基(3-又は4-ピリダジニル基)、3-イソチアゾリル基、3-イソオキサゾリル基、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル基、又は1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基等が好適な例として挙げられる。

[0031] 該縮合多環式芳香族基としては、例えば2~4個、好ましくは2又は3個の環からなる縮合多環式芳香族環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の残基が挙げられる。

縮合多環式芳香族基の具体例としては、例えば1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-インデニル基、2-アンスリル基、キノリル基(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 又は8-キノリル基)、イソキノリル基(1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 又は8-イソキノリル基)、インドリル基(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 又は7-インドリル基)、イソインドリル基(1-, 2-, 4- 又は5-イソインドリル基)、フタラジニル基(1-, 5- 又は6-フタラジニル基)、キノキサリニル基(2-, 3- 又は5-キノキサリニル基)、ベンゾフラニル基(2-, 3-, 4-, 5- 又は6-ベンゾフラニル基)、ベンゾチアゾリル基(2-, 4-, 5- 又は6-ベンゾチアゾリル基)、ベンズイミダゾリル基(1-, 2-, 4-, 5- 又は6-ベンズイミダゾリル基)、フルオレニル基(1-, 2-, 3- 又は4-フルオレニル基)、又はチオキサントニル基等が好適な例として挙げられる。

[0032] アラルキル基としては、例えばアリアル基が置換したアルキル基(アリアルアルキル基)を示すが、アリアルアルキル基のアルキル部分は前記したアルキル基と同様であり、さらにアリアルアルキル基のアリアル部分は前記したアリアルと同様である。アリアルアルキルのアリアル部分は単環式芳香族基が好ましく、アリアルアルキル基としては、例えばベンジル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チアゾリルメチル基、4-チアゾリルメチル基、5-チアゾリルメチル基、2-オキサゾリルメチル基、4-オキサゾリルメチル基、5-オキサゾリルメチル基、1-ピラゾリルメチル基、3-ピラゾリルメチル基、4-ピラゾリルメチル基、2-ピラジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、1-ピロリルメチル

基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、4-イミダゾリルメチル基、3-ピリダジニルメチル基、4-ピリダジニルメチル基、3-イソチアゾリルメチル基、3-イソオキサゾリルメチル基、1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル基、又は1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメチル基等が例示される。ベンジル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基が好ましく、特に2-フリルメチル基が好ましい。

[0033] また、アリーラルキル基としては、例えば2-フェニルエチル基、2-(2-チエニル)エチル基、2-(3-チエニル)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(3-ピリジル)エチル基、2-(4-ピリジル)エチル基、2-(2-フリル)エチル基、2-(3-フリル)エチル基、2-(2-チアゾリル)エチル基、2-(4-チアゾリル)エチル基、2-(5-チアゾリル)エチル基、2-(2-オキサゾリル)エチル基、2-(4-オキサゾリル)エチル基、2-(5-オキサゾリル)エチル基、2-(1-ピラゾリル)エチル基、2-(3-ピラゾリル)エチル基、2-(4-ピラゾリル)エチル基、2-(2-ピラジニル)エチル基、2-(2-ピリミジニル)エチル基、2-(4-ピリミジニル)エチル基、2-(5-ピリミジニル)エチル基、2-(1-ピロリル)エチル基、2-(2-ピロリル)エチル基、2-(3-ピロリル)エチル基、2-(1-イミダゾリル)エチル基、2-(2-イミダゾリル)エチル基、2-(4-イミダゾリル)エチル基、2-(3-ピリダジニル)エチル基、2-(4-ピリダジニル)エチル基、2-(3-イソチアゾリル)エチル基、2-(3-イソオキサゾリル)エチル基、2-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル基、又は2-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル基等が例示される。2-フェニルエチル基、2-(2-チエニル)エチル基、2-(3-チエニル)エチル基、2-(2-フリル)エチル基、2-(3-フリル)エチル基、2-(2-ピロリル)エチル基、2-(3-ピロリル)エチル基が好ましく、特に2-(2-フリル)エチル基が好ましい。

[0034] さらにまた、アリーラルキル基としては、例えば1-フェニルエチル基、1-(2-チエニル)エチル基、1-(3-チエニル)エチル基、1-(2-ピリジル)エチル基、1-(3-ピリジル)エチル基、1-(4-ピリジル)エチル基、1-(2-フリル)エチル基、1-(3-フリル)エチル基、1-(2-チアゾリル)エチル基、1-(4-チアゾリル)エチル基、1-(5-チアゾリル)エチル基、1-(2-オキサゾリル)エチル基、1-(4-オキサゾリル)エチル基、1-(5-オキサゾリル)エチル基、1-(1-ピラゾリル)エチル基、1-(3-ピラゾリル)エチル基、1-(4-ピラゾリル)エチル

ル基、1-(2-ピラジニル)エチル基、1-(2-ピリミジニル)エチル基、1-(4-ピリミジニル)エチル基、1-(5-ピリミジニル)エチル基、1-(1-ピロリル)エチル基、1-(2-ピロリル)エチル基、1-(3-ピロリル)エチル基、1-(1-イミダゾリル)エチル基、1-(2-イミダゾリル)エチル基、1-(4-イミダゾリル)エチル基、1-(3-ピリダジニル)エチル基、1-(4-ピリダジニル)エチル基、1-(3-イソチアゾリル)エチル基、1-(3-イソオキサゾリル)エチル基、1-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル基、又は1-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル基等が例示される。1-フェニルエチル基、1-(2-チエニル)エチル基、1-(3-チエニル)エチル基、1-(2-フリル)エチル基、1-(3-フリル)エチル基、1-(2-ピロリル)エチル基、1-(3-ピロリル)エチル基が好ましく、特に1-(2-フリル)エチル基が好ましい。

[0035] 飽和ヘテロ環基としては、例えば単環性のものが挙げられ、その環はヘテロ原子を1乃至2個、好ましくは1個含有する3~7員であることが挙げられ、5又は6員が特に好ましい。具体的には、テトラヒドロピラニル基(3-又は4-テトラヒドロピラニル基)、3-テトラヒドロフリル基、ピペリジル基(3-又は4-ピペリジル基)、3-ピロリジル基、テトラヒドロチオピラニル基(3-又は4-テトラヒドロチオピラニル基)、3-テトラヒドロチオフリル基等が好適な例として挙げられる。テトラヒドロピラニル基が特に好ましい例として挙げられる。

[0036] 置換されてもよいアルキル基における置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、飽和ヘテロ環基、アシルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アリールアミノカルボニルアミノ基、1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルキルスルホニルアミノ基等が好適な例として挙げられ、水酸基、又はハロゲン原子がより好ましく、水酸基、又はフッ素原子がさらに好ましく、水酸基が特に好ましい。フッ素原子が特に好ましい別の態様もある。

置換されてもよいアルキル基としては、例えば前述したアルキル基としての好適な例にトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、及び2-ヒドロキシエチル基を加えた群から選ばれる1つの基が好ましく、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、

ヒドロキシメチル基、又は2-ヒドロキシエチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

[0037] 置換されてもよいアルケニル基における置換基、置換されてもよいアルキニル基における置換基としては、例えば上記の置換されてもよいアルキル基における置換基と同様である。

置換されてもよいアルケニル基としては、例えば前述したアルケニル基としての好適な例が好ましく、置換されてもよいアルキニル基としては、例えば前述したアルキニル基としての好適な例が好ましい。

置換されてもよいアルコキシ基における置換基としては、例えば上記の置換されてもよいアルキル基における置換基と同様であるが、特に、1個以上のハロゲン原子が好ましい。

置換されたアルコキシ基としては、例えば1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルコキシ基が好ましく、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された炭素数1から4のアルコキシ基が好ましい。2個以上のハロゲン原子で置換されている場合には、該ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。

置換されてもよいアルコキシ基としては、例えば前述した炭素数1から4までのアルコキシ基の好適な例に、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、又は2,2,2-トリフルオロエトキシ基を加えた群から選ばれる1つの基が好ましく、前述した炭素数1から4までのアルコキシ基の好適な例にトリフルオロメトキシ基、及び2,2,2-トリフルオロエトキシ基を加えた群から選ばれる1つの基が特に好ましい。

[0038] 置換されてもよいアルキルチオ基における置換基としては、例えば上記の置換されてもよいアルキル基における置換基と同様の置換基が挙げられる。

置換されてもよいアルキルチオ基としては、例えば前述したアルキルチオ基としての好適な例が好ましい。

置換されてもよいアルコキシカルボニル基としては、例えば前記の置換されてもよいアルコキシ基の末端にカルボニル基を付したものが好適な例として挙げられる。

置換されてもよいアミノ基としては、例えば $-NH_2$ 基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アシルアミノ基、アシル(アルキル)アミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ア

ルキルスルホニル(アルキル)アミノ基、1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルキルアミノ基、1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルキルスルホニルアミノ基、又は1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルキルスルホニル(アルキル)アミノ基等が挙げられる。

[0039] アルキルアミノ基としては、例えば低級アルキルアミノ基が好ましい例として挙げられる。低級アルキルアミノ基としては、例えば炭素数1から4までのアルキルアミノ基が好ましい。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*s*-ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、又はシクロプロピルメチルアミノ基等が好適な例として挙げられる。

ジアルキルアミノ基としては、例えば同一又は異なったアルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、通常、低級ジアルキルアミノ基が好ましい。低級ジアルキルアミノ基としては、例えばそれぞれ炭素数1から4までのアルキルで置換されたアミノ基が好ましい。具体的には、ジメチルアミノ基、エチル(メチル)アミノ基、ジエチルアミノ基、メチル(*n*-プロピル)アミノ基、イソプロピル(メチル)アミノ基、シクロプロピル(メチル)アミノ基、*n*-ブチル(メチル)アミノ基、イソブチル(メチル)アミノ基、*s*-ブチル(メチル)アミノ基、*t*-ブチル(メチル)アミノ基、シクロブチル(メチル)アミノ基、又はシクロプロピルメチル(メチル)アミノ基等が好適な例として挙げられる。

[0040] アシルアミノ基としては、例えば上記アシル基で置換されたアミノ基が挙げられ、アシル基の好ましい例については前記と同様である。具体的には、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、2-メチルプロパノイルアミノ基、シクロプロピルカルボニルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、3-メチルブタノイルアミノ基、2,2-ジメチルプロパノイルアミノ基、又はシクロブチルカルボニルアミノ基などが好適な例として挙げられる。

アシル(アルキル)アミノ基としては、例えば1個のアシル基及び1個のアルキル基で同時に置換されたアミノ基が挙げられ、アシル基及びアルキル基の好ましい例については前記と同様である。具体的には、アセチル(メチル)アミノ基、メチル(プロパノイル)アミノ基、ブタノイル(メチル)アミノ基、メチル(2-メチルプロパノイル)アミノ基、シク

ロプロピルカルボニル(メチル)アミノ基、メチル(ペンタノイル)アミノ基、メチル(3-メチルブタノイル)アミノ基、2,2-ジメチルプロパノイル(メチル)アミノ基、又はシクロブチルカルボニル(メチル)アミノ基などが好適な例として挙げられる。

[0041] アルキルスルホニルアミノ基としては、例えば前記アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基が挙げられ、アルキルスルホニル基の好ましい例については前記と同様である。具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、シクロプロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、イソブチルスルホニルアミノ基、s-ブチルスルホニルアミノ基、t-ブチルスルホニルアミノ基、シクロブチルスルホニルアミノ基、又はシクロプロピルメチルスルホニルアミノ基が好適な例として挙げられる。

アルキルスルホニル(アルキル)アミノ基としては、例えば1個のアルキルスルホニル基及び1個のアルキル基で同時に置換されたアミノ基が挙げられ、アルキルスルホニル基及びアルキル基の好ましい例については前記と同様である。具体的には、メチル(メチルスルホニル)アミノ基、エチルスルホニル(メチル)アミノ基、メチル(n-プロピルスルホニル)アミノ基、イソプロピルスルホニル(メチル)アミノ基、シクロプロピルスルホニル(メチル)アミノ基、n-ブチルスルホニル(メチル)アミノ基、イソブチルスルホニル(メチル)アミノ基、s-ブチルスルホニル(メチル)アミノ基、t-ブチルスルホニル(メチル)アミノ基、シクロブチルスルホニル(メチル)アミノ基、又はシクロプロピルメチルスルホニル(メチル)アミノ基が好適な例として挙げられる。

[0042] アミノカルボニルアミノ基としては、例えば-NHCONH₂基が挙げられる。

アルキルアミノカルボニルアミノ基としては、例えばアルキルアミノカルボニル基で置換されたアミノ基が挙げられ、アルキルアミノカルボニル基におけるアルキルアミノ部分の好ましい例については前記のアルキルアミノ基と同様である。具体的には、メチルアミノカルボニルアミノ基、エチルアミノカルボニルアミノ基、n-プロピルアミノカルボニルアミノ基、イソプロピルアミノカルボニルアミノ基、シクロプロピルアミノカルボニルアミノ基、n-ブチルアミノカルボニルアミノ基、イソブチルアミノカルボニルアミノ基、s-ブチルアミノカルボニルアミノ基、t-ブチルアミノカルボニルアミノ基、シクロブチルアミノカルボニルアミノ基、又はシクロプロピルメチルアミノカルボニルアミノ基が好適な例

として挙げられる。

アリアルアミノカルボニルアミノ基としては、例えばアリアルアミノカルボニル基で置換されたアミノ基が挙げられ、アリアルアミノカルボニル基におけるアリアル部分の好ましい例については前記のアリアル基と同様である。具体的には、フェニルアミノカルボニルアミノ基、トリルアミノカルボニルアミノ基、キシリルアミノカルボニルアミノ基、メシチルアミノカルボニルアミノ基、(1-ナフチル)アミノカルボニルアミノ基、(2-ナフチル)アミノカルボニルアミノ基が好適な例として挙げられる。

[0043] 1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルキルアミノ基としては、例えば上記のアルキルアミノ基の1個以上の水素原子が任意の種類ハロゲン原子で置換されたアルキルアミノ基が挙げられ、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された炭素数1から4のアルキルアミノ基が好ましい。2個以上のハロゲン原子で置換されている場合には、該ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。具体的には、クロロメチルアミノ基、ジクロロメチルアミノ基、トリクロロメチルアミノ基、フルオロメチルアミノ基、ジフルオロメチルアミノ基、トリフルオロメチルアミノ基、フルオロエチルアミノ基、又は2,2-トリフルオロエチルアミノ基等が好適な例として挙げられる。

1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルキルスルホニルアミノ基としては、例えば前記のアルキルスルホニルアミノ基の1個以上の水素原子が任意の種類ハロゲン原子で置換されたアルキルスルホニルアミノ基が例示され、通常、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された炭素数1から4のアルキルスルホニルアミノ基が好ましい。2個以上のハロゲン原子で置換されている場合には、該ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。具体的には、トリフルオロメチルスルホニルアミノ基などが例示される。

[0044] 1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルキルスルホニル(アルキル)アミノ基としては、例えば前記のアルキルスルホニル(アルキル)アミノ基の1個以上の水素原子が任意の種類ハロゲン原子で置換されたアルキルスルホニル(アルキル)アミノ基が例示され、通常、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された炭素数1から4のアルキルスルホニル(アルキル)アミノ基が好ましい。2個以上のハロゲン原子で置換されている場合には、該ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。具体的には

、メチル(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ基などが例示される。

置換されてもよいアシル基における置換基としては、例えば上記の置換されてもよいアルキル基における置換基と同様であるが、特に、1個以上のハロゲン原子が好ましい。

[0045] 置換されたアシル基としては、例えば1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアシル基が好ましく、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された炭素数2から5のアシル基が好ましい。2個以上のハロゲン原子で置換されている場合には、該ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。トリフルオロアセチル基等が好適な例として挙げられる。

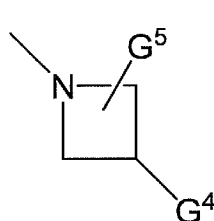
置換されてもよいアシル基としては、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、シクロプロピルカルボニル基、ペンタノイル基、3-メチルブタノイル基、2,2-ジメチルプロパノイル基、又はシクロブチルカルボニル基等が好ましいが、トリフルオロアセチル基が好ましい別の態様もある。

[0046] 置換されてもよいアラルキル基としては、例えば前述したアラルキル基としての好適な例が好ましい。また、アラルキル基のアリール環を形成する構成元素のうち炭素原子においてはアルキル基、アルコキシ基、アミノ基、水酸基、又はハロゲン原子で置換された例も好ましい別の態様もある。具体的には、4-メチルフェニルメチル基、4-メトキシフェニルメチル基、4-アミノフェニルメチル基、4-ヒドロキシフェニルメチル基、4-フルオロフェニルメチル基、5-メチル-2-フリルメチル基、4-メチル-2-フリルメチル基、5-メチル-3-フリルメチル基、5-メチル-2-ピロリルメチル基、4-メチル-2-ピロリルメチル基、5-メチル-3-ピロリルメチル基、5-メチル-2-チエニルメチル基、4-メチル-2-チエニルメチル基、又は5-メチル-3-チエニルメチル基等が挙げられる。さらにまた、アラルキル基のアリール環を形成する構成元素のうち窒素原子においてはアルキル基、又はアルコキシ基で置換された例も好ましい別の態様もある。具体的には、1-メチル-2-ピロリルメチル基、1-エチル-2-ピロリルメチル基、又は1-メチル-3-ピロリルメチル基等が挙げられる。

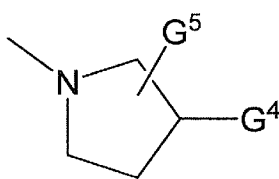
置換されてもよい飽和ヘテロ環基としては、例えば前述した飽和ヘテロ環基としての好適な例が好ましい。

[0047] 前記一般式(1)中、Aは含窒素飽和環を示す。含窒素飽和環としては、例えば1個の窒素原子を環構成原子とする3～8員の単環式ヘテロ飽和環が挙げられ、好ましくは4～7員の環が挙げられる。具体的には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、又はホモピペリジン等が好適な例である。また、mは0、1、又は2の整数を示すが、好ましくは1又は2であり、特に好ましくは1である。さらにまた、mが1又は2の場合、nは1、2又は3であることが好ましく、2又は3であることが特に好ましい。環Aの好ましい構造としては、例えば下記式(1-a)～(1-c)：

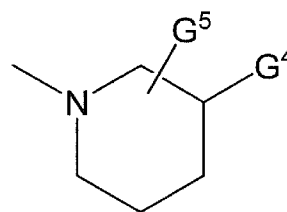
[化2]



(1-a)



(1-b)



(1-c)

[一般式(1-a)～(1-c)中、 G^4 及び G^5 は前記と同義であり、環構成窒素原子(N)からの結合は一般式(1)で表わされる化合物の SO_2 部分と結合する]で表される環を挙げることができ、式(1-b)、又は式(1-c)の構造が好ましく、特に式(1-b)の構造が好ましい。式(1-b)及び式(1-c)の構造において G^4 が結合する炭素原子が不斉炭素となるが、その炭素原子の絶対配置はS-配置であることが好ましい。また、R-配置であることが好ましい別の態様もあり、それらの混合物が好ましい別の態様もある。

[0048] G^1 は水素原子、塩素原子、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基を示すが、水素原子、水酸基、又はアミノ基が好ましく、水素原子が特に好ましい。また水酸基が特に好ましい別の態様もある。

G^2 はハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキルスフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、又は置換されてもよいアリール基を示す。

G^2 としては、例えばハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基が好ましく、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基が特に好ましい。

[0049] G^2 がハロゲン原子の場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。また塩素原子が特に好ましい別の態様もある。さらにまた臭素原子が特に好ましい別の態様もある。

G^2 は水酸基であることが好ましい。

G^2 が置換されてもよいアルキル基の場合には、置換されてもよい低級アルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基が例示され、特にメチル基が好ましい。

G^2 が置換されてもよいアルケニル基の場合には、置換されてもよい低級アルケニル基が好ましく、特にビニル基が好ましい。

G^2 が置換されてもよいアルキニル基の場合には、置換されてもよい低級アルキニル基が好ましく、エチニル基、メチルエチニル基、トリフルオロエチニル基、3-ヒドロキシプロプ-1-イニル基が例示され、特にエチニル基が好ましい。また3-ヒドロキシプロプ-1-イニル基が好ましい別の態様もある。

G^2 が置換されてもよいアミノ基の場合には、置換されてもよい低級アミノ基が好ましく、アミノ基(-NH₂基)、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基が例示され、特にアミノ基が好ましい。

[0050] G^3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよいアシルオキシ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、又は置換されてもよいアリール基を示す。ただし、 G^3 はイソキノリン環の3位、6位、7位、又は8位の何れかに置換する。

G^3 はイソキノリン環の3位、6位、あるいは8位の何れかに置換することが好ましく、3

位、8位に置換することが特に好ましい。

G^3 としては、例えば水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基が好ましく、水素原子が特に好ましい。

[0051] G^4 は水酸基、又は $-N(R^1)(R^2)$ (R^1 及び R^2 は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基を示す。)を示す。

G^4 としては、例えば水酸基が好ましい例として挙げられる。また、 $-N(R^1)(R^2)$ が好ましい別の態様もある。

G^4 における $-N(R^1)(R^2)$ に関して、 R^1 及び R^2 は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基を示す。

[0052] R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であることが好ましい。 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基であることが特に好ましい。

R^1 及び R^2 がともに水素原子であることが好ましい。また R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である場合が好ましい別の態様もある。さらにまた、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基、又はエチル基である場合が好ましく、特に R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である場合が好ましい。さらに、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である場合が好ましい別の態様もある。さらにまた、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がフリルアルキル基である場合が好ましく、特に R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が2-フリルメチル基である場合が好ましい。さらにまた、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である場合が好ましい別の態様もある。さ

らに、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がテトラヒドロピラニル基である場合が好ましく、特に R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が4-テトラヒドロピラニル基である場合が好ましい。

G^5 はAが示す含窒素飽和環を構成する環構成炭素原子における置換基であり、水素原子、フッ素原子、又はアルキル基を示す。 G^5 は、環Aを構成する窒素原子に隣接する炭素原子に置換することが好ましい。 G^5 は水素原子、フッ素原子、低級アルキル基であることが好ましく、特に水素原子であることが好ましい。

[0053] 一般式(1)で表される化合物における各置換基の組み合わせは特に限定されないが、例えば、

- (1) mが1である化合物；
- (2) nが2あるいは3である化合物；
- (3) 環Aが式(1-a)、式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有する化合物；
- (4) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有する化合物；
- (5) 環Aが式(1-b)の構造を有する化合物；
- (6) G^3 が水素原子である化合物；
- (7) G^5 が水素原子である化合物；
- (8) G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ である化合物；
- (9) G^1 が水素原子、水酸基、又はアミノ基である化合物；
- (10) G^1 が水素原子、又は水酸基である化合物；

[0054] (11) G^2 がハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基である化合物；

- (12) G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基である化合物；
- (13) G^2 がハロゲン原子である化合物；
- (14) G^2 が置換されてもよいアルキル基である化合物；
- (15) G^2 が置換されてもよいアルケニル基である化合物；
- (16) G^2 が置換されてもよいアルキニル基である化合物；

(17) G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(18) G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(19) G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(20) G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

[0055] (21) G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(22) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物；

(23) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基である化合物；

(24) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基である化合物；

(25) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基である化合物；

(26) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子である化合物；

(27) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(28) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基である化合物；

(29) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ である化合物；

(30) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子である他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物;

[0056] (31) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物;

(32) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物;

(33) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物;

(34) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物;

(35) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ である化合物;

(36) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(37) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(38) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(39) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(40) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物；

[0057] (41) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物；

(42) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物；

(43) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物；

(44) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物；

(45) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物；

(46) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物；

(47) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子である他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(48) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(49) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置

換されてもよいアルキル基である化合物；

(50) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

[0058] (51) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(52) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子である他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(53) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(54) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(55) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(56) 環Aが式(1-b)、又は式(1-c)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキ

ニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(57) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物；

(58) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基である化合物；

(59) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基である化合物；

(60) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基である化合物；

[0059] (61) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子である化合物；

(62) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(63) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基である化合物；

(64) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ である化合物；

(65) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(66) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(67) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(68) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(69) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(70) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ である化合物;

[0060] (71) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(72) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(73) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(74) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(75) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(76) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(77) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(78) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(79) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

(80) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物;

[0061] (81) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換

されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子である化合物；

(82) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子である他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(83) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(84) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(85) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(86) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

[0062] (87) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(88) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(89) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が

水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(90) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(91) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(92) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(93) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(94) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(95) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルケニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置

換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(96) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(97) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(98) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(99) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(100) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基、又はエチル基である化合物；

(101) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、

又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である化合物；

(102) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(103) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(104) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(105) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(106) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(107) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換

されてもよいアルケニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(108) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(109) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(110) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(111) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(112) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基、又はエチル基である化合物；

(113) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である化合物；

(114) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(115) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(116) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(117) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(118) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(119) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルケニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(120) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(121) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(122) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(123) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(124) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基、又はエチル基である化合物；

(125) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である化合物；

(126) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(127) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(128) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(129) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(130) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(131) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいア

ルケニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(132) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(133) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(134) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(135) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(136) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基、又はエチル基である化合物；

(137) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアル

キニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である化合物；

(138)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(139)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(140)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(141)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(142)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(143) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルケニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(144) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(145) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(146) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(147) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合

物；

(148) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(149) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基、又はエチル基である化合物；

(150) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である化合物；

(151) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(152) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(153) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよい

アルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(154) 実施例1-1、1-3、1-11、1-14、1-18、1-30、4-1、7-1、8-1、8-3、8-4、8-5、8-6、8-7、8-8、8-12、8-13、8-21、8-26、9-1、10-1、10-3、10-7、11-1、18-1、18-3、18-7、18-8、18-31、19-1、19-3、19-4、19-8、19-31、19-40、21-1、23-1、25-1、29-1、30-1、35-1、36-1、37-1、又は38-1のいずれかである前述(153)の化合物；

(155) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(156) 実施例1-1、1-3、1-11、1-14、1-18、1-30、4-1、7-1、18-1、18-3、18-7、18-8、18-31、19-1、19-3、19-4、19-8、19-31、19-40、21-1、29-1、30-1、35-1、36-1、37-1、又は38-1のいずれかである前述(155)の化合物；

(157) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(158) 実施例8-1、8-3、8-4、8-5、8-6、8-7、8-8、8-12、8-13、8-21、8-26、11-1、23-1、又は25-1のいずれかである前述(157)の化合物；

(159) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルケニル基で

あり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(160) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(161) 実施例10-1、10-3、又は10-7のいずれかである前述(160)の化合物；

(162) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(163) 実施例1-1、7-1、8-1、9-1、10-1、11-1、18-1、19-1、23-1、25-1、29-1、又は30-1のいずれかである前述(162)の化合物；

(164) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(165) 実施例1-3、1-11、1-14、1-18、1-30、4-1、8-3、8-4、8-5、8-6、8-7、8-8、8-12、8-13、8-21、8-26、10-3、10-7、18-3、18-7、18-8、18-31、19-3、19-4、19-8、19-31、19-40、35-1、36-1、又は38-1のいずれかである前述(164)の化合物；

(166) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよい

アルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(167)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(168)実施例1-3、8-3、8-4、8-5、8-26、10-3、18-3、19-3、19-4、35-1、36-1、又は37-1のいずれかである前述(166)又は(167)の化合物；

(169)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基、又はエチル基である化合物；

(170)実施例1-3、8-3、8-4、10-3、18-3、19-3、19-4、35-1、36-1、又は37-1のいずれかである前述(169)の化合物；

(171)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である化合物；

(172)実施例1-3、8-3、18-3、19-3、35-1、36-1、又は37-1のいずれかである前述(171)の化合物；

(173)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(174) 実施例10-7である前述(173)の化合物;

(175) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物;

(176) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物;

(177) 実施例1-1、1-3、1-11、1-14、1-18、1-30、4-1、8-1、8-3、8-4、8-5、8-6、8-7、8-8、8-12、8-13、8-21、8-26、9-1、10-1、10-3、10-7、11-1、18-1、18-3、18-7、18-8、18-31、19-1、19-2、19-3、19-4、19-8、19-31、19-40、又は23-1のいずれかである前述(176)の化合物;

(178) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物;

(179) 実施例1-1、1-3、1-11、1-14、1-18、1-30、4-1、18-1、18-3、18-7、18-8、18-31、19-1、19-3、19-4、19-8、19-31、又は19-40のいずれかである前述(178)の化合物;

(180) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキ

ル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(181) 実施例8-1、8-3、8-4、8-5、8-6、8-7、8-8、8-12、8-13、8-21、8-26、11-1、又は23-1のいずれかである前述(180)の化合物；

(182) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルケニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(183) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(184) 実施例10-1、10-3、又は10-7のいずれかである前述(183)の化合物；

(185) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(186) 実施例1-1、8-1、9-1、10-1、11-1、18-1、19-1、又は23-1のいずれかである前述(185)の化合物；

(187) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(188) 実施例1-3、1-11、1-14、1-18、1-30、4-1、8-3、8-4、8-5、

8-6、8-7、8-8、8-12、8-13、8-21、8-26、10-3、10-7、18-3、18-7、18-8、18-31、19-3、19-4、19-8、19-31、又は19-40のいずれかである前述(187)の化合物；

(189)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(190)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物

(191)実施例1-3、8-3、8-4、8-5、8-26、18-3、19-3、又は19-4のいずれかである前述(190)の化合物；

(192)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基、又はエチル基である化合物；

(193)実施例1-3、8-3、8-4、10-3、18-3、19-3、又は19-4のいずれかである前述(192)の化合物；

(194)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である化合物；

(195)実施例1-3、8-3、10-3、18-3、又は19-3のいずれかである前述(19

4)の化合物;

(196)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物;

(197)実施例7-1、25-1、29-1、30-1、35-1、36-1、37-1、又は38-1のいずれかである前述(196)の化合物;

(198)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物;

(199)実施例7-1、29-1、30-1、35-1、36-1、37-1、又は38-1のいずれかである前述(198)の化合物;

(200)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物;

(201)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルケニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物;

(202)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5

がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(203) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(204) 実施例7-1、25-1、29-1、又は30-1のいずれかである前述(203)の化合物；

(205) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(206) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(207) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基、又はエチル基である化合物；

(208) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5

がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である化合物；

(209) 実施例35-1、36-1、37-1、又は38-1のいずれかである前述(208)の化合物；

(210) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(211) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(212) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(213) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(214) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、

置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物
；

(215) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルケニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(216) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(217) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(218) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(219) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアル

キニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(220) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基、又はエチル基である化合物；

(221) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である化合物；

(222) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(223) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、塩素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(224) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(225) 実施例1-2、4-2、7-2、8-2、9-2、10-2、11-2、18-2、19-2、23-2、25-2、27、29-2、30-2、31-2、32-2、33-2、34-2、35-2、36-2、37-2、又は38-2のいずれかである前述(224)の化合物；

(226) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(227) 実施例1-2、4-2、7-2、18-2、19-2、29-2、30-2、31-2、32-2、33-2、35-2、36-2、37-2、又は38-2のいずれかである前述(226)の化合物；

(228) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(229) 実施例8-2、11-2、23-2、25-2、27、又は34-2のいずれかである前述(228)の化合物；

(230) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルケニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(231) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(232) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(233) 実施例1-2、7-2、8-2、9-2、10-2、11-2、18-2、19-2、23-2、25-2、29-2、又は30-2のいずれかである前述(232)の化合物；

(234) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(235) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(236) 実施例27、31-2、32-2、33-2、34-2、35-2、36-2、37-2、又は38-2のいずれかである前述(235)の化合物；

(237) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(238) 実施例4-2、又は38-2のいずれかである前述(237)の化合物；

(239) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(240) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアララルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(241) 実施例1-2、4-2、8-2、9-2、10-2、11-2、18-2、19-2、23-2、31-2、32-2、33-2、又は34-2のいずれかである前述(240)の化合物；

(242) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアララルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(243) 実施例1-1、4-2、8-2、18-2、19-2、31-2、32-2、又は33-2のいずれかである前述(242)の化合物；

(244) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアララルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(245) 実施例8-2、11-2、23-2、27、又は34-2のいずれかである前述(244)の化合物；

(246) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルケニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアララルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(247) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配

置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラールキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(248)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(249)実施例1-2、8-2、9-2、10-2、11-2、18-2、19-2、又は23-2のいずれかである前述(248)の化合物；

(250)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(251)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(252)実施例27、31-2、32-2、33-2、又は34-2のいずれかである前述(251)の化合物；

(253)環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラールキ

ル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(254) 実施例7-2、25-2、29-2、30-2、35-2、36-2、37-2、又は38-2のいずれかである前述(253)の化合物；

(255) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(256) 実施例7-2、29-2、30-2、35-2、36-2、37-2、又は38-2のいずれかである前述(255)の化合物；

(257) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(258) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(259) 実施例7-2、25-2、29-2、又は30-2のいずれかである前述(258)の化合物；

(260) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアルキル基である化合物；

(261) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配

置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が低級アルキル基である化合物；

(262) 実施例35-2、36-2、37-3、又は38-2のいずれかである前述(263)の化合物；

(263) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよいアラルキル基である化合物；

(264) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水酸基であり、 G^2 が置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(265) 環Aが式(1-c)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、又は置換されてもよいアルキニル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(266) 環Aが式(1-c)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基である化合物；

(267) 環Aが式(1-c)の構造を有し、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(268) 実施例2-1、2-2、20-1、20-2、21-1、21-2、22-1、又は22-2のいずれかである前述(267)の化合物；

(269) 環Aが式(1-c)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(270) 実施例2-1、20-1、21-1、又は22-1のいずれかである前述(269)の化合物；

(271) 環Aが式(1-c)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はR-配置であり、 G^1 が水素原子、又は水酸基であり、 G^2 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 がともに水素原子である化合物；

(272) 実施例2-2、20-2、21-2、又は22-2のいずれかである前述(271)の化合物；

(273) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 がアミノ基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、又はアルキル基である化合物；

(274) 環Aが式(1-b)の構造を有し、 G^4 が結合する炭素原子の絶対配置はS-配置であり、 G^1 がアミノ基であり、 G^2 がハロゲン原子であり、 G^3 及び G^5 がともに水素原子であり、 G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方が水素原子、又はメチル基である化合物；

(275) 実施例39-1、40-1、41-1、又は42-1のいずれかである前述(274)の化合物；

(276) 上記(1)～(275)におけるそれぞれの化合物の塩；

(277) 上記(1)～(276)におけるそれぞれの化合物のプロドラッグであるそれらの誘導体；が挙げられる。

[0063] 本発明の化合物は、文献には記載されていない新規化合物である。一般式(1)で

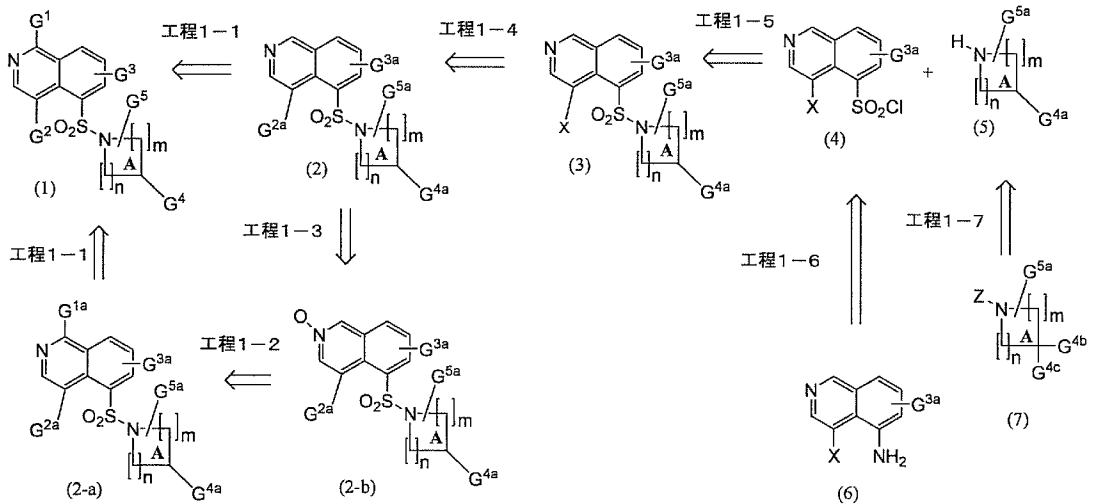
表される本発明の化合物は、例えば下記の方法により製造できるが、本発明の化合物の製造方法は下記の方法に限定されるものではない。

