

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年3月2日 (02.03.2006)

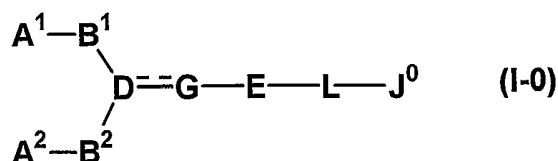
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/022454 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 233/64, A61K 31/4178, 31/4196, 31/4439, 31/4725, 45/00, A61P 11/00, 19/02, 29/00, 31/18, 35/00, 35/04, 37/06, 43/00, C07D 401/14, 403/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/016066
- (22) 国際出願日: 2005年8月26日 (26.08.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-248431 2004年8月27日 (27.08.2004) JP
特願2005-100039 2005年3月30日 (30.03.2005) JP
特願2005-190741 2005年6月29日 (29.06.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2丁目1番5号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小久保 雅也 (KOKUBO, Masaya) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 高岡 義和 (TAKAOKA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山 史朗 (SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県
- つくば市 和台 17番地 2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2丁目14番6号 セルバ人形町 6階 大家特許事務所 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPOUND CONTAINING BASIC GROUP AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 塩基性基を含有する化合物およびその用途



eases, e.g., inflammatory/immunologic diseases (e.g., articular rheumatism, arthritis, retinopathy, pulmonary fibrosis, and rejection reactions against transplanted organs), allergic diseases, infectious diseases (e.g., human immunodeficiency virus infection and acquired immunological deficiency syndrome), mental/nervous diseases, brain diseases, cardiac/vascular diseases, metabolic diseases, and carcinomatous diseases (e.g., cancers and cancer metastasis), or as an agent for regenerative medicine.

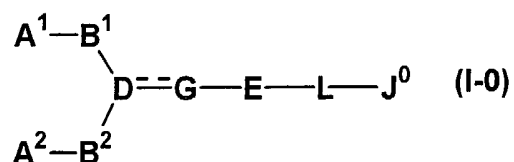
[続葉有]

WO 2006/022454 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 (I-0)



(式中の記号は明細書中に記載の通り) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、およびそれらの医薬用途に関する。

本発明化合物は、CXCR4拮抗作用を有するので、CXCR4介在性疾患、例えば、炎症・免疫性疾患（例えば、関節リウマチ、関節炎、網膜症、肺線維症、移植臓器拒絶反応等）、アレルギー性疾患、感染症（例えば、ヒト免疫不全ウイルス感染、後天性免疫不全症候群等）、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾患（例えば、癌、癌転移等）等の予防および/または治療剤、または再生医療用剤等として有用である。

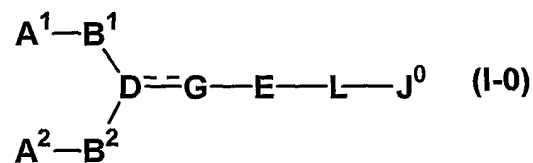
明 細 書

塩基性基を含有する化合物およびその用途

5 技術分野

本発明は、医薬として有用な塩基性基を含有する化合物およびその用途に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は、(1) 一般式 (I-0)



10 (式中、すべての記号は、後記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、(2) その用途、および(3) その製造方法に関する。

15 背景技術

ケモカインは、内因性の白血球に対して走化性と活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞や体細胞の移動にも関

20 わると考えられている。

血球細胞は種々のサイトカインによってその分化、増殖および細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞がある特定の部位に移動、集積して、一連の炎症や免疫反応が起こる。従

25 って、細胞の分化、増殖や死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不

可欠な現象である。

生体内での血球細胞の移動は、まず発生過程において、AGM (Aorta Gonad Mesonephros ; 大動脈・性腺・中腎) 領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髓での永久造血へと移行することから始まる。さらに、胎児肝、骨髓から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK T細胞、樹状細胞は、骨髓より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、SDF-1 (Stromal cell derived factor-1 ; ストローマ細胞由来因子-1) およびその受容体であるCXCR4は種々の免疫・炎症反応にも作用している。例えば、関節リウマチのヒト患者由来の滑膜におけるCD4+T細胞の蓄積と活性化に関与していることが報告されている (J. Immunol., 165, 6590-6598 (2000))。さらに、CIAモデルマウスにおいてもCXCR4阻害薬は関節への白血球の集積を抑制し、関節炎スコアを劇的に減少させた (J. Immunol., 167, 4648-4692 (2001))。マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗CXCR4抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunol., 165, 499-508 (2000))。

SDF-1とその受容体であるCXCR4は造血幹細胞の骨髓での維持に重要な働きをしていることも報告されている (J. Exp. Med., 185, 111-120 (1997)、Blood, 97, 3354-3360 (2001))。従って、SDF-1およびCXCR4の制御は末梢血への造血幹細胞動員を調節することが期待され、末梢血幹

細胞移植、さらには再生移植治療に有用である。

SDF-1 および CXCR4 は乳癌、前立腺癌、卵巣癌等の種々の癌細胞浸潤に関与しており (Nature, 410, 50-56 (2001)、Cancer Res., 62, 1832-1837 (2002)、Cancer Res., 62, 5930-5938 (2002))、SCIDマウスへのヒト乳癌細胞株の移入モデルにおいて抗CXCR4抗体が乳癌細胞の肺への転移を抑制した (Nature, 410, 50-56 (2001))。またヒト卵巣上皮性腫瘍においてSDF-1が高発現することにより、形質性細胞様樹状細胞の蓄積を促進して腫瘍免疫に関与する骨髄樹状細胞の働きを阻害し、腫瘍免疫を抑制している (Nat. Med., 12, 1339 (2001))。さらに非ホジキンリンパ腫細胞の増殖、移動に関与し、ヒト非ホジキンリンパ腫細胞のNOD/SCIDマウスへの移入モデルにおいて、抗CXCR4抗体が腫瘍細胞の増殖を抑制し、マウスの死亡率を改善した (Cancer Res., 62, 3106-3112 (2002))。

SDF-1 および CXCR4 は記憶と学習に必須の海馬歯状回顆粒細胞の形成に重要な役割を果たしており、成人の可塑性と海馬の病態に関連した疾患、例えばアルツハイマー病や脳卒中、癲癇等の進展に関与している (Development, 129, 4249-4260 (2002)、Trends in Neuroscience, 25, 548-549 (2002))。

SDF-1 および CXCR4 は糖尿病の進展に関与する自己反応性B細胞の機能に必須であり、NODマウスに対して、抗SDF-1抗体が血糖値を減少させ、末梢組織中の成熟IgM+B細胞数を減少させた (Immunology, 107, 222-232 (2002))。またヒト動脈硬化プラークでSDF-1が高発現し、血小板を活性化させた (Circ. Res., 86, 131-138 (2000))。

SDF-1 および CXCR4 は、造血幹細胞や造血前駆細胞の骨髄中への滞留に関与しており、CXCR4アンタゴニストであるAMD3100がG-CSFとの併用により、末梢血中に造血幹細胞や造血前駆細胞数を増加させた (Journal Experimental Medicine, 2001,1307-1318 (2005))。

また SDF-1/CXCR4 ノックアウトマウスの結果から、SDF-1 はリンパ球以外に中枢神経組織、心臓、胃腸管の血管の機能に必須であることが示されている (Nature, 382, 635-639 (1996)、Nature, 393, 591-594 (1998)、Nature, 393, 595-599 (1998))。このことから、これらの組織の疾患に
5 関与していると考えられる。

このように、ケモカイン受容体は種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

10 ヒト免疫不全ウイルス (以下、HIV と略する。) 感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群 (エイズ (AIDS) と呼ばれている。) は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞である CD4 陽性細胞に HIV の感染が一度成立すると、HIV は患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司る T 細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な
15 免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カポジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

現在エイズに対する各種の予防および/または治療方法としては、例えば、
20 (1) 逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬の投与による HIV の増殖抑制、(2) 免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

HIV は、免疫系の中樞を司るヘルパー T 細胞に主に感染する。その際、T 細胞の膜上に発現している膜蛋白 CD4 を利用することは、1985 年より知られている (Cell, 52, 631 (1985))。CD4 分子は 433 個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパー T 細胞以外にマクロファージ、一部の B 細胞、血管内
25

皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際に関わるCD4分子以外の因子が存在する可能性が示唆されるようになった。

1996年にCD4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてフージン(Fusin)という細胞膜蛋白が同定された(Science, 272, 872 (1996))。このフージン分子は、SDF-1の受容体、すなわちCXCR4であることが証明された。さらに、イン・ビトロ(in vitro)でSDF-1が、T細胞指向性(X4)HIVの感染を特異的に抑制することも証明された(Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996))。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。

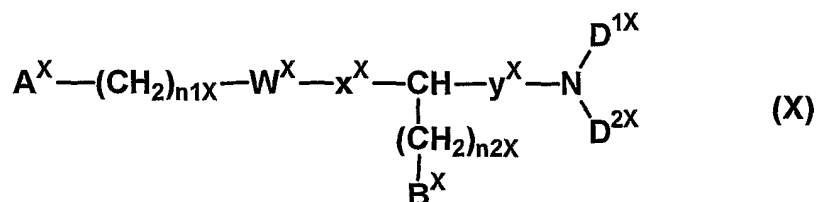
また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性(R5)HIVが感染する際に利用されることが発見された(Science, 272, 1955 (1996))。

従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害薬となり得る可能性がある。また当初、HIV感染阻害薬として発見された低分子化合物が、実はCXCR4の拮抗薬であることが示された例もある(Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

以上のことから、CXCR4拮抗作用を有する化合物は、例えば、炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、特にHIV感染およびそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾

患の予防および／または治療に有効である。また、細胞医療ならびに再生医療にも有用である。

現在まで、CXCR4拮抗作用を有する化合物がいくつか報告されている。例えば、一般式(X)



5

(式中、 A^X は、



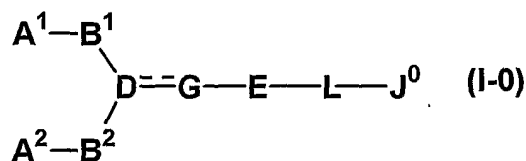
を表わし、 A^{1X} および A^{2X} はそれぞれ独立して、水素原子、置換していてもよい単環もしくは多環式の複素芳香族環または置換していてもよい単環もしくは多環式の芳香族環を表わし、 G^{1X} は、単結合または $-CR^{2X}R^{3X}-$ を表わし、 R^{1X} 、 R^{2X} 、 R^{3X} は置換されていてもよい炭素数1~6アルキル基等
 10 を表わし、 W^X は置換していてもよい炭素数1~7アルキレン基、置換していてもよい単環もしくは多環式の複素芳香族環または置換していてもよい単環もしくは多環式の芳香族環等
 15 を表わし、 x^X は、 $-z^{1X}-CO-z^{2X}-$ 等を表わし、 z^{1X} 、 z^{2X} はそれぞれ独立して、単結合、 NR^{13X} 等
 を表わし、 y^X は $-CO-$ 等
 を表わし、 D^{1X} および D^{2X} はそれぞれ独立して、水素原子または $-G^{2X}-R^{4X}$ 等
 を表わし、 G^{2X} は置換していてもよい炭素数1~15アルキレン基等
 を表わし、 R^{4X} は水素原子、置換していてもよい単環もしくは多環式の複素芳香族環
 20 または置換していてもよい単環もしくは多環式の芳香族環等
 を表わし、 $n2X$ は0~4を表わし、 $n1X$ は0~3を表わし、 B^X は、 $-NR^{6X}R^{7X}$ 等
 を表わす。なお、各基の定義は必要な部分のみを抜粋した。)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩がCXCR4拮抗作用を

あり、副作用の少ない、安全なCXCR4拮抗薬の開発が切望されている。

本発明者らは、鋭意検討した結果、驚くべきことに、後述の一般式(I-0)で示される化合物が強いCXCR4拮抗活性を有することを見出し、本発明を完成した。

5 すなわち、本発明は、

[1] 一般式(I-0)



(式中、 A^1 および A^2 はそれぞれ独立して、塩基性基を含有する基を表わし；
 B^1 および B^2 はそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1~4のスペ
 10 ーサーを表わし；Eは、主鎖の原子数1~10のスペーサーを表わし；Lは、
 結合手または主鎖の原子数1~4のスペーサーを表わし； J^0 は、(1)塩基
 性基を含有する基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪
 族炭化水素基、(2)塩基性基を含有する基によって置換され、さらに置換
 15 基を有していてもよい環状基、(3)塩基性基を含有する基によって置換さ
 れていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ環状基、または(4)
 塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有し
 ていてもよい架橋した環状基を表わし；

---- は一重結合または二重結合を表わし；

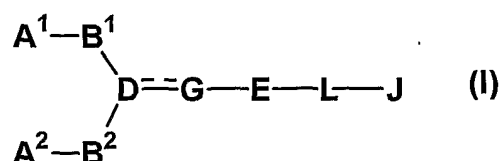
---- が一重結合を表わす場合、Dは、窒素原子または置換基を有していても
 20 よい炭素原子を表わし、Gは、置換基を有していてもよい炭素原子、カルボ
 ニル基、酸素原子、置換基を有していてもよい窒素原子または酸化されてい
 てもよい硫黄原子を表わし；

---- が二重結合を表わす場合、Dは炭素原子を表わし、Gは置換基を有して
 いてもよい炭素原子または窒素原子を表わす。

25 ただし、 J^0 が前記(1)または(2)を表わし、かつDが窒素原子を表わす

場合、Gがカルボニル基、酸素原子、置換基を有していてもよい窒素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を表わすか、B¹が—O—、—S—、—CO—、—SO—、—SO₂—、および置換基を有していてもよい二価の窒素原子から選択される少なくとも一つを含有する主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わすものとする。) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ;

[2] 一般式 (I)



(式中、Jは、[1] 記載の J⁰ の (1) または (2) と同じ意味を表わし、その他の記号は [1] と同じ意味を表わす。

ただし、Dが窒素原子を表わす場合、Gがカルボニル基、酸素原子、置換基を有していてもよい窒素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を表わすか、B¹が—O—、—S—、—CO—、—SO—、—SO₂—、および置換基を有していてもよい二価の窒素原子から選択される少なくとも一つを含有する主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わすものとする。) で示される [1] 記載の化合物;

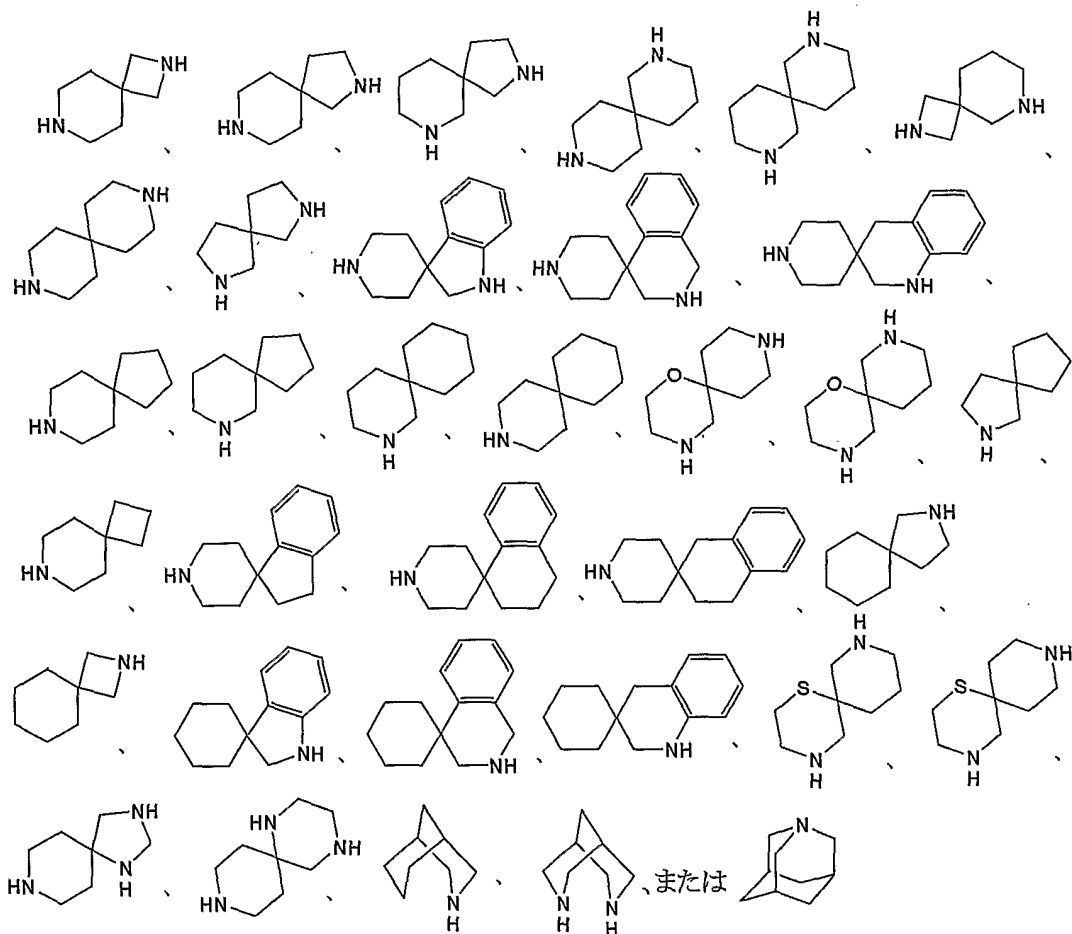
[3] J⁰が [1] 記載の (3) または (4) である [1] 記載の化合物;

[4] J⁰が塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよいスピロ複素環または架橋した複素環である [3] 記載の化合物;

[5] J⁰が塩基性基を含有する基によって置換され、さらに置換基を有していてもよいスピロ炭素環または架橋した炭素環である [3] 記載の化合物;

[6] 少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよいスピロ複素環または

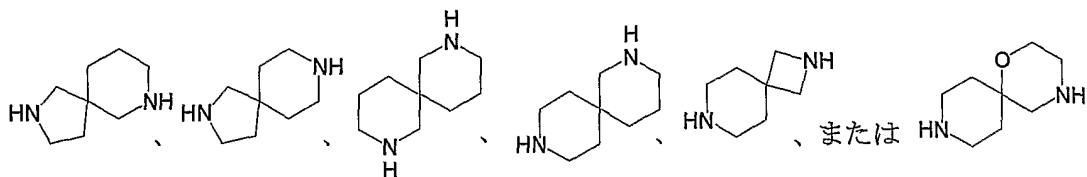
架橋した複素環が



である [4] 記載の化合物；

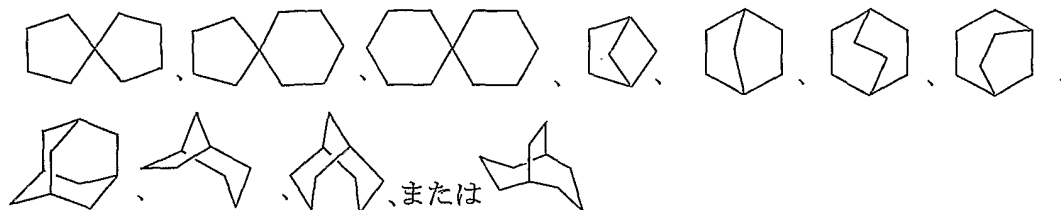
[7] スピロ複素環を構成する環が、少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる単環、および/または少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる単環からなる 7~15 員の二環式のスピロ複素環である [4] 記載の化合物；

[8] 7~15 員の二環式スピロ複素環が



10 である [7] 記載の化合物；

[9] スピロ炭素環または架橋した炭素環が



である [5] 記載の化合物；

[10] A^1 および A^2 がそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい含窒素複素環である [1] 記載の化合物；

5 [11] 含窒素複素環がイミダゾール環またはベンゾイミダゾール環である [10] 記載の化合物；

[12] B^1 および B^2 で表わされる主鎖の原子数 1~4 のスペーサーが、それぞれ独立して $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CH_2-$ である [1] 記載の化合物；

10 [13] D が窒素原子である [1] 記載の化合物；

[14] G が $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CH_2-$ である [1] 記載の化合物；

[15] E が置換基を有していてもよい二価の 3~8 員の単環式環状基である [1] 記載の化合物；

15 [16] 3~8 員の単環式環状基が、ベンゼン環である [15] 記載の化合物；

[17] L が $-CH_2-$ 、 $-CONH-$ または $-CH_2-NH-$ (ただし、各基の右側に J^0 が結合するものとする。) である [1] 記載の化合物；

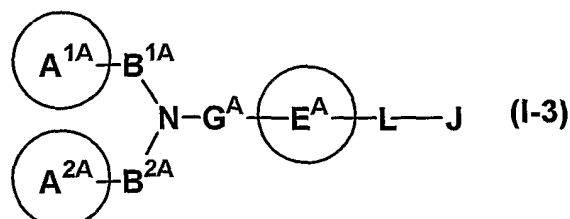
20 [18] 塩基性基が、モノーまたはジ置換アミノ基である [2] 記載の化合物；

[19] ジ置換アミノ基の置換基が、C 1~8 アルキル基および/または環状基である [18] 記載の化合物；

[20] ジ置換アミノ基が、ジプロピルアミノ基、または N-シクロヘキシル-N-プロピルアミノ基である [19] 記載の化合物；

[2 1] 脂肪族炭化水素基がブチル基、または環状基がシクロヘキシル基である [2] 記載の化合物；

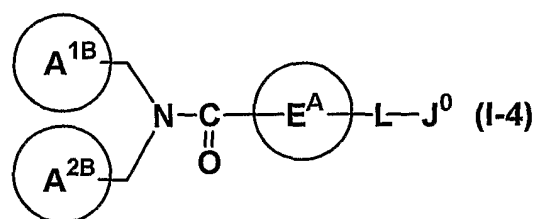
[2 2] 一般式 (I-3)



- 5 (式中、環 $\text{A}^{1\text{A}}$ および環 $\text{A}^{2\text{A}}$ はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表わし； $\text{B}^{1\text{A}}$ 、 $\text{B}^{2\text{A}}$ および G^{A} はそれぞれ独立して $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{CH}_2-$ を表わし；環 E^{A} は置換基を有していてもよい二価の 3～8 員の単環式環状基または置換基を有していてもよい二価の 9 または 10 員の多環式環状基を表わし、L は [1] と同じ意味を表わし、J は [2] と同じ意味を表わす。ただし、 $\text{B}^{1\text{A}}$ および G^{A} のいずれかは $-\text{CO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を表わす。) で示される [2] 記載の化合物；

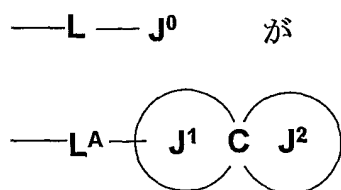
[2 3] L が結合手、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (ただし、各基の右側に J が結合するものとする。) である [2 2] 記載の化合物；

- 15 [2 4] 一般式 (I-4)



- (式中、環 $\text{A}^{1\text{B}}$ および環 $\text{A}^{2\text{B}}$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよいイミダゾールまたはベンゾイミダゾールを表わし、環 E^{A} は [2 2] と同じ意味を表わし、その他の記号は [1] と同じ意味を表わす。) である [1] 記載の化合物；

[2 5]



(基中、

(a) L^Aが、—(置換基を有していてもよい炭素数1～3の脂肪族炭化水素基)—(置換基を有していてもよい窒素原子)—である場合は、環J¹は、

- 5 (i) C₃～10の単環または二環式炭素環、または(ii)炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3～10員の単環または二環式複素環を表わし、

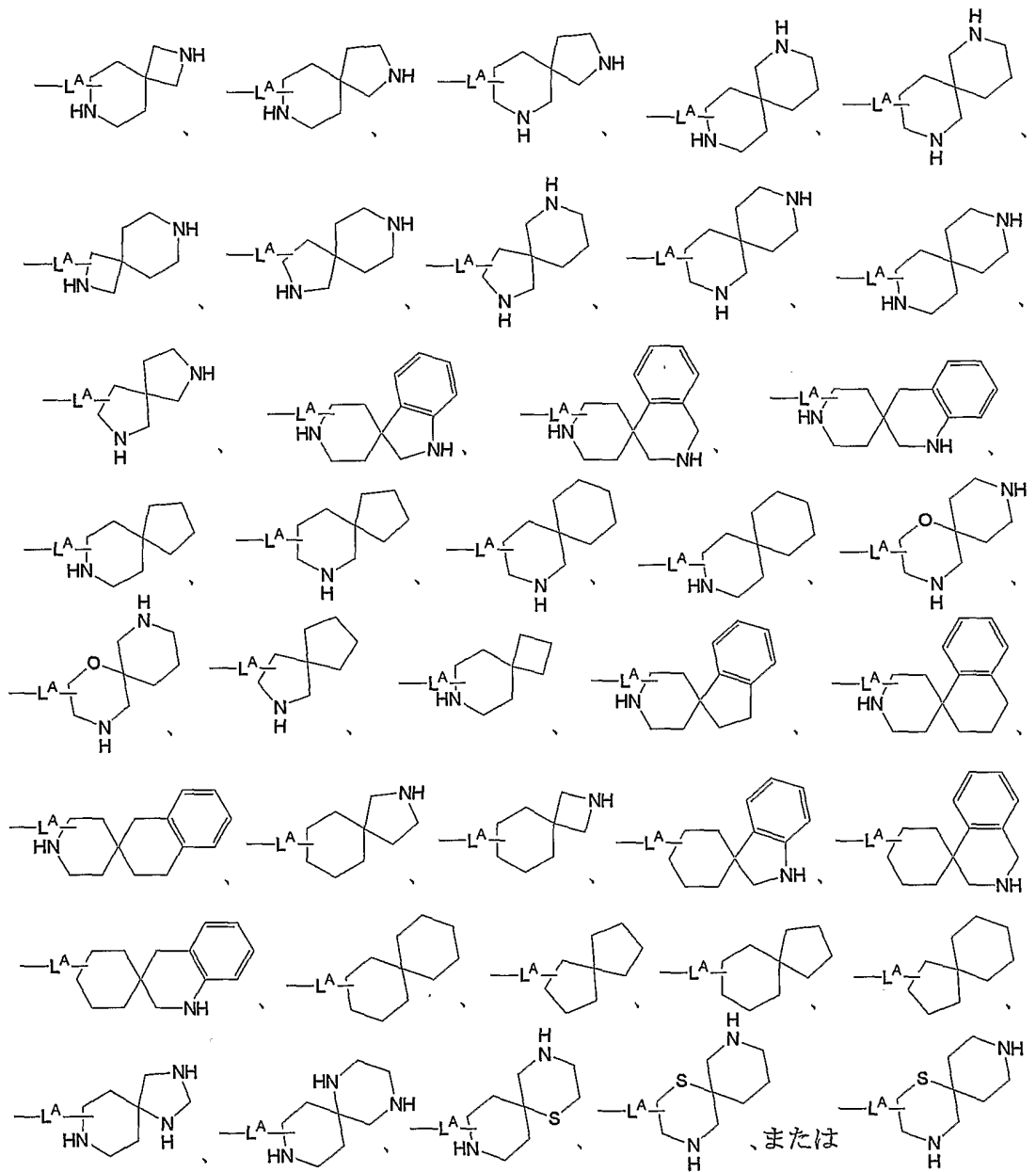
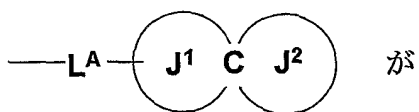
- (b) L^Aが、置換基を有していてもよい二価の炭素数1～4の脂肪族炭化水素基である場合は、環J¹は、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに
- 10 酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環を表わし、

- 環J²は(i)塩基性基を含有する基によって置換された、C₃～10の単環または二環式炭素環、(ii)塩基性基を含有する基によって置換された、炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3
- 15 ～10員の単環または二環式複素環、または(iii)塩基性基を含有する基によって置換されてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環を表わし、

- 環J¹および環J²は置換可能な位置に1～8個の置換基を有していてもよく、置換基が2つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なってもよい。
- 20

ただし、L^A中の(置換基を有していてもよい窒素原子)は環J¹に結合するものとする。)である[24]記載の化合物；

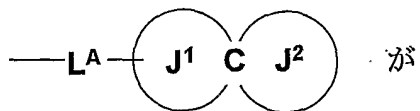
[26]

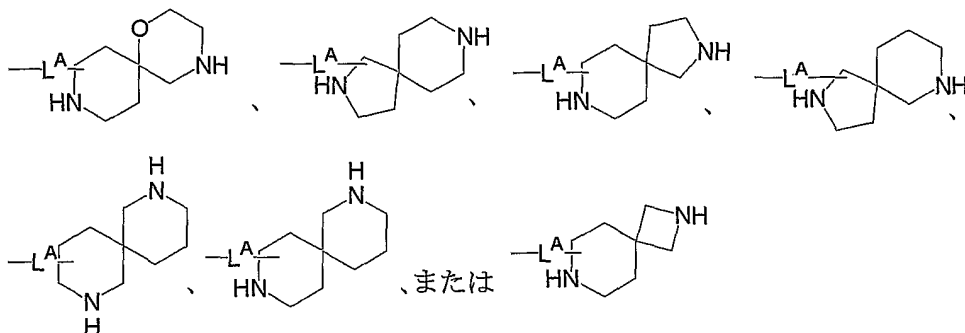


(基中、L^Aは [25] と同じ意味を表わす。ただし、L^Aは—NH—の窒素原子に結合していてもよく、—NH—の窒素原子は置換基を有していてもよ

5 い。)である [25] 記載の化合物；

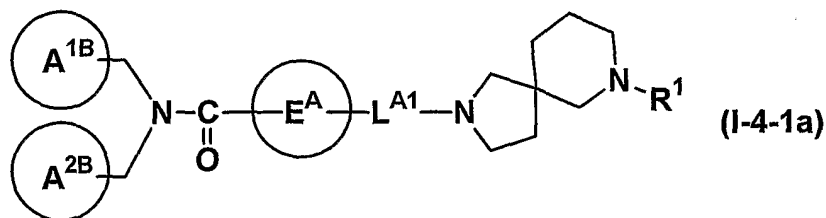
[27]



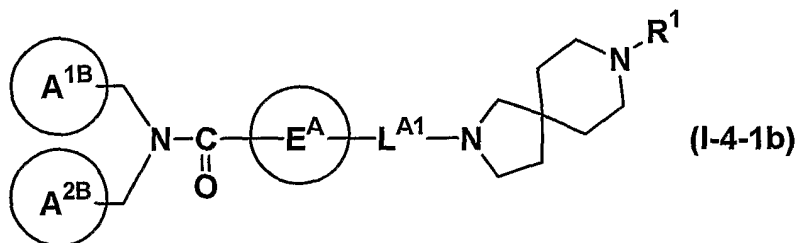


(基中、 L^A は[25]と同じ意味を表わす。ただし、 L^A は-NH-の窒素原子に結合していてもよく、-NH-の窒素原子は置換基を有していてもよい。)である[25]記載の化合物；

5 [28] 一般式 (I-4-1 a)

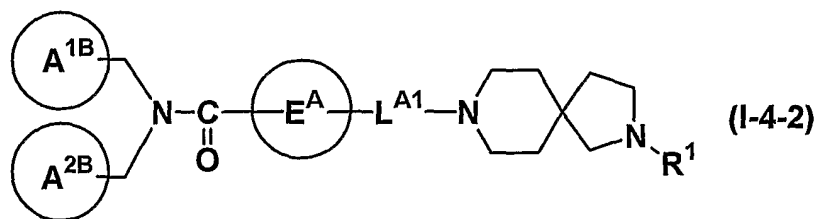


または一般式 (I-4-1 b)



(式中、 L^{A1} は置換基を有していてもよい二価の炭素数1~4の脂肪族炭化水素基を表わし、 R^1 は水素原子、または置換基を表わし、その他の記号は[24]と同じ意味を表わす。)である[24]記載の化合物；

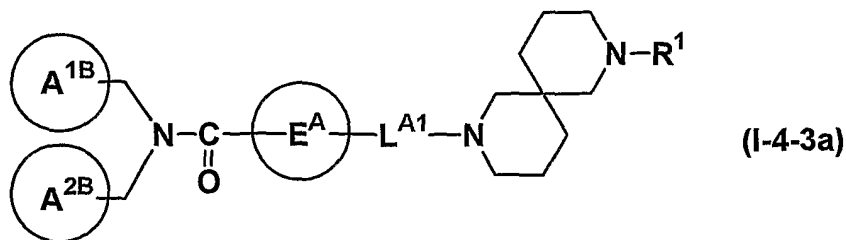
[29] 一般式 (I-4-2)



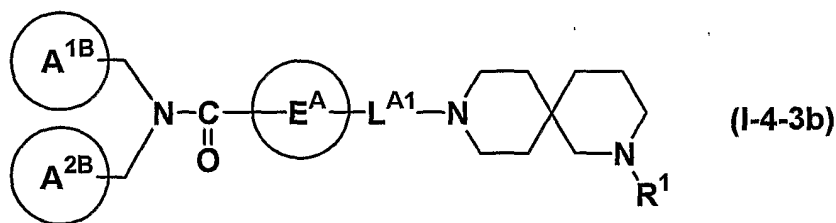
(式中、全ての記号は[24]、および[28]と同じ意味を表わす。)で

ある [24] 記載の化合物；

[30] 一般式 (I-4-3a)



または一般式 (I-4-3b)

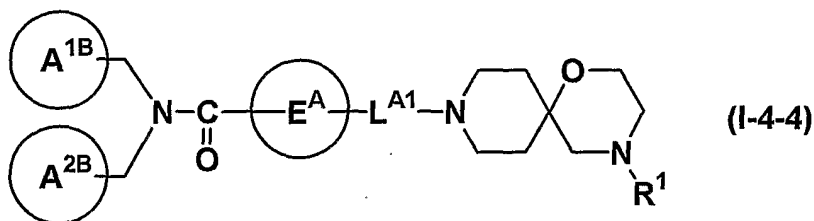


5

(式中、全ての記号は [24]、および [28] と同じ意味を表わす。) で

ある [24] 記載の化合物；

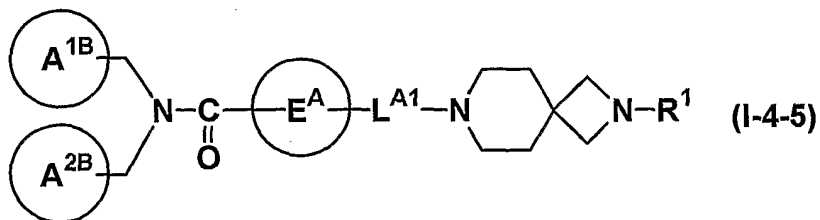
[31] 一般式 (I-4-4)



10 (式中、全ての記号は [24]、および [28] と同じ意味を表わす。) で

ある [24] 記載の化合物；

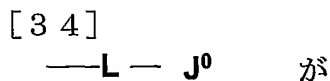
[32] 一般式 (I-4-5)



(式中、全ての記号は [24]、および [28] と同じ意味を表わす。) で

15 ある [24] 記載の化合物；

[33] R¹で示される置換基が脂肪族炭化水素基、環状基、環状基で置換された脂肪族炭化水素基である [28] 乃至 [32] のいずれかに記載の化合物；



5

(基中、環 J³は (i) 塩基性基を含有する基によって置換された、架橋した多環式炭素環、 (ii) 塩基性基を含有する基によって置換された、炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる架橋した多環式複素環、または (iii) 塩基性基を含有する基によって置換されてもよい、
 10 少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい架橋した多環式複素環を表わし、

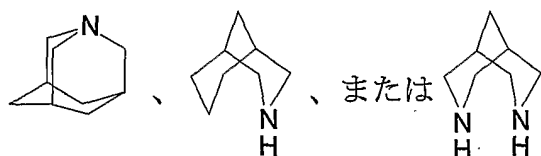
環 J³は置換可能な位置に 1~8 個の置換基を有していてもよく、置換基が 2つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なってもよく、L^Aは [2
 15 5]と同じ意味を表わす。)である [24] 記載の化合物；

[35] 架橋した多環式炭素環が

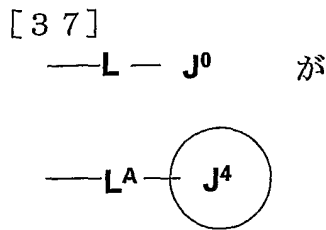


である [34] 記載の化合物；

[36] 少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/ま
 20 たは酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい架橋した多環式複素環が



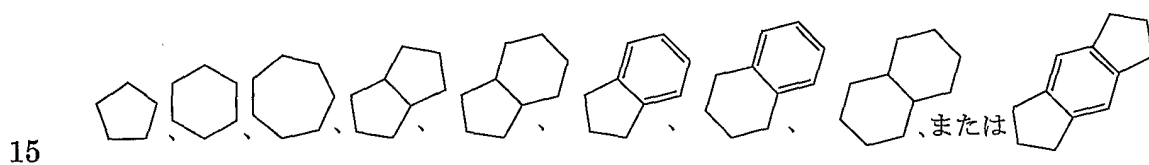
である [34] 記載の化合物；



(基中、環 J^4 は (i) 塩基性基を含有する基によって置換された、C 3～15 の単環または縮合した炭素環、 (ii) 塩基性基を含有する基によって置換された、炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる 3～15 員の単環または縮合した複素環、または (iii) 塩基性基を含有する基によって置換されてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい 3～15 員の単環または縮合した複素環を表わし、

環 J^4 は置換可能な位置に 1～8 個の置換基を有していてもよく、置換基が 2 つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なってもよく、 L^A は [25] と同じ意味を表わす。) である [24] 記載の化合物；

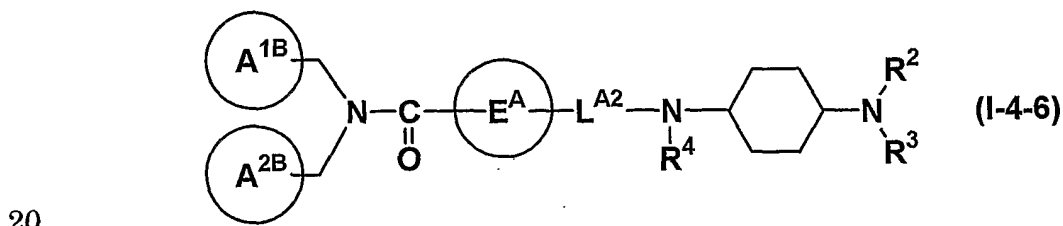
[38] C 3～15 の単環または縮合した炭素環が



である [37] 記載の化合物；

[39] C 3～15 の単環または縮合した炭素環がシクロヘキシル基である [38] 記載の化合物；

[40] 一般式 (I-4-6)



(式中、 L^{A2} は置換基を有していてもよい炭素数1~3の脂肪族炭化水素基を表わし、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子または置換基を表わし、 R^2 と R^3 は結合する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、その他の記号は[24]と同じ意味を表わす。)

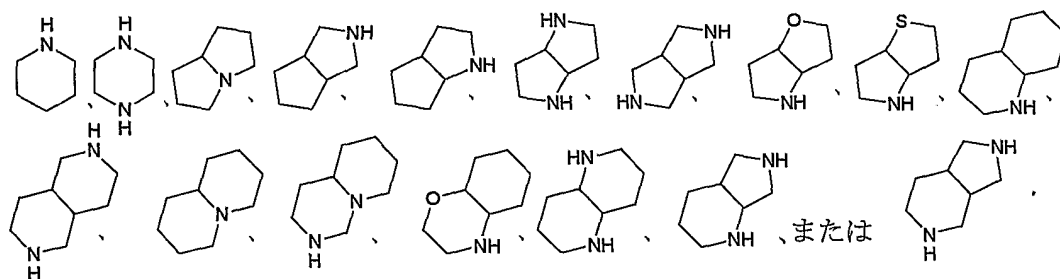
5 である[24]記載の化合物；

[41] R^2 および R^3 がそれぞれ独立して、水素原子、脂肪族炭化水素基、 $C3\sim15$ の単環または縮合した炭素環、または $C3\sim15$ の単環または縮合した炭素環によって置換された脂肪族炭化水素基であるか、または R^2 および R^3 が結合する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成

10 し、ただし、結合する窒素原子以外の複素環の構成原子が炭素原子である[40]記載の化合物；

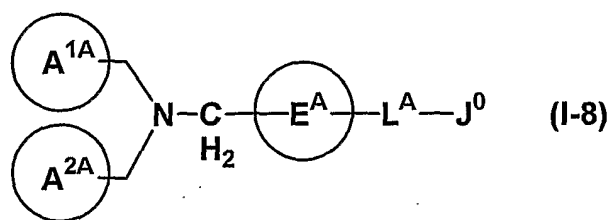
[42] R^4 が、水素原子、脂肪族炭化水素基、または水酸基によって置換された脂肪族炭化水素基である[40]記載の化合物；

15 [43] 少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3~15員の単環または縮合した複素環が



である[37]記載の化合物；

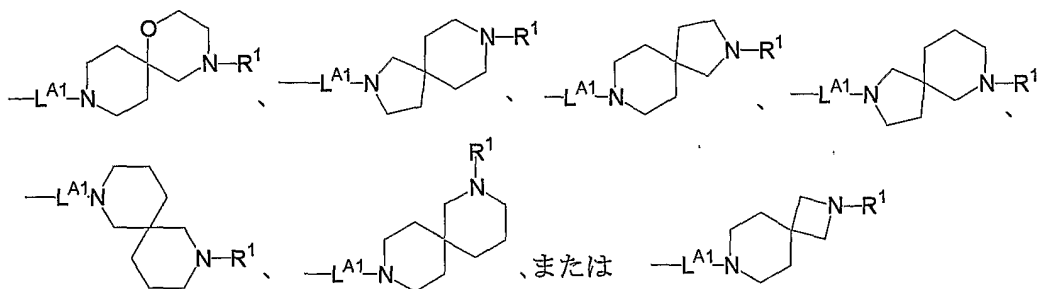
[44] 一般式(I-8)



(式中、環A^{1A}、環A^{2A}および環E^Aは[22]と同じ意味を表わし、L^Aは[25]と同じ意味を表わし、J⁰は[1]記載のJ⁰の(3)または(4)と同じ意味を表わす。)である[1]記載の化合物;

[45]

5 —L^A— J⁰ が



(基中、L^{A1}およびR¹は[28]と同じ意味を表わす。)である[44]記載の化合物;

[46] R¹で示される置換基が脂肪族炭化水素基、環状基、または環状基
10 で置換された脂肪族炭化水素基である[45]記載の化合物;

[47] 4-({[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]アミノ}メチル)
-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-
-({[3-(ジブチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)-N, N-ビス
(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-({[5-
15 (ジプロピルアミノ)ペンチル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-
イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-({4-[(ジプロピ
ルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル}メチル)-N, N-ビス(1H-
イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-({[4-(ジプロピ
ルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミ
20 ダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-({[3-(ジプロピルア
ミノ)プロピル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-
2-イルメチル)ベンズアミド、4-[(2-ベンジル-2, 9-ジアザス

ピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミ
 ダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- [(2-シクロヘキシル-
 2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -N, N-
 ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、2- [4- (ジ
 5 プロピルアミノ) プチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イル
 メチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボキサミ
 ド、N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) プチル] アミノ } メチル)
 ベンジル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1H-イミダ
 ゴール-2-カルボキサミド、4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) プチル]
 10 アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
 ベンゼンスルホンアミド、4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (プ
 ロピル) アミノ] シクロヘキシル } アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H
 -イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- [(2-シクロヘキ
 シル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] -N, N
 15 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、または4-
 [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル)
 メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズア
 ミドである [1] 記載の化合物 ;

[48] 4- [(2-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5]
 20 デカ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イル
 メチル) ベンズアミド、4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピ
 ロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾー
 ル-2-イルメチル) ベンズアミド、4- [(2-シクロヘキシル-2, 8
 -ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1H
 25 -イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- [(8-シクロヘキ
 シル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N

- ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (2-チエニルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} ベンズアミド、N- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- [(8-シクロヘプチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- ({8- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル} メチル) ベンズアミド、または4- { [8- (1-エチルプロピル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミドである [1] 記載の化合物 ;
- 15 [49] 4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- [({トランス-4- [ベンジル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- ({ [4- (1-アゼパニル) シクロヘキシル] アミノ} メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、N- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- [({トランス-4- [(1-エチルプロピル) (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4
- 20
 25

- { [{トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} (メチル) アミノ] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- { [{トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} (2-ヒドロキシエチル) アミノ]
- 5 メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、または4- [({トランス-4- [(1-エチルプロピル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミドである [1] 記載の化合物；
- 10 [50] [1] 記載の一般式 (I-0) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；
- [51] CXCR4拮抗剤である [50] 記載の医薬組成物；
- [52] CXCR4介在性疾患の予防および/または治療剤、または再生
- 15 医療用剤である [51] 記載の医薬組成物；
- [53] CXCR4介在性疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染、後天性免疫不全症候群、癌、癌転移、関節リウマチ、関節炎、網膜症、肺線維症または移植臓器拒絶反応であるか、または再生医療用剤が移植医療用剤である [5
- 20 [54] CXCR4介在性疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染である [52] 記載の医薬組成物；
- [55] [1] 記載の一般式 (I-0) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、CCR2拮抗薬、CCR3拮抗薬、
- 25 CCR4拮抗薬、CCR5拮抗薬、CXCR4拮抗薬、HIVインテグラーゼ阻害薬、フュージョン阻害薬、CD4拮抗薬、HIVの表面抗原に対する

抗体、短鎖干渉RNA、およびHIVのワクチンから選択される1種または2種以上を組み合わせてなる医薬；

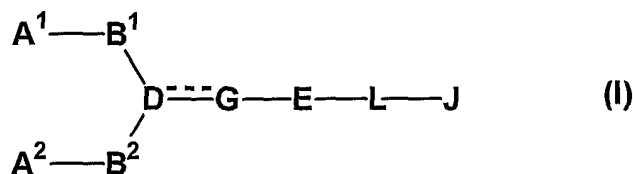
5 [56] [1]記載の一般式(I-0)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCXCR4を拮抗する方法；

10 [57] [1]記載の一般式(I-0)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCXCR4介在性疾患の予防および/または治療方法；

[58] CXCR4拮抗剤を製造するための[1]記載の一般式(I-0)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用；

15 [59] CXCR4介在性疾患の予防および/または治療剤を製造するための[1]記載の一般式(I-0)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用；

[60] 一般式(I)



(式中、A¹およびA²はそれぞれ独立して、塩基性基を含有する基を表わし；
 20 B¹およびB²はそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1~4のスペーサーを表わし；Eは、主鎖の原子数1~10のスペーサーを表わし；Lは、結合手または主鎖の原子数1~2のスペーサーを表わし；Jは、塩基性基を含有する基によって置換され、さらに置換基によって置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、または塩基性基を含有する基によって置換され、さらに

置換基によって置換されていてもよい環状基を表わし；

≡≡≡ は一重結合または二重結合を表わし；

≡≡≡ が一重結合を表わす場合、Dは窒素原子または置換基を有していてもよい炭素原子を表わし、Gは置換基を有していてもよい炭素原子、カルボニル

5 基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を表わし；

≡≡≡ が二重結合を表わす場合、Dは炭素原子を表わし、Gは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を表わす。

ただし、

Dが窒素原子を表わす場合、Gがカルボニル基、酸素原子または酸化されて
10 いてもよい硫黄原子を表わすか、B¹が-O-、-S-、-CO-、-SO-、
-SO₂-、置換基を有していてもよい二価の窒素原子、および置換基を有して
いてもよい二価の3～8員の単環式環状基から選択される少なくとも一つ
を含有する主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わすものとする。）

15 で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、ま
たはそれらのプロドラッグ；、または

[61] 一般式(I-0)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド
体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの製造方法に関する。

本明細書中、「環状基」としては、例えば炭素環または複素環等が挙げら
れる。この「炭素環」としては、例えばC₃～C₁₅の単環または多環式炭素
20 環等が挙げられる。ここで「C₃～C₁₅の単環または多環式炭素環」には、
C₃～C₁₅の単環または多環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和さ
れている炭素環、スピロ結合した多環式炭素環および架橋した多環式炭素環
が含まれる。この「C₃～C₁₅の単環または多環式不飽和炭素環、その一部
または全部が飽和されている炭素環」としては、例えば、シクロプロパン、
25 シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロ
オクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカ

ン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン環等が挙げられ、「スピロ結合した多環式炭素環」としては、例えば、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、スピロ [3. 4] オクタン、スピロ [3. 5] ノナン環等が挙げられ、「架橋した多環式炭素環」としては、例えば、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン、ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン、ビシクロ [3. 3. 1] ノナン、ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、ビシクロ [3. 3. 2] デカン環等が挙げられる。これらのうち、「C3~15の単環または多環式芳香族炭素環」としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。

この複素環としては、例えば「ヘテロ原子として1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含む3~15員の単環または多環式複素環」等が挙げられる。ここで「ヘテロ原子として1~4
25 個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含む3~15員の単環または多環式複素環」には、ヘテロ原子として1~4個

の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む
3～15員の単環または多環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和さ
れている複素環、スピロ結合した多環式複素環および架橋した多環式複素環
が含まれる。この「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素
5 原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環または多環
式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環」としては、
例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾー
ル、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、
フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサ
10 ゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキ
サジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼ
ピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼ
ピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベ
ンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、
15 インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、
プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベン
ゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベン
ゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエ
ピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾ
20 ジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、
カルバゾール、β-カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、
キサントエン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェ
ノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリ
ミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、
25 イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾ
リジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリ

ジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、
ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジ
ヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒ
ドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジア
5 ゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オ
キセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラ
ヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロ
オキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオ
フエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、
10 テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テト
ラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テ
トラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、
テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テト
ラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラ
15 ヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾー
ル（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、
ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼ
ピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキ
サジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピ
20 ン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリ
ジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、
テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、
パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼ
ピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチ
25 アン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベ
ンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジ

ヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベン
 ズチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、
 パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パー
 ヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パー
 5 ヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パー
 ヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パ
 ーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、
 パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、
 パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パ
 10 ーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジ
 ヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、
 パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベ
 ンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾ
 ール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベ
 15 ンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジ
 ヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカ
 ルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒド
 ロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロ
 ジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラ
 20 ン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒ
 ドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチア
 ン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、
 ベンゾジチアン、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピラジン、
 5H-シクロペンタ [b] ピラジン、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チ
 25 アゾール、ピリド [2, 3-b] ピラジン、ピリド [3, 4-b] ピラジン、
 [1, 3] チアゾロ [4, 5-b] ピラジン、チエノ [2, 3-b] ピラジ

ン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジ
ン、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピラジン、イミダゾ [1,
2-a] ピラジン、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、
フロ [3, 2-b] ピリジン、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、2, 3-
5 ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロ-1, 6-ナフチリジン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピ
リド [2, 3-d] アゼピン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-
c] ピリジン、2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-c] ピリジン、ヘキサヒド
ロ-1H-ピロリジン、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール、オクタ
10 ヒドロシクロペンタ [b] ピロール、オクタヒドロピロロ [3, 2-b] ピ
ロール、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール、ヘキサヒドロ-2H
-フロ [3, 2-b] ピロール、ヘキサヒドロ-2H-チエノ [3, 2-b]
ピロール、デカヒドロキノリン、デカヒドロ-2, 6-ナフチリジン、オク
タヒドロ-2H-キノリジン、オクタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-c]
15 ピリミジン、オクタヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、デカヒドロ
-1, 5-ナフチリジン、オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-b] ピリ
ジン、オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン環等が挙げられ、
「スピロ結合した多環式複素環」としては、例えば、アザスピロ [4. 4]
ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナ
20 ン、アザスピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアス
ピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ
[4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン、オキサスピロ [5.
5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 7-ジアザス
ピロ [3. 5] ノナン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 7-
25 ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ
ン、2, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 9-ジアザスピロ [5.

- 5] ウンデカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 2-ジヒドロスピロ [インドール-3, 4'-ピペリジン]、2, 3-ジヒドロ-1H-スピロ [イソキノリン-4, 4'-ピペリジン]、1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-キノリン]、2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-キノリン]、8-アザスピロ [4. 5] デカン、7-アザスピロ [4. 5] デカン、3-アザスピロ [5. 5] ウンデカン、2-アザスピロ [5. 5] ウンデカン、1-オキサ-4, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン]、2-アザスピロ [4. 4] ノナン、7-アザスピロ [3. 5] ノナン、2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン]、3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ [ナフタレン-1, 4'-ピペリジン]、3, 4-ジヒドロ-1H-スピロ [ナフタレン-2, 4'-ピペリジン]、2-アザスピロ [4.5] デカン、2-アザスピロ [3. 5] ノナン、1', 2'-ジヒドロスピロ [シクロヘキサン-1, 3'-インドール]、2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 4'-イソキノリン]、1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 3'-キノリン]、1, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 6-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、1, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 6-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、6-アザスピロ [3. 5] ノナン、6-アザスピロ [3. 4] オクタン、2-アザスピロ [3. 4] オクタン、1, 7-

- ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、1-チア-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1-チア-4, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン環等が挙げられ、「架橋した多環式複素環」としては、
- 5 例えば、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1-アザトリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカン、3-アザビシクロ [3. 3. 1]
- 10 ノナン、3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン環等が挙げられる。これらのうち、「ヘテロ原子として1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含む3~15員の単環または多環式芳香族複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、
- 15 フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノ
- 20 リン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。
- 25 本明細書中、「脂肪族炭化水素基」としては、例えば「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。「直鎖状または分枝状の脂肪族炭

化水素基」としては、例えば「炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、「炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」としては、例えばC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基等が挙げられる。

C1～8アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソ
5 プロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプ
チル、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

C2～8アルケニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、
ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタ
10 ジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリ
エニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等
が挙げられる。

C2～8アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニ
ル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペ
ンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサ
15 トリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体
基等が挙げられる。

本明細書中、A¹およびA²によって表わされる「塩基性基を含有する基」
としては、塩基性基を含むものであれば特に限定されない。例えば、(1)
塩基性基、(2) 塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していても
20 よい脂肪族炭化水素基、(3) 塩基性基によって置換され、さらに置換基を
有していてもよい環状基等が挙げられる。

「塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭
化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記した脂肪族炭化水素基と
同じ意味を表わす。

25 「塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基」
における「環状基」は、前記した環状基と同じ意味を表わす。

「塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」または「塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、置換基であれば特に限定されない。例えば、以下のTとして定義される置換基等が挙げられる。

5 Tは、

(1)脂肪族炭化水素基、

(2)C 1～8アルキリデン基（例えばメチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン基およびこれらの異性体等）、

10 (3)環状基、

(4)環状基で置換された脂肪族炭化水素基（例えば、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニルスメチル、ナフチルメチル、ピリジニルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、フェニルスエチル、ナフチルエチル、ピリジニルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、フェニルメチル、フェニルプロピル、ナフチルプロピル、ピリジニルプロピル等）、

(5)水酸基、

20 (6)－O－脂肪族炭化水素基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert－ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ等）、

25 (7)－O－環状基（例えば、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、フェノキシ、ナフチルオキシ、ピリジニルオキシ等）、

(8)－O－脂肪族炭化水素基－環状基（例えば、シクロペンチルメトキシ、シ

クロヘキシルメトキシ、フェニルメトキシ等)、

(9)メルカプト基、

(10)−S−脂肪族炭化水素基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、**tert**−ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、プロペニルチオ、ブテニルチオ、ペンテニルチオ、ヘキセニルチオ、プロピニルチオ、ブチニルチオ、ペンチニルチオ、ヘキシニルチオ等)、

(11)−S−環状基 (例えば、シクロプロピルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ、フェニルチオ、ナフチルチオ、ピリジニルチオ等)、

10 (12)−S−脂肪族炭化水素基−環状基 (例えば、シクロペンチルメチルチオ、シクロヘキシルメチルチオ、フェニルメチルチオ等)、

(13)−S(O)−脂肪族炭化水素基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、**tert**−ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニル、オクチルスルフィニル、プロペニルスルフィニル、ブテニルスルフィニル、ペンテニルスルフィニル、ヘキセニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル、ブチニルスルフィニル、ペンチニルスルフィニル、ヘキシニルスルフィニル等)、

15 (14)−S(O)−環状基 (例えば、シクロプロピルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル、ピリジニルスルフィニル等)、

(15)−S(O)−脂肪族炭化水素基−環状基 (例えば、シクロペンチルメチルスルフィニル、シクロヘキシルメチルスルフィニル、フェニルメチルスルフィニル等)、

25 (16)−SO₂−脂肪族炭化水素基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、

- イソブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、プロピニルスルホニル、ブテニルスルホニル、ペンテニルスルホニル、ヘキセニルスルホニル、プロピニルスルホニル、ブチニルスルホニル、ペンチニルスルホニル、
- 5 ヘキシニルスルホニル等)、
- (17) -SO₂-環状基 (例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、ピリジニルスルホニル等)、
- (18) -SO₂-脂肪族炭化水素基-環状基 (例えば、シクロペンチルメチルスルホニル、シクロヘキシルメチルスルホニル、フェニルメチルスルホニル等)、
- 10 (19) -O-CO-脂肪族炭化水素基 (例えば、メタノイルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、イソプロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、tert-ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、プロペノイル
- 15 オキシ、ブテノイルオキシ、ペンテノイルオキシ、ヘキセノイルオキシ、プロピノイルオキシ、ブチノイルオキシ、ペンチノイルオキシ、ヘキシノイルオキシ等)、
- (20) -O-CO-環状基 (例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロペンチルカルボニルオキシ、シクロヘキシルカルボニルオキシ、フェニルカルボニルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ、ピリジニルカルボニルオキシ
- 20 等)、
- (21) -O-CO-脂肪族炭化水素基-環状基 (例えば、シクロペンチルメタノイルオキシ、シクロヘキシルメタノイルオキシ、フェニルメタノイルオキシ等)、
- 25 (22) -CO-脂肪族炭化水素基 (例えば、メタノイル、エタノイル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、tert-ブタノイル、

ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、プロペノイル、ブテノイル、ペンテノイル、ヘキセノイル、プロピノイル、ブチノイル、ペンチノイル、ヘキシノイル等)、

5 (23)−CO−環状基 (例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、ピリジニルカルボニル等)、

(24)−CO−脂肪族炭化水素基−環状基 (例えば、シクロペンチルメタノイル、シクロヘキシルメタノイル、フェニルメタノイル等)、

(25)オキシ基、

10 (26)チオキシ基、

(27)スルフィノ基、

(28)スルホ基、

(29)アミノ基、

(30)モノ−またはジ−置換アミノ基 (ここでの「モノ−またはジ−置換アミノ基」における「置換基」としては、例えば、(1)脂肪族炭化水素基、(2)環状基、
15 (3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基等が挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert−ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジヘプチルアミノ、ジオクチルアミノ、N−メチル−N−エチルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、ジベンジルアミノ、N−フェニル−N−メチルアミノ、N−フェニル−N−エチルアミノ、N−ベンジル−N−メチルアミノ、N−ベンジル−N−エチルアミノ、N−シクロヘキシル−N−
20 プロピルアミノ等)、

(31)スルファモイル基、

(32)モノーまたはジ置換スルファモイル基（ここでの「モノーまたはジ置換スルファモイル基」における「置換基」としては、例えば、(1)脂肪族炭化水素基、(2)環状基、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基等が挙げられる。例えばN-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル、N-イソブチルスルファモイル、N-(tert-ブチル)スルファモイル、N-ペンチルスルファモイル、N-ヘキシルスルファモイル、N-ヘプチルスルファモイル、N-オクチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル、N,N-ジペンチルスルファモイル、N,N-ジヘキシルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル、N-シクロプロピルスルファモイル、N-シクロペンチルスルファモイル、N-シクロヘキシルスルファモイル、N-フェニルスルファモイル、N,N-ジフェニルスルファモイル、N,N-ジベンジルスルファモイル、N-フェニル-N-メチルスルファモイル、N-フェニル-N-エチルスルファモイル、N-ベンジル-N-メチルスルファモイル、N-ベンジル-N-エチルスルファモイル、N-シクロヘキシル-N-プロピルアミノ等)、

(33)カルボキシ基、

(34)-COO-脂肪族炭化水素基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル、ブテニルオキシカルボニル、ペンテニルオキシカルボニル、ヘキセニルオキシカルボニル、プロ

- ピニルオキシカルボニル、ブチニルオキシカルボニル、ペンチニルオキシカルボニル、ヘキシニルオキシカルボニル等)、
- (35)−COO−環状基 (例えば、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル、ピリジニルオキシカルボニル等)、
- 5 (36)−COO−脂肪族炭化水素基−環状基 (例えば、シクロペンチルメトキシカルボニル、シクロヘキシルメトキシカルボニル、フェニルメトキシカルボニル等)、
- (37)カルバモイル基、
- 10 (38)モノーまたはジ−置換カルバモイル基 (ここでの「モノーまたはジ−置換カルバモイル基」における「置換基」としては、例えば、(1)脂肪族炭化水素基、(2)環状基、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基等が挙げられる。例えば、N−メチルカルバモイル、N−エチルカルバモイル、N−プロピルカルバモイル、N−イソプロピルカルバモイル、N−ブチルカルバモイル、N−イソブチルカルバモイル、N−(tert−ブチル)カルバモイル、N−ペンチルカルバモイル、N−ヘキシルカルバモイル、N−ヘプチルカルバモイル、N−オクチルカルバモイル、N−シクロプロピルカルバモイル、N−シクロペンチルカルバモイル、N−シクロヘキシルカルバモイル、N−フェニルカルバモイル、N, N−ジメチルカルバモイル、N, N−ジエチルカルバモイル、N, N−ジプロピルカルバモイル、N, N−ジブチルカルバモイル、N, N−ジペンチルカルバモイル、N, N−ジヘキシルカルバモイル、N−メチル−N−エチルカルバモイル、N, N−ジフェニルカルバモイル、N, N−ジベンジルカルバモイル、N−フェニル−N−メチルカルバモイル、N−フェニル−N−エチルカルバモイル、N−ベンジル−N−メチルカルバモイル、N−ベンジル−N−エチルカルバモイル等)、
- 20 (39)−NH−CO−脂肪族炭化水素基 (例えば、メタノイルアミノ、エタノイ
- 25

ルアミノ、プロパノイルアミノ、イソプロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、イソブタノイルアミノ、*tert*-ブタノイルアミノ、ペンタノイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、ヘプタノイルアミノ、オクタノイルアミノ、プロペノイルアミノ、ブテノイルアミノ、ペンテノイルアミノ、ヘキセノイルアミノ、
5 プロピノイルアミノ、ブチノイルアミノ、ペンチノイルアミノ、ヘキシノイルアミノ等)、

(40)-NH-CO-環状基 (例えば、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ、ピリジニルカルボニルアミノ等)、
10

(41)-NH-CO-脂肪族炭化水素基-環状基 (例えば、シクロペンチルメタノイルアミノ、シクロヘキシルメタノイルアミノ、フェニルメタノイルアミノ等)、

(42)-NH-SO₂-脂肪族炭化水素基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、*tert*-ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、ヘプチルスルホニルアミノ、オクチルスルホニルアミノ、プロペニルスルホニルアミノ、ブテニルスルホニルアミノ、ペンテニルスルホニルアミノ、ヘキセニルスルホニルアミノ、プロピニルスルホニルアミノ、ブチニルスルホニルアミノ、ペンチニルスルホニルアミノ、ヘキシニルスルホニル等)、
15
20

(43)-NH-SO₂-環状基 (例えば、シクロプロピルスルホニルアミノ、シクロペンチルスルホニルアミノ、シクロヘキシルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、ナフチルスルホニルアミノ、ピリジニルスルホニル等)、
25

(44)-NH-SO₂-脂肪族炭化水素基-環状基 (例えば、シクロペンチルメ

- チルスルホニルアミノ、シクロヘキシルメチルスルホニルアミノ、フェニルメチルスルホニル等)、
- (45)シアノ基、
- (46)ヒドラジノ基、
- 5 (47)ニトロ基、
- (48)ニトロソ基、
- (49)イミノ基、
- (50)モノ置換イミノ基 (ここでのモノ置換イミノ基における「置換基」としては、例えば、(1)脂肪族炭化水素基、(2)環状基、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基、(4)水酸基、(5)-O-脂肪族炭化水素基、(6)-O-環
- 10 状基、(7)-O-脂肪族炭化水素基-環状基等が挙げられる。例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、プロピルイミノ、イソプロピルイミノ、ブチルイミノ、イソブチルイミノ、(tert-ブチル)イミノ、ペンチルイミノ、ヘキシルイミノ、ヘプチルイミノ、オクチルイミノ、シクロプロピルイミノ、シクロ
- 15 ペンチルイミノ、シクロヘキシルイミノ、フェニルイミノ、ベンジルイミノ、ヒドロキシイミノ、エトキシイミノ、プロポキシイミノ、イソプロポキシイミノ、ブトキシイミノ、シクロペントキシイミノ、シクロヘキシルオキシイミノ、フェノキシイミノ、ベンジロキシイミノ等)、
- (51)ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、
- 20 (52) 1~3個のハロゲン原子によって置換したメチル基 (例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等)、
- (53) 1~3個のハロゲン原子によって置換したメトキシ基 (例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ等) 等が挙げられる。これら任意の置換基は置換可能な任意の位置に、置
- 25 換可能な任意の数だけ置換していてもよい。好ましくは、1~8個、より好ましくは1~5個置換していてもよい。T中の「脂肪族炭化水素基」および

「環状基」は、それぞれ前記と同じ意味を表わす。

「塩基性基を含有する基」における「塩基性基」としては、塩基性窒素原子を含むものであれば特に限定されない。例えば、(a) アミノ基、(b) アミジノ基、(c) グアニジノ基、(d) ヒドラジノ基、(e) モノーまたはジ置換アミノ基、(f) モノー、ジーまたはトリ置換アミジノ基、(g) モノー、ジ、トリ置換アミノ基、(h) モノー、ジ置換アミジノ基、(i) 置換基を有していてもよい含窒素複素環基等が挙げられる。ここでの「モノーまたはジ置換アミノ基」における「置換基」としては、例えば、(1)脂肪族炭化水素基（前記と同じ意味を表わす）、(2)環状基（前記と同じ意味を表わす）、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基（脂肪族炭化水素および環状基は前記と同じ意味を表わす）、(4)置換基で置換された環状基（置換基は前記したTと前記と同じ意味を表わし、環状基は前記と同じ意味を表わす）、(5)置換基で置換された脂肪族炭化水素基（置換基は前記したTと同じ意味を表わし、脂肪族炭化水素は前記と同じ意味を表わす）(6)置換基で置換された環状基によって置換された脂肪族炭化水素基（置換基は前記したTと同じ意味を表わし、脂肪族炭化水素および環状基は前記と同じ意味を表わす）、(7)前記した置換基のT等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な任意の位置に、置換可能な任意の数だけ置換していてもよい。好ましくは、1～8個、より好ましくは1～5個置換していてもよい。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジヘプチルアミノ、ジオクチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、

ジベンジルアミノ、N-フェニル-N-メチルアミノ、N-フェニル-N-エチルアミノ、N-ベンジル-N-メチルアミノ、N-ベンジル-N-エチルアミノ、N-ベンジル-N-シクロヘキシルアミノ、N-シクロヘキシル-N-プロピルアミノ、N-シクロヘキシル-N-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ、N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-プロピルアミノ、N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ、N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル-N-プロピルアミノ、N-シクロヘキシル-N-アセチルアミノ、N-(3-メトキシプロピル)-N-プロピルアミノ、N-(2-カルボキシエチル)-N-プロピルアミノ、N-(2-エチルプロピル)-N-プロピルアミノ、N-シクロヘキシル-N-(メチルスルホニル)アミノ、N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-プロピルアミノ、N-(インダン-2-イル)-N-プロピルアミノ等が挙げられる。

「モノー、ジ-またはトリ-置換アミノ基」における「置換基」としては例えば、(1)脂肪族炭化水素基（前記と同じ意味を表わす）、(2)環状基（前記と同じ意味を表わす）、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基（脂肪族炭化水素および環状基は前記と同じ意味を表わす）等が挙げられる。「モノー、ジ-またはトリ-置換アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N'-ジメチルアミノ、N,N,N'-トリメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N,N'-ジエチルアミノ、N,N,N'-トリエチルアミノ、N,N-ジプロピルアミノ、N,N'-ジプロピルアミノ、N,N,N'-トリプロピルアミノ、N,N-ジブチルアミノ、N,N'-ジブチルアミノ、N,N,N'-トリブチルアミノ、N,N-ジペン

チルアミジノ、N, N'-ジペンチルアミジノ、N, N, N'-トリペンチルア
 ミジノ、N, N'-ジヘキシルアミジノ、N, N'-ジヘキシルアミジノ、N,
 N, N'-トリヘキシルアミジノ、N, N'-ジヘプチルアミジノ、N, N'-ジ
 5 ヘプチルアミジノ、N, N, N'-トリヘプチルアミジノ、N, N'-ジオクチ
 ルアミジノ、N, N'-ジオクチルアミジノ、N, N, N'-トリオクチルアミ
 ジノ、N-メチル-N-エチルアミジノ、N-メチル-N'-エチルアミジノ、
 シクロプロピルアミジノ、シクロペンチルアミジノ、シクロヘキシルアミジ
 ノ、フェニルアミジノ、N, N'-ジフェニルアミジノ、N, N'-ジフェニル
 アミジノ、N, N, N'-トリフェニルアミジノ、N, N'-ジベンジルアミジ
 10 ノ、N, N'-ジベンジルアミジノ、N, N, N'-トリベンジルアミジノ、N
 -フェニル-N'-メチルアミジノ、N-フェニル-N'-エチルアミジノ、N
 -ベンジル-N-メチルアミジノ、N-ベンジル-N-エチルアミジノ等が
 挙げられる。

「モノー、ジー、トリーまたはテトラー置換グアニジノ基」における「置
 15 換基」としては例えば、(1)脂肪族炭化水素基（前記と同じ意味を表わす）、
 (2)環状基（前記と同じ意味を表わす）、(3)環状基によって置換された脂肪族
 炭化水素基（脂肪族炭化水素および環状基は前記と同じ意味を表わす）等が
 挙げられる。「モノー、ジー、トリーまたはテトラー置換グアニジノ基」と
 しては、例えば、メチルグアニジノ、エチルグアニジノ、プロピルグアニジ
 20 ノ、イソプロピルグアニジノ、ブチルグアニジノ、イソブチルグアニジノ、tert
 -ブチルグアニジノ、ペンチルグアニジノ、ヘキシルグアニジノ、ヘプチル
 グアニジノ、オクチルグアニジノ、N, N'-ジメチルグアニジノ、N, N'-
 ジメチルグアニジノ、N, N, N'-トリメチルグアニジノ、N, N, N', N''
 -テトラメチルグアニジノ、N, N'-ジエチルグアニジノ、N, N'-ジエチ
 25 ルグアニジノ、N, N, N'-トリエチルグアニジノ、N, N, N', N''-テト
 ラエチルグアニジノ、N, N'-ジプロピルグアニジノ、N, N'-ジプロピル

グアニジノ、N, N, N'-トリプロピルグアニジノ、N, N, N', N''-テトラプロピルグアニジノ、N, N-ジブチルグアニジノ、N, N'-ジブチルグアニジノ、N, N, N'-トリブチルグアニジノ、N, N, N', N''-テトラブチルグアニジノ、N, N-ジペンチルグアニジノ、N, N'-ジペンチルグアニジノ、N, N, N'-トリペンチルグアニジノ、N, N, N', N''-テトラペンチルグアニジノ、N, N-ジヘキシルグアニジノ、N, N'-ジヘキシルグアニジノ、N, N, N'-トリヘキシルグアニジノ、N, N, N', N''-テトラヘキシルグアニジノ、N, N-ジヘプチルグアニジノ、N, N'-ジヘプチルグアニジノ、N, N, N'-トリヘプチルグアニジノ、N, N, N', N''-テトラヘプチルグアニジノ、N, N-ジオクチルグアニジノ、N, N'-ジオクチルグアニジノ、N, N, N'-トリオクチルグアニジノ、N, N, N', N''-テトラオクチルグアニジノ、N-メチル-N-エチルグアニジノ、N-メチル-N'-エチルグアニジノ、シクロプロピルグアニジノ、シクロペンチルグアニジノ、シクロヘキシルグアニジノ、フェニルグアニジノ、N, N-ジフェニルグアニジノ、N, N'-ジフェニルグアニジノ、N, N, N'-トリフェニルグアニジノ、N, N, N', N''-テトラフェニルグアニジノ、N, N-ジベンジルグアニジノ、N, N'-ジベンジルグアニジノ、N, N, N'-トリベンジルグアニジノ、N, N, N', N''-テトラベンジルグアニジノ、N-フェニル-N'-メチルグアニジノ、N-フェニル-N'-エチルグアニジノ、N-ベンジル-N-メチルグアニジノ、N-ベンジル-N-エチルグアニジノ等が挙げられる。

「モノー、ジーまたはトリー置換ヒドラジノ基」における「置換基」としては例えば、(1)脂肪族炭化水素基（前記と同じ意味を表わす）、(2)環状基（前記と同じ意味を表わす）、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基（脂肪族炭化水素および環状基は前記と同じ意味を表わす）等が挙げられる。「モノー、ジーまたはトリー置換ヒドラジノ基」としては、例えば、メチルヒド

ラジノ、エチルヒドラジノ、プロピルヒドラジノ、イソプロピルヒドラジノ、
 ブチルヒドラジノ、イソブチルヒドラジノ、tert-ブチルヒドラジノ、ペンチ
 ルヒドラジノ、ヘキシルヒドラジノ、ヘプチルヒドラジノ、オクチルヒドラ
 ジノ、N, N-ジメチルヒドラジノ、N, N'-ジメチルヒドラジノ、N, N,
 5 N'-トリメチルヒドラジノ、N, N-ジエチルヒドラジノ、N, N'-ジエチ
 ルヒドラジノ、N, N, N'-トリエチルヒドラジノ、N, N-ジプロピルヒ
 ドラジノ、N, N'-ジプロピルヒドラジノ、N, N, N'-トリプロピルヒド
 ラジノ、N, N-ジブチルヒドラジノ、N, N'-ジブチルヒドラジノ、N,
 N, N'-トリブチルヒドラジノ、N, N-ジペンチルヒドラジノ、N, N'-
 10 ジペンチルヒドラジノ、N, N, N'-トリペンチルヒドラジノ、N, N-ジ
 ヘキシルヒドラジノ、N, N'-ジヘキシルヒドラジノ、N, N, N'-トリヘ
 キシルヒドラジノ、N, N-ジヘプチルヒドラジノ、N, N'-ジヘプチルヒ
 ドラジノ、N, N, N'-トリヘプチルヒドラジノ、N, N-ジオクチルヒド
 ラジノ、N, N'-ジオクチルヒドラジノ、N, N, N'-トリオクチルヒドラ
 15 ジノ、N-メチル-N-エチルヒドラジノ、N-メチル-N'-エチルヒドラ
 ジノ、シクロプロピルヒドラジノ、シクロペンチルヒドラジノ、シクロヘキ
 シルヒドラジノ、フェニルヒドラジノ、N, N-ジフェニルヒドラジノ、N,
 N'-ジフェニルヒドラジノ、N, N, N'-トリフェニルヒドラジノ、N, N
 -ジベンジルヒドラジノ、N, N'-ジベンジルヒドラジノ、N, N, N'-ト
 20 リベンジルヒドラジノ、N-フェニル-N'-メチルヒドラジノ、N-フェニ
 ル-N'-エチルヒドラジノ、N-ベンジル-N-メチルヒドラジノ、N-ベ
 ンジル-N-エチルヒドラジノ等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」と
 しては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピ
 25 リジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、オキ
 サゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、インドール、

イソインドール、キノリン、イソキノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチ
 アゾール、ベンゾイミダゾール、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピ
 ペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロアゼピン、
 パーヒドロジアゼピン、インドリン、イソインドリン、キナゾリン、テトラ
 5 ヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒ
 ドロイソキノリン、テトラヒドロナフチリジン、キノキサリン、テトラヒド
 ロキノキサリン、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾ
 ール、カルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、アザビシクロ [3. 2.
 1] オクタン、キヌクリジン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、1,
 10 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 9-ジアザスピロ [5.
 5] ウンデカン、2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 6-ジ
 アザスピロ [3. 4] オクタン、1, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、
 1, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 6-ジアザスピロ [3. 5]
 ノナン、1, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 7-ジアザスピロ [4.
 15 4] ノナン、1, 6-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 8-ジアザスピ
 ロ [4. 5] デカン、1, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 6-ジ
 アザスピロ [3. 4] オクタン、1, 6-ジアザスピロ [4. 5] デカン、
 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 9-ジアザスピロ [5. 5]
 ウンデカン、1, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、6-アザスピロ
 20 [3. 5] ノナン、6-アザスピロ [3. 4] オクタン、2-アザスピロ [3.
 4] オクタン、1, 7-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 4, 9-
 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4.
 5] デカン、1-チア-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1-
 チア-4, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン環等が挙げられる。

25 「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、
 前記したTと同じ意味を表わし、これら任意の置換基は置換可能な任意の位

置に、置換可能な任意の数だけ置換していてもよい。好ましくは、1～8個、より好ましくは1～5個置換していてもよい。

本明細書中、環A^{1A}および環A^{2A}によって表わされる「置換基を有していてもよい窒素複素環基」はA¹およびA²中における「置換基を有していてもよい窒素複素環」と同じ意味を表わす。

本明細書中、環A^{1B}および環A^{2B}によって表わされる「置換基を有していてもよいイミダゾールまたはベンゾイミダゾール」の「置換基」としては、例えば、A¹およびA²中におけるTとして例示したもの等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個、好ましくは1～2個置換していてもよい。

本明細書中、B¹およびB²によって表わされる「主鎖の原子数1～4のスペーサー」、およびLによって表わされる「主鎖の原子数1～4のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～4個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。「主鎖の原子数1～4のスペーサー」としては、例えば-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、置換基を有していてもよい二価の窒素原子、置換基を有していてもよい二価の炭素数1～4の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式環状基から任意に選択される1～4個からなる、主鎖の原子が1～4個連なっている二価基等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい二価の窒素原子」としては、-NH-の他、「-NH-」基中の水素原子が任意に、(1)脂肪族炭化水素、(2)環状基、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基、(4)水酸基、(5)-O-脂肪族炭化水素基、(6)-O-環状基、(7)-O-脂肪族炭化水素基-環状基、(8)-SO₂-脂肪族炭化水素基、(9)-SO₂-環状基、(10)-SO₂-脂肪族炭化水素基

一環状基、(11)−CO−脂肪族炭化水素、(12)−CO−環状基、(13)−CO−脂肪族炭化水素基−環状基、(14)カルボキシ基、(15)−COO−脂肪族炭化水素、(16)−COO−環状基、(17)−COO−脂肪族炭化水素基−環状基等に置換したものを表わす。ここでの(1)~(17)の置換基は、前記と同じ意味を表わ

5 す。

「置換基を有していてもよい二価の炭素数1~4の脂肪族炭化水素基」における「二価の炭素数1~4の脂肪族炭化水素基」としては、例えばC1~4アルキレン基（例えば−CH₂−、−(CH₂)₂−、−(CH₂)₃−、−(CH₂)₄−等）、C2~4アルケニレン基（例えば−CH=CH−、−CH₂−CH=CH−、−CH=CH−CH₂−、−(CH₂)₂−CH=CH−、−CH=CH−(CH₂)₂−、−CH₂−CH=CH−CH₂−等）、C2~4アルキニレン基（例えば−C≡C−、−CH₂−C≡C−、−C≡C−CH₂−、−(CH₂)₂−C≡C−、−C≡C−(CH₂)₂−、−CH₂−C≡C−CH₂−等）等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい二価の炭素数1~4の脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、A¹およびA²中におけるTとして例示したもの等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個、好ましくは1~2個置換していてもよい。

「置換基を有していてもよい二価の3~8員の単環式環状基」における「二価の3~8員の単環式環状基」としては、例えば「C3~8の単環式環状基」から任意の2個の水素原子を除いてできる二価基等が挙げられる。ここでの「C3~8の単環式環状基」としては、例えば「C3~8の単環式炭素環」、「3~8員の単環式複素環」等が挙げられる。「C3~8の単環式炭素環」には、C3~8の単環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。この「C3~8の単環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオク

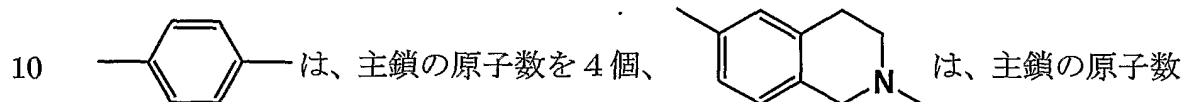
タン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。これらのうち、「C 3～8の単環式芳香族炭素環」としては、例えばベンゼン環等が挙げられる。

- 5 「3～8員の単環式複素環」としては、例えば「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環」等が挙げられる。ここで「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環」には、ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。この「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジャゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ペペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ペペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テト

ラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロ
ロジアゼピン、パーヒドロロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロ
フラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒ
ドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラ
5 ン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチ
オピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエ
ピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾ
ール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオ
キサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチ
10 アゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチ
アゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、
ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾ
リジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサ
ジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒ
15 ドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、
テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチ
アジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒド
ロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロ
チアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロ
20 チアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パー
ヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオ
キソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。これらの
うち、「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および
/または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式芳香族複素環」として
25 は、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラ
ゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフエ

ン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等が挙げられる。「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式環状基」における「置換基」としては、例えば、A¹およびA²中のTとして例示したもの等が挙げられ、これら
 5 任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

本明細書中、Eによって表わされる「主鎖の原子数1～10のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～10個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば、



「主鎖の原子数1～10のスペーサー」としては、例えば—O—、—S—、—CO—、—SO—、—SO₂—、置換基を有していてもよい二価の窒素原子、置換基を有していてもよい二価の炭素数1～10の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい二価の3～15員の環
 15 状基から任意に選択される1～10個からなる、主鎖の原子が1～10個連なっている二価基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい二価の窒素原子」は、前記したものと同一意味を表わす。「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～10の脂肪族炭化水素基」における「二価の炭素数1～10の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C1～10アルキレン基（メチ
 20 レン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン基およびそれらの異性体）、C2～10アルケニレン基（エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オク
 テニレン、ノネニレン、デセニレン基およびそれらの異性体）、C2～10
 25 アルキニレン基（エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン、デシニレン基お

- よびそれらの異性体) 等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい二価の炭素数 1 ~ 10 の脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、 A^1 および A^2 中における T として例示したもの等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ~ 5 個、好ましくは 1 ~ 2 個置換していてもよい。
- 5 「置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 15 員の環状基」における「二価の 3 ~ 15 員の環状基」とは、例えば「3 ~ 15 員の環状基」から任意の 2 個の水素原子を除いてできる二価基等が挙げられる。ここで「3 ~ 15 員の環状基」としては、例えば、前記で定義した C 3 ~ 15 の単環または多環式炭素環、またはヘテロ原子として 1 ~ 4 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および/または 1 ~ 2 個の硫黄原子を含む 3 ~ 15 員の単環または多環式複素環等が挙げられる。「置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 15 員の環状基」における「置換基」としては、例えば、 A^1 および A^2 中における T として例示したもの等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ~ 5 個、好ましくは 1 ~ 2 個置換していてもよい。
- 10
- 15 本明細書中、環 E^A によって表わされる「置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 8 員の単環式環状基または置換基を有していてもよい二価の 9 または 10 員の多環式環状基」の「置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 8 員の単環式環状基」とは、 B^1 および B^2 中における「置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 8 員の単環式環状基」と同じ意味を表わす。環 E^A によって表わされる
- 20 「置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 8 員の単環式環状基または置換基を有していてもよい二価の 9 または 10 員の多環式環状基」の「置換基を有していてもよい二価の 9 または 10 員の多環式環状基」としては、E 中の「置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 15 員の環状基」のうち、9 または 10 員のものが選択される。
- 25 本明細書中、 L^A および L^{A1} によって表わされる「- (置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 3 の脂肪族炭化水素基) - (置換基を有していてもよい窒

素原子) -」における「- (置換基を有していてもよい窒素原子) -」とは、前記「置換基を有していてもよい二価の窒素原子」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい炭素数1~3の脂肪族炭化水素基」における「炭素数1~3の脂肪族炭化水素」としては、例えばC1~3アルキレン基 (例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン等)、C2~3アルケニレン基 (例えば、エテニレン、プロペニレン等)、C2~3のアルキニレン基 (例えば、エチニレン、プロピニレン等) 等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい炭素数1~3の脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、A¹およびA²中のTとして例示したもの等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。

本明細書中、L^AおよびL^{A2}によって表わされる「置換基を有していてもよい二価の炭素数1~4の脂肪族炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。

本明細書中、J⁰によって表わされる「塩基性基を含有する基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、(1)塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)塩基性基によって置換された環状基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(3)塩基性基によって置換された脂肪族炭化水素基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基が挙げられる。また、J⁰によって表わされる「塩基性基を含有する基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基」としては、(1)塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基、(2)塩基性基によって置換された環状基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基、(3)塩基性基によって置換された脂肪族炭化水素基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基が挙げられる。J⁰で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ環状基」としては、(1)塩基性基によって置換

されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ環状基、(2)塩基性基によって置換された環状基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ環状基、(3)塩基性基によって置換された脂肪族炭化水素基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ環状基が挙げられる。また、 J^0 で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい架橋した環状基」としては、(1)塩基性基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい架橋した環状基、(2)塩基性基によって置換された環状基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい架橋した環状基、(3)塩基性基によって置換された脂肪族炭化水素基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい架橋した環状基が挙げられる。ここで「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ環状基」における「スピロ環状基」とは前記「環状基」における「炭素環」の「スピロ結合した多環式炭素環」または前記「環状基」における「複素環」の「スピロ結合した多環式複素環」と同じ意味を表わす。「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい架橋した環状基」の「架橋した環状基」としては、前記「環状基」における「炭素環」の「架橋した多環式炭素環」または「複素環」の「架橋した多環式複素環」と同じ意味を表わす。ここでの「脂肪族炭化水素基」および「環状基」は前記と同じ意味を表わす。また、ここでの「塩基性基」としては、 A^1 および A^2 中の「塩基性基」と同じ意味を表わす。ここでの「置換基」としては、特に限定されない。例えば、 A^1 および A^2 中のTとして例示したもの等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

25 本明細書中、 J^0 で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい、少なくとも一つの窒素原子

を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよいスピロ複素環または架橋した複素環」における「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよいスピロ複素環または架橋した複素環」には、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよいスピロ複素環、および少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい架橋した複素環が含まれる。「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または硫黄原子を含有していてもよいスピロ複素環」としては、例えば、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 2-ジヒドロスピロ [インドール-3, 4'-ピペリジン]、2, 3-ジヒドロ-1H-スピロ [イソキノリン-4, 4'-ピペリジン]、1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-キノリン]、2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-キノリン]、8-アザスピロ [4. 5] デカン、8-アザスピロ [4. 5] デカン、7-アザスピロ [4. 5] デカン、3-アザスピロ [5. 5] ウンデカン、2-アザスピロ [5. 5] ウンデカン、1-オキサ-4, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン]、2-アザスピロ [4. 4] ノナン、7-アザスピロ [3. 5] ノナン、2, 3-ジヒドロスピロ [イ

ンデン-1, 4'-ピペリジン]、3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ [ナフタ
 レン-1, 4'-ピペリジン]、3, 4-ジヒドロ-1H-スピロ [ナフタレ
 ン-2, 4'-ピペリジン]、2-アザスピロ [4. 5] デカン、2-アザス
 ピロ [3. 5] ノナン、1', 2'-ジヒドロスピロ [シクロヘキサン-1, 3'
 5 -インドール]、2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロヘキサン-1,
 4'-イソキノリン]、1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロヘキサン-
 1, 3'-キノリン]、1, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 5-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、
 1, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 5-ジアザスピロ [3. 5]
 10 ノナン、1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 6-ジアザスピロ [4.
 4] ノナン、1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、1, 7-ジアザスピ
 ロ [4. 5] デカン、2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 6-
 ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、
 1, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 8-ジアザスピロ [5.
 15 5] ウンデカン、6-アザスピロ [3. 5] ノナン、6-アザスピロ [3.
 4] オクタン、2-アザスピロ [3. 4] オクタン、1, 7-ジアザスピロ
 [5. 5] ウンデカン、1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、1-チア-4, 9-ジアザ
 スピロ [5. 5] ウンデカン、1-チア-4, 8-ジアザスピロ [5. 5]
 20 ウンデカン等が挙げられる。「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに
 酸素原子および/または硫黄原子を含有していてもよい架橋した複素環」と
 しては、例えば、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3.
 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2.
 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1-アザトリ
 25 シクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカン、3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ
 ン、3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン等が挙げられる。

本明細書中、J⁰で表わされる「スピロ複素環を構成する環が、少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる単環、および/または少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる単環で構成される7～15員の二環式のスピロ複素環」には(1)スピロ複素環を構成する環
5 が、二つの(a)少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる4～8員の単環から構成される7～15員の二環式のスピロ複素環、(2)スピロ複素環を構成する環が、(a)少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる4～8員の単環、および(b)少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる4～8員の単環から構成される7～15員の二環式の
10 スピロ複素環、および(3)スピロ複素環を構成する環が、二つの(b)少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる単環から構成される7～15員の二環式のスピロ複素環が含まれる。

「(1)スピロ複素環を構成する環が、二つの(a)少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる4～8員の単環から構成される7～15員の二
15 環式のスピロ複素環」とは、「(a)少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる4～8員の単環」から任意に選ばれる二つの環が一つの炭素原子を共有していることを表わす。共有する炭素原子は単環を構成する炭素原子であれば、いずれの炭素原子でもよい。

「(2)スピロ複素環を構成する環が、(a)少なくとも一つの窒素原子、お
20 よび炭素原子からなる4～8員の単環、および(b)少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる4～8員の単環から構成される7～15員の二環式のスピロ複素環」とは、「(a)少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる4～8員の単環」から任意に選ばれる一つの環と、「(b)少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる4～8
25 員の単環」から任意に選ばれる一つの環が、一つの炭素原子を共有していることを表わす。共有する炭素原子は単環を構成する炭素原子であれば、いず

れの炭素原子でもよい。

「(3)スピロ複素環を構成する環が、二つの(b)少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる単環から構成される7~15員の二環式のスピロ複素環」とは、「(b)少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる単環」から任意に選ばれる二つの環が一つの炭素原子を共有していることを表わす。共有する炭素原子は単環を構成する炭素原子であれば、いずれの炭素原子でもよい。

「少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる4~8員の単環」としては、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、1,4-ジアゼパン、アゾカン、1,4-ジアゾカン、1,5-ジアゾカン、モルホリン等が挙げられる。

「少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる4~8員の単環」としては、例えば、1,4-オキサゼパン、1,4-オキサゾカン、1,5-オキサゾカン等が挙げられる。

「(1)スピロ複素環を構成する環が、二つの(a)少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる4~8員の単環から構成される7~15員の二環式のスピロ複素環」としては、例えば、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン、2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、2,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン、3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン、1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン等が挙げられる。

「(2)スピロ複素環を構成する環が、(a)少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる4~8員の単環、および(b)少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる4~8員の単環から構成される7~

15員の二環式のスピロ複素環」としては、例えば、1-オキサー4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、1-オキサー4, 8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン等が挙げられる。

「(3) スピロ複素環を構成する環が、二つの(b)少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる単環から構成される7~15員の二環式のスピロ複素環」としては、例えば、2, 9-ジオキサー5, 12-ジアザスピロ[6.6]トリデカン等が挙げられる。

本明細書中、 J^0 で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換され、さらに置換基を有していてもよいスピロ炭素環または架橋した炭素環」における「スピロ炭素環または架橋した炭素環」としては前記「環状基」中の「スピロ結合した多環式炭素環」、または「架橋した多環式炭素環」が挙げられる。

また、 J^0 基中の「置換基」とは、特に限定されない。例えば、 A^1 および A^2 中のTとして例示したもの等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。さらに、 J^0 基中の「脂肪族炭化水素基」、「環状基」および「塩基性基」は、前記「脂肪族炭化水素基」、前記「環状基」および前記「塩基性基」とそれぞれ同じ意味を表わす。

本明細書中、環 J^1 および環 J^2 はスピロ環を形成する環を表わす。

本明細書中、環 J^1 および環 J^{1a} で表わされる「C3~10の単環または二環式炭素環」にはC3~10の単環または二環式不飽和炭素環、C3~10の一部または全部が飽和されている単環または二環式炭素環が含まれる。例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、

インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン等が挙げられる。

本明細書中、環 J¹ および環 J^{1a} で表わされる「炭素原子、酸素原子および
5 / または酸化されていてもよい硫黄原子からなる 3～10 員の単環または二環式複素環」には炭素原子、酸素原子および / または酸化されていてもよい硫黄原子からなる 3～10 員の単環または二環式不飽和複素環、および炭素原子、酸素原子および / または酸化されていてもよい硫黄原子からなる、一部または全部が飽和されている 3～10 員の単環または二環式複素環が含ま
10 れる。例えば、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾチエピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオ
15 キセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、オキサチアン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、
20 パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ベンゾオキサチアン、ベンゾジオキセパン、ジオキサソラン、ジオキササン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキササン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン等が挙げられる。

本明細書中、環 J¹ および環 J^{1b} で表わされる「少なくとも一つの窒素原子
25 を含有し、さらに酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい 3～10 員の単環または二環式複素環」には少なくとも一つの窒

素原子を含有し、さらに酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～10員の単環または二環式不飽和複素環、および少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい、一部または全部が飽和されている3～10員の単環または二環式複素環が含まれる。例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ペペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ペペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パー

- ヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、
- 5 テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキ
- 10 セパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼ
- 15 ピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサ
- 20 ジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾー
- 25

ル、ベンゾトリアゾール等が挙げられる。

環 J² で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換された、C 3～10 の単環または二環式炭素環」、「塩基性基を含有する基によって置換された、炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる 3～10 員の単環または二環式複素環」、または「塩基性基を含有する基によって置換されてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい 3～10 員の単環または二環式複素環」における「C 3～10 の単環または二環式炭素環」、「炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる 3～10 員の単環または二環式複素環」、または「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい 3～10 員の単環または二環式複素環」はそれぞれ前記と同じ意味を表わす。環 J^{2a} で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換された、C 3～10 の単環または二環式炭素環」または「塩基性基を含有する基によって置換された、炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる 3～10 員の単環または二環式複素環」における「C 3～10 の単環または二環式炭素環」または「炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる 3～10 員の単環または二環式複素環」はそれぞれ前記と同じ意味を表わす。環 J^{2b} で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換されてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい 3～10 員の単環または二環式複素環」における「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい 3～10 員の単環または二環式複素環」は前記と同じ意味を表わす。ここでの「塩基性基を含有する基」は前記「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有