それぞれの反応において、反応時間は特に限定されないが、後述の分析手段により反応の進行状態を容易に追跡できるため、目的物の収量が最大となる時点で終了すればよい。

一般式(1)で表される化合物は、下記の反応経路に従って化合物(4)及び化合物(5)に分解することができる。従って、本発明の化合物は、下記の反応経路の逆合成経路に従って製造することが可能である。

[0064] (製法1)

[化3]



[0065] 例えば、一般式(1)で表される化合物は、一般式(2) [式中、A、m、及びnは前記と同義であり、G^{2a}、G^{3a}、G^{4a}、及びG^{5a}は、それぞれ前記G²、G³、G⁴、及びG⁵と同義であるか、あるいはこれらのうちの1以上の基が保護されているもよい。]で示される化合物、あるいは一般式(2-a) [式中、A、m、n、G^{2a}、G^{3a}、G^{4a}、及びG^{5a}は前記と同義であり、G^{1a}は塩素原子、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基と同義であるか、あるいはこれらの基が保護されているもよい。]で示される化合物において、すべての保護基を同時又は順次脱保護することにより一般式(1)で表される化合物を製造することができる(工程1-1)。

脱保護反応は、公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons刊(1999)に記載の方法などに準じて行えばよい。

なお、 G^{1a} 、 G^{2a} 、 G^{3a} 、 G^{4a} 、及び G^{5a} がそれぞれ G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、及び G^5 と同じ基である場合、式(2)及び式(2-a)の化合物は式(1)の化合物の一部であり、上述の工程1-1は不要である。

[0066] また式(2)における G^{4a} が $-N(R^{1a})(R^{2a})$ [式中、 R^{1a} 、及び R^{2a} は、それぞれ前記 R^1 、及び R^2 と同義であるか、あるいはこれらのうちの1以上の基が保護されていてもよい。ただし R^{2a} は水素原子でない。]である場合に相当する化合物は、式(2)における G^{4a} が $-NH(R^{1a})$ [R^{1a} は前記と同義である。]である化合物から製造することができる。

式(2)における G^{4a} が $-NH(R^{1a})$ である化合物に R^{2a} に対応するアルキル化、あるいは還元的アミノ化により実施することができる。この方法は式(2-a)における G^{4a} が $-NH(R^{1a})$ である化合物に関しても実施できる。

[0067] アルキル化としては、例えば R^{2a} のハロゲン化物(塩化物、臭化物、ヨウ化物等)を用いる方法が挙げられる。反応は通常、塩基存在下にて行うことができる。塩基としては、例えば無機塩基が好ましく、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが例示されるが、特に好ましくは炭酸カリウムである。 R^{2a} のハロゲン化物は式(2)における G^{4a} が $-NH(R^{1a})$ [R^{1a} は前記と同義である。]である化合物に対して、1倍モル以上使用することが好ましく、特に好ましくは2~10倍モルである。反応溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノールなどのアルコール溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトン、2-ブタノン、ジメチルスルホキシド、又はアセトニトリル等の不活性溶媒を単独で用いるか、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられるが、好ましくは水、N, N-ジメチルホルムアミド、又はアセトンである。反応温度は -10°C 以上が例示され、好ましくは $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ が挙げられる。反応時間は通常0.5時間以上、好ましくは2~20時間が挙げられる。

還元的アミノ化としては、例えば R^{2a} に対応するアルデヒドやケトンを用い、後述の工程1-7のi)の方法に準じて製造することができる。

[0068] さらに一般式(2-a)で示される化合物は、例えば、以下のいずれかの方法で製造することができる。

(i) 式(2-a)における G^{1a} が塩素原子である場合に相当する化合物を調製するに際

しては、一般式(2-b) [式中、A、m、n、 G^{2a} 、 G^{3a} 、 G^{4a} 、及び G^{5a} は前記と同義である。]に塩素化試薬を作用させ、塩素化することにより製造することができる(工程1-2)。塩素化試薬の例としては、例えば三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンが挙げられ、好ましくはオキシ塩化リンが挙げられる。塩素化試薬は、式(2-b)の化合物に対し、0.1倍モル以上を使用することが好ましく、特に1~10倍モル使用することが好ましい。溶媒に関しては、無溶媒、又は不活性溶媒中にて反応を行う方法が挙げられ、好ましくは無溶媒であるか、あるいはジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、又はトルエンを溶媒として使用することが例示される。反応は、室温以上で行うことが好ましい。反応時間は0.1~48時間が好ましい。

[0069] (ii) 式(2-a)における G^{1a} が水酸基である場合に相当する化合物を調製するに際しては、上記で得た式(2-a)における G^{1a} が塩素原子である化合物を水酸化することにより製造することができる。酸性条件下で加水分解反応することが好ましく、鉱酸中で加水分解することがさらに好ましい。使用する鉱酸としては、例えば塩酸、硫酸、又は硝酸等が例示されるが、塩酸が特に好ましい。使用する酸の量は、式(2-a)における G^{1a} が塩素原子である化合物に対し、0.1倍モル以上を用いることが好ましく、特に1~100倍モル使用することが好ましい。溶媒に関しては、無溶媒、又は不活性溶媒中にて反応を行なう方法が挙げられ、好ましくは無溶媒であるか、あるいは水、テトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒を使用する例が挙げられる。反応は、例えば、室温以上で行なうことができる。反応時間は0.1~48時間が好ましい。

[0070] (iii) 式(2-a)における G^{1a} がアルコキシ基である場合に相当する化合物を調製するに際しては、上記で得た式(2-a)における G^{1a} が塩素原子である化合物をアルコキシ化することにより製造することができる。酸性条件下でアルコキシ化反応することが好ましく、鉱酸中、対応するアルコールと反応させることがさらに好ましい。使用する鉱酸としては、例えば塩酸、硫酸、又は硝酸等が挙げられるが、塩酸が特に好ましい。使用する酸の量は、式(2-a)における G^{1a} が塩素原子である化合物に対し、0.1倍モル以上を用いることが好ましく、特に1~100倍モル使用することが好ましい。溶媒に関しては、無溶媒、又は不活性溶媒中にて反応行なう方法が挙げられ、好ましく

は無溶媒であるか、あるいはテトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒を使用する例が挙げられる。使用するアルコールの量は、式(2-a)における G^{1a} が塩素原子である化合物に対し、0.1倍モル以上を用いることが好ましく、特に1~100倍モル使用することが好ましい。反応は、例えば、室温以上にて行なうことができる。反応時間は0.1~48時間が好ましい。

[0071] また、式(2-a)における G^{1a} がアルコキシ基である場合に相当する化合物を調製するに際しては、前記式(2-b)の化合物から直接製造することができる。例えば不活性溶媒中、クロロギ酸エステルと塩基の存在下、対応するアルコールを作用させる方法が好ましい。溶媒に関しては、無溶媒、又は不活性溶媒中で反応を行なう方法が挙げられ、好ましくは無溶媒で反応を行なうことができる。クロロギ酸エステルとしては、例えばクロロギ酸メチル、又はクロロギ酸エチル等が挙げられるが、通常メキシ化する場合はクロロギ酸メチル、エトキシ化する場合はクロロギ酸エチルなど、それぞれ対応するクロロギ酸エステルを使用することが好ましい。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられるが、有機塩基が好ましく、特にトリエチルアミンが好ましい。塩基及びクロロギ酸エステルは式(2-b)の化合物に対して、通常1~20倍モル、好ましくは1.1~5倍モル使用することが好ましく、反応温度は-10~40°C、好ましくは0~30°C程度である。反応時間は0.1~48時間が好ましい。

[0072] さらにまた、式(2-a)における G^{1a} が水酸基である場合に相当する化合物は、式(2-a)における G^{1a} がアルコキシ基である場合に相当する化合物から製造することができる。酸性条件下で加溶媒分解反応することが好ましく、鉱酸中で加溶媒分解することがさらに好ましい。使用する鉱酸としては、例えば塩酸、硫酸、又は硝酸等が例示されるが、塩酸が特に好ましい。使用する酸の量は、式(2-a)における G^{1a} がアルコキシ基(例えば、メキシ基、又はエトキシ基など)である化合物に対し、0.1倍モル以上を用いることが好ましく、特に1~100倍モル使用することが好ましい。溶媒に関しては、水、メタノール、又はエタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、又は1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒を使用する例が挙げられ、アルコール類が好

ましい。反応は、例えば、室温以上で行なうことができる。反応時間は0.1～48時間が好ましい。

[0073] (iv)式(2-a)における G^{1a} がアミノ基である化合物は、上記で得た式(2-a)における G^{1a} が塩素原子である化合物をアミノ化することにより製造することができる。アミノ化にはアンモニアを使用することが好ましく、5%濃度以上アンモニア水を用いることがさらに好ましい。アンモニアの量は、 NH_3 含量として0.1倍モル以上を用いることが好ましく、特に1～100倍モル使用することが好ましい。反応溶媒に関しては、無溶媒であるか、又は不活性溶媒中で反応を行なう方法が挙げられ、好ましくは無溶媒であるか、あるいはテトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒を使用する方法が挙げられる。反応は、例えば、室温以上で行なうことができる。反応時間は0.1～48時間が好ましい。

[0074] 一般式(2-b)で表される化合物は、一般式(2)で表される化合物を酸化することにより製造することができる(工程1-3)。酸化剤の例としては、過酸化水素水、過ヨウ素酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム、3-クロロ過安息香酸、三塩化ルテニウム、ジメチルジオキシラン等が挙げられ、3-クロロ過安息香酸が好ましい。酸化剤は式(2)の化合物に対し0.1倍モル以上を使用することが好ましく、特に1～20倍モル使用することが好ましい。溶媒としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトン、三塩化フルオロメタン、ベンゼン、1,4-ジオキサン、tert-ブタノール、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは酢酸が挙げられる。反応は室温以上で行うことが好ましい。

[0075] 一般式(2)で表される化合物は、一般式(3)[式中、A、m、n、 G^{3a} 、 G^{4a} 、及び G^{5a} は前記と同義であり、Xはハロゲン原子である。]で表される化合物から製造することができる(工程1-4)。この工程1-4を実施するに際して、式(3)中のXはハロゲン原子を示すが、Xは塩素原子、又は臭素原子が好ましく、臭素原子が特に好ましい。 G^{2a} がXと同じ基である場合、式(3)の化合物は式(2)の化合物の一部であり、上述の工程1-4は不要である。

[0076] この工程1-4は以下のいずれかの方法により行なうことができる。

(i)式(2)における G^{2a} が、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル

基、置換されてもよいアルキニル基、又は置換されてもよいアリール基のいずれかであり、これらの基が保護されていてもよい化合物は、式(3)の化合物から製造することができる。すなわち、不活性溶媒中、式(3)の化合物をアルキル化、アルケニル化、アルキニル化、又はアリール化することが好ましい。不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。アルキル化、アルケニル化、アルキニル化、又はアリール化は、例えば、ニッケル触媒又はパラジウム触媒の何れかの存在下で、アルキル化試薬、アルケニル化試薬、アルキニル化試薬、又はアリール化試薬と反応させることにより好適に行なうことができる。

[0077] ニッケル触媒の例としては、例えばジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)、ジクロロ(1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)、ビス(アセチルアセトナト)ニッケル(II)が挙げられ、パラジウム触媒の例としては、例えばジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロ(ビス(トリフェニルホスフィン))パラジウム(II)、ジクロロ(ビス(ベンゾニトリル))パラジウム(II)が挙げられる。アルキル化試薬、アルケニル化試薬、アルキニル化試薬、又はアリール化試薬としては、例えばヨウ化メチルマグネシウムや臭化メチルマグネシウムを含むグリニャール試薬、臭化エトキシカルボニルエチル亜鉛や臭化エトキシカルボニルメチル亜鉛などを含む有機亜鉛試薬、アリルトリブチルスズやビニルトリブチルスズなどを含む有機スズ試薬、ビニルジイソブチルアルミニウムなどを含む有機アルミニウム試薬、アルキルボロン酸、アルケニルボロン酸、アリールボロン酸などを含む有機ホウ素試薬、メチルリチウムやビニルリチウムなどを含む有機リチウム試薬、アルキル銅やアルケニル銅などを含む有機銅試薬、ビニルトリメチルシランやトリメチルシリルアセチレンなどを含む有機ケイ素試薬などが挙げられる。式(3)の化合物に対し、アルキル化試薬、アルケニル化試薬、アルキニル化試薬、又はアリール化試薬は、1~20倍モル使用することが好ましく、触媒は0.0001~1倍モル使用することが好ましい。

[0078] 反応は、0~150°C、好ましくは室温~120°Cで行うことが挙げられ、反応時間は0

．1時間～48時間が好ましい。例えば、上記のアルキル化試薬として、テトラメチルスズを用いることにより式(2)における G^{2a} がメチル基である化合物を製造できる。アリルトリブチルスズを用いることにより、 G^{2a} がアリル基である化合物を製造できる。臭化エトキシカルボニルエチル亜鉛を用いることにより、 G^{2a} がエトキシカルボニルエチル基である化合物を製造できる。臭化エトキシカルボニルメチル亜鉛を用いることにより、 G^{2a} がエトキシカルボニルメチル基である化合物を製造できる。ビニルトリブチルスズを用いることにより、 G^{2a} がビニル基である化合物を製造できる。また、アリールボロン酸を用いることにより、 G^{2a} が対応のアリール基である化合物を製造できる。

[0079] また、パラジウム触媒、塩基、及びヨウ化銅(I)などの存在下、アクリル酸エステル、アクリロニトリル、プロパルギルアルコール誘導体、末端アセチレン誘導体などを含むアルケニル化合物又はアルキニル化合物を反応させることによっても目的物を製造することができる。これらの反応に関しては、Heck, R. F. らJ. Org. Chem. , 2947 (1978)、Sonogashira, K. らTetrahedron, 2303(1984)等を参照することができる。パラジウム触媒の例として、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)／トリフェニルホスフィン系、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)／トリ(tert-ブチル)ホスフィン系、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(0)／トリ(tert-ブチル)ホスフィン系などが挙げられる。塩基の例として、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、フッ化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、ナトリウム tert-ブトキッドなどが挙げられる。上記合成中、保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記Greene及びWuts、並びにKocienskiによる方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。

[0080] (ii)式(2)における G^{2a} が、置換されてもよいアミノ基(保護基を含んでいてもよい)である化合物は、式(3)の化合物から製造できる。例えば、式(3)の化合物を不活性溶媒中、アミノ化する方法が挙げられる。ここで言うアミノ化とは、無置換の $-NH_2$ だけでなく、1個又は2個の置換基を有してもよいアミノ基に変換することをも含有する。不活性溶媒の例としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメチ

シエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、メタノール又はエタノールなどのアルコール溶媒、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。アミノ化試薬の例としては、アンモニア、メチルアミンなどの一級アミン類、ジメチルアミンなどの二級アミン類が挙げられる。アミノ化試薬は、式(3)の化合物に対し1倍モル以上～大過剰を使用することが好ましい。反応は室温～200℃程度の加熱条件下で行なうことが好ましく、反応時間は0.5時間～72時間が好ましい。

[0081] 別法として、式(3)の化合物とアミノ化剤とのカップリングを不活性溶媒中でパラジウム触媒、リン化合物、及び塩基の存在下に行なうことができる(例えば、Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 1158(2000)、Buchwald, S. L., Organic Letters, 1101(2000)に準ずる)。不活性溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。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)などが挙げられる。リン化合物としては、例えば2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、キサントフォス、トリ(tert-ブチル)ホスフィンが挙げられる。塩基としては、例えばナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどが挙げられる。アミノ化剤としては、例えばリチウムヘキサメチルジシラジド、メチルアミンなどの一級アミン類、ジメチルアミンなどの二級アミン類などが挙げられる。リチウムヘキサメチルジシラジドを用いることによりアミノ基がG^{2a}に導入された化合物(2)を製造することができる。また、メチルアミンを用いることによりメチルアミノ基を導入することができ、ジメチルアミンを用いることによりジメチルアミノ基を導入することができる。

[0082] (iii) 式(2)におけるG^{2a}が置換されてもよいアルコキシ基(保護基を含んでもよい)である化合物は、式(3)の化合物から製造することができる。式(3)の化合物を不活性溶媒中、エーテル化することが好ましい方法として挙げられる。不活性溶媒の例としては、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホ

キシド、若しくはスルホランなどの溶媒、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。エーテル化試薬としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどの金属アルコラート(例えば、メチラート、エチラートなどのC₁₋₆アルコキシド、2-ヒドロキシエチラート、2-メトキシエチラートや2-メタンスルホニルエチラートなどを含む)が挙げられる。反応は銅触媒存在下で行うことが好ましく、反応温度は室温~180°C程度である。エーテル化剤は1~20倍モル使用することが好ましい。例えば、金属アルコラートとしてメチラートを使用するとメキシ基がG^{2a}に導入された式(2)の化合物が得られる。エチラートを使用することによりエトキシ基を導入することができ、2-ヒドロキシエチラートを使用することにより2-ヒドロキシエトキシ基を導入することができ、2-メトキシエチラートを使用することにより2-メトキシエトキシ基を導入することができ、2-メタンスルホニルエチラートを使用することにより2-メタンスルホニルエトキシ基を導入することができる。反応時間は0.1時間~72時間が好ましい。

- [0083] 別法として、式(2)におけるG^{2a}が置換されてもよいアルコキシ基(保護基を含んでもよい)である化合物は、式(3)の化合物を不活性溶媒中、パラジウム触媒、リン化合物、及び塩基の存在下でエーテル化剤と反応させることにより製造することができる(例えば、Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 1158(2000)、Buchwald, S. L., Organic Letters, 1101(2000)に準ずる)。不活性溶媒の例としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はトルエンが挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム(II)、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)などが挙げられる。リン化合物としては、例えば2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2'-ジメチルアミノ-1,1'-ビナフチルが挙げられる。また、塩基としては、例えばナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどが挙げられる。エーテル化剤としては、例えばメタノール、エタノール、エチレングリコール、メタンスルホニルエタノールなどを含むアルコールが挙げられる。使用するアルコールの種類に応じてG^{2a}が対応するアルコキシ基に変換された式(2)の化合物が得られる。さらに、該アルコキシ基のアルキル部分が保護基である場合には脱保

護反応を行なうことにより、 G^{2a} が水酸基である化合物に変換することができる。保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記Greene及びWuts、並びにKocienskiに記載された方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。

[0084] (iv) 式(2)における G^{2a} が置換されてもよいアルキルチオ基(保護基を含んでもよい)である化合物は、式(3)の化合物から製造することができる。式(3)の化合物を不活性溶媒中、アルキルチオ化する方法が好ましい例として挙げられる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、メタノール、エタノール、若しくはプロパノールなどの溶媒、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。アルキルチオ化試薬としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどの金属チオラート(例えば、メチルチオラート、エチルチオラートなどの含む C_{1-6} アルキルチオラート)が挙げられる。アルキルチオ化試薬は1~20倍モル使用することが好ましく、反応は室温~180°C程度で行うことが好ましい。反応時間は0.1時間~72時間が好ましい。

[0085] 式(2)における G^{2a} が置換されてもよいアルキルスルフィニル基(保護基を含んでもよい)である化合物は、式(2)における G^{2a} が置換されてもよいアルキルチオ基(保護基を含んでもよい)である化合物から製造することができる。式(2)における G^{2a} が置換されてもよいアルキルチオ基(保護基を含んでもよい)である化合物を不活性溶媒中、酸化する方法が好ましい例として挙げられる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、tert-ブタノール、酢酸、若しくはトリフルオロ酢酸、水、又はこれらの混合溶媒中が挙げられる。酸化剤としては、例えばメタ過ヨウ素酸ナトリウム、3-クロロ過安息香酸、過酸化水素が挙げられる。酸化剤は、原料化合物に対し、0.3~2倍モル使用することが好ましく、反応時間は0.1時間~48時間が好ましい。

[0086] 式(2)における G^{2a} が置換されてもよいアルキルスルホニル基(保護基を含んでもよい)である化合物は、式(2)における G^{2a} が置換されてもよいアルキルチオ基(保護基を含んでもよい)である化合物から製造することができる。式(2)における G^{2a} が置換されてもよいアルキルチオ基(保護基を含んでもよい)である化合物を不活性溶媒中で

酸化する方法が好ましい例として挙げられる。上記の酸化工程と同様の不活性溶媒、酸化剤で実施できるが、酸化剤は原料化合物の2倍モル以上が好ましい。別法として、式(2)における G^{2a} が置換されてもよいアルキルスルホニル基(保護基を含んでもよい)である化合物は、式(3)の化合物から製造することができる。式(3)の化合物を不活性溶媒中、スルホニル化する方法が好ましい例として挙げられる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、メタノール、エタノール、プロパノールなどの溶媒、水又はこれらの混合溶媒が挙げられる。スルホニル化試薬としては、例えばアルキルスルフィン酸ナトリウム又はカリウムが挙げられ、 G^{2a} が対応するアルキルスルホニル基である化合物(2)に変換することができる。反応は、室温~180°C程度で行なうことが好ましい。反応時間は0.1時間~48時間が好ましい。保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記Greene及びWuts、並びにKocienskiに記載された方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。

[0087] (v)式(2)における G^{2a} がシアノ基である化合物は、式(3)の化合物から製造することができる。式(3)の化合物を不活性溶媒中、適当なシアノ化剤を用いてシアノ化する方法が好ましい例として挙げられる(例えば、Newman, M. S. *J. Org. Chem.*, 2525(1961)に準ずる)。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、メタノール、エタノール、若しくはプロパノールなどの溶媒、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。シアノ化剤としては、例えばシアン化銅(I)、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化亜鉛、シアン化銀、フェロシアン化カリウムなどが挙げられる。シアノ化剤は1~20倍モル使用することが好ましく、反応は室温~180°C程度で行うことが好ましい。

[0088] 別法として、式(2)の化合物の上記シアノ化剤とのカップリングは、不活性溶媒中、触媒及びリン化合物存在下にて実施できる。(例えば、Weissman, S. A. 他、*J. Org. Chem.*, 2005, 70, 1508に準ずる)。触媒として、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

ム(0)、ジクロロ(ビス(トリフェニルホスフィン))パラジウム(II)、ジクロロ(ビス(ベンゾニトリル))パラジウム(II)、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(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)、ジクロロ(1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)、ジブromo(ビス(トリフェニルホスフィン))ニッケル(II)、ビス(アセチルアセトナト)ニッケル(II)などが挙げられ、リン化合物として、例えば、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、キサントフォス、トリ(tert-ブチル)ホスフィンが挙げられる。上記合成中、保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記Greene及びWuts、並びにKocienskiに記載された方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。なお、式(2)における G^{2a} がカルボキシ基である化合物は、式(2)における G^{2a} がシアノ基である化合物から製造することができる。すなわち、式(3)の化合物を不活性溶媒中、公知の適当な酸性条件下、あるいは塩基性条件下にて加水分解する方法が好ましい例として挙げられる。(例えば、Marvel, C. S. 他, J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 2250に準ずる)。

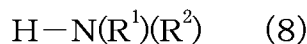
[0089] 前記式(3)で表される化合物は、一般式(4) [一般式(4)中、X、及び G^{3a} は前記と同義である。]で示される化合物と一般式(5) [一般式(5)中、A、m、n、 G^{4a} 、及び G^{5a} は前記と同義である。]で示される化合物とを不活性溶媒中で塩基存在下にてカップリングすることにより製造することができる(工程1-5)。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素、又はアセトニトリルが挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。塩基及び式(5)の化合物は式(4)の化合物に対して、通常1~6倍モル、好ましくは1.1~3.3倍モル使用することが好ましく、反応温度は-10~40°C、好ましくは0~30°C程度である。反応時間は0.1~48時間が好ましい。

[0090] 前記式(4)で表される化合物は、一般式(6) [式中、X及び G^{3a} は前記と同義である。]で示される化合物から公知の方法(特許第2763791号公報)、あるいはそれに準

ずる方法により製造することができる(工程1-6)。

前記式(5)で表される化合物は、一般式(7)[式中、A、m、n、及びG^{5a}は前記と同義であり、G^{4b}及びG^{4c}は一緒になってオキシ基を表すか、あるいはG^{4b}又はG^{4c}の一方が水素原子であり、他方が水酸基、又はアミノ基を示すが、これら水酸基及びアミノ基は保護基で保護されていてもよく;Zは水素原子、又はアミノ保護基を表す。]から下記の種々の方法により製造することができる(工程1-7)。G^{4b}及びG^{4c}の組合わせにおいて、G^{4b}及びG^{4c}が一緒になってオキシ基となる場合を除いて、式(7)の化合物は式(5)の化合物の一部であり、上述の工程1-7は不要である。

[0091] i) 式(5)におけるG^{4a}が-N(R¹)(R²)(保護基を含んでいてもよい)である化合物を調製するに際しては、式(7)においてG^{4b}及びG^{4c}が一緒になってオキシ基を示す化合物と、下記の式(8)：



[式中、R¹及びR²は前記と同義であるか、あるいはこれらのうちの1つ以上の基が保護されていてもよい。]で表される化合物とをカップリングさせることにより、製造することができる。溶媒中、還元剤を作用させてカップリングさせる方法が好ましい。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化トリ酢酸ホウ素ナトリウム、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-ピリジン錯体、ボラン-トリエチルアミン錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、トリエチルホウ素リチウム等の水素化金属還元剤が挙げられ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリ酢酸ホウ素ナトリウムが挙げられる。式(7)の化合物に対し、還元剤は0.1倍モル以上、好ましくは1~20倍モル使用することが例示される。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、又はN,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはメタノール、テトラヒドロフラン、又は1,2-ジクロロエタンが挙げられる。反応温度としては0℃以上、好ましくは10℃から溶媒の還流温度が挙げられる。反応時間としては0.1時間以上、好ましくは0.5~30時間が挙げられる。

[0092] ii) 式(7)においてG^{4b}及びG^{4c}が一緒になってオキシ基を示す化合物は、式(7)にお

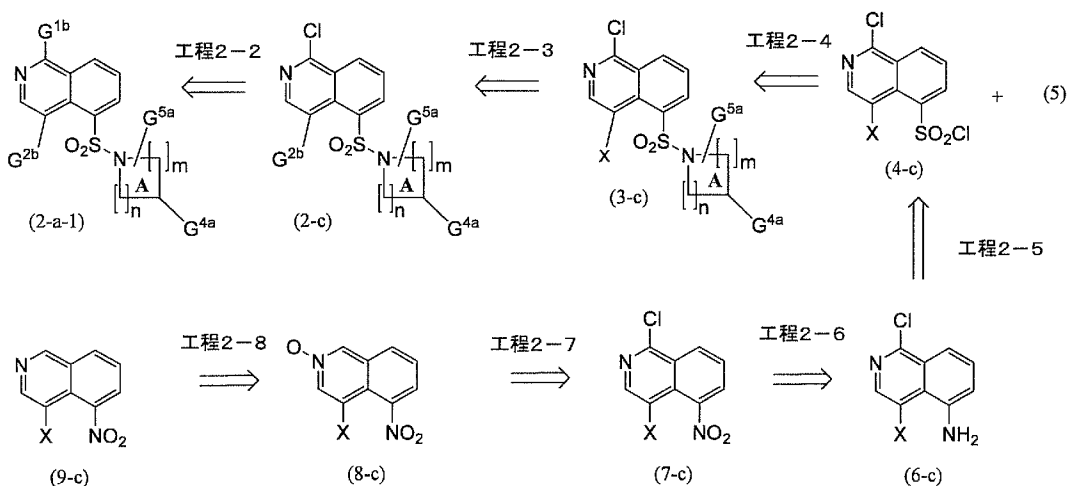
いて G^{4b} 又は G^{4c} のうち的一方が水素原子であり、他方が水酸基である化合物を酸化することにより製造することができる。酸化の方法としては、通常用いられる2級アルコールからケトンに変換させる公知の方法が広く知られており、当業者は容易に製造を実施することが可能である(例えば、Finney, N. S. 他、Org. Lett., 2002. 4. 30 01に準ずる)。

式(7)における G^{4b} 又は G^{4c} のうち的一方が水素原子であり、他方が水酸基又はアミノ基の化合物において、これら水酸基及びアミノ基が保護基で保護されていてもよい化合物は、環状アミン化合物として公知であり、市販品も広く提供されている。従って、当業者は容易に上記の製造方法を行なうことが可能である。

また、式(8)の化合物は一級又は二級アミンとして公知であり、市販品も広く提供されている。従って、当業者は容易に上記の製造方法を行なうことが可能である。

(製法2)

[化4]



例えば、一般式(1)において、 G^1 が塩素原子、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基であり、 G^2 がハロゲン原子、又は置換されてもよいアルキル基であり、 G^3 が水素原子である場合の化合物は、一般式(2-a-1)[式中、 G^{1b} は塩素原子、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基であり、 G^{2b} はハロゲン原子、又は置換されてもよいアルキル基であり、A、m、n、 G^{4a} 、及び G^{5a} は前記と同義である]で示される化合物において、保護基が存在する場合には前述の工程1-1に付すことにより、すべての保護基を同時又は順次脱保護することにより製造することができる。なお、 G^{4a} 及び G^{5a} が G^4 及び

G^5 と同じ基である場合、式(2-a-1)の化合物は式(1)の化合物の一部であり、工程1-1は不要である。

また式(2-a-1)における G^{4a} が $-N(R^{1a})(R^{2a})$ [式中、 R^{1a} 、及び R^{2a} は、それぞれ前記 R^1 、及び R^2 と同義であるか、あるいはこれらのうちの1以上の基が保護されていてもよい。ただし R^{2a} は水素原子でない。]である場合に相当する化合物は、式(2-a-1)における G^{4a} が $-NH(R^{1a})$ [R^{1a} は前記と同義である。]である化合物から製法1と同様にして製造することができる。

一般式(2-a-1)の化合物は、一般式(2-c) [式中、 A 、 m 、 n 、 G^{2b} 、 G^{4a} 、及び G^{5a} は前記と同義である]で示される化合物を以下の工程2-2に付すことにより製造できる。なお、一般式(2-a-1)において、 G^1 が塩素原子の場合、式(2-c)の化合物は式(2-a-1)の化合物の一部であり、この工程2-2は不要である。

[工程2-2]

(i) G^{1b} が水酸基である場合：製法1の G^{1a} が塩素原子である式(2-a)の化合物から G^{1a} が水酸基である式(2-a)の化合物に変換する方法に準じて製造することができる。

(ii) G^{1b} がアルコキシ基である場合：製法1の G^{1a} が塩素原子である式(2-a)の化合物から G^{1a} がアルコキシ基である式(2-a)の化合物に変換する方法に準じて製造することができる。

(iii) G^{1b} がアミノ基である場合：製法1の G^{1a} が塩素原子である式(2-a)の化合物から G^{1a} がアミノ基である式(2-a)の化合物に変換する方法に準じて製造することができる。

[工程2-3]

一般式(2-c)で表される化合物は、一般式(3-c) [式中 X はハロゲン原子であり、 A 、 m 、 n 、 G^{4a} 、及び G^{5a} は前記と同義である]で表される化合物から製造することができる。ただし、式(2-c)において、 G^{2b} が置換されてもよいアルキル基である場合には製法1の工程1-4の(i)の方法に準じて製造することができる(この場合、式(3-c)中の X は塩素原子、又は臭素原子であることが好ましく、臭素原子が特に好ましい)。また G^{2b} がハロゲン原子の場合、式(3-c)の化合物は式(2-c)の化合物の一部で

あり、この工程2-3は不要である。

[工程2-4]

一般式(3-c)で表される化合物は、一般式(4-c) [式中Xはハロゲン原子である] で表される化合物と前述の式(5)の化合物から製法1の工程1-5の方法に準じて製造することができる。

[工程2-5]

一般式(4-c)で表される化合物は、一般式(6-c) [式中Xはハロゲン原子である] で表される化合物から製法1の工程6の方法に準じて製造することができる。

[工程2-6]

一般式(6-c)で表される化合物は、一般式(7-c) [式中Xはハロゲン原子である] で表される化合物を還元(ニトロ基部分)することにより製造できる。この還元にあたっては酸性溶媒中で行うことが好ましい。酸性溶媒としては、塩酸、又は酢酸が挙げられるが、塩酸が好ましい例として挙げられる。還元試薬の例としてはスズ(2価)試薬を用いる方法が挙げられる。スズ(2価)試薬としては塩化第一スズ、又はその水和物が好ましい例として挙げられる。反応温度は -20°C 以上、好ましくは $80\sim 150^{\circ}\text{C}$ が挙げられる。反応は2時間以上、好ましくは4~15時間が例示される。

なお、別法として一般式(6-c)で表される化合物は、一般式(7-c)の化合物から不活性溶媒中白金触媒存在下、水素化添加法によって製造することができる。不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類の単一、或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、エタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒が好ましい。白金触媒の例としては、白金/活性炭、白金-硫黄/活性炭が挙げられ、白金-硫黄/活性炭が好ましい。

反応温度は -20°C 以上、好ましくは $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ が挙げられる。反応は1時間以上、好ましくは10~20時間が例示される。

[工程2-7]

一般式(7-c)で表される化合物は、一般式(8-c) [式中Xはハロゲン原子である] で表される化合物を塩素化することにより製造できる。この工程は製法1の工程1-2

の(i)の方法に準じて製造することができる。

[工程2-8]

一般式(8-c)で表される化合物は、一般式(9-c)[式中Xはハロゲン原子である]で表される化合物を酸化することにより製造できる。この工程は製法1の工程1-3の方法に準じて製造することができる。

式(9-c)[式中Xはハロゲン原子である]で表される化合物は参考例1、又は参考例5、或いは実施例1に記載の方法に準じて製造することができる。

[0093] このようにして得られる本発明の化合物、あるいはそれぞれの原料化合物又は製造用中間体は抽出、蒸留、クロマトグラフィーなどの常法の分離・精製手段を用いることにより単離・精製することができる。場合によっては、反応で得られた生成物を精製することなく次の工程の原料として用いることも可能である。

[0094] 前記一般式(1)で表される化合物からその塩を製造することができる。塩の製造方法は特に限定されないが、酸付加塩を製造する方法としては、例えば一般式(1)の化合物をメタノールやエタノールなどのアルコール類に溶解し、当量又は数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、後述する酸付加塩に対応する酸成分であればよく、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸、リン酸二水素、リン酸一水素、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、又はメタンスルホン酸などの生理学的に許容される鉱酸又は有機酸を好適な例として挙げることができる。塩基付加塩を製造する方法としては、例えば一般式(1)の化合物をメタノールやエタノールなどのアルコール類に溶解し、当量又は数倍量の塩基成分を加えることにより、それらの塩基付加塩を得ることができる。用いられる塩基成分としては、後述する塩基付加塩に対応する塩基成分であればよく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニア、メチルアミンなどの生理学的に許容される無機塩基又は有機塩基を好適な例として挙げることができる。

[0095] 本発明における一般式(1)の化合物の塩の種類は特に限定されず、酸付加塩又は塩基付加塩のいずれであってもよく、分子内対イオンの形態をとっていてもよい。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、

リン酸二水素塩、リン酸一水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、又はメタンスルホン酸塩や、あるいはカンファースルホン酸、マンデル酸、又は置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩が含まれる。塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などの金属塩、N-メチル-D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩などを例示することができる。もっとも、塩の種類はこれらに限定されることはなく、当業者が適宜選択可能であることは言うまでもない。これらのうち、生理学的に許容される塩が好ましい。なお、本発明の化合物は水和物又は溶媒和物として存在する場合もあるが、これらの物質も本発明の範囲に含まれる。