していてもよいスピロ環状基」における「塩基性基を含有する基」と同じ意味を表わす。

本明細書中、環 J³ で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換された、架橋した多環式炭素環」における「架橋した多環式炭素環」とは「環状
5 基」中の「架橋した多環式炭素環」と同じ意味を表わす。

本明細書中、環 J³ で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換された、炭素原子、酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子からなる架橋した多環式複素環」の「炭素原子、酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子からなる架橋した多環式複素環」としては、例えば、
10 オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン等が挙げられる。

本明細書中、環 J³ で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい架橋した多環式複素環」の「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい架橋した多環式複素環」としては、例えば、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1-アザトリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカン、3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン、3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン
20 等が挙げられる。

環 J³ における「塩基性基を含有する基」は前記「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい架橋した環状基」における「塩基性基を含有する基」と同じ意味を表わす。
25

本明細書中、環 J⁴で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換された、C 3～15の単環または縮合した炭素環」における「C 3～15の単環または縮合した炭素環」とは「環状基」中の「C 3～15の単環または多環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環」と同じ意味を表わす。

本明細書中、環 J⁴で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換された、炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3～15員の単環または縮合した複素環」の「3～15員の単環または縮合した複素環」には、炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3～15員の単環または縮合した不飽和複素環、炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる一部または全部飽和されている3～15員の単環または縮合した複素環が含まれる。例えば、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾチエピン、ジベンゾフラン、キサントレン、ジベンゾチオフェン、フェノキサチイン、チアンスレン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、オキサチアン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ベンゾオキサチアン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロ

ジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキササン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキササン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン等が挙げられる。

- 5 本明細書中、環 J⁴で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～15員の単環または縮合した複素環」の「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～15員の単環または縮合した複素環」には、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい単環または縮合した3～15員の不飽和複素環、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい、一部または全部飽和されている3～15員の単環または縮合した複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チア
- 20 ジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼ
- 25 ピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カル

バゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、

5 トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒド

10 ロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒド

15 ロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジ

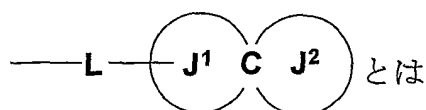
20 ヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イ

25 ソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノ

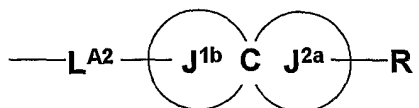
リン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタ
 ラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチ
 リジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキ
 ノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒド
 5 ロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロ
 シンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベ
 ンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロ
 ベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチア
 ゴール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パー
 10 ヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾ
 アゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジ
 ヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカ
 ルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒド
 ロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ヘキサヒ
 15 ドロー1H-ピロリジン、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール、オク
 タヒドロシクロペンタ [b] ピロール、オクタヒドロピロロ [3, 2-b]
 ピロール、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール、ヘキサヒドロ-2
 H-フロ [3, 2-b] ピロール、ヘキサヒドロ-2H-チエノ [3, 2-
 b] ピロール、デカヒドロキノリン、デカヒドロ-2, 6-ナフチリジン、
 20 オクタヒドロ-2H-キノリジン、オクタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-
 c] ピリミジン、オクタヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、デカヒ
 ドロ-1, 5-ナフチリジン、オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-b]
 ピリジン、オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン等が挙げら
 れる。

25 環 J⁴における「塩基性基を含有する基」は、前記「塩基性基を含有する基
 によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基」における「塩

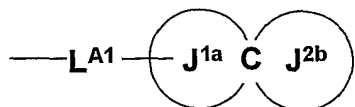
基性基を含有する基」と同じ意味を表わす。



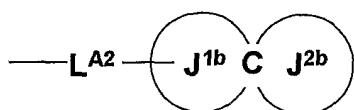
(基中、 L^{A1} は、— (置換基を有していてもよい炭素数1~3の脂肪族炭化水素基) — (置換基を有していてもよい窒素原子) —を表わし、環 J^{1a} および環 J^{2a} は、それぞれ独立して (i) C3~10の単環または二環式炭素環、または (ii) 炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3~10員の単環または二環式複素環を表わし、Rは塩基性基を含有する基を表わし、環 J^{1a} および環 J^{2a} は置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよく、置換基が2つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なってもよい。ただし、 L^A 中の (置換基を有していてもよい窒素原子) は環 J^1 に結合するものとする。)、



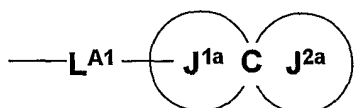
(基中、 L^{A2} は、置換基を有していてもよい二価の炭素数1~4の脂肪族炭化水素基を表わし、環 J^{1b} は、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3~10員の単環または二環式複素環を表わし、環 J^{1b} は置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよく、置換基が2つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なってもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、



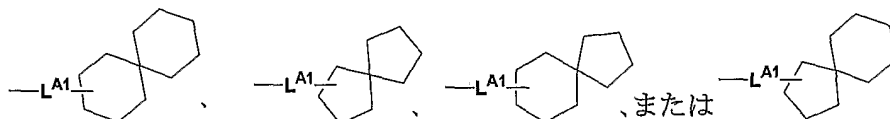
- (基中、環 J^{2b} は、塩基性基を含有する基によって置換されてもよく、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい 3 ~ 10 員の単環または二環式複素環を表わし、環 J^{2b} は置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよく、
- 5 置換基が 2 つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なってもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) 、または



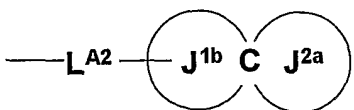
(基中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) である。



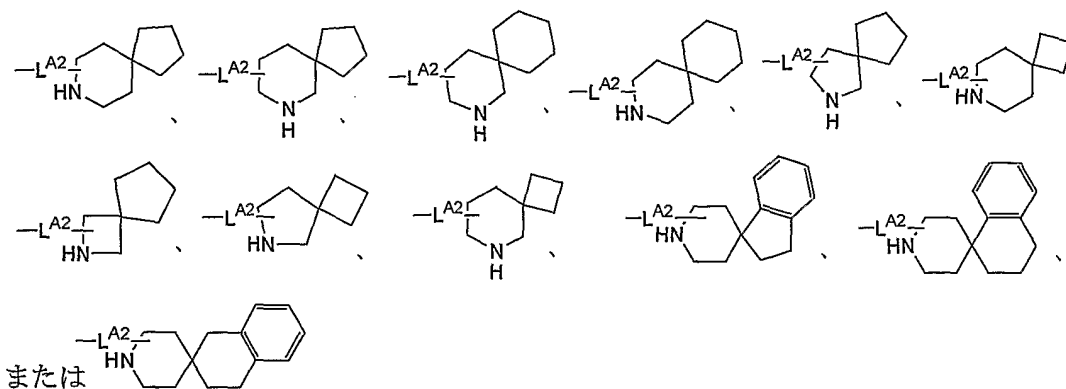
- 10 としては、例えば、



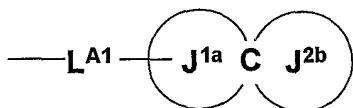
等が挙げられ、



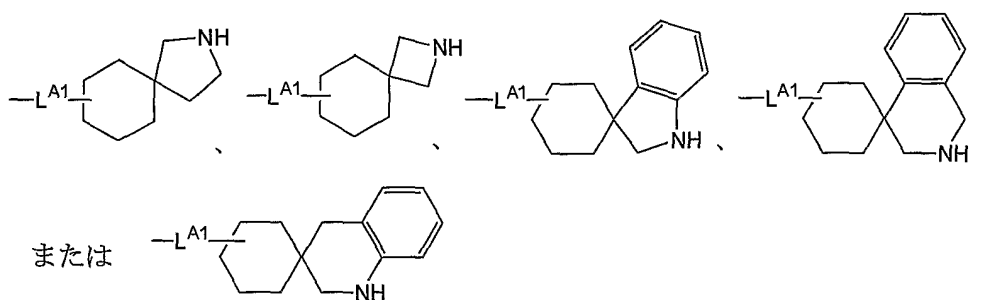
としては、例えば、



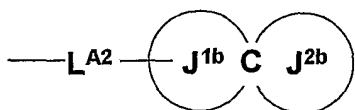
(ただし、 L^{A2} は-NH-の窒素原子の置換基であってもよい。)等が挙げられ、



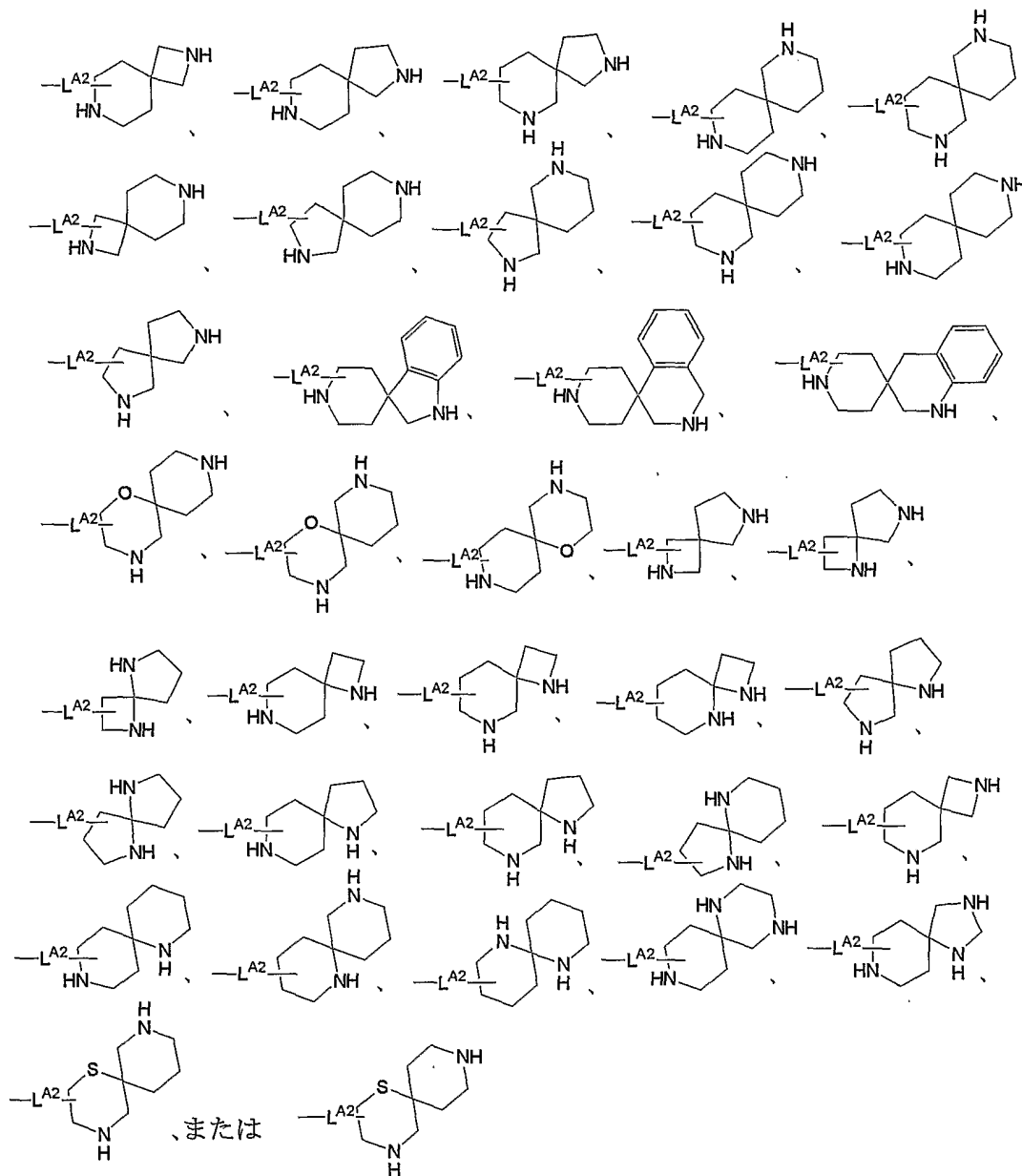
5 としては、例えば、



(ただし、-NH-の窒素原子は置換基を有していてもよい。)等が挙げられ、



10 としては、例えば、



(ただし、 L^{A2} は-NH-の窒素原子の置換基であってもよく、-NH-の窒素原子は置換基を有していてもよい。) 等が挙げられる。

本明細書中、Rの「塩基性基を含有する基」は前記「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ環状基」における「塩基性基を含有する基」と同じ意味を表わす。

本明細書中、環 J^1 、環 J^2 、環 J^3 、環 J^4 、環 J^{1a} 、環 J^{1b} 、環 J^{2a} および環 J^{2b} の「置換可能な位置に置換可能な数の置換基」の「置換基」として

は、特に限定されない。例えば、 A^1 および A^2 中のTとして例示したもの等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

5 本明細書中、DおよびGによって表わされる「置換基を有していてもよい炭素原子」における「置換基」としては、特に限定されない。例えば、 A^1 および A^2 中のTとして例示したもの等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～2個置換していてもよい。

10 本明細書中、Gによって表わされる「置換基を有していてもよい二価の窒素原子」は前記「置換基を有していてもよい二価の窒素原子」と同じ意味を表わす。

本明細書中、「酸化されていてもよい硫黄原子」とは、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ を意味する。

15 本明細書中、 R^1 および R^4 で示される「置換基」は、特に限定されない。例えば、(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい環状基、(3)置換基を有していてもよい環状基で置換した脂肪族炭化水素基、(4)前記した置換基のT等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換基を有していてもよい環状基」および「置換基を有していてもよい環状基で置換した脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」、「環状基」は前記と同じ意味を表わし、「置換

20 基」は A^1 および A^2 中のTとして例示したもの等が挙げられる。




本明細書中、 R^2 および R^3 で示される「置換基」は、 A^1 および A^2 によって表わされる「塩基性基を含有する基」の「塩基性基」のうち、(e)モノーまたはジ置換アミノ基における「置換基」と同じ意味を表わす。

25 R^2 および R^3 が結合する窒素原子と一緒に形成する環は、環J¹で表わされる「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～10員の単環

または縮合した複素環」と同じ意味を表わす。

「 R^2 および R^3 が結合する窒素原子と一緒にあって単環または縮合した複素環を形成し、ただし、結合する窒素原子以外の複素環の構成原子は炭素原子である」とは、例えば、ピロール、インドール、イソインドール、ベンゾ
 5 アゼピン、カルバゾール、アクリジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、
 ピロリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒ
 ドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、インドリン、
 イソインドリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキ
 10 ノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイ
 ソキノリン、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒ
 ドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、
 ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン等が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。
 例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケ
 15 ニレン基、アルキニレン基、アルキリデン基等には直鎖のものおよび分枝鎖
 のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、
 シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 配
 置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、
 L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、
 20 平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、
 すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように
 記号  は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表わ
 し、記号  は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表
 25 わし、記号  は、 α 配置と β 配置の混合物であることを表わす。

[塩]

一般式 (I-0) で示される化合物の塩には、非毒性塩や薬理的に許容される塩等すべてが含まれる。薬理的に許容される塩は毒性の少ない、水溶性のものが好ましい。一般式 (I-0) で示される化合物の適当な塩として、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン (トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 [無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンシルホン酸塩、エタンシルホン酸塩、ベンゼンシルホン酸塩、トルエンシルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等) 等] が挙げられる。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式 (I-0) で示される化合物の窒素原子が、 R^0 基 (R^0 基は、C1~8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わす。) によって四級化されたものを表わす。

また、塩にはN-オキシドも含まれる。本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式 (I-0) で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

一般式 (I-0) で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール等) 等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ (土類) 金属塩、

アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、上記の溶媒和物に変換することができる。

[プロドラッグ]

- 5 一般式 (I-0) で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I-0) で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式 (I-0) で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば一般式 (I-0) で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、一般式 (I-0) で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 一般式 (I-0) で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、一般式 (I-0) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 一般式 (I-0) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、一般式 (I-0) で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) 等が挙げられる。これらの化合
- 10
- 15
- 20
- 25

物は、それら自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I-0) で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I-0) で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163~198頁に
5 記載されているような、生理的条件下で、一般式 (I-0) で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式 (I-0) で示される化合物は同位元素 (例えば³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等) 等で標識されていてもよい。

本発明の一般式 (I-0) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、ま
10 たはそれらのプロドラッグ (以下、本発明化合物と略記することがある。) は、溶解性および経口吸収性に優れ、かつ長時間薬理活性が持続し、しかも薬物代謝酵素の阻害が弱く、毒性も低い化合物である。これらの性質は医薬品として開発するにあたって要求される最も重要な物理的、化学的、薬学的性質であり、本発明化合物はこれらの条件を満たし、大変優れた医薬品とな
15 る可能性を有している [ザ・メルク・マニュアル・オブ・ダイアグノウシス・アンド・セラピー (第17版)、メルク&Co. 出版 (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed.), Merck & Co.) 参照]。

本発明化合物が、医薬品として有用であることは、後述する各種実験系、生物学的実施例に記載の方法およびそれらを適宜改良して実施できる方法によ
20 り評価することができる。また、本発明化合物が動態学的に、例えば、血中半減期の長さ、消化管内安定性、経口吸収性、バイオアベイラビリティ等の点において優れているということは、公知の方法、例えば、「薬物バイオアベイラビリティ (評価と改善の科学)」、現代医療社、1998年7月6日発行に記載の方法等によっても容易に評価することができる。

25 本発明の一般式 (I-0) において、A¹、A²、B¹、B²、D、G、E、L、J⁰が表わすそれぞれの定義はいずれも好ましい。以下に好ましい基を列

記するが、ここで用いられる記号は全て前記と同じ意味を表わす。

A¹およびA²として、好ましくは、例えば、塩基性基等であり、より好ましくは、例えば、置換基を有していてもよい含窒素複素環基等である。ここでの「含窒素複素環基」として好ましくは、例えば、ピロール、イミダゾール、5 トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ベンゾイミダゾール、アザベンゾイミダゾール、テトラヒドロキノリン環等であり、より好ましくは、例えば、イミダゾール、ベンゾイミダゾール環等であり、特に好ましくは、例えば、イミダゾール-2-イル、ベンゾイミダゾール-2-イル等である。ここでの「置換基」としては、例えば、無置換または脂肪族炭化水素基等が好ましく、より好ましくは、例えば、無置換またはC 1 10 ~8アルキル基等であり、特に好ましくは、例えば、無置換またはメチル基等であり、最も好ましくは、無置換である。A¹およびA²は、同じでも異なっているもよい。

B¹およびB²として、好ましくは、主鎖の原子数1のスペーサーであり、15 より好ましくは、-CO-、-SO₂-、置換基を有していてもよいメチレン基(-CH₂-)である。ここでの「置換基」としては、好ましくは、例えば、無置換またはメチル基等であり、より好ましくは、無置換である。B¹およびB²は、同じでも異なっているもよい。

Dとして好ましくは、例えば、窒素原子または置換基を有していてもよい20 炭素原子等であり、より好ましくは、窒素原子である。

Gとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよい炭素原子、カルボニル基、酸化されていてもよい硫黄原子等である。ここでの「置換基」としては、好ましくは、例えば、無置換またはメチル基等であり、より好ましくは、無置換である。Gとしてより好ましくは、カルボニル基(-CO-)、25 スルホニル基(-SO₂-)、置換基を有していてもよいメチレン基である。ここで、「置換基を有していてもよいメチレン基」における「置換基」とし

ては、特に限定されず、例えば、 A^1 および A^2 中の「置換基」として例示したものが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~2個置換していてもよい。ただし、「置換基を有していてもよいメチレン基」はカルボニル基(-CO-)を表わさない。

- 5 Eとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよい二価の炭素数1~4の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい二価の3~8員の単環式環状基または置換基を有していてもよい二価の9または10員の多環式環状基等であり、より好ましくは、置換基を有していてもよい二価の3~8員の単環式環状基または置換基を有していてもよい二価の9または10員の多環式環状基である。「置換基を有していてもよい二価の3~8員の単環式環状基」は、前記 B^1 において定義したものと同一意味を表わす。ここでの「3~8員の単環式環状基」として好ましくは、C5~7の単環式炭素環（前記したC3~8の単環式炭素環から炭素数が5~7のものが選択される。）、5~7員の単環式複素環（前記した3~8員の単環式複素環から環の員数が
- 10 5~7のものが選択される。）であり、より好ましくは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピペリジン、ピペラジン環等であり、特に好ましくは、ベンゼン環である。

- 「置換基を有していてもよい二価の9または10員の多環式環状基」における「二価の9または10員の多環式環状基」としては、例えば「9または10員の多環式環状基」から任意の2個の水素原子を除いてできる二価基等が挙げられる。ここでの「9または10員の多環式環状基」としては、例えば「9または10員の多環式炭素環」、「9または10員の多環式複素環」等が挙げられる。「9または10員の多環式炭素環」には、9または10員の多環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。この「9または10員の多環式不飽和炭素環、その一部または全部が
- 25

飽和されている炭素環としては、例えば、アズレン、ナフタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン環等が挙げられる。

- 「9または10員の多環式複素環」としては、例えば「ヘテロ原子として、
- 5 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む9または10員の多環式複素環」等が挙げられる。ここで「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む9または10員の多環式複素環」には、ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の
- 10 硫黄原子を含む9または10員の多環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。この「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む9または10員の多環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環」としては、例えば、インドール、イソインドール、インドリジン、
- 15 ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パー
- 20 ヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パー

ヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール環等が挙げられる。

5
10
15
20
25

ここでの「9または10員の多環式環状基」として好ましくは、9または10員の多環式複素環基であり、より好ましくは、例えば、テトラヒドロイソキノリン環が挙げられる。

「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式環状基」または「置換基を有していてもよい二価の9または10員の多環式環状基」の「置換基」としては、好ましくは、例えば、無置換、ハロゲン原子またはメチル基等であり、より好ましくは、無置換である。

Lとして好ましくは、例えば、主鎖の原子数1～2のスペーサー等である。ここでの「主鎖の原子数1～2のスペーサー」として好ましくは-O-、-S-、-CO-、-SO₂-、置換基を有していてもよい二価の窒素原子、置換基を有していてもよい二価の炭素数1の脂肪族炭化水素基から任意に選択される1～2個からなる、主鎖の原子が1～2個連なっている二価基等であり、より好ましくは、例えば-CH₂-、-O-CH₂-、-S-CH₂-、-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C≡C-、-CH₂-O-、-CH₂-S-、-CH₂-NH-、-CONH-、-SO₂-NH-、-NHCO-、-NHSO₂-等であり、特に好ましくは、例えば、-CH₂-、-CONH-、-CH₂-NH-、-O-CH₂-、-S-CH₂-、-C

H_2-CH_2- (右側に J^0 が結合する) 等である。また、結合手も好ましい。

J^0 として好ましくは、塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、塩基性基によって置換された脂肪族炭化水素基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基、または塩基性基によって置換された環状基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基である。ここでの「塩基性基」として好ましくは、例えば、モノーまたはジ置換アミノ基、置換基を有していてもよい含窒素複素環基等である。ここでの「モノーまたはジ置換アミノ基」として好ましくは、ジ置換アミノ基であり、より好ましくは、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-プロピルアミノ等であり、特に好ましくは、ジプロピルアミノ、N-シクロヘキシル-N-プロピルアミノである。ここでの「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」として好ましくは、無置換、またはC1~8アルキル基またはオキシ基で置換された含窒素複素環であり、好ましい「含窒素複素環」としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロイソキノリン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン環等である。

ここでの「塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」または「塩基性基によって置換された環状基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」として好ましくは、例えば、C1~8アルキル基、C2~8アルケニル基等であり、より好ましくは、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等である。ここでの「塩基性基によって置換された脂肪族炭化水素基によって置換され、さらに置換基を有していて

もよい環状基」における「環状基」として好ましくは、例えば、C 5～7の単環式炭素環（前記したC 3～15の単環または多環式炭素環から炭素数が5～7のものが選択される。）、5～7員の単環式複素環（前記した3～15員の単環または多環式複素環から環の員数が5～7のものが選択される。）等であり、より好ましくは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、アダマンチル、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、テトラヒドロピラン、ピリミジン、ピリダジン、ピペリジン、ピペラジン環等である。ここでの「置換基」としては、好ましくは、例えば、無置換、ハロゲン原子、メチル基、水酸基、アミノ基またはオキシ基等であり、より好ましくは、無置換である。

さらにJ⁰として好ましくは、「塩基性基を含有する基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基」、「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ環状基」、または「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい架橋した環状基」である。ここでの「環状基」または「スピロ環状基」、または「架橋した環状基」として好ましくは、（1）スピロ環状基、（2）架橋した多環式炭素環、（3）炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる架橋した多環式複素環、（4）少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい架橋した多環式複素環、（5）C 3～15の単環または縮合した炭素環、（6）炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3～15員の単環または縮合した複素環、（7）少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3～15員の単環または縮合した複素環等である。

「スピロ環状基」として好ましくは、2, 7-ジアザスピロ [3. 5]ノ

- ナン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 2-ジヒドロスピロ [インドール-3, 4'-ピペリジン]、2, 3-ジヒドロ-1H-スピロ [イソキノリン-4, 4'-ピペリジン]、1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-キノリン]、2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-キノリン]、8-アザスピロ [4. 5] デカン、8-アザスピロ [4. 5] デカン、7-アザスピロ [4. 5] デカン、3-アザスピロ [5. 5] ウンデカン、2-アザスピロ [5. 5] ウンデカン、1-オキサ-4, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン]、2-アザスピロ [4. 4] ノナン、7-アザスピロ [3. 5] ノナン、2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン]、3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ [ナフトレン-1, 4'-ピペリジン]、3, 4-ジヒドロ-1H-スピロ [ナフトレン-2, 4'-ピペリジン]、2-アザスピロ [4. 5] デカン、2-アザスピロ [3. 5] ノナン、1', 2'-ジヒドロスピロ [シクロヘキサン-1, 3'-インドール]、2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 4'-イソキノリン]、1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 3'-キノリン]、1, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 6-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、1, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 6-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 6-ジアザ

ピロ [3. 5] ノナン、1, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1,
 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、6-アザスピロ [3. 5] ノナン、
 6-アザスピロ [3. 4] オクタン、2-アザスピロ [3. 4] オクタン、
 1, 7-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 4, 9-トリアザスピロ
 5 [5. 5] ウンデカン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン、1-
 チア-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1-チア-4, 8-ジ
 アザスピロ [5. 5] ウンデカン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4.
 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、スピロ [3. 4] オクタン、ス
 ピロ [3. 5] ノナン等である。「スピロ環状基」としてより好ましくは、
 10 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5]
 デカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 9-ジアザスピロ [5.
 5] ウンデカン、2, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 9-ジ
 アザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、
 1, 2-ジヒドロスピロ [インドール-3, 4'-ピペリジン]、2, 3-ジ
 15 ヒドロ-1H-スピロ [イソキノリン-4, 4'-ピペリジン]、1', 4'-ジ
 ヒドロ-2'H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-キノリン]、2', 3'-ジヒド
 ロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-キノリン]、8-アザスピロ [4.
 5] デカン、1-オキサ-4, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1
 -オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 4-ジヒドロ
 20 スピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン]、1, 6-ジアザスピロ [3. 4]
 オクタン、1, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、1, 7-ジアザスピ
 ロ [3. 5] ノナン、1, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 5-ジ
 アザスピロ [3. 5] ノナン、1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1,
 6-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ
 25 ン、1, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 6-ジアザスピロ [3.
 4] オクタン、1, 6-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 6-ジアザ

ピロ [3. 5] ノナン、1, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 7-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、1-チア-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、1-チア-4, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン等である。「スピロ環状基」として特に好ましくは、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカンである。

「架橋した多環式炭素環」として好ましくはビスクロ [2. 1. 1] ヘキサン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [3. 2. 1] オクタン、アダマンタン、ビスクロ [3. 3. 1] ノナン、ビスクロ [3. 2. 1] オクタン、ビスクロ [3. 3. 2] デカン等である。

「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい架橋した多環式複素環」として好ましくは、1-アザトリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカン、3-アザビスクロ [3. 3. 1] ノナン、3, 7-ジアザビスクロ [3. 3. 1] ノナン等である。

「スピロ複素環を構成する環が、少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる単環、および/または少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる単環で構成される7~15員の二環式のスピロ複素環」として、好ましくは、スピロ複素環を構成する環が、少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる単環、および/または少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる単環で構成される9

～11員の二環式のスピロ複素環等である。

「スピロ複素環を構成する環が、少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる単環、および／または少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる単環で構成される9～11員の二環式のスピロ複素環」として好ましくは、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン等である。

10 「C3～15の単環または縮合した炭素環」として、好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、

15 アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン等である。より好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロオクタンである。最も好ましくはシクロヘキサンである。

20 「炭素原子、酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3～15員の単環または縮合した複素環」として好ましくは炭素原子、酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子からなる一部または全部飽和されている3～15員の単環または縮合した複素環等である。

25 「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに炭素原子、酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3～15員の単環または縮合した複素環」として好ましくは少なくとも一つの窒素原子を含有し、さら

に炭素原子、酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子からなる、一部または全部飽和されている3～15員の単環または縮合した複素環等である。

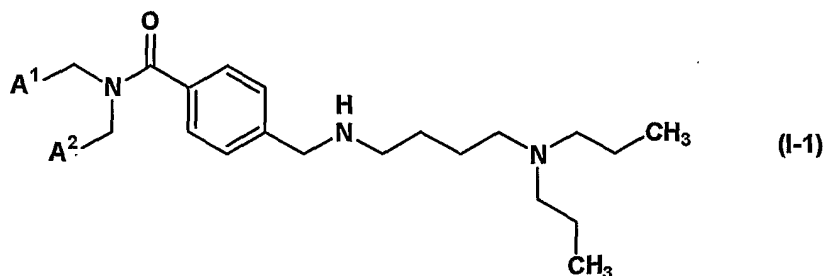
環 J^1 、環 J^2 、環 J^3 、および環 J^4 の「置換基によって置換されていてもよい」の「置換基」として好ましくは、脂肪族炭化水素基、環状基、環状基によって置換された脂肪族炭化水素基等であり、より好ましくは、炭素数1～8の脂肪族炭化水素基、C3～10の単環または二環式炭素環である。

環 J^2 、環 J^3 、および環 J^4 の「塩基性基を含有する基によって置換され」、または「塩基性基によって置換されていてもよい」の「塩基性基を含有する置換基」として好ましくは、例えば、モノーまたはジ置換アミノ基、置換基を有していてもよい含窒素複素環基等である。ここでの「モノーまたはジ置換アミノ基」として好ましくは、ジ置換アミノ基等であり、より好ましくは、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-プロピルアミノ等であり、特に好ましくは、ジプロピルアミノ、N-シクロヘキシル-N-プロピルアミノである。

Rとして好ましくは、例えば、モノーまたはジ置換アミノ基、置換基を有していてもよい含窒素複素環基等である。ここでの「モノーまたはジ置換アミノ基」として好ましくは、ジ置換アミノ基等であり、より好ましくは、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-プロピルアミノ等であり、特に好ましくは、ジプロピルアミノ、N-シクロヘキシル-N-プロピルアミノである。

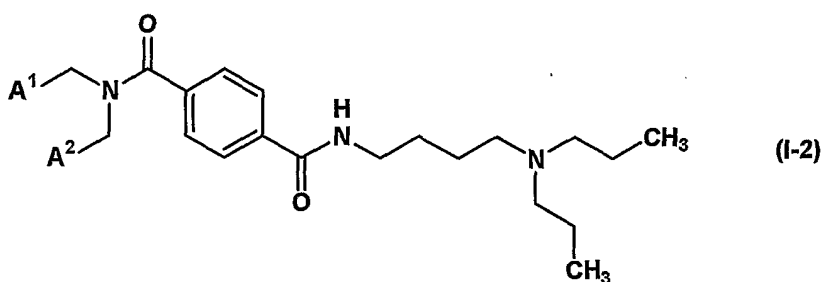
本発明においては、先に列挙した好ましい基の組み合わせを含む一般式(I-0)の化合物が好ましい。

一般式(I-0)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-1)



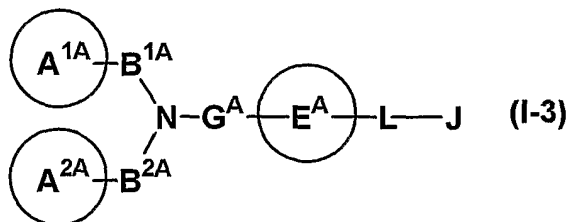
(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-2)

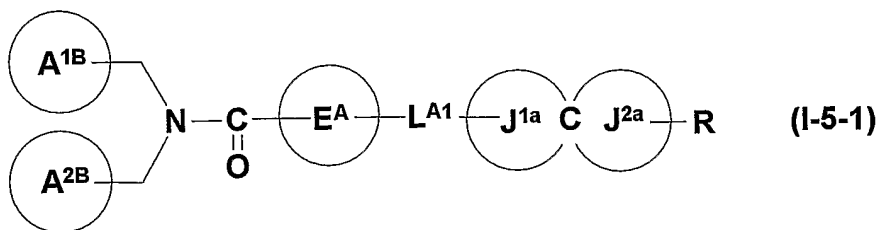


5 (式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-3)

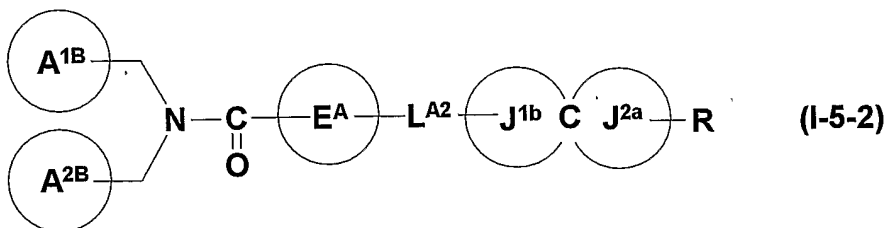


- (式中、環 A^{1A} および環 A^{2A} はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表わし; B^{1A} 、 B^{2A} および G^A はそれぞれ独立して $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CH_2-$ を表わし; 環 E^A は置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 8 員の単環式環状基または置換基を有していてもよい二価の 9 または 10 員の多環式環状基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、 B^{1A} および G^A のいずれかは $-CO-$ または $-SO_2-$ を表わす。)
- 10 一般式 (I-5-1)



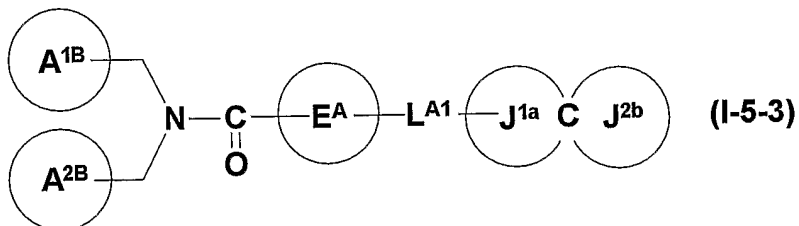
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-5-2)



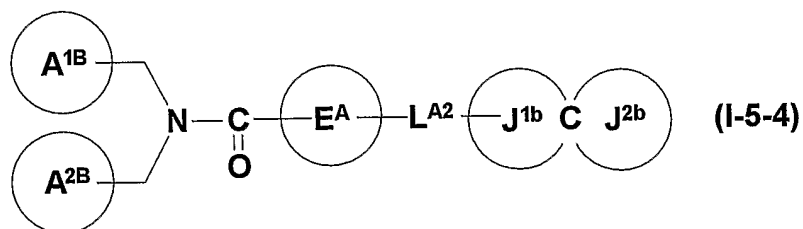
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-5-3)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

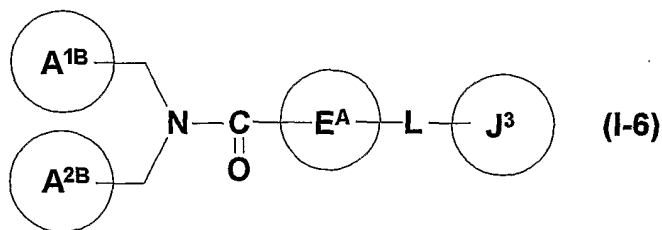
一般式 (I-5-4)



10

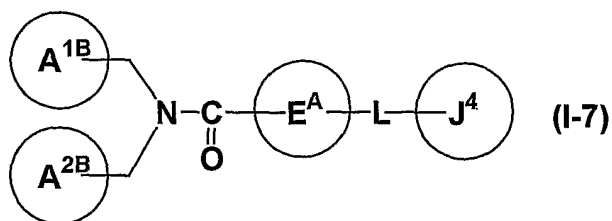
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-6)



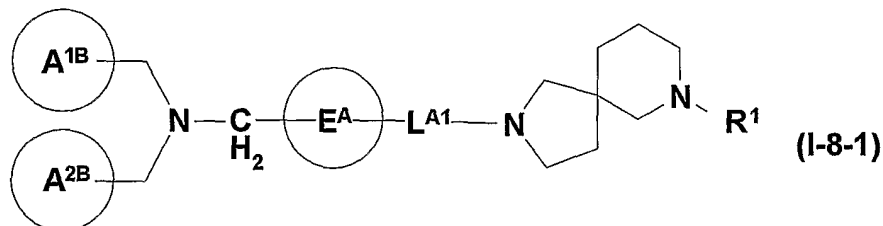
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-7)



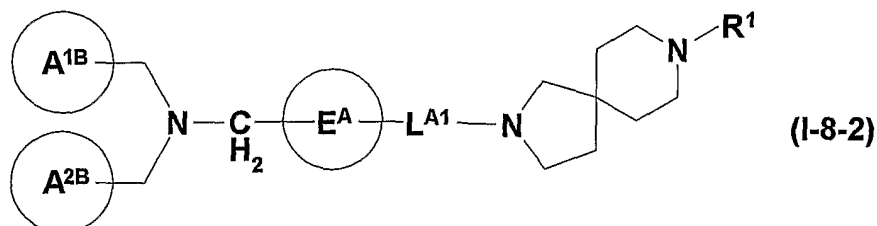
5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-8-1)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

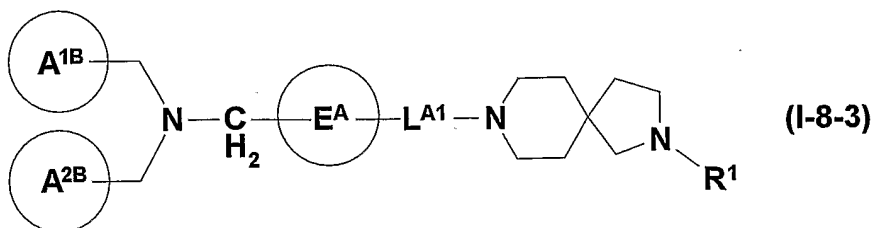
一般式 (I-8-2)



10

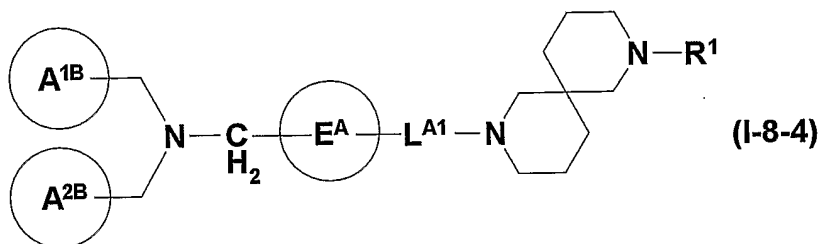
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-8-3)



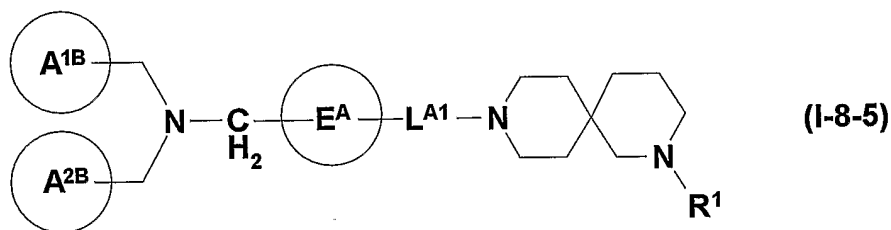
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-8-4)



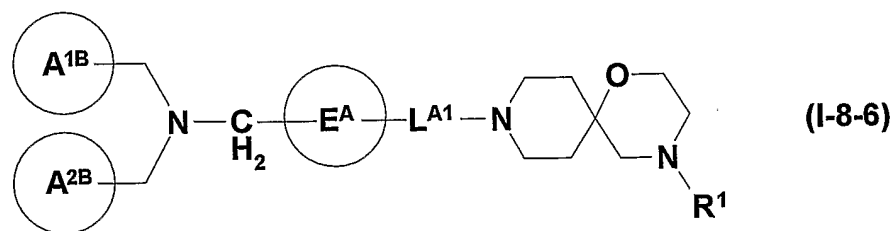
5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-8-5)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

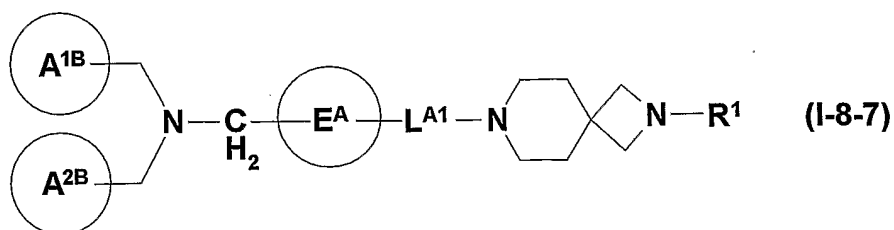
一般式 (I-8-6)



10

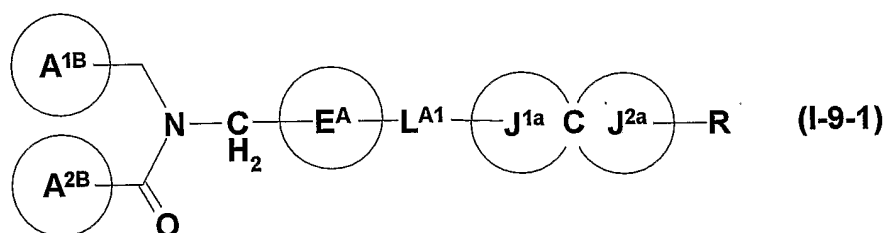
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-8-7)



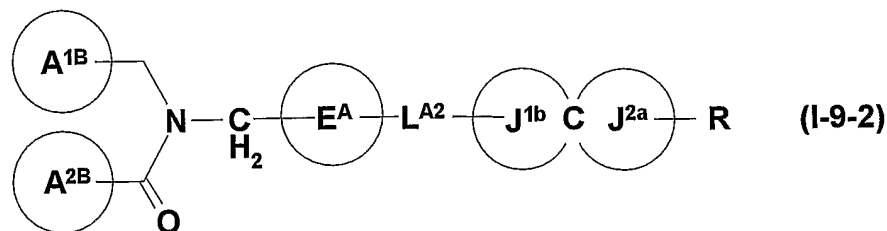
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-9-1)



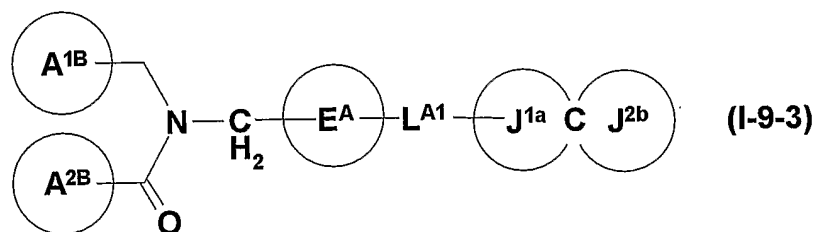
5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-9-2)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

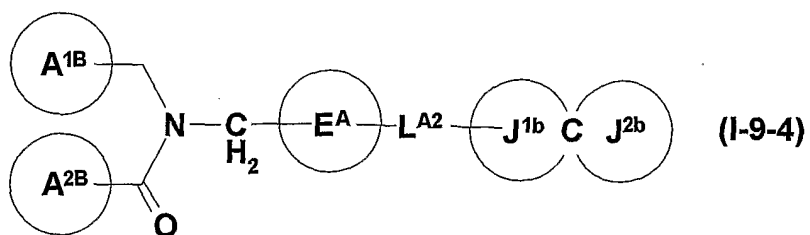
一般式 (I-9-3)



10

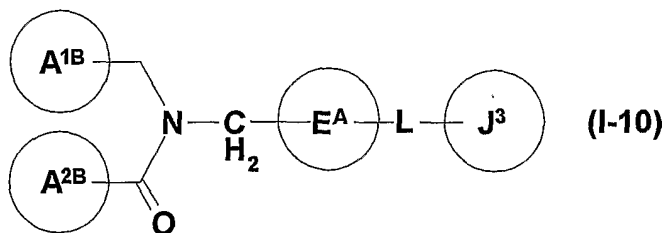
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-9-4)



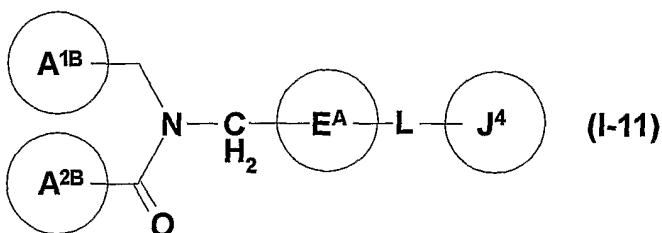
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-10)



5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、または

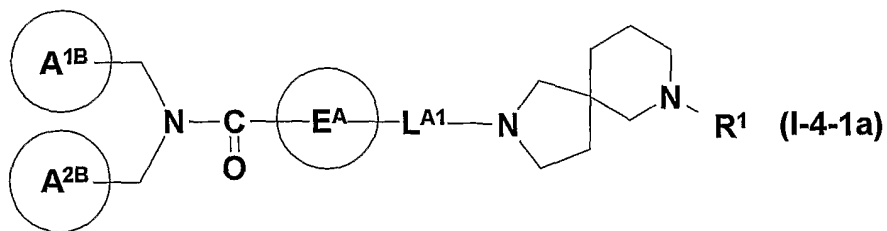
一般式 (I-11)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

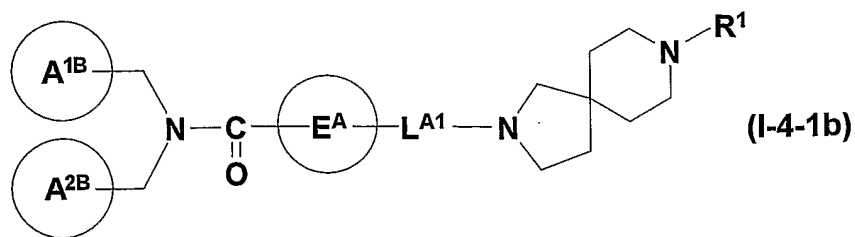
10 で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

一般式 (I-0) で示される化合物のうち、さらに好ましい化合物としては、一般式 (I-4-1a)