[0096] 前記一般式(1)で表される化合物又はその塩からそれらのプロドラッグを製造することができる。本明細書において、「一般式(1)で表される化合物又はその塩のプロドラッグ」とは、哺乳類動物に経口的又は非経口的に投与した後に生体内、好ましくは血中で酸化、加水分解などを受けて前記一般式(1)で表わされる化合物又はその塩を生成する化合物又はその塩のことである。例えば、カルボキシル基、アミノ基、または水酸基などを有する薬剤をプロドラッグ化する手段は多数知られており、当業者は適宜の手段を選択可能である。例えば、ハロゲン化物等の対応するプロドラッグ化試薬を用いて、前記一般式(1)で表される化合物における水酸基及びアミノ基から選択される1以上の任意の基に、常法に従ってプロドラッグを構成する基(例えばアシル基、アルコキシカルボニル基、アルキル基など)を適宜導入した後、必要に応じて単離・精製することによりプロドラッグを製造することができる。

[0097] 本発明における一般式(1)の化合物又はその塩のプロドラッグの種類は特に限定されないが、例えば、前記一般式(1)で表される化合物の水酸基及びアミノ基から選択される1以上の任意の基にプロドラッグを構成する基を導入した化合物が挙げられる。プロドラッグを構成する基としては、例えばアシル基、アルコキシカルボニル基が例示される。好ましい例としては、アセチル基、プロピオニル基、メキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基等が挙げられ、エトキシカルボニル基が特に好ましい。アセチル基が好ましい態様もあり、プロピオニル基が好ましい態様もあり、メキシカ

ルボニル基が好ましい別の態様もある。

[0098] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその生理学的に許容される塩は細胞内のRhoキナーゼの阻害作用による細胞運動制御作用を有しており、医薬の有効成分として好ましい。

本発明の化合物の有する細胞運動制御作用のうち、細胞収縮阻害作用は、血管収縮阻害活性、気管弛緩活性、眼圧降下活性、又は気道収縮抑制活性などを測定することにより確認することができる。細胞の形態変化の調節作用は、例えば目の網膜神経節細胞の軸索伸展などを測定することにより確認できる。細胞遊走に対する阻害作用(「細胞遊走阻害作用」と略すことがある)は好中球遊走阻害活性又は気道炎症抑制活性などを測定することにより確認することができる。細胞放出阻害作用は好中球などからのケミカルメディエーター放出量を測定することにより確認することができる。細胞凝集阻害作用は血小板凝集阻害活性などを測定することにより確認することができる。アポトーシス阻害作用は、例えばアポトーシスの誘発刺激を細胞に対して行なった後に、細胞の生存率やアポトーシス特有の細胞の形態変化、例えば核の凝集や断片化、ブレッピングなどの発生頻度を測定することにより確認することができる。細胞内のRhoキナーゼの阻害作用による細胞運動制御作用は、本明細書の従来技術の欄に記載したとおり多様な生物作用と関連していることが知られている。従って、上記の細胞収縮阻害作用、細胞の形態変化調節作用、細胞遊走阻害作用、細胞放出阻害作用、細胞凝集阻害作用、及びアポトーシス阻害作用は本発明の医薬の作用のうちの一部であることを理解すべきである。

[0099] より具体的には、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又は生理学的に許容されるその塩は、Rhoキナーゼの阻害活性(本明細書の試験例1参照)、眼圧降下活性(本明細書の試験例3参照)などを有している。さらに、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又は生理学的に許容されるその塩について、ミオシン制御軽鎖リン酸化阻害活性(本明細書の試験例2参照)、血管収縮阻害活性、抗原刺激による気道収縮抑制活性、好中球遊走阻害活性(本明細書の試験例4参照)、気道炎症抑制活性、肺の炎症抑制活性、気管弛緩活性、収縮惹起剤による気道収縮抑制活性などの作用を有することが確認できる。従って、上記一般式(1)で表される化合物又は

生理学的に許容されるその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体は、各種細胞の収縮に関連した疾患、各種細胞の形態変化に関連した疾患、各種細胞の遊走に関連した疾患、各種細胞の放出に関連した疾患、各種細胞の凝集に関連した疾患、及び各種細胞のアポトーシスに関連した疾患などに対する予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

上記一般式(1)で表される本発明の化合物又は生理学的に許容されるその塩が、Rhoキナーゼの阻害活性を有することを確認する方法としては、例えば、以下の方法等が挙げられるがこれらの方法に限定されない。

方法1: Rhoキナーゼの活性の測定は、例えば、WO01/56988に開示された方法によって行うことができる。より具体的には、市販のRhoキナーゼ(Upstate社)とともにATP(γ 32P-ATP)を基質(Ribosomal S6 kinase substrate)に添加することにより酵素反応を開始し、基質をリン酸化する。基質をろ紙に吸着させ、リン酸溶液によりATPを洗い流した後に液体シンチレーションカウンターによりリン酸化された基質の量を測定する。上記一般式(1)で表される本発明の化合物のRhoキナーゼ活性に対する阻害活性は、酵素反応を開始する前に化合物を添加しておき基質のリン酸化量の抑制を測定することにより求めることができる。ミオシンホスファターゼのリン酸化反応は、例えば、ミオシンホスファターゼのリン酸化体を特異的に認識する抗体(Feng, J. et al., J. Biol. Chem., 274, pp.37385-37390, 1999)を用いて測定できる。より具体的には、組織よりミオシンホスファターゼを含むタンパク質を抽出し、アクリルアミドゲルにて電気泳動した後、ニトロセルロースメンブレンにトランスファーする。ミオシンホスファターゼのリン酸化体を特異的に認識する抗体を反応させミオシンホスファターゼのリン酸化体量を検出する。本発明の化合物のミオシンホスファターゼのリン酸化反応に対する阻害活性は、組織抽出を開始する前に化合物を添加しておきミオシンホスファターゼのリン酸化体量の抑制を測定することにより求めることができる。

[0100] 方法2: ミオシン制御軽鎖のリン酸化体量の上昇が細胞骨格の運動装置であるアクトミオシン系を活性化させ、細胞運動を活発にすることが知られていることから、細胞運動にはミオシン制御軽鎖のリン酸化反応が重要であると考えられる(Kamm, K., et al., Annu. Rev. Physiol. 51, pp.299-313, 1989; Niggli, V., FEBS Lett., 445, pp.69-

72, 1999; Itoh, K., et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1136, pp.52-56, 1992; Kitani, S., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 183, pp.48-54, 1992)。例えば本明細書の試験例2に記載の方法に従って、細胞内のミオシン制御軽鎖のリン酸化体量を測定すれば、上記一般式(1)で表される化合物又はその塩は細胞内のミオシン制御軽鎖リン酸化体量を減少させることが確認できる。

[0101] 細胞内のミオシン制御軽鎖リン酸化体量は、下記に示す反応経路1及び反応経路2の2つの反応経路の活性化状態によって決まることが知られている(Fukata, Y., et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 22, pp.32-39, 2001)。

<反応経路1>

細胞内のカルシウム濃度の上昇 → ミオシン軽鎖リン酸化酵素の活性化 → ミオシン制御軽鎖リン酸化体量の上昇

<反応経路2>

低分子量G蛋白質Rhoの活性化 → Rhoキナーゼの活性化 → ミオシンホスファターゼのリン酸化(不活性化) → ミオシン制御軽鎖リン酸化体量の上昇

上記反応経路1及び／又は反応経路2を阻害する化合物はミオシン制御軽鎖のリン酸化体量を減少させる活性を有すると考えられる。上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩の作用点が上記反応経路1又は上記反応経路2のいずれであるか、あるいはその両者であるかを推定するためには、例えば本明細書の試験例5、6に記載の方法に従って、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩の細胞内のカルシウム濃度の上昇及びミオシン軽鎖リン酸化酵素の活性に対する作用を検討すればよい。その結果、本発明の化合物又はその塩は細胞内カルシウム濃度の上昇に影響を与えず、且つ、ミオシン軽鎖リン酸化酵素活性を阻害しないことが確認できれば、本発明の化合物(1)は、上記反応経路2のRhoキナーゼを阻害してミオシン制御軽鎖リン酸化体量を減少させることが容易に推定される。

[0102] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩は Rhoキナーゼを阻害する。Rhoキナーゼは細胞収縮及び細胞遊走に重要な役割を果たしていることが知られている。また、これ以外にも、Rhoキナーゼが形態変化、凝集、放出、産生、分裂、アポトーシス、遺伝子発現調節など多彩な細胞機能を制御していることが種々の細胞

系で報告されている(Fukata, Y., et al., Trends in Pharmacological Sciences, 22, pp. 32-39, 2001; Murata, T., et al., J. Hepatol., 35, pp.474-481, 2001; Ohnaka, K., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 287, pp.337-342, 2001; Yuhong, S., et al., Exp. Cell Res., 278, pp.45-52, 2002; Arakawa, Y., et al., BIO Clinica, 17(13), pp.26-28, 2002; Inoue, M. et al., Nat. Med., 10, pp.712-718, 2004)。従って、Rhoキナーゼを阻害する本発明の化合物は、この作用に基づいて強力な細胞収縮阻害活性(例えば、試験例3などでも確認できる)、細胞の形態変化調節活性、細胞遊走阻害活性(例えば、試験例4などでも確認できる)、細胞放出阻害活性、細胞凝集阻害活性、アポトーシス阻害活性、及び遺伝子発現調節活性を示し、各種細胞の収縮に関連した疾患、各種細胞の形態変化に関連した疾患、各種細胞の遊走に関連した疾患、各種細胞からの放出に関連した疾患、各種細胞の凝集に関連した疾患、各種細胞のアポトーシスに関連した疾患、及び各種細胞の遺伝子発現異常に関連した疾患などの予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

[0103] 各種細胞の収縮に関連した疾患としては、例えば血管平滑筋に関わるものとして、高血圧症、動脈硬化症、脳循環障害とそれに付随する脳機能障害(精神障害・記憶障害・痴呆・せん妄・徘徊・運動障害)、めまい、難聴、心臓病、ぼつくり病、末梢循環障害、網膜循環障害、腎不全等が挙げられ、気道平滑筋に関するものとして、喘息、呼吸窮迫症候群、肺気腫、末梢気道疾患、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(植木純ら、現代医療、Vol.34, No.9, pp.87-92, 2002)等が挙げられ、消化管平滑筋に関わるものとしては、嘔吐、慢性胃炎、逆流性食道炎、過敏性腸症候群等が挙げられ、眼に存在する平滑筋に関わるものとして、緑内障等が挙げられ、眼の硝子体に関わるものとして網膜硝子体疾患等が挙げられ(Hirayama, K. ら、第42回日本網膜硝子体学会予稿集)、膀胱や尿道の平滑筋に関わるものとして、排尿障害、頻尿、失禁等が挙げられ、子宮平滑筋に関わるものとして妊娠中毒症、切迫早産・流産等が挙げられ、陰茎の平滑筋に関わるものとしては勃起障害が挙げられるが、上記の例に限定されるものではない。

[0104] より詳細には、高血圧症としては、例えば本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧、妊娠誘発性高血圧、内分泌性高血圧、心臓血管性高血圧、神経性高血

圧、医原性高血圧、肺高血圧症等が挙げられ、動脈硬化症としては、例えば冠動脈・腹部大動脈・腎動脈・頸動脈・眼底動脈・脳動脈等全身主要動脈に病変が生じたものが挙げられる。脳循環障害としては、脳血栓、脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、脳動脈硬化症、硬膜下血腫、硬膜外血腫、クモ膜下出血、脳低酸素症、脳浮腫、脳炎、脳膿瘍、頭部外傷、精神病、代謝中毒、薬物中毒、一過性の呼吸停止、手術時の深麻酔等が例示される。心臓病としては、うっ血性心不全、急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞、心内膜下梗塞、右室梗塞、非定型的心筋梗塞、虚血性心筋症、異型狭心症、安定狭心症、労作性狭心症、冠レン縮性狭心症、梗塞後狭心症、不安定狭心症、不整脈、急性心臓死等が例示される。

- [0105] 末梢循環障害には、バージャー病、閉塞性動脈硬化症、レイノー症候群等の動脈疾患及び静脈血栓症、血栓性静脈炎等の静脈疾患、血液の過粘性症候群、凍傷・凍創、冷え性による冷感及び入眠障害、褥創、ひび・あかぎれ、脱毛が含まれる。網膜循環障害としては、網膜血管閉塞症、動脈硬化性網膜症、血管れん縮性網膜症、高血圧眼底、高血圧性網膜症、腎性網膜症、高血圧性視神経網膜症、糖尿病性網膜症等が例示される。また、緑内障としては、原発緑内障、続発緑内障、発達緑内障、小児の続発緑内障等が例示される。原発緑内障としては、原発開放隅角緑内障（広義）、原発閉塞隅角緑内障、混合型緑内障に分類され、さらに原発開放隅角緑内障（広義）には、原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、高眼圧症が含まれる。続発緑内障としては、続発開放隅角緑内障と続発閉塞隅角緑内障に分類される（日本眼科学雑誌、2003年、107巻、第3号）。また、網膜硝子体疾患としては、網膜剥離、網膜分離症、硝子体界面症候群、網膜色素上皮症、黄斑円孔、母斑症、硝子体出血、網膜循環障害等が例示される（ここに記載した網膜硝子体疾患群は、田野保雄監修、新家真ら編集、新図説臨床眼科講座5、網膜硝子体疾患、MEDICAL VIEW社、2003の病型分類に基づき、それぞれのカテゴリーに属するより細分化された疾患も含む）。排尿障害としては、排尿困難症、膀胱頸部硬化症、膀胱頸部閉塞症、尿道症候群、排尿筋-括約筋強調不全、不安定膀胱、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎、前立腺痛、Hinman症候群、ファウラー症候群、心因性排尿障害、薬剤性排尿障害、加齢による排尿障害等が例示される。勃起障害としては、糖尿病や動脈硬化症

、高血圧、多発性硬化症心臓病、高脂血症、うつ病などの疾患に伴う器質性勃起障害、機能的勃起障害、加齢に伴う勃起障害、あるいは根治的前立腺全摘出後の勃起障害等が例示される。

[0106] 各種細胞の形態変化に関連した疾患としては、例えば目の神経細胞に関わるものとして糖尿病性網膜症、緑内障等の神経変性疾患が挙げられる。緑内障とは前述の通りである。

各種細胞の遊走に関連した疾患としては、例えば癌細胞に関わるものとして癌の浸潤や転移が例示される。また、血管内皮細胞に関わるものとしては血管新生、血管新生黄斑症、黄斑浮腫等(ここに記載した黄斑疾患は、田野保雄監修、新家真ら編集、新図説臨床眼科講座5、網膜硝子体疾患、MEDICAL VIEW社、2003の病型分類に基づき、それぞれのカテゴリーに属するより細分化された疾患も含む。)が例示される。また、白血球に関するものとしては細菌感染症、アレルギー過敏疾患(例えば、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、アナフィラキシーショック等が例示される)、膠原病(例えば、全身性エリテマトーデス・多発性硬化症・シェーグレン病等が例示される)、血管炎、炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎・クローン病等が例示される)、内臓の虚血再灌流障害、肺炎、肝炎、腎炎、膵炎、中耳炎、副鼻腔炎、繊維化症、AIDS、成人T細胞白血病、臓器移植後の拒絶(移植片対宿主反応)、血管再狭窄、エンドトキシンショックが例示される。癌としては、骨髄性白血病、リンパ性白血病、胃癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、食道癌、卵巣癌、乳癌、皮膚癌、頭頸癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞種、尿路上皮癌、多発性骨髄腫、子宮癌、メラノーマ、脳腫瘍等が例示される。肝炎としては、ウイルス感染による肝炎(例えば、B型肝炎・C型肝炎など)が挙げられ、またアルコール性肝炎等を含む。肺炎としては、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び線維化に移行しうる間質性肺炎等を含む。腎炎としては、慢性腎炎症候群、無症候性蛋白尿・急性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、IgA腎症、腎盂腎炎、糸球体腎炎等を含む。線維化症としては、肺・皮膚・心臓・肝臓・膵臓・腎臓等での結合組織タンパクの過剰な沈着を特徴とする慢性的な病変が例示される。その主なものは肺線維症及び肝線維症、皮膚線維症であるが、これらに限定されるものではない。肝線維化症においては、特にB型・C型肝炎ウイルスの感染によってウ

ウイルス性肝炎が進行し肝細胞が壊死に陥ることによって線維化が進行するもので、大結節型肝硬変を意味する。あるいは、アルコール性肝炎の進行による小結節型肝硬変を包含する。

[0107] 各種細胞の放出に関連した疾患としては、例えば白血球に関わるものとしてはアレルギー疾患が例示される。

アレルギー疾患としては、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性関節炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性咽頭炎などが挙げられる。

各種細胞の凝集に関連した疾患としては、例えば血小板細胞に関わるものとしては血栓症が例示される。

血栓症としては、前述した全身の主要動脈・主要静脈・末梢の動脈・静脈の循環障害をはじめとして、出血・薬物中毒・エンドトキシンによって引き起こされるショック、さらにそれに引き続く播種性血管内凝固(DIC)、また多臓器不全(MOF)が例示される。

各種細胞のアポトーシスに関連した疾患としては、例えば神経に関わるものとしてはアルツハイマー病・パーキンソン病、糖尿病性の末梢神経障害・網膜障害、脳虚血による筋萎縮性側索硬化症・色素性網膜炎・小脳変性等の神経変性疾患、あるいは緑内障が挙げられる。緑内障は前述の通りである。ウイルスに関わるものとしてはAIDS、劇症肝炎、平滑筋に関わるものとしては心筋虚血による慢性心不全、血液に関わるものとしては骨髄異形成症・再生不良性貧血・鉄芽球性貧血等、移植時の移植片対宿主病(GVHD)が、それぞれ例示される。

各種細胞の遺伝子発現異常に関連した疾患としては、例えばウイルスに関わるものとしてはAIDSが、また癌細胞に関わるものとしては癌が、それぞれ例示される。

AIDSとしては、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染によって生じる後天性免疫不全症候群が例示される。癌としては、胃癌・大腸癌・肝癌・膀胱癌・肺癌・白血病・悪性リンパ腫・子宮癌・卵巣癌・乳癌・皮膚癌などが例示される。

[0108] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が高血圧症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば各種高血圧モデル動物等に投与することにより

確認できる。高血圧動物モデルとしては自然発症高血圧ラット(SHR)、二腎性高血圧ラット、食塩負荷ラット(DOCA)などがある(Uehata, M.,ら、Nature, 389, pp.990-994, 1997)。化合物を0.1-1,000 mg/kg、好ましくは0.1-100 mg/kgの投与量で高血圧モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して拡張期血圧を測定する。拡張期血圧の降下作用により高血圧症の治療薬としての有用性を確認できる。

[0109] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が肺高血圧症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えばモノクロタリンを2-3週間ラットに投与することにより作成した肺高血圧ラットモデル等を使用し確認できる(Ito, K.M., et al., Am. J. Physiol., 279, H1786-H1795, 2000)。化合物を0.1-1,000 mg/kg、好ましくは0.1-100 mg/kgの投与量で肺高血圧モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して肺内圧を測定する。肺内圧の降下作用により肺高血圧症の治療薬としての有用性を確認できる。

[0110] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が動脈硬化症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、L-NAME誘発動脈硬化ラットモデル(Cir. Res. 89(5):415-21, 2001)あるいはバルーン傷害性動脈肥厚モデルラット(Sawada, N.ら、Circulation 101(17), pp.2030-2033, 2000)等を使用して確認することができる。化合物を0.1-1,000 mg/kg、好ましくは0.1-100 mg/kgの投与量で、動脈硬化モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、動脈肥厚を観察する。肥厚の抑制作用により動脈硬化治療薬としての有用性を確認できる。

[0111] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が脳循環障害の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えばスナネズミ海馬領域神経脱落モデル(Kirinoら、Brain Res., 239, pp.57-69, 1982)等を使用して確認できる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量をモデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、エネルギー関連物質及びマウスの生存時間、あるいは遅発性の神経脱落の阻害を測定する。脳代謝能の維持改善・賦活作用、脳神経保護作用、

脳梗塞巣の形成抑制作用により、脳循環障害の治療薬としての有用性を確認できる。

- [0112] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が心臓病の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば血管結窄による心筋梗塞ラットモデル(Xia, Q.G., et al., *Cardiovasc. Res.* 49(1), pp.110-117, 2001)などを用いることにより確認することができる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、虚血再還流後にホルマリン還流固定した心臓の組織観察を行うことにより、心臓病治療薬としての有効性を確認できる。
- [0113] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が末梢循環障害の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、褥創ラットモデル(Pierce, S.M.ら, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 281(1), H67-74, 2001)などを用いることにより確認できる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、50mmHgの圧力で後肢皮膚を圧迫した後、患部の壊死面積の組織観察あるいは上皮血流量の測定を行うことにより、褥創(末梢血管循環障害)治療薬としての有効性を確認できる。
- [0114] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が網膜循環障害の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、アルゴンレーザー網膜血管障害ウサギモデル(*Jpn. J. Ophthalmol.*, 45(4), pp.359-362, 2001)等を用いて確認できる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に点眼、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与又は眼内投与(硝子体や網膜などへの直接投与)して、レーザースポットを計数することによって、網膜血管障害の程度をコントロールと比較して、作用の大きさや作用の持続を評価することにより、網膜循環障害治療薬としての有効性を確認できる。
- [0115] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとし

て有用なそれらの誘導体が腎不全の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、1腎1狭窄型腎性高血圧ラットモデル(基礎と臨床, 30, pp.511-524, 1996)等を用いて確認できる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、利尿効果を測定することによって、腎不全治療薬としての有効性を確認できる。

[0116] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が喘息、例えば気管支喘息の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば動物から摘出した気管の収縮抑制(飯塚邦彦:アレルギー, 47, pp.943, 1999、飯塚邦彦、吉井明弘:日本呼吸学雑誌, 37, p.196, 1999)や、抗原刺激による気道収縮モデル、抗原刺激による慢性気道炎症モデル(Henderson, W.R., et al., Am. J. Respir. Cric. Care Med., 165(1), pp.108-116, 2002)、収縮惹起剤(通常は、ヒスタミンやアセチルコリンなどが用いられる)による気道収縮モデル(Daniela, S. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 297(1), pp.280-290, 2001)、LPS誘発急性気道炎症モデル、ヒト末梢血白血球の遊走阻害等を用いて確認できる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、気管の収縮弛緩、抗原刺激による気道抵抗の上昇や、ヒスタミン吸入又はアセチルコリン吸入による気道抵抗の上昇、気管支肺胞洗浄液中の遊走白血球数などを測定することによって、あるいは組織学的な炎症所見の解析をすることによって、気管支喘息の治療薬としての有用性を確認できる。

[0117] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が過敏性腸症候群の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、ストレス負荷モデル動物等に投与することにより確認できる。ストレス負荷モデル動物としては、拘束ストレス負荷ラット(Miyata, K., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 259, pp.815-819, 1991)やCRH投与ラットモデル(Miyata, K., et al., Am. J. Physiol. 274(1998) G827-831)等が例示される。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量でストレス負荷モデル動物に経口投与

、静脈内投与、又は腹腔内投与して脱糞数を測定する。脱糞数の減少効果により過敏性腸症候群の治療薬としての有用性を確認できる。

[0118] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が緑内障の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、点眼により薬剤を供した後のウサギやネコ・サル等の眼圧を測定することにより確認できる(Surv. Ophthalmol., 41:S9-S18,1996)。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、局所麻酔ウサギ又はサルに点眼・経口投与、静脈内投与、腹腔内投与又は眼内投与(前房内や硝子体内などへの直接投与)し、眼圧計を用いて経時的に眼圧を測定し、眼圧降下作用の大きさや眼圧降下作用の持続を評価することにより、緑内障治療薬としての有用性を確認できる。

[0119] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が網膜硝子体疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、公知の方法、例えばOshima, Y. et al., Gene Ther., 9(18), pp.1214-1220, 2002;Ito, S., et al. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 237(8), pp.691-696., 1999に記載の方法等により確認できる。網膜硝子体界面への細胞移入や硝子体の摘出等によって網膜剥離を誘導したウサギに、化合物を0.1-1,000 mg/kg、好ましくは0.1-100 mg/kgの投与量で点眼、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与又は眼内投与(硝子体や網膜などへの直接投与)し、組織学的解析による症状改善を評価することにより、網膜硝子体疾患治療薬としての有用性を確認できる。

[0120] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が排尿障害の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば律動性膀胱収縮モデル等を用いて確認できる(金子茂ら、日薬理誌, Vol.93(2), pp.55-60, 1989;野村鳴夫ら、日薬理誌, Vol.94(3), p.173, 1989)。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、麻酔ラット又はイヌに経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、膀胱充満時の律動的収縮(排尿運動)の回数を測定することにより、排尿障害治療薬としての有用性

を確認できる。

- [0121] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が勃起障害の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、公知の方法、例えばJ. Uro. 151, pp.797-800, 1994)に記載の方法等により確認できる。化合物を親水性軟膏に溶かし、ラット陰茎に30mg塗布し、ラットが陰茎を舐めないようにアクリル円筒の中に10分間保持した。その後30cm×30cmのアクリルケージにラットを移して側面と底面からビデオで60分間録画する。そして、30分間あたりの陰茎の勃起回数をカウントすることにより、勃起障害治療薬としての有用性を確認できる。
- [0122] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が癌転移浸潤抑制のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、Cancer Res., 55, pp.3551-3557, 1995)に記載の方法等により、確認することができる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、ヌードマウス可移植性ヒト癌細胞浮遊液を同所に移植したヌードマウス(自然転移モデル)に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、転移した癌病巣を測定することにより、癌転移浸潤治療薬としての有用性を確認できる。
- [0123] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が膠原病の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えばラット又はマウスのコラーゲン誘発関節炎モデル(Griffith, M.M., et al., Arthritis Rheumatism, 24, p.781, 1981; Wooley, P.H., et al., J. Exp. Med., 154, p.688, 1981)等を用いて確認できる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデルマウス又はモデルラットに経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、足踵体積を測定することにより、また骨破壊進行を測定することによって、膠原病の治療薬としての有用性を確認できる。
- [0124] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が炎症性腸疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、ラット漿膜内酢酸注入潰瘍性大腸炎モデルやデキストラン硫酸ナトリウム大腸炎モデルあるいはトリニトロベンゼンスルホン酸大腸炎モ

デル(小島ら、*Folia. Pharmacol. Jpn.* 118, pp.123-130, 2001)等により、確認することができる。例えば、化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、腸管内に酢酸を注入して大腸炎を誘導したラットに経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、数日～2週間後に解剖し、腸管上皮の潰瘍面積と大腸ホモジナイズ中のロイコトリエンB4量を観察・測定することにより、炎症性腸疾患治療薬としての有用性を確認できる。

[0125] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が肺炎の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、OVA誘導慢性肺炎マウスモデル(Henderson, W.R., et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165(1), pp.108-116, 2002)や、LPS誘発急性肺炎マウスモデル(Gonzales de Moraes, V.L., et al., *Br. J. Pharmacol.*, 123, pp.631-6, 1998)などを用いて確認することができる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、肺腔中の好酸球数や単核球数の変化、組織学的な炎症所見を評価することによって、肺炎治療薬としての有効性を確認できる。

[0126] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が肝炎の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、エンドトキシン誘発肝障害マウスモデル等、例えばJ. *Immunol.*, 159, pp.3961-3967, 1997)に記載の方法にしたがって確認することができる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量でエンドトキシン誘発肝障害マウスモデルに経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、肝機能パラメータである血漿中のトランスアミナーゼ量や肝組織中のhydroxyproline量を測定することにより、または組織学的解析をすることによって、肝炎治療薬としての有用性を確認できる。

[0127] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が膵炎の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、セルレイン誘発急性膵炎マウスモデル(Niedirau, C., et al., *Gastroenterology*, 88(5 Pt 1), pp.1192-1204, 1985)などを用いることにより確

認することができる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、血清中のアミラーゼ活性、臍重を測定することによって、膵炎治療薬としての有効性を確認できる。

[0128] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が腎炎の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えばラット由来GBM画分をウサギに免疫して得られた抗GBM抗体を、ラットに投与することにより作成した腎炎ラットモデル等を使用し確認できる(WO01/56988)。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で腎炎モデルラットに経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して尿中蛋白量を測定し、尿中蛋白量の減少作用により腎炎の治療薬としての有用性を確認できる。

[0129] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が、臓器移植時の拒絶反応の抑制のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、皮膚移植ラットモデル、心移植ラットモデルなど(Ochiai, T., et al., Transplant. Proc. 19, pp.1284-1286, 1987)を用いて確認できる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、移植片の生着率を見積もることによって、臓器移植時の拒絶反応抑制のための医薬としての有効性を確認できる。

[0130] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が慢性閉塞性肺疾患(COPD)の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば動物から摘出した気管の収縮抑制や、抗原刺激による気道収縮モデル、収縮惹起剤(通常は、ヒスタミンやアセチルコリンなどが用いられる)による気道収縮モデル、抗原刺激による慢性気道炎症モデル、LPS誘発急性気道炎症マウスモデル、タバコ煙暴露モデル(渕上淳一ら、第73回日本薬理学会要旨集、2000)、ヒト末梢血白血球の遊走阻害等を用いて確認できる。化合物を1-1,000mg/kg、好ましくは1-100mg/kgの投与量で、上記のモデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、気管の収縮弛緩、気道抵抗値の変化、気管支肺胞洗浄液中の遊走白血球数、肺腔中の好酸球数や単核球数の変化、組織学的な炎症所見などを測定することによって、COPDの治療薬としての有用

性を確認できる。

- [0131] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が肝線維化症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、四塩化炭素誘導肝線維化モデル等、例えばJ. Hepatol., 35(4), pp.474-481, 2001)に記載の方法により確認できる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で肝線維化症モデルに経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、肝機能パラメータである血漿中のトランスアミナーゼ量や肝組織中のhydroxyproline量を測定すること、また組織学的解析をすることによって、肝線維化症治療薬としての有用性を確認できる。
- [0132] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が肺線維化症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、ブレオマイシン誘発肺線維化動物モデル等、例えばAm. J. Respir. Crit. Care Med., 163, pp.210-217, 2001)に記載の方法にしたがって確認することができる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で肺線維化症マウスモデルに経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、呼吸機能及び肺組織中のhydroxyproline量を測定することによって、肺線維化症治療薬としての有用性を確認できる。
- [0133] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体がアレルギーの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、アトピー性皮膚炎マウスモデル等、例えばアレルギー 50(12), pp.1152-1162,2001に記載の方法に従って確認することができる。界面活性剤や有機溶媒で前処理したNC/Ngaマウスにヒョウヒダニ抗原を用いて皮膚疹を誘導する際、化合物0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、血漿IgE値及び好酸球数などを測定することにより、アレルギー治療薬としての有用性を確認できる。
- [0134] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が血栓症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、実験的静脈血栓ウサギモデル(Maekawa, T., et

al., Trombos. Diathes. Haemorrh., 60, pp.363-370, 1974)等を使用して確認できる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、血栓陽性率を見積もることによって、血栓症治療薬としての有効性を確認できる。

[0135] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体がアルツハイマー病の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えばラット胎児由来の神経細胞のインビトロ培養系(Yankner, B.A., et al., Science, 250, pp.279-282, 1990)等を用いて確認できる。化合物を0.1-1mM、好ましくは0.1-100 μ M添加し、ベータアミロイド蛋白により誘導される細胞死の抑制率を測定することによって、アルツハイマー病治療薬としての有効性を確認できる。

[0136] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体がAIDSの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、SIV感染アカゲザルモデル(Crub, S., et al., Acta Neuropathol. 101(2), pp.85-91, 2001)などに用いることにより確認することができる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、血液中のSIV mRNA量を定量することにより、AIDS治療薬としての有効性を確認できる。

[0137] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が癌の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、紫外線照射皮膚癌誘発マウスモデル、あるいは癌細胞移植ヌードマウスモデル(Orengo, I.F., et al., Arch. Dermatol. 138(6), pp.823-824, 2002, Ki, D.W., et al., Anticancer Res. 22(2A), pp.777-788, 2002)などにより確認することができる。化合物を0.1-1,000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与して、体表の癌組織の消長を観察することにより、癌治療薬としての有効性を確認できる。

[0138] また、本発明の各化合物又はその塩1mg/kgを、5日間の連日、マウスに経口投与したところ、死亡した例は見られなかった。さらに、3mMの本発明化合物又はその塩

をウサギ眼に50 μ l連続点眼しても、重篤な眼刺激性は見られなかった。一般的なサルモネラ菌を使った遺伝毒性試験や、一般的な皮膚刺激性試験において陰性であった。これらの試験などから、本発明の化合物又はその塩は、安全性や毒性においても特に問題とされるものではなかった。さらにまた、本発明の化合物又はその塩は、溶解性に優れている。また、本発明の化合物又はその塩は、P-450酵素群に対する阻害も弱い。

[0139] さらに説明を続けると、本発明の各化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体は、安全性(各種毒性や安全性薬理)や薬物動態性能等に優れており、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

安全性に関連する試験としては、例えば以下に列記するものを含むが、この例示に限定されるものではない。細胞毒性試験(HL60細胞や肝細胞を使った試験など)、遺伝毒性試験(Ames試験、マウスリンフォーマTK試験、染色体異常試験、小核試験など)、皮膚感作性試験(ビューラー法、GPMT法、APT法、LLNA試験など)、皮膚光感作性試験(Adjuvant and Strip法など)、眼刺激性試験(単回点眼、短期連続点眼、反復点眼など)、心血管系に対する安全性薬理試験(テレメトリー法、APD法、hERG阻害評価法など)、中枢神経系に対する安全性薬理試験(FOB法、Irwinの変法など)、呼吸系に対する安全性薬理試験(呼吸機能測定装置による測定法、血液ガス分析装置による測定法など)、一般毒性試験、生殖発生毒性試験などが含まれる。また、薬物動態性能に関する試験としては、例えば以下に列記するものを含むが、この例示に限定されるものではない。チトクロームP450酵素の阻害あるいは誘導試験、細胞透過性試験(CaCO-2細胞やMDCK細胞などを使った試験)、薬物トランスポーター ATPase assay、経口吸収性試験、血中濃度推移測定試験、代謝試験(安定性試験、代謝分子種試験、反応性試験など)、溶解性試験(濁度法による溶解度試験など)などが含まれる。

[0140] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば細胞毒性試験を行うことにより確認できる。細胞毒性試験としては、各種培養細胞例えばヒト前白血病細胞であるHL-60細胞、肝臓細胞の初代単離培養細胞やヒト末梢血から

調製した好中球画分などを用いる方法が挙げられる。以下に述べる方法により本試験を実施できるが、この記載にのみ限定されるものではない。細胞を 10^5 個から 10^7 個/mlの細胞懸濁液として調製し、0.01mLから1mLの懸濁液をマイクロチューブあるいはマイクロプレートなどに分注する。そこに化合物を溶解させた溶液を細胞懸濁液の1/100倍量から1倍量添加し、化合物の終濃度が例えば0.001 μ Mから1000 μ Mになるような細胞培養液中で、37°C、5%CO₂ 下で30分から数日間培養する。培養終了後、細胞の生存率をMTT法あるいはWST-1法(Ishiyama, M., et al., *In Vitro Toxicology*, 8, p.187, 1995)などを使い評価する。細胞に対する化合物の細胞毒性を測定することで、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0141] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば遺伝毒性試験を行うことにより確認できる。遺伝毒性試験としては、Ames試験、マウスリンフォーマTK試験、染色体異常試験や小核試験などが挙げられる。Ames試験とは、指定された菌種のサルモネラ菌や大腸菌などを用いて、化合物を混入させた培養皿上などで菌を培養することにより、突然復帰変異を判定する方法(1999年 医薬審第1604号「遺伝毒性試験ガイドライン」より II-1.遺伝毒性試験などを参照のこと)である。また、マウスリンフォーマTK試験とは、マウスリンパ種L5178Y細胞のチミジンキナーゼ遺伝子を標的とした遺伝子突然変異能検出試験(1999年 医薬審第1604号「遺伝毒性試験ガイドライン」より II-3. マウスリンフォーマTK試験; Clive, D. et al., *Mutat. Res.*, 31, pp.17-29, 1975; Cole, J., et al., *Mutat. Res.*, 111, pp.371-386, 1983などを参照のこと)である。また、染色体異常試験とは、哺乳類培養細胞と化合物を共存培養したのち、細胞を固定化し、染色体の染色、観察を行うことで、染色体の異常をおこす活性を判定する方法(1999年 医薬審第1604号「遺伝毒性試験ガイドライン」より II-2. 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験などを参照のこと)である。さらにまた、小核試験とは染色体異常に起因する小核形成能を評価するものであり、げっ歯類を用いる方法(*in vivo* 試験)(1999年 医薬審第1604号「遺伝毒性試験ガイドライン」より II-4. げっ歯類を用いる小核試験; Hayashi, M. et al., *Mutat. Res.*, 312, pp. 293-304, 1994; Hayashi, M. et al., *Environ. Mol. Mutagen.*, 35, pp.234-252, 2000)