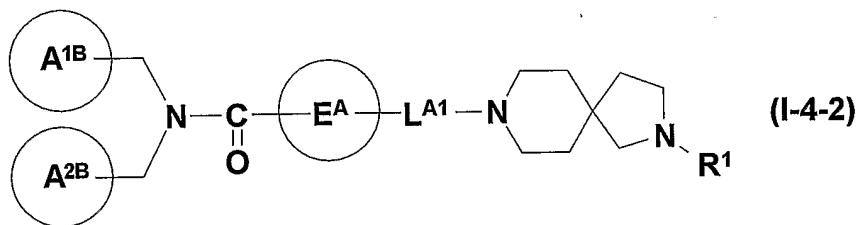
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-4-1b)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

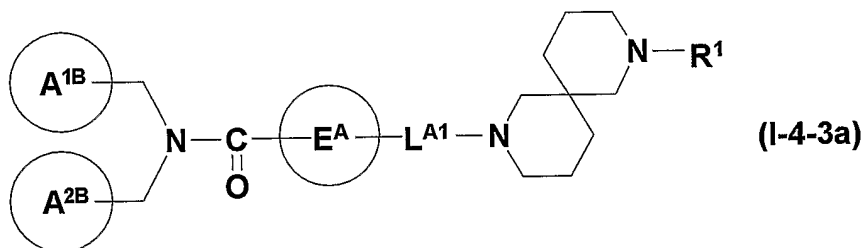
一般式 (I-4-2)



5

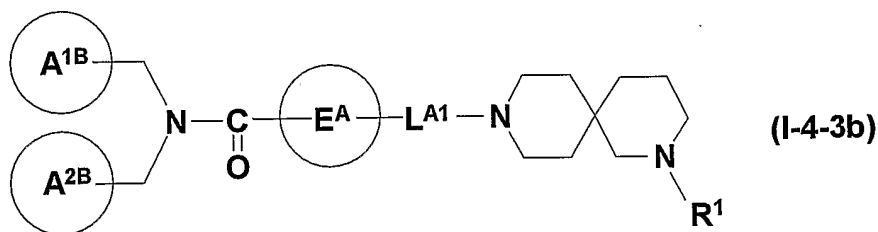
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-4-3a)



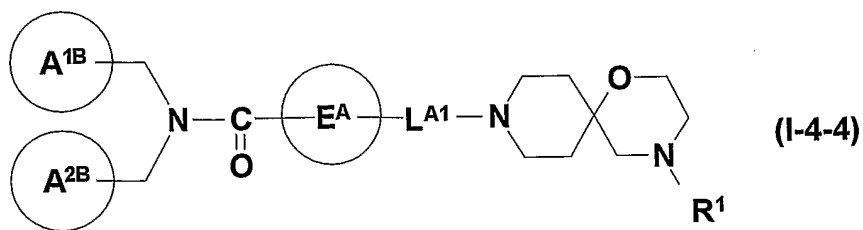
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

10 一般式 (I-4-3b)



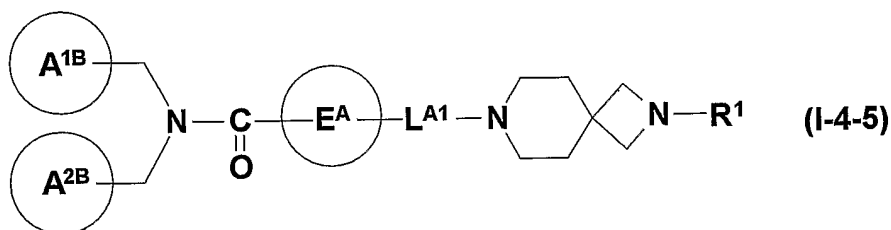
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-4-4)



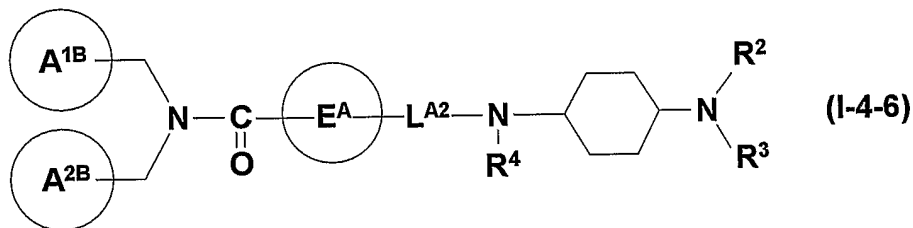
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-4-5)



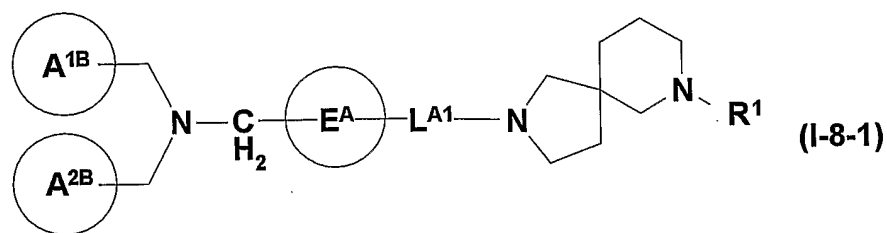
5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-4-6)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

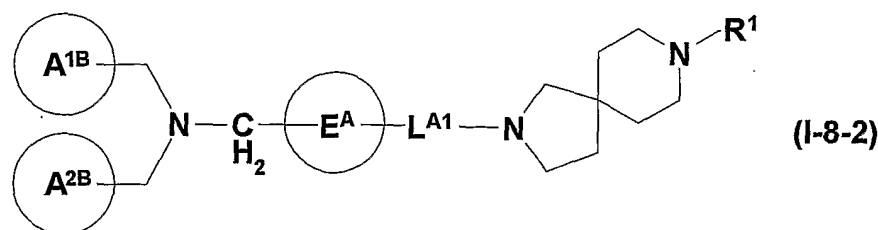
一般式 (I-8-1)



10

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、または

一般式 (I-8-2)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

5 環 J^{2b} の置換基としては R¹ が好ましい。

R¹ として好ましくは、水素原子、脂肪族炭化水素基、環状基、環状基によって置換された脂肪族炭化水素基等である。R¹ で表わされる脂肪族炭化水素基として好ましくは、C 1～8 アルキル基等である。R¹ で表わされる環状基として好ましくは、C 3～15 の単環または多環式不飽和炭素環、その一部または

10 は全部が飽和されている炭素環等である。より好ましくは、C 3～8 の単環飽和炭素環等であり、特に好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンである。環状基によって置換された脂肪族炭化水素基等の「環状基」として好ましくは、チオフェンである。

15 R² または R³ として好ましくは、水素原子、脂肪族炭化水素基、環状基、または環状基によって置換された脂肪族炭化水素基が挙げられる。R² または R³ で表わされる脂肪族炭化水素基として好ましくは、C 1～8 アルキル基等である。R² または R³ で表わされる環状基、または環状基によって置換された脂肪族炭化水素基の「環状基」として好ましくは、C 3～15 の単環または

20 は多環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環等である。R² または R³ で表わされる環状基、または環状基によって置換された脂肪族炭化水素基の「環状基」としてより好ましくは、C 3～8 の単環飽和炭素環等であり、特に好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンである。

R²およびR³が結合する窒素原子と一緒に形成する置換基を有していてもよい複素環の「複素環」として好ましくは、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～15員の単環または縮合した複素環である。より好ましくは、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～15員の単環または縮合した複素環のうち、一つの窒素原子と炭素原子からなるものが選択される。特に好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、パーヒドロアゼピン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン等である。

R⁴として好ましくは、水素原子、脂肪族炭化水素基、置換基で置換された脂肪族炭化水素基等である。R⁴で表わされる置換基で置換された脂肪族炭化水素基の置換基として好ましくは、水酸基である。脂肪族炭化水素基、置換基で置換された脂肪族炭化水素基の「脂肪族炭化水素基」として好ましくはC₃～8の脂肪族炭化水素基等である。

本発明の具体的な化合物としては、例えば、以下の(1)～(64)で示された化合物、実施例に記載した化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

(1) N-[4-({[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]アミノ}メチル)ベンジル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド; (2) 4-({[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]アミノ}メチル)-N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド; (3) N-[4-({[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]アミノ}メチル)ベンジル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-スルホンアミド; (4) N¹-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-N⁴, N⁴-

- ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) テレフタルアミド; (5) N^5 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^2 , N^2 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ピリジン-2, 5-ジカルボキシアミド; (6) N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ピリジン-2, 5-ジカルボキシアミド; (7) N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ピラジン-2, 5-ジカルボキシアミド; (8) N^5 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^2 , N^2 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ピリミジン-2, 5-ジカルボキシアミド;
- 10 (9) N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ピリミジン-2, 5-ジカルボキシアミド; (10) N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1H-ピロール-2, 5-ジカルボキシアミド; (11) N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1H-イミダゾール-2, 5-ジカルボキシアミド; (12) N^5 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^2 , N^2 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1H-イミダゾール-2, 5-ジカルボキシアミド; (13) N^5 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^2 , N^2 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1, 3-オキサゾール-2, 5-ジカルボキシアミド; (14) N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1, 3-オキサゾール-2, 5-ジカルボキシアミド; (15) N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1, 3-チアゾール-2, 5-ジカルボキシアミド; (16) N^5 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^2 , N^2 -ビス (1H-イミダゾール-2-イ
- 20
- 25

- ルメチル) -1, 3-チアゾール-2, 5-ジカルボキシアミド; (17)
 N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス(1H-イ
 ミダゾール-2-イルメチル)チオフェン-2, 5-ジカルボキシアミド;
 (18) N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス(1
 5 H-イミダゾール-2-イルメチル)フラン-2, 5-ジカルボキシアミド;
 (19) N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス(1
 H-イミダゾール-2-イルメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2,
 5-ジカルボキシアミド; (20) N^3 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブ
 チル]- N^5 , N^5 -ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1, 2,
 10 4-オキサジアゾール-3, 5-ジカルボキシアミド; (21) N^3 -[4-
 (ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス(1H-イミダゾール
 -2-イルメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3, 5-ジカルボキシ
 アミド; (22) N^5 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^3 , N^3
 -ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1, 2, 4-オキサジア
 15 ゴール-3, 5-ジカルボキシアミド; (23) N^5 -[4-(ジイソプロピ
 ルアミノ)ブチル]- N^3 , N^3 -ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチ
 ル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3, 5-ジカルボキシアミド; (24)
 N^2 -[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]- N^5 , N^5 -ビス(1H-イ
 ミダゾール-2-イルメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2, 5-ジ
 20 カルボキシアミド; (25) 4-({[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチ
 ル]アミノ}スルホニル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イル
 メチル)ベンズアミド; (26) 4-({[5-(ジイソプロピルアミノ)ペ
 ンチル]スルファニル}-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメ
 チル)ベンズアミド; (27) 4-({[5-(ジイソプロピルアミノ)ペン
 25 チル]オキシ}-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベ
 ンズアミド; (28) 4-({[5-(ジイソプロピルアミノ)ペンチル]ア

- ミノ} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (29) 4- [(1E)-6-(ジイソプロピルアミノ) ヘキサ-1-エニル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (30) 4- { [5-(ジイソプロピルアミノ) ペンタノイル] アミノ} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (31) 4- ({ [4-(ジイソプロピルアミノ) ブチル] スルホニル} アミノ) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (32) 4- ({ [4-(ジイソプロピルアミノ) ブチル] スルファニル} メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (33) 4- { [4-(ジイソプロピルアミノ) ブトキシ] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (34) 4- { [5-(ジイソプロピルアミノ) ペンチル] スルホニル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (35) 4- ({ [4-(ジイソプロピルアミノ) ブチル] スルホニル} メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (36) 4- [6-(ジイソプロピルアミノ) -2-オキソヘキシル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (37) 4- [6-(ジイソプロピルアミノ) ヘキサ-1-イニル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (38) N- [4-(ジイソプロピルアミノ) ブチル] -4- [3-(1H-イミダゾール-2-イル) -2-(1H-イミダゾール-2-イルメチル) プロパノイル] ベンズアミド; (39) N- [4-(ジイソプロピルアミノ) ブチル] -4- [3-(1H-イミダゾール-2-イル) -2-(1H-イミダゾール-2-イルメチル) プロピル] ベンズアミド; (40) N- [4-(ジイソプロピルアミノ) ブチル] -4- { [2-(1H-イミダゾール-2-イル) -1-(1H-イミダゾール-2-イルメチル) エチル] スルホニル} ベンズアミド;

- ド; (41) N-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-4-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)エトキシ]ベンズアミド; (42) N-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-4-{[2-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)エチル]スルファニル}ベンズアミド; (43) N-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-4-{[2-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)エチル]アミノ}ベンズアミド; (44) N-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-4-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)プロパー-1-エニル]ベンズアミド; (45) N¹-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-N⁴, N⁴-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)シクロヘキサン-1, 4-ジカルボキシアミド; (46) N¹-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-N³, N³-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)イソフタルアミド; (47) N-[4-({ [4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]アミノ } メチル)ベンジル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド; (48) N¹, N¹-ビス(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N⁴-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]テレフタルアミド; (49) N¹-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-N⁴-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N⁴-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]テレフタルアミド; (50) N¹-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-N⁴, N⁴-ビス[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]テレフタルアミド; (51) N¹-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-N⁴-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N⁴-(ピリジン-2-イルメチル)テレフタルアミド; (52) N¹-[4-(ジイソプロピルアミノ)ブチル]-N⁴, N⁴-ビ

- ス (ピリジン-2-イルメチル) テレフタルアミド; (53) N^1 -[4-(ジ
 イソプロピルアミノ) ブチル] - N^4 - (1H-イミダゾール-2-イルメチ
 ル) - N^4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル) テレフタ
 ルアミド; (54) N^1 - (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -
 5 N^4 -[4-(ジイソプロピルアミノ) ブチル] - N^1 - (5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロキノリン-8-イル) テレフタルアミド; (55) N^1 -{3-
 [(ジイソプロピルアミノ) メチル] フェニル} - N^4 , N^4 -ビス (1H-
 イミダゾール-2-イルメチル) テレフタルアミド; (56) N^1 -[3-(ジ
 イソプロピルアミノ) ベンジル] - N^4 , N^4 -ビス (1H-イミダゾール-
 10 2-イルメチル) テレフタルアミド; (57) N^1 -{3-[(ジイソプロピ
 ルアミノ) メチル] シクロヘキシル} - N^4 , N^4 -ビス (1H-イミダゾ
 ール-2-イルメチル) テレフタルアミド; (58) N^1 -{[3-(ジイソプ
 ロピルアミノ) シクロヘキシル] メチル} - N^4 , N^4 -ビス (1H-イミダ
 ゴール-2-イルメチル) テレフタルアミド; (59) N^1 -[4-(ジメチ
 15 ルアミノ) ブチル] - N^4 , N^4 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチ
 ル) テレフタルアミド; (60) N^1 -[4-(ジエチルアミノ) ブチル] -
 N^4 , N^4 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) テレフタルアミド;
 (61) N^1 , N^1 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) - N^4 - (4
 -ピロリジン-1-イルブチル) テレフタルアミド; (62) N^1 , N^1 -ビ
 20 ス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) - N^4 - (4-ピペリジン-1-
 イルブチル) テレフタルアミド; (63) 4-{[[4-(ジイソプロピル
 アミノ) ブチル] (メチル) アミノ] メチル} -N, N-ビス (1H-イミ
 ダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (64) N-[4-({[4-
 (ジイソプロピルアミノ) ブチル] アミノ} カルボニル) ベンジル] -N-
 25 (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ピリジン-2-カルボキシアミド、
 その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラ

ッグ等が挙げられる。

さらに好ましい化合物としては、実施例に記載された化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

- 5 特に好ましい化合物としては、例えば、(1) 4- [({トランス-4-
[シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル } アミノ) メチル]
-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (2)
4- [(2-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-
イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベ
10 ンズアミド; (3) 4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4.
5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-
イルメチル) ベンズアミド; (4) 4- [(2-シクロヘキシル-2, 8-
ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-
イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (5) 4- [(8-シクロ
15 ヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N,
N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (6) 4
- [(7-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イ
ル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベン
ズアミド; (7) 4- [(7-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ [4.
20 4] ノナ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-
イルメチル) ベンズアミド; (8) 4- [(9-シクロヘキシル-3, 9-
ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-3-イル) メチル] -N, N-ビス (1
H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (9) 4- { [8- (シ
クロヘキシルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル]
25 メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズア
ミド; (10) 4- { [8- (シクロプロピルメチル) -2, 8-ジアザ

- ピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (11) 4- { [8- (シクロペンチルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (12) N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (2-チエニルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} ベンズアミド; (13) N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (3-チエニルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} ベンズアミド; (14) 4- { [8- (3-フルオロベンジル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (15) 4- { [8- (4-フルオロベンジル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (16) N- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル) メチル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (17) N- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -N- {4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル) メチル] ベンズy1} -1H-イミダゾール-2-カルボキサミド; (18) 4- [(8-シクロペンチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (19) N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (2-ナフチルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} ベンズアミド; (20) 4- [(8-シクロヘプチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール

- 2-イルメチル) ベンズアミド; (21) 4- { [8- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (22) 4- [(8-シクロブチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (23) N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- [(8-イソブチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] ベンズアミド; (24) 4- [(2-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -2-メチルベンズアミド; (25) N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (3-メチル-2-ブテン-1-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} ベンズアミド; (26) 4- { [8- (2-エチルブチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (27) N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- ({8- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル} メチル) ベンズアミド; (28) 4- { [8- (1-エチルプロピル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (29) N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- ({8- [(5-メチル-2-チエニル) メチル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル} メチル) ベンズアミド; (30) 4- ({8- [(5-クロロ-2-チエニル) メチル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル} メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (31) 4- [(8-シクロヘキシル-2, 8

- ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -2-メトキシベンズアミド; (32) 1- {4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] フェニル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
- 5 メタンアミン; (33) 3-クロロ-4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (34) 4- [(8-シクロオクチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
- 10 ベンズアミド; (35) 1- {4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) カルボニル] フェニル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) メタンアミン; (36) 4- [(7-シクロヘプチル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
- 15 ベンズアミド; (37) (2E) -3- {4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] フェニル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) アクリルアミド; (38) 3- {4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] フェニル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
- 20 プロパンアミド; (39) 4- { [8- (シクロブチルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (40) 4- [({トランス-4- [ベンジル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
- 25 ベンズアミド; (41) 4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (エチル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イ

- ルメチル) ベンズアミド; (42) 4- ({ [4- (3, 4-ジヒドロ-2
 (1H)-イソキノリニル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-
 ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (43) N,
 N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- ({ [4- (1-
 5 ピペリジニル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) ベンズアミド; (44)
 4- ({ [4- (1-アゼパニル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N,
 N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (45)
 4- ({ [トランス-4- (シクロヘキシルアミノ) シクロヘキシル] アミ
 ノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベン
 10 ズアミド; (46) N- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -
 4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘ
 キシル } アミノ) メチル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
 ベンズアミド; (47) 4- [({トランス-4- [(1-エチルプロピル)
 (プロピル) アミノ] シクロヘキシル } アミノ) メチル] -N, N-ビス (1
 15 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (48) 4- { [{ト
 ランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル } (メ
 チル) アミノ] メチル } -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメ
 チル) ベンズアミド; (49) 4- { [{トランス-4- [シクロヘキシル
 (プロピル) アミノ] シクロヘキシル } (エチル) アミノ] メチル } -N,
 20 N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (50)
 4- { [{トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘ
 キシル } (プロピル) アミノ] メチル } -N, N-ビス (1H-イミダゾー
 ル-2-イルメチル) ベンズアミド; (51) 4- { [{トランス-4- [シ
 クロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル } (2-ヒドロキシエチ
 25 ル) アミノ] メチル } -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチ
 ル) ベンズアミド; (52) 4- [({トランス-4- [(1-エチルプロ

ピル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル]
 -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (5
 3) 4- ({ [トランス-4- (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミ
 ノ} メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -2
 5 -メトキシベンズアミド; (54) 3-クロロ-4- ({ [トランス-4-
 (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} メチル) -N, N-ビス (1
 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (55) 4- ({ [4
 - (1-アゾカニル) シクロヘキシル] アミノ} メチル) -N, N-ビス (1
 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (56) 4- ({ [4
 10 - (1-アゾカニル) シクロヘキシル] アミノ} メチル) -N, N-ビス (1
 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (57) 4- ({ [(1
 -シクロヘプチル-4-ピペリジニル) メチル] アミノ} メチル) -N, N
 -ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (58) 4
 - ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ} メチル) -N, N-ビ
 15 ス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (59) 4- ({ [3
 - (ジブチルアミノ) プロピル] アミノ} メチル) -N, N-ビス (1H-
 イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (60) 4- ({ [5- (ジ
 プロピルアミノ) ペンチル] アミノ} メチル) -N, N-ビス (1H-イミ
 ダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (61) 4- ({ 4- [(ジブ
 20 ロピルアミノ) メチル] -1-ピペリジニル} メチル) -N, N-ビス (1
 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (62) 4- ({ [4
 - (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} メチル) -N, N-ビス
 (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (63) 4- ({ [3
 - (ジプロピルアミノ) プロピル] アミノ} メチル) -N, N-ビス (1H
 25 -イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (64) 4- [(2-ベン
 ジル-2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -

N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (65) 4- [(2-シクロヘキシル-2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカー-9-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド; (66) 2- [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] -

5 N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボキサミド; (67) N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1H-イミダゾール-2-カルボキサミド; (68) 4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル)

10 ル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンゼンスルホンアミド、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

最も好ましい化合物としては、例えば、4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物10)、4- ({ [3- (ジブチルアミノ) プロピル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物11)、4- ({ [5- (ジプロピルアミノ) ペンチル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物11-2)、4- ({ 4- [(ジ

20 プロピルアミノ) メチル] -1-ピペリジニル } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物11-3)、4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物11-4)、4- ({ [3- (ジプロピルアミノ) プロピル] アミノ } メチル)

25 -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物11-10)、4- [(2-ベンジル-2, 9-ジアザスピロ [5. 5]

ウンデカ-9-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-
 イルメチル) ベンズアミド (化合物11-17)、4-[(2-シクロヘキ
 シル-2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -N,
 N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物1
 5 1-18)、2-[4-(ジプロピルアミノ) ブチル] -N, N-ビス (1
 H-イミダゾール-2-イルメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6
 -イソキノリンカルボキサミド (化合物15)、N-[4-({ [4-(ジ
 プロピルアミノ) ブチル] アミノ} メチル) ベンジル] -N-(1H-イミ
 ダゾール-2-イルメチル) -1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (化
 10 合物19)、4-({ [4-(ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ} メチル)
 -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンゼンスルホン
 アミド (化合物38)、4-[({トランス-4-[シクロヘキシル (プロ
 ピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-
 イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物43-4)、4-[(2
 15 -シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチ
 ル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド
 (化合物49-1)、4-[(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ
 [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール
 -2-イルメチル) ベンズアミド (化合物49-2)、4-[(2-シクロ
 20 ヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] -N,
 N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物5
 0-92)、4-[(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5]
 デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イル
 メチル) ベンズアミド (化合物50-95)、N, N-ビス (1H-イミダ
 25 ゾール-2-イルメチル) -4-{ [8-(2-チエニルメチル) -2, 8
 -ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物

- 50-29)、N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-4-[(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル)メチル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-38)、4-[(8-シクロヘプチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル)メチル]-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-49)、N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4- ({8- [(3-メチル-2-チエニル)メチル]-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル}メチル) ベンズアミド (化合物50-78)、4- { [8- (1-エチルプロピル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル]メチル}-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-81)、4- [({トランス-4- [ベンジル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ)メチル]-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-1)、4- ({ [4- (1-アゼパニル) シクロヘキシル] アミノ}メチル)-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-19、化合物50-20)、N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ)メチル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-39)、4- [({トランス-4- [(1-エチルプロピル) (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ)メチル]-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-41)、4- { [{トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} (メチル) アミノ]メチル}-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-67)、4- { [{トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} (2-ヒド

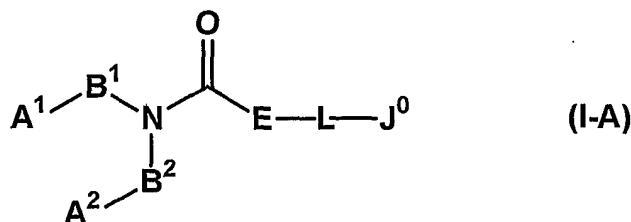
ロキシエチル) アミノ] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-
 -イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-103)、4- [({トランス
 -4- [(1-エチルプロピル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ] シクロ
 ヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イ
 5 ルメチル) ベンズアミド (化合物 50-105)、その塩、そのN-オキシ
 ド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

[本発明化合物の製造方法]

一般式 (I-0) で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下
 に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、コンプレヘンシブ・オーガニ
 10 ック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic
 Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版)

(Richard C.Larock著、John Wiley & Sons Inc、1999) に記載された方法等
 を適宜改良し、組み合わせて用いることにより製造することができる。なお、
 以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このよう
 15 な塩としては、前記した一般式 (I-0) の塩として記載したものが用いら
 れる。

一般式 (I-0) で示される本発明化合物のうち、 \equiv が一重結合を表
 わし、Dが窒素原子を表わし、かつGがカルボニル基を表わす化合物、すな
 わち一般式 (I-A)



20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (2)

～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、N，N-ジメチルアニン、4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N，N-ジメチルアニン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1，3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1，1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）または1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（HOAt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

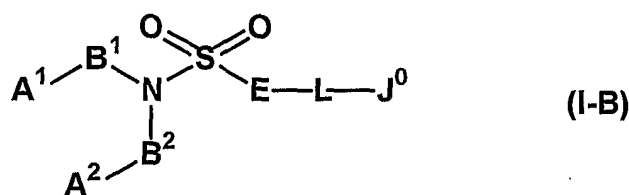
これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は、公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループ
 ス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic
 Synthesis) (T.W.Greene著、John Wiley & Sons Inc、1999) に記載さ
 れた方法を用いて行なうことができる。また、保護基としては、上記した文
 5 献に記載されたもの、またはそれ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基
 であれば特に限定されない。

また、分子内に樹脂と結合している部分が存在し、その樹脂がポリスチレ
 ン樹脂の場合、以下の方法によって樹脂から本発明化合物を切断すること
 ができる。この樹脂からの切断反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジクロ
 10 ロメタン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン等) 中、酸 (酢酸、トリフル
 オロ酢酸、塩酸等) を用いて、0~100℃で反応させることにより行なわ
 れる。

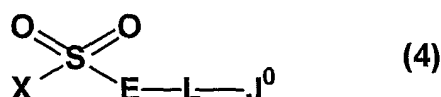
さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の
 塩に変換する操作を行なってもよい。

15 一般式 (I-0) で示される本発明化合物のうち、----- が一重結合を表
 わし、Dが窒素原子を表わし、かつGが-SO₂-基を表わす化合物、すなわ
 ち一般式 (I-B)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

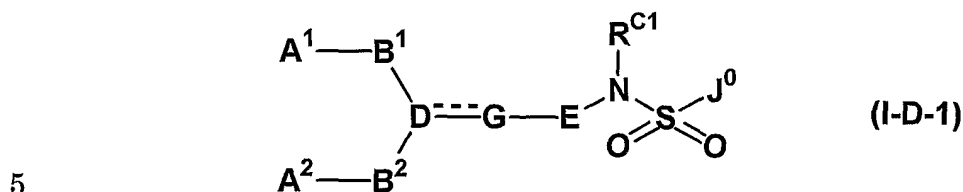
20 で示される化合物は、一般式 (2) で示される化合物と一般式 (4)



(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わ
 す。)

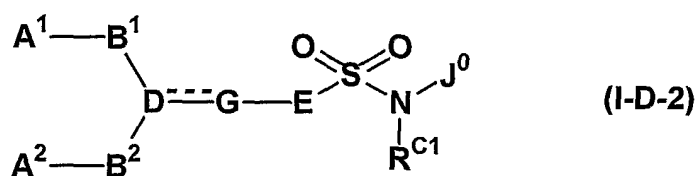
アミド化反応、保護基の脱保護反応または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法によって行うことができる。

一般式 (I-0) で示される本発明化合物のうち、Lがスルホンアミド結合を表わす化合物、すなわち一般式 (I-D-1)



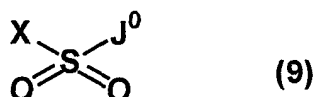
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

または一般式 (I-D-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

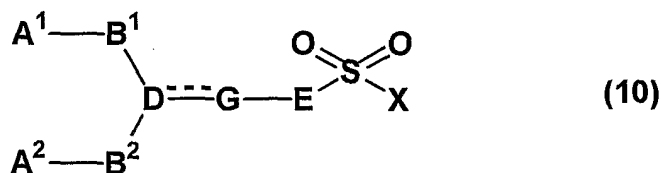
10 で示される化合物は、一般式 (5) で示される化合物と一般式 (9)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をスルホンアミド化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すか、一般式 (7)

15 で示される化合物と一般式 (10)



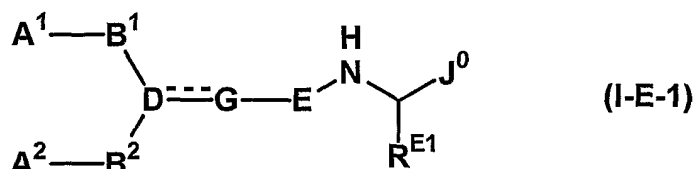
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をスルホンアミド化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造す

ることができる。

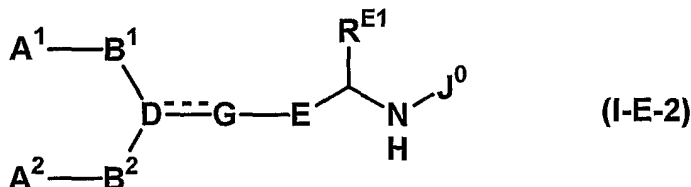
スルホンアミド化反応、保護基の脱保護反応または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法によって行うことができる。

- 一般式 (I-0) で示される本発明化合物のうち、L が置換基を有していてもよい $-\text{CH}(-\text{R}^{\text{E}1})-\text{NH}-$ または $-\text{NH}-\text{CH}(-\text{R}^{\text{E}1})-$ (基中、 $\text{R}^{\text{E}1}$ は、水素原子または L 中に定義された [置換基を有していてもよい二価の炭素数 1~4 の脂肪族炭化水素基] における置換基を表わす。) を表わす化合物、すなわち一般式 (I-E-1)



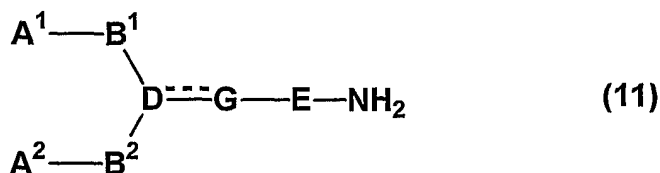
- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

または一般式 (I-E-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

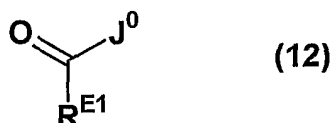
で示される化合物は、一般式 (11)



15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (12)



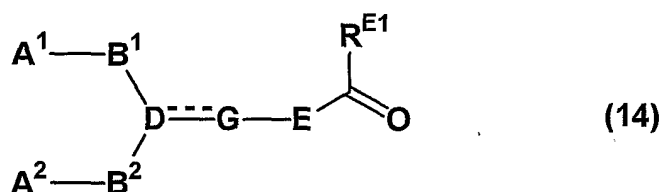
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すか、一般式 (13)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

5 で示される化合物と一般式 (14)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

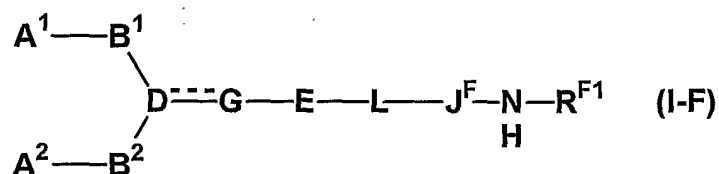
10

この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。保護基の脱保護反応または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法

15

によって行うことができる。

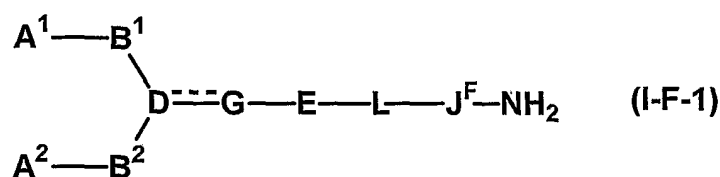
一般式 (I-0) で示される本発明化合物のうち、 J^0 基中の塩基性基がモノ置換アミノ基である化合物、すなわち、一般式 (I-F)



20 (式中、 J^{F} は、置換基を有していてもよい二価の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい二価の環状基、置換基を有していてもよい二価の環状基によって置換された脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい二価の脂

脂肪族炭化水素基によって置換された環状基、置換基を有していてもよい二価のスピロ環状基、または置換基を有していてもよい二価の架橋した環状基を表わし、 R^{F1} は、 J^0 中に定義された「モノ置換アミノ基」における置換基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

- 5 で示される化合物は、前記方法で製造した化合物、すなわち一般式 (I-F-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (15)

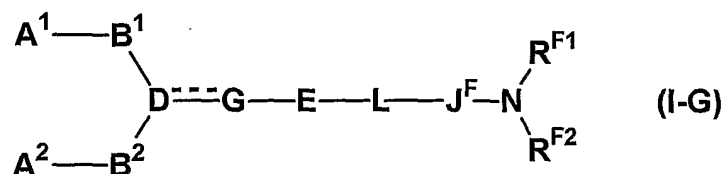


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

- 15 還元的アミノ化反応、保護基の脱保護反応または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法によって行うことができる。

一般式 (I-G) で示される本発明化合物のうち、 J^0 基中の塩基性基がジ置換アミノ基である化合物、すなわち、一般式 (I-G)



- 20 (式中、 R^{F2} は、 J^0 中に定義された「ジ置換アミノ基」における置換基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造した化合物、すなわち、一

一般式 (I-F) で示される化合物と一般式 (16)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

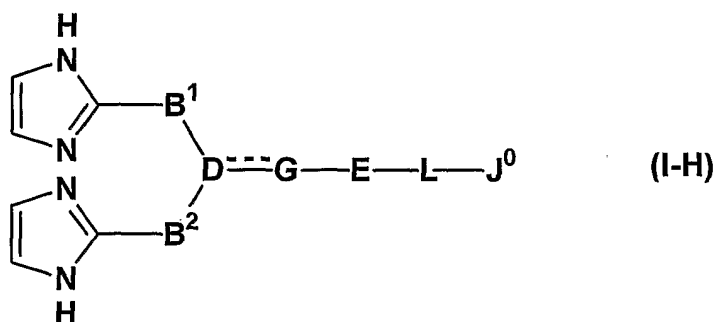
5 で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

還元的アミノ化反応、保護基の脱保護反応または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法によって行うことができる。

10 なお、一般式 (I-G) のうち、 R^{F^1} と R^{F^2} が同じ置換基を表わす化合物は、一般式 (I-F-1) で示される化合物と 2 当量以上の一般式 (15) または一般式 (16) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

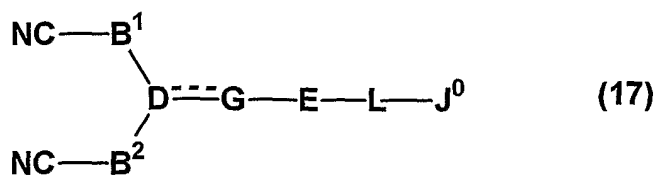
15 還元的アミノ化反応、保護基の脱保護反応または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法によって行うことができる。

一般式 (I-0) で示される本発明化合物のうち、 A^1 および A^2 がイミダゾール-2-イル基である化合物、すなわち、一般式 (I-H)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

20 で示される化合物は、一般式 (17)

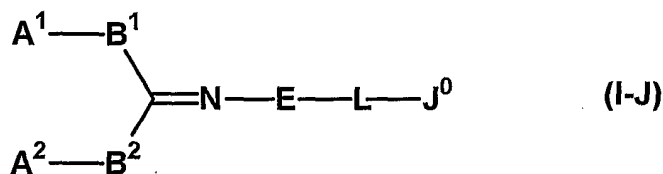


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と [2, 2-ビス (メチルオキシ) エチル] アミンまたは
 [2, 2-ビス (エチルオキシ) エチル] アミンを用いて環化反応に付し、
 5 さらに所望により、保護基の脱保護反応および/または樹脂からの切断反応
 に付すことにより製造することができる。

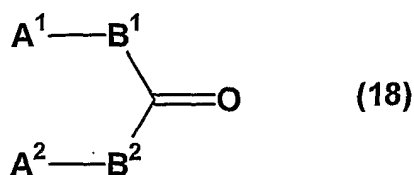
この環化反応は公知であり、例えば、シンセシス (Synthesis), 2001, (10),
 1546-1550に記載された方法を改良し、行うことができる。例えば、ニトリ
 10 ル化合物を有機溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、塩基 (ナトリウムメ
 トキシド、ナトリウムエトキシド等) の存在下、0~40℃で反応し、さら
 にこの溶液を、アセタールと脱水剤 (酢酸等) の存在下、40~150℃で
 反応させることにより行なわれる。また、保護基の脱保護反応または樹脂か
 らの切断反応は前記と同じ方法によって行うことができる。

一般式 (I-0) で示される本発明化合物のうち、**====** が二重結合を表
 15 わし、Dが炭素原子を表わし、かつGが窒素原子である化合物、すなわち、
 一般式 (I-J)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

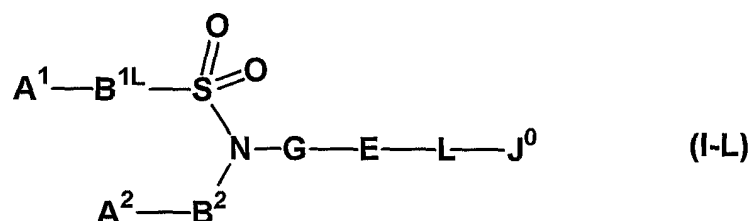
で示される化合物は、一般式 (18)



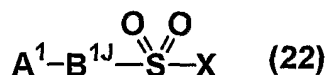
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

- 5 アミド化反応、保護基の脱保護反応または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法によって行うことができる。

一般式 (I-0) で示される本発明化合物のうち、Dが窒素原子であり、B¹中、Dと隣接する二価基が-SO₂-である化合物、すなわち、一般式 (I-L)



- 10 (式中、B^{1L}は結合手または主鎖の原子数1~3のスペーサーを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (20) で示される化合物と、一般式 (22)



- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をスルホンアミド化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

スルホンアミド化反応、保護基の脱保護反応または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法によって行うことができる。

- 20 一般式 (I-0) で示される化合物のうち、----が一重結合を表わし、Dが窒素原子を表わし、Gが1個の置換基を有していてもよい炭素原子を表わし、かつB¹およびB²中のDと隣接する二価基が-CH₂-である化合物、すなわち、一般式 (I-M)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに、得られた化合物と一般式(27)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応、および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

- 10 還元的アミノ化反応、保護基の脱保護反応、または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法によって行なうことができる。

なお、一般式(I-M)中、 $A^1-B^{1K}-CH_2$ 基と $A^2-B^{2K}-CH_2$ 基が同じ置換基を表わす化合物は、一般式(25)で示される化合物と2当量以上

- 15 一般式(26)または一般式(27)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応、および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

還元的アミノ化反応、保護基の脱保護反応または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法によって行なうことができる。

- 20 その他の出発原料または試薬として用いる一般式(2)~(27)で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版)(Richard C.Larock著、John Wiley & Sons Inc、1999)に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

- 25 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうこと

ができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

- 5 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

本明細書中のポリスチレン樹脂を用いた反応においては、反応生成物は通常の前製手段、例えば、溶媒（N，N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸／トルエン等）で、複数回洗浄することにより前製することができる。

15 [毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

[医薬品への適用]

- 20 ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、本発明化合物は、CXCR4拮抗作用を有するので、例えば、炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、特にHIV感染およびそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾患の予防および／または治療に有効である。また、遺伝子治療のための幹細胞のイン・ビトロ (*in vitro*) またはイン・ビボ (*in vivo*) 増幅ならびに末梢血幹細胞動員、組織修復等を目的とした再生
- 25 医療用剤としても有用である。再生医療の中でも、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、組織修復を含めた各臓器移植等に用いられる移植医療用剤として有用

である。さらに、例えば網膜症（糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症、緑内障等）や、癌増殖等の血管新生が原因となる疾患の予防および／または治療に有効な血管新生抑制剤としても有用である。

5 炎症・免疫性疾患としては、例えば、関節リウマチ、関節炎、網膜症、痛風、移植臓器拒絶、移植片対宿主病（GVHD）、腎炎、乾癬、鼻炎、結膜炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、細菌感染に伴うショック、肺線維症、全身性応答症候群（SIRS）、急性肺障害、糖尿病等が挙げられる。

10 アレルギー性疾患としては、例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻炎、結膜炎等が挙げられる。

感染症、特にHIV感染およびそれに随伴する疾患としては、例えば、後天性免疫不症候群（AIDS）、カンジダ症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス網膜炎、カポジ肉腫、悪性リンパ腫、エイズ脳症、細菌性敗血症等が挙げられる。

15 精神・神経性疾患、脳疾患としては、例えば、アルツハイマー病を含む痴呆症、パーキンソン病、脳卒中、脳梗塞、脳出血、てんかん、統合性失調症、末梢神経障害等が挙げられる。

心・血管性疾患としては、例えば、動脈硬化、虚血再灌流傷害、高血圧、心筋梗塞、狭心症、心不全等が挙げられる。

20 代謝性疾患としては、例えば、糖尿病、骨粗鬆症、前立腺肥大、頻尿等が挙げられる。

癌疾患としては、例えば、乳癌、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍、癌転移、放射線療法／化学療法後の骨髄抑制または血小板減少症等が挙げられる。

本発明化合物は、

- 25 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

および／または

3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

5 また、併用する他の薬剤の (1) 予防および／または治療効果の補完および／または増強、(2) 動態・吸収改善、投与量の低減、および／または (3) 副作用の低減のために本発明化合物を組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

10 本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわない。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

15 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

本発明化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

20 また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

25 本発明化合物と組み合わせて用いられる他のHIV感染および後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、ケモカイン (例えば、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR4等) 拮抗薬、CD4拮抗薬、HIV (例えば、HIV

ー1、HIV-2等)の表面抗原に対する抗体、HIV(例えば、HIV-1、HIV-2等)のワクチン等が挙げられる。

逆転写酵素阻害薬としては、例えば(1)核酸系逆転写酵素阻害薬のジド
ブジン(商品名:レトロビル)、ジダノシン(商品名:ヴァイデックス)、
5 ザルシタビン(商品名:ハイビッド)、スタブジン(商品名:ゼリット)、
ラミブジン(商品名:エピビル)、アバカビル(商品名:ザイアジェン)、
ディアノシン(商品名:ビディックス)、アデフォビル、ジピボキシル、エ
ントリシタビン(商品名:ネビラシル)、テノフォビル(商品名:ビリヤド)、
コンビビル、トリジビル、トルバタ、イビジエム等、(2)非核酸系逆転写
10 酵素阻害薬のネビラピン(商品名:ビラミューン)、デラビルジン(商品名:
レスクリプター)、エファビレンツ(商品名:サスティバ、ストックリン)、
カプラヴィリン(AG1549)等が挙げられる。

プロテアーゼ阻害薬としては、例えばインジナビル(商品名:クリキシバ
ン)、リトナビル(商品名:ノービア)、ネルフィナビル(商品名:ビラセ
15 プト)、サキナビル(商品名:インビラーゼ、フォートベース)、アンプリ
ナビル(商品名:エジネラーゼ)、ロピナビル(商品名:カレトラ)、アタ
ザナビル(商品名:レヤタズ)、フォスアンプレナビル(商品名:レキシ
バ)、ティプラナビル等が挙げられる。

ケモカイン拮抗薬としては、例えば、ケモカインレセプターの内因性のリ
20 ガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカ
インレセプターに対する抗体等が含まれる。

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、例えばMIP-1 α 、
MIP-1 β 、RANTES、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、
MCP-2、MCP-4、エオタキシン(Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

25 内因性リガンドの誘導体としては、例えばAOP-RANTES、Met
-SDF-1 α 、Met-SDF-1 β 等が挙げられる。

ケモカインレセプターの抗体としては、P r o - 1 4 0 等が挙げられる。

CCR 2 拮抗薬としては、例えばWO99/07351号、WO99/40913号、
WO00/46195号、WO00/46196号、WO00/46197号、WO00/46198号、
WO00/46199号、WO00/69432号、WO00/69815号またはBioorg. Med. Chem.

5 Lett., 10, 1803 (2000) に記載された化合物等が挙げられる。

CCR 3 拮抗薬としては、例えばDE19837386号、WO99/55324号、
WO99/55330号、WO00/04003号、WO00/27800号、WO00/27835号、
WO00/27843号、WO00/29377号、WO00/31032号、WO00/31033号、
WO00/34278号、WO00/35449号、WO00/35451号、WO00/35452号、
10 WO00/35453号、WO00/35454号、WO00/35876号、WO00/35877号、
WO00/41685号、WO00/51607号、WO00/51608号、WO00/51609号、
WO00/51610号、WO00/53172号、WO00/53600号、WO00/58305号、
WO00/59497号、WO00/59498号、WO00/59502号、WO00/59503号、
WO00/62814号、WO00/73327号またはWO01/09088号に記載された化合物等
15 が挙げられる。

CCR 4 拮抗薬としては、例えばWO02/030357号、WO02/030358号に記載
された化合物等が挙げられる。

CCR 5 拮抗薬としては、WO99/17773号、WO99/32100号、WO00/06085
号、WO00/06146号、WO00/10965号、WO00/06153号、WO00/21916号、
20 WO00/37455号、EP1013276号、WO00/38680号、WO00/39125号、
WO00/40239号、WO00/42045号、WO00/53175号、WO00/42852号、
WO00/66551号、WO00/66558号、WO00/66559号、WO00/66141号、
WO00/68203号、JP2000-309598号、WO00/51607号、WO00/51608号、
WO00/51609号、WO00/51610号、WO00/56729号、WO00/59497号、
25 WO00/59498号、WO00/59502号、WO00/59503号、WO00/76933号、
WO98/25605号、WO99/04794号、WO99/38514号、Bioorg. Med. Chem. Lett.,

10, 1803 (2000) に記載された化合物、TAK-779、SCH-351125 (SCH-C)、SCH-417690 (SCH-D)、UK-427857、GW 873140A (ONO-4128)、TAK-220、TAK-652等が挙げられる。

- 5 CXCR4拮抗薬としては、例えばAMD-3100、AMD-070、T-22、KRH-1120、KRH-1636、KRH-2731、CS-3955、WO00/66112号、WO2004/024697号またはWO2004/052862号に記載された化合物等が挙げられる。

10 フュージョン阻害薬としては、例えばT-20 (pentafuside)、T-1249等が挙げられる。

HIVインテグラーゼ阻害薬としては、エキセチン (Equisetin)、テマクラジン (Temacrazine)、PL-2500、V-165、NSC-618929、L-870810、L-708906アナログ、S-1360、1838等が挙げられる。

- 15 短鎖干渉RNAとしては、HIV-1、HIV-1構成蛋白質、ゲノムHIV RNA等を標的とした短鎖干渉RNAが挙げられる。

代表的な逆転写酵素阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 20 ジドブジン：100mg カプセル、1回200mg、1日3回；300mg 錠剤、1回300mg、1日2回；

ジダノシン：25～200mg 錠剤、1回125～200mg、1日2回；

ザルシタビン：0.375mg～0.75mg 錠剤、1回0.75mg、1日3回；

スタブジン：15～40mg カプセル、1回30～40mg、1日2回；

- 25 ラミブジン：150mg 錠剤、1回150mg、1日2回；

アバカビル：300mg 錠剤、1回300mg、1日2回；

ネビラピン：200m g錠剤、1回200m g、14日間1日1回、その後1日2回；

デラビルジン：100m g錠剤、1回400m g、1日3回；

エファビレンツ：50～200m gカプセル、1回600m g、1日1回；

インジナビル：200～400m gカプセル、1回800m g、1日3回；

5 リトナビル：100m gカプセル、1回600m g、1日2回；

ネルフィナビル：250m g錠剤、1回750m g、1日3回；

サキナビル：200m gカプセル、1回1,200m g、1日3回；

アンプレナビル：50～150m g錠剤、1回1,200m g、1日2回。

本発明化合物の喘息に対する予防および／または治療効果の補完および／
 10 または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬（化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミン拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬）、ステロイド薬、気管支拡張薬（キサンチン誘導体、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬）、ワクチン療法薬、金製剤、漢方薬、塩基性非ステロイド抗炎症薬、
 15 5-リポキシゲナーゼ阻害薬、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗薬、ロイコトリエン合成阻害薬、プロスタグランジン類、カンナビノイド-2受容体刺激薬、鎮咳薬、去痰薬等が挙げられる。

抗ヒスタミン薬としては、例えば、ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、テオクル酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、ジメン
 20 ヒドリナート、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリプロリジン、塩酸プロメタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸イソチペンジル、塩酸ホモクロルシクリジン、ヒドロキシジン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸レボカバスチン、アステミゾール、ベポタスチン、デスロラタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、
 25 モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

化学伝達物質遊離抑制薬としては、例えば、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ペミロラストカリウム、ダザノラスト、ネドクロミル、クロモグリカート、イスラパファント等が挙げられる。

- 5 ヒスタミン拮抗薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、エバスチン、塩酸セチリジン、塩酸オロパタジン、ロラタジン、フェキソフェナジン等が挙げられる。

- 10 トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル、イミドロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサン拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

Th2サイトカイン阻害薬としては、例えば、トシル酸スプラタスト等が挙げられる。

- 15 ステロイド薬としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、
- 20 吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロ
- 25 ピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられ、内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾ

5 ンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチ
 ゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナト
 リウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢
 酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハ
 10 ク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシ
 ノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾ
 ン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸
 パラメタゾン、ベタメタゾン等が挙げられ、吸入剤としては、プロピオン酸
 ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、
 15 トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミ
 チオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルホネート、
 デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾ
 ロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

15 キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ド
 キソフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、コリ
 ンテオフィリン等が挙げられる。

20 交感神経刺激薬としては、例えば、エピネフリン、塩酸エフェドリン、d
 1-塩酸メチルエフェドリン、塩酸メトキシフェナミン、硫酸イソプロテレ
 ノール、塩酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレ
 ナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、
 硫酸ヘキソプレナリン、塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、臭化水
 素酸フェノテロール、フマル酸フォルモテロール、塩酸クレンブテロール、
 塩酸マブテロール、キシナホ酸サルメテロール、R, R-フォルモテロール、
 ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、
 25 塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブ
 タモール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S

ー1319等が挙げられる。

副交感神経遮断薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート（UK-112166）等が挙げられる。

- 5 ワクチン療法薬としては、例えば、パスパート、アストレメジン、ブロンカスマ・ベルナ、CS-560等が挙げられる。

金製剤としては、例えば、金チオリンゴ酸ナトリウム等が挙げられる。

塩基性非ステロイド抗炎症薬としては、例えば、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エピリゾール、エモルファゾン等が挙げられる。

- 10 5-リポキシゲナーゼ阻害薬としては、例えば、ザイリユートン、ドセベノン、ピリポスト、SCH-40120、WY-50295、E-6700、ML-3000、TMK-688、ZD-2138、メシル酸ダルブフェロン、R-68151、E-6080、DuP-654、SC-45662、CV-6504、NE-11740、CMI-977、NC-2000、E-3040、PD-136095、CMI-392、TZI-41078、Orf-20485、IDB-18024、BF-389、A-78773、TA-270、FLM-5011、CGS-23885、A-79175、ETH-615等が挙げられる。

- 20 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗薬としては、例えば、MK-591、MK-886等が挙げられる。

- ロイコトリエン合成阻害薬としては、例えば、オーラノフィン、マレイン酸プログルメタシン、L-674636、A-81834、UPA-780、A-93178、MK-886、REV-5901A、SCH-40120、MK-591、Bay-x-1005、Bay-y-1015、DTI-026、アムレキサノックス、E-6700等が挙げられる。

25 プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、例えば、P

G受容体作動薬、PG受容体拮抗薬等が挙げられる。

PG受容体としては、例えば、PGE受容体(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体(DP、CRTH2)、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)、TX受容体(TP)等が挙げられる。

- 5 鎮咳薬としては、例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、オキシメテバノール、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸ペントキシベリン、リン酸ジメモルファン、クエン酸オキセラジン、クロペラスチン、リン酸ベンプロペリン、塩酸クロフェダノール、塩酸ホミノベン、ノスカピン、ヒベンズ酸チペミジン、塩酸エブラジノン、シャゼンソウエキス等が挙げられる。

- 10 去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、塩酸ブロムヘキシン、桜皮エキス、カルボシステイン、フドステイン、塩酸アンブロキソール、塩酸アンブロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

- 15 本発明化合物のアトピー性皮膚炎(蕁麻疹等)に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、免疫抑制薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬等が挙げられる。

- 20 本発明化合物のアレルギー性疾患(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗喘息薬、吸入ステロイド、吸入 β 2刺激薬、メチルキサンチン系喘息薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬、抗コリン薬、トロンボキサン拮抗薬、ロイコトリエン拮抗

薬、LTD4拮抗薬、PAF拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、 β 2作動薬、ステロイド薬、メディエーター遊離抑制薬、好酸球化学遊走抑制薬、マクロライド系抗生物質、免疫抑制薬、減感作療法（アレルゲン）注射剤等が挙げられる。

- 5 抗喘息薬としては、例えば、テオフィリン、プロカテロール、ケトチフェン、アゼラスチン等が挙げられる。

吸入ステロイドとしては、例えば、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソナイド等が挙げられる。

- 10 吸入 β 2刺激薬としては、例えば、フェノテロール、サブタモール、フォルモテロール、サルメテロール等が挙げられる。

メチルキサンチン系喘息薬としては、例えば、テオフィリン等が挙げられる。

- 15 抗アレルギー薬としては、例えば、ケトチフェン、テルフェナジン、アゼラスチン、エピナスチン、スプラタスト、クロモグリク酸ナトリウム等が挙げられる。

抗炎症薬としては、例えば、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシン等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化チオトロピウム等が挙げられる。

- 20 トロンボキサン拮抗薬としては、例えば、オザグレール、セラトロダスト等が挙げられる。

ロイコトリエン拮抗薬としては、例えば、プランルカスト、モンテルカスト、ザフリルカスト、ザイリユートン等が挙げられる。

- 25 マクロライド系抗生物質としては、例えば、エリスロマイシン、ロキシシロマイシン等が挙げられる。

免疫抑制薬としては、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、FTY7

20等が挙げられる。

本発明化合物の肝炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、肝水解物製剤、ポリエンホスファチジルコリン、グリチルリチン製剤、プロトポルフィリンナトリウム、
5 ウルソデオキシコール酸、ステロイド薬、抗コリン薬、制酸薬、プロパゲルマニウム、脂質過酸化酵素阻害薬、ミトコンドリアルベンゾジアゼピン受容体拮抗薬等が挙げられる。

本発明化合物の関節炎および関節リウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メタ
10 ロプロテイナーゼ阻害薬、免疫抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、ステロイド薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（遅効性抗リウマチ薬）、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞阻害薬、TNF α 阻害薬、プロ
15 スタグランジン合成酵素阻害薬、IL-6阻害薬、インターフェロン γ 作動薬、IL-1阻害薬等が挙げられる。

本発明化合物の乾癬に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては例えば、ステロイド薬、ビタミンD誘導体等が挙げられる。

本発明化合物の鼻炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン薬、メディエ
20 ーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサンA₂受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド薬、 α アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、プロスタグランジン類、一酸化窒素合成酵素阻害薬、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、ホスホジエステラー
25 ぜ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬等が挙げられる。

本発明化合物の結膜炎に対する予防および／または治療効果の補完および

／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、メディエーター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、ステロイド薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬等が挙げられる。

- 5 本発明化合物の多発性硬化症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬等が挙げられる。

- 本発明化合物の潰瘍性大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メサラジン、サラ
- 10 ゴスルファピリジン、消化管潰瘍用薬、抗コリン薬、ステロイド薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、抗酸化薬、LTB₄拮抗薬、局所麻酔薬、免疫抑制薬、防御因子増強薬、MMP阻害薬、ミトコンドリアルベンゾジアゼピン受容体拮抗薬等が挙げられる。

- 本発明化合物の糖尿病合併症治療に対する予防および／または治療効果の
- 15 補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、スルホニル尿素系血糖低下薬、ビグアナイド系薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン薬、PPAR作動薬、PPARアゴニスト作用を有しないインスリン感受性増強薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、アルドース還元酵素阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬等が挙げ
- 20 られる。

スルホニル尿素系血糖低下薬としては、例えば、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。

- ビグアナイド系薬としては、例えば、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォル
- 25 ミン等が挙げられる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボー

ス等が挙げられる。

速効型インスリン分泌促進薬としては、例えば、ナテグリニド、レパグリニド等が挙げられる。

5 PPAR作動薬としては、例えば、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、JTT-501等が挙げられる。

PPARアゴニスト作用を有しないインスリン感受性増強薬としては、例えば、ONO-5816、YM-440等が挙げられる。

β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ9677、L750355、CP331648等が挙げられる。

10 アルドース還元酵素阻害薬としては、例えば、エパルレスタット、フィダレスタット、ゼナレスタット等が挙げられる。

本発明化合物の癌（悪性腫瘍）や癌転移の予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗癌剤（例えば、MMP阻害薬、アルキル化薬（例えば、シクロフォスファミド、メルファラン、チオテパ、マイトマイシンC、プスルファン、塩酸プロカルバジン等）、代謝拮抗薬（例えば、メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン、フルオロウラシル、テガフル、シタラビン、アザセリン等）、抗生物質（例えば、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ペプロマイシン、塩酸ドキシソルビシン、アクラルビシン、ダウノルビシン、アクチノマイシン

15 D等）、有糸分裂阻害薬、白金錯体（例えば、シスプラチン）、植物由来抗悪性腫瘍薬（例えば、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン等）、抗腫瘍性ホルモン（例えば、メチルテストステロン、プロピオンサンテストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン等）、免疫賦活薬（例えば、ピシバニール、クレスチン

20 等）、インターフェロン（例えば、IFN α 、IFN α -2a、IFN α -2b、IFN β 、IFN γ -1a等）等が挙げられる。T細胞活性化を行う

生物製剤（例えば、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体等）、血管新生阻害薬（例えば、ベバシツマブ（bevacizumab）、ペガプタニブ（pegaptanib）、SU-6668、バタラニブ（vatalanib）、ラニビツマブ（ranibizumab）、ソラフェニブ（sorafenib）、SU-11248、ネオバスタット（Neovastat）等）等が挙げられる。

本発明化合物の骨髄移植、末梢血幹細胞移植、組織修復を含めた治療の補完および/または増強のための他の薬剤としては、たとえばG-CSFやAMD3100等が挙げられる。

本発明化合物の免疫疾患（例えば、自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応等）の予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制薬（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、FTY720等）等が挙げられる。

本発明化合物のアルツハイマー型老年痴呆症等の痴呆症に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ニコチン受容体調節薬、脳循環代謝改善薬、モノアミノオキシダーゼ阻害薬、ビタミンE、アルドース還元酵素阻害薬等が挙げられる。

本発明化合物のてんかんに対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、フェニトイン、トリメタジオン、エトスクシミド、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、アセタゾラミド、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム等が挙げられる。

本発明化合物の動脈硬化に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬、フィブレート系薬、プロブコール製剤、陰イオン交換樹脂、EPA製剤、ニコチン酸製剤、MTP阻害薬、その他の抗高コレステロール薬、

EDG-2拮抗薬等が挙げられる。

本発明化合物を再生医療に用いる際のその効果の補完および/または増強を目的とした他の薬剤としては、サイトカイン類や各種増殖因子、例えば各種CSF（例えば、G-CSF、GM-CSF等）、各種インターロイキン
5 （例えば、IL-3、6、7、11、12等）、EPO、TPO、SCF、FLT3リガンド、MIP-1 α 等が挙げられる。

本発明化合物の網膜症に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、血管新生阻害薬（例えば、ベバシツマブ (bevacizumab)、ペガプタニブ (pegaptanib)、SU-66
10 68、バタラニブ (vatalanib)、ラニビツマブ (ranibizumab)、ソラフェニブ (sorafenib)、SU-11248、ネオバスタット (neovastat) 等) 等が挙げられる。

本発明化合物は、安全で低毒性であるので、例えばヒトやヒト以外の哺乳動物（例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、
15 サル等）に対して投与することができる。

本発明化合物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、0.1mgから1000mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.01mgから100mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記
25 投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

本発明化合物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、吸入剤等として用いられる。

- 5 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結
10 晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、
15 ゼラチン、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フタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、
20 シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等含有していてもよい。

25 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エア

ゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、
5 ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、
10 ロー類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、
15 ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。
20

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメ
25 チルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロ

パノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- 5 クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- 15 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- 25 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止

剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含み、点滴剤をも包含する。例えば、筋肉への注射剤、皮下への注射剤、皮内への注射剤、動脈内への注射剤、静脈内への注射剤、腹腔内への注射剤、脊髄腔への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注

射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- これらの点眼剤は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたは
- 5 それ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等を必要に応じて適宜
- 10 選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、
- 15 その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

- 20 これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

- 25 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、

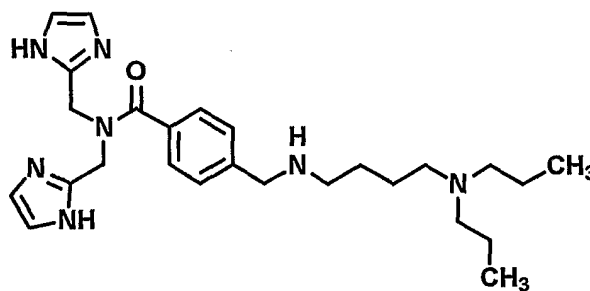
防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

- 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤、および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

本発明化合物の命名について以下に示す。

- 10 本明細書中に用いた化合物名は、一般的に I U P A C の規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Nameバッチ（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、または I U P A C 命名法に準じて命名したものである。例えば、A¹およびA²がイミダゾール-2-イル基、B¹およびB²がメチレン基、Dが窒素原子、Gがカルボニル基、Eが
- 15 1, 4-フェニレン基、Lが-CH₂-NH-、Jが-(CH₂)₄-N(CH₂CH₂CH₃)₂を表わす化合物、すなわち、



- 20 で示される化合物は、4-（{ [4-（ジプロピルアミノ）ブチル] アミノ}メチル）-N,N-ビス（1H-イミダゾール-2-イルメチル）ベンゾアミドと命名される。

[発明の効果]

本発明化合物は、CXCR4拮抗作用を有することから、CXCR4が関与する疾患、すなわちCXCR4介在性疾患の予防および/または治療剤と

して有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定される
5 ものではない。

固体生成物は偏光顕微鏡を用いて結晶性を確認した。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の
溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRは、300MHzの¹H NMRの測定値であり、NMRの箇所に示さ
10 れているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

MSは、特に記載していなければESI（エレクトロスプレーイオン）
法を用い、陽イオン（pos.）のみの検出を行なった。

なお、HPLC条件は、以下の通りである。

使用機器：Waters LC/MS、

15 カラム：Xterra（登録商標）MS C₁₈ 5 μm, 3×50 mm I.D.、

流速：1.5 mL/min、

溶媒：A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

B液：0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液。

測定開始後1分間はA液とB液の混合比を95：5に固定した。その後3
20 分間でA液とB液の混合比を5：95に直線的に変えた。その後0.5分間A液
とB液の混合比を5：95に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比
を95：5に直線的に変えた。

実施例1：N-（4-メトキシベンジル）-N,N-ビス〔（1-〔2-
（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）
25 メチル〕アミン（化合物1）

1-（〔2-（トリメチルシリル）エチルオキシ〕メチル）-1H-イ

- ミダゾール-2-カルボアルデヒド (CAS 登録番号: 101226-42-0、1.5 g) と { [4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}アミン (0.39 mL) の1%酢酸ジクロロメタン (10 mL) 溶液に三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.91 g) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に1
- 5 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=1:0:0→10:1:0→10:1:0.1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.71 g) を得た。
- 10 TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.20 (d, 2H), 6.97 (m, 4H), 6.83 (d, 2H), 5.11 (s, 4H), 3.82 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 0.77 (m, 4H), -0.05 (s, 18H)。
実施例 2: N, N-ビス [(1- { [2-(トリメチルシリル) エトキシ]メチル} -1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミン (化合物 2)
- 15 化合物 1 (665 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、20%水酸化パラジウム-炭素 (500 mg) を加えた。反応混合物を水素ガス雰囲気下、65°Cで3時間攪拌した。反応混合物を、セライト (商品名) を通してろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 10:1:0→80:10:1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (467 mg) を
- 20 得た。
TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 6.97 (m, 4H), 5.35 (s, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 0.88 (m, 4H), -0.03 (s, 18H)。
- 25 実施例 3: メチル 4- [({4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]ブチル} アミノ)メチル]ベンゾエート (化合物 3)

1 - ({ [2 - (トリメチルシリル) エチルオキシ] メチル } - 1 H - イ
ミダゾール - 2 - カルボアルデヒドの代わりに、メチル 4 - ホルミルベン
ゾエートを、 { [4 - (メチルオキシ) フェニル] メチル } アミンの代わり
に、1, 1 - ジメチルエチル (4 - アミノブチル) カーバメートを用いて、
5 実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.99 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84
(s, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

10 実施例 4 : メチル 4 - [([(ベンジルオキシ) カルボニル] { 4 - [(tert
- ブトキシカルボニル) アミノ] ブチル } アミノ) メチル] ベンゾエート (化
合物 4)

化合物 3 (810m g) と炭酸ナトリウム (383m g) の水 (5 m L) とテト
ラヒドロフラン (2 m L) 溶液に、0 ° C でベンジル クロロホルメート (413
μ l) を加えた。反応混合物を 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エ
15 チルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで
乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
キサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 3 : 1) によって精製し、以下の物性値を有
する標題化合物 (1.16 g) を得た。

TLC : Rf 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 7.97 (m, 2H), 7.27 (m, 7H), 5.17 (m, 2H), 4.53 (s, 2H),
4.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 1.47 (m, 4H), 1.43 (s,
9H)。

実施例 5 : 4 - [([(ベンジルオキシ) カルボニル] { 4 - [(tert - ブト
キシカルボニル) アミノ] ブチル } アミノ) メチル] 安息香酸 (化合物 5)

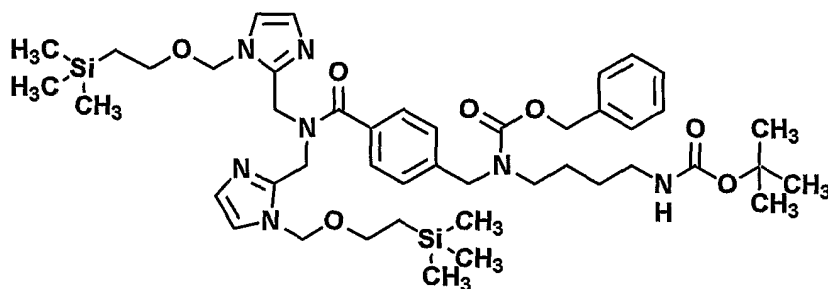
25 化合物 4 (1.13 g) のメタノール (4 m L) 溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水
溶液 (4 m L) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物

を濃縮した。得られた残渣に 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 90:10:5) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 8.03 (m, 2H), 7.26 (m, 7H), 5.17 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

- 実施例 6 : フェニルメチル ({ 4 - [(ビス { [1 - ({ [2 - (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル} アミノ) カルボニル] フェニル} メチル) [4 - ({ [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} アミノ) ブチル] カーバメート (化合物 6)



- 化合物 5 (137mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、化合物 2 (131 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (69mg)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩 (86mg)、ジ
- 15 イソプロピルエチルアミン (105 μl) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=100:
- 20 0→0:100→ジクロロメタン:メタノール=10:1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (225mg) を得た。

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 90:10:5) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.33 (m, 9H), 7.16 (m, 4H), 5.55 (s, 2H), 5.15 (s, 4H), 4.89

(m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.22 (m, 6H), 1.58 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), -0.92 (m, 4H), 0.05 (s, 18H)。

実施例 7 : ベンジル 4-アミノブチル [4- ({ビス [(1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) メチル] アミノ} カルボニル) ベンジル] カーバメート (化合物 7)

化合物 6 (225mg) に 25% トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 (6 mL) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣に 1N 水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (92mg) を得た。

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.32 (m, 9H), 7.14 (m, 4H), 5.51 (s, 2H), 5.16 (s, 4H), 4.88 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.25 (m, 6H), 1.58 (m, 4H), 0.92 (m, 4H), -0.04 (s, 18H)。

実施例 8 : ベンジル 4- ({ビス [(1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) メチル] アミノ} カルボニル) ベンジル [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] カーバメート (化合物 8)

1- ({ [2- (トリメチルシリル) エチルオキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒドの代わりに、1-プロパナールを、{ [4- (メチルオキシ) フェニル] メチル} アミンの代わりに、化合物 7 を用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.63 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.29 (m, 7H), 7.02 (m, 4H), 5.51

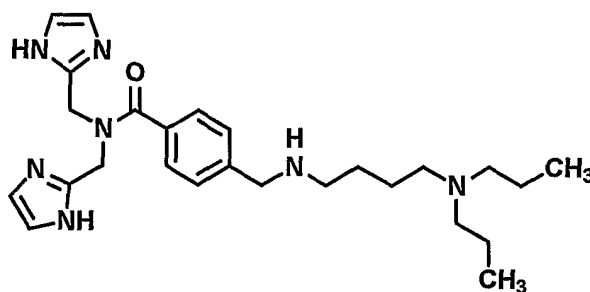
(m, 2H), 5.17 (s, 4H), 4.84 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.58 (m, 6H), 1.55 (m, 8H), 0.92 (m, 6H), 0.76 (m, 4H), -0.03 (s, 18H)。

実施例 9 : 4 - ({ [4 - (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル)
 5 - N, N-ビス [(1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル }
 - 1 H-イミダゾール- 2 -イル) メチル] ベンズアミド (化合物 9)

化合物 1 の代わりに、化合物 8 を、20%水酸化パラジウム-炭素の代わりに、10%パラジウム-炭素を用いて実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

10 TLC : Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1)。

実施例 10 : 4 - ({ [4 - (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル)
 - N, N-ビス (1 H-イミダゾール- 2 -イルメチル) ベンズアミド (化合物 10)



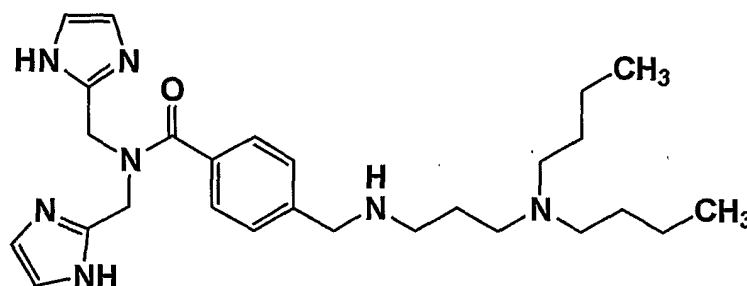
15 化合物 9 のメタノール (2 mL) 溶液に濃塩酸 (2 mL) を加えた。反応混合物を 80 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80 : 1
 20 0 : 1 → 80 : 20 : 4) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (21 mg) を得た。

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 0.80 (t, J=7.20 Hz, 6H), 1.18-1.49 (m, 8H), 2.18-2.36

(m, 6H), 2.39–2.47 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.47–4.68 (m, 4H), 6.78–7.18 (m, 4H), 7.32 (d, J=7.80 Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.80 Hz, 2H), 11.85–12.96 (m, 2H)。

実施例 11 : 4-({[3-(ジブチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)-N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド (化合物 11)



1-({[2-(トリメチルシリル)エチルオキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒドの代わりにメチル 4-ホルミルベンゾエートを、{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}アミンの代わりに N,N-ジブチル-1,3-プロパンジアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作をして、メチル 4-({[3-(ジブチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)ベンゾエート (化合物 11-a) を得た。実施例 4 の工程において、化合物 3 の代わりに化合物 11-a を用いて、実施例 4 → 実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 9 → 実施例 10 と同様の操作をし、以下の物性値を有する 15 標題化合物を得た。

性状：油状物

TLC : Rf 0.51 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.89 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.16–1.46 (m, 8H), 1.55–1.72 (m, 2H), 2.31–2.50 (m, 6H), 2.64 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.51–4.77 (m, 4H), 6.89–7.11 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 11 (1) ~ 実施例 11 (21)

N,N-ジブチル-1,3-プロパンジアミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 11 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

実施例 11 (1) : 4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) -4-オキソブチル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 11-1)

性状 : アモルファス

5 TLC : Rf 0.58 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;
NMR (CDCl₃) : δ 0.77-0.98 (m, 6H), 1.40-1.64 (m, 4H), 1.72-1.91 (m, 2H),
2.36 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.08-3.32 (m, 4H), 3.81 (s,
2H), 4.45-4.80 (m, 4H), 6.92-7.10 (m, 4H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.48 (d,
J=8.1 Hz, 2H)。

10 実施例 11 (2) : 4- ({ [5- (ジプロピルアミノ) ペンチル] アミノ }
メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズア
ミド (化合物 11-2)

性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.52 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;
15 NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.16-1.64 (m, 10H), 2.26-2.48 (m,
6H), 2.60 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.48-4.78 (m, 4H), 6.85-7.10 (m,
4H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 11 (3) : 4- ({ 4- [(ジプロピルアミノ) メチル] -1-ピ
20 ペリジニル } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチ
ル) ベンズアミド (化合物 11-3)

性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.40 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 0.85 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.04-1.26 (m, 2H), 1.29-1.50 (m,
5H), 1.62-1.80 (m, 2H), 1.83-2.02 (m, 2H), 2.18 (d, J=6.9 Hz, 2H),
25 2.23-2.37 (m, 4H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.55-4.78 (m, 4H),
6.87-7.12 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 11 (4) : 4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 11-4)

性状 : アモルファス

5 TLC : Rf 0.22 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.77-0.92 (m, 6H), 0.99-2.06 (m, 12H), 2.28-2.56 (m, 6H), 3.69-3.89 (m, 2H), 4.52-4.78 (m, 4H), 6.91-7.15 (m, 4H), 7.29-7.45 (m, 2H), 7.48-7.64 (m, 2H)。

10 実施例 11 (5) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- [(2-プロピル-2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] ベンズアミド (化合物 11-5)

性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.32 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 0.87 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.20-1.34 (m, 2H), 1.36-1.64 (m, 8H), 2.01-2.45 (m, 10H), 3.41-3.54 (m, 2H), 4.56-4.77 (m, 4H), 6.89-7.13 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 11 (6) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- [(2-プロピル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] ベンズアミド (化合物 11-6)

20 性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.13 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.89 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.40-1.69 (m, 8H), 2.23-2.44 (m, 8H), 2.57 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 4.55-4.77 (m, 4H), 6.86-7.14 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

25 実施例 11 (7) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- [(4-プロピル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル] ベンズ

アミド (化合物 11-7)

性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.22 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.87 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.32-1.60 (m, 3H), 1.68-1.85 (m,
5 2H), 2.34-2.50 (m, 2H), 2.56-2.80 (m, 8H), 3.62 (s, 2H), 4.52-4.80 (m, 4H),
6.85-7.13 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 11 (8) : 4- { [(3S) -1-ブチル-3-イソブチル-2,
5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカ-9-イル]
メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズア

10 ミド (化合物 11-8)

性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.69 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.83-1.06 (m, 9H), 1.21-2.23 (m, 11H), 2.47-2.96 (m, 4H),
3.25-3.50 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.86-4.02 (m, 1H), 4.54-4.78 (m, 4H),
15 6.09-6.29 (m, 1H), 6.90-7.12 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.1
Hz, 2H)。

実施例 11 (9) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
-4- (1-ピペリジニルメチル) ベンズアミド (化合物 11-9)

性状 : アモルファス

20 TLC : Rf 0.51 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.33-1.48 (m, 2H), 1.48-1.63 (m, 4H), 2.24-2.45 (m, 4H),
3.46 (s, 2H), 4.54-4.76 (m, 4H), 6.95-7.11 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H),
7.58 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 11 (10) : 4- ({ [3- (ジプロピルアミノ) プロピル] アミ
25 ノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベン
ズアミド (化合物 11-10)

性状：アモルファス

TLC：Rf 0.28 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1)；

NMR (CDCl₃)：δ 0.84 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.31-1.52 (m, 4H), 1.53-1.74 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 4H), 2.45 (t, J=6.86 Hz, 2H), 2.64 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.77
5 (s, 2H), 4.50-4.79 (m, 4H), 6.84-7.13 (m, 4H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 11 (11)：4-({[2-(ジプロピルアミノ)エチル]アミノ}メチル)-N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド (化合物 11-11)

10 性状：アモルファス

TLC：Rf 0.42 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1)；

NMR (CDCl₃)：δ 0.84 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.30-1.53 (m, 4H), 2.25-2.41 (m, 4H), 2.48-2.58 (m, 2H), 2.59-2.70 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.50-4.79 (m, 4H), 6.86-7.14 (m, 4H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

15 実施例 11 (12)：4-{[7-(ジプロピルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル]メチル}-N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド (化合物 11-12)

性状：アモルファス

TLC：Rf 0.54 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1)；

20 NMR (CDCl₃)：δ 0.89 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.42-1.68 (m, 4H), 2.61-2.87 (m, 4H), 3.06-3.25 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.56-4.77 (m, 4H), 6.23 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.96-7.13 (m, 4H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

25 実施例 11 (13)：N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-[(9-プロピル-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル)メチル]ベンズアミド (化合物 11-13)

性状：アモルファス

TLC：Rf 0.61 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3)；

NMR (CDCl₃)：δ 0.88 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.33-1.66 (m, 10H), 2.16-2.49 (m, 10H), 3.50 (s, 2H), 4.54-4.79 (m, 4H), 6.91-7.12 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 11 (14)：N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4- [(9-プロピル-2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-2-イル) メチル] ベンズアミド (化合物 11-14)

性状：アモルファス

10 TLC：Rf 0.64 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3)；
NMR (CDCl₃)：δ 0.85 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.21-1.68 (m, 10H), 1.99-2.49 (m, 10H), 3.42 (s, 2H), 4.51-4.80 (m, 4H), 6.87-7.15 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

15 実施例 11 (15)：N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4- ({ [(1-プロピル-4-ピペリジニル) メチル] アミノ } メチル) ベンズアミド (化合物 11-15)

性状：アモルファス

20 TLC：Rf 0.15 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3)；
NMR (CDCl₃)：δ 0.88 (t, J=7.32 Hz, 3H), 1.14-1.35 (m, 2H), 1.37-1.60 (m, 3H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.19-2.34 (m, 2H), 2.48 (d, J=6.77 Hz, 2H), 2.84-3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.51-4.76 (m, 4H), 6.91-7.16 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

25 実施例 11 (16)：4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) フェニル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 11-16)

性状：暗緑色 アモルファス

TLC : Rf 0.64 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.70-1.06 (m, 6H), 1.31-1.74 (m, 4H), 2.68-3.50 (m, 4H),
4.01-4.57 (m, 2H), 4.57-4.84 (m, 4H), 6.22-6.89 (m, 4H), 6.90-7.14 (m, 4H),
7.41 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

- 5 実施例 11 (17) : 4- [(2-ベンジル-2, 9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカ-9-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 11-17)

性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.67 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 1.21-1.38 (m, 2H), 1.40-1.66 (m, 6H), 1.99-2.44 (m, 8H),
3.34-3.47 (m, 4H), 4.53-4.81 (m, 4H), 6.92-7.12 (m, 4H), 7.19-7.30 (m, 5H),
7.32 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

15 実施例 11 (18) : 4- [(2-シクロヘキシル-2, 9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカ-9-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 11-18)

性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:1) ;

- 20 NMR (CDCl₃) : δ 1.08-1.84 (m, 18H), 2.13-2.54 (m, 9H), 3.48 (s, 2H),
4.57-4.77 (m, 4H), 6.93-7.13 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.1
Hz, 2H)。

実施例 11 (19) : 4- { [(3S) -1-ブチル-3-イソブチル-5-オキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカ-9-イル] メチル } -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 11-19)

- 25 性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.60 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.81-1.03 (m, 9H), 1.13-1.53 (m, 6H), 1.56-1.73 (m, 1H), 1.75-3.06 (m, 12H), 3.56 (s, 2H), 3.59-3.73 (m, 1H), 4.51-4.84 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 6.91-7.10 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

- 5 実施例 11 (20) : 4- { [(3S) -1-ブチル-3-イソブチル-2-オキシ-4-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 11-20)

性状 : アモルファス

- 10 TLC : Rf 0.69 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 0.75-1.02 (m, 12H), 1.19-2.22 (m, 17H), 2.45-2.67 (m, 1H), 2.67-2.84 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.98-3.16 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 3.28-3.43 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 4.54-4.81 (m, 4H), 6.93-7.12 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

- 15 実施例 11 (21) : 4- { [(3S) -1-ブチル-3-イソブチル-4-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 11-21)

性状 : アモルファス

- 20 TLC : Rf 0.67 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 0.78-1.00 (m, 12H), 1.10-1.69 (m, 11H), 1.78-2.35 (m, 9H), 2.49-2.82 (m, 5H), 2.93-3.09 (m, 1H), 3.37-3.58 (m, 2H), 4.51-4.82 (m, 4H), 6.91-7.14 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

- 25 実施例 12 : ベンジル 6- ({ビス [(1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) メチル] アミノ} カルボニル) -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -イソキノリンカルボキシレー

ト (化合物 1 2)

化合物 2、および化合物 5 の代わりに 2- [(ベンジルオキシ) カルボニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボン酸を用いて、実施例 6 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

5 TLC : Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール = 10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.37 (m, 6H), 7.00 (m, 6H), 5.55 (m, 2H), 5.21 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.87 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 3.69 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), -0.05 (s, 18H)。

10 実施例 1 3 : N, N-ビス [(1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボキサミド (化合物 1 3)

化合物 1 の代わりに化合物 1 2 を、20%水酸化パラジウム-炭素の代わりに 10%パラジウム-炭素を用いて実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

15 TLC : Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.43 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (m, 5H), 5.50 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.15 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.81 (m, 2H), 0.77 (m, 2H), -0.05 (s, 18H)。

20 実施例 1 4 : 2- [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] -N, N-ビス [(1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボキサミド (化合物 1 4)

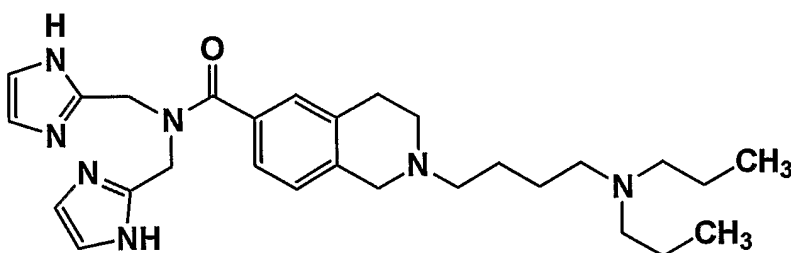
25 1- ({ [2- (トリメチルシリル) エチルオキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒドの代わりに、4- (ジプロピルアミノ) ブタナールを、 { [4- (メチルオキシ) フェニル] メチル} アミンの代わ

りに、化合物 13 を用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.38 (m, 2H), 6.99 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 5.15 (sm, 2H),
 5 4.84 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 2.84 (t, J=5.7 Hz, 2H),
 2.70 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.60 (m, 12H), 0.90 (m, 10H), -0.05 (s,
 18H)。

実施例 15 : 2 - [4 - (ジプロピルアミノ) ブチル] - N, N - ビス (1
 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6
 10 - イソキノリンカルボキサミド (化合物 15)



化合物 9 の代わりに化合物 14 を用いて、実施例 10 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状 : アモルファス

15 TLC : Rf 0.67 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.81 (t, J=7.20 Hz, 6H), 1.27-1.43 (m, 6H), 1.43-1.59
 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 4H), 2.34 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.41 (t, J=7.20 Hz, 2H),
 2.59 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.30 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.43-4.57 (m,
 2H), 4.57-4.71 (m, 2H), 6.75-6.98 (m, 2H), 6.99-7.16 (m, 4H), 7.20 (dd,
 20 J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 12.03-12.57 (m, 2H)。

実施例 15 (1) ~ 実施例 15 (3)

実施例 12 の工程において、化合物 2 またはその代わりにビス [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミンまたはビス (2-ピ

リジニルメチル) アミンを用いて、2- [(ベンジルオキシ) カルボニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボン酸またはその代わりに2- [(ベンジルオキシ) カルボニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリンカルボン酸を用いて、実施例12→実施例13→
5 実施例14、および所望により実施例15と同様の操作をして、以下の本発明化合物を得た。

実施例15 (1) : 2- [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリンカルボキサミド (化合物15-1)

10 性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.81 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.27-1.45 (m, 6H), 1.45-1.58 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 4H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.60 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.45-4.70 (m, 4H),

15 6.72-6.99 (m, 2H), 6.99-7.15 (m, 3H), 7.16-7.31 (m, 2H), 11.94-12.28 (m, 1H), 12.28-12.63 (m, 1H)。

実施例15 (2) : 2- [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] -N, N-ビス [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボキサミド (化合物15-2)

20 性状 : 油状物

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.81 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.25-1.43 (m, 6H), 1.44-1.59 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 4H), 2.34 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.59 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.67-2.82 (m, 2H), 3.14-3.43 (m, 3H), 3.50 (s, 2H),

25 3.53-3.75 (m, 3H), 4.30-4.51 (m, 2H), 4.52-4.75 (m, 2H), 6.74-6.91 (m, 2H), 6.97-7.13 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.1 Hz, 1H)。

実施例 15 (3) : 2- [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] -N, N-ピ
 ス (2-ピリジニルメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキ
 ノリンカルボキサミド (化合物 15-3)

性状 : 油状物

- 5 TLC : Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 0.70-0.91 (m, 6H), 1.21-1.42 (m, 6H), 1.43-1.59 (m,
 2H), 2.17-2.45 (m, 8H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.43-3.59 (m,
 2H), 4.60 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.99-7.09 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H),
 7.25-7.32 (m, 2H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65-7.93 (m, 2H), 8.42-8.72 (m,
 10 2H)。

実施例 16 : 1- [4- (ジエトキシメチル) フェニル] -N- [(1- { [2-
 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イ
 ル) メチル] メタンアミン (化合物 16)

- 1- ({ [2- (トリメチルシリル) エチルオキシ] メチル} -1H-イ
 15 ミダゾール-2-カルボアルデヒドの代わりに4- (ジエトキシメチル) ベ
 ンズアルデヒドを、 { [4- (メチルオキシ) フェニル] メチル} アミンの
 代わりに1- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1
 H-イミダゾール-2-イル) メタンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操
 作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

- 20 TLC : Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.43 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.33 (J=7.8 Hz, 2H), 6.97 (m, 2H),
 5.49 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.52 (m, 6H), 1.24 (m,
 6H), 0.88 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)。

- 実施例 17 : N- [4- (ジエトキシメチル) ベンジル] -N- [(1- { [2-
 25 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イ
 ル) メチル] -1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (化合物 17)

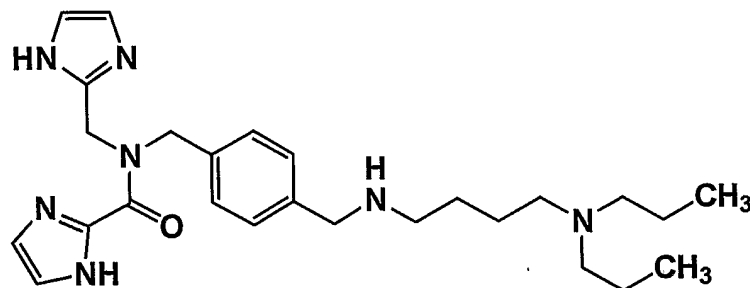
化合物 16 (1.93 g)、1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (773 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (2.97 g) のジクロロメタン (15 mL) 溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (2.62 g) を氷冷下加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた。水層をジクロロメタン (50 mL) で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 1:0→10:1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (977 mg) を得た。

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.41 (m, 4H), 7.15 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.51 (m, 6H), 1.25 (m, 6H), 0.82 (t, J=8.1 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H)。

実施例 18: N-(4-ホルミルベンジル)-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (化合物 18) 化合物 17 (970 mg) に50%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン溶液 (10 mL) を氷冷下加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。水層をジクロロメタン (50 mL) で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1);
NMR (CDCl₃): δ 9.98 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.87 (s, 2H)。

実施例 19 : N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ }
メチル) ベンジル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1H-
イミダゾール-2-カルボキサミド (化合物 19)



5 1- ({ [2- (トリメチルシリル) エチルオキシ] メチル } -1H-イ
ミダゾール-2-カルボアルデヒドの代わりに化合物 18 を、 { [4- (メ
チルオキシ) フェニル] メチル } アミンの代わりに N, N-ジプロピル-1,
4-ブタンジアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を
有する標題化合物を得た。

10 性状 : 半固体

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.80 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.22-1.51 (m, 8H), 2.16-2.35
(m, 6H), 2.44 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 5.25
(s, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.72-6.92 (m, 1H), 6.92-7.10 (m, 1H), 7.11-7.22 (m,

15 3H), 7.22-7.36 (m, 3H), 11.70-12.25 (m, 2H)。

実施例 19 (1) ~ 実施例 19 (19)

実施例 16 の工程において、1- (1- { [2- (トリメチルシリル) エ
トキシ] メチル } -1H-イミダゾール-2-イル) メタンアミンまたはそ
の代わりに相当するアミン化合物を、実施例 17 の工程において、1H-イ
ミダゾール-2-カルボン酸またはその代わりに相当するカルボン酸を、実
20 施例 19 の工程において、N, N-ジプロピル-1, 4-ブタンジアミンま
たはその代わりに相当するアミンを用いて、実施例 16 → 実施例 17 → 実施

例 18 → 実施例 19 と同様の操作をして、以下の本発明化合物を得た。

実施例 19 (1) : N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル] -N- [(5-メチル-2-ピリジニル) メチル] -1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (化合物 19-1)

5 性状 : 油状物

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.80 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.25-1.46 (m, 8H), 2.18-2.34 (m, 9H), 2.37-2.47 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.86-7.41 (m, 7H), 7.47-7.61 (m, 1H), 8.24-8.40 (m, 1H),

10 12.50-13.44 (m, 1H)。

実施例 19 (2) : N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (化合物 19-2)

TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (m, 6H), 1.38-1.60 (m, 8H), 2.15-2.50 (m, 9H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.45-4.98 (m, 4H), 6.92-7.42 (m, 7H)。

実施例 19 (3) : N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -2-ピリジンカルボキサミド (化合物 19-3)

20 性状 : 油状物

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.75-0.90 (m, 6H), 1.26-1.47 (m, 8H), 2.16-2.37 (m, 6H), 2.38-2.47 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.77-6.91 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 3H), 7.42-7.55 (m, 1H), 7.59-7.76 (m, 1H), 7.84-8.02 (m, 25 1H), 8.50-8.72 (m, 1H), 11.71-12.10 (m, 1H)。

実施例 19 (4) : N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル] -N- (2-ピリジニルメチル) -1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (化合物 19-4)

性状 : 油状物

5 TLC : Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.80 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.24-1.48 (m, 8H), 2.17-2.36 (m, 6H), 2.37-2.46 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.51-4.68 (m, 2H), 5.47-5.64 (m, 2H), 6.91-7.14 (m, 1H), 7.24 (t, 7H), 7.73 (t, J=7.5 Hz, 1H), 8.38-8.63 (m, 1H)。

10 実施例 19 (5) : N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル] -N- (2-ピリジニルメチル) -2-ピリジンカルボキサミド (化合物 19-5)

性状 : 油状物

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

15 NMR (DMSO-d₆) : δ 0.70-0.89 (m, 6H), 1.24-1.48 (m, 8H), 2.16-2.36 (m, 6H), 2.36-2.47 (m, 2H), 3.57-3.72 (m, 2H), 4.51-4.73 (m, 4H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.19-7.38 (m, 5H), 7.39-7.51 (m, 1H), 7.56-7.67 (m, 1H), 7.67-7.97 (m, 2H), 8.41-8.68 (m, 2H)。

実施例 19 (6) : N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1H-ピロール-2-カルボキサミド (化合物 19-6)

20 性状 : 油状物

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

25 NMR (DMSO-d₆) : δ 0.81 (t, J=7.50 Hz, 6H), 1.18-1.51 (m, 8H), 2.15-2.40 (m, 8H), 3.72 (s, 2H), 4.31-4.48 (m, 2H), 4.51-4.72 (m, 2H), 5.97-6.14 (m, 1H), 6.73-7.47 (m, 9H), 11.58-12.28 (m, 1H)。

実施例 19 (7) : N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル] -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (化合物 19-7)

性状 : 油状物

- 5 TLC : Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 0.80 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.22-1.51 (m, 8H), 1.61-2.08 (m, 2H), 2.17-2.35 (m, 8H), 2.36-2.47 (m, 2H), 2.58-2.96 (m, 2H), 3.51-3.71 (m, 3H), 4.73-5.11 (m, 1H), 5.34-5.67 (m, 1H), 6.92-7.36 (m, 7H), 7.39-7.59 (m, 1H), 8.19-8.43 (m, 1H), 12.43-13.40 (m, 1H)。

- 10 実施例 19 (8) : N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (化合物 19-8)

性状 : 油状物

TLC : Rf 0.15 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;

- 15 NMR (DMSO-d₆) : δ 7.40-6.70 (m, 8H), 4.60-4.38 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 6H), 1.60-1.28 (m, 8H), 0.82 (t, J=7.2 Hz, 6H)。

実施例 19 (9) : N- [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル] -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (化合物 19-9)

- 20 性状 : 油状物

TLC : Rf 0.12 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.88-7.65 (m, 2H), 7.35-7.18 (m, 4H), 7.18-6.75 (m, 2H), 5.42-4.85 (m, 2H), 4.60-4.35 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.38-2.00 (m, 6H), 1.48-1.24 (m, 8H), 0.80 (t, J=7.2 Hz, 6H)。