や培養細胞を用いる方法 (in vitro試験) (Fenech, M. et al., *Mutat. Res.*, 147, pp.29-36, 1985; Miller, B., et al., *Mutat. Res.*, 392, pp.45-59, 1997) などがある。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の遺伝毒性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0142] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば皮膚感作性試験を行うことにより確認できる。皮膚感作性試験には、モルモットを用いた皮膚感作性試験として、ビューラー法 (Buehler, E. V. *Arch. Dermatol.*, 91, pp.171-177, 1965)、GPMT法 (マキシマイゼーション法 (Magnusson, B. et al., *J. Invest. Dermatol.*, 52, pp.268-276, 1969)) あるいはAPT法 (アジュバント&パッチ法 (Sato, Y. et al., *Contact Dermatitis*, 7, pp.225-237, 1981)) などがある。さらにまた、マウスを使った皮膚感作性試験としてLLNA (Local Lymph node assay) 法 (OECD Guideline for the testing of chemicals 429, skin sensitization 2002; Takeyoshi, M. et al., *Toxicol. Lett.*, 119(3), pp.203-8, 2001; Takeyoshi, M. et al., *J. Appl. Toxicol.*, 25(2), pp.129-34, 2005) などがある。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の皮膚感作性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0143] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば皮膚光感作性試験を行うことにより確認できる。皮膚光感作性試験としては、モルモットを用いた皮膚光感作性試験 (「医薬品 非臨床試験ガイドライン解説 2002」薬事日報社 2002年刊 1-9:皮膚光感作性試験などを参照のこと) などが挙げられ、その方法としてはAdjuvant and Strip 法 (Ichikawa, H. et al., *J. Invest. Dermatol.*, 76, pp.498-501, 1981)、Harber 法 (Harber, L.C., *Arch. Dermatol.*, 96, pp.646-653, 1967)、horio 法 (Horio, T., *J. Invest. Dermatol.*, 67, pp.591-593, 1976)、Jordan 法 (Jordan, W.P., *Contact Dermatitis*, 8, pp.109-116, 1982)、Kochever 法 (Kochever, I.E. et al., *J. Invest. Dermatol.*, 73, pp.144-146, 1979)、Maurer法 (Maurer, T. et al., *Br. J. Dermatol.*, 63, pp.593-605, 1980)、Morikawa 法 (Morikawa, F. et al., "Sunlight and man",

Tokyo Univ. Press, Tokyo, pp.529-557, 1974)、Vinson 法(Vinson,L.J., J. Soc. Cosm. Chem., 17, pp.123-130, 1966)などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の皮膚光感作性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0144] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば眼刺激性試験を行うことにより確認できる。眼刺激性試験としては、ウサギ眼、サル眼などを用いた単回点眼試験法(1度だけ点眼)、短期連続点眼試験法(短時間に複数回一定間隔で点眼)や反復点眼試験法(数日から数十日間にわたり断続的に繰り返し点眼)などが挙げられ、点眼後の一定時間の眼刺激症状を改良ドライズスコア(Fukui,N. et al., Gendai no Rinsho, 4 (7), pp.277-289, 1970)などに従い評価する方法がある。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の眼刺激性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0145] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば心血管系に対する安全性薬理試験を行うことにより確認できる。心血管系に対する安全性薬理試験としては、テレメリー法(無麻酔下での化合物投与による心電図、心拍数、血圧、血流量などへの影響を測定する方法(菅野茂、局博一、中田義禮 編 基礎と臨床のための動物の心電図・心エコー・血圧・病理学検査 平成15年刊 丸善(株))、APD法(心筋細胞活動電位持続時間を測定する方法(Muraki, K. et al., AM. J. Physiol., 269, H524-532,1995;Ducic, I. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 30(1), pp.42-54, 1997))、hERG阻害評価法(パッチクランプ法(Chachin, M. et al., Nippon Yakurigaku Zasshi, 119, pp.345-351, 2002)、Binding assay 法(Gilbert, J.D. et al., J. Pharm. Tox. Methods, 50, pp.187-199, 2004)、Rb⁺ efflex assay 法(Cheng, C.S. et al., Drug Develop. Indust. Pharm., 28, pp.177-191, 2002)、Membrane potential assay 法(Dorn, A. et al., J. Biomol. Screen., 10, pp.339-347, 2005)など)などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上方法を用いて、化合物の心血管系に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

- [0146] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば中枢神経系に対する安全性薬理試験を行うことにより確認できる。中枢神経系に対する安全性薬理試験としては、FOB法(機能観察総合評価法(Mattson, J. L. et al., J. American College of Technology, 15 (3), pp.239-254, 1996))、Irwinの変法(一般症状および行動観察を評価する方法(Irwin, S. Comprehensive Observational Assessment (Berl.) 13, pp.222-257, 1968))などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の中枢神経系に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。
- [0147] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば呼吸系に対する安全性薬理試験を行うことにより確認できる。呼吸系に対する安全性薬理試験としては、呼吸機能測定装置による測定法(呼吸数、1回換気量、分時換気量等を測定)(Drorbaugh, J.E. et al., Pediatrics, 16, pp.81-87, 1955; Epstein, M.A. et al., Respir. Physiol., 32, pp.105-120, 1978)や血液ガス分析装置による測定法(血液ガス、ヘモグロビン酸素飽和度などを測定)(Matsuo, S. Medicina, 40, pp.188- , 2003)などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の呼吸系に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。
- [0148] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば一般毒性試験を行うことにより確認できる。一般毒性試験とは、ラットやマウスなどのげっ歯類あるいはサル、イヌ等非げっ歯類を用いて、適当な溶媒に溶解あるいは懸濁した化合物を単回あるいは反復(複数日間)で経口投与あるいは静脈内投与などすることにより、投与動物の一般状態の観察、臨床化学的变化や病理学的な組織変化などを評価する方法である。これらの方法を用いて、化合物の一般毒性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。
- [0149] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとし

て有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば生殖発生毒性試験を行うことにより確認できる。生殖発生毒性試験とは、ラットやマウスなどのげっ歯類あるいはサル、イヌ等非げっ歯類を用いて化合物の生殖発生過程における悪影響の誘発を検討する試験（「医薬品 非臨床試験ガイドライン解説 2002」薬事日報社 2002年刊 1-6:生殖発生毒性試験などを参照のこと）である。生殖発生毒性試験としては、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出世後の発生並びに母体の機能に関する試験、胚・胎児発生に関する試験（2000年 医薬審第1834号 別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」より [3]生殖発生毒性試験）などを参照のこと）などが挙げられる。これらの試験方法を用いて、化合物の生殖発生毒性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0150] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えばチトクロームP450酵素の阻害あるいは誘導試験 (Gomez-Lechon, M.J. et al., *Curr. Drug Metab.* 5(5), pp.443-462, 2004)を行うことにより確認できる。チトクロームP450酵素の阻害あるいは誘導試験としては、例えば、細胞から精製あるいは遺伝子組み換え体を用いて調製した各分子種のチトクロームP450酵素またはヒトP450発現系マイクロソームを用いて、試験管内でその酵素活性を化合物が阻害するかを測定する方法 (Miller, V.P. et al., *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 919, pp.26-32, 2000)、ヒト肝マイクロゾームや細胞破碎液を用いて各分子種のチトクロームP450酵素の発現や酵素活性の変化を測定する方法 (Hengstler, J.G. et al., *Drug Metab. Rev.*, 32, pp.81-118, 2000)、あるいは化合物を曝露したヒト肝細胞からRNAを抽出し、mRNA発現量をコントロールと比較して化合物の酵素誘導能を調べる方法 (Kato, M. et al., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 20(4), pp.236-243, 2005)などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物のチトクロームP450の酵素阻害や酵素誘導に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0151] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば細胞透

過性試験を行うことにより確認できる。細胞透過性試験としては、例えばCaCO-2細胞を用いて試験管内細胞培養系で化合物の細胞膜透過能を測定する方法(Delie, F. et al., Crit.Rev.Ther.Drug Carrier Syst., 14,pp. 221-286, 1997;Yamashita, S. et al., Eur. J. Pham. Sci., 10, pp.195-204, 2000;Ingels, F.M. et al., J. Pham. Sci., 92, pp.1545-1558, 2003)、あるいはMDCK細胞を用いて試験管内細胞培養系で化合物の細胞膜透過能を測定する方法(Irvine, J.D. et al., J. Pham. Sci., 88, pp.28-33, 1999)などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の細胞透過性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0152] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば薬物トランスポーター ATPase assayを行うことにより確認できる。薬物トランスポーター ATPase assayとしては、P-glycoprotein (P-gp) バキュロウイルス発現系を用いて化合物がP-gpの基質か否かを調べる方法(Germann, U. A., Methods Enzymol., 292, pp.427-41, 1998)などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物のP-gpに対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0153] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば経口吸収性試験を行うことにより確認できる。経口吸収性試験としては、げっ歯類、サル、あるいはイヌなどを用い、一定量の化合物を適当な溶媒に溶解あるいは懸濁し、経口投与後の血中濃度を経時的に測定し、化合物の経口投与による血中移行性をLC-MS/MS法(原田健一ら 編「生命科学のための最新マスペクトロメトリー」講談社サイエンティフィック 2002年刊など)を使い評価する方法などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の経口吸収性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0154] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば血中濃度推移測定試験を行うことにより確認できる。血中濃度推移測定試験としては、げっ

歯類、サル、あるいはイヌなどに化合物を経口的あるいは非経口的(例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮、点眼または経鼻など)に投与した後の化合物の血中での濃度の推移をLC-MS/MS法(原田健一ら 編「生命科学のための最新マスペクトロメリー」講談社サイエンティフィック 2002年刊など)を使い測定する方法などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の血中濃度推移を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0155] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば代謝試験を行うことにより確認できる。代謝試験としては、血中安定性試験法(ヒトあるいは他の動物種の肝ミクロソーム中での化合物の代謝速度からin vivo での代謝クリアランスを予測する方法(Shou, W. Z. et al., J. Mass Spectrom., 40(10), pp.1347-1356, 2005; Li, C. et al., Drug Metab. Dispos., 34(6), 901-905, 2006)などを参照のこと)、代謝分子種試験法、反応性代謝物試験法などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の代謝プロファイルを明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0156] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば溶解性試験を行うことにより確認できる。溶解性試験としては、濁度法による溶解度試験法(Lipinski, C.A. et al., Adv. Drug Deliv. Rev., 23, pp.3-26, 1997; Bevan, C.D. et al., Anal. Chem., 72, pp.1781-1787, 2000)などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の溶解性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0157] 本発明の医薬の有効成分としては、上記の一般式(1)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が好ましい。

本発明の医薬としては、上記の物質をそのまま投与してもよいが、通常は、有効成分である上記の物質の1種以上と1種以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物を調製して、経口的又は非経口的(例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、経皮

投与、経肺投与、経鼻投与、点眼投与、尿道内投与、経膈投与、舌下投与又は直腸投与など)にヒト及びヒト以外の動物に投与することができる。上記の医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型として調製でき、より具体的には、経口投与に適する医薬組成物として、経口剤(錠剤、フィルムコート錠、口腔内崩壊錠、硬カプセル剤、軟カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、シロップ剤、丸剤、トローチ剤等)が挙げられ、非経口投与に適する医薬組成物として注射剤(液剤、凍結乾燥剤、懸濁剤等)、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤(例えば、テープ剤)、軟膏剤、点眼剤、眼軟膏、眼粘膜付着剤等などが挙げられる。緑内障においては、経口剤、点眼剤、眼軟膏、眼粘膜付着剤が好ましい剤形として挙げられる。また、気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患においては、経口剤、吸入剤(例えば医薬組成物の粉末又は、医薬組成物を溶剤に溶かし又は懸濁した薬液を、そのまま吸入する又はアトマイザーやネブライザーと言われる噴霧器を用いて霧状として吸入する方法などが挙げられる)、経皮吸収剤が好ましい剤形として挙げられる。

[0158] これらの医薬組成物の調製には、当業界で通常用いられている製剤用添加物(例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、緩衝剤、コーティング剤、矯味剤、着香剤、乳化剤、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、pH調節剤など)を用いて常法により製造することができる。賦形剤としては乳糖、ショ糖、トレハロースなどの糖類、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、ソルビトールなどの糖アルコール類、トウモロコシデンプンなどのデンプン類、結晶セルロース、リン酸水素カルシウムなどが、崩壊剤としてはデンプン類、部分アルファ化デンプン、カルメロースやその金属塩、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、寒天末、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが、結合剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、ポビドン、アラビアゴム末、プルラン、アルファ化デンプンなどが、滑沢剤としては、ステアリン酸やその金属塩、タルク、ケイ酸やその金属塩、塩硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウムなどがそれぞれ挙げられる。

[0159] 固体の医薬組成物を調製する場合には、例えば、ショ糖、乳糖、ブドウ糖、果糖、ト

レハロース、D-マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、デキストリン、シクロデキストリン、デキストラン、寒天、キサントガム、グアーガム、ロジン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポピドン、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン、プルラン、ペクチン、ポリソルベート、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、カオリン、シヨ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸、コハク酸、酒石酸、ヒマシ硬化油、牛脂硬化油、ステアリン酸、セタノール、オリーブ油、オレンジ油、ダイズ油、カカオ脂、カルナウバロウ、パラフィン、ワセリン、トリアセチン、クエン酸トリエチル、酸化鉄、カラメル、タートラジン、バニリン、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、セルロースアセテートフタルレート、セルロースアセテートトリメリテート、エチルセルロース、酢酸セルロースなどのセルロース誘導体、ポリエチレングリコール、ゼラチン、セラック、メタアクリル酸及びその誘導体並びにそれらのコポリマー、エチルセルロース水分散液(アクアコート)シリコン油、トリアセチン等の製剤用添加物が用いられる。錠剤は、必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

[0160] 半固体の医薬組成物を調製する場合には、例えば、動物性油脂(オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等)、鉱物性油脂(ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン等)、ロウ類(ホホバ油、カルナウバロウ、ミツロウ等)、又は部分合成若しくは全合成グリセリン脂肪酸エステル等の製剤用添加物を用いることができる。市販品の例としては、ウイテプゾール(ダイナミッドノーベル社)、ファーマゾール(日本油脂社)等が挙げられ

る。液体の医薬組成物を調製する場合には、例えば、塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等の製剤用添加物を用いることができる。注射剤とする場合は、無菌の液状媒体、例えば生理食塩水、等張液、油性液、例えばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、例えば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。点眼剤とする場合は、水性液剤又は水溶液として調製することができ、例えば、無菌の注射用水溶液を用いて水溶液を調製することができる。この点眼用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい）、等張化剤（例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム等が挙げられる）、保存剤（例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール、クロロブタノールが挙げられる）、粘稠剤（例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる）等を添加してもよい。吸入剤を調製する場合は、例えば、粉末として吸入させる場合には、上記固体の医薬組成物を調製する場合を参考にすることができ、さらに得られた粉末を微粉化することが好ましい。また、液体として吸入させる場合には、上記固体の医薬組成物を参考に調製し、使用時に蒸留水や適当な溶剤に溶解して薬液を得る方法、又は液体の医薬組成物を参考に調製し薬液を得る方法などが好ましい。吸入される上記の粉末又は薬液の大きさは吸入する際に適した粒子径が好ましく、例えば上限は $100\ \mu\text{m}$ 以下が好ましく、さらに好ましくは $50\ \mu\text{m}$ 以下、特に好ましくは $10\ \mu\text{m}$ 以下が挙げられる。また、下限は特に制限はなく、粒子径は小さいことが好ましい。

[0161] 上記医薬組成物中の有効成分の含有量は剤型に応じて適宜選択可能である。有効成分の含有量の下限は、本発明の医薬としての所望の薬理効果を発揮できる限り特に限定はされないが、例えば医薬組成物の全重量に対して 0.00001 重量%以上であり、 0.0001 重量%以上であることが好ましく、 0.001 重量%以上であることがより好ましい。また、 0.01 重量%以上であってもよく、又は 0.1 重量%以上であってもよく、あるいは 1 重量%以上であってもよい。有効成分の含有量の上限については、本発明の医薬の所望の薬理効果を発揮でき、かつ問題となる副作用が発現しない限り特に限

定されないが、例えば医薬組成物の全重量に対して100重量%以下であり、80重量%以下であることが好ましく、50重量%以下であることがより好ましく、10重量%以下であることがさらに好ましい。また、5重量%以下であってもよく、又は1重量%以下であってもよく、あるいは0.1重量%以下であってもよい。

本発明の医薬の投与量は、患者の年齢、体重、性別、疾患の種類、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば、下限として成人一日あたり0.001mg以上を投与することができるが、投与量が0.01mg以上であることが好ましく、0.1mg以上であることがより好ましく、1mg以上であることがさらに好ましい。上限として成人一日あたり1,000mg以下を投与することができるが、投与量が500mg以下であることが好ましく、100mg以下であることがより好ましく、30mg以下であることがさらに好ましい。これらの投与量を1日あたり1回又は数回に分けて投与することができる。

[0162] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体との組み合わせに用いられる薬剤を以下、併用薬剤と称する。併用薬剤としては、例えば、低分子化合物、低分子ペプチド、あるいはポリペプチド、核酸オリゴマー、ペプチド核酸(PNA)オリゴマー、抗体など種々の分子形態の薬剤を用いることができ、各種細胞の収縮に関連した疾患、各種細胞の形態変化に関連した疾患、各種細胞の遊走に関連した疾患、各種細胞の放出に関連した疾患、各種細胞の凝集に関連した疾患、各種細胞のアポトーシスに関連した疾患、及び/又は各種細胞の遺伝子発現異常に関連した疾患などを対象疾患とする種々の薬剤のなかから、投与対象、投与ルート、対象疾患等に基づいて適宜選択できる。

上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤とが組み合わされていることを特徴とする医薬は、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体のみを有効成分とする医薬組成物に比べてより好ましい場合がある。その結果は、例えば下記の各試験方法において、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤とが組合わされた医薬が、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその

塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体のみの医薬組成物と比較して、何らかのより好ましい成績を示すことにより理解することができる。

以下の各試験方法は、上記の組み合わせによる医薬の有用性を、例えば緑内障の予防及び／又は治療効果によって示すことができるとの例示であり、組み合わせによる医薬の有用性がこれらの用途に限定されることを示すものではない。なお、本発明における緑内障とは各種細胞の収縮に関連した疾患の中で詳細に例示し、前述したとおりである。

[0163] 例えば、上記の組み合わせによる医薬が緑内障の予防及び／又は治療のための医薬として有用であると結論付けることができる。まず、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体を前記の試験法にて評価した結果をもって、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体の有用性が確認される。さらに、各化合物に、例えば、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロストなどプロスタグランジン関連剤、塩酸ドルゾラミド、塩酸プリンゾラミド、塩酸アセタゾラミドなど炭酸脱水酵素阻害剤、塩酸ブナゾシン、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、塩酸ベフロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸ニプラジロールなどアドレナリン受容体遮断剤等の各併用薬剤を組み合わせることで評価した結果をもって、組み合わせによる医薬の有用性、例えば眼圧降下作用の増強及び／又は眼圧降下作用の持続の延長などが確認される。

[0164] 上記の組み合わせによる医薬には、例えば上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤とが同時に投与される医薬や、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤とが、お互いの効果が期待される範囲の時間差をおいて投与される医薬などが含まれる。また、例えば上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤の両者が混合されて1つの形態として調製されている医薬や、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤のそれぞれが別々の形態で調製されている医

薬も含まれる。さらに、例えば上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤が同一経路にて投与される医薬、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤がそれぞれ別々の経路にて投与される医薬なども含まれる。

[0165] 上記の組み合わせによる医薬において、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤の配合比や、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤が1つの形態として調製される場合における上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤の混合後の形態等は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、薬剤の物理化学的性状、又は投与の容易性などに応じて適宜決定することができ、その投与量は、例えば上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体及び併用薬剤のそれぞれが臨床上用いられる用量を基準として適宜選択できる。

[0166] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤とが1つの形態として調製される場合には、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤の他、さらに必要に応じて前述の製剤用添加物を適宜用いて医薬組成物を調製し、経口剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、点滴剤、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤(例えば、テープ剤)、軟膏剤、点眼剤、眼軟膏、又は眼粘膜付着剤等の好ましい形態に調製し、使用することができる。

上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と併用薬剤とがそれぞれ別々の形態で調製される場合には、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体又は併用薬剤のそれぞれを上記と同様の方法で好ましい形態に調製し、使用することができる。

[0167] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして

有用なそれらの誘導体と併用薬剤とが組み合わされていることを特徴とする医薬は、各種疾患の治療剤及び／又は予防剤として用いることができるが、疾患が各種細胞の収縮に関わる疾患であることが好ましく、各種細胞の収縮に関わる疾患のうち、緑内障であることが好ましい。

[0168] 本発明の範囲には下記の[1]ないし[10]が包含される。

[1]上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と、眼圧降下作用を有する薬剤及び／又は視神経保護作用を有する薬剤とが組み合わされていることを特徴とする医薬。

[2]上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と、アドレナリン受容体刺激剤、プロスタグランジン関連剤、炭酸脱水酵素阻害剤、アドレナリン受容体遮断剤、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム拮抗剤、Rhoキナーゼ阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、又はNMDA受容体遮断剤のいずれか1つ又はいずれか2つ以上の薬剤とが組み合わされていることを特徴とする医薬。

[3]上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と、眼圧降下作用を有する薬剤とが組み合わされていることを特徴とする医薬。

[4]上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と、プロスタグランジン関連剤、炭酸脱水酵素阻害剤、又はアドレナリン受容体遮断剤のいずれか1つ又は2つ以上とが組み合わされていることを特徴とする医薬。

[5]上記[4]記載の医薬が、緑内障の治療剤及び／又は予防剤であることを特徴とする医薬。

[6]上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と、視神経保護作用を有する薬剤とが組み合わされていることを特徴とする医薬。

[7]上記[4]におけるプロスタグランジン関連剤が、ラタノプロスト、ビマトプロスト、トラボプロスト、イソプロピルウノプロストン、又はタフルプロストのいずれかであることを特

徴とする上記[4]に記載の医薬。

[0169] [8]上記[4]における炭酸脱水酵素阻害剤が、塩酸ドルゾラミド、塩酸布林ゾラミド、又は塩酸アセタゾラミドのいずれかであることを特徴とする上記[4]に記載の医薬。

[9]上記[4]におけるアドレナリン受容体遮断剤が、塩酸ブナゾシン、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、塩酸レボブノロール、塩酸ベタキソロール、塩酸ニプラジロール、又は塩酸ベフノロールのいずれかであることを特徴とする上記[4]に記載の医薬。

[10]上記[1]から[9]のいずれかに記載の医薬を用いることを特徴とする緑内障の治療方法及び／又は予防方法。

[0170] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体は、試験例3に示されるように眼圧降下作用を有しており、前記[1]、[2]、[3]の医薬は、試験例7、試験例8に示されるように、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体のみを有効成分とする医薬組成物に比べて眼圧降下作用の増強、眼圧降下作用の持続の延長などが確認され、緑内障の治療剤及び／又は予防剤として好ましい。

さらに、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体と、緑内障の治療剤及び／又は予防剤とが組合わされていることを特徴とする医薬も好ましい。緑内障の治療剤及び／又は予防剤としては、例えば眼圧降下作用を有する薬剤、視神経保護作用を有する薬剤、眼圧降下作用及び／又は視神経保護作用を有する薬剤なども知られている。

本発明における併用薬剤のうち、眼圧降下作用を有する薬剤としては、眼圧降下作用を有すれば特に限定されないが、例えばアドレナリン受容体刺激剤、プロスタグランジン関連剤、炭酸脱水酵素阻害剤(CAIと略記されることがある)、アドレナリン受容体遮断剤、コリンエステラーゼ阻害剤、Rhoキナーゼ阻害剤(Honjo, M. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(1), pp. 137-44. (2001); Honjo, M. et al., Arch. Ophthalmol. 119(8), pp. 1171-8. (2001))、アンジオテンシンII受容体拮抗剤(Inoue, T. et al., Current Eye Res. 23(2), pp. 133-8. (2001))、等を挙げることができ、これらのいずれか1つ又は2つ以上の薬剤を用

いることができる。2つ以上の併用薬剤を選択するに際しては、同一の分類に属する薬剤から2つ以上を選択することもでき、あるいは異なる分類に属する薬剤からそれぞれ1つ以上を選択することもできるが、異なる分類に属する薬剤から選択されることが好ましい。さらに、眼圧降下作用を有する薬剤としては、プロスタグランジン関連剤、炭酸脱水酵素阻害剤、又はアドレナリン受容体遮断剤のいずれか1つ又は2つ以上の薬剤が好ましい。この医薬は緑内障の治療剤及び／又は予防剤として好ましい。

[0171] 本発明における併用薬剤のうち、視神経保護作用を有する薬剤とは、視神経を保護する作用を有する薬剤を意味し、例えば細胞死を抑制する作用の他、眼底の血流量の改善作用によって視神経細胞を保護する作用を有する薬剤を挙げることができる。視神経の細胞死抑制作用は、例えばラット等から摘出した網膜神経細胞を用いたエキソビボ培養系において、NMDAを添加し、それによってグルタミン酸受容体を介して誘発される細胞死を抑制する活性として確認することができ(Hahn et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 6556. (1998))、眼底の血流量の改善作用は、例えば薬剤を投与したヒト、ウサギ、サル等の眼底の血流量の変化をレーザースペックル法で定量的に解析することによって確認できる(Tamaki, Y. et al., Surv. ophthalmol. 42(Suppl1), S52-S63. (1997))。

視神経保護作用を有する薬剤としては、アドレナリン受容体刺激剤(Wheeler, LA. et al., Eur. J. Ophthalmol. 11(Suppl2), 403-11. (2001))、アドレナリン受容体遮断剤(Wood, JP., et al., Exp. Eye Res. 76(4), 505-16. (2003)等)、カルシウム拮抗剤(Toriu, N. et al., Exp. Eye Res. 70(4), 475-84. (2000))、NMDA受容体遮断剤(Kim, TW. et al. Korean J. Ophthalmol. 16(1), 1-7. (2002))、プロスタグランジン関連剤(Tamaki, Y. et al., J. Ocul. Pharmacol. Ther. 17(5), 403-11. (2001)等)、炭酸脱水酵素阻害剤(Harris, A. et al., J. Ocul. Pharmacol. Ther. 15, 189-197. (1999))、アンジオテンシンII受容体拮抗剤(Inoue, T. et al., Ophthalmic Res. 35, pp. 351-4. (2003))等を挙げることができ、これらのいずれか1つ又は2つ以上を用いることができる。

[0172] また、眼圧降下作用、又は視神経保護作用のいずれか一方を有する薬剤の他に、一剤で眼圧降下作用と視神経保護作用を併せ持つ薬剤も知られている。このような薬剤としては、例えばアドレナリン受容体刺激剤、プロスタグランジン関連剤、炭酸脱水酵素阻害剤、アドレナリン受容体遮断剤、カルシウム拮抗剤等を挙げることができ、これらのいずれか1つ又は2つ以上を用いてもよい。

すなわち、本発明における併用薬剤のうち、眼圧降下作用を有する薬剤及び／又は視神経保護作用を有する薬剤としては、上記の眼圧降下作用を有する薬剤、視神経保護作用を有する薬剤、一剤で眼圧降下作用と視神経保護作用を併せ持つ薬剤に分けることができる。この眼圧降下作用を有する薬剤及び／又は視神経保護作用を有する薬剤としては、例えば、アドレナリン受容体刺激剤、プロスタグランジン関連剤、炭酸脱水酵素阻害剤、アドレナリン受容体遮断剤、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム拮抗剤、Rhoキナーゼ阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、NMDA受容体遮断剤等のいずれか1つ又はいずれか2つ以上が例示され、さらに、プロスタグランジン関連剤、炭酸脱水酵素阻害剤、アドレナリン受容体遮断剤等のいずれか1つ又はいずれか2つ以上が好ましい例として挙げられる。

[0173] 本明細書において、アドレナリン受容体とは、例えば各種平滑筋の収縮や弛緩の調節に関わっていると言われている α 1Aサブタイプ、 α 1Bサブタイプ、 α 1Dサブタイプ、 α 2Aサブタイプ、 α 2Bサブタイプ、 α 2Cサブタイプ、 β 1サブタイプ、 β 2サブタイプ、 β 3サブタイプを包括する(黒瀬 等、蛋白質核酸酵素、Vol. 42、No. 3、p. 316-26. (1997))。

本明細書において、アドレナリン受容体刺激剤とは、上記の少なくとも1つのアドレナリン受容体に対してアゴニストとして作用し、各種平滑筋の調節作用を有する薬剤を意味する。各種平滑筋の調節作用としては、例えば眼圧降下作用や気管拡張作用を挙げることができる。ここでは眼圧降下作用を現すものを指すが、各アドレナリン受容体に対する選択性の度合いに応じて、例えば α 受容体を選択的に作用するのは α 刺激剤のように、さらに α 2受容体を選択的に作用するのは α 2刺激剤のように表記される場合がある。

本発明において、アドレナリン受容体刺激剤としては、例えば非選択的交感神経刺

激剤、 α 1刺激剤、又は α 2刺激剤が挙げられ、エピネフリン、ジピペフリン(米国特許第3809714号明細書)、アプラクロニジン(米国特許第4517199号明細書)、ブリモニジン(米国特許第4517199号明細書)又はこれらの生理学的に許容される塩が好ましく、塩酸エピネフリン、塩酸ジピペフリン、アプラクロニジン、酒石酸ブリモニジンが好ましい。これらはいずれか1つも好ましく、いずれか2つ以上も好ましい。

[0174] プロスタグランジン関連剤は、プロスタグランジン受容体(FP受容体;Richard, MB . et al. , Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. , 41, pp. 661-90. (2001))結合性プロスタグランジンと、代謝型プロスタグランジンとに大別することができ、その他にそれらの誘導体であるイソプロピルウノプロストン等も例示される。プロスタグランジン受容体(FP受容体)結合性プロスタグランジンは、FP受容体に結合する能力を有するプロスタグランジンであり、通常、天然に存在するプロスタグランジンやそれに構造上類似する化合物であることが多い。プロスタグランジン関連剤は、さらに眼圧降下作用を示すことが好ましく、また、緑内障に対する治療効果があることが好ましい。天然に存在するプロスタグランジンとしては、例えばプロスタグランジンF2 α 等が挙げられる。天然型プロスタグランジンに類似した構造を有するFP受容体結合性プロスタグランジンとしては、例えばラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、又はタフルプロスト等を挙げるができる。

代謝型プロスタグランジンとは、前記FP受容体結合性プロスタグランジンが生体内で代謝されて現れる化合物を意味する。

したがって、本発明において、プロスタグランジン関連剤としては、イソプロピルウノプロストン(米国特許第5627209号明細書)、ラタノプロスト(米国特許第5296504号明細書)、トラボプロスト(米国特許第5510383号明細書)、ビマトプロスト(米国特許第6403649号明細書)、タフルプロスト(日本特許公開2003-321442号明細書)、又はこれらの生理学的に許容される塩が好ましく、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、又はタフルプロストが好ましい。これらはいずれの1つも好ましく、またいずれか2つ以上も好ましい。

[0175] 本明細書において、炭酸脱水酵素阻害剤とは、炭酸脱水酵素のアイソザイムのうち、少なくともII型及び/又はIV型の酵素阻害作用を有するものを意味する。炭酸脱

水酵素阻害剤としては、例えばドルゾラミド(欧州特許出願公開第296879号明細書)、布林ゾラミド(米国特許第5378703号明細書)、アセタゾラミド(米国特許第2554816号明細書)、又はその生理学的に許容される塩が挙げられ、塩酸ドルゾラミド、塩酸布林ゾラミド、又は塩酸アセタゾラミドが好ましい。これらはいずれか1つも好ましく、またいずれか2つ以上も好ましい。

本明細書において、アドレナリン受容体とは前記の通りである。アドレナリン受容体遮断剤とは、少なくとも1つのアドレナリン受容体に対してアンタゴニストとして作用し、各種平滑筋の調節作用を有する薬剤を意味する。各種平滑筋の調節作用とは、好ましくは眼圧降下作用を発揮するものを意味するが、各アドレナリン受容体に対する選択性の度合いに応じて α 遮断剤、 β 遮断剤、又は $\alpha\beta$ 遮断剤のように表記される場合がある。アドレナリン受容体遮断剤としては、例えば α 遮断剤、 β 遮断剤、又は $\alpha\beta$ 遮断剤等が挙げられ、ブナゾシン(英国特許出願公開第1398455号明細書)、チモロール(米国特許第5354860号明細書)、カルテオロール(米国特許第3953456号明細書)、ベフノロール(米国特許第4515977号明細書)、ベタキソロール(米国特許第4252984号明細書)、ニプラジロール(特公昭60-54317号公報)、レボブノロール(米国特許5426227号明細書)、又はこれらの生理学的に許容される塩が好ましく、塩酸ブナゾシン、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、塩酸ベフノロール、塩酸ベタキソロール、又は塩酸ニプラジロールも好ましい。これらはいずれか1つも好ましく、またいずれか2つ以上も好ましい。

[0176] コリンエステラーゼ阻害剤としては、例えばデメカリウム、フィズスチグミン(米国特許第4791107号明細書)、エコチオフェート、又はその生理学的に許容される塩が挙げられ、好ましくは、硫酸フィズスチグミン等が挙げられる。これらはいずれか1つも好ましく、いずれか2つ以上も好ましい。

カルシウム拮抗剤としては、イガニジピン(米国特許第2554816号明細書)、ロメリジン(特開昭60-222472号公報)、又はそれらの生理学的に許容される塩が挙げられ、塩酸イガニジピン、又は塩酸ロメリジンも好ましい。これらはいずれか1つも好ましく、いずれか2つ以上も好ましい。

一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用

なそれらの誘導体と併用することができる他のRhoキナーゼ阻害剤としては、例えば (+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド(国際公開02/083175号パンフレット)、HA-1077(Nagumo, H. et al., Am. J. Physiol. Cell physiol. 278(1), pp. C57-65. (2000))、又はその生理学的に許容される塩または該化合物からなる医薬組成物が挙げられる。これらはいずれか1つも好ましく、いずれか2つ以上も好ましい。

[0177] 本明細書において、アンジオテンシンII受容体とは、アンジオテンシンIIが結合し、例えば血圧の調節作用などに関わるAT_{1A}、AT_{1B}、AT₂、AT₃、AT₄サブタイプを包括し、アンジオテンシンII受容体拮抗剤とは、少なくともAT₁受容体に対して、アンジオテンシンIIと拮抗する結合活性を有し、その作用を減弱させる薬剤を意味する。アンジオテンシンII受容体拮抗剤としては、例えばオルメサルタン(CS-088)(米国特許第5616599号明細書)又はその生理学的に許容される塩が挙げられ、オルメサルタンが好ましい。これらはいずれか1つも好ましく、いずれか2つ以上も好ましい。

NMDA受容体拮抗剤としては、例えばメマンチン(米国特許第4122193号明細書)又はその生理学的に許容される塩が挙げられ、塩酸メマンチンが好ましい。これらはいずれか1つも好ましく、いずれか2つ以上も好ましい。

また、上記のいずれかに記載の医薬を用いる、緑内障の治療方法及び/又は予防方法も好ましい。

[0178] 上記の医薬を例えば点眼剤として使用する場合には、1回量1ないし10滴、好ましくは1又は2滴(1滴の量は約20から50 μ Lである)を1日1ないし6回程度投与することができる。