- 25 実施例 19 (10) : N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -N- [4- ({ [4- (1-ピペリジニル) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル]

—1H-イミダゾール—2-カルボキサミド (化合物19-10)

性状：アモルファス

TLC：Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4)；

NMR (DMSO-d₆)：δ 1.21-1.56 (m, 10H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.19-2.35 (m,
5 4H), 2.36-2.47 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 5.25 (s, 1H),
5.53 (s, 1H), 6.72-7.10 (m, 3H), 7.10-7.36 (m, 5H), 11.68-12.15 (m, 2H)。

実施例19 (11)：N-(1H-イミダゾール—2-イルメチル)—N-
[4-({[4-(4-モルホリニル) ブチル] アミノ} メチル) ベンジル]
—1H-イミダゾール—2-カルボキサミド (化合物19-11)

10 性状：アモルファス

TLC：Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1)；

NMR (DMSO-d₆)：δ 1.34-1.48 (m, 4H), 2.14-2.25 (m, 2H), 2.24-2.36 (m,
4H), 2.38-2.48 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.55 (s,
1H), 5.26 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.70-6.92 (m, 1H), 6.93-7.12 (m, 1H),
15 7.13-7.24 (m, 3H), 7.24-7.45 (m, 3H), 11.65-12.34 (m, 2H)。

実施例19 (12)：N-(1H-ベンゾイミダゾール—2-イルメチル)
—N-[4-({[4-(ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ} メチル) ベ
ンジル]—1H-イミダゾール—2-カルボキサミド (化合物19-12)

性状：アモルファス

20 TLC：Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1)；

NMR (DMSO-d₆)：δ 0.80 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.24-1.50 (m, 8H), 2.19-2.38
(m, 8H), 3.67 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.99-7.19 (m,
3H), 7.19-7.37 (m, 5H), 7.37-7.50 (m, 1H), 7.50-7.65 (m, 1H), 12.10-12.70
(m, 2H)。

25 実施例19 (13)：N-[4-({[4-(3, 4-ジヒドロ—2 (1H)
—イソキノリニル) ブチル] アミノ} メチル) ベンジル]—N-(1H-イ

ミダゾール-2-イルメチル) - 1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
(化合物 19-13)

性状：アモルファス

TLC：Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1)；

- 5 NMR (DMSO-d₆)：δ 1.34-1.66 (m, 4H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.44-2.56 (m, 2H), 2.59 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.73-6.91 (m, 1H), 6.92-7.13 (m, 5H), 7.12-7.43 (m, 6H), 11.70-12.33 (m, 2H)。

- 実施例 19 (14)：N-[4-({[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]アミノ}メチル)ベンジル]-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アセトアミド (化合物 19-14)
- 10

性状：油状物

TLC：Rf 0.36 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 20:2:1)；

- 15 NMR (DMSO-d₆)：δ 0.81 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.20-1.50 (m, 8H), 2.20-2.40 (m, 8H), 3.60-3.95 (m, 4H), 4.38-4.68 (m, 4H), 6.78-7.35 (m, 7H), 7.60 (m, 1H)。

- 実施例 19 (15)：N-[4-({[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]アミノ}メチル)ベンジル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (化合物 19-15)
- 20

性状：油状物

TLC：Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:3)；

- NMR (CDCl₃)：δ 0.86 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.39-1.60 (m, 8H), 2.30-2.52 (m, 6H), 2.58-2.72 (m, 2H), 3.72-3.84 (m, 2H), 4.56-5.05 (m, 4H), 6.70-6.94 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.18-7.40 (m, 4H), 7.55-7.68 (m, 1H)。
- 25

実施例 19 (16)：N-[4-({[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]

アミノ}メチル)ベンジル] -N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)
-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (化合物19-1
6)

性状：油状物

- 5 TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;
NMR (CDCl₃) : δ d 0.86 (m, 6H), 1.38-1.60 (m, 8H), 2.15-2.50 (m, 9H),
2.58-2.68 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.45-4.98(m, 4H), 6.92-7.42 (m, 7H),
8.40-8.50(m, 1H)。

- 実施例19(17) : N-[4-({[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]
10 アミノ}メチル)ベンジル] -N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)
-5-メチル-2-ピリジンカルボキサミド (化合物19-17)

性状：油状物

- TLC : Rf 0.16 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;
NMR (CDCl₃) : δ d 0.87 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.38-1.60 (m, 8H), 2.30-2.55 (m,
15 6H), 2.43 (s, 3H), 2.64 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.40-4.78 (m, 4H),
7.00-7.18 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.59-7.82
(m, 2H), 8.40-8.50 (m, 1H)。

- 実施例19(18) : N-[4-({[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]
アミノ}メチル)ベンジル] -N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)
20 -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミド (化合物19-1
8)

性状：アモルファス

- TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;
NMR (CDCl₃) : δ d 0.78-0.95 (m, 6H), 1.35-1.78 (m, 8H), 2.40-2.68 (m, 6H),
25 2.70-2.85 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.52-5.12 (m, 4H), 6.95-7.12 (m, 2H),
7.08-7.40 (m, 4H), 8.10-8.21 (m, 1H)。

実施例 19 (19) : N-(4-{[4-(ジプロピルアミノ)メチル]ベンジル}(メチル)アミノ)メチルベンジル-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

性状 : アモルファス

- 5 TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 0.84 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.41-1.53 (m, 4H), 2.16 (s, 3H),
2.33-2.38 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.97
(s, 2H), 6.94-7.38 (m, 12H)。

- 実施例 20 : メチル 2-[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]-1, 2,
10 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボキシラート (化合物 20)
1-({[2-(トリメチルシリル)エチルオキシ]メチル}-1H-イ
ミダゾール-2-カルボアルデヒドの代わりに4-(ジプロピルアミノ)ブ
タナールを、 {[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}アミンの代わりに
15 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボキシラ
ート 塩酸塩を用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する
標題化合物を得た。

- TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.77 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.890 (s, 3H), 3.66 (s,
20 2H), 2.94 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.74(t, J=6.0 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.42 (m,
2H), 2.36 (m, 4H), 1.28 (m, 6H), 0.86 (m, 8H)。

実施例 21 : {2-[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロ-6-イソキノリニル}メタノール (化合物 21)

- 化合物 20 (3.02 g) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、水素化
リチウムアルミニウム (330 mg) を -78°C で加えた。反応混合物を -7
25 8°C で 30 分攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム 10 水和物 (2.8 g) と
ジエチルエーテル (100 mL) を加え、反応混合物を室温まで上昇させた。

反応混合物をセライト（商品名）でろ過し、濃縮した。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：トリエチルアミン＝10：1：0→10：1：0.5）によって精製し、以下の物性を有する標題化合物（2.28 g）を得た。

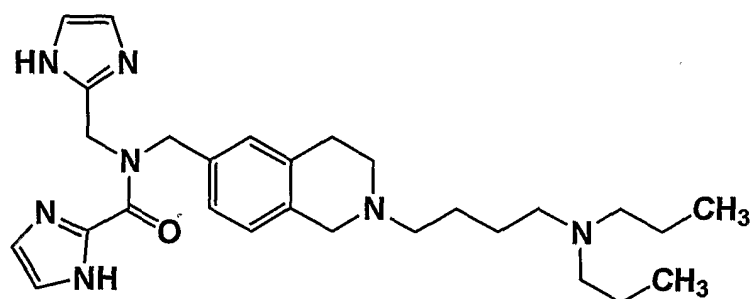
- 5 TLC：Rf 0.57（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝80：10：1）；
NMR（CDCl₃）：δ 7.10（m, 2H），7.00（d, J=8.4 Hz, 1H），4.62（s, 2H），3.61（s, 2H），2.89（t, J=5.7 Hz, 2H），2.72（t, J=5.7 Hz, 2H），2.51（m, 2H），2.45（m, 2H），2.37（m, 4H），1.46（m, 8H），0.83（m, 6H）。

- 実施例 22：2- [4-（ジプロピルアミノ）ブチル]-1, 2, 3, 4-
10 テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボアルデヒド（化合物 22）

- 化合物 21（2.28 g）およびトリエチルアミン（4.99 mL）のジメチルスルホキシド（30 mL）溶液に、三酸化硫黄-ピリジン錯体（2.28 g）をゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に水（100 mL）を加えた。水層をジクロロメタン（50 mL）で2回抽出した。有機層を合わせ
15 て飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール：トリエチルアミン＝10：1：0→10：1：0.5）によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物（2.26 g）を得た。

- TLC：Rf 0.40（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝80：10：1）；
20 NMR（CDCl₃）：δ 9.94（s, 1H），7.62（m, 2H），7.18（d, 8.4 Hz, 1H），3.69（s, 2H），2.98（t, J=5.7 Hz, 2H），2.75（t, J=6.3 Hz, 2H），2.54（m, 2H），2.42（m, 2H），2.34（m, 4H），1.46（m, 8H），0.87（m, 6H）。

- 実施例 23：N-（{2- [4-（ジプロピルアミノ）ブチル]-1, 2, 3, 4-
25 テトラヒドロ-6-イソキノリニル}メチル）-N-〔（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）メチル〕-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド（化合物 23）



1 - ({ [2 - (トリメチルシリル) エチルオキシ] メチル } - 1 H - イ
 ミダゾール - 2 - カルボアルデヒドの代わりに化合物 2 2 を、 { [4 - (メ
 チルオキシ) フェニル] メチル } アミンの代わりに [(1 - メチル - 1 H -
 5 イミダゾール - 2 - イル) メチル] アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作
 をして、 ({ 2 - [4 - (ジプロピルアミノ) ブチル] - 1, 2, 3, 4 -
 テトラヒドロ - 6 - イソキノリニル } メチル) [(1 - メチル - 1 H - イミ
 10 ダゾール - 2 - イル) メチル] アミン (化合物 2 3 - a) を得た。得られた
 化合物 2 3 - a を化合物 1 6 の代わりに用いて、実施例 1 7 と同様の操作を
 10 して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状 : 油状物

TLC : R_f 0.28 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.81 (t, J=7.50 Hz, 6H), 1.26-1.44 (m, 6H), 1.44-1.59
 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 4H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.37-2.46 (m, 2H),
 15 2.55-2.66 (m, 2H), 2.67-2.83 (m, 2H), 3.43-3.53 (m, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.62
 (s, 1H), 4.34-4.51 (m, 2H), 4.51-4.66 (m, 1H), 5.46-5.62 (m, 1H), 6.75-6.80
 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.87-7.01 (m, 2H), 7.01-7.15 (m, 2H), 7.28 (s,
 1H), 13.04 (s, 1H)。

実施例 2 3 (1) ~ 実施例 2 3 (2)

20 化合物 1 6 の代わりに化合物 2 3 - a を用いて、1 H - イミダゾール - 2
 - カルボン酸の代わりに 2 - ピリジンカルボン酸または 3 - ピリジンカルボ
 ン酸を用いて、実施例 1 7 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題
 化合物を得た。

実施例 23 (1) : N- ({ 2- [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリニル} メチル) -N- [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] -2-ピリジンカルボキサミド (化合物 23-1)

5 性状 : 油状物

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.82 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.22-1.44 (m, 6H), 1.44-1.61 (m, 2H), 2.19-2.45 (m, 8H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.67-2.82 (m, 2H),

3.40-3.56 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.54-4.71 (m, 3H), 6.70-7.07 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.39-7.52 (m, 1H), 7.58 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.89 (td, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (t, J=4.8 Hz, 1H)。

15 実施例 23 (2) : N- ({ 2- [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリニル} メチル) -N- [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] ニコチンアミド (化合物 23-2)

性状 : 油状物

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

20 NMR (DMSO-d₆) : δ 0.82 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.25-1.45 (m, 6H), 1.45-1.61 (m, 2H), 2.18-2.46 (m, 8H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.67-2.86 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.27-4.38 (m, 1H), 4.39-4.45 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.51-4.59 (m, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 6.69-7.22 (m, 5H), 7.42 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.71-8.06 (m, 1H), 8.52-8.82 (m, 2H)。

実施例 24 : メチル 4- [(5-ヒドロキシペンチル) オキシ] ベンゾエート (化合物 24)

25 p-ヒドロキシ安息香酸メチル (3.38 g)、1, 5-ペンタンジオール (2.30 g) およびトリフェニルホスフィン (5.96 g) のテトラヒドロフラン (100 m

L) 溶液に、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシラート (2.2 Nトルエン溶液、10 mL) をゆっくり加えた。反応混合物を氷冷下16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル溶液 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) で洗浄した。反応混合物を濃縮後、シリカゲルクロマト
5 グラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 64:36→45:55) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.58 g) を得た。

TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.47-1.73 (m, 4H), 1.76-1.92 (m, 2H), 3.69 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.02 (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 2H)。
10

実施例 25: メチル 4-({5-[(メチルスルホニル) オキシ] ペンチル} オキシ) ベンゾエート (化合物 25)

化合物 24 (3.58 g) およびトリエチルアミン (2.76 mL) の酢酸エチル (50 mL) 溶液に、メタンサルホニルクロリド (0.78 mL) を氷冷下ゆっくり加えた。反応混合物を氷冷下2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。希釈液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 1:0→10:1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.70 g) を得た。
15

20 TLC: Rf 0.39 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.56-1.69 (m, 2H), 1.76-1.93 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.27 (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.98 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例 26: メチル 4-([5-(ジプロピルアミノ) ペンチル] オキシ) ベンゾエート (化合物 26)
25

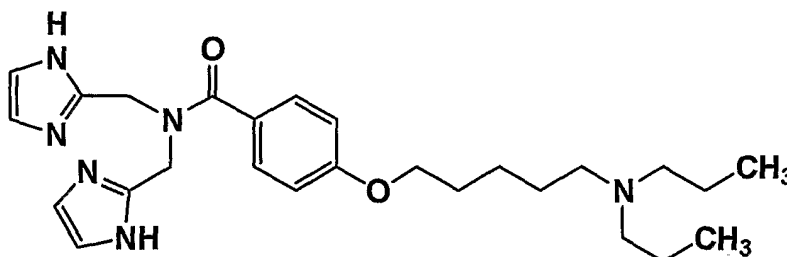
化合物 25 (3.70 g) およびジプロピルアミン (3.00 mL) のイソプロピ

ルアルコール (40 mL) 溶液を 60°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水 (40 mL) を加えた。水層を酢酸エチル (50 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 10:90 → 0:100) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.94 g) を得た。

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル:メタノール = 10:90) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.87 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.33-1.59 (m, 8H), 1.73-1.91 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 4H), 2.39-2.48 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.01 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例 27 : 4 - { [5 - (ジプロピルアミノ) ペンチル] オキシ} - N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 27)



15 実施例 5 の工程において、化合物 4 の代わりに化合物 26 を用いて、実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 10 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.66 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 16:4:1) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.31-1.57 (m, 8H), 1.69-1.87 (m, 2H), 2.28-2.49 (m, 6H), 3.96 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.65 (s, 4H), 6.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.93-7.12 (m, 4H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2H)。

実施例 28 : (5E) - 6 - [4 - (メトキシカルボニル) フェニル] - 5

ーヘキセン酸 (化合物 28)

5 ー (トリフェニルホスホニウム) ペンタン酸臭化物 (26.8 g) のトルエン (200 mL) 溶液に *t*-ブトキシカリウム (13.5 g) を加えた。反応混合物を 80°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却後、反応混合物に 4
5 ーホルミル安息香酸メチル (3.41 g) を加えた。反応混合物を 0°C で 2 時間、室温で 30 分攪拌した。反応混合物に水 (150 mL) を加えた。水層に 5 N 塩酸 (15 mL) を加え、酸性とした後、水層を酢酸エチル (100 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:
10 酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.10 g) を得た。

TLC : Rf 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:9) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.71-1.94 (m, 2H), 2.23-2.50 (m, 4H), 3.84-3.96 (m, 3H),
5.66-6.39 (m, 1H), 6.40-6.56 (m, 1H), 7.28-7.44 (m, 2H), 7.90-8.06 (m, 2H)。

15 実施例 29 : メチル 4- [(1E)-6-ヒドロキシ-1-ヘキセン-1-イル] ベンゾエート (化合物 29)

化合物 28 (3.10 g) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、氷冷下
ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (0.98N/THF, 13 mL) をゆっくり加えた。反応混合物を 0°C で 20 分攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) をゆっ
20 くり加え、さらに炭酸カリウム (3 g) を加えた。この溶液を水 (100 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (100 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 7 : 3 → 3 : 7) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.50 g) を得た。

25 TLC : Rf 0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.47-1.74 (m, 4H), 2.21-2.72 (m, 2H), 3.55-3.76 (m, 2H),

3.82-3.97 (m, 3H), 5.68-6.54 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 2H), 7.88-8.06 (m, 2H)。

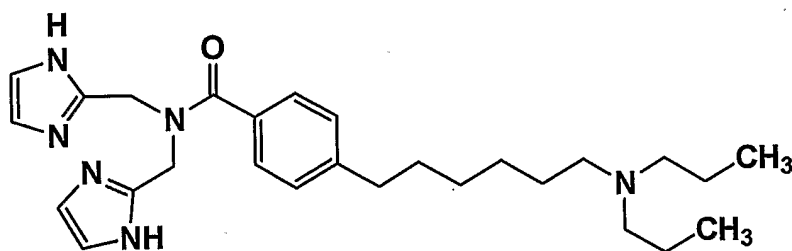
実施例 30 : メチル 4- {6- [(メチルスルホニル) オキシ] ヘキシル} ベンゾエート (化合物 30)

化合物 29 (2.50 g) のメタノール (30 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下
 5 10%パラジウム-炭素 (250 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、
 室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) で濾過し、ろ液を
 濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル =
 7 : 3 → 3 : 7) によって精製し、メチル 4- (6-ヒドロキシヘキシル)
 ベンゾエート (2.22 g) を得た。化合物 24 の代わりにメチル 4- (6-
 10 ヒドロキシヘキシル) ベンゾエートを用いて実施例 25 と同様の操作をし、
 以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.56 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ1.29-1.52 (m, 4H), 1.58-1.83 (m, 4H), 2.59-2.73 (m, 2H),
 2.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.21 (t, J=6.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 2H),
 15 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 31 : 4- [6- (ジプロピルアミノ) ヘキシル] -N, N-ビス (1
 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 31)



化合物 25 の代わりに化合物 30 を用いて、実施例 26 と同様の操作をし、
 20 メチル 4- [6- (ジプロピルアミノ) ヘキシル] ベンゾエートを得た。
 実施例 5 の工程において、化合物 4 の代わりにメチル 4- [6- (ジプロ
 ピルアミノ) ヘキシル] ベンゾエートを用いて、実施例 5 → 実施例 6 → 実施
 例 10 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：油状物

TLC：Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:1)；

NMR (CDCl₃)：δ 0.87 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.14-1.71 (m, 12H), 2.30-2.49 (m, 6H), 2.60 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.68 (m, 4H), 6.90-7.09 (m, 4H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

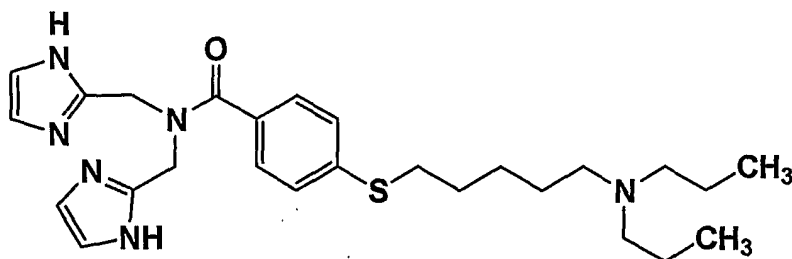
実施例 3 2：メチル 4-[(5-ブロモペンチル)チオ]ベンゾエート (化合物 3 2)

4-メルカプト安息香酸メチル (3.39 g) および 1, 5-ジブロモペンタン (9.31 g) のジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に、炭酸カリウム (3.07 g) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水 (300 mL) を加え、水層を n-ヘキサン-酢酸エチル溶液 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) (150 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:0 → 8:2) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.69 g) を得た。

TLC：Rf 0.68 (n-ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)；

NMR (CDCl₃)：δ 1.54-1.80 (m, 4H), 1.80-1.98 (m, 2H), 3.00 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.28 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 2H)。

実施例 3 3：4-{[5-(ジプロピルアミノ)ペンチル]スルファニル}-N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド (化合物 3 3)



化合物 25 の代わりに化合物 32 を用いて、実施例 26 と同様の操作をし、メチル 4- { [5- (ジプロピルアミノ) ペンチル] チオ} ベンゾエートを得た。実施例 5 の工程において、化合物 4 の代わりにメチル 4- { [5- (ジプロピルアミノ) ペンチル] チオ} ベンゾエートを用いて、実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 10 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：アモルファス

TLC : Rf 0.24 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:1) ;

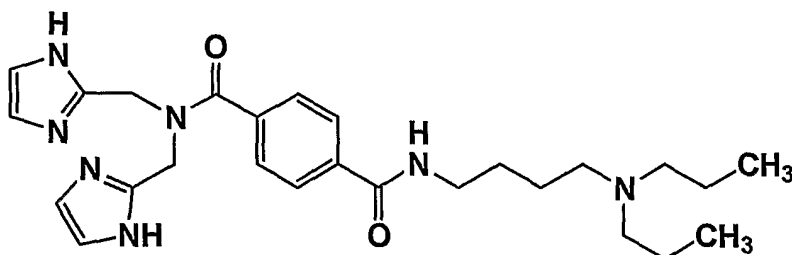
NMR (DMSO-d₆) : δ 0.81 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.25-1.46 (m, 8H), 1.49-1.67 (m, 2H), 2.19-2.45 (m, 6H), 2.97 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.56 (s, 4H), 6.79-7.13 (m, 4H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 10.97-13.23 (m, 2H)。

実施例 34 : メチル 4- { [(4-ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} ベンゾエート (化合物 34)

15 化合物 16 の代わりに 4-アミノ-1-ブタノールを用いて、1H-イミダゾール-2-カルボン酸の代わりに 4- (メトキシカルボニル) 安息香酸を用いて、実施例 17 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル)。

20 実施例 35 : N¹- [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] -N⁴, N⁴-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) テレフタルアミド (化合物 35)



実施例 25 の工程において、化合物 24 の代わりに化合物 34 を用いて、

実施例 25 → 実施例 26 と同様の操作をし、メチル 4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } カルボニル) ベンゾエートを得た。実施例 5 の工程において、化合物 4 の代わりにメチル 4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } カルボニル) ベンゾエートを用いて、実施例 5
5 → 実施例 6 → 実施例 10 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：アモルファス

TLC : Rf 0.58 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 16:4:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.34-1.54 (m, 4H), 1.54-1.74 (m,
10 4H), 2.33-2.48 (m, 4H), 2.51 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.31-3.56 (m, 2H), 4.55 (s,
2H), 4.66 (s, 2H), 6.85-7.03 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.18-7.37 (m, 1H),
7.43-7.79 (m, 4H)。

実施例 35 (1) : 4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ }
メチル) -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -N- (3-ピリ
15 ジニルメチル) ベンズアミド (化合物 35-1)

実施例 6 の工程において化合物 2 の代わりに 1- (1H-イミダゾール-
2-イル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) メタンアミンを用いて、実
施例 35 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：油状物

20 TLC : Rf 0.83 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

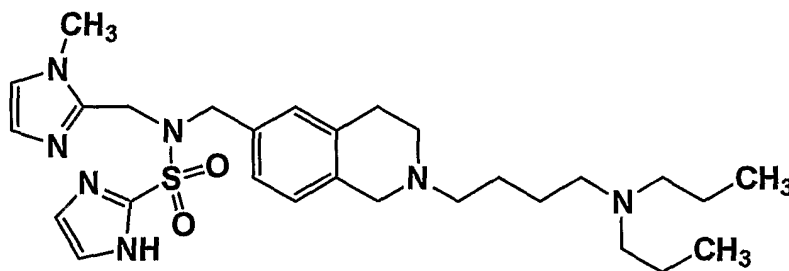
NMR (CDCl₃) : δ 0.85 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.22-1.70 (m, 8 H), 2.24-2.48 (m,
6 H), 2.54-2.66 (m, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 6.82-7.11
(m, 2 H), 7.19-7.44 (m, 5 H), 7.45-7.64 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.55 (d,
J=1.5 Hz, 1 H)。

25 実施例 36 : 1H-イミダゾール-2-スルホニルクロリド 塩酸塩 (化合物 36)

2-メルカプトイミダゾール (3.0 g) の 1 N 塩酸 (30 mL) 溶液に氷冷下塩素ガスを 1 時間吹き込んだ。反応混合物を 2 時間氷冷下攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ取した固体を氷水で洗浄し、乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.76 g) を得た。

5 NMR (DMSO- d_6) : δ 14.82 (m, 2H), 7.58 (s, 2H)。

実施例 37 : N- ({ 2 - [4 - (ジプロピルアミノ) ブチル] - 1 , 2 , 3 , 4-テトラヒドロ-6-イソキノリニル } メチル) -N- [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] -1H-イミダゾール-2-スルホンアミド (化合物 37)



10

化合物 23-a (100 mg) およびピリジン (59 mL) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に化合物 36 (74 mg) を加えた。反応混合物を室温で 30 分攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加えた。水層をジクロロメタン (30 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 0 → 10 : 1 : 0.5) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (119 mg) を得た。

15

性状 : 半固体

20 TLC : R_f 0.71 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 0.82 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.27-1.44 (m, 6H), 1.45-1.57

(m, 2H), 2.22-2.32 (m, 4H), 2.32-2.45 (m, 4H), 2.53-2.62 (m, 2H),

2.62-2.70 (m, 2H), 3.41-3.49 (m, 5H), 4.26 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.59 (s, 1H),

6.79 (s, 1H), 6.80–6.86 (m, 1H), 6.87–6.94 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.25 (s, 2H)。

実施例 37 (1) : N-[4-({[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]アミノ}メチル)ベンジル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-スルホンアミド (化合物 37-1)

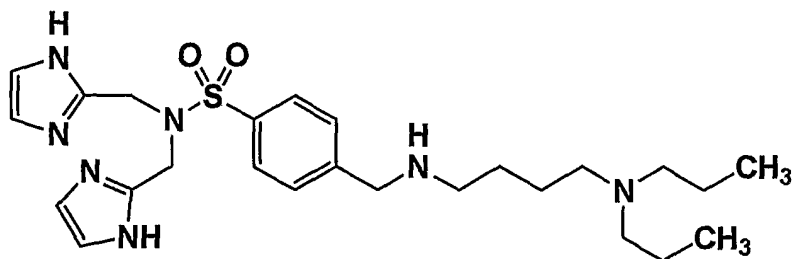
- 5 メチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボキシラート塩酸塩の代わりに4-(アミノメチル)安息香酸を用いて実施例 20→実施例 21→実施例 22→実施例 23と同様の操作をした。得られたN'-(4-
 10 - { [(シクロペンター-1, 3-ジエン-1-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N, N-ジプロピルプロパン-1, 3-ジアミンを化合物 23
 - a の代わりに用いて実施例 35と同様の操作をし、以下の物性値を有する
 標題化合物を得た。

性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ d 0.88 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.38-1.68 (m, 8H), 2.30-2.60 (m,
 6H), 2.74 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.56(m, 2H), 6.98-7.30 (m,
 8H)。

実施例 38 : 4-({[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド (化合物 38)



20

化合物 23-a の代わりに化合物 2 を用いて、化合物 36 の代わりに4-ホルミルベンゼンスルホニルクロリドを用いて、実施例 37と同様の操作をして、4-ホルミル-N, N-ビス[(1- { [2-(トリメチルシリル)

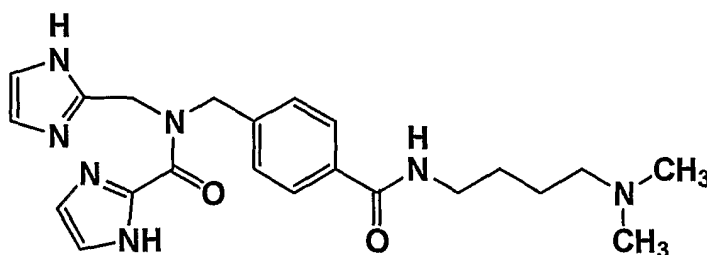
エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ベンズアミ
 ド(化合物38-a)を得た。実施例1の工程において、1-({[2-(ト
 リメチルシリル)エチルオキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-カル
 ボアルデヒドの代わりに化合物38-aを、{[4-(メチルオキシ)フェ
 5 ニル]メチル}アミンの代わりにN,N-ジプロピル-1,4-ブタンジア
 ミンを用いて、実施例1→実施例10と同様の操作をし、以下の物性値を有
 する標題化合物を得た。

性状：アモルファス

TLC：Rf 0.66 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4)；

10 NMR (DMSO-d₆)：δ 0.81 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.24-1.48 (m, 8H), 2.18-2.37
 (m, 6H), 2.42 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.49 (s, 4H), 6.68-6.91 (m, 2H),
 6.91-7.16 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2H),
 12.19-12.64 (m, 2H)。

実施例39：N-[4-({[4-(ジメチルアミノ)ブチル]アミノ}カ
 15 ルボニル)ベンジル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1
 H-イミダゾール-2-カルボキサミド(化合物39)



4-(ジエトキシメチル)ベンズアルデヒドの代わりにメチル 4-ホル
 ミルベンゾエートを用いて、実施例16→実施例17と同様の操作をして、
 20 メチル 4-({(1H-イミダゾール-2-イルカルボニル)[(1-{{[2-
 -(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イ
 ル)メチル]アミノ}メチル)ベンゾエート(化合物39-a)を得た。実
 施例5の工程において、化合物4の代わりに化合物39-aを用いて、実施

例6の工程において、化合物2の代わりにN, N-ジメチル-1, 4-ブタンアミンを用いて、実施例5→実施例6→実施例10と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：アモルファス

- 5 TLC : Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 1.32-1.64 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 2.13-2.27 (m, 2H),
 3.14-3.29 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 4.52 (s, 0.5H), 4.62 (s, 0.5H),
 5.31 (s, 0.5H), 5.60 (s, 0.5H), 6.71-6.89 (m, 1H), 6.94-7.11 (m, 1H),
 7.24-7.35 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.92-8.08
 10 (m, 2H), 8.35-8.50 (m, 1H), 8.62-8.78 (m, 1H), 10.06 (s, 1H)。

実施例39(1) : N-[4-({[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]アミノ}カルボニル)ベンジル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (化合物39-1)

- 15 N, N-ジメチル-1, 4-ブタンアミンの代わりにN, N-ジプロピル-1, 4-ブタンアミンを用いて、実施例39と同様の操作に付し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：アモルファス

- TLC : Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 0.80 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.20-1.44 (m, 6H), 1.44-1.65
 20 (m, 2H), 2.14-2.42 (m, 6H), 3.14-3.28 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.62 (s, 1H),
 5.30 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.96-7.19 (m, 2H), 7.22-7.44 (m, 3H),
 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.27-8.55 (m, 1H), 11.77-12.18 (m, 1H),
 12.90-13.27 (m, 1H)。

- 25 実施例40 : 4-ホルミル-N, N-ビス [(1- { [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル} -1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ベンズアミド (化合物40)

化合物 16 の代わりに化合物 2 を用い、1H-イミダゾール-2-カルボン酸の代わりに4-ホルミル安息香酸を用いて実施例 17 と同様の操作をし、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール = 10:1) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 10.01 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 5.51 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.59 (t, J=8.1 Hz, 2H), 3.30 (t, J=8.1 Hz, 2H), 0.94 (t, J=8.1 Hz, 2H), 0.70 (t, J=8.1 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H), -0.09 (s, 9H)。

- 10 実施例 41 : 4-ホルミル-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (実施例 41)

化合物 40 (1.7 g) に 50%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加えた。水層を 50 mL のジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、
15 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (化合物 B) (922 mg) を得た。

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 10.03 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.12-6.94 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 4.58 (s, 2H)。

- 20 実施例 42 : シス-N, N-ジプロピルシクロヘキサ-1, 4-ジアミン (化合物 42)

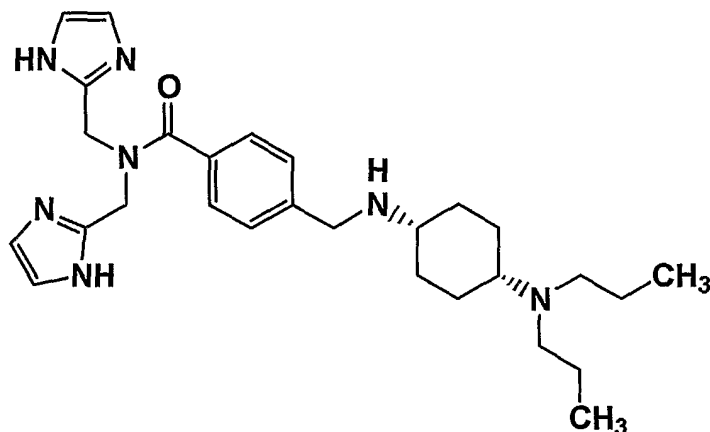
実施例 8 の工程で化合物 7 の代わりにtert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメートを用いて実施例 8 と同様に操作し、得られた化合物に 10%塩化水素-メタノール溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2
25 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣をメタノール (30 mL) に溶解した。この溶液にカーボネート樹脂 (商品名 : MP-Carbonate, Argonaut社製, 製品番

号：800267, 3 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物をろ過した後、ろ液を濃縮した。残渣を精製することなく以下の物性値を有する標題化合物 (467 mg) を得た。

TLC : Rf 0.26 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ 3.35-3.29 (m, 1 H), 2.85-2.73 (m, 1 H), 2.72-2.64 (m, 4 H), 1.95-1.56 (m, 12 H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 6 H)。

実施例 4 3 : 4 - ({ [シス-4 - (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 4 3)



10

化合物 4 1 (116 mg) と化合物 4 2 (203 mg) の 1% 酢酸-ジクロロメタン溶液 (5 mL) に無水硫酸ナトリウム (220 mg) を加えた。混合物を室温で 30 分攪拌した。反応混合物に三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (225 mg) を加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。水層をジクロロメタン:メタノール=3:1 混合物 (50 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して以下の物性値を有する標題化合物 (149 mg) を得た。

20 性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.64 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.30-1.69 (m, 10 H), 1.70-1.86 (m,
 2 H), 2.34-2.57 (m, 5 H), 2.71-2.83 (m, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.53-4.81 (m, 4
 H), 6.91-7.14 (m, 4 H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

5 実施例 4 3 (1) ~ 実施例 4 3 (11)

実施例 4 2 の実施例 8 と同様の操作を行なう工程において、tert-ブチル
 4-アミノシクロヘキシルカルバメートの代わりに相当するアルデヒドまた
 はケトンを用い、1-プロパナールの代わりに相当するカルボニル化合物を
 用いて実施例 4 2 → 実施例 4 3 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標
 10 題化合物を得た。

実施例 4 3 (1) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
 -4- [(2-プロピル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノン-7-イル)
 メチル] ベンズアミド (化合物 4 3-1)

性状 : アモルファス

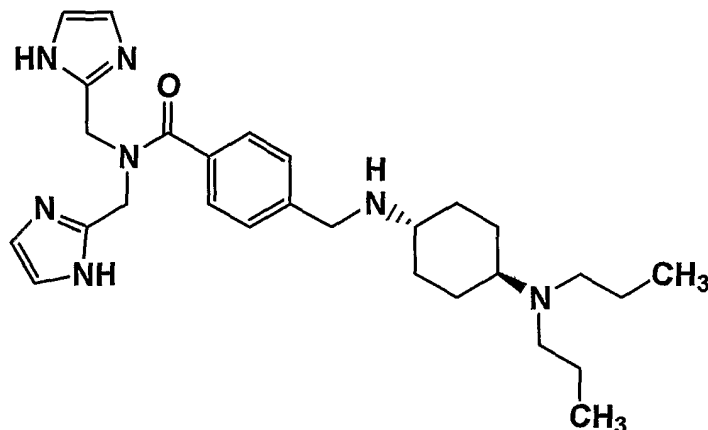
15 TLC : Rf 0.23 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 0.87 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.23-1.44 (m, 2 H), 1.72 (t, J=5.40
 Hz, 4 H), 2.19-2.45 (m, 6 H), 2.95 (s, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 4.52-4.77 (m, 4 H),
 6.89-7.17 (m, 4 H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2 H、), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

20 実施例 4 3 (2) : 4- { [4- (ジプロピルアミノ) -1-ピペリジニル]
 メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズア
 ミド (化合物 4 3-2)

性状 : アモルファス

25 TLC : Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 0.85 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.29-1.76 (m, 8 H), 1.84-2.05 (m,
 2 H), 2.33-2.54 (m, 5 H), 2.80-2.97 (m, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 4.52-4.79 (m, 4
 H), 6.91-7.15 (m, 4 H), 7.36 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 2 H)。

実施例 4 3 (3) : 4- ({ [トランス-4- (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 4 3-3)



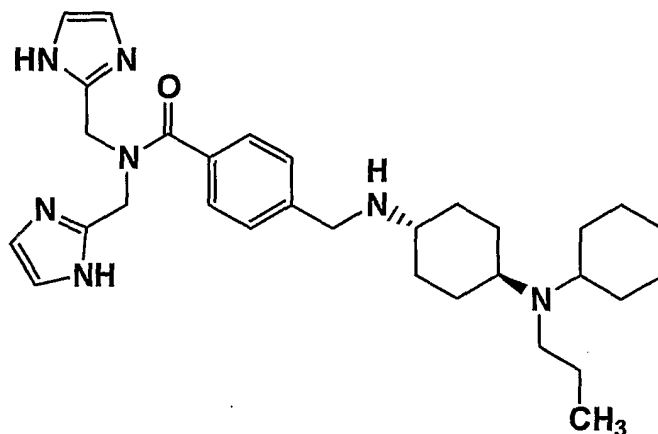
5 性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.57 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.85 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 0.98-1.33 (m, 4 H), 1.33-1.51 (m, 4 H), 1.71-1.86 (m, 2 H), 1.91-2.07 (m, 2 H), 2.28-2.56 (m, 6 H), 3.81 (s, 2 H), 4.53-4.77 (m, 4 H), 6.91-7.13 (m, 4 H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.54 (d,

10 J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 4 3 (4) : 4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル } アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 4 3-4)



性状：アモルファス

TLC：Rf 0.60 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3)；

NMR (CDCl₃)：δ 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.96-1.46 (m, 11 H), 1.51-1.65 (m, 1 H), 1.65-1.82 (m, 6 H), 1.88-2.04 (m, 2 H), 2.28-2.68 (m, 5 H), 3.81 (s, 2 H), 4.51-4.80 (m, 4 H), 6.89-7.16 (m, 4 H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 4 3 (5)：4-[(7-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノン-2-イル)メチル]-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド (化合物 4 3-5)

10 性状：アモルファス

TLC：Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3)；

NMR (CDCl₃)：δ 0.98-1.33 (m, 5 H), 1.52-1.96 (m, 9 H), 2.20-2.62 (m, 5 H), 2.99 (s, 4 H), 3.63 (s, 2 H), 4.52-4.81 (m, 4 H), 6.92-7.14 (m, 4 H), 7.29 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

15 実施例 4 3 (6)：4-({[3-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド (化合物 4 3-6)

性状：アモルファス

TLC：Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1)；

20 NMR (DMSO-D₆)：δ d 0.78 (t, J=7.5 Hz, 6 H), 1.28 (m, 7 H), 1.61 (m, 4 H), 1.94 (m, 1 H), 2.28 (m, 4 H), 2.86 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 4.58 (m, 4 H), 6.88 (m, 2 H), 7.08 (m, 2 H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=8.10 Hz, 2 H), 12.14 (m, 1 H), 12.36 (m, 1 H)。

25 実施例 4 3 (7)：4-({[3-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド (化合物 4 3-7)

性状：アモルファス

TLC：Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1)；

NMR (DMSO-D₆)： δ d 0.80 (m, 6 H), 1.32 (m, 6 H), 1.66 (m, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 2.32 (m, 6 H), 2.89 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 4.56 (m, 4 H), 6.97 (m, 4 H), 7.33 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 12.21 (m, 2 H)。

実施例 4 3 (8)：4- { [{ 3- [(ジプロピルアミノ) メチル] ベンジル } (メチル) アミノ] メチル } -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 4 3-8)

性状：アモルファス

10 TLC：Rf 0.32 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:1)；

NMR (CDCl₃)： δ 0.85 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.41-1.53 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.33-2.38 (m, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.96-7.04 (m, 4H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.8 Hz, 2H)。

15 実施例 4 3 (9)：N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- ({ [4- (1-ピロリジニル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) ベンズアミド (化合物 4 3-9)

性状：アモルファス

TLC：Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:1)；

20 NMR (CDCl₃)： δ d 1.10-2.10 (m, 12H), 2.20 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.65-2.88 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 4.55-4.80 (m, 4H), 6.98-7.12 (m, 4H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.52-7.64 (m, 2H)。

実施例 4 3 (10)：4- ({ [2- (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)

25 ベンズアミド (化合物 4 3-10)

性状：アモルファス

TLC : Rf 0.70 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.80 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.87 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.00-1.56 (m, 8 H), 1.55-1.87 (m, 4 H), 1.98-2.56 (m, 6 H), 3.65 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 4.48-4.80 (m, 4 H), 6.85-7.12 (m, 4 H), 7.33 (d,

5 J=8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 4 3 (1 1) : 4 - ({ [5 - (ジプロピルアミノ) オクタヒドロ-
2-ペンタレニル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1 H-イミダゾール
-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 4 3 - 1 1)

性状 : アモルファス

10 TLC : Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.87 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.07-1.63 (m, 8 H), 1.96-2.41 (m, 6 H), 2.44-2.63 (m, 4 H), 2.87-3.19 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 4.49-4.79 (m, 4 H), 6.86-7.15 (m, 4 H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

15 実施例 4 4 : tert-ブチル 4 - (2 - {ビス [(1 - { [2 - (トリメチル
シリル) エトキシ] メチル } - 1 H-イミダゾール-2-イル) メチル] ア
ミノ } - 2-オキソエチル) - 1-ピペリジンカルボキシラート (化合物 4
4)

アルゴン雰囲気下室温において、 [1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4
-ピペリジニル] 酢酸 (500 mg) と化合物 2 (899 mg) を無水ジメチル
20 ホルムアミド (12 mL) に溶かし、ここに 1-エチル-3- [3 - (ジメチ
ルアミノ) プロピル] カルボジイミド (590 mg) 、 1-ヒドロキシベンズ
トリアゾール (417 mg) 、 4-ジメチルアミノピリジン (377 mg) を加
えて室温で 16 時間攪拌した。市水を加えて攪拌後、酢酸エチルで 3 回抽出
25 した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後
溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して以下の物性
値を有する標題化合物 (216 mg) を得た。

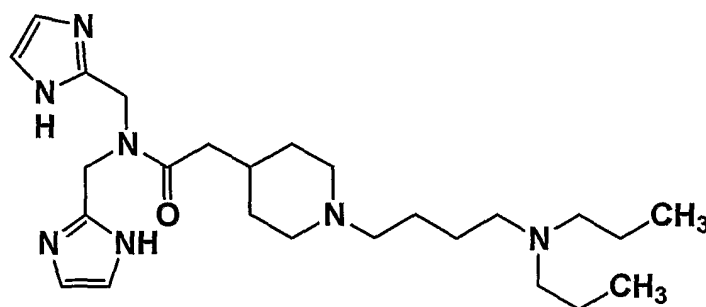
TLC : Rf 0.85 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.00–6.91 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.77 (s, 2H),
 4.68 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.46 (d, J=6.6 Hz,
 2H), 2.12 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.14 (m, 2H), 0.90 (m, 2H),
 5 0.00 (m, 18H)。

実施例 4 5 : N, N-ビス (1 H-イミダゾール-2-イルメチル) -2-(4-ピペリジニル) アセトアミド 三塩酸塩 (化合物 4 5)

実施例 4 4 で製造した化合物 (216 mg) に 4 N 塩化水素/ジオキサン (8 mL) を加え、室温で 3 時間、70 °C で 3 時間攪拌した。これを溶媒留去して
 10 残渣を精製することなく標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

実施例 4 6 : 2- {1- [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] -4-ピペリジニル} -N, N-ビス (1 H-イミダゾール-2-イルメチル) アセトアミド (化合物 4 6)



15

化合物 4 5 と 4- (ジプロピルアミノ) ブタナール (55.6 mg) を加え、
 10%酢酸-無水ジメチルホルムアミド溶液 (3 mL) をアルゴン雰囲気下
 5 分間攪拌した。反応液に三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (103 mg)
 を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10
 20 mL) を加え、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を集めて飽和食塩
 水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィーで精製して以下の物性値を示す標題化合物

(86.4 mg) を得た。

性状：油状物

TLC : Rf 0.78 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.10-1.29 (m, 2 H), 1.34-1.52 (m,
5 8 H), 1.53-1.77 (m, 3 H), 1.77-1.95 (m, 2 H), 2.19-2.51 (m, 10 H),
2.70-2.94 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 6.90-7.06 (m, 4 H)。

実施例 46 (1) ~ 実施例 46 (2)

[1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジニル] 酢酸の代わりに
相当するカルボン酸を用いて実施例 44 → 実施例 45 → 実施例 46 と同様の
10 操作をし、必要に応じて塩に置換することによって以下の本発明化合物を得
た。

実施例 46 (1) : 1 - [4 - (ジプロピルアミノ) ブチル] - N, N - ビ
ス (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 4 - ピペリジンカルボキサミ
ド 四塩酸塩 (化合物 46 - 1)

15 性状：アモルファス

TLC : Rf 0.68 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

NMR (METHANOL-D₄) : δ 1.02 (t, J=7.5 Hz, 6 H), 1.54-1.90 (m, 7 H),
1.94-2.21 (m, 5 H), 2.88-3.25 (m, 12 H), 3.50-3.74 (m, 1 H), 4.81-5.01 (m,
2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.50 (s, 2 H), 7.61 (s, 2 H)。

20 実施例 46 (2) : 3 - {1 - [4 - (ジプロピルアミノ) ブチル] - 4 -
ピペリジニル} - N, N - ビス (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) プ
ロパンアミド (化合物 46 - 2)

性状：油状物

TLC : Rf 0.78 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

25 NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (t, J=7.5 Hz, 6 H), 1.09-1.28 (m, 2 H), 1.32-1.62 (m,
11 H), 1.73-1.84 (m, 2 H), 2.17-2.48 (m, 12 H), 2.80-2.89 (m, 2 H), 4.65 (s,

2 H), 4.74 (s, 2 H), 6.92-7.03 (m, 4 H)。

実施例 4 7 : エチル 4 - ({ビス [(1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル] アミノ } カルボニルアミノ) ベンゾエート (化合物 4 7)

- 5 ブチル 4 - イソシアナートベンゾエート (250.4 mg) と化合物 2 (500 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して以下の物性値を有する標題化合物 (731.9 mg) を得た。

TLC : Rf 0.24 (n - ヘキサン : メタノール = 3:1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 7.98 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.43 (s, 4 H), 4.74 (s, 4 H), 4.30 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 1.75 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 0.98 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 0.88 (m, 4 H), -0.55 (s, 18 H)。

- 15 実施例 4 8 : 4 - ({ [ビス (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] カルボニル } アミノ) - N - [4 - (ジプロピルアミノ) ブチル] ベンズアミド (化合物 4 8)

- 20 化合物 4 7 (195 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に濃塩酸を 2 mL 加えた。反応液を 60 °C で 6 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を減圧下濃縮した。このようにして得られた化合物と N, N - ジプロピル - 1, 4 - ブタンジアミンを用いて実施例 1 7 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する標題化合物 (76.6 mg) を得た。

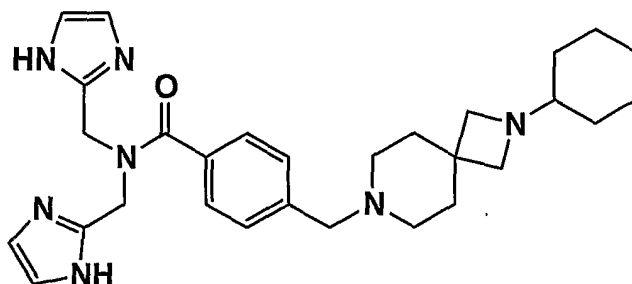
性状 : アモルファス

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

- 25 NMR (DMSO-D₆) : δ d 0.81 (t, J=7.5 Hz, 6 H), 1.22-1.60 (m, 8 H), 2.13-2.43 (m, 6 H), 3.22 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 4.59 (s, 4 H), 6.73-6.98 (m, 2 H), 6.98-7.24 (m, 2 H), 7.50 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.74 (d, J=9.0 Hz, 2 H),

8.25 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 9.57(s, 1 H), 11.99–12.39(m, 2 H)。

実施例 49 : 4- [(2-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49)



5

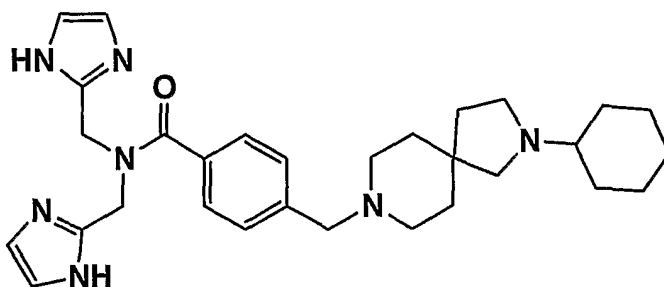
化合物 41 と 2-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナンを用いて実施例 43 と同様の操作をして、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

MS : 502 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.74 分。

10 実施例 49 (1) ~ 実施例 49 (20)

2-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナンの代わりに相当するアミン化合物を用いて実施例 49 と同様の操作を行ない、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

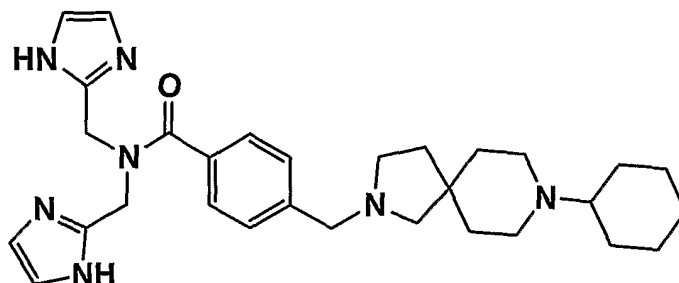
15 実施例 49 (1) : 4- [(2-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-1)



MS : 516 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.40 分。

実施例 49 (2) : 4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4.

5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-2)



MS : 516 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.41分。

5 実施例 49 (3) : 4- [(9-シクロヘキシル-2, 9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-3)

MS : 530 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.46分。

10 実施例 49 (4) : 4- [(7-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ [4.5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-4)

MS : 516 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.43分。

15 実施例 49 (5) : 4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [5.5] ウンデカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-5)

MS : 530 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.46分。

20 実施例 49 (6) : 4- [(1'-シクロヘキシルスピロ [インドール-3, 4'-ピペリジン] -1 (2H)-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-6)

MS : 564 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.80分。

実施例 49 (7) : 4- [(1'-シクロヘキシル-5-メチルスピロ [インドール-3, 4'-ピペリジン] -1 (2H)-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-7)

MS : 578 (M+H)⁺; HPLC保持時間 : 2.88分。

5 実施例 49 (8) : 4- [(1'-シクロヘキシル-5-フルオロスピロ [インドール-3, 4'-ピペリジン] -1 (2H)-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-8)

MS : 582 (M+H)⁺; HPLC保持時間 : 2.84分。

実施例 49 (9) : 4- [(5-クロロ-1'-シクロヘキシルスピロ [インドール-3, 4'-ピペリジン] -1 (2H)-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-9)

10 MS : 598 (M+H)⁺; HPLC保持時間 : 2.93分。

実施例 49 (10) : 4- [(1-シクロヘキシル-1, 2-ジヒドロ-1'H-スピロ [インドール-3, 4'-ピペリジン] -1'-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-10)

15 MS : 564 (M+H)⁺; HPLC保持時間 : 2.95分。

実施例 49 (11) : 4- { [3- (ジプロピルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1'H-スピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] -1'-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-11)

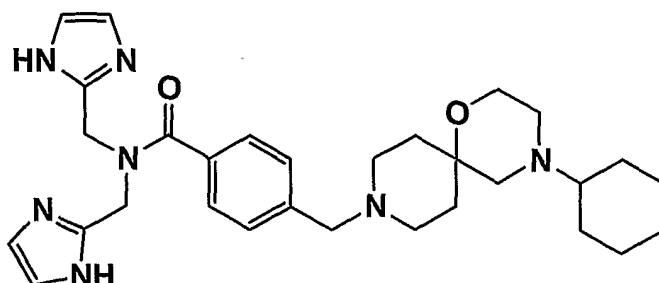
20 MS : 580 (M+H)⁺; HPLC保持時間 : 2.59分。

実施例 49 (12) : 4- [(1-シクロヘキシル-5-メチル-1, 2-ジヒドロ-1'H-スピロ [インドール-3, 4'-ピペリジン] -1'-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-12)

25 MS : 576 (M+H)⁺; HPLC保持時間 : 2.76分。

実施例 49 (13) : 4- [(4-シクロヘキシル-1-オキサ-4, 9-

ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル) メチル] -N, N-ビス (1
H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-13)



MS : 532 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.39分。

- 5 実施例 49 (14) : 4- [(9-シクロヘキシル-1-オキサー-4, 9-
ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-イル) メチル] -N, N-ビス (1
H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-14)

MS : 532 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.47分。

- 10 実施例 49 (15) : 4- [(4-シクロヘキシル-1-オキサー-4, 8-
ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1
H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-15)

MS : 532 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.41分。

- 15 実施例 49 (16) : 4- [(8-シクロヘキシル-1-オキサー-4, 8-
ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-イル) メチル] -N, N-ビス (1
H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 49-16)

MS : 532 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.41分。

- 20 実施例 49 (17) : 4- [(2-シクロヘキシル-2, 3-ジヒドロ-1
H, 1'H-スピロ [イソキノリン-4, 4'-ピペリジン] -1'-イル) メチ
ル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド
(化合物 49-17)

MS : 578 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 : 2.60分。

- 実施例 49 (18) : 4- [(1'-シクロヘキシル-1H-スピロ [イソキ
ノリン-4, 4'-ピペリジン] -2 (3H) -イル) メチル] -N, N-ビ

ス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物49-18)

MS : 578 (M+H)⁺; HPLC保持時間 : 2.54分。

5 実施例49 (19) : エチル 8-(4-{ [ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ] カルボニル} ベンジル) -2-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-カルボキシラート (化合物49-19)

MS : 588 (M+H)⁺; HPLC保持時間 : 2.57分。

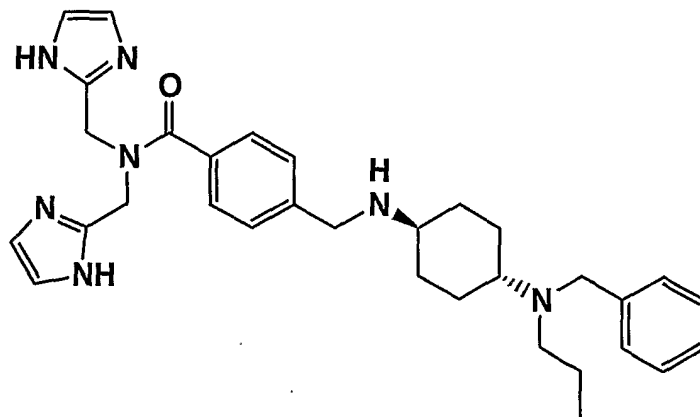
10 実施例49 (20) : 4-{ [4-(ジプロピルアミノ) -3, 4-ジヒドロ-1'H-スピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物49-20)

MS : 596 (M+H)⁺; HPLC保持時間 : 2.61分。

実施例50 (1) ~ 実施例50 (147)

15 化合物41の代わりに相当するアルデヒド、化合物42の代わりに相当するアミンを用いて実施例43と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

20 実施例50 (1) : 4-[({トランス-4-[ベンジル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド

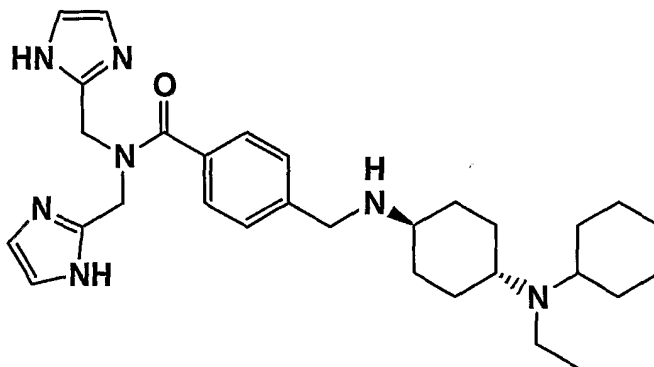


性状：アモルファス

TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.02-1.42 (m, 6H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.50-4.75 (m, 4H), 6.96-7.10 (m, 4H), 7.15-7.40 (m, 7H), 7.50-7.60 (m, 2H)。

実施例 50 (2) : 4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (エチル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-2)



10

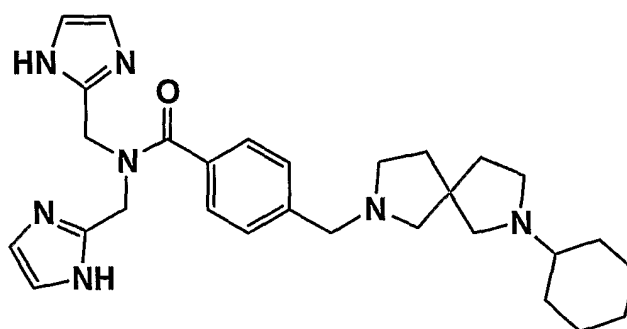
性状：アモルファス

TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 0.98-2.05 (m, 21H), 2.40 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.58-4.75 (m, 4H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

15

実施例 50 (3) : 4- [(7-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ [4.4] ノナ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-3)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.65 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.00-1.45 (m, 6 H), 1.53-2.10 (m, 8 H), 2.19-2.41 (m, 2 H),
 5 2.47-3.00 (m, 7 H), 3.53-3.68 (m, 2 H), 4.48-4.88 (m, 4 H), 6.95-7.09 (m, 4
 H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (4) : 4- [(2-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ [4.5] デカー-7-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-4)

10 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.72 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.94-1.30 (m, 4 H), 1.30-2.57 (m, 19 H), 2.56-2.91 (m, 2
 H), 3.24-3.51 (m, 2 H), 4.40-4.92 (m, 4 H), 7.01 (s, 4 H), 7.33 (d, J=8.1 Hz,
 2 H), 7.50 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

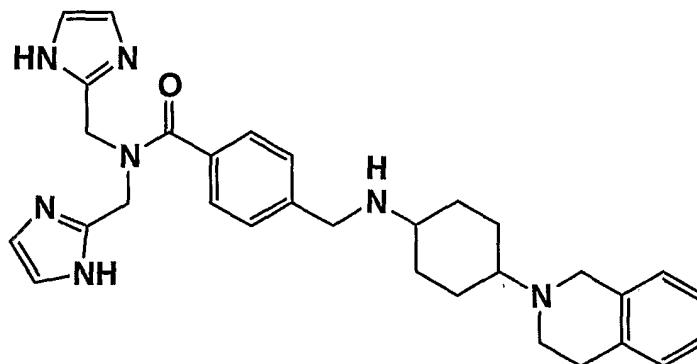
15 実施例 50 (5) : 4- ({ [4- (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1 H) -イル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イ
 ミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-5)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ d 1.44-1.92 (m, 8H), 2.48 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 5H), 3.78
 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.55-4.72 (m, 4H), 6.98-7.18 (m, 8H), 7.40 (d, J=7.8
 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 2H)。

実施例 50 (6) : 4- ({ [4- (3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -イソキノリニル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-6)



5 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.15-2.60 (m, 10H), 2.80-2.98 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.55-4.75 (m, 4H), 6.98-7.15 (m, 8H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

10 実施例 50 (7) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- [({4- [(4a S, 8a R) -オクタヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] シクロヘキシル } アミノ) メチル] ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-7)

性状 : アモルファス

15 TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 0.80-2.82 (m, 24H), 2.94 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 4.52-4.72 (m, 4H), 6.98-7.18 (m, 4H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

20 実施例 50 (8) : 4- [({4- [(4a S, 8a R) -オクタヒドロ-2 (1H) -イソキノリニル] シクロヘキシル } アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (高極性体)

(化合物 50-8)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ d 0.80-2.50 (m, 24H), 2.90 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.52-4.75 (m, 4H), 6.98-7.18 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (9) : 4- [({トランス-4- [ベンジル (シクロヘキシル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-9)

10 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.54 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 0.95-2.65 (m, 21H), 3.72 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.52-4.75 (m, 4H), 6.98-7.15 (m, 4H), 7.18-7.40 (m, 7H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

15 実施例 50 (10) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [(シス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) アミノ] メチル} ベンズアミド (化合物 50-10)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.62 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

20 NMR (DMSO-D₆) : δ d 1.26-1.47 (m, 4H), 1.53-1.75 (m, 4H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.32-2.45 (m, 4H), 2.54-2.64 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 4.47-4.68 (m, 4H), 6.76-7.00 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H), 11.95-12.24 (m, 1H), 12.25-12.56 (m, 1H)。

25 実施例 50 (11) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [(トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) アミノ] メチル} ベンズアミド (化合物 50-11)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 0.86-1.26 (m, 4 H), 1.66-1.82 (m, 2 H), 1.84-1.99 (m, 2 H), 2.04-2.18 (m, 1 H), 2.19-2.33 (m, 1 H), 2.34-2.45 (m, 4 H), 3.44-3.58
5 (m, 4 H), 3.70 (s, 2 H), 4.42-4.69 (m, 4 H), 6.76-6.98 (m, 2 H), 6.98-7.17 (m, 2 H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 11.99-12.25 (m, 1 H), 12.26-12.50 (m, 1 H)。

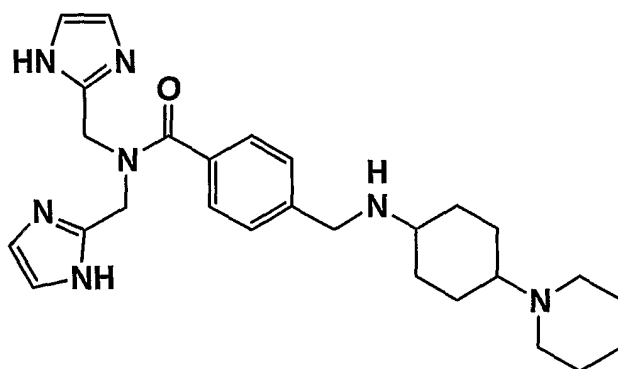
実施例 50 (12) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
-4- { [(4-ピペリジン-1-イルシクロヘキシル) アミノ] メチル }
10 ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-12)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.10-2.10 (m, 14H), 2.88-3.10 (m, 6H), 3.73 (s, 2H),
4.55-4.78 (m, 4H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.1
15 Hz, 2H)。

実施例 50 (13) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
-4- ({ [4- (1-ピペリジニル) シクロヘキシル] アミノ } メチル)
ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-13)



20 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.15 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.10-1.30 (m, 2H), 1.38-1.65 (m, 4H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.43 (m, 1H), 2.70-3.00 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 4.55-4.78 (m, 4H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

5 実施例 50 (14) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4- ({ [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-14)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.22 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ d 1.45-1.90 (m, 8H), 2.28-2.90 (m, 10H), 2.37 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.55-4.78 (m, 4H), 6.98-7.12 (m, 4H), 7.39 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J=7.8 Hz, 2H)。

実施例 50 (15) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4- ({ [4- (4-メチル-1-ピペラジニル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-15)

15 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.20-1.48 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.45-2.80 (m, 9H), 3.88 (s, 2H), 4.50-4.78 (m, 4H), 7.03 (s, 4H), 7.40 (s, 4H)。

20 実施例 50 (16)

4- ({ [4- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-16)

性状 : アモルファス

25 TLC: Rf 0.69 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.45-2.10 (m, 12H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.74 (m, 4H),

2.92 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 4.55-4.78 (m, 4H), 7.05 (s, 4H), 7.38-7.50 (m, 4H)。

実施例 50 (17) : 4- ({ [4- (4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジ
5 ニル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾ
ール-2-イルメチル) ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-17)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.23-1.42 (m, 4H), 1.82-2.20 (m, 8H), 2.42 (m, 1H), 2.60
10 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 4.52-4.76 (m, 4H), 7.04 (s, 4H),
7.35-7.48 (m, 4H)。

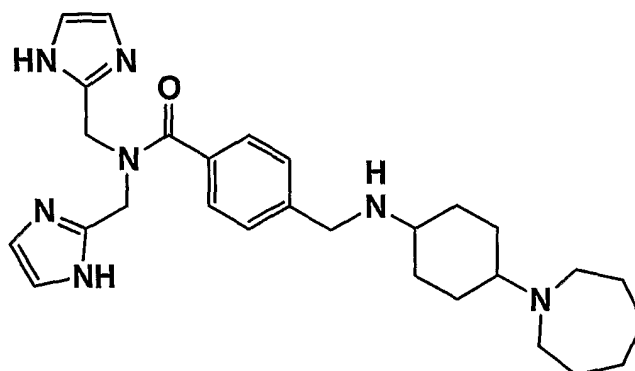
実施例 50 (18) : 4- { [(4-アゼパン-1-イルシクロヘキシル)
アミノ] メチル } -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-18)

性状 : アモルファス

15 TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.40-1.95 (m, 16H), 2.75-3.10 (m, 6H), 3.73 (s, 2H),
4.55-4.78 (m, 4H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.4
Hz, 2H)。

実施例 50 (19) : 4- ({ [4- (1-アゼパニル) シクロヘキシル]
20 アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-19)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ d 1.10-1.25 (m, 2H), 1.32-1.52 (m, 2H), 1.60-2.20 (m, 12H), 2.41 (m, 1H), 2.70-3.22 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 4.55-4.78 (m, 4H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (20) : 4- ({ [4- (ジベンジルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-20)

10 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.30-2.00 (m, 8H), 2.52 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.55-4.78 (m, 4H), 7.01 (s, 4H), 7.15-7.42 (m, 14H)。

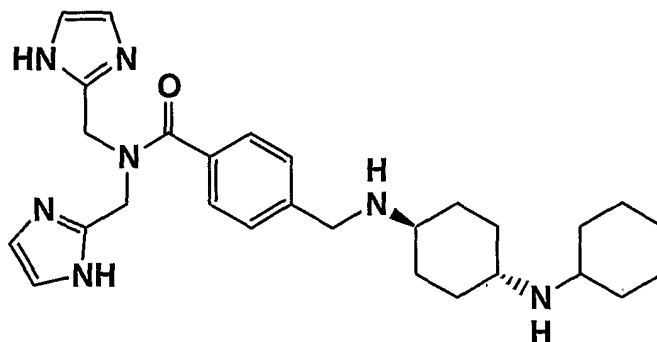
15 実施例 50 (21) : 4- ({ [4- (ジベンジルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-21)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ d 1.00-1.20 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.50-4.76 (m, 4H), 6.90-7.08 (m, 4H), 7.18-7.40 (m, 12H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (22) : 4- ({ [トランス-4- (シクロヘキシルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-22)



5 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.02-2.12 (m, 18H), 2.44 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.56-4.80 (m, 4H), 6.95-7.10 (m, 4H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

10 実施例 50 (23) : 3- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-23)

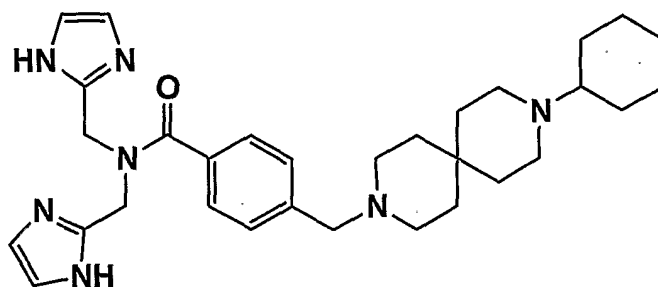
性状 : 油状物

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 0.85 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.39-1.49 (m, 8H), 2.33-2.43 (m, 6H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.51 (br-s, 2H), 4.73 (br-s, 2H), 7.05 (br, 4H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.62 (s, 1H)。

実施例 50 (24) : 4- [(9-シクロヘキシル-3, 9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカー-3-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-24)

20

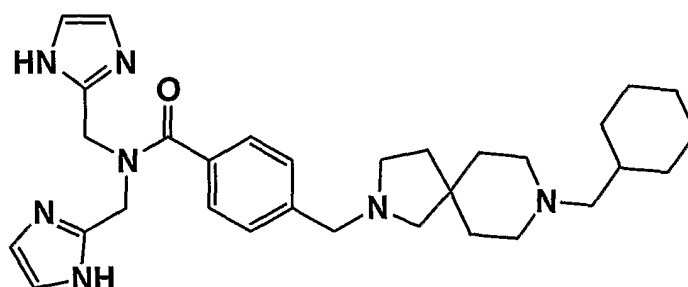


性状：アモルファス

TLC: Rf 0.37 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.97-1.34 (m, 5 H), 1.37-1.69 (m, 9 H), 1.71-1.98 (m, 4 H),
 5 2.24-2.42 (m, 5 H), 2.45-2.64 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 4.53-4.85 (m, 4 H),
 6.86-7.13 (m, 4 H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (25) : 4 - { [8 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 8 - ジ
 アザスピロ [4. 5] デカー 2 - イル] メチル} - N, N - ビス (1 H - イ
 ミダゾール - 2 - イルメチル) ベンズアミド (化合物 50 - 25)



10

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.73 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.78-0.92 (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.40-1.79 (m, 12H),
 2.07 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.22-2.36 (m, 6H), 2.54 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.58 (s,
 15 2H), 4.59-4.68 (m, 4H), 6.95-7.10 (m, 4H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d,
 J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (26) : 4 - [(8 - ベンジル - 2, 8 - ジアザスピロ [4.
 5] デカー 2 - イル) メチル] - N, N - ビス (1 H - イミダゾール - 2 -
 イルメチル) ベンズアミド (化合物 50 - 26)

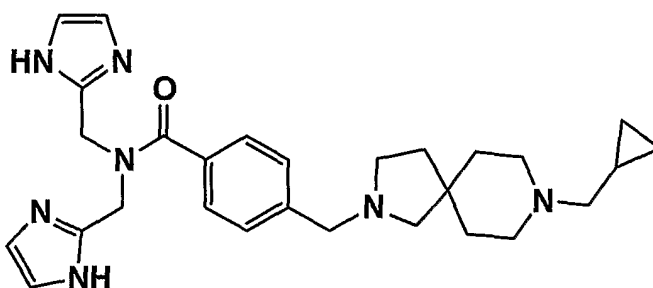
性状：アモルファス

TLC: Rf 0.73 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.53-1.64 (m, 6H), 2.27-2.41 (m, 6H), 2.55 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.60-4.68 (m, 4H), 6.96-7.08 (m, 4H),

5 7.20-7.32 (m, 5H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (27) : 4- { [8- (シクロプロピルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-27)



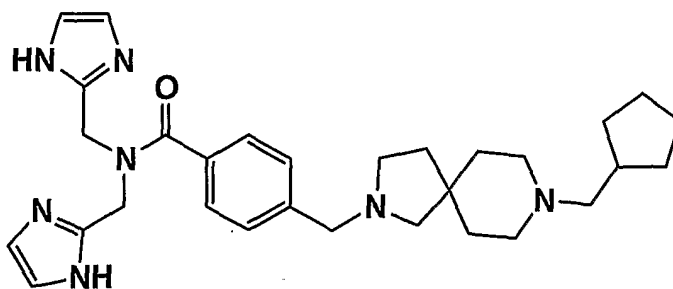
10 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.06-0.14 (m, 2H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 6H), 2.23 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.34-2.54 (m, 4H), 2.56 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.58-4.65 (m, 4H), 6.94-7.10 (m, 4H),

15 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (28) : 4- { [8- (シクロペンチルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-28)

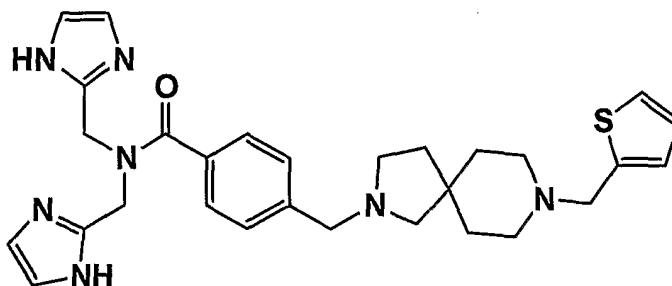


性状：アモルファス

TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.09-1.22 (m, 2H), 1.44-1.65 (m, 9H), 1.68-1.80 (m, 2H),
 1.98-2.10 (m, 2H), 2.23 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.28-2.40 (m, 6H), 2.55 (t, J=6.9
 5 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.58-4.65 (m, 4H), 6.94-7.10 (m, 4H), 7.38 (d, J=8.4
 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (29) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
 -4- { [8-(2-チエニルメチル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5]
 デカ-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-29)



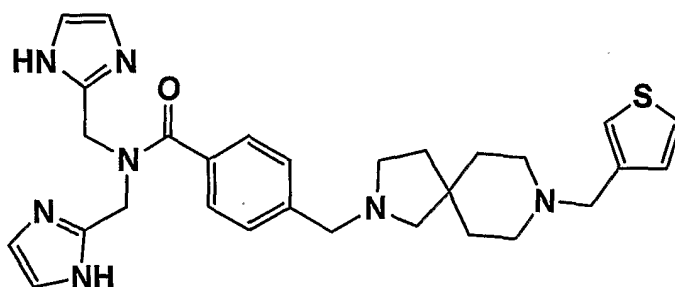
10

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.53-1.65 (m, 6H), 2.32-2.47 (m, 6H), 2.55 (t, J=6.9 Hz,
 2H), 3.58 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.58-4.65 (m, 4H), 6.88 (d, J=3.0 Hz, 1H),
 15 6.93 (dd, J=4.5, 3.0 Hz, 1H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.20 (d, J=4.5 Hz, 1H),
 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (30) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
 -4- { [8-(3-チエニルメチル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5]
 デカ-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-30)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.53-1.65 (m, 6H), 2.28-2.42 (m, 6H), 2.55 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.58-4.65 (m, 4H), 6.96-7.14 (m, 6H), 7.25 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (31) : 4- ({ [4- (3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-31)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.50-1.75 (m, 4H), 1.82-2.10 (m, 6H), 2.71 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.24 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 4.58-4.80 (m, 4H), 6.53 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.99-7.12 (m, 5H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (32) : 4- ({ [4- (3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -キノリニル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-32)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.22-2.20 (m, 10H), 2.55 (m, 1H), 2.71 (t, J=6.0 Hz, 2H),

3.15 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.55-4.78 (m, 4H), 6.54 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.00-7.12 (m, 5H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 2H)。

実施例 50 (33) : 4- ({ 8- [4- (ジエチルアミノ) ベンジル] -
5 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル } メチル) -N, N-ビス
(1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-33)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 1.14 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.51-1.64 (m, 6H), 2.25-2.42 (m,
6H), 2.53 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.28-3.38 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 4.60-4.67 (m,
4H), 6.61 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.94-7.08 (m, 4H), 7.12(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.36
(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

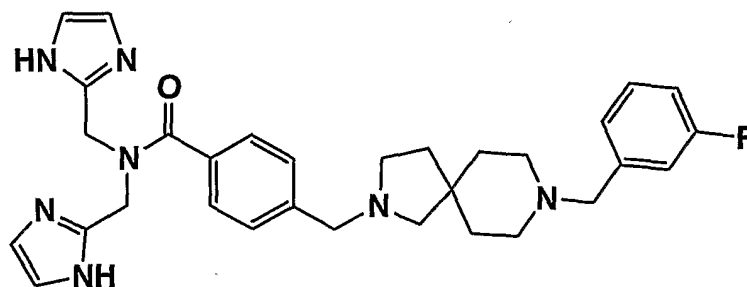
実施例 50 (34) : 4- { [8- (2-フルオロベンジル) - 2, 8-ジ
アザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル } -N, N-ビス (1H-イ
15 ミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-34)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 1.56-1.64 (m, 6H), 2.32-2.44 (m, 6H), 2.54 (t, J=6.9 Hz,
2H), 3.54 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.60-4.68 (m, 4H), 6.97-7.13 (m, 6H), 7.25
(m, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (35) : 4- { [8- (3-フルオロベンジル) - 2, 8-ジ
アザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル } -N, N-ビス (1H-イ
ミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-35)

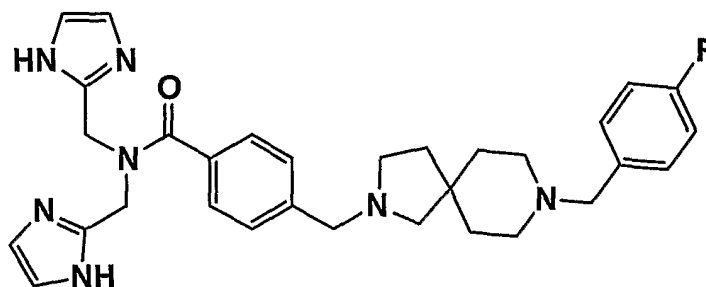


性状：アモルファス

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.50-1.66 (m, 6H), 2.24-2.41 (m, 6H), 2.56 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.60-4.68 (m, 4H), 6.90 (m, 1H), 6.95-7.09 (m, 6H), 7.23 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (36) : 4- { [8- (4-フルオロベンジル) - 2, 8-ジ
アザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イ
ミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-36)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.52-1.62 (m, 6H), 2.24-2.41 (m, 6H), 2.55 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.60-4.68 (m, 4H), 6.93-7.09 (m, 6H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

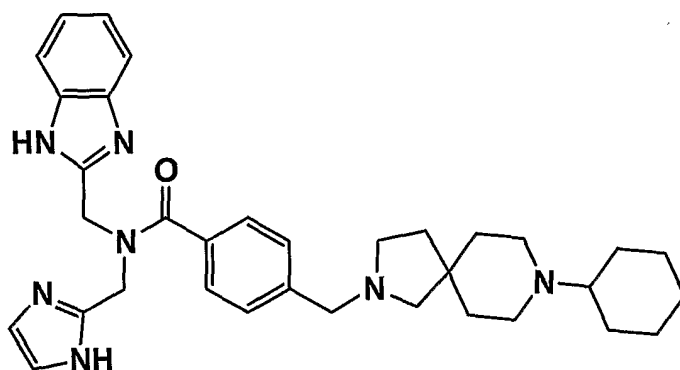
実施例 50 (37) : 4- [({トランス-4- [アセチル (シクロヘキシ
ル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イ
ミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-37)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.05-2.62 (m, 19H), 2.06 (s, 3H), 3.00 (brs, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 4.50-4.80 (m, 4H), 6.95-7.12 (m, 4H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 2H)。

- 5 実施例 50 (38) : N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-4-[(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)メチル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド (化合物 50-38)

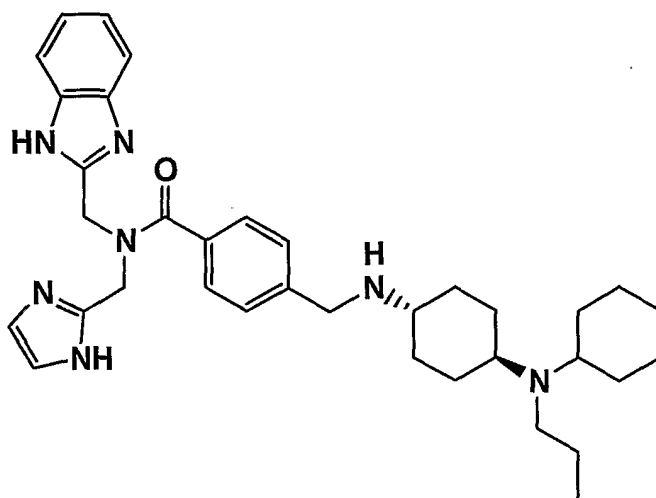


- 10 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.34 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.12-1.26 (m, 5 H), 1.53-1.65 (m, 7 H), 1.74-1.89 (m, 4 H), 2.23-2.33 (m, 3 H), 2.44-2.57 (m, 6 H), 3.55 (s, 2 H), 4.67-4.81 (m, 2 H), 4.83-4.91 (m, 2 H), 6.99-7.08 (m, 2 H), 7.23-7.37 (m, 4 H), 7.49-7.64 (m, 4 H)。

- 15 実施例 50 (39) : N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-4-[(トランス-4-[シクロヘキシル(プロピル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ)メチル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド (化合物 50-39)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.38 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.76-0.88 (m, 3 H), 1.09-1.15 (m, 2 H), 1.17-1.27 (m, 5 H),
 5 1.29-1.41 (m, 4 H), 1.56-1.63 (m, 1 H), 1.67-1.80 (m, 6 H), 1.90-2.03 (m, 2
 H), 2.34-2.47 (m, 3 H), 2.50-2.63 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 4.62-4.69 (m, 1 H),
 4.72-4.79 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 6.97-7.11 (m, 2 H), 7.22-7.35 (m, 4 H),
 7.49-7.65 (m, 4 H)。

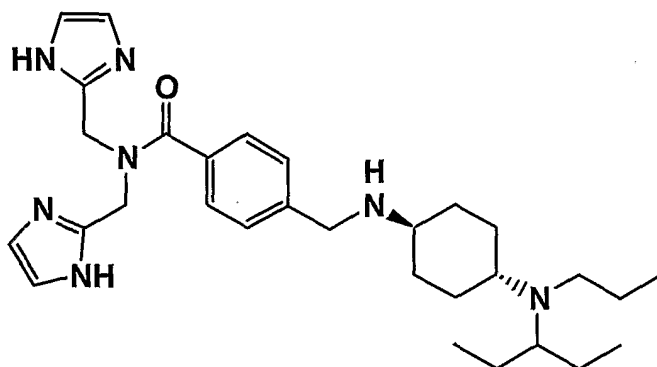
実施例 50 (40) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
 10 -4- [({トランス-4- [(3-メトキシプロピル) (プロピル) アミ
 ノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] ベンズアミド (化合物 50-40)

性状：油状物

TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.84 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.08-2.02 (m, 12H), 2.33-2.50 (m,
 15 6H), 3.31 (s, 3H), 3.39 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.56 (br-s, 2H), 4.60
 (br-s, 2H), 7.01 (br-s, 2H), 7.08 (br-s, 2H), 7.37 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.29 (d,
 J=7.5 Hz, 2H)。

実施例 50 (41) : 4- [({トランス-4- [(1-エチルプロピル)
 (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1
 20 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-41)

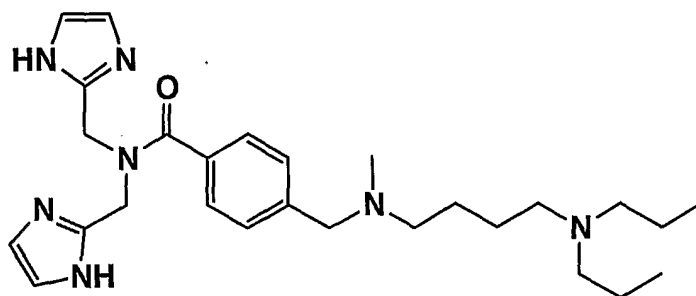


性状：油状物

TLC: Rf 0.69 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.82 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.10-2.02
 5 (m, 14H), 2.17-2.49 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 4.59 (br-s, 2H), 4.63 (br-s, 2H),
 7.02 (br-s, 2H), 7.08 (br-s, 2H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.1 Hz,
 2H)。

実施例 50 (42) : 4- { [[4- (ジプロピルアミノ) ブチル] (メチ
 ル) アミノ] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチ
 10 ル) ベンズアミド (化合物 50-42)



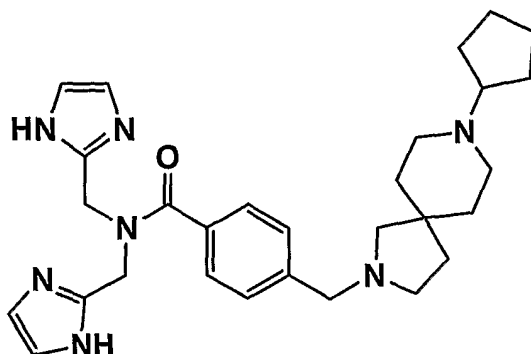
性状：油状物

TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.41-1.50 (m, 8H), 2.16 (s, 3H),
 15 2.33-2.44 (m, 8H), 3.47 (s, 2H), 4.61 (br-s, 2H), 4.65 (br-s, 2H), 7.02 (br-s,
 2H), 7.07 (br-s, 2H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (43) : 4- [(8-シクロペンチル-2, 8-ジアザスピロ
 [4.5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール

ー 2 ーイルメチル) ベンズアミド (化合物 50-43)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.39 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 1.24-1.74 (m, 12 H), 1.75-1.94 (m, 2 H), 2.19-2.49 (m, 7 H), 2.54 (t, J=6.95 Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 4.54-4.81 (m, 4 H), 6.88-7.13 (m, 4 H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

- 実施例 50 (44) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
ー 4 ー { [8- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -2, 8-ジア
10 ザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-
44)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.33 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 1.44-1.67 (m, 8 H), 1.67-1.81 (m, 2 H), 2.24-2.63 (m, 9 H),
3.25-3.43 (m, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.92-4.08 (m, 2 H), 4.53-4.77 (m, 4 H),
6.91-7.13 (m, 4 H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

- 実施例 50 (45) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
ー 4 ー { [8- (ピリジン-2-イルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4.
5] デカー-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-45)

- 20 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.54-1.65 (m, 6H), 2.32-2.48 (m, 6H), 2.55 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.60-4.72 (m, 4H), 6.94-7.09 (m, 4H), 7.14 (dd, J=4.8, 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.63 (dt, J=1.8, 7.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.8 Hz, 1H)。

- 5 実施例 50 (46) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (ピリジン-3-イルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-46)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 1.50-1.64 (m, 6H), 2.24-2.41 (m, 6H), 2.56 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.61-4.72 (m, 4H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.23 (dd, J=4.8, 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.65 (dt, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=1.8, 4.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.8 Hz, 1H)。

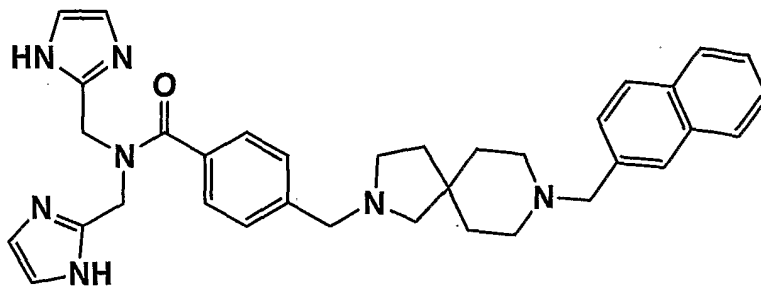
- 15 実施例 50 (47) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-47)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

- 20 NMR (CDCl₃) : δ 1.55-1.68 (m, 6H), 2.24-2.42 (m, 6H), 2.56 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.60-4.72 (m, 4H), 6.97-7.08 (m, 4H), 7.23 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.50 (d, J=6.0 Hz, 2H)。

- 25 実施例 50 (48) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (2-ナフチルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-48)

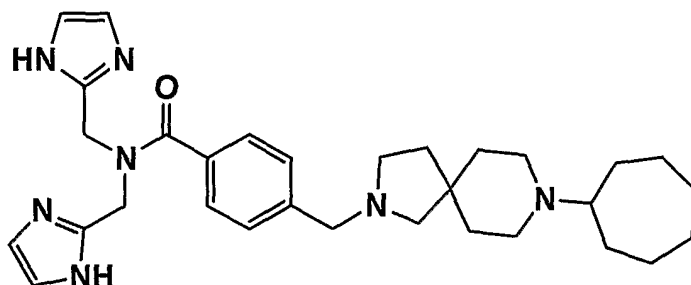


性状：アモルファス

TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.56-1.65 (m, 6H), 2.32-2.48 (m, 6H), 2.58 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.60-4.70 (m, 4H), 6.97-7.08 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.74-7.82 (m, 3H)。

実施例 50 (49) : 4- [(8-シクロヘプチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-49)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.32 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.27-1.86 (m, 18 H), 2.23-2.63 (m, 9 H), 3.57 (s, 2 H), 4.51-4.75 (m, 4 H), 6.90-7.11 (m, 4 H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (50) : 4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (メチル) アミノ] シクロヘキシル } アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-50)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.00-2.06 (m, 18H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (m, 1H),

2.55-2.75 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.52-4.75 (m, 4H), 6.95-7.10 (m, 4H), 7.35

5 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (51) : 4- [({トランス-4- [ベンジル (メチル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-51)

性状：アモルファス

10 TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.15-1.50 (m, 4H), 1.90-2.18 (m, 4H), 2.21 (s, 3H),

2.45-2.62 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.50-4.78 (m, 4H), 6.98-7.12

(m, 5H), 7.20-7.40 (m, 4H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

15 実施例 50 (52) : 4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (メチル スルホニル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-52)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.22 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.00-2.12 (m, 18H), 2.49 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.10-3.42

20 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.58-4.75 (m, 4H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.1

Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (53) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [7- (2-フェニルエチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-53)

25 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.51 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.28-1.81 (m, 6 H), 2.24 (d, J=9.3 Hz, 2 H), 2.28-2.68 (m, 8 H), 2.70-2.85 (m, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 4.53-4.75 (m, 4 H), 6.90-7.11 (m, 4 H), 7.13-7.31 (m, 5 H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

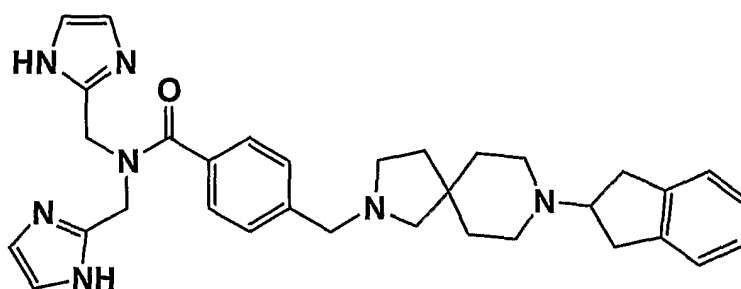
実施例 50 (54) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
5 -4- { [7- (2-ピペリジシン-1-イルエチル) -2, 7-ジアザスピ
ロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-54)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.24 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.15-1.77 (m, 12 H), 2.06-2.76 (m, 16 H), 3.58 (q, J=13.2
10 Hz, 2 H), 4.47-4.82 (m, 4 H), 6.87-7.14 (m, 4 H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2 H),
7.58 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (55) : 4- { [8- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-
2-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -
N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合
15 物 50-55)



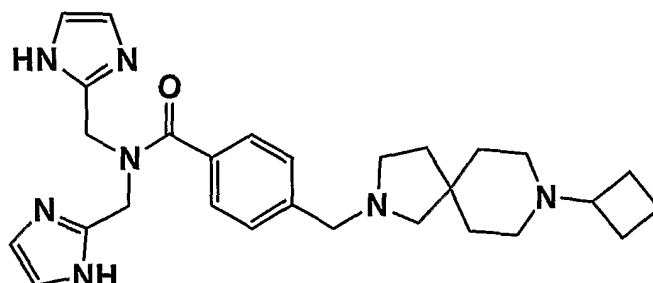
性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.37 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.58-1.71 (m, 6 H), 2.35-2.39 (m, 3 H), 2.42-2.51 (m, 3 H),
20 2.53-2.59 (m, 2 H), 2.84-2.98 (m, 2 H), 3.01-3.17 (m, 3 H), 3.59 (s, 2 H),
4.61-4.74 (m, 4 H), 6.94-7.07 (m, 4 H), 7.09-7.19 (m, 4 H), 7.30-7.41 (m, 2
H), 7.51-7.62 (m, 2 H)。

実施例 50 (56) : 4- [(8-シクロブチル-2, 8-ジアザスピロ [4.