例えば投与対象がヒトである場合、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体の1重量部に対し、併用薬剤は、通常0.001ないし1000重量部用いることが好ましい。さらに詳細に説明す

ると、併用薬剤の使用量の下限としては、特に本発明の効果を示す限り特に限定されないが、上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、或いはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体の1重量部に対し、例えば併用薬剤は、0.00001重量部以上、好ましくは0.0001重量部以上、より好ましくは0.001重量部以上、さらに好ましくは0.01重量部以上がそれぞれ挙げられる。また併用薬剤の使用量の上限は特に限定されることはないが、通常1000重量部以下、好ましくは500重量部以下、さらに好ましくは250重量部以下、又は100重量部以下がそれぞれ挙げられる。

実施例

[0179] 以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

薄層クロマトグラフィー(TLC)は、Precoated silicagel 60 F254(MERCK社製)を使用した。クロロホルム:メタノール(100:1~4:1)又はn-ヘキサン:酢酸エチル(100:1~1:10)により展開後、UV(254nm)照射、ニンヒドリン、又はリンモリブデン酸による呈色により確認した。有機溶媒の乾燥には、無水硫酸マグネシウムあるいは無水硫酸ナトリウムを使用した。フラッシュカラムクロマトグラフィーはsilica gel 60N(球状・中性、40~100 μ m; 関東化学社製)を使用した。分取薄層クロマトグラフィー(PTLC)は、Precoated silica gel 60 F254 20 \times 20cm 2mm(MERCK社製)を使用した。核磁気共鳴スペクトル(NMR)の測定には、Gemini-300(FT-NMR, Varian社)又はAL-300(FT-NMR, JEOL社製)を用いて測定した。溶媒は特に記載しない限り、重クロロホルムを用い、化学シフトはテトラメチルシラン(TMS)を内部標準として用い、 δ (ppm)で、また結合定数はJ(Hz)で示した。マススペクトル(MS)は液体クロマトグラフ質量分析スペクトル(LC-MS)にて測定した。質量分析装置としてPlatform-LC型質量分析装置[マイクロマス(Micromass)社製]を用いエレクトロスプレー(ESI)法により測定した。液体クロマト装置はギルソン(GILSON)社製の装置を使用した。分離カラムはMightysil RP-18 GP50-4.6(関東化学社製)を用いた。溶出は一般には、流速2ml/分、溶媒としてA液=水[0.1%(v/v)酢酸含有]、B液=アセトニトリル[0.1%(v/v)酢酸含有]を用い、0分から5分までB液を5~100%(v/v)直線グラジエントの条件で行った。

[0180] 参考例1:4-フルオロイソキノリン

n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.58M;60.1ml;関東化学社製)にテトラヒドロフラン(345ml)を加え、ドライアイス-アセトン浴で十分冷却した。4-ブロモイソキノリン(9.0g;東京化成社製)のテトラヒドロフラン(65ml)溶液を、反応液の温度が-65°Cを超えないように約1時間かけて滴下した。同温度で30分攪拌した後、N-フルオロベンゼンスルホンイミド(30g;東京化成社製)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を、反応液の温度が-65°Cを超えないように約1時間かけて滴下した。続いて、同温度で1時間攪拌した後、冷却浴をはずして、室温まで徐々に昇温した。反応液に飽和重曹水(300ml)と酢酸エチル(300ml)を加え、室温で12時間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで3回(各200ml)抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(500ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣にクロロホルム(250ml)を加え、不溶物を濾別した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製することにより、標記化合物(3.6g)を得た。

MS (m/z): 148 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.26-7.71 (1H, m), 7.75-7.82 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J=1.2Hz, J=8.4Hz), 8.10 (1H, d, J=8.4Hz), 8.38 (1H, s), 9.08 (1H, s)

[0181] 参考例2:4-フルオロ-5-ニトロイソキノリン

参考例1で取得した4-フルオロイソキノリン(3.6g)を濃硫酸(20ml)に溶解し、-5°Cで冷却下、硝酸カリウム(3.25g;和光純薬社製)の濃硫酸(28ml)溶液を、反応液の温度が5°Cを超えないように滴下した。0°Cで1時間攪拌し、反応液を氷水にあげ、28%アンモニア水で中和(pH8)し、酢酸エチルで3回(各150ml)抽出した。合わせた有機層を飽和重曹水(300ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製することにより、標記化合物(2.2g)を得た。

[0182] 参考例3:5-アミノ-4-フルオロイソキノリン

参考例2で取得した4-フルオロ-5-ニトロイソキノリン(2.2g)に濃塩酸(40ml)

を加え、0°Cで塩化第一スズ二水和物(13g;和光純薬社製)を加え、12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣を5規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで4回(各50ml)抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水(200ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで洗浄した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=15:1)で精製することにより、標記化合物(1.45g)を得た。

MS (m/z): 163 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 6.85 (1H, dd, J=1.2Hz, J=7.5Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.42 (1H, t, J=7.8Hz), 8.19 (1H, d, J=5.1Hz), 8.91 (1H, s)

[0183] 参考例4: 4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド

参考例3で取得した5-アミノ-4-フルオロイソキノリンから、公知の方法(特許第2763791号公報)に準じて標記化合物を得た。

参考例5: 4-クロロ-5-ニトロイソキノリン

公知の文献(Vaughan他、J. Org. Chem., 1961, 26, 468)に記載の方法に従って取得した4-クロロイソキノリンから、参考例2に記載した方法に準じて標記化合物を得た。

MS (m/z): 209 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (1H, t, J=7.8Hz), 7.94 (1H, dd, J=1.2Hz, J=7.8Hz), 8.22 (1H, dd, J=1.2Hz, J=7.8Hz), 8.71 (1H, s), 9.26 (1H, s)

参考例6: 5-アミノ-4-クロロイソキノリン

参考例5で取得した4-クロロ-5-ニトロイソキノリンから、参考例2に記載した方法に準じて標記化合物を得た。

MS (m/z): 179 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 6.89 (1H, dd, J=1.3Hz, J=7.4Hz), 7.25-7.44 (2H, m), 8.32 (1H, s), 8.96 (1H, s)

参考例7: 4-クロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド

参考例6で取得した5-アミノ-4-クロロイソキノリンから、特許第2763791号公報に記載の方法に準じて標記化合物を得た。

[0184] 実施例1: (R/S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例1-1の工程Aと同様に合成することができる(R/S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体1)を使用し、その後同様に工程Bに付すことにより標記化合物を得ることができる。

[0185] 実施例1-1: (S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体1a)

公知の方法(特許第2763791号公報に記載)に従って調製した4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリド(0.50g)、及び(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(0.33g;東京化成社製)の塩化メチレン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(0.68ml;和光純薬社製)を0°Cで加え、同温度で30分攪拌した後、室温でさらに5時間攪拌した。反応液を飽和食塩水(10ml)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、標記化合物を得た(0.62g)。

MS (m/z): 456 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 1.96-2.06 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 3.36-3.41 (1H, m), 3.52-3.56 (1H, m), 3.62-3.71 (2H, m), 4.36 (1H, m), 4.82 (1H, m), 7.70 (1H, t, J=7.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.41 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 9.01 (1H, s), 9.22 (1H, s)

[0186] 工程B

(S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

上記の工程Aで調製した中間体1a(120mg)に10%塩化水素-メタノール(2ml;東京化成社製)を加え、室温で12時間攪拌した。減圧下で溶媒を濃縮し、得られた固体をろ取することにより、標記化合物を塩酸塩(84mg)として得た。

MS (m/z): 356 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.15-2.25 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 7.90 (1H, t, J=7.8Hz), 8.42 (1H, d, J=7.8Hz), 8.52 (1H, d, J=8.1Hz), 8.96 (1H, s), 9.45 (1H, s)

[0187] 実施例1-2: (R)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例1-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(東京化成社製)を使用し、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体1b)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 356 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.15-2.25 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 7.90 (1H, t, J=7.8Hz), 8.42 (1H, d, J=7.8Hz), 8.52 (1H, d, J=8.1Hz), 8.96 (1H, s), 9.45 (1H, s)

[0188] 実施例2: (R/S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン

4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリド及び3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(アスタテック社製)から、実施例1-1の工程Aに記載の方法に準じて、(R/S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン(中間体2)を調製し、その後同様に実施例1-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0189] 実施例2-1: (S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリ

ジン

実施例1-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(アスタテック社製)を使用し、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン(中間体2a)を調製し、その後同様に実施例1-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0190] 実施例2-2: (R)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン

実施例1-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(アスタテック社製)を使用し、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン(中間体2b)を調製し、その後同様に実施例1-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0191] 実施例3: 3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)アゼチジン

4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリド及び3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アゼチジン(アスタテック社製)から、実施例1-1の工程A及び工程Bに記載の方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0192] 実施例4: (R/S)-3-(2-フリルメチル)アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例4-1において、(S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩の代わりに(R/S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩を使用することにより、標記化合物を得ることができる。

[0193] 実施例4-1: (S)-3-(2-フリルメチル)アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例1-1で取得した、(S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩(172mg)の1, 2-ジクロロエタン(10ml)懸濁液に、トリエチルアミン(0.28ml、和光純薬社製)、次いでフルフラール(42mg、アルドリッチ

社製)を加え、室温で30分攪拌した後、水素化トリ酢酸ホウ素ナトリウム(170mg、アルドリッチ社製)を加え、室温でさらに30時間攪拌した。反応混合物に、飽和重曹水(15ml)を加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムで3回(各10ml)抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)で精製することにより、標記化合物を得た(52mg)。

MS (m/z): 436 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.29–2.55 (2H, m), 3.47–3.73 (3H, m), 3.79–3.85 (1H, m), 3.98–4.08 (1H, m), 4.32 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=1.8, J=3.3$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.90 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.95 (1H, s), 9.46 (1H, s)

[0194] 実施例4-2: (R)-3-(2-フリルメチル)アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例4-1において、(S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩の代わりに(R)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩を使用することにより、標記化合物を得ることができる。

[0195] 実施例5: (R/S)-3-(アリルアミノ)-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例5-1において、(S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩の代わりに3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩を使用することにより、標記化合物を得ることができる。

[0196] 実施例5-1: (S)-3-(アリルアミノ)-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例1-1で取得した、(S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩及び炭酸カリウムのN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液に、アリルブロミド(東京化成社製)を加えて反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフ

ィーで精製することにより、標記化合物を得ることができる。

実施例5-2: (R)-3-(アリルアミノ)-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例5-1において、(S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩の代わりに(R)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩を使用することにより、標記化合物を得ることができる。

[0197] 実施例6: (R/S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-1-メトキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体1を使用することにより、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(2-オキシ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体3)を取得し、続いて工程Bに付すことにより3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ブロモ-1-メトキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体4)を取得し、続いて工程Cに付すことにより標記化合物を得ることができる。

[0198] 実施例6-1: (S)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-1-メトキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(2-オキシ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体3a)

実施例1-1の工程Aで取得した中間体1a(455mg)及び酢酸ナトリウム(164mg)の塩化メチレン(20ml)懸濁液を氷浴で冷却し、3-クロロ過安息香酸(70%)(493mg;東京化成社製)を数回に分けて加え、同温度で30分攪拌した。室温でさらに15時間攪拌した後、飽和重曹水(25ml)を加え、有機層を分離し、飽和食塩水(20ml)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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:メタノール=10:1)で精製することにより、標記化合物(312mg)を得た。

MS (m/z): 472 (MH⁺)

[0199] 工程B

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ブロモ-1-メキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体4a)

上記の工程Aで取得した中間体3a(236mg)のメタノール(3.5ml)溶液を氷浴で冷却し、クロロギ酸メチル(0.08ml;東京化成社製)、続いてトリエチルアミン(0.18ml;和光純薬社製)を滴下した。室温で3時間攪拌した後、反応液を再び氷浴で冷却し、トリエチルアミン(0.18ml)、次いでクロロギ酸メチル(0.08ml)を加え、室温で12時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣に飽和重曹水(10ml)及び塩化メチレン(10ml)を加え、有機層を分離した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、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:メタノール=20:1)で精製することにより、標記化合物を得た(120mg)。

MS(m/z):486(MH⁺)

工程C

(S)-3-アミノ-1-(1-メキシ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

上記の工程Bで取得した中間体4aから、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

実施例6-2:(R)-3-アミノ-1-(4-ブロモ-1-メキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1において、中間体1aの代わりに中間体1bを用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0200] 実施例7:(R/S)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例7-1において、中間体4aの代わりに中間体4を使用することにより、標記化合物を得ることができる。

[0201] 実施例7-1:(S)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-ブロモ-5-イソキノリンス

ルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Bで取得した中間体4a(25mg)に、10%塩化水素-メタノール(10ml)を加え、50°Cで50時間攪拌した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物を塩酸塩(13mg)として得た。

MS (m/z): 372 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.05-2.17 (1H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 3.37-3.51 (2H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.69 (1H, t, J=7.9Hz), 8.18 (1H, dd, J=1.1, 7.9Hz), 8.56 (1H, dd, J=1.1, 7.9Hz)

[0202] 実施例7-2: (R)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体1bを用い、その後同様に実施例6-1の工程Bに付し、続いて実施例7-1の方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0203] 実施例8: (R/S)-3-アミノ-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例1-1において、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりにW O09728130号公報に記載の方法に従って取得した4-メチル-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(東京化成社製)を使用することにより、(R/S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体5)を調製し、その後実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0204] 実施例8-1: (S)-3-アミノ-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-メチル-5-イソキノリンスル

ホニル)ピロリジン(中間体5a)

実施例1-1において、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4-メチル-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用することにより、標記化合物を得た。

MS (m/z) : 392 (MH⁺)

[0205] 工程B

(S)-3-アミノ-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

上記の工程Aで取得した中間体5aから、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z) : 292 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) : 2.17-2.28 (1H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.56-3.64 (2H, m), 3.72-3.87 (2H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 7.97 (1H, t, J=7.8Hz), 8.45 (1H, d, J=7.8Hz), 8.64 (1H, d, J=7.8Hz), 8.67 (1H, s), 9.64 (1H, s)

[0206] 実施例8-2: (R)-3-アミノ-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例1-1において、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4-メチル-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用することにより、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体5b)を調製し、その後実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0207] 実施例9: (R/S)-3-アミノ-1-(4-ビニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例9-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体1を用いることにより3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ビニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体6)を調製し、その後同様に工程Bに付すことにより、標記化合物を

塩酸塩として得ることができる。

[0208] 実施例9-1: (S)-3-アミノ-1-(4-ビニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ビニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体6a)

実施例1-1の工程Aで取得した中間体1a(250mg)、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルフェノール(0.5mg;東京化成社製)、及びトリ(n-ブチル)ビニルスズ(0.25ml;東京化成社製)のトルエン(8ml)溶液に、窒素ガス雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(13mg;関東化学社製)を加え、12時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、標記化合物を得た(195mg)。

MS (m/z): 404 (MH⁺)

[0209] 工程B

(S)-3-アミノ-1-(4-ビニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

上記の工程Aで取得した中間体6aから、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 304 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.09-2.20(1H, m), 2.34-2.45(1H, m), 3.41-3.53(2H, m), 3.62-3.75(2H, m), 3.95-4.03(1H, m), 5.43(1H, AB_q, J=1.2, 10.8Hz), 5.69(1H, AB_q, J=1.2, 17.0Hz), 7.84(1H, AB_q, J=10.8, 17.0Hz), 7.89(1H, t, J=7.8Hz), 8.55(1H, d, J=7.8Hz), 8.71(1H, s), 9.51(1H, s)

[0210] 実施例9-2: (R)-3-アミノ-1-(4-ビニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例9-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体1bを用いることにより(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-ビニル-5-イソキノリンスル

ホニル)ピロリジン(中間体6b)を調製し、その後同様に工程Bに付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0211] 実施例10: (R/S)-3-アミノ-1-(4-エチニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例10-1において、中間体1aの代わりに中間体1を用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0212] 実施例10-1: (S)-3-アミノ-1-(4-エチニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[4-(2-トリメチルシリル)エチニル-5-イソキノリンスルホニル]ピロリジン(中間体7a)

実施例1-1の工程Aで取得した中間体1a(160mg)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)(31mg、東京化成社製)、トリ(tert-ブチル)ホスホニウムテトラフルオロボレート(49mg;アルドリッチ社製)、ヨウ化銅(9mg、和光純薬社製)の1,4-ジオキサン(2ml)懸濁液に、窒素ガス雰囲気下、トリメチルシリルアセチレン(0.146ml;東京化成社製)及びジイソプロピルアミン(0.148ml;和光純薬社製)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(20ml)を加え、シリカゲルでろ過した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、標記化合物を得た(98mg)。

MS (m/z): 474 (MH⁺)

[0213] 工程B

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[4-エチニル-5-イソキノリンスルホニル]ピロリジン(中間体8a)

上記の工程Aで取得した中間体7a(92mg)のメタノール(2ml)溶液に、炭酸カリウム(2.7mg)を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣に塩化メチレン(2ml)及び水(2ml)を加え、有機層を分離した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、標記化合物を得た(74mg)。

MS (m/z) : 402 (MH⁺)

[0214] 工程C

(S)-3-アミノ-1-(4-エチニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

上記の工程Bで取得した中間体8aから、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩(50mg)として得た。

MS (m/z) : 302 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) : 2.11-2.22 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 3.63-3.79 (2H, m), 3.93-4.10 (1H, m), 4.59 (1H, s), 7.89 (1H, t, J=7.8Hz), 8.40 (1H, d, J=7.8Hz), 8.51 (1H, d, J=7.8Hz), 8.87 (1H, s), 9.50 (1H, s)

[0215] 実施例10-2: (R)-3-アミノ-1-(4-エチニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例10-1において、中間体1aの代わりに中間体1bを用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0216] 実施例11: (R/S)-3-アミノ-1-(4-シクロプロピル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例11-1において、中間体1aの代わりに中間体1を用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0217] 実施例11-1: (S)-3-アミノ-1-(4-シクロプロピル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-シクロプロピル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体9a)

実施例1-1の工程Aで取得した中間体1a(200mg)、シクロプロピルボロン酸(57mg;アルドリッチ社製)、無水リン酸カリウム(372mg、アルドリッチ社製)、及びトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート(33mg;アルドリッチ社製)のトルエン(2ml)懸濁液に、酢酸パラジウム(10mg;和光純薬社製)を加え、窒素ガス雰囲気下

、80°Cで14時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル(5ml)を加え、不溶物をセライトでろ過した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、標記化合物を得た(53mg)。

MS (m/z): 418 (MH⁺)

[0218] 工程B

(S)-3-アミノ-1-(4-シクロプロピル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

上記の工程Aで取得した中間体9aから、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩(38mg)として得た。

MS (m/z): 318 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 0.86-0.92 (2H, m), 1.07-1.16 (2H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.41-2.51 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.37-3.60 (2H, m), 3.68-3.80 (2H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 7.91 (1H, t, J=7.8Hz), 8.39 (1H, d, J=7.8Hz), 8.49 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=7.8Hz), 9.50 (1H, s)

[0219] 実施例11-2: (R)-3-アミノ-1-(4-シクロプロピル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例11-1において、中間体1aの代わりに中間体1bを用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0220] 実施例12: (R/S)-3-アミノ-1-(4-アミノ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例12-1において、中間体1aの代わりに中間体1を用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0221] 実施例12-1: (S)-3-アミノ-1-(4-アミノ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニル

アミノ)−5−イソキノリンスルホニル]ピロリジン(中間体10a)

実施例1−1の工程Aで取得した中間体1a(137mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(55mg、アルドリッチ社製)、(±)−2, 2′−ビス(ジフェニルホスフィノ)−1, 1′−ビナフチル(37mg、アルドリッチ社製)、カルバミン酸 tert−ブチル(70mg、アルドリッチ社製)、及び炭酸セシウム(196mg、アルドリッチ社製)のトルエン(5ml)懸濁液を100°Cで15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル(5ml)を加え、不溶物をセライトでろ過した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n−ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、標記化合物を得た(48mg)。

[0222] 工程B

(S)−3−アミノ−1−(4−アミノ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン

上記の工程Aで取得した中間体10aから、実施例1−1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩(36mg)として得た。

MS (m/z): 293 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.06−2.17(1H, m), 2.31−2.43(1H, m), 3.45−3.76(6H, m), 3.94−4.02(1H, m), 7.90(1H, t, J=7.8Hz), 8.16(1H, s), 8.40(1H, d, J=7.8Hz), 8.49(1H, d, J=7.8Hz), 8.93(1H, s)

[0223] 実施例12−2: (R)−3−アミノ−1−(4−アミノ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例12−1において、中間体1aの代わりに中間体1bを用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0224] 実施例13: (R/S)−3−アミノ−1−(4−シアノ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例13−1において、中間体1aの代わりに中間体1を用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0225] 実施例13−1: (S)−3−アミノ−1−(4−シアノ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリ

ジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-シアノ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体11a)

実施例1-1の工程Aで取得した中間体1aから、公知の文献(Weissman S. A. 他, J. Org. Chem., 2005, 70, 1508)に記載の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0226] 工程B

上記の工程Aで取得した中間体11aから、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 303 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.01-2.12 (1H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 3.40-3.78 (4H, m), 3.92-3.98 (1H, m), 8.04 (1H, t, J=7.8Hz), 8.60 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.68 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 9.23 (1H, s), 9.80 (1H, s)

[0227] 実施例13-2: (R)-3-アミノ-1-(4-シアノ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例13-1において、中間体1aの代わりに中間体1bを用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0228] 実施例14: (R/S)-3-アミノ-1-(4-フェニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例14-1において、中間体1aの代わりに中間体1を用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0229] 実施例14-1: (S)-3-アミノ-1-(4-フェニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[4-フェニル-5-イソキノリンスルホニル]ピロリジン(中間体12a)

実施例1-1の工程Aで取得した中間体1a(228mg)に、フェニルボロン酸(122mg、アルドリッチ社製)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(116mg)、1,2-ジメトキシエタン(5ml)及び2規定炭酸ナトリウム水溶液(2ml)を加え、窒素ガス雰囲気下、5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水(25ml)を加え、酢酸エチルで3回(各20ml)抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、標記化合物を得た(158mg)。

MS (m/z): 454 (MH⁺)

[0230] 工程B

(S)-3-アミノ-1-(4-フェニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

上記の工程Aで取得した中間体12aから、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。MS (m/z): 354 (MH⁺)

実施例14-2: (R)-3-アミノ-1-(4-フェニル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例14-1において、中間体1aの代わりに中間体1bを用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0231] 実施例15: (R/S)-3-アミノ-1-(4-メトキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例15-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体1を用いることにより(R/S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-メトキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体13)を調製し、その後同様に実施例15-1の工程Bに付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0232] 実施例15-1: (S)-3-アミノ-1-(4-メトキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-メトキシ-5-イソキノリンス

ルホニル)ピロリジン(中間体13a)

実施例1-1の工程Aで取得した中間体1a(337mg)のメタノール(2.7ml)-ピロリジン(2.7ml)溶液に、28%ナトリウムメチラートメタノール溶液(847mg)、次いでヨウ化銅(70mg)を加え、65°Cで30時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(30ml)及び酢酸エチル(30ml)を加え、不溶物をセライトでろ過した。ろ液の有機層を分離し、水層を酢酸エチルで3回(各20ml)抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で3回(各30ml)洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(クロロホルム:メタノール=30:1)で精製することにより、標記化合物を得た(98mg)。

MS (m/z): 408 (MH⁺)

[0233] 工程B

(S)-3-アミノ-1-(4-メトキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

上記の工程Aで取得した中間体13aから、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 308 (MH⁺)

実施例15-2: (R)-3-アミノ-1-(4-メトキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例15-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体1bを用いることにより(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-メトキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体13b)を調製し、その後同様に実施例15-1の工程Bに付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0234] 実施例16: (R/S)-3-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例16-1において、中間体13aの代わりに中間体13を用いることにより、標記化合物を臭化水素酸塩として得ることができる。

実施例16-1: (S)-3-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

30%臭化水素/酢酸に、実施例15-1の工程Aで取得した中間体13aを加えて

反応させることにより、標記化合物を臭化水素酸塩として得ることができる。

実施例16-2: (R)-3-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例16-1において、中間体13aの代わりに中間体13bを用いることにより、標記化合物を臭化水素酸塩として得ることができる。

[0235] 実施例17: (R/S)-3-アミノ-1-[4-(1-ブチルチオ)-5-イソキノリンスルホニル]ピロリジン

実施例17-1において、中間体1aの代わりに中間体1を用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0236] 実施例17-1: (S)-3-アミノ-1-[4-(1-ブチルチオ)-5-イソキノリンスルホニル]ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[4-(1-ブチルチオ)-5-イソキノリンスルホニル]ピロリジン(中間体14a)

実施例1-1の工程Aで取得した中間体1aから、公知の文献(Itoh他、Org. Lett., 2004, 6, 4587)に記載の方法に準じて、標記化合物を得ることができる。

工程B

上記の工程Aで取得できる中間体14aから、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

実施例17-2: (R)-3-アミノ-1-[4-(1-ブチルチオ)-5-イソキノリンスルホニル]ピロリジン

実施例17-1において、中間体1aの代わりに中間体1bを用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0237] 実施例18: (R/S)-3-アミノ-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例18-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用し、3-(tert

ーブトキシカルボニルアミノ)−1−(4−フルオロ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体15)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0238] 実施例18−1: (S)−3−アミノ−1−(4−フルオロ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)−3−(tert−ブトキシカルボニルアミノ)−1−(4−フルオロ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体15a)

実施例1−1の工程Aにおいて、4−ブromo−5−イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに、参考例4で取得した4−フルオロ−5−イソキノリンスルホニルクロリド(147 mg)を使用し、(S)−3−(tert−ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(134mg)と反応させることにより、標記化合物を得た(190mg)。

MS (m/z): 396 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1. 42(9H, s), 1. 88−1. 99(1H, m), 2. 19−2. 30(1H, m), 3. 34−3. 39(1H, m), 3. 46−3. 70(3H, m), 4. 22−4. 32(1H, m), 7. 73(1H, t, J=7. 8Hz), 8. 25(1H, ddd, J=1. 2, 1. 9, 7. 8Hz), 8. 54(1H, dd, J=1. 2, 7. 8Hz), 8. 57(1H, d, J=4. 5Hz), 9. 16(1H, s)

[0239] 工程B

(S)−3−アミノ−1−(4−フルオロ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例1−1の工程Bにおいて、中間体15a(158mg)から標記化合物を塩酸塩(106mg)として得た。

MS (m/z): 296 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2. 12−2. 23(1H, m), 2. 34−2. 45(1H, m), 3. 49−3. 58(2H, m), 3. 64−3. 72(1H, m), 3. 77−3. 83(1H, m), 3. 95−4. 03(1H, m), 7. 93(1H, t, J=7. 8Hz), 8. 46(1H, d, J=7. 8Hz), 8. 58(1H, d, J=7. 8Hz), 8. 72(1H, d, J=4. 8Hz), 9. 41(1H, s)

[0240] 実施例18−2: (R)−3−アミノ−1−(4−フルオロ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例18-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用し、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体15b)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0241] 実施例19: (R/S)-3-アミノ-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例19-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用し、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体16)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0242] 実施例19-1: (S)-3-アミノ-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体16a)

実施例1-1の工程Aにおいて、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに、参考例7で取得した4-クロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド(157mg)を使用し、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(134mg)と反応させることにより、標記化合物を得た(198mg)。

MS (m/z): 412 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 1.97-2.05 (1H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 3.36-3.41 (1H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.78 (1H, m), 7.71 (1H, t, J=7.8Hz), 8.22 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.78 (1H, s), 9.19 (1H, s)

[0243] 工程B

(S)-3-アミノ-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例1-1の工程Bにおいて、中間体16a(165mg)から標記化合物を塩酸塩(148mg)として得た。

MS (m/z): 312 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.13-2.21 (1H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 7.90 (1H, t, J=7.8Hz), 8.37 (1H, d, J=7.8Hz), 8.54 (1H, d, J=7.8Hz), 8.78 (1H, s), 9.44 (1H, s)

[0244] 実施例19-2: (R)-3-アミノ-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例19-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用し、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体16b)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 312 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.13-2.21 (1H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 7.90 (1H, t, J=7.8Hz), 8.37 (1H, d, J=7.8Hz), 8.54 (1H, d, J=7.8Hz), 8.78 (1H, s), 9.44 (1H, s)

[0245] 実施例20: (R/S)-3-アミノ-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン

実施例20-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンを使用し、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン(中間体17)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0246] 実施例20-1: (S)-3-アミノ-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピ

ペリジン

4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド(172mg)及び3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(168mg)から、実施例1-1の工程Aに記載の方法に準じて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン(中間体17a)を調製し、その後同様に実施例1-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た(156mg)。

MS (m/z): 310 (MH⁺)

[0247] 実施例20-2: (R)-3-アミノ-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン

実施例20-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンの代わりに(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンを使用し、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン(中間体17b)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0248] 実施例21: (R/S)-3-アミノ-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン

実施例21-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンを使用し、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン(中間体18)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0249] 実施例21-1: (S)-3-アミノ-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン

4-クロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド(183mg)及び(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(168mg)から、実施例1-1の工程Aに記載の方法に準じて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン(中間体18a)を調製し、その後同様に実施例1-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た(164mg)。

MS (m/z) : 326 (MH⁺)

[0250] 実施例21-2: (R)-3-アミノ-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン

実施例21-1の工程Aにおいて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンの代わりに(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンを使用し、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン(中間体18b)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z) : 326 (MH⁺)

[0251] 実施例22: (R/S)-3-アミノ-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン

実施例1-1において、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4-メチル-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンを使用することにより、(R/S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジンを調製し、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0252] 実施例22-1: (S)-3-アミノ-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン

実施例1-1において、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4-メチル-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンを使用することにより、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジンを調製し、その後実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z) : 306 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm): 1.55–2.20 (4H, m), 3.04 (3H, s), 3.16–3.36 (3H, m), 3.65–3.71 (1H, m), 3.93–3.99 (1H, m), 7.97 (1H, d d, $J=6.6\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.51 (3H, br. s), 8.65 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.69 (1H, s), 9.67 (1H, s)

[0253] 実施例22-2: (R)-3-アミノ-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジン

実施例1-1において、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに実施例8-1の工程Aで取得した4-メチル-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンを使用することにより、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピペリジンを調製し、その後実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 306 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm): 1.55–2.20 (4H, m), 3.04 (3H, s), 3.16–3.36 (3H, m), 3.65–3.71 (1H, m), 3.93–3.99 (1H, m), 7.97 (1H, d d, $J=6.6\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.51 (3H, br. s), 8.65 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.69 (1H, s), 9.67 (1H, s)

[0254] 実施例23: (R/S)-3-アミノ-1-(4-エチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例23-1において、中間体6aの代わりに中間体6を用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0255] 実施例23-1: (S)-3-アミノ-1-(4-エチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-エチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体19a)

実施例9-1の工程Aで取得した中間体6a(120mg)のエタノール(2ml)溶液に、

10%パラジウム活性炭(90mg;和光純薬社製)を加え、水素ガス雰囲気下、室温で72時間攪拌した。窒素ガスで置換した後、不溶物をセライトでろ過した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、標記化合物を得た(195mg)。

MS (m/z): 406 (MH⁺)

工程B

(S)-3-アミノ-1-(4-エチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

上記の工程Aで取得した中間体19aから、実施例1-1の工程Bに記載した方法に従って、保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 406 (MH⁺)

実施例23-2: (R)-3-アミノ-1-(4-エチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例23-1において、中間体6aの代わりに中間体6bを用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0256] 実施例24: (R/S)-3-アミノ-1-[4-(4-イソオキサゾリル)-5-イソキノリンスルホニル]ピロリジン

実施例24-1において、中間体1aの代わりに中間体1を用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

実施例24-1: (S)-3-アミノ-1-[4-(4-イソオキサゾリル)-5-イソキノリンスルホニル]ピロリジン

実施例14-1において、フェニルボロン酸の代わりに4-イソオキサゾールボロン酸ピナコールエステル(フロンティア社製)を用いることにより、中間体1aから標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 345 (MH⁺)

実施例24-2: (R)-3-アミノ-1-[4-(4-イソオキサゾリル)-5-イソキノリンスルホニル]ピロリジン

実施例24-1において、中間体1aの代わりに中間体1bを用いることにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0257] 実施例25: (R/S)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体5を用い、その後同様に工程Bに付し、続いて実施例7-1に記載した方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0258] 実施例25-1: (S)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体5aを用い、その後同様に工程Bに付し、続いて実施例7-1に記載した方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 308 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.13-2.24 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 2.56 (3H, s), 3.46-3.57 (2H, m), 3.65-3.79 (2H, m), 4.00-4.07 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.62 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.13 (1H, dd, J=1.5, 7.8 Hz), 8.60 (1H, dd, J=1.5, 7.8 Hz)

[0259] 実施例25-2: (R)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体5bを用い、その後同様に工程Bに付し、続いて実施例7-1に記載した方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0260] 実施例26: 3-アミノ-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)アゼチジン

実施例1-1において、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4-メチル-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの代わりに(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アゼチジン(アスタテック社製)を使用することにより、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)アゼチジンを調製し、続いて実施例1-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 278 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm): 3.02 (1H, s), 4.10–4.80 (5H, m), 7.93 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 8.61 (1H, dd, $J=0.9\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$), 8.65 (1H, s), 8.80 (3H, br. s), 8.97 (1H, dd, $J=0.9\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$), 9.55 (1H, s)

[0261] 実施例27: (R)–3–(メチルアミノ)–1–(4–メチル–5–イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例5–1において、(S)–3–アミノ–1–(4–ブromo–5–イソキノリンスルホニル)ピロリジンの塩酸塩の代わりに実施例8–2で得られる化合物の塩酸塩を使用し、アシルブロミドの代わりにヨウ化メチル(東京化成社製)を用いることにより、標記化合物を得ることができる。

[0262] 実施例28: (R/S)–3–アミノ–1–[4–(2–ヒドロキシメチル)エチニル–5–イソキノリンスルホニル]ピロリジン

実施例10–1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体1、トリメチルシリルアセチレンの代わりに2–プロピン–1–オール(東京化成社製)を用い、続いて実施例1–1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0263] 実施例28–1: (S)–3–アミノ–1–[4–(2–ヒドロキシメチル)エチニル–5–イソキノリンスルホニル]ピロリジン

実施例10–1の工程Aにおいて、トリメチルシリルアセチレンの代わりに2–プロピン–1–オールを用い、続いて実施例1–1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 332 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm): 2.11–2.22 (1H, m), 2.38–2.49 (1H, m), 3.45–3.57 (2H, m), 3.65–3.81 (2H, m), 3.95–4.06 (1H, m), 4.39 (2H, s), 7.84–7.89 (1H, m), 8.31–8.33 (1H, m), 8.48–8.51 (1H, m), 8.78 (1H, s), 9.45 (1H, s)

[0264] 実施例28–2: (R)–3–アミノ–1–[4–(2–ヒドロキシメチル)エチニル–5–イソキノリンスルホニル]ピロリジン

実施例10–1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体1b、トリメチルシリルアセチレンの代わりに2–プロピン–1–オールを用い、続いて実施例1–1の工程B

を付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

- [0265] 実施例29: (R/S)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体15を用い、その後同様に工程Bに付し、続いて実施例7-1に記載した方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

- [0266] 実施例29-1: (S)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体15aを用い、その後同様に工程Bに付し、続いて実施例7-1に記載した方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 312 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.02-2.12 (1H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 3.37-3.51 (2H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8.1Hz), 7.72 (1H, t, J=7.8Hz), 8.25 (1H, dd, J=1.2, 7.8Hz), 8.54 (1H, ddd, J=1.2, 2.3, 7.8Hz)

- [0267] 実施例29-2: (R)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体15bを用い、その後同様に工程Bに付し、続いて実施例7-1に記載した方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

- [0268] 実施例30: (R/S)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体16を用い、その後同様に工程Bに付し、続いて実施例7-1に記載した方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

- [0269] 実施例30-1: (S)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体16aを用い、その後同様に工程Bに付し、続いて実施例7-1に記載した方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z) : 328 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) : 2.09-2.19 (1H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 3.42-3.53 (2H, m), 3.61-3.74 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.71 (1H, t, J=7.9Hz), 8.20 (1H, dt, J=1.2, 7.9Hz), 8.57 (1H, dd, J=1.2, 7.9Hz)

[0270] 実施例30-2: (R)-3-アミノ-1-(1-ヒドロキシ-4-クロロ-5-イソキノリンホルボニル)ピロリジン

実施例6-1の工程Aにおいて、中間体1aの代わりに中間体16bを用い、その後同様に工程Bに付し、続いて実施例7-1に記載した方法に準じて、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0271] <実施例1-6、1-7、1-11~1-14、1-18~1-19、1-30、1-33、1-38、8-4~8-9、8-12、8-13、8-16、8-18、8-21、8-26~8-34、8-36、10-7、10-14、10-29、10-31、18-7、18-8、18-14、18-16、18-21、18-31、19-4、19-7、19-8、19-12、19-14、19-17、19-21、19-31、19-33、19-36、及び19-40>

実施例4又は実施例5の方法に準じて、実施例1-6、1-7、1-11~1-14、1-18~1-19、1-30、1-33、1-38、8-4~8-9、8-12、8-13、8-16、8-18、8-21、8-26~8-34、8-36、10-7、10-14、10-29、10-31、18-7、18-8、18-14、18-16、18-21、18-31、19-4、19-7、19-8、19-12、19-14、19-17、19-21、19-31、19-33、19-36、及び19-40の化合物の合成を行った。

実施例1-6、1-7、1-11~1-14、1-18~1-19、1-30、1-33、1-38、8-4~8-9、8-12、8-13、8-16、8-18、8-21、8-26~8-34、8-36、10-7、10-14、10-29、10-31、18-7、18-8、18-14、18-16、18-21、18-31、19-4、19-7、19-8、19-12、19-14、19-17、19-21、19-31、19-33、19-36、及び19-40の化合物の合成を行った。

1、19-33、19-36、及び19-40の詳細については表1-1に示した。

[0272] <実施例1-4、1-5、1-8~1-10、1-15~1-17、1-20~1-29、1-31、1-32、1-34~1-37、2-4~2-40、8-10、8-11、8-14、8-15、8-17、8-19、8-20、8-22~8-25、8-35、8-37~8-78、9-4~9-78、10-4~10-6、10-8~10-13、10-15~10-28、10-30、10-32~10-78、18-4~18-6、18-9~18-13、18-15、18-17~18-20、18-22~18-30、18-32~18-40、19-5、19-6、19-9~19-11、19-13、19-15、19-16、19-18~19-20、19-22~19-30、19-32、19-34、19-35、19-37~19-39、20-4~20-40、及び21-4~21-40>

実施例4又は実施例5の方法に準じて、実施例1-4、1-5、1-8~1-10、1-15~1-17、1-20~1-29、1-31、1-32、1-34~1-37、2-4~2-40、8-10、8-11、8-14、8-15、8-17、8-19、8-20、8-22~8-25、8-35、8-37~8-78、9-4~9-78、10-4~10-6、10-8~10-13、10-15~10-28、10-30、10-32~10-78、18-4~18-6、18-9~18-13、18-15、18-17~18-20、18-22~18-30、18-32~18-40、19-5、19-6、19-9~19-11、19-13、19-15、19-16、19-18~19-20、19-22~19-30、19-32、19-34、19-35、19-37~19-39、20-4~20-40、及び21-4~21-40の化合物の合成ができる。

実施例1-4、1-5、1-8~1-10、1-15~1-17、1-20~1-29、1-31、1-32、1-34~1-37、2-4~2-40、8-10、8-11、8-14、8-15、8-17、8-19、8-20、8-22~8-25、8-35、8-37~8-78、9-4~9-78、10-4~10-6、10-8~10-13、10-15~10-28、10-30、10-32~10-78、18-4~18-6、18-9~18-13、18-15、18-17~18-20、18-22~18-30、18-32~18-40、19-5、19-6、19-9~19-11、19-13、19-15、19-16、19-18~19-20、19-22~19-30、19-32、19-34、19-35、19-37~19-39、20-4~20-40、及び21-4~21-40の詳細については表1-2に示した。

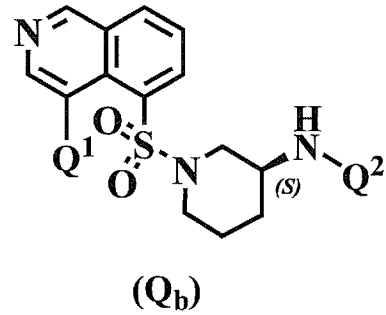
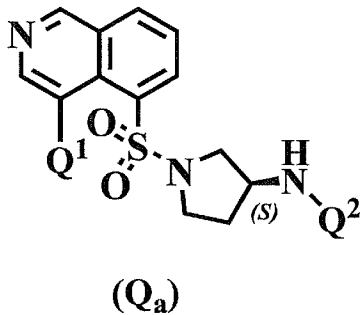
表1-1及び表1-2中の記号の意味については以下に示すとおりである。

「CH₂=CH」;ビニル基、「HCC」;エチニル基。

「Exp. 」;実施例番号、

「Str. 」;下記に示す一般式構造、

[0273] [化5]



「Q¹」;Str. で示された構造式中のQ¹の基、

「Q²」;Str. で示された構造式中のQ²であり、下記図1に示される各番号の基、

「SM」は出発物質の実施例番号あるいは中間体番号(ただし実施例番号の場合にはその数字だけをまた中間体番号の場合には「IM-中間体番号」で示す;例えば「IM-2a」は中間体2aを示す)、

「MS」;LCMSにおけるマススペクトルデータ、

「Ref. 」対応する中間体の製造方法。Ref. 欄における記号は以下のとおり中間体の製造方法を示し、製造方法が2つ以上記載されている場合は左の製造工程から順に実施することを意味する。「EA」;実施例4-1に示した製造法、「EB」;実施例5-1に示した製造法、「EC」;実施例8-1に示した製造法、「ED」;実施例9-1に示した製造法、「EE」;実施例10-1に示した製造法、

「MS」;LCMSにおけるマススペクトルデータ。

[0274] [化6]

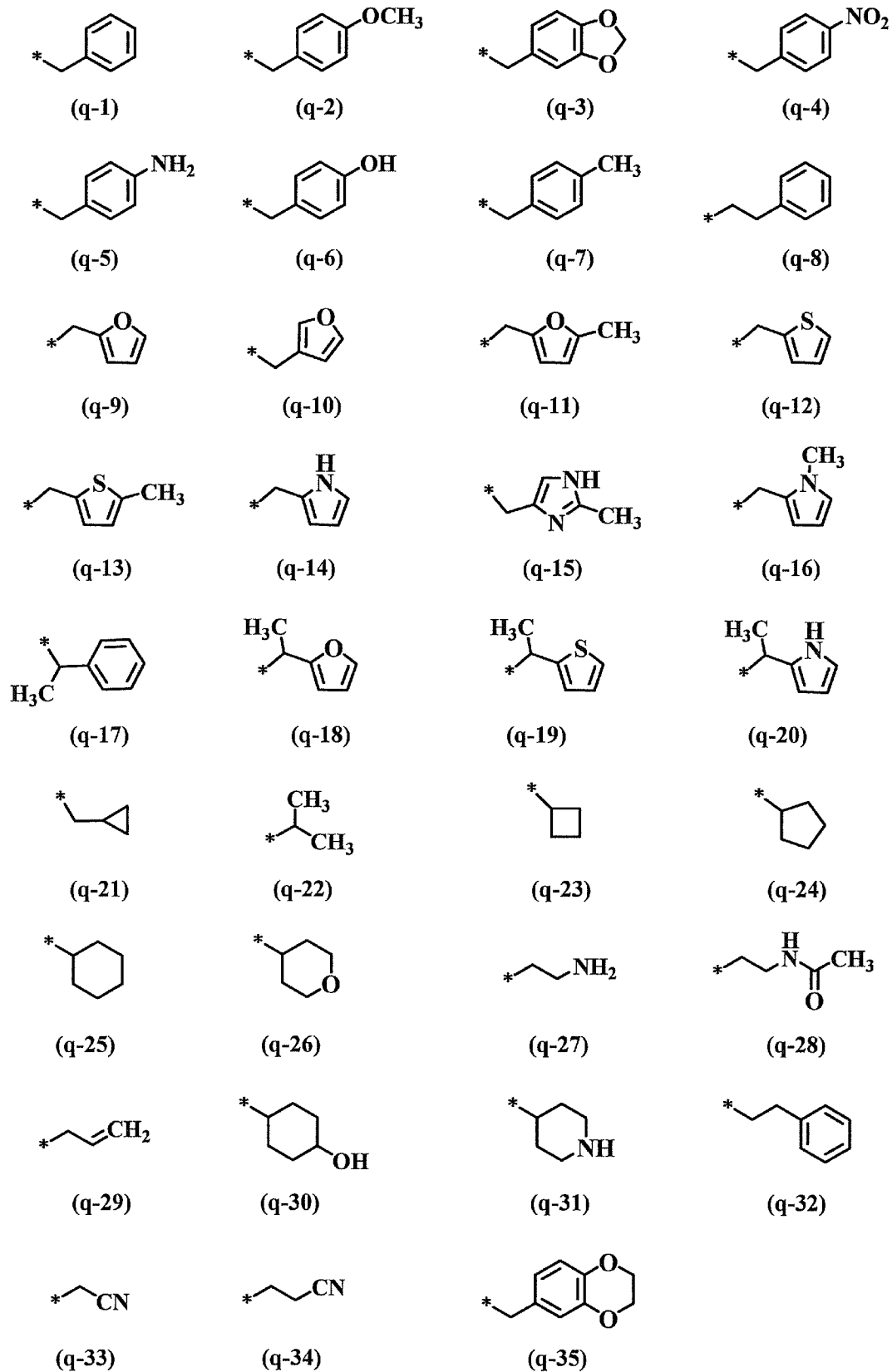


表 1 - 1

| Exp. | Str. | Q ¹ | Q ² | SM | Mass (MH ⁺) | Ref. |
|-------|------|-----------------|---|------|-------------------------|------|
| 1-6 | Qa | Br | q-1 | 1-1 | 446 | EA |
| 1-7 | Qa | Br | q-2 | 1-1 | 476 | EA |
| 1-11 | Qa | Br | q-6 | 1-1 | 462 | EA |
| 1-12 | Qa | Br | q-7 | 1-1 | 460 | EA |
| 1-13 | Qa | Br | q-8 | 1-1 | 460 | EA |
| 1-14 | Qa | Br | q-10 | 1-1 | 436 | EA |
| 1-18 | Qa | Br | q-14 | 1-1 | 435 | EA |
| 1-19 | Qa | Br | q-15 | 1-1 | 450 | EA |
| 1-30 | Qa | Br | q-26 | 1-1 | 440 | EA |
| 1-33 | Qa | Br | q-30 | 1-1 | 454 | EA |
| 1-38 | Qa | Br | q-35 | 1-1 | 504 | EA |
| 8-4 | Qa | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | 8-1 | 320 | EB |
| 8-5 | Qa | CH ₃ | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 8-1 | 334 | EA |
| 8-6 | Qa | CH ₃ | q-1 | 8-1 | 382 | EA |
| 8-7 | Qa | CH ₃ | q-2 | 8-1 | 412 | EA |
| 8-8 | Qa | CH ₃ | q-3 | 8-1 | 426 | EA |
| 8-9 | Qa | CH ₃ | q-4 | 8-1 | 427 | EA |
| 8-12 | Qa | CH ₃ | q-7 | 8-1 | 396 | EA |
| 8-13 | Qa | CH ₃ | q-8 | 8-1 | 396 | EA |
| 8-16 | Qa | CH ₃ | q-11 | 8-1 | 386 | EA |
| 8-18 | Qa | CH ₃ | q-13 | 8-1 | 402 | EA |
| 8-21 | Qa | CH ₃ | q-16 | 8-1 | 385 | EA |
| 8-26 | Qa | CH ₃ | q-21 | 8-1 | 346 | EA |
| 8-27 | Qa | CH ₃ | q-22 | 8-1 | 334 | EA |
| 8-28 | Qa | CH ₃ | q-23 | 8-1 | 346 | EA |
| 8-29 | Qa | CH ₃ | q-24 | 8-1 | 360 | EA |
| 8-30 | Qa | CH ₃ | q-25 | 8-1 | 374 | EA |
| 8-31 | Qa | CH ₃ | q-26 | 8-1 | 376 | EA |
| 8-32 | Qa | CH ₃ | q-27 | 8-1 | 335 | EA |
| 8-33 | Qa | CH ₃ | q-28 | 8-1 | 377 | EA |
| 8-34 | Qa | CH ₃ | q-29 | 8-1 | 332 | EB |
| 8-36 | Qa | CH ₃ | q-31 | 8-1 | 375 | EA |
| 10-7 | Qa | HCC | q-2 | 10-1 | 422 | EA |
| 10-14 | Qa | HCC | q-9 | 10-1 | 382 | EA |
| 10-29 | Qa | HCC | q-24 | 10-1 | 370 | EA |
| 10-31 | Qa | HCC | q-26 | 10-1 | 386 | EA |

| | | | | | | |
|-------|----|----|---------------------------------|------|-----|----|
| 18-7 | Qa | F | q-2 | 18-1 | 416 | EA |
| 18-8 | Qa | F | q-3 | 18-1 | 430 | EA |
| 18-14 | Qa | F | q-9 | 18-1 | 376 | EA |
| 18-16 | Qa | F | q-11 | 18-1 | 390 | EA |
| 18-21 | Qa | F | q-16 | 18-1 | 389 | EA |
| 18-31 | Qa | F | q-26 | 18-1 | 380 | EA |
| 19-4 | Qa | Cl | CH ₂ CH ₃ | 19-1 | 340 | EB |
| 19-7 | Qa | Cl | q-2 | 19-1 | 432 | EA |
| 19-8 | Qa | Cl | q-3 | 19-1 | 446 | EA |
| 19-12 | Qa | Cl | q-7 | 19-1 | 416 | EA |
| 19-14 | Qa | Cl | q-9 | 19-1 | 392 | EA |
| 19-17 | Qa | Cl | q-12 | 19-1 | 408 | EA |
| 19-21 | Qa | Cl | q-16 | 19-1 | 405 | EA |
| 19-31 | Qa | Cl | q-26 | 19-1 | 396 | EA |
| 19-33 | Qa | Cl | q-28 | 19-1 | 397 | EA |
| 19-36 | Qa | Cl | q-31 | 19-1 | 395 | EA |
| 19-40 | Qa | Cl | q-35 | 19-1 | 460 | EA |

表 1 - 2

| Exp. | Str. | Q ¹ | Q ² | SM | Mass (MH ⁺) | Ref. |
|------|------|----------------|---|-----|-------------------------|------|
| 1-4 | Qa | Br | CH ₂ CH ₃ | 1-1 | | EB |
| 1-5 | Qa | Br | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 1-1 | | EA |
| 1-8 | Qa | Br | q-3 | 1-1 | | EA |
| 1-9 | Qa | Br | q-4 | 1-1 | | EA |
| 1-10 | Qa | Br | q-5 | 1-1 | | EA |
| 1-15 | Qa | Br | q-11 | 1-1 | | EA |
| 1-16 | Qa | Br | q-12 | 1-1 | | EA |
| 1-17 | Qa | Br | q-13 | 1-1 | | EA |
| 1-20 | Qa | Br | q-16 | 1-1 | | EA |
| 1-21 | Qa | Br | q-17 | 1-1 | | EA |
| 1-22 | Qa | Br | q-18 | 1-1 | | EA |
| 1-23 | Qa | Br | q-19 | 1-1 | | EA |
| 1-24 | Qa | Br | q-20 | 1-1 | | EA |
| 1-25 | Qa | Br | q-21 | 1-1 | | EA |
| 1-26 | Qa | Br | q-22 | 1-1 | | EA |
| 1-27 | Qa | Br | q-23 | 1-1 | | EA |
| 1-28 | Qa | Br | q-24 | 1-1 | | EA |
| 1-29 | Qa | Br | q-25 | 1-1 | | EA |
| 1-31 | Qa | Br | q-27 | 1-1 | | EA |
| 1-32 | Qa | Br | q-28 | 1-1 | | EA |
| 1-34 | Qa | Br | q-31 | 1-1 | | EA |
| 1-35 | Qa | Br | q-32 | 1-1 | | EA |
| 1-36 | Qa | Br | q-33 | 1-1 | | EB |
| 1-37 | Qa | Br | q-34 | 1-1 | | EB |
| 2-4 | Qb | Br | CH ₂ CH ₃ | 2-1 | | EB |
| 2-5 | Qb | Br | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 2-1 | | EA |
| 2-6 | Qb | Br | q-1 | 2-1 | | EA |
| 2-7 | Qb | Br | q-2 | 2-1 | | EA |
| 2-8 | Qb | Br | q-3 | 2-1 | | EA |
| 2-9 | Qb | Br | q-4 | 2-1 | | EA |
| 2-10 | Qb | Br | q-5 | 2-1 | | EA |
| 2-11 | Qb | Br | q-6 | 2-1 | | EA |
| 2-12 | Qb | Br | q-7 | 2-1 | | EA |
| 2-13 | Qb | Br | q-8 | 2-1 | | EA |
| 2-14 | Qb | Br | q-9 | 2-1 | | EA |
| 2-15 | Qb | Br | q-10 | 2-1 | | EA |
| 2-16 | Qb | Br | q-11 | 2-1 | | EA |

| | | | | | |
|------|----|-----------------|---------------------------------|-------|--------|
| 2-17 | Qb | Br | q-12 | 2-1 | EA |
| 2-18 | Qb | Br | q-13 | 2-1 | EA |
| 2-19 | Qb | Br | q-14 | 2-1 | EA |
| 2-20 | Qb | Br | q-15 | 2-1 | EA |
| 2-21 | Qb | Br | q-16 | 2-1 | EA |
| 2-22 | Qb | Br | q-17 | 2-1 | EA |
| 2-23 | Qb | Br | q-18 | 2-1 | EA |
| 2-24 | Qb | Br | q-19 | 2-1 | EA |
| 2-25 | Qb | Br | q-20 | 2-1 | EA |
| 2-26 | Qb | Br | q-21 | 2-1 | EA |
| 2-27 | Qb | Br | q-22 | 2-1 | EA |
| 2-28 | Qb | Br | q-23 | 2-1 | EA |
| 2-29 | Qb | Br | q-24 | 2-1 | EA |
| 2-30 | Qb | Br | q-25 | 2-1 | EA |
| 2-31 | Qb | Br | q-26 | 2-1 | EA |
| 2-32 | Qb | Br | q-27 | 2-1 | EA |
| 2-33 | Qb | Br | q-28 | 2-1 | EA |
| 2-34 | Qb | Br | q-29 | 2-1 | EB |
| 2-35 | Qb | Br | q-30 | 2-1 | EA |
| 2-36 | Qb | Br | q-31 | 2-1 | EA |
| 2-37 | Qb | Br | q-32 | 2-1 | EA |
| 2-38 | Qb | Br | q-33 | 2-1 | EB |
| 2-39 | Qb | Br | q-34 | 2-1 | EB |
| 2-40 | Qb | Br | q-35 | 2-1 | EA |
| 8-3 | Qa | CH ₃ | CH ₃ | 8-1 | EB |
| 8-10 | Qa | CH ₃ | q-5 | 8-1 | EA |
| 8-11 | Qa | CH ₃ | q-6 | 8-1 | EA |
| 8-14 | Qa | CH ₃ | q-9 | 8-1 | EA |
| 8-15 | Qa | CH ₃ | q-10 | 8-1 | EA |
| 8-17 | Qa | CH ₃ | q-12 | 8-1 | EA |
| 8-19 | Qa | CH ₃ | q-14 | 8-1 | EA |
| 8-20 | Qa | CH ₃ | q-15 | 8-1 | EA |
| 8-22 | Qa | CH ₃ | q-17 | 8-1 | EA |
| 8-23 | Qa | CH ₃ | q-18 | 8-1 | EA |
| 8-24 | Qa | CH ₃ | q-19 | 8-1 | EA |
| 8-25 | Qa | CH ₃ | q-20 | 8-1 | EA |
| 8-35 | Qa | CH ₃ | q-30 | 8-1 | EA |
| 8-37 | Qa | CH ₃ | q-32 | 8-1 | EA |
| 8-38 | Qb | CH ₃ | CH ₃ | IM-2a | EC, EB |
| 8-39 | Qb | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | IM-2a | EC, EB |

| | | | | | |
|------|----|---------------------|---|-------|--------|
| 8-40 | Qb | CH ₃ | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | IM-2a | EC, EA |
| 8-41 | Qb | CH ₃ | q-1 | IM-2a | EC, EA |
| 8-42 | Qb | CH ₃ | q-2 | IM-2a | EC, EA |
| 8-43 | Qb | CH ₃ | q-3 | IM-2a | EC, EA |
| 8-44 | Qb | CH ₃ | q-4 | IM-2a | EC, EA |
| 8-45 | Qb | CH ₃ | q-5 | IM-2a | EC, EA |
| 8-46 | Qb | CH ₃ | q-6 | IM-2a | EC, EA |
| 8-47 | Qb | CH ₃ | q-7 | IM-2a | EC, EA |
| 8-48 | Qb | CH ₃ | q-8 | IM-2a | EC, EA |
| 8-49 | Qb | CH ₃ | q-9 | IM-2a | EC, EA |
| 8-50 | Qb | CH ₃ | q-10 | IM-2a | EC, EA |
| 8-51 | Qb | CH ₃ | q-11 | IM-2a | EC, EA |
| 8-52 | Qb | CH ₃ | q-12 | IM-2a | EC, EA |
| 8-53 | Qb | CH ₃ | q-13 | IM-2a | EC, EA |
| 8-54 | Qb | CH ₃ | q-14 | IM-2a | EC, EA |
| 8-55 | Qb | CH ₃ | q-15 | IM-2a | EC, EA |
| 8-56 | Qb | CH ₃ | q-16 | IM-2a | EC, EA |
| 8-57 | Qb | CH ₃ | q-17 | IM-2a | EC, EA |
| 8-58 | Qb | CH ₃ | q-18 | IM-2a | EC, EA |
| 8-59 | Qb | CH ₃ | q-19 | IM-2a | EC, EA |
| 8-60 | Qb | CH ₃ | q-20 | IM-2a | EC, EA |
| 8-61 | Qb | CH ₃ | q-21 | IM-2a | EC, EA |
| 8-62 | Qb | CH ₃ | q-22 | IM-2a | EC, EA |
| 8-63 | Qb | CH ₃ | q-23 | IM-2a | EC, EA |
| 8-64 | Qb | CH ₃ | q-24 | IM-2a | EC, EA |
| 8-65 | Qb | CH ₃ | q-25 | IM-2a | EC, EA |
| 8-66 | Qb | CH ₃ | q-26 | IM-2a | EC, EA |
| 8-67 | Qb | CH ₃ | q-27 | IM-2a | EC, EA |
| 8-68 | Qb | CH ₃ | q-28 | IM-2a | EC, EA |
| 8-69 | Qb | CH ₃ | q-29 | IM-2a | EC, EB |
| 8-70 | Qb | CH ₃ | q-30 | IM-2a | EC, EA |
| 8-71 | Qb | CH ₃ | q-31 | IM-2a | EC, EA |
| 8-72 | Qb | CH ₃ | q-32 | IM-2a | EC, EA |
| 8-73 | Qa | CH ₃ | q-33 | 8-1 | EB |
| 8-74 | Qa | CH ₃ | q-34 | 8-1 | EB |
| 8-75 | Qa | CH ₃ | q-35 | 8-1 | EA |
| 8-76 | Qb | CH ₃ | q-33 | IM-2a | EC, EB |
| 8-77 | Qb | CH ₃ | q-34 | IM-2a | EC, EB |
| 8-78 | Qb | CH ₃ | q-35 | IM-2a | EC, EA |
| 9-4 | Qa | CH ₂ =CH | CH ₂ CH ₃ | 9-1 | EB |

| | | | | | |
|------|----|---------------------|---|-------|--------|
| 9-5 | Qa | CH ₂ =CH | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 9-1 | EA |
| 9-6 | Qa | CH ₂ =CH | q-1 | 9-1 | EA |
| 9-7 | Qa | CH ₂ =CH | q-2 | 9-1 | EA |
| 9-8 | Qa | CH ₂ =CH | q-3 | 9-1 | EA |
| 9-9 | Qa | CH ₂ =CH | q-4 | 9-1 | EA |
| 9-10 | Qa | CH ₂ =CH | q-5 | 9-1 | EA |
| 9-11 | Qa | CH ₂ =CH | q-6 | 9-1 | EA |
| 9-12 | Qa | CH ₂ =CH | q-7 | 9-1 | EA |
| 9-13 | Qa | CH ₂ =CH | q-8 | 9-1 | EA |
| 9-14 | Qa | CH ₂ =CH | q-9 | 9-1 | EA |
| 9-15 | Qa | CH ₂ =CH | q-10 | 9-1 | EA |
| 9-16 | Qa | CH ₂ =CH | q-11 | 9-1 | EA |
| 9-17 | Qa | CH ₂ =CH | q-12 | 9-1 | EA |
| 9-18 | Qa | CH ₂ =CH | q-13 | 9-1 | EA |
| 9-19 | Qa | CH ₂ =CH | q-14 | 9-1 | EA |
| 9-20 | Qa | CH ₂ =CH | q-15 | 9-1 | EA |
| 9-21 | Qa | CH ₂ =CH | q-16 | 9-1 | EA |
| 9-22 | Qa | CH ₂ =CH | q-17 | 9-1 | EA |
| 9-23 | Qa | CH ₂ =CH | q-18 | 9-1 | EA |
| 9-24 | Qa | CH ₂ =CH | q-19 | 9-1 | EA |
| 9-25 | Qa | CH ₂ =CH | q-20 | 9-1 | EA |
| 9-26 | Qa | CH ₂ =CH | q-21 | 9-1 | EA |
| 9-27 | Qa | CH ₂ =CH | q-22 | 9-1 | EA |
| 9-28 | Qa | CH ₂ =CH | q-23 | 9-1 | EA |
| 9-29 | Qa | CH ₂ =CH | q-24 | 9-1 | EA |
| 9-30 | Qa | CH ₂ =CH | q-25 | 9-1 | EA |
| 9-31 | Qa | CH ₂ =CH | q-26 | 9-1 | EA |
| 9-32 | Qa | CH ₂ =CH | q-27 | 9-1 | EA |
| 9-33 | Qa | CH ₂ =CH | q-28 | 9-1 | EA |
| 9-34 | Qa | CH ₂ =CH | q-29 | 9-1 | EB |
| 9-35 | Qa | CH ₂ =CH | q-30 | 9-1 | EA |
| 9-36 | Qb | CH ₂ =CH | CH ₃ | IM-2a | ED, EB |
| 9-37 | Qb | CH ₂ =CH | CH ₂ CH ₃ | IM-2a | ED, EB |
| 9-38 | Qb | CH ₂ =CH | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | IM-2a | ED, EA |
| 9-39 | Qb | CH ₂ =CH | q-1 | IM-2a | ED, EA |
| 9-40 | Qb | CH ₂ =CH | q-2 | IM-2a | ED, EA |
| 9-41 | Qb | CH ₂ =CH | q-3 | IM-2a | ED, EA |
| 9-42 | Qb | CH ₂ =CH | q-4 | IM-2a | ED, EA |
| 9-43 | Qb | CH ₂ =CH | q-5 | IM-2a | ED, EA |
| 9-44 | Qb | CH ₂ =CH | q-6 | IM-2a | ED, EA |

| | | | | | |
|-------|----|---------------------|---|-------|--------|
| 9-45 | Qb | CH ₂ =CH | q-7 | IM-2a | ED, EA |
| 9-46 | Qb | CH ₂ =CH | q-8 | IM-2a | ED, EA |
| 9-47 | Qb | CH ₂ =CH | q-9 | IM-2a | ED, EA |
| 9-48 | Qb | CH ₂ =CH | q-10 | IM-2a | ED, EA |
| 9-49 | Qb | CH ₂ =CH | q-11 | IM-2a | ED, EA |
| 9-50 | Qb | CH ₂ =CH | q-12 | IM-2a | ED, EA |
| 9-51 | Qb | CH ₂ =CH | q-13 | IM-2a | ED, EA |
| 9-52 | Qb | CH ₂ =CH | q-14 | IM-2a | ED, EA |
| 9-53 | Qb | CH ₂ =CH | q-15 | IM-2a | ED, EA |
| 9-54 | Qb | CH ₂ =CH | q-16 | IM-2a | ED, EA |
| 9-55 | Qb | CH ₂ =CH | q-17 | IM-2a | ED, EA |
| 9-56 | Qb | CH ₂ =CH | q-18 | IM-2a | ED, EA |
| 9-57 | Qb | CH ₂ =CH | q-19 | IM-2a | ED, EA |
| 9-58 | Qb | CH ₂ =CH | q-20 | IM-2a | ED, EA |
| 9-59 | Qb | CH ₂ =CH | q-21 | IM-2a | ED, EA |
| 9-60 | Qb | CH ₂ =CH | q-22 | IM-2a | ED, EA |
| 9-61 | Qb | CH ₂ =CH | q-23 | IM-2a | ED, EA |
| 9-62 | Qb | CH ₂ =CH | q-24 | IM-2a | ED, EA |
| 9-63 | Qb | CH ₂ =CH | q-25 | IM-2a | ED, EA |
| 9-64 | Qb | CH ₂ =CH | q-26 | IM-2a | ED, EA |
| 9-65 | Qb | CH ₂ =CH | q-27 | IM-2a | ED, EA |
| 9-66 | Qb | CH ₂ =CH | q-28 | IM-2a | ED, EA |
| 9-67 | Qb | CH ₂ =CH | q-29 | IM-2a | ED, EB |
| 9-68 | Qb | CH ₂ =CH | q-30 | IM-2a | ED, EA |
| 9-69 | Qa | CH ₂ =CH | q-31 | 9-1 | EA |
| 9-70 | Qa | CH ₂ =CH | q-32 | 9-1 | EA |
| 9-71 | Qa | CH ₂ =CH | q-33 | 9-1 | EB |
| 9-72 | Qa | CH ₂ =CH | q-34 | 9-1 | EB |
| 9-73 | Qa | CH ₂ =CH | q-35 | 9-1 | EA |
| 9-74 | Qb | CH ₂ =CH | q-31 | IM-2a | ED, EA |
| 9-75 | Qb | CH ₂ =CH | q-32 | IM-2a | ED, EA |
| 9-76 | Qb | CH ₂ =CH | q-33 | IM-2a | ED, EB |
| 9-77 | Qb | CH ₂ =CH | q-34 | IM-2a | ED, EB |
| 9-78 | Qb | CH ₂ =CH | q-35 | IM-2a | ED, EA |
| 10-4 | Qa | HCC | CH ₂ CH ₃ | 10-1 | EB |
| 10-5 | Qa | HCC | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 10-1 | EA |
| 10-6 | Qa | HCC | q-1 | 10-1 | EA |
| 10-8 | Qa | HCC | q-3 | 10-1 | EA |
| 10-9 | Qa | HCC | q-4 | 10-1 | EA |
| 10-10 | Qa | HCC | q-5 | 10-1 | EA |

| | | | | | |
|-------|----|-----|---|-------|--------|
| 10-11 | Qa | HCC | q-6 | 10-1 | EA |
| 10-12 | Qa | HCC | q-7 | 10-1 | EA |
| 10-13 | Qa | HCC | q-8 | 10-1 | EA |
| 10-15 | Qa | HCC | q-10 | 10-1 | EA |
| 10-16 | Qa | HCC | q-11 | 10-1 | EA |
| 10-17 | Qa | HCC | q-12 | 10-1 | EA |
| 10-18 | Qa | HCC | q-13 | 10-1 | EA |
| 10-19 | Qa | HCC | q-14 | 10-1 | EA |
| 10-20 | Qa | HCC | q-15 | 10-1 | EA |
| 10-21 | Qa | HCC | q-16 | 10-1 | EA |
| 10-22 | Qa | HCC | q-17 | 10-1 | EA |
| 10-23 | Qa | HCC | q-18 | 10-1 | EA |
| 10-24 | Qa | HCC | q-19 | 10-1 | EA |
| 10-25 | Qa | HCC | q-20 | 10-1 | EA |
| 10-26 | Qa | HCC | q-21 | 10-1 | EA |
| 10-27 | Qa | HCC | q-22 | 10-1 | EA |
| 10-28 | Qa | HCC | q-23 | 10-1 | EA |
| 10-30 | Qa | HCC | q-25 | 10-1 | EA |
| 10-32 | Qa | HCC | q-27 | 10-1 | EA |
| 10-33 | Qa | HCC | q-28 | 10-1 | EA |
| 10-34 | Qa | HCC | q-29 | 10-1 | EB |
| 10-35 | Qa | HCC | q-30 | 10-1 | EA |
| 10-36 | Qb | HCC | CH ₃ | IM-2a | EE, EB |
| 10-37 | Qb | HCC | CH ₂ CH ₃ | IM-2a | EE, EB |
| 10-38 | Qb | HCC | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | IM-2a | EE, EA |
| 10-39 | Qb | HCC | q-1 | IM-2a | EE, EA |
| 10-40 | Qb | HCC | q-2 | IM-2a | EE, EA |
| 10-41 | Qb | HCC | q-3 | IM-2a | EE, EA |
| 10-42 | Qb | HCC | q-4 | IM-2a | EE, EA |
| 10-43 | Qb | HCC | q-5 | IM-2a | EE, EA |
| 10-44 | Qb | HCC | q-6 | IM-2a | EE, EA |
| 10-45 | Qb | HCC | q-7 | IM-2a | EE, EA |
| 10-46 | Qb | HCC | q-8 | IM-2a | EE, EA |
| 10-47 | Qb | HCC | q-9 | IM-2a | EE, EA |
| 10-48 | Qb | HCC | q-10 | IM-2a | EE, EA |
| 10-49 | Qb | HCC | q-11 | IM-2a | EE, EA |
| 10-50 | Qb | HCC | q-12 | IM-2a | EE, EA |
| 10-51 | Qb | HCC | q-13 | IM-2a | EE, EA |
| 10-52 | Qb | HCC | q-14 | IM-2a | EE, EA |
| 10-53 | Qb | HCC | q-15 | IM-2a | EE, EA |

| | | | | | |
|-------|----|-----|---|-------|--------|
| 10-54 | Qb | HCC | q-16 | IM-2a | EE, EA |
| 10-55 | Qb | HCC | q-17 | IM-2a | EE, EA |
| 10-56 | Qb | HCC | q-18 | IM-2a | EE, EA |
| 10-57 | Qb | HCC | q-19 | IM-2a | EE, EA |
| 10-58 | Qb | HCC | q-20 | IM-2a | EE, EA |
| 10-59 | Qb | HCC | q-21 | IM-2a | EE, EA |
| 10-60 | Qb | HCC | q-22 | IM-2a | EE, EA |
| 10-61 | Qb | HCC | q-23 | IM-2a | EE, EA |
| 10-62 | Qb | HCC | q-24 | IM-2a | EE, EA |
| 10-63 | Qb | HCC | q-25 | IM-2a | EE, EA |
| 10-64 | Qb | HCC | q-26 | IM-2a | EE, EA |
| 10-65 | Qb | HCC | q-27 | IM-2a | EE, EA |
| 10-66 | Qb | HCC | q-28 | IM-2a | EE, EA |
| 10-67 | Qb | HCC | q-29 | IM-2a | EE, EB |
| 10-68 | Qb | HCC | q-30 | IM-2a | EE, EA |
| 10-69 | Qa | HCC | q-31 | 10-1 | EA |
| 10-70 | Qa | HCC | q-32 | 10-1 | EA |
| 10-71 | Qa | HCC | q-33 | 10-1 | EB |
| 10-72 | Qa | HCC | q-34 | 10-1 | EB |
| 10-73 | Qa | HCC | q-35 | 10-1 | EA |
| 10-74 | Qb | HCC | q-31 | IM-2a | ED, EA |
| 10-75 | Qb | HCC | q-32 | IM-2a | ED, EA |
| 10-76 | Qb | HCC | q-33 | IM-2a | ED, EB |
| 10-77 | Qb | HCC | q-34 | IM-2a | ED, EB |
| 10-78 | Qb | HCC | q-35 | IM-2a | ED, EA |
| 18-4 | Qa | F | CH ₂ CH ₃ | 18-1 | EB |
| 18-5 | Qa | F | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 18-1 | EA |
| 18-6 | Qa | F | q-1 | 18-1 | EA |
| 18-9 | Qa | F | q-4 | 18-1 | EA |
| 18-10 | Qa | F | q-5 | 18-1 | EA |
| 18-11 | Qa | F | q-6 | 18-1 | EA |
| 18-12 | Qa | F | q-7 | 18-1 | EA |
| 18-13 | Qa | F | q-8 | 18-1 | EA |
| 18-15 | Qa | F | q-10 | 18-1 | EA |
| 18-17 | Qa | F | q-12 | 18-1 | EA |
| 18-18 | Qa | F | q-13 | 18-1 | EA |
| 18-19 | Qa | F | q-14 | 18-1 | EA |
| 18-20 | Qa | F | q-15 | 18-1 | EA |
| 18-22 | Qa | F | q-17 | 18-1 | EA |
| 18-23 | Qa | F | q-18 | 18-1 | EA |

| | | | | | |
|-------|----|----|---|------|----|
| 18-24 | Qa | F | q-19 | 18-1 | EA |
| 18-25 | Qa | F | q-20 | 18-1 | EA |
| 18-26 | Qa | F | q-21 | 18-1 | EA |
| 18-27 | Qa | F | q-22 | 18-1 | EA |
| 18-28 | Qa | F | q-23 | 18-1 | EA |
| 18-29 | Qa | F | q-24 | 18-1 | EA |
| 18-30 | Qa | F | q-25 | 18-1 | EA |
| 18-32 | Qa | F | q-27 | 18-1 | EA |
| 18-33 | Qa | F | q-28 | 18-1 | EA |
| 18-34 | Qa | F | q-29 | 18-1 | EB |
| 18-35 | Qa | F | q-30 | 18-1 | EA |
| 18-36 | Qa | F | q-31 | 18-1 | EA |
| 18-37 | Qa | F | q-32 | 18-1 | EA |
| 18-38 | Qa | F | q-33 | 18-1 | EB |
| 18-39 | Qa | F | q-34 | 18-1 | EB |
| 18-40 | Qa | F | q-35 | 18-1 | EA |
| 19-5 | Qa | Cl | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 19-1 | EA |
| 19-6 | Qa | Cl | q-1 | 19-1 | EA |
| 19-9 | Qa | Cl | q-4 | 19-1 | EA |
| 19-10 | Qa | Cl | q-5 | 19-1 | EA |
| 19-11 | Qa | Cl | q-6 | 19-1 | EA |
| 19-13 | Qa | Cl | q-8 | 19-1 | EA |
| 19-15 | Qa | Cl | q-10 | 19-1 | EA |
| 19-16 | Qa | Cl | q-11 | 19-1 | EA |
| 19-18 | Qa | Cl | q-13 | 19-1 | EA |
| 19-19 | Qa | Cl | q-14 | 19-1 | EA |
| 19-20 | Qa | Cl | q-15 | 19-1 | EA |
| 19-22 | Qa | Cl | q-17 | 19-1 | EA |
| 19-23 | Qa | Cl | q-18 | 19-1 | EA |
| 19-24 | Qa | Cl | q-19 | 19-1 | EA |
| 19-25 | Qa | Cl | q-20 | 19-1 | EA |
| 19-26 | Qa | Cl | q-21 | 19-1 | EA |
| 19-27 | Qa | Cl | q-22 | 19-1 | EA |
| 19-28 | Qa | Cl | q-23 | 19-1 | EA |
| 19-29 | Qa | Cl | q-24 | 19-1 | EA |
| 19-30 | Qa | Cl | q-25 | 19-1 | EA |
| 19-32 | Qa | Cl | q-27 | 19-1 | EA |
| 19-34 | Qa | Cl | q-29 | 19-1 | EB |
| 19-35 | Qa | Cl | q-30 | 19-1 | EA |
| 19-37 | Qa | Cl | q-32 | 19-1 | EA |

| | | | | | |
|-------|----|----|---|------|----|
| 19-38 | Qa | C1 | q-33 | 19-1 | EB |
| 19-39 | Qa | C1 | q-34 | 19-1 | EB |
| 20-4 | Qb | F | CH ₂ CH ₃ | 20-1 | EB |
| 20-5 | Qb | F | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 20-1 | EA |
| 20-6 | Qb | F | q-1 | 20-1 | EA |
| 20-7 | Qb | F | q-2 | 20-1 | EA |
| 20-8 | Qb | F | q-3 | 20-1 | EA |
| 20-9 | Qb | F | q-4 | 20-1 | EA |
| 20-10 | Qb | F | q-5 | 20-1 | EA |
| 20-11 | Qb | F | q-6 | 20-1 | EA |
| 20-12 | Qb | F | q-7 | 20-1 | EA |
| 20-13 | Qb | F | q-8 | 20-1 | EA |
| 20-14 | Qb | F | q-9 | 20-1 | EA |
| 20-15 | Qb | F | q-10 | 20-1 | EA |
| 20-16 | Qb | F | q-11 | 20-1 | EA |
| 20-17 | Qb | F | q-12 | 20-1 | EA |
| 20-18 | Qb | F | q-13 | 20-1 | EA |
| 20-19 | Qb | F | q-14 | 20-1 | EA |
| 20-20 | Qb | F | q-15 | 20-1 | EA |
| 20-21 | Qb | F | q-16 | 20-1 | EA |
| 20-22 | Qb | F | q-17 | 20-1 | EA |
| 20-23 | Qb | F | q-18 | 20-1 | EA |
| 20-24 | Qb | F | q-19 | 20-1 | EA |
| 20-25 | Qb | F | q-20 | 20-1 | EA |
| 20-26 | Qb | F | q-21 | 20-1 | EA |
| 20-27 | Qb | F | q-22 | 20-1 | EA |
| 20-28 | Qb | F | q-23 | 20-1 | EA |
| 20-29 | Qb | F | q-24 | 20-1 | EA |
| 20-30 | Qb | F | q-25 | 20-1 | EA |
| 20-31 | Qb | F | q-26 | 20-1 | EA |
| 20-32 | Qb | F | q-27 | 20-1 | EA |
| 20-33 | Qb | F | q-28 | 20-1 | EA |
| 20-34 | Qb | F | q-29 | 20-1 | EB |
| 20-35 | Qb | F | q-30 | 20-1 | EA |
| 20-36 | Qb | F | q-31 | 20-1 | EA |
| 20-37 | Qb | F | q-32 | 20-1 | EA |
| 20-38 | Qb | F | q-33 | 20-1 | EB |
| 20-39 | Qb | F | q-34 | 20-1 | EB |
| 20-40 | Qb | F | q-35 | 20-1 | EA |
| 21-4 | Qb | C1 | CH ₂ CH ₃ | 21-1 | EB |

| | | | | | |
|-------|----|----|---|------|----|
| 21-5 | Qb | C1 | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 21-1 | EA |
| 21-6 | Qb | C1 | q-1 | 21-1 | EA |
| 21-7 | Qb | C1 | q-2 | 21-1 | EA |
| 21-8 | Qb | C1 | q-3 | 21-1 | EA |
| 21-9 | Qb | C1 | q-4 | 21-1 | EA |
| 21-10 | Qb | C1 | q-5 | 21-1 | EA |
| 21-11 | Qb | C1 | q-6 | 21-1 | EA |
| 21-12 | Qb | C1 | q-7 | 21-1 | EA |
| 21-13 | Qb | C1 | q-8 | 21-1 | EA |
| 21-14 | Qb | C1 | q-9 | 21-1 | EA |
| 21-15 | Qb | C1 | q-10 | 21-1 | EA |
| 21-16 | Qb | C1 | q-11 | 21-1 | EA |
| 21-17 | Qb | C1 | q-12 | 21-1 | EA |
| 21-18 | Qb | C1 | q-13 | 21-1 | EA |
| 21-19 | Qb | C1 | q-14 | 21-1 | EA |
| 21-20 | Qb | C1 | q-15 | 21-1 | EA |
| 21-21 | Qb | C1 | q-16 | 21-1 | EA |
| 21-22 | Qb | C1 | q-17 | 21-1 | EA |
| 21-23 | Qb | C1 | q-18 | 21-1 | EA |
| 21-24 | Qb | C1 | q-19 | 21-1 | EA |
| 21-25 | Qb | C1 | q-20 | 21-1 | EA |
| 21-26 | Qb | C1 | q-21 | 21-1 | EA |
| 21-27 | Qb | C1 | q-22 | 21-1 | EA |
| 21-28 | Qb | C1 | q-23 | 21-1 | EA |
| 21-29 | Qb | C1 | q-24 | 21-1 | EA |
| 21-30 | Qb | C1 | q-25 | 21-1 | EA |
| 21-31 | Qb | C1 | q-26 | 21-1 | EA |
| 21-32 | Qb | C1 | q-27 | 21-1 | EA |
| 21-33 | Qb | C1 | q-28 | 21-1 | EA |
| 21-34 | Qb | C1 | q-29 | 21-1 | EB |
| 21-35 | Qb | C1 | q-30 | 21-1 | EA |
| 21-36 | Qb | C1 | q-31 | 21-1 | EA |
| 21-37 | Qb | C1 | q-32 | 21-1 | EA |
| 21-38 | Qb | C1 | q-33 | 21-1 | EB |
| 21-39 | Qb | C1 | q-34 | 21-1 | EB |
| 21-40 | Qb | C1 | q-35 | 21-1 | EA |

[0276] 参考例8:5-アミノ-1-クロロ-4-ブロモイソキノリン

公知の文献(Nair他、Indian J. Chem. , 1967, 5, 403)に記載の方法に従って調製した4-ブロモ-1-クロロ-5-ニトロイソキノリン(14.0g)のエタノール(75 ml)及びテトラヒドロフラン(75ml)溶液に、3%白金-硫黄/活性炭(3%Pt-S/C

;NEケムキャット社製 CM101;14.0g)を加え、水素ガス雰囲気下、室温で15時間攪拌した。窒素ガスで置換後、不溶物をセライトでろ過し、減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物(12.8g)を得た。

MS (m/z): 257 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 6.95 (1H, dd, J=1.2, 8.1Hz), 7.46 (1H, t, J=8.1Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.2, 8.1Hz), 8.25 (1H, s)

[0277] 参考例9: 1-クロロ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリド

(A液) 参考例8で取得した5-アミノ-1-クロロ-4-ブロモイソキノリン(4.83g)の濃塩酸(40ml)懸濁液に、亜硝酸ナトリウム(1.82g; 和光純薬社製)水(8ml)溶液を、液温が-15°C付近に保たれるようにゆっくり加え、同温度で1時間攪拌した。

(B液) 塩化第二銅二水和物(960mg; 和光純薬社製)の水(8ml)及び氷酢酸(50ml)懸濁液に、攪拌下0°Cで亜硫酸ガスを1.5時間吹き込んだ。

B液を0°Cに冷却し、先のA液を、液温が5°C以下に保たれるようにゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩化メチレンで3回(各100ml)抽出した。合わせた有機層を水で2回(各200ml)洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物(5.0g)を得た。

MS (m/z): 374 (MH⁺)

[0278] 参考例10: 2-オキシ-4-クロロ-5-ニトロイソキノリン

参考例5で取得した4-クロロ-5-ニトロイソキノリン(35.2g)のクロロホルム(500ml)溶液を氷浴で冷却し、3-クロロ過安息香酸(70%)(67.0g; 東京化成社製)を数回に分けて加え、同温度で30分攪拌した。室温でさらに24時間攪拌した後、飽和重曹水(1,000ml)を加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムで3回(各300ml)抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(1,000ml)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物(31.2g)を得た。

MS (m/z): 225 (MH⁺)

[0279] 参考例11: 1, 4-ジクロロ-5-ニトロイソキノリン

参考例10で取得した2-オキシ-4-クロロ-5-ニトロイソキノリン(37.9g)のクロロホルム(735ml)懸濁液に、オキシ塩化リン(77.8g; 和光純薬社製)を氷冷下加え

、60°Cで24時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、氷水(500ml)に注ぎ、クロロホルムで3回(各400ml)抽出した。合わせた有機層を飽和重曹水で2回(各800ml)洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた固体を再結晶(n-ヘキサン/酢酸エチル)することにより、標記化合物(15.5g)を得た。

MS (m/z): 243 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J=0.9, 8.0 Hz), 8.46 (1H, s), 8.62 (1H, dd, J=0.9, 8.0 Hz)

[0280] 参考例12: 5-アミノ-1,4-ジクロロイソキノリン

参考例8において、4-ブロモ-1-クロロ-5-ニトロイソキノリンの代わりに、参考例11で取得した1,4-ジクロロ-5-ニトロイソキノリン(11.2g)を用いることにより、標記化合物(7.5g)を得た。

MS (m/z): 213 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 6.93 (1H, dd, J=1.1, 8.1 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.73 (1H, dd, J=1.1, 8.1 Hz), 8.09 (1H, s)

[0281] 参考例13: 1,4-ジクロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド

参考例9において、5-アミノ-1-クロロ-4-ブロモイソキノリンの代わりに、参考例12で取得した5-アミノ-1,4-ジクロロイソキノリン(4.0g)を用いることにより、標記化合物(4.34g)を得た。

MS (m/z): 329 (MH⁺)

[0282] 参考例14: 2-オキシ-4-フルオロ-5-ニトロイソキノリン

参考例10において、4-クロロ-5-ニトロイソキノリンの代わりに、参考例2で取得した4-フルオロ-5-ニトロイソキノリン(12.8g)を用いることにより、標記化合物(13.5g)を得た。

MS (m/z): 209 (MH⁺)

[0283] 参考例15: 1-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロイソキノリン

参考例11において、2-オキシ-4-クロロ-5-ニトロイソキノリンの代わりに、参考例14で取得した2-オキシ-4-フルオロ-5-ニトロイソキノリン(10.5g)を用い

ることにより、標記化合物(4.2g)を得た。

MS (m/z): 227 (MH⁺)

[0284] 参考例16: 5-アミノ-1-クロロ-4-フルオロイソキノリン

参考例8において、4-ブロモ-1-クロロ-5-ニトロイソキノリンの替わりに、参考例15で取得した1-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロイソキノリン(3.8g)を用いることにより、標記化合物(3.1g)を得た。

MS (m/z): 197 (MH⁺)

[0285] 参考例17: 1-クロロ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド

参考例9において、5-アミノ-1-クロロ-4-ブロモイソキノリンの替わりに、参考例15で取得した5-アミノ-1-クロロ-4-フルオロイソキノリン(3.69g)を用いることにより、標記化合物(2.89g)を得た。

MS (m/z): 313 (MH⁺)

実施例1-3: (S)-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

工程A

(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体20a)

4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリド(0.153g)、及び(S)-1-ベンジル-3-(メチルアミノ)ピロリジン(東京化成社製)から公知の文献(Barlocco他、Tetrahedron, 1995, 51, 11547)に記載の方法に従って取得した(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジン(0.110g)の塩化メチレン(3ml)溶液に、トリエチルアミン(0.140ml)を0°Cで加え、同温度で30分攪拌した後、室温でさらに5時間攪拌した。反応液を飽和食塩水(6ml)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、標記化合物(0.200g)を得た。

MS (m/z): 470 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.35(9H, s), 2.00-2.14(2H, m), 2.72(3

H, s), 3. 22–3. 26(1H, m), 3. 31–3. 38(1H, m), 3. 51–3. 55(1H, m), 3. 59–3. 64(1H, m), 4. 76(1H, m), 7. 57(1H, t, J=7. 6Hz), 8. 06(1H, dd, J=1. 2, 7. 6Hz), 8. 21(1H, dd, J=1. 2, 7. 6Hz), 8. 83(1H, s), 9. 06(1H, s)

[0286] 工程B

(S)–1–(4–ブロモ–5–イソキノリンスルホニル)–3–(メチルアミノ)ピロリジン

上記の工程Aで調製した中間体20a(0. 157g)に10%塩化水素–メタノール(2ml)を加え、室温で12時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物(125mg)を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 370 (MH⁺)

¹H–NMR (DMSO) δ (ppm): 2. 26–2. 35(1H, m) 2. 39–2. 51(1H, m), 2. 60(3H, s), 3. 48–3. 73(3H, m), 3. 80–3. 86(1H, m), 3. 94–4. 00(1H, m), 7. 90(1H, t, J=7. 5Hz), 8. 42(1H, dd, J=0. 9, 7. 5Hz), 8. 51(1H, dd, J=0. 9, 7. 5Hz), 8. 96(1H, s), 9. 46(1H, s)

[0287] 実施例31: (R/S)–1–(4–ブロモ–5–イソキノリンスルホニル)–3–(メチルアミノ)ピロリジン

実施例1–3の工程Aにおいて、(S)–3–[N–(tert–ブトキシカルボニル)–N–メチルアミノ]ピロリジンの代わりに3–[N–(tert–ブトキシカルボニル)–N–メチルアミノ]ピロリジン(東京化成社製)を使用し、3–[N–(tert–ブトキシカルボニル)–N–メチルアミノ]–1–(4–ブロモ–5–イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体20)を調製し、その後同様に実施例1–3の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

実施例31–2: (R)–1–(4–ブロモ–5–イソキノリンスルホニル)–3–(メチルアミノ)ピロリジン

実施例1–3の工程Aにおいて、(S)–3–[N–(tert–ブトキシカルボニル)–N–メチルアミノ]ピロリジンの代わりに(R)–1–ベンジル–3–(メチルアミノ)ピロリジン(東京化成社製)から公知の文献(Barlocco他、Tetrahedron, 1995, 51, 115–47)に記載の方法に従って取得できる(R)–3–[N–(tert–ブトキシカルボニル)

-N-メチルアミノ]ピロリジンを使用し、(R)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体20b)を調製し、その後同様に実施例1-3の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0288] 実施例19-3: (S)-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例1-3の工程Aにおいて、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4-クロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体21a)を調製し、その後同様に実施例1-3の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 326 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.25-2.37 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.51-3.75 (3H, m), 3.82-3.88 (1H, m), 3.94-4.03 (1H, m), 7.91 (1H, t, J=7.8Hz), 8.43 (1H, dd, J=0.9, 7.8Hz), 8.53 (1H, dd, J=0.9, 7.8Hz), 8.78 (1H, s), 9.44 (1H, s)

[0289] 実施例32: (R/S)-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例1-3の工程Aにおいて、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4-クロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンを使用し、3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体21)を調製し、その後同様に実施例1-3の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0290] 実施例32-2: (R)-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例1-3の工程Aにおいて、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの

替わりに4-クロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの替わりに(R)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンを使用し、(R)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体21b)を調製し、その後同様に実施例1-3の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 326 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.25-2.37 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.51-3.75 (3H, m), 3.82-3.88 (1H, m), 3.94-4.03 (1H, m), 7.91 (1H, t, J=7.8Hz), 8.43 (1H, dd, J=0.9, 7.8Hz), 8.53 (1H, dd, J=0.9, 7.8Hz), 8.78 (1H, s), 9.44 (1H, s)

[0291] 実施例18-3: (S)-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例1-3の工程Aにおいて、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの替わりに4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体22a)を調製し、その後同様に実施例1-3の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 310 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.21-2.32 (1H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.48-3.71 (3H, m), 3.81-3.98 (2H, m), 7.92 (1H, t, J=7.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=0.9, 7.8Hz), 8.56 (1H, dd, J=0.9, 7.8Hz), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 9.39 (1H, s)

[0292] 実施例33: (R/S)-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例1-3の工程Aにおいて、4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの替わりに4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの替わりに3-[N-(tert-ブトキシ

カルボニル)−N−メチルアミノ]ピロリジンを使用し、3−[N−(tert−ブトキシカルボニル)−N−メチルアミノ]−1−(4−フルオロ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体22)を調製し、その後同様に実施例1−3の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0293] 実施例33−2: (R)−1−(4−フルオロ−5−イソキノリンスルホニル)−3−(メチルアミノ)ピロリジン

実施例1−3の工程Aにおいて、4−ブromo−5−イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4−フルオロ−5−イソキノリンスルホニルクロリド、(S)−3−[N−(tert−ブトキシカルボニル)−N−メチルアミノ]ピロリジンの代わりに(R)−3−[N−(tert−ブトキシカルボニル)−N−メチルアミノ]ピロリジンを使用し、(R)−3−[N−(tert−ブトキシカルボニル)−N−メチルアミノ]−1−(4−フルオロ−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体22b)を調製し、その後同様に実施例1−3の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0294] 実施例34: (R/S)−1−(4−メチル−5−イソキノリンスルホニル)−3−(メチルアミノ)ピロリジン

実施例1−3の工程Aにおいて、4−ブromo−5−イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4−メチル−5−イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)−3−[N−(tert−ブトキシカルボニル)−N−メチルアミノ]ピロリジンの代わりに3−[N−(tert−ブトキシカルボニル)−N−メチルアミノ]ピロリジンを使用することにより3−[N−(tert−ブトキシカルボニル)−N−メチルアミノ]−1−(4−メチル−5−イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体23)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0295] 実施例8−3の化合物は前述の方法にて製造できるが、別法として以下の方法にて製造することもできる。

すなわち、実施例1−3の工程Aにおいて、4−ブromo−5−イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4−メチル−5−イソキノリンスルホニルクロリドを使用することにより中間体23を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。MS (m/z): 306 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm): 2.30–2.43 (1H, m), 2.46–2.51 (1H, m), 2.62 (1H, s), 3.01 (1H, s), 3.55–3.97 (5H, m), 7.92 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.64 (1H, s), 8.64 (1H, s)

[0296] 実施例34-2: (R)-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例1-3の工程Aにおいて、4-ブromo-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに4-メチル-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに(R)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンを使用することにより、3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(4-メチル-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体23b)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0297] 実施例35: (R/S)-1-(1-ヒドロキシ-4-ブromo-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例35-1の工程Aにおいて、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンを使用し、3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(1-クロロ-4-ブromo-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体24)を調製し、その後同様に実施例35-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0298] 実施例35-1: (S)-1-(1-ヒドロキシ-4-ブromo-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

工程A

(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(1-クロロ-4-ブromo-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体24a)

参考例9で取得した1-クロロ-4-ブromo-5-イソキノリンスルホニルクロリド(6.49g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニ

ル)−N−メチルアミノ]ピロリジン(2.93g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を、液温が−5°C以下に保たれるようにゆっくり加えた。次いで、トリエチルアミン(2.66ml)を同温度でゆっくり加え、−5°Cで1時間攪拌した。反応混合物を冷却した飽和食塩水(70ml)に注ぎ、酢酸エチルで3回(各50ml)抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で2回(各100ml)洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n−ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製することにより、標記化合物(4.43g)を得た。

MS (m/z): 504 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.48 (9H, s), 2.14–2.31 (2H, m), 2.85 (3H, s), 3.34–3.52 (2H, m), 3.61–3.79 (2H, m), 4.85–4.91 (1H, m), 7.79 (1H, t, J=8.1Hz), 8.34 (1H, dd, J=0.8, 8.1Hz), 8.67 (1H, dd, J=0.8, 8.1Hz), 8.71 (1H, s)

[0299] 工程B

(S)−1−(1−ヒドロキシ−4−ブロモ−5−イソキノリンスルホニル)−3−(メチルアミノ)ピロリジン

上記の工程Aで取得した中間体24a(168mg)に10%塩化水素−メタノール(4ml)を加え、60°Cで30時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物(123mg)を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 386 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.17–2.23 (1H, m), 2.39–2.45 (1H, m), 2.62 (1H, s), 3.46–3.53 (2H, m), 3.59–3.67 (1H, m), 3.73–3.79 (1H, m), 3.92–3.96 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.71 (1H, t, J=7.9Hz), 8.18 (1H, dd, J=1.2, 7.9Hz), 8.57 (1H, dd, J=1.2, 7.9Hz)

[0300] 実施例35−2: (R)−1−(1−ヒドロキシ−4−ブロモ−5−イソキノリンスルホニル)−3−(メチルアミノ)ピロリジン

上記の実施例35−1の工程Aにおいて、(S)−3−[N−(tert−ブトキシカルボニル)−N−メチルアミノ]ピロリジンの代わりに(R)−3−[N−(tert−ブトキシカルボニル)−N−メチルアミノ]ピロリジンを使用し、(R)−3−[N−(tert−ブトキシカルボ

ニル) - N - メチルアミノ] - 1 - (1 - クロロ - 4 - ブロモ - 5 - イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体24b)を調製し、その後同様に実施例35-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0301] 実施例36: (R/S) - 1 - (1 - ヒドロキシ - 4 - クロロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - (メチルアミノ)ピロリジン

実施例35-1の工程Aにおいて、1 - クロロ - 4 - ブロモ - 5 - イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに1, 4 - ジクロロ - 5 - イソキノリンスルホニルクロリド、(S) - 3 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ]ピロリジンの代わりに3 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ]ピロリジンを使用し、3 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ] - 1 - (1, 4 - ジクロロ - 5 - イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体25)を調製し、その後同様に実施例35-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0302] 実施例36-1: (S) - 1 - (1 - ヒドロキシ - 4 - クロロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - (メチルアミノ)ピロリジン

実施例35-1の工程Aにおいて、1 - クロロ - 4 - ブロモ - 5 - イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに参考例13で取得した1, 4 - ジクロロ - 5 - イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S) - 3 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ] - 1 - (1, 4 - ジクロロ - 5 - イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体25a)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 342 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2. 21 - 2. 32 (1H, m), 2. 36 - 2. 48 (1H, m), 2. 60 (3H, s), 3. 44 - 3. 58 (2H, m), 3. 61 - 3. 69 (1H, m), 3. 76 - 3. 82 (1H, m), 3. 91 - 4. 00 (1H, m), 7. 58 (1H, s), 7. 71 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 8. 25 (1H, dd, J = 1. 1, 7. 8 Hz), 8. 57 (1H, dd, J = 1. 1, 7. 8 Hz)

[0303] 実施例36-2: (R) - 1 - (1 - ヒドロキシ - 4 - クロロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - (メチルアミノ)ピロリジン

実施例35-1の工程Aにおいて、1 - クロロ - 4 - ブロモ - 5 - イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに1, 4 - ジクロロ - 5 - イソキノリンスルホニルクロリド、(S) - 3 - [

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに(R)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンを使用し、(R)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(1,4-ジクロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体25b)を調製し、その後同様に実施例35-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 342 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.21-2.32 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.44-3.58 (2H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 3.76-3.82 (1H, m), 3.91-4.00 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.71 (1H, t, J=7.8Hz), 8.25 (1H, dd, J=1.1, 7.8Hz), 8.57 (1H, dd, J=1.1, 7.8Hz)

[0304] 実施例30の化合物は前述の方法にて製造できるが、別法として以下の方法にて製造することもできる。

すなわち、実施例35-1の工程Aにおいて、1-クロロ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに1,4-ジクロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用することにより、(R/S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(1,4-ジクロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体26)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、実施例30の化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0305] 実施例30-1の化合物は前述の方法にて製造できるが、別法として以下の方法にて製造することもできる。

すなわち、実施例35-1の工程Aにおいて、1-クロロ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに1,4-ジクロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用することにより、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(1,4-ジクロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体26a)を得た。その後同様に工程Bを付すことにより、実施例30-1の化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 328 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.09-2.19 (1H, m), 2.35-2.46 (1H, m)

, 3.42–3.53 (2H, m), 3.61–3.74 (2H, m), 3.96–4.04 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.71 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.20 (1H, dt, J=1.2, 7.9 Hz), 8.57 (1H, dd, J=1.2, 7.9 Hz)

[0306] 実施例30-2の化合物は前述の方法にて製造できるが、別法として以下の方法にて製造することもできる。

すなわち、実施例35-1の工程Aにおいて、1-クロロ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに1,4-ジクロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用することにより、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(1,4-ジクロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体26b)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、実施例30-2の化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0307] 実施例37: (R/S)-1-(1-ヒドロキシ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例35-1の工程Aにおいて、1-クロロ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに1-クロロ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンを使用し、3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(1-クロロ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体27)を調製し、その後同様に実施例35-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0308] 実施例37-1: (S)-1-(1-ヒドロキシ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例35-1の工程Aにおいて、1-クロロ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに1-クロロ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニルクロリドを使用し、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(1-クロロ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体27a)を調製し、その後同様に工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0309] 実施例37-2: (R)-1-(1-ヒドロキシ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例35-1の工程Aにおいて、1-クロロ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドの代わりに1-クロロ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに(R)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンを使用し、(R)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-1-(1-クロロ-4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体27b)を調製し、その後同様に実施例35-1の工程Bを付すことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0310] 実施例38: (R/S)-1-(1-ヒドロキシ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(2-フリルメチルアミノ)ピロリジン

実施例38-1において、実施例7-1の化合物の代わりに実施例7の化合物を使用することにより、標記化合物を得ることができる。

[0311] 実施例38-1: (S)-1-(1-ヒドロキシ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(2-フリルメチルアミノ)ピロリジン

実施例7-1の化合物の塩酸塩(186mg)、トリエチルアミン(209 μ l)、フルフラール(124 μ l)、及び粉末状モレキュラーシーブス3A(220mg;アルドリッチ社製)のメタノール(7ml)懸濁液を室温で20時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(95mg)を加え、同温度で1時間攪拌した後、冷却した飽和食塩水(10ml)に注いだ。セライトでろ過した後、クロロホルムで3回(各10ml)抽出し、合わせた有機層を水で2回(各20ml)洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトニトリル=2:1)で精製することにより、標記化合物(195mg)を得た。

MS (m/z): 452 (MH⁺)

¹H-NMR(塩酸塩、DMSO) δ (ppm): 2.22-2.34(1H, m), 2.38-2.47(1H, m), 3.35-3.55(2H, m), 3.59-3.66(1H, m), 3.74(1H, dd, J=7.2, 10.5Hz), 3.98(1H, m), 4.31(2H, s), 6.53-6.55(1H, m), 6.85(

1H, d, J=3.0Hz), 7.68(1H, s), 7.70(1H, t, J=7.8Hz), 7.80(1H, m), 8.22(1H, dd, J=1.1, 7.8Hz), 8.56(1H, dd, J=1.1, 7.8Hz)

[0312] 実施例38-2: (R)-1-(1-ヒドロキシ-4-ブromo-5-イソキノリンスルホニル)-3-(2-フリルメチルアミノ)ピロリジン

実施例38-1において、実施例7-1の化合物の代わりに実施例7-2の化合物を使用することにより、標記化合物を得ることができる。

実施例39: (R/S)-3-アミノ-1-(1-アミノ-4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例39-1において、中間体26aの代わりに中間体26を使用することにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0313] 実施例39-1: (S)-3-アミノ-1-(1-アミノ-4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(1-アミノ-4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体28a)

中間体26a(0.20g)、炭酸カリウム(0.31g)の1,3-ジメチル-2-イミダゾリジン(3ml;東京化成社製)懸濁液に、25%アンモニア水(2ml)を加え、封管中80°Cで24時間攪拌した。反応液に飽和食塩水(30ml)を加え、クロロホルムで3回(各30ml)抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で2回(各50ml)抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)で精製することにより、標記化合物(64.4mg)を得た。

MS (m/z): 427 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.44(9H, s), 1.96-2.00(1H, m), 2.24-2.31(1H, m), 3.32-3.36(1H, m), 3.48-3.52(1H, m), 3.60-3.63(2H, m), 4.96(1H, m), 7.50(1H, t, J=8.1Hz), 8.04(1H, d, J=8.1Hz), 8.13(1H, s), 8.32(1H, d, J=8.1Hz)

[0314] 工程B

(S)-3-アミノ-1-(1-アミノ-4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン
上記の工程Aで取得した中間体28a(30mg)に10%塩化水素-メタノール(4ml)を加え、室温で20時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物(25mg)を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 327 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.14-2.23 (1H, m), 2.38-2.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.64-3.76 (2H, m), 4.01 (1H, m), 7.84 (1H, t, J=7.8Hz), 8.07 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=7.8Hz), 8.77 (1H, d, J=7.8Hz)

[0315] 実施例39-2: (R)-3-アミノ-1-(1-アミノ-4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例39-1において、中間体26aの代わりに中間体26bを使用することにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0316] 実施例40: (R/S)-1-(1-アミノ-4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例39-1において、中間体26aの代わりに中間体25を使用することにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0317] 実施例40-1: (S)-1-(1-アミノ-4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例39-1において、中間体26aの代わりに中間体25aを使用することにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 341 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.23-2.30 (1H, m), 2.40-2.46 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.61-3.69 (2H, m), 3.77-3.83 (2H, m), 3.93-3.95 (1H, m), 7.78 (1H, t, J=7.9Hz), 8.04 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=7.9Hz), 8.68 (1H, d, J=7.9Hz)

[0318] 実施例40-2: (R)-1-(1-アミノ-4-クロロ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例39-1において、中間体26aの代わりに中間体25bを使用することにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0319] 実施例41: (R/S)-3-アミノ-1-(1-アミノ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例35-1の工程Aにおいて、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用することにより、(R/S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(1-クロロ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンを調製し、その後実施例39-1の工程Bに記載の方法に準じて保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0320] 実施例41-1: (S)-3-アミノ-1-(1-アミノ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

工程A

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(1-クロロ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン(中間体29a)

実施例35-1の工程Aにおいて、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用することにより、標記化合物を得た。

MS (m/z): 471 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 1.92-2.03 (1H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.58-3.65 (2H, m), 5.03 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=8.1Hz), 8.04 (1H, d, J=8.1Hz), 8.25 (1H, d, J=8.1Hz), 8.30 (1H, s)

[0321] 工程B

(S)-3-アミノ-1-(1-アミノ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例39-1の工程Bにおいて、中間体28aの代わりに中間体29aを使用することにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 371 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.15–2.20 (1H, m), 2.33–2.45 (1H, m), 3.42–3.52 (2H, m), 3.61–3.73 (2H, m), 3.98–4.00 (1H, m), 7.81 (1H, t, J=7.8Hz), 8.17 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=7.8Hz), 8.74 (1H, d, J=7.8Hz)

[0322] 実施例41-2: (R)-3-アミノ-1-(1-アミノ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジン

実施例35-1の工程Aにおいて、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジンの代わりに(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを使用することにより、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(1-クロロ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)ピロリジンを調製し、その後実施例39-1の工程Bに記載の方法に準じて保護基の脱保護化を行うことにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0323] 実施例42: (R/S)-1-(1-アミノ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例39-1において、中間体26aの代わりに中間体24を使用することにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0324] 実施例42-1: (S)-1-(1-アミノ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例39-1において、中間体26aの代わりに中間体24aを使用することにより、標記化合物を塩酸塩として得た。

MS (m/z): 385 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.20–2.32 (1H, m), 2.36–2.45 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.60–3.68 (2H, m), 3.74–3.80 (2H, m), 3.93–3.97 (1H, m), 7.83 (1H, t, J=7.9Hz), 8.17 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=7.9Hz), 8.73 (1H, d, J=7.9Hz)

[0325] 実施例42-2: (R)-1-(1-アミノ-4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニル)-3-(メチルアミノ)ピロリジン

実施例39-1において、中間体26aの代わりに中間体24bを使用することにより、標記化合物を塩酸塩として得ることができる。

[0326] 試験例1:Rhoキナーゼ阻害活性の測定

本試験において、RhoキナーゼにはヒトROCK1を、Rhoキナーゼの基質にはMBS (myosin binding subunit:ミオシンフォスファターゼを構成するサブユニット)を用い、リン酸化の検出には抗リン酸化MBS抗体を使用した。Rhoキナーゼの阻害活性は、適当な濃度に希釈した被験化合物存在下でのRhoキナーゼのMBSに対するリン酸化をELISAにて測定した。使用したRhoキナーゼは、Ishizakiらの報告 (Ishizaki, T. et al., EMBO J. 15, pp1885-1893, 1996) に記載されているヒトROCK1(p160 ROCK)の配列に基づき、Ishizakiらの報告 (Ishizaki, T. et al., FEBS Letters 404, pp118-124, 1997) により活性が確認されている(1-727)の配列を用いて昆虫細胞(Sf9)で産生した組み換え体タンパク(N-terminal His-tagged recombinant human ROCK1 residues (1Met-727Arg))を用いた。また、MBSタンパクと抗リン酸化MBS抗体は、Itoらが論文記載している方法 (Ito, K. et al., J. Physiol. 546, pp823-836, 2003) に従って作製したものを用いた。

[0327] PBSで適当な濃度に希釈したMBS(旭化成ファーマ作製,lot No, 040814 n7-10)溶液をELISA plate (Maxisorp, Nunc社製)に加え、4℃で一晩静置後、ウェルを洗浄液(WB:washing buffer,0.1%Tween20/PBS)で2回洗浄、1%牛血清アルブミン(シグマ社製)/PBSを加え、1~3時間放置後、WBで5回ウェルを洗浄し、基質固定化プレートを作製した。このプレートに反応液(5mM MgSO₄/0.1M NaCl/20mM HEPES(PH 7.5)/100uM ATP/5mM DTT)、被験化合物と適当に希釈したヒトROCK1(旭化成ファーマ作製、lot No,030126.i20-22)を加えて30℃で10分間反応させた後、0.2M EDTA (pH7.5)を加えて反応を停止し、WBでウェルを5回洗浄した。1%牛血清アルブミンを含んだWBで10,000倍希釈したウサギ抗リン酸化MBS抗体溶液(旭化成ファーマ作製、lot No,122676431)をウェルに加え1時間反応後、WBで5回ウェルを洗浄した。2次検出抗体として、1%牛血清アルブミンを含んだWBで1,000倍希釈したヤギ抗ウサギIgG-HRP (Zymed社製)をウェルに加え1時間反応後、WBで5回洗浄した。ウェルにOPD(o-phenylenediamine)溶液(1mg/ml OPD(シグマ社製),5.1g/lク

エン酸・1水和物, 18.4g/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)を加え、発色させ、5分後 $2\text{N H}_2\text{SO}_4$ を加え発色を停止し、490nmにおける吸光度を測定した。

阻害率の算出は、以下のとおりに行った。

阻害率(%) = $100 - ((\text{被験化合物の吸光度} - 0\% \text{コントロールの吸光度}) / (100\% \text{コントロールの吸光度} - 0\% \text{コントロールの吸光度}))$

また、被験化合物の濃度を変えて阻害率を算出し、その阻害率が50%となる化合物濃度を求めて IC_{50} とした。

[0328] IC_{50} が $1 \mu\text{M}$ 以上 $3 \mu\text{M}$ 以下 ($1 \mu\text{M} \leq \text{IC}_{50} \leq 3 \mu\text{M}$) の化合物は、実施例番号が 1-19、1-30、1-33、8-9、8-16、8-18、8-27、8-29、8-30、8-31、8-73、10-14、10-31、12-1、15-1、18-1、18-16、19-4、19-14、19-17、19-21、19-31、21-1、21-2、36-2、38-1 及び 40-1 である化合物であり、 IC_{50} が $1 \mu\text{M}$ 未満となる化合物 ($\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$) は、実施例番号が 1-3、1-6、1-7、1-11、1-12、1-13、1-14、1-18、1-20、1-31、1-38、2-1、2-2、4-1、7-1、8-1、8-2、8-3、8-4、8-5、8-6、8-7、8-8、8-12、8-21、8-26、8-28、8-32、8-34、8-37、9-1、10-1、10-3、10-7、11-1、18-7、18-8、19-1、19-2、19-3、19-8、19-40、22-1、22-2、23-1、25-1、26、27、29-1、30-1、32-2、35-1、36-1、39-1、41-1 及び 42-1 である。

上記の本発明化合物は、Rhoキナーゼを阻害する作用があることが明らかになった。

[0329] 試験例2:ミオシン制御軽鎖リン酸化阻害作用

健常人ボランティアより採取した末梢血50-100mlを、モノポリ分離液(大日本製薬(株)社製)を用いて遠心分離し、好中球画分を調製する。好中球はPBS(-)で洗浄後、Hanks Balanced Salt Solution (HBSS+, ギブコ社製)に再懸濁して、細胞浮遊液 ($8 \times 10^6 / \text{ml}$) とする。該細胞浮遊液は、 $5 \times 10^6 / \text{ml}$ に希釈し、0.4ml ずつエッペンドルフチューブに分注した後、種々の濃度の被験化合物溶液を0.1ml ずつ加え、25°C で5分間反応させる。反応後、0.1ml のトリクロロ酢酸溶液を添加して軽くふり混ぜ、12,000 rpm で遠心 (4°C, 5min) して上清を除去し、 $3 \mu\text{l}$ の 1M Tris 溶液を加えてから、さらに

抽出バッファ(8M 尿素 0.02% 2-メルカプトエタノール 0.002%ブロムフェノールブルー)50 μ lと混ぜて、室温で1時間静置する。その後、スピнкаラム(ミリポア社製、0.45 μ m)にかけて不溶物を除いてから、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動のサンプルバッファ(終濃度25mM Tris-HCl pH6.8 2.5% 2-メルカプトエタノール 2%ドデシル硫酸ナトリウム 5% スクロース 0.002%ブロムフェノールブルー)を加え、各サンプル10 μ lずつを電気泳動する。

[0330] 泳動後のゲルはニトロセルロースメンブレン(BioRad社製)にブロットイングして、5%スキムミルクでブロッキングした後、リン酸化されたミオシン制御軽鎖を特異的に認識する抗体pLC1(Sakurada K., et al., Am. J. Physiol., 274, C1563-C1572, 1998)、西洋ワサビペルオキシダーゼをコンジュゲートしたロバ抗マウスIgG(ケミコン社製)を順に反応させ、ECL plusキット(アマシャムファルマシア社製)を用いて、リン酸化ミオシン制御軽鎖のバンドをフィルム上に検出する。このバンドをデンストメーターにより定量化し、その値を用いて、ミオシン制御軽鎖リン酸化の阻害率(%)を次式により算出する。

リン酸化阻害率(%) = (1 - 被験化合物を添加した群のリン酸化ミオシン制御軽鎖バンド強度 / 被験化合物無添加群のリン酸化ミオシン制御軽鎖バンド強度) × 100

また、被験化合物の濃度を変えてリン酸化阻害率を算出し、その阻害率が50%となる化合物濃度を求めて IC_{50} とすることにより、本発明化合物の有効性を確認できる。

[0331] 試験例3:眼圧降下作用

体重約2kgの日本白色ウサギを試験1週間前より固定箱に入れ馴化した。眼科用表面麻酔剤(ベノキシール)を両眼に点眼投与した後、眼圧測定器(クラシック30、ソーラン社)を用いて眼圧を測定した。3mMの被検化合物水溶液50 μ lを左眼に点眼し、右眼は無処置(対照眼)とした。被検化合物水溶液の点眼直前と点眼後2、4、及び6時間後に左右の眼圧値を測定し、各測定時間における測定値の左右差を被検薬剤の眼圧降下値とした。測定時間(2、4、6時間後)の中で、もっとも左右差の大きい値を各被検薬剤の最大眼圧降下値(max Δ IOP)とした。各被検薬剤の眼圧降下作用を示す眼圧降下度は

、以下の式によって算出した。なお、ウサギは眼圧の日内変動が大きいので、経時的

に眼圧の変化を測定した場合日内変動分が加算され、眼圧降下作用が過大評価される場合がある。そこで、我々はその変動の影響を最小限にするため、本眼圧降下値の算出方法を用いた。

$$\text{眼圧降下度 (\%)} = (\max \Delta \text{IOP} / \text{点眼直前の眼圧値}) \times 100$$

[0332] 眼圧降下度が5%以上10%未満の化合物は、実施例番号が1-7、1-14、1-19、8-26、8-28、8-29、8-30、8-32、8-33、8-34、8-36、8-37、10-14、11-1、13-1、15-1、18-7、18-14、19-14、19-17、19-40、24-1、26、27、35-1、38-1、40-1、及び42-1であり、眼圧降下度が10%以上20%未満の化合物は、実施例番号が1-18、1-20、1-31、8-4、8-21、8-27、8-31、8-74、10-7、10-29、12-1、18-21、21-2、22-1、22-2、23-1、25-1、29-1、32-2、36-1、36-2、及び39-1である。さらに、眼圧下降度が20%以上の化合物は、実施例番号が1-3、1-30、2-1、2-2、4-1、7-1、8-1、8-2、8-3、8-12、9-1、10-1、10-3、10-31、18-1、18-3、18-31、19-1、19-2、19-3、19-4、19-21、19-31、21-1、28-1、及び30-1である。加えて、1mMの被検化合物で試験例3と同様の試験を実施したときに、眼圧降下度が20%以上の化合物は、実施例番号が1-3、2-1、4-1、8-1、8-3、10-1、10-3、18-1、19-1及び19-3である。

上記の本発明化合物は、ウサギ正常眼圧を下げることを示された。加えてまた、これらの化合物は点眼後6時間経過しても眼圧を下げる効果が消失することがなく、持続的な眼圧降下作用を有する。

よって、本発明の化合物は、緑内障の予防及び/又は治療のための医薬として有用であることが確認された。ただし、化合物本体自身が眼圧降下作用を示す場合と、点眼後の代謝物、あるいは両者が眼圧降下作用を示す場合がある。

[0333] 試験例4:好中球の遊走阻害作用

健康人ボランティアより採取した末梢血50-100mlから、試験例2に記載の方法で好中球を分離し、細胞浮遊液(8×10^6 /ml)を得る。次に種々の濃度の被験化合物溶液を各ウェル125 μ l、96穴プレートに分注し、この細胞浮遊液を等量加えて、室温下で5分間プレインキュベートする。この間に、下室にFMLP(シグマ社製、1 μ M)溶液

を加えてBoyden Chamberをセットし、上室にプレインキュベート後の細胞浮遊液を各ウェル200 μ lずつ加えて、37°C、5%炭酸ガス下で30分遊走させる。遊走後のフィルタを回収し、Chamber上室に向いていた面に付着している非遊走細胞を注意深く拭い取ってから、裏面の遊走細胞をディフクイック染色液(国際試薬(株)社製)で染色し、水洗乾燥後595nmの吸光度を測定する。被験化合物の遊走阻害率(%)は次式により算出する。

遊走阻害率(%) = (1 - 被験化合物を添加した群の吸光度 / 被験化合物無添加群の吸光度) \times 100

また、被験化合物の濃度を変えて遊走阻害率を算出し、その阻害率が50%となる化合物濃度を求めてIC₅₀とすることにより、本発明化合物の有効性を確認できる。

[0334] 試験例5:細胞内のカルシウム濃度の上昇に対する作用

試験例2記載の方法により、好中球画分を調製する。ヒト好中球画分にFura2-A M(シグマ社)を終濃度3 μ Mとなるように添加し、37°Cで1時間インキュベーションする。遠心分離(250gで5分間)後に上清を捨て、好中球をHanks Balanced Salt Solution(HBSS⁻、ギブコ社)に再懸濁して、細胞内カルシウム濃度測定用細胞浮遊液(8 \times 10⁶ / ml)を調製する。30分間室温にて細胞内カルシウム濃度測定用細胞浮遊液を静置した後、細胞内カルシウム濃度測定用細胞浮遊液490 μ lをキュベットに入れ、終濃度が1 μ Mとなるように塩化カルシウム溶液10 μ lを添加し、細胞内カルシウム濃度測定装置(CAF110、日本分光社製)にセットする。fMLP(シグマ社製)溶液を終濃度1 μ Mとなるように添加し、340nm及び380nmの蛍光強度であるF340及びF380を測定し、細胞内カルシウム濃度の指標としてR値(F340/F380)を求める。被検化合物(1 μ M)をfMLP添加3分前に添加し、細胞内カルシウム濃度に対する作用を観察する。被検化合物非添加時の最大R値を100%とし、各被検化合物添加時の最大R値の割合を求めることにより、本発明の化合物群のfMLP刺激により起こる細胞内カルシウム濃度の上昇に与える影響を確認できる。

[0335] 試験例6:ミオシンリン酸化酵素(MLCK)活性に対する作用

ミオシンリン酸化酵素(MLCK)はニワトリ砂の平滑筋より従来法により精製する(Yoshida, M., et al., J. Biochem., 99, pp.1027-1036, 1986)。基質であるミオシン制御

軽鎖はニワトリ砂のう平滑筋より従来法により精製する(Grand, R. J., et al., Biochem. J., 211, pp.267-272, 1983)。MLCKの活性測定は抗リン酸化制御軽鎖認識抗体(Sakurada, K., et al., Am. J. Physiol., 274, C1563-C1572, 1998)を使用したELISA法によって測定する(Sakurada, K., et al., J. Biochem., 115, pp.18-21, 1994)。ミオシン制御軽鎖をphosphate-buffer saline(PBS, シグマ社)にて5.0g/mlの濃度に希釈し、96穴イムノプレート(ヌンク社)に100 μ lずつ添加し、4°Cで一晩放置する。各穴をPBSで洗浄後、100 μ M ATP、3mM MgCl₂、1 mM CaCl₂、100 ng/ml カルモジュリン(シグマ社)、100 ng/ml MLCKを含む25 mM Tris/HCl緩衝液pH7.4(緩衝液A)を各穴に添加し、30°Cで10分間インキュベーションする。20%リン酸水溶液を各穴に100 μ lずつ添加し酵素反応を停止する。0.1% Tween20を含む25 mM Tris/HCl緩衝液(TTBS)にて各穴を洗浄後、リン酸化ミオシン制御軽鎖を特異的に認識する抗体(Sakurada, K., et al., Am. J. Physiol., 274, C1563-C1572, 1998)を各穴に100 μ lずつ添加し、室温で90分間インキュベーションする。

TTBSにて各穴を洗浄後、HRP標識-抗マウスIgG抗体(バイオラッド社)を各穴に100 μ lずつ添加し、室温で90分間インキュベーションする。TTBSにて各穴を洗浄後HRPの基質であるオルトフェニレンジアミン(シグマ社)及び過酸化水素水(0.03%)を含む25mMクエン酸緩衝液pH5.0を各穴100 μ lずつ添加し、5分間室温でインキュベーションする。4N硫酸を各穴に50 μ lずつ添加して反応を停止後、イムノプレートリーダー(バイオラッド社)にて吸光度を測定する。被験化合物の濃度を変えて緩衝液Aに添加しMLCK活性阻害率を算出し、その阻害率が50%となる化合物濃度を求めてIC₅₀とすることにより、本発明の化合物群のMLCK活性に与える影響を確認できる。

[0336] 試験例7:ウサギ眼圧降下増強作用

本発明化合物と併用薬剤との組み合わせによる眼圧降下増強作用の評価には、実験動物として日本白色ウサギを用い、以下のように示される。

試験例としては、被験化合物に実施例番号19-1の化合物(以降、19-1化合物とする)を用いてその併用効果を示すが、19-1化合物に限定されるものではなく、19-1化合物の点眼液濃度は本試験例に限定されるものではない。また、併用に使

用する被験化合物群としては、試験例3に記載の実施例番号で示される本発明化合物でも同様の効果を得ることが出来る。

[0337] 試験例7-1

被験化合物は、19-1化合物を生理食塩水に溶解し、水酸化ナトリウムを加えて溶液を中和し(pH7.0~8.0)、0.01重量%の水溶液(19-1化合物水溶液)を調製した。併用薬剤としては、プロスタグランジン関連薬としてインプロピルウノプロストン(商品名:レスキュラ、参天製薬)、炭酸脱水酵素阻害薬として塩酸布林ゾラミド(商品名:エイゾプト、日本アルコン)の市販製剤をそのまま用いた。

体重約2kgの日本白色ウサギを試験1週間前より保定箱に入れ馴化した。眼科用表面麻酔剤(ベノキシール)を両眼に点眼投与した後、眼圧測定器(クラシック30、ソーラン社)を用いて点眼前眼圧値を測定した。被験水溶液あるいは併用薬剤は左眼に点眼し、右眼は無処置(対照眼)とした。試験群の構成は、(1)対照群、(2)19-1化合物水溶液のみの点眼群(単剤群1)、(3)併用薬剤のみの点眼群(単剤群2)、(4)併用薬剤と19-1化合物水溶液の点眼群(併用群)とし、一群に6羽のウサギを使った。各群のウサギは、まず、対照群、単剤群1と単剤群2には、生理食塩水を50 μ L点眼し、併用群には同量の併用薬剤を点眼した。次に、生理食塩水又は併用薬剤の点眼から5分後に、対照群には生理食塩水を50 μ L、単剤群1と併用群には、19-1化合物水溶液を同量、単剤群2には、併用薬剤50 μ Lを点眼した。その後の各群の眼圧を2度目の被験化合物点眼2時間後、4時間後、6時間後に測定した。各測定時間における測定値の左右眼の眼圧差を各群の眼圧降下値とし、測定時間内で最も左右の眼圧値が大きい値を、各薬剤群の最大眼圧降下値(max Δ IOP)とした。結果を表2、表3に示す。

[0338] [表2]

| | Max Δ IOP (mmHg) |
|----------------------------|----------------------------|
| (1) 対照群 | 0.2 |
| (2) 単剤群1 (19-1化合物) | 4.3 |
| (3) 単剤群2 (塩酸布林ゾラミド) | 2.3 |
| (4) 併用群 (19-1化合物+塩酸布林ゾラミド) | 6.3 |

[0339] [表3]

| | Max Δ IOP (mmHg) |
|----------------------------------|----------------------------|
| (1) 対照群 | 0.2 |
| (2) 単剤群1 (19-1化合物) | 4.3 |
| (3) 単剤群2 (イブ°ロビ°ルウノ°ロストン) | 4.4 |
| (4) 併用群 (19-1化合物+イブ°ロビ°ルウノ°ロストン) | 6.1 |

[0340] 試験例7-2

被験化合物は、19-1化合物を生理食塩水に溶解し、水酸化ナトリウムを加えて溶液を中和し(pH7.0~8.0)、0.01重量%の水溶液(19-1化合物水溶液)を調製した。併用薬剤としては、アドレナリン受容体 β 遮断剤としてマレイン酸チモロール(商品名:チモプトル、参天製薬)の市販製剤をそのまま用いた。

体重約2kgの日本白色ウサギを試験1週間前より固定箱に入れ馴化した。眼科用表面麻酔剤(ベノキシール)を両眼に点眼投与した後、眼圧測定器(クラシック30、ソーラン社)を用いて点眼前眼圧値を測定した。被験水溶液あるいは併用薬剤は左眼に点眼し、右眼は無処置(対照眼)とした。試験群の構成は、(1)対照群、(2)19-1化合物水溶液、のみの点眼群(単剤群1)、(3)併用薬剤のみの点眼群(単剤群2)、(4)併用薬剤と19-1化合物水溶液の点眼群(併用群)とし、一群に12羽のウサギを使った。各群のウサギは、まず、対照群、単剤群1と単剤群2には、生理食塩水を50 μ L点眼し、併用群には同量の併用薬剤を点眼した。次に、生理食塩水又は併用薬剤の点眼から5分後に、対照群には生理食塩水を50 μ L、単剤群1と併用群には、19-1化合物水溶液を同量、単剤群2には、併用薬剤50 μ Lを点眼した。その後の各群の眼圧を2度目の被験化合物点眼1時間後、2時間後、4時間後に測定した。眼圧降下値は、各測定時間における各群の眼圧測定値と対照群の眼圧測定値の差とし、測定時間内で最も対照群との眼圧差が大きい値を、各薬剤群の最大眼圧降下値(max Δ IOP)とした。結果を表4に示す。

[0341] [表4]

| | Max Δ IOP (mmHg) |
|-------------------------------|----------------------------|
| (1) 対照群 | --- |
| (2) 単剤群 1 (19-1 化合物) | 4.1 |
| (3) 単剤群 2 (マレイン酸チモロール) | 1.9 |
| (4) 併用群 (19-1 化合物+マレイン酸チモロール) | 6.4 |

[0342] 試験例7-1、試験例7-2において、19-1化合物で例示された本発明化合物は、単剤群1において、対照群を上回る眼圧降下作用を示し、さらに併用群において、単剤群1、単剤群2の両者を上回る眼圧降下作用を示した(表2、3、4)。

これにより、19-1化合物で例示された本発明化合物と炭酸脱水酵素阻害薬、プロスタグランジン関連薬あるいはアドレナリン受容体 β 遮断剤とを組み合わせることによりウサギで眼圧降下作用が増強されることが確認された。また、試験例7-1、試験例7-2と同様の方法で実施例番号1-3、4-1、10-3、及び19-3などの化合物を評価して有効性を確認することができる。

また、19-1化合物以外の試験例3に記載の実施例番号で示される本発明化合物と炭酸脱水酵素阻害薬、プロスタグランジン関連薬あるいはアドレナリン受容体 β 遮断剤とを組み合わせる試験を行い、その有効性を確認することもできる。

またさらに、併用群として、本発明化合物の溶液と併用薬剤を順次点眼する代わりに、製剤例1記載の組成物AからC、製剤例2記載の組成物EからG又は上記の実施例化合物と併用薬剤とを組み合わせる組成物を点眼する試験を行って、その有効性を確認することができる。

よって、本発明化合物と併用薬剤を組み合わせる医薬は、緑内障の治療及び/又は予防のための医薬として有用であることが明らかになった。

[0343] 試験例8:サル眼圧降下増強作用

本発明化合物とプロスタグランジン関連薬としてラタノプロスト(商品名:キサラン(ファイザー社))との組み合わせによる眼圧降下増強作用の評価にはサル(カニクイサル)を用いることでその効果を示すことができる。

試験例としては、被験化合物に19-1化合物を用いてその併用効果を示すが、19-1化合物に限定されるものではなく、19-1化合物の点眼液濃度は本試験例に限

定されるものではない。また、併用に使用する被験化合物群としては、試験例3に記載の実施例番号で示される本発明化合物でも同様の効果を得ることが出来る。なお、モンキーチェアへの保定作業、眼圧測定作業に十分に馴化されたカニクイザルを使い、試験を行う事とする。

被験化合物は、化合物Aを生理食塩水に溶解し、水酸化ナトリウムを加えて溶液を中和し(pH7.0~8.0)、0.01重量%の水溶液(19-1化合物水溶液)を調製した。併用薬剤としては、ラタノプロスト(商品名:キサラタン、ファイザー社)の市販製剤をそのまま用いる。被験水溶液あるいは併用薬剤は左眼に点眼し、右眼は無処置(対照眼)とする。試験群の構成は、(1)対照群、(2)19-1化合物水溶液のみの点眼群(単剤群1)、(3)併用薬剤のみの点眼群(単剤群2)、(4)併用薬剤と19-1化合物水溶液の点眼群(併用群)とする。各群のサルは眼圧初期値を測定した後、対照群、単剤群1と単剤群2には、生理食塩水を30 μ L点眼し、併用群には同量のラタノプロストを点眼する。次に、生理食塩水又はラタノプロストの点眼から5分後に、対照群には生理食塩水を30 μ L、単剤群1と併用群には、19-1化合物水溶液を同量、単剤群2には、ラタノプロスト30 μ Lを点眼し、その後の各群の眼圧を経時的に測定する。

[0344] 試験例8において、19-1化合物は、単剤群1において、対照群を上回る眼圧降下作用を示し、さらに併用群において、単剤群1、単剤群2の両者を上回る眼圧降下作用が示される。これにより、本発明化合物とプロスタグランジン関連薬とを組み合わせることによりサルで眼圧降下作用が増強されることが確認される。また、試験例8と同様の方法で実施例番号1-3、4-1、10-3及び19-3の化合物を評価して有効性を確認することができる。

また、19-1化合物以外の試験例3に記載の実施例番号で示される本発明化合物とプロスタグランジン関連薬とを組み合わせることで試験を行い、その有効性を確認することもできる。

またさらに、併用群として、本発明化合物の溶液とラタノプロストを順次点眼する代わりに、製剤例1記載の組成物D、製剤例2記載の組成物H、又は上記の実施例化合物とラタノプロストとを組み合わせる組成物を点眼する試験を行って、その有効性を確認することができる。

これにより、本発明化合物とラタノプロストを組み合わせた医薬は、緑内障の治療及び／又は予防のための医薬として有用であることが明らかにできる。

[0345] 製剤例1

19-1化合物と併用薬剤とを生理食塩水に溶解し、お互いを組み合わせた点眼用組成物の調製例を以下に示すが、本発明はこれに限定されることなく、19-1化合物以外の化合物についても、併用薬剤と組み合わせた組成物を調製できる。さらに、併用薬剤の種類や量、添加剤の種類や量などを適宜変化させることによって、所望の組み合わせ及び所望の濃度の点眼剤を調製することができる。

19-1化合物を0.01重量%、イソプロピルウノプロストン(フナコシ)を0.12重量%含有し、さらに塩化ベンザルコニウムを0.005重量%含有する生理食塩水溶液を組成物Aとする。

19-1化合物を0.01重量%、塩酸プリンゾラミド(ヒドラス化学)を1.0重量%含有し、さらに塩化ベンザルコニウムを0.005重量%含有する生理食塩水溶液を組成物Bとする。

19-1化合物を0.01重量%、マレイン酸チモロール(シグマアルドリッチ)を0.5重量%含有し、さらに塩化ベンザルコニウムを0.005重量%含有する生理食塩水溶液を組成物Cとする。

19-1化合物を0.01重量%、ラタノプロスト(フナコシ)を0.005重量%含有し、さらに塩化ベンザルコニウムを0.005重量%含有する生理食塩水溶液を組成物Dとする。

[0346] 製剤例2

19-1化合物を、市販の緑内障治療用点眼液に溶解することにより、19-1化合物と併用薬剤とを組み合わせた点眼用組成物の調製例を以下に示すが、本発明はこれに限定されることなく、19-1化合物以外の化合物についても、併用薬剤と組み合わせた組成物を調製できる。さらに、併用薬剤の種類や量、添加剤の種類や量などを適宜変化させることによって、所望の組み合わせ及び所望の濃度の点眼剤を調製することができる。

19-1化合物の濃度が0.01重量%となるように、レスキュラ(有効成分名:イソプロ

ピルウノプロストン、藤沢薬品)点眼液に溶かした溶液を組成物Eとする。

19-1化合物の濃度が0.01重量%になるように、エイゾプト(有効成分名:塩酸ブリンゾラミド、日本アルコン)の1%点眼液に溶かした溶液を組成物Fとする。

19-1化合物の濃度が0.01重量%となるように、チモプトール(有効成分名:マレイン酸チモロール、参天製薬)0.5%点眼液に溶かした溶液を組成物Gとする。

19-1化合物の濃度が0.01重量%になるように、キサラタン(有効成分名:ラタノプロスト、ファイザー)点眼液に溶かした溶液を組成物Hとする。

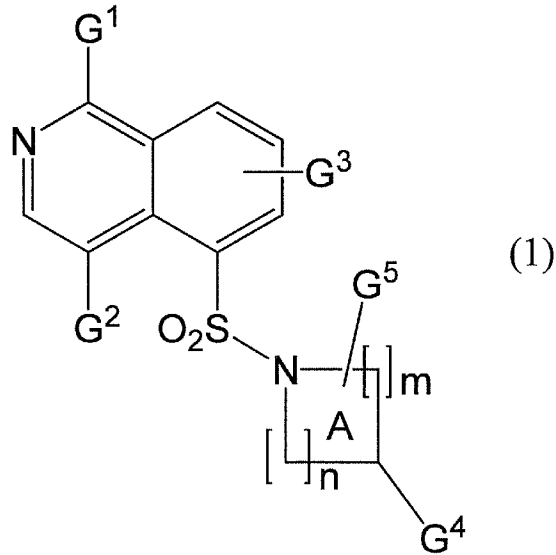
産業上の利用可能性

[0347] 本発明により提供される上記一般式(1)で表される化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体は、Rhoキナーゼを強力に阻害する作用を有している。上記一般式(1)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにプロドラッグであるそれらの誘導体からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬は、Rhoキナーゼ阻害作用に基づいて、細胞の収縮に関連した疾患、細胞の形態変化に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患、細胞の凝集に関連した疾患、及び細胞のアポトーシスに関連した疾患の予防及び/又は治療のための医薬として有用である。

請求の範囲

[1] 下記一般式(1):

[化1]



[式中、Aは含窒素飽和環を示し；

mは0、1、又は2の整数を示し；

nは1、2、3、又は4の整数を示し；

G¹は水素原子、塩素原子、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基を示し；

G²はハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、又は置換されてもよいアリール基を示し；

G³は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよいアシルオキシ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、又は置換されてもよいアリール基を示し(ただし、G³はイ

ソキノリン環の3位、6位、7位、又は8位の何れかに置換する)；

G^4 は水酸基、又は $-N(R^1)(R^2)$ (R^1 及び R^2 は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、又は置換されてもよい飽和ヘテロ環基を示す)を示し；

G^5 はAが示す含窒素飽和環を構成する環構成炭素原子における置換基であり、水素原子、フッ素原子、又はアルキル基を示す]

で表される化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体。

- [2] m が1である請求項1に記載の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体。
- [3] n が2又は3である請求項1又は2に記載の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体。
- [4] G^3 が水素原子である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体。
- [5] G^5 が水素原子である請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体。
- [6] G^4 が $-N(R^1)(R^2)$ である請求項1ないし5のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体。
- [7] 請求項1ないし6のいずれかに1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体を有効成分として含む医薬。
- [8] ミオシン制御軽鎖のリン酸化を阻害する請求項7に記載の医薬。
- [9] Rhoキナーゼを阻害する請求項7に記載の医薬。
- [10] 緑内障の予防及び／又は治療に用いる請求項7に記載の医薬。
- [11] 請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体を有効成分として含むミオシン制御軽鎖リン酸化阻害剤。
- [12] 請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩、あるいはプロドラッグであるそれらの誘導体を有効成分として含むRhoキナーゼ阻害

剤。

- [13] 請求項1に記載の化合物又はその塩、或いはプロドラッグであるそれらの誘導体と、眼圧降下作用を有する薬剤及び／又は視神経保護作用を有する薬剤とが組み合わされていることを特徴とする医薬。
- [14] 請求項1に記載の化合物又はその塩、或いはプロドラッグであるそれらの誘導体と、アドレナリン受容体刺激剤、プロスタグランジン関連剤、炭酸脱水酵素阻害剤、アドレナリン受容体遮断剤、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム拮抗剤、Rhoキナーゼ阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、又はNMDA受容体遮断剤のいずれか1つ又はいずれか2つ以上の薬剤とが組み合わされていることを特徴とする医薬。
- [15] 請求項1に記載の化合物又はその塩、或いはプロドラッグであるそれらの誘導体と、眼圧降下作用を有する薬剤とが組み合わされていることを特徴とする医薬。
- [16] 請求項1に記載の化合物又はその塩、或いはプロドラッグであるそれらの誘導体と、プロスタグランジン関連剤、炭酸脱水酵素阻害剤、又はアドレナリン受容体遮断剤のいずれか1つ又は2つ以上とが組み合わされていることを特徴とする医薬。
- [17] 請求項16に記載の医薬が、緑内障の治療剤及び／又は予防剤であることを特徴とする医薬。
- [18] 請求項1に記載の化合物又はその塩、或いはプロドラッグであるそれらの誘導体と、視神経保護作用を有する薬剤とが組み合わされていることを特徴とする医薬。
- [19] 請求項16におけるプロスタグランジン関連剤が、ラタノプロスト、ビマトプロスト、トラボプロスト、イソプロピルウノプロストン、又はタフルプロストのいずれかであることを特徴とする請求項16に記載の医薬。
- [20] 請求項16における炭酸脱水酵素阻害剤が、塩酸ドルゾラミド、塩酸布林ゾラミド、又は塩酸アセタゾラミドのいずれかであることを特徴とする請求項16に記載の医薬。
- [21] 請求項16におけるアドレナリン受容体遮断剤が、塩酸ブナゾシン、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、塩酸レボブノロール、塩酸ベタキソロール、塩酸ニプラジロール、又は塩酸ベフノロールのいずれかであることを特徴とする請求項16に記載の医薬。
- [22] 請求項13から請求項21のいずれか1項に記載の医薬を用いることを特徴とする緑内

障の治療方法及び／又は予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/053567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D401/12(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D409/14(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D401/12, A61K31/4725, A61P27/06, A61P43/00, C07D401/14, C07D405/14,
C07D409/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | WO 99/64011 A1 (Hiroyoshi HIDAKA), 16 December, 1999 (16.12.99), Claims 1 to 6; page 18, lines 5 to 18 & JP 11-349482 A | 1-21 |
| X | JP 2001-509780 A (Alcon Laboratories, Inc.), 24 July, 2001 (24.07.01), Claims 1 to 19 & WO 97/23222 A1 & EP 868186 A1 | 1-21 |
| X | JP 2004-107335 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 April, 2004 (08.04.04), Claims 1 to 4 & WO 2004/19951 A1 & EP 1541151 A1 | 1-21 |

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

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

| | |
|--|---|
| Date of the actual completion of the international search 19 March, 2007 (19.03.07) | Date of mailing of the international search report 27 March, 2007 (27.03.07) |
|--|---|

| | |
|--|--------------------|
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/053567

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | JP 2004-182723 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 July, 2004 (02.07.04), Claims 1 to 4 & WO 2004/45644 A1 & EP 1568382 A1 | 1-21 |
| X | WO 2005/80394 A1 (BIOAXONE THERAPEUTIQUE INC.), 01 September, 2005 (01.09.05), Claims 1, 46; examples E to 7c & US 2005/272751 A1 | 1-21 |
| A | JP 10-87491 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 07 April, 1998 (07.04.98), Full text (Family: none) | 1-21 |
| A | JP 6-100540 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 12 April, 1994 (12.04.94), Full text (Family: none) | 1-21 |
| A | JP 5-208973 A (Adir et Co.), 20 August, 1993 (20.08.93), Full text (Family: none) | 1-21 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/053567

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

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

1. Claims Nos.: 22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 22 is relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest
the

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D401/12(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D401/12, A61K31/4725, A61P27/06, A61P43/00, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2007年
 日本国実用新案登録公報 1996-2007年
 日本国登録実用新案公報 1994-2007年

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

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | WO 99/64011 A1 (日高 弘義) 1999. 12. 16, 請求項 1-6、第 18 頁第 5~18 行 & JP 11-349482 A | 1-21 |
| X | JP 2001-509780 A (アルコン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド) 2001. 07. 24, 請求項 1-19 & WO 97/23222 A1 & EP 868186 A1 | 1-21 |
| X | JP 2004-107335 A (参天製薬株式会社) 2004. 04. 08, 請求項 1-4 & WO 2004/19951 A1 & EP 1541151 A1 | 1-21 |

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

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

| | |
|----------------------------|----------------------------|
| 国際調査を完了した日 19. 03. 2007 | 国際調査報告の発送日 27. 03. 2007 |
|----------------------------|----------------------------|

| | | | |
|--|--|----|------|
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 長部 喜幸 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | 4C | 3229 |
|--|--|----|------|

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | JP 2004-182723 A (参天製薬株式会社) 2004. 07. 02, 請求項 1 - 4 & WO 2004/45644 A1 & EP 1568382 A1 | 1-21 |
| X | WO 2005/80394 A1 (BIOAXONE THERAPEUTIQUE INC.) 2005. 09. 01, 請求項 1、46、実施例 E-7c 等 & US 2005/272751 A1 | 1-21 |
| A | JP 10-87491 A (旭化成工業株式会社) 1998. 04. 07, 全文 (ファミリーなし) | 1-21 |
| A | JP 6-100540 A (旭化成工業株式会社) 1994. 04. 12, 全文 (ファミリーなし) | 1-21 |
| A | JP 5-208973 A (アディール エ コンパニー) 1993. 08. 20, 全文 (ファミリーなし) | 1-21 |

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

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

1. 請求の範囲 2 2 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 2 2 は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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