5] デカー-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-56)



性状：アモルファス

5 TLC: Rf 0.45 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.56-1.71 (m, 8 H), 1.85-1.93 (m, 2 H), 1.95-2.05 (m, 3 H), 2.19-2.35 (m, 5 H), 2.52-2.59 (m, 2 H), 2.62-2.69 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 4.59-4.72 (m, 4 H), 6.95-7.10 (m, 4 H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 7.56-7.64 (m, 2 H)。

10 実施例50 (57) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (1-プロピルピペリジン-4-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物50-57)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.21 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 0.83-0.96 (m, 3 H), 1.50-1.65 (m, 10 H), 1.71-1.82 (m, 2 H), 1.85-1.96 (m, 2 H), 2.22-2.37 (m, 5 H), 2.42-2.58 (m, 6 H), 2.93-3.06 (m, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 4.58-4.72 (m, 4 H), 6.95-7.10 (m, 4 H), 7.30-7.42 (m, 2 H), 7.55-7.68 (m, 2 H)。

実施例50 (58) : 4- { [8- (2-アダマンチル) -2, 8-ジアザ

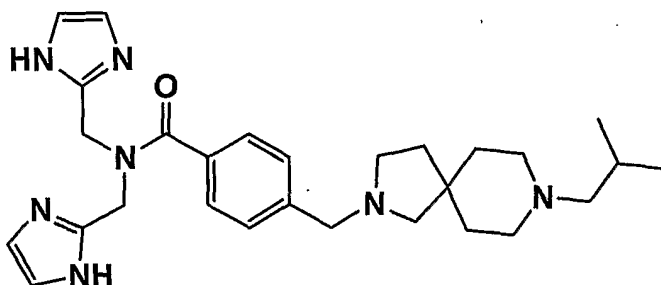
20 スピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-58)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.50 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.32-1.43 (m, 2 H), 1.55-1.70 (m, 10 H), 1.74-1.87 (m, 4 H), 1.98-2.11 (m, 6 H), 2.27-2.43 (m, 5 H), 2.51-2.65 (m, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 4.59-4.73 (m, 4 H), 6.94-7.08 (m, 4 H), 7.30-7.41 (m, 2 H), 7.55-7.66 (m, 2 H)。

- 5 実施例 50 (59) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4-[(8-イソブチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] ベンズアミド (化合物 50-59)



性状 : アモルファス

- 10 TLC: Rf 0.48 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;
NMR (CDCl₃) : δ 0.80-0.94 (m, 6 H), 1.51-1.65 (m, 6 H), 1.68-1.83 (m, 1 H), 1.97-2.11 (m, 2 H), 2.22-2.37 (m, 6 H), 2.47-2.61 (m, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 4.57-4.72 (m, 4 H), 6.95-7.10 (m, 4 H), 7.30-7.45 (m, 2 H), 7.51-7.66 (m, 2 H)。

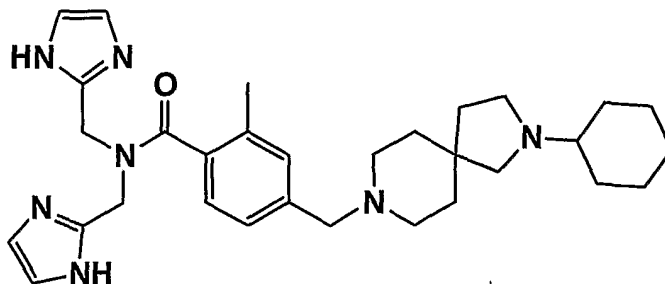
- 15 実施例 50 (60) : 4-(2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イルメチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -2-メチルベンズアミド (化合物 50-60)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

- 20 NMR (DMSO-D₆) : δ 1.36-1.51 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.21-2.34 (m, 4 H), 2.51-2.56 (m, 2 H), 2.77 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.16 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 6.79-7.02 (m, 4 H), 7.02-7.08 (m, 1 H), 7.08-7.19 (m, 2 H), 11.47-13.11(m, 2 H)。

実施例 50 (61) : 4-[(2-シクロヘキシル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)メチル]-N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-2-メチルベンズアミド (化合物 50-61)



5 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.04-1.28 (m, 6H), 1.36-1.56 (m, 8H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.17-2.31 (m, 4H), 2.31-2.39 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.64-7.00

10 (m, 4H), 7.00-7.07 (m, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 12.05-12.42 (m, 2H)。

実施例 50 (62) : 4-{ [(3-アゼパン-1-イル-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド (化合物 50-62)

性状：アモルファス

15 TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (s, 6H), 1.48-1.62 (m, 8H), 2.36 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.67-2.70 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 4.61 (br-s, 2H), 4.66 (br-s, 2H), 7.00 (br-s, 2H), 7.07 (br-s, 2H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

20 実施例 50 (63) : N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-[({トランス-4-[メチル(プロピル)アミノ]シクロヘキシル)アミノ]メチル]ベンズアミド (化合物 50-63)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.87 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.07-1.33 (m, 4H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.59 (br-s, 2H), 4.65 (br-s, 2H), 6.99 (br-s, 2H), 7.06 (br-s, 2H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

- 5 実施例 50 (64) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- [({ トランス-4- [プロピル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] シクロヘキシル } アミノ) メチル] ベンズアミド (化合物 50-64)

性状 : アモルファス

- 10 TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.06-1.18 (m, 2H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.58-1.73 (m, 6H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.35 (dt, J=11.0, 3.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 4.59 (br-s, 2H), 4.64 (br-s, 2H), 6.99 (br-s, 2H), 7.06 (br-s, 2H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

15 実施例 50 (65) : 4- ({ [トランス-4- (ベンジルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-65)

性状 : アモルファス

- 20 TLC: Rf 0.54 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 1.13-1.20 (m, 4H), 1.97-2.02 (m, 4H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.57 (br-s, 2H), 4.62 (br-s, 2H), 7.00 (br-s, 2H), 7.06 (br-s, 2H), 7.24-7.32 (m, 5H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

- 25 実施例 50 (66) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- ({ [トランス-4- (プロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ })

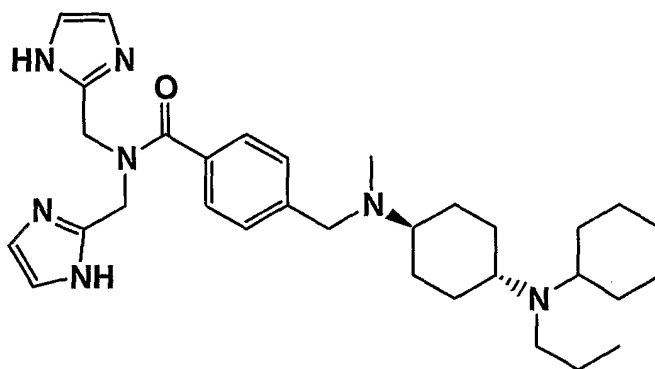
メチル) ベンズアミド (化合物 50-66)

性状 : 油状物

TLC: Rf 0.27 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.04-1.23 (m, 4H), 1.45-1.96 (m,
5 6H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.58 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.55 (br-s, 2H),
4.59 (br-s, 2H), 7.01 (br-s, 2H), 7.08 (br-s, 2H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H),
7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (67) : 4- { [{トランス-4- [シクロヘキシル (プロピ
ル) アミノ] シクロヘキシル} (メチル) アミノ] メチル} -N, N-ビス
10 (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-67)



性状 : 油状物

TLC: Rf 0.65 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.07-2.51 (m, 25H), 2.26 (s, 3H),
15 3.55 (s, 2H), 4.63 (br-s, 2H), 4.65 (br-s, 2H), 6.98 (br-s, 2H), 7.06 (br-s,
2H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (68) : 4- [(ベンジル {トランス-4- [シクロヘキシル
(プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1
H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-68)

20 性状 : 油状物

TLC: Rf 0.83 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.22-2.60 (m, 25H), 3.60 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.59 (br-s, 4H), 7.01 (br-s, 2H), 7.09 (br-s, 2H), 7.18-7.35 (m, 5H), 7.42 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (69) : 4- ({ [トランス-4- (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -2-メチルベンズアミド (化合物 50-69)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 0.79 (t, J=7.50 Hz, 6 H), 0.90-1.06 (m, 2 H),
10 1.07-1.23 (m, 2 H), 1.23-1.39 (m, 4 H), 1.56-1.72 (m, 2 H), 1.83-1.98 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17-2.42 (m, 6 H), 3.63 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 6.72-7.05 (m, 4H), 7.05-7.20 (m, 3H), 11.97-12.55 (m, 2 H)。

実施例 50 (70) : 4- [(2-tert-ブチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-70)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.07 (s, 9H), 1.52-1.66 (m, 6H), 2.24-2.44 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.71 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.58-4.66 (m, 4H), 6.98-7.10 (m,
20 4H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (71) : 4- ({ [4- (tert-ブチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-71)

性状 : アモルファス

25 TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.12 (s, 9H), 1.48-1.75 (m, 8H), 2.62-2.78 (m, 2H), 3.76

(s, 2H), 4.50-4.75 (m, 4H), 6.95-7.12 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (72) : 4 - ({ [4 - (tert-ブチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)

5 ベンズアミド (化合物 50-72)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.12 (s, 9H), 1.10-1.30 (m, 4H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.50-4.72 (m, 4H), 6.90-7.12 (m, 4H),

10 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (73) : 4 - [({ トランス-4 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] シクロヘキシル } アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-73)

性状 : アモルファス

15 TLC: Rf 0.67 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 0.80-2.04 (m, 19H), 2.38-2.54 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.50-4.68 (m, 4H), 6.92-7.12 (m, 4H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

20 実施例 50 (74) : 4 - { [(4-アニリノシクロヘキシル) アミノ] メチル } -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-74)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

25 NMR (CDCl₃) : δ d 1.50-1.85 (m, 8H), 2.70 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 4.50-4.68 (m, 4H), 6.59 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.66 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.15 (dd, J=8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H),

7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (75) : 4- { [(4-アニリノシクロヘキシル) アミノ] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-75)

5 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.45 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ d 1.04-1.38 (m, 4H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.46-4.70 (m, 4H), 6.58 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.66 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.15 (dd, J=8.4, 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (76) : 4- { [8- (2-シクロヘキシルエチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-76)

性状 : アモルファス

15 TLC: Rf 0.28 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.83-0.97 (m, 2 H), 1.13-1.27 (m, 4 H), 1.36-1.45 (m, 2 H), 1.58-1.72 (m, 10 H), 2.32-2.48 (m, 9 H), 2.52-2.61 (m, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 4.58-4.70 (m, 4 H), 6.98-7.12 (m, 4 H), 7.32-7.43 (m, 2 H), 7.62-7.74 (m, 2 H)。

20 実施例 50 (77) : 4- { [8- (3-シクロヘキシルプロピル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-77)

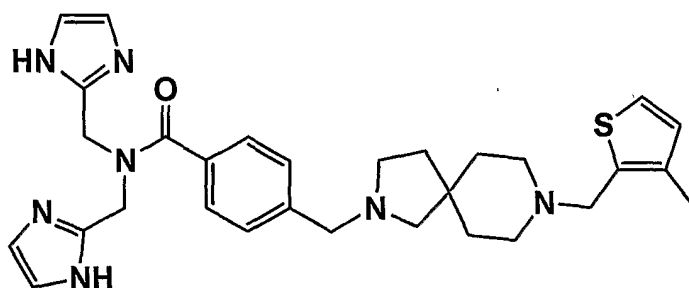
性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.28 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

25 NMR (CDCl₃) : δ 0.78-0.92 (m, 2 H), 1.10-1.26 (m, 6 H), 1.53-1.57 (m, 2 H), 1.59-1.71 (m, 11 H), 2.31-2.41 (m, 6 H), 2.44-2.52 (m, 2 H), 2.55-2.60 (m,

2 H), 3.59 (s, 2 H), 4.56-4.68 (m, 4 H), 6.98-7.12 (m, 4 H), 7.33-7.42 (m, 2 H), 7.63-7.73 (m, 2 H)。

実施例 50 (78) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- ({8- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル} メチル) ベンズアミド (化合物 50-78)



性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.40 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 1.52-1.65 (m, 6 H), 2.15-2.21 (m, 3 H), 2.30-2.45 (m, 6 H), 2.49-2.59 (m, 2 H), 3.52-3.63 (m, 4 H), 4.57-4.69 (m, 4 H), 6.73-6.80 (m, 1 H), 6.97-7.12 (m, 5 H), 7.32-7.43 (m, 2 H), 7.60-7.69 (m, 2 H)。

実施例 50 (79) : 4- { [8- (1-ベンゾチエン-2-イルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-79)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.40 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 1.54-1.67 (m, 6 H), 2.34-2.49 (m, 6 H), 2.51-2.60 (m, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 4.57-4.69 (m, 4 H), 6.97-7.12 (m, 5 H), 7.22-7.34 (m, 2 H), 7.35-7.41 (m, 2 H), 7.61-7.69 (m, 3 H), 7.72-7.80 (m, 1 H)。

実施例 50 (80) : 4- { [8- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -2,

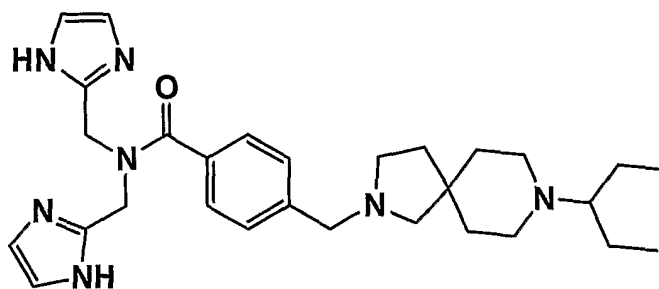
8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1
H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-80)

性状: アモルファス

TLC: Rf 0.23 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 1.22-1.38 (m, 2 H), 1.51-2.05 (m, 12 H), 2.26-2.58 (m, 9 H), 3.53-4.02 (m, 3 H), 4.56-4.66 (m, 4 H), 6.95-7.10 (m, 4 H), 7.33-7.44 (m, 2 H), 7.64-7.74 (m, 2 H)。

- 実施例 50 (81): 4- { [8- (1-エチルプロピル) -2, 8-ジア
ザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミ
10 ダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-81)



性状: アモルファス

TLC: Rf 0.40 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2);

- 15 NMR (CDCl₃): δ 0.82-0.94 (m, 6 H), 1.21-1.37 (m, 3 H), 1.49-1.64 (m, 8 H), 2.17-2.28 (m, 1 H), 2.36 (s, 2 H), 2.45-2.53 (m, 3 H), 2.55-2.61 (m, 2 H), 3.54-3.65 (m, 2 H), 4.58-4.73 (m, 4 H), 6.95-7.09 (m, 4 H), 7.32-7.41 (m, 2 H), 7.58-7.68 (m, 2 H)。

- 実施例 50 (82): 4- [(8-エチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5]
デカー-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イル
20 メチル) ベンズアミド (化合物 50-82)

性状: アモルファス

TLC: Rf 0.16 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2);

- NMR (CDCl₃): δ 1.02-1.12 (m, 3 H), 1.54-1.66 (m, 6 H), 2.27-2.42 (m, 8 H),

2.46-2.60 (m, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 4.57-4.70 (m, 4 H), 6.95-7.10 (m, 4 H),
7.32-7.41 (m, 2 H), 7.54-7.65 (m, 2 H)。

実施例 50 (83) : 4 - { [8 - (1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オク
ター 3 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカー 2 - イル] メチル }
5 - N, N - ビス (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) ベンズアミド (化
合物 50 - 83)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.25 (メタノール:28%アンモニア水 = 9:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.23-2.11 (m, 11 H), 2.12-2.41 (m, 6 H), 2.55 (t, J=6.9 Hz,
10 2 H), 2.63-3.15 (m, 7 H), 3.58 (s, 2 H), 4.54-4.72 (m, 4 H), 6.92-7.15 (m, 4
H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (84) : 4 - { [2 - (シクロペンチルメチル) - 2, 8 - ジ
アザスピロ [4. 5] デカー 8 - イル] メチル } - N, N - ビス (1 H - イ
ミダゾール - 2 - イルメチル) ベンズアミド (化合物 50 - 84)

15 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.47 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.06-1.30 (m, 2 H), 1.41-1.67 (m, 10 H), 1.66-1.85 (m, 2
H), 1.88-2.08 (m, 1 H), 2.25-2.44 (m, 8 H), 2.55 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.47 (s,
20 2 H), 4.52-4.73 (m, 4 H), 6.89-7.17 (m, 4 H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.66
(d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (85) : N, N - ビス (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル)
- 4 - { [2 - (2 - チエニルメチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5]
デカー 8 - イル] メチル } ベンズアミド (化合物 50 - 85)

性状 : アモルファス

25 TLC: Rf 0.58 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.49-1.70 (m, 6 H), 2.20-2.38 (m, 4 H), 2.41 (s, 2 H), 2.62

(t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 4.51-4.73 (m, 4 H), 6.89 (dd, J=3.6, 1.2 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J=4.8, 3.6 Hz, 1 H), 6.96-7.13 (m, 4H), 7.20 (dd, J=4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (86) : 4- { [2- (4-フルオロベンジル) - 2, 8-ジ
5 アザスピロ [4. 5] デカ-8-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イ
ミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-86)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.53 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 1.47-1.68 (m, 6 H), 2.23-2.42 (m, 6 H), 2.54 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 4.52-4.72 (m, 4 H), 6.86-7.15 (m, 6 H), 7.19-7.32 (m, 2 H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (87) : 4- ({2- [4- (ジエチルアミノ) ベンジル] -
2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル} メチル) -N, N-ビス
(1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-87)

15 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.44 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 1.15 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.45-1.68 (m, 6 H), 2.24-2.43 (m, 6 H), 2.55 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.33 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 4.51-4.73 (m, 4 H), 6.62 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.92-7.09 (m, 4 H), 7.13 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (88) : 4- { [4- (シクロペンチルメチル) -1-オキサ
-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-9-イル] メチル} -N, N
-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50
-88)

25 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.71 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.08-1.30 (m, 2 H), 1.40-1.79 (m, 8 H), 1.84-2.25 (m, 7 H),
2.27-2.56 (m, 6 H), 3.52 (s, 2 H), 3.62-3.75 (m, 2 H), 4.50-4.75 (m, 4 H),
6.89-7.18 (m, 4 H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

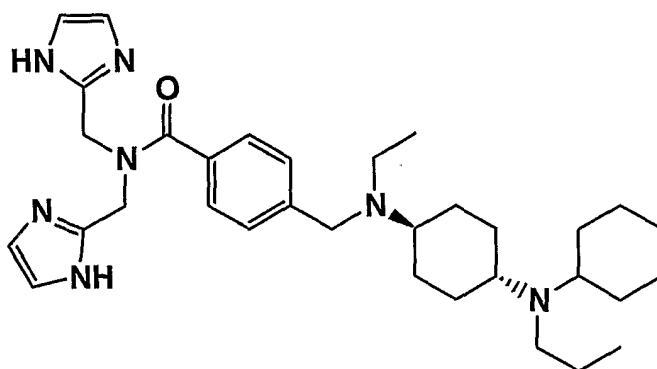
5 実施例 50 (89) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
-4- { [4- (2-チエニルメチル) -1-オキサ-4, 9-ジアザスピ
ロ [5. 5] ウンデカ-9-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-8
9)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.73 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 1.43-1.65 (m, 2 H), 1.82-2.03 (m, 2 H), 2.24 (s, 2 H),
2.28-2.57 (m, 6 H), 3.49 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 3.67-3.80 (m, 2 H),
4.50-4.74 (m, 4 H), 6.88 (dd, J=3.6, 1.2 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=5.1, 3.6 Hz, 1
H), 6.95-7.12 (m, 4H), 7.21 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H),
7.63 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

15 実施例 50 (90) : 4- { [{トランス-4- [シクロヘキシル (プロピ
ル) アミノ] シクロヘキシル} (エチル) アミノ] メチル} -N, N-ビス
(1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-90)



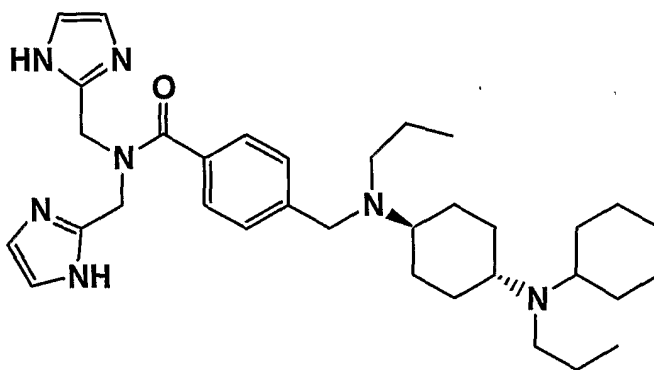
性状 : アモルファス

20 TLC: Rf 0.69 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18-1.81

(m, 20H), 2.39–2.53 (m, 7H), 3.59 (s, 2H), 4.64 (br-s, 4H), 6.99 (br-s, 2H),
7.07 (br-s, 2H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (91) : 4- { [{トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル)
アミノ] シクロヘキシル} (プロピル) アミノ] メチル} -N, N-ビス
5 ス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-9
1)

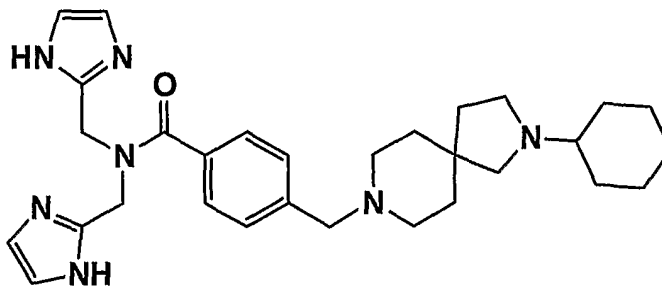


性状 : 油状物

TLC: Rf 0.73 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 0.78–0.85 (m, 6H), 1.06–1.92 (m, 22H), 2.36–2.59 (m, 7H),
3.60 (s, 2H), 4.62 (br-s, 4H), 7.01 (br-s, 2H), 7.09 (br-s, 2H), 7.41 (d, J=8.1
Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (92) : 4- [(2-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ
[4.5] デカ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール
15 -2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-92)



性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.15 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.08–1.37 (m, 5 H), 1.46–2.05 (m, 12 H), 2.21–2.45 (m, 4 H), 2.56 (s, 2 H), 2.74 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 4.50–4.75 (m, 4 H), 6.92–7.11 (m, 4 H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

5 実施例 50 (93) : 4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカー-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-93)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.63 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 0.97–1.31 (m, 7 H), 1.34–1.65 (m, 7 H), 1.65–1.86 (m, 4 H), 2.01–2.63 (m, 9 H), 3.32–3.51 (m, 2 H), 4.52–4.85 (m, 4 H), 6.88–7.12 (m, 4 H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

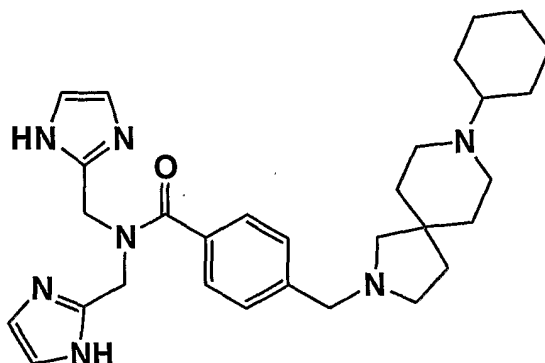
15 実施例 50 (94) : 4- [(4-シクロヘキシル-1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカー-9-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-94)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.42 (メタノール:28%アンモニア水 = 99:1) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 1.00–2.62 (m, 23 H), 3.52 (s, 2 H), 3.62–3.75 (m, 2 H), 4.49–4.75 (m, 4 H), 6.94–7.14 (m, 4 H), 7.39 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 2 H)。

20 実施例 50 (95) : 4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-95)

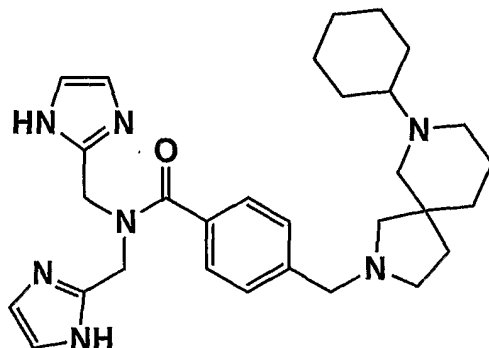


性状：アモルファス

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.00-2.56 (m, 25H), 3.56 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.68 (s, 2H),
5 6.96 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (96) : 4- [(7-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ
[4.5] デカー-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール
-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-96)



10 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.00-2.65 (m, 25H), 3.56 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.59 (d,
J=13.8 Hz, 1H), 4.62-4.66 (m, 4H), 6.99 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.38 (d, J=8.1
Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

15 実施例 50 (97) : 4- [(9-シクロヘキシル-2, 9-ジアザスピロ
[5.5] ウンデカー-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾ
ール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-97)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.00-2.55 (m, 27H), 3.43 (s, 2H), 4.60-4.65 (m, 4H), 7.00 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

- 5 実施例 50 (98) : 4- [(2-シクロヘキシル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナ-7-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-98)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.42 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 0.89-1.31 (m, 5 H), 1.51-1.65 (m, 1 H), 1.65-1.82 (m, 8 H), 1.95-2.11 (m, 1 H), 2.16-2.41 (m, 4 H), 3.06 (s, 4 H), 3.43 (s, 2 H), 4.54-4.81 (m, 4 H), 6.89-7.11 (m, 4 H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

- 15 実施例 50 (99) : 4- [(9-シクロヘキシル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-99)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.51 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

- 20 NMR (CDCl₃) : δ 0.96-1.36 (m, 5 H), 1.44-1.69 (m, 3 H), 1.70-2.09 (m, 6 H), 2.18 (s, 2 H), 2.24-2.46 (m, 3 H), 2.48-2.70 (m, 4 H), 3.34-3.47 (m, 2 H), 3.62-3.78 (m, 2 H), 4.53-4.83 (m, 4 H), 6.90-7.12 (m, 4 H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

- 25 実施例 50 (100) : 4- [(4-シクロヘキシル-1-オキサ-4, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-100)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.72 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.98-1.33 (m, 5 H), 1.37-1.90 (m, 9 H), 2.04-2.69 (m, 9 H),
3.48 (d, J=13.8 Hz, 1 H), 3.54 (d, J=13.8 Hz, 1 H), 3.59-3.78 (m, 2 H),
4.53-4.84 (m, 4 H), 6.89-7.13 (m, 4 H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.48 (d,
5 J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (101) : 4- [(1'-シクロヘキシル-1 H-スピロ [イソキノリン-4, 4'-ピペリジン] -2 (3 H) -イル) メチル] -N, N-ビス (1 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-101)

10 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.62 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.89-1.35 (m, 5 H), 1.48-1.93 (m, 7 H), 1.95-2.37 (m, 5 H),
2.62 (s, 2 H), 2.67-2.88 (m, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 4.48-4.87 (m, 4
15 H), 6.95 (d, J=7.87 Hz, 1 H), 6.98-7.13 (m, 5 H), 7.13-7.24 (m, 1 H), 7.42 (d,
J=8.1 Hz, 2 H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (102) : 4- [({ 3- [(ジプロピルアミノ) メチル] フェニル } アミノ) メチル] -N, N-ビス (1 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-102)

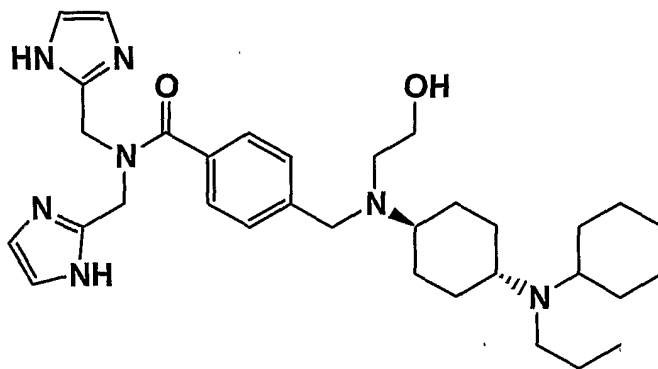
性状 : アモルファス

20 TLC: Rf 0.65 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.83 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.39-1.51 (m, 4H), 2.33-2.38 (m,
4H), 3.46 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.60 (br-s, 2H), 4.67 (br-s, 2H), 6.47 (m, 1H),
6.66-6.68 (m, 2H), 7.01 (br-s, 2H), 7.05 (br-s, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.42(d,
J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

25 実施例 50 (103) : 4- { [{ トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル } (2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチル }

-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-103)



性状：アモルファス

- 5 TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 0.81 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.18-2.00 (m, 20H), 2.38-2.58 (m, 5H), 2.65 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.41 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.57 (br-s, 2H), 4.69 (br-s, 2H), 7.02 (br-s, 2H), 7.05 (br-s, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

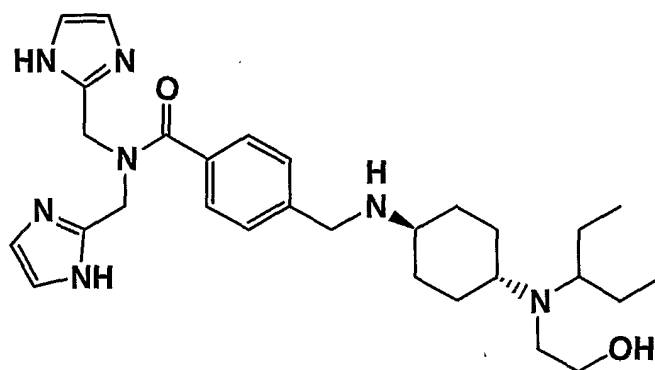
- 10 実施例50 (104) : 4- [({トランス-4- [(2-ヒドロキシエチル) (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物50-104)

性状：油状物

- 15 TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.06-2.04 (m, 10H), 2.35-2.52 (m, 4H), 2.59 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.48 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.58 (br-s, 2H), 4.61 (br-s, 2H), 7.02 (br-s, 2H), 7.09 (br-s, 2H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

- 20 実施例50 (105) : 4- [({トランス-4- [(1-エチルプロピル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N,

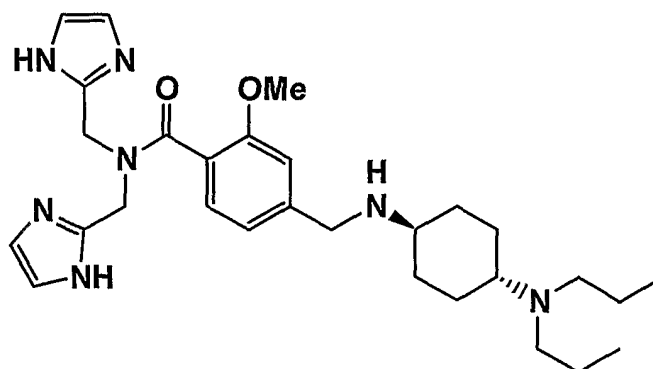
N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-105)



性状：アモルファス

- 5 TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 0.89 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.11-1.42 (m, 8H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.68 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.45 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.60 (br-s, 2H), 4.66 (br-s, 2H), 6.99 (br-s, 2H), 7.04 (br-s, 2H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.8 Hz, 2H).
- 10

実施例 50 (106) : 4- ({ [トランス-4- (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -2-メトキシベンズアミド (化合物 50-106)



15 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.67 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 0.79 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 0.90-1.07 (m, 2 H), 1.07-1.23 (m, 2 H), 1.24-1.40 (m, 4 H), 1.57-1.71 (m, 2 H), 1.85-1.98 (m, 2 H), 2.17-2.43 (m, 6 H), 3.64 (s, 3 H), 3.67 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 4.54-4.95 (m, 2 H), 6.61-7.27 (m, 7 H), 11.95-12.74 (m, 2 H)。

- 5 実施例 50 (107) : 4- [({トランス-4- [2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-107)

性状 : アモルファス

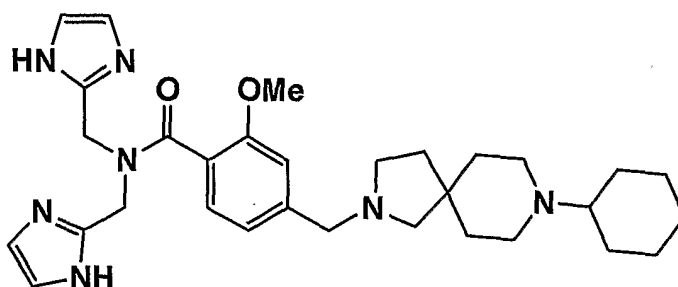
- 10 TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;
NMR (CDCl₃) : δ d 0.85 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.15-1.60 (m, 6H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.40-2.58 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.90-3.02 (m, 4H), 3.77 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 4.52-4.75 (m, 4H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

- 15 実施例 50 (108) : N, N-ビス (1 H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- [({トランス-4- [(2-ナフチルメチル) (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] ベンズアミド (化合物 50-108)

性状 : アモルファス

- 20 TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;
NMR (CDCl₃) : δ d 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.10-1.50 (m, 6H), 1.82-1.98 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.45-4.70 (m, 4H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.35-7.85 (m, 11H)。

- 25 実施例 50 (109) : 4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1 H-イミダゾール-2-イルメチル) -2-メトキシベンズアミド (化合物 50-109)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 0.91-1.30 (m, 5 H), 1.36-1.60 (m, 7 H), 1.61-1.80 (m,
 5 4 H), 2.09-2.23 (m, 1 H), 2.26 (s, 2 H), 2.33-2.47 (m, 6 H), 3.49 (s, 2 H),
 3.63 (s, 3 H), 4.31-4.54 (m, 2 H), 4.58-4.87 (m, 2 H), 6.59-7.25 (m, 7 H),
 12.04-12.76 (m, 2 H)。

実施例 50 (110) : 4- [({ 4- [(ジプロピルアミノ) メチル] ベ
 ンジル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イル
 10 メチル) ベンズアミド (化合物 50-110)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.85 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.41-1.54 (m, 4H), 2.34-2.39 (m,
 4H), 3.54 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.61 (br-s, 2H), 4.66 (br-s, 2H),
 15 6.97 (br-s, 2H), 7.04 (br-s, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.38 (d, J=7.8 Hz, 2H),
 7.58-7.61 (m, 2H)。

実施例 50 (111) : 4- [({ 3- [(ジプロピルアミノ) メチル] ベ
 ンジル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イル
 メチル) ベンズアミド (化合物 50-111)

20 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.85 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.42-1.54 (m, 4H), 2.35-2.40(m,
 4H), 3.55 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.58 (br-s, 2H), 4.62 (br-s, 2H),

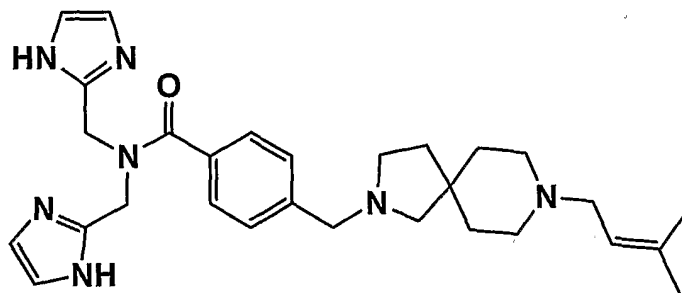
7.01 (br-s, 2H), 7.08 (br-s, 2H), 7.17-7.29 (m, 4H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 2H),
7.71 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (112) : 3 - [{ 4 - [(4 - { [ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ] カルボニル} ベンジル) アミノ] シクロヘキシル } (プロピル) アミノ] プロパン酸 (高極性体) (化合物 50-112)
5 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.24 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:2) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ d 0.81 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.95-1.12 (m, 2H), 1.15-1.32 (m, 2H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 2H), 2.16 (t,
10 J=7.2 Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.69 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.45-4.68 (m, 4H), 6.90-7.08 (m, 4H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例 50 (113) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) - 4 - { [8 - (3 - メチル - 2 - ブテン - 1 - イル) - 2, 8 - ジア
15 ザスピロ [4. 5] デカ - 2 - イル] メチル } ベンズアミド (化合物 50 - 113)



性状 : アモルファス

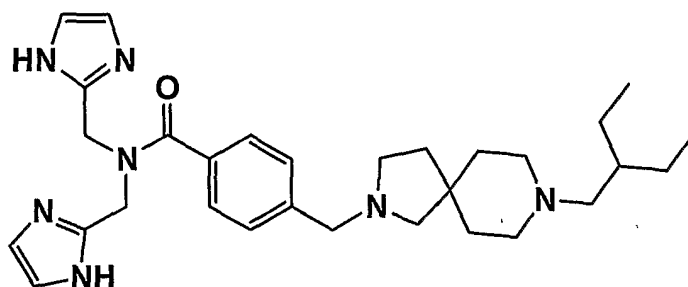
TLC: Rf 0.44 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 1.49-1.66 (m, 9 H), 1.72 (s, 3 H), 2.21-2.46 (m, 6 H), 2.55 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.92 (d, J=6.9 Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 4.52-4.73 (m, 4 H), 5.15-5.33 (m, 1 H), 6.86-7.14 (m, 4 H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.61 (d,

J=8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (114) : 4- { [8- (2-エチルブチル) -2, 8-ジア
ザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミ
ダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-114)

5



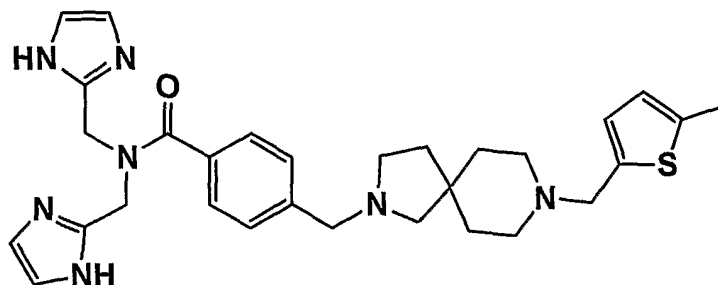
性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.58 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.83 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.15-1.46 (m, 5 H), 1.48-1.68 (m,
6 H), 2.08 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 2.16-2.39 (m, 6 H), 2.54 (t, J=6.6 Hz, 2 H),
10 3.57 (s, 2 H), 4.50-4.77 (m, 4 H), 6.82-7.16 (m, 4 H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2
H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 2 H)。

15

実施例 50 (115) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチ
ル) -4- ({8- [(5-メチル-2-チエニル) メチル] -2, 8-ジ
アザスピロ [4. 5] デカー-2-イル} メチル) ベンズアミド (化合物 50
-115)



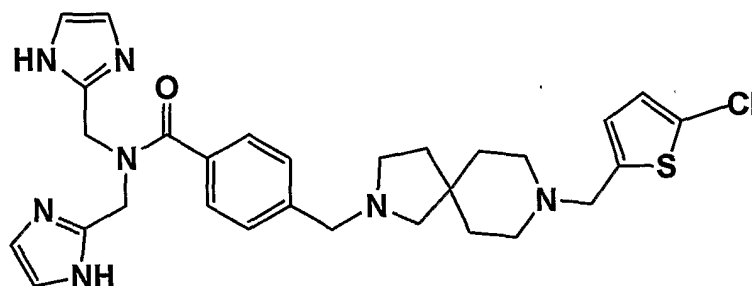
性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.41 (メタノール : 28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.52-1.64 (m, 6 H), 2.31-2.45 (m, 9 H), 2.49-2.59 (m, 2 H),

3.52-3.63 (m, 4 H), 4.58-4.71 (m, 4 H), 6.52-6.59 (m, 1 H), 6.62-6.68 (m, 1 H), 6.95-7.09 (m, 4 H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 7.56-7.65 (m, 2 H)。

実施例 50 (116) : 4- ({ 8- [(5-クロロ-2-チエニル) メチル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-116)



性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.40 (メタノール : 28%アンモニア水 = 98:2) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 1.52-1.65 (m, 6 H), 2.29-2.43 (m, 6 H), 2.47-2.60 (m, 2 H), 3.51-3.61 (m, 4 H), 4.58-4.71 (m, 4 H), 6.60-6.66 (m, 1 H), 6.67-6.74 (m, 1 H), 6.95-7.09 (m, 4 H), 7.31-7.41 (m, 2 H), 7.55-7.65 (m, 2 H)。

実施例 50 (117) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル } ベンズアミド (化合物 50-117)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.41 (メタノール : 28%アンモニア水 = 98:2) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 1.54-1.67 (m, 6 H), 2.34 (s, 2 H), 2.43-2.58 (m, 6 H), 3.58 (s, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 4.58-4.70 (m, 4 H), 6.94-7.08 (m, 4 H), 7.22-7.28 (m, 1 H), 7.30-7.40 (m, 2 H), 7.56-7.65 (m, 2 H), 7.65-7.71 (m, 1 H)。

実施例 50 (118) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (1, 3-オキサゾール-2-イルメチル) -2, 8-

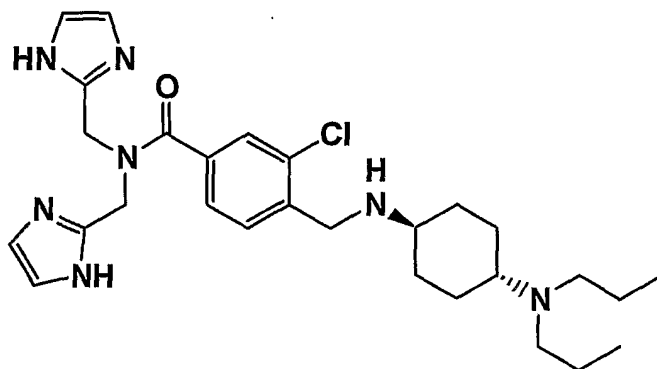
ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル] メチル} ベンズアミド (化合物 50-118)

性状: アモルファス

TLC: Rf 0.41 (メタノール: 28%アンモニア水 = 98:2);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 1.54-1.67 (m, 6 H), 2.32 (s, 2 H), 2.37-2.49 (m, 4 H), 2.49-2.57 (m, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 4.57-4.69 (m, 4 H), 6.95-7.09 (m, 5 H), 7.31-7.39 (m, 2 H), 7.57-7.66 (m, 3 H)。

- 実施例 50 (119): 3-クロロ-4-({ [トランス-4-(ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-119)

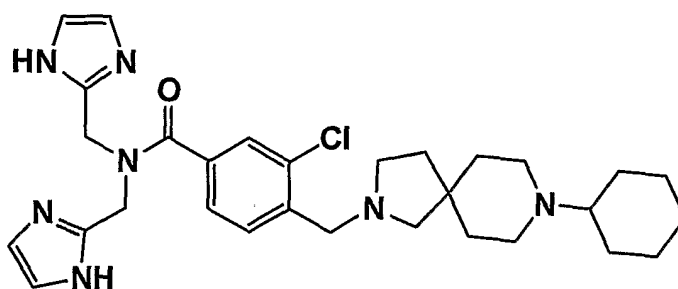


性状: 油状物

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2);

- 15 NMR (METHANOL-D₄): δ 0.77-0.93 (m, 6 H), 1.04-1.54 (m, 8 H), 1.68-1.92 (m, 2 H), 1.96-2.14 (m, 2 H), 2.26-2.59 (m, 6 H), 3.83-3.93 (m, 2 H), 4.31-4.87 (m, 4 H), 7.01 (s, 4 H), 7.33-7.51 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H)。

実施例 50 (120): 3-クロロ-4-[(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-120)



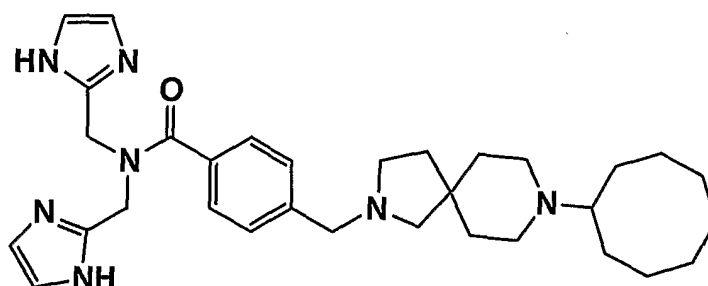
性状：アモルファス

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

NMR (METHANOL-D₄) : δ 1.01-1.35 (m, 6 H), 1.46-1.70 (m, 6 H),

5 1.72-1.83 (m, 2 H), 1.85-1.99 (m, 2 H), 2.15-2.36 (m, 1 H), 2.40-2.76 (m, 8 H), 3.60-3.93 (m, 2 H), 4.33-4.85 (m, 4 H), 6.80-7.22 (m, 4 H), 7.34-7.46 (m, 1 H), 7.47-7.65 (m, 2 H)。

実施例 50 (121) : 4- [(8-シクロオクチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカー-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-121)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.22 (メタノール : 28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.40-1.75 (m, 18 H), 2.31-2.60 (m, 11 H), 3.59 (s, 2 H),

15 4.55-4.69 (m, 4 H), 6.94-7.10 (m, 4 H), 7.31-7.41 (m, 2 H), 7.59-7.68 (m, 2 H)。

実施例 50 (122) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- [(8-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカー-2-イル) メチル] ベンズアミド (化合物 50-122)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.12 (メタノール：28%アンモニア水 = 98:2)；

NMR (CDCl₃) : δ 1.53-1.66 (m, 6 H), 2.19-2.34 (m, 9 H), 2.48-2.61 (m, 2 H),
3.60 (s, 2 H), 4.59-4.71 (m, 4 H), 6.95-7.10 (m, 4 H), 7.30-7.42 (m, 2 H),

5 7.55-7.66 (m, 2 H)。

実施例 50 (123) : 4- [(8-アセチル-2, 8-ジアザスピロ [4.
5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-
イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-123)

性状：アモルファス

10 TLC: Rf 0.41 (メタノール：28%アンモニア水 = 98:2)；

NMR (CDCl₃) : δ 1.50-1.75 (m, 6 H), 2.06 (s, 3 H), 2.31-2.46 (m, 2 H),
2.53-2.68 (m, 2 H), 3.25-3.64 (m, 6 H), 4.60-4.74 (m, 4 H), 6.92-7.07 (m, 4
H), 7.30-7.42 (m, 2 H), 7.55-7.67 (m, 2 H)。

15 実施例 50 (124) : [2- (4- { [ビス (1H-イミダゾール-2-
イルメチル) アミノ] カルボニル} ベンジル) -2, 8-ジアザスピロ [4.
5] デカ-8-イル] 酢酸 (化合物 50-124)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.53 (メタノール：28%アンモニア水 = 98:2)；

20 NMR (CDCl₃) : δ 1.79-1.93 (m, 6 H), 2.63-2.71 (m, 2 H), 2.79-2.88 (m, 2 H),
3.15-3.35 (m, 4 H), 3.56 (s, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 4.59-4.85 (m, 4 H),
7.00-7.09 (m, 4 H), 7.39-7.51 (m, 4 H)。

実施例 50 (125) : 3- { [トランス-4- (ジプロピルアミノ) シク
ロヘキシル] アミノ} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチ
ル) プロパンアミド (化合物 50-125)

25 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.57 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水 = 40:10:1)；

NMR (CDCl₃) : δ 0.85 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.00-1.48 (m, 8H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 6H), 2.72 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.96 (s, 4H)。

5 実施例 50 (126) : 3- (8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-2-イル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) プロパンアミド (化合物 50-126)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.61 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水 = 40:10:1) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 1.00-1.34 (m, 6H), 1.59-1.73 (m, 6H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.58-2.70 (m, 4H), 2.77 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.99 (s, 4H)。

15 実施例 50 (127) : 4- (8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-2-イル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ブタンアミド (化合物 50-127)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.57 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水 = 40:10:1) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 1.03-1.44 (m, 8H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.79-2.10 (m, 10H), 2.64 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.78-2.94 (m, 5H), 3.02 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 7.00 (s, 2H)。

実施例 50 (128) : 5- (8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-2-イル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ペンタンアミド (化合物 50-128)

性状 : アモルファス

25 TLC: Rf 0.60 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水 = 40:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.06-1.50 (m, 8H), 1.58-1.76 (m, 4H), 1.84-1.96 (m, 4H),

2.00-2.20 (m, 4H), 2.47 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.80-3.18 (m, 11H), 4.80 (s, 2H),
4.82 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.02 (s, 2H)。

5 実施例 50 (129) : 4- [({ 4- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-129)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ d 1.40-2.20 (m, 16H), 2.65-2.80 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.52-4.72 (m, 4H), 6.95-7.12 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

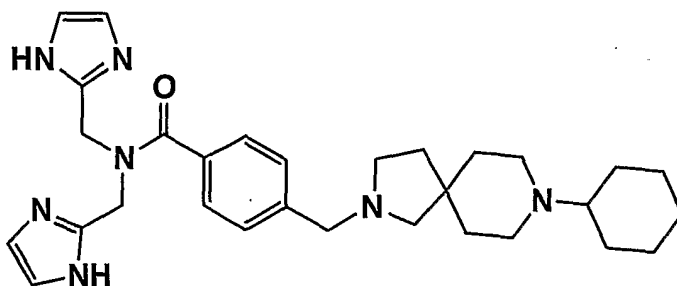
15 実施例 50 (130) : 4- [({ 4- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-130)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ d 1.00-2.20 (m, 16H), 2.40-3.00 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.50-4.70 (m, 4H), 6.95-7.12 (m, 4H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (131) : (2E) -3- { 4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] フェニル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) アクリルアミド (化合物 50-131)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル:メタノール:アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.05-2.33 (m, 16H), 2.44-2.57 (m, 9H), 3.56 (s, 2H), 4.80
 5 (br-s, 2H), 4.90 (br-s, 2H), 6.99 (br-s, 2H), 7.01 (br-s, 2H), 7.08 (d, J=15.3
 Hz, 1H), 7.29 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J=15.3 Hz,
 1H)。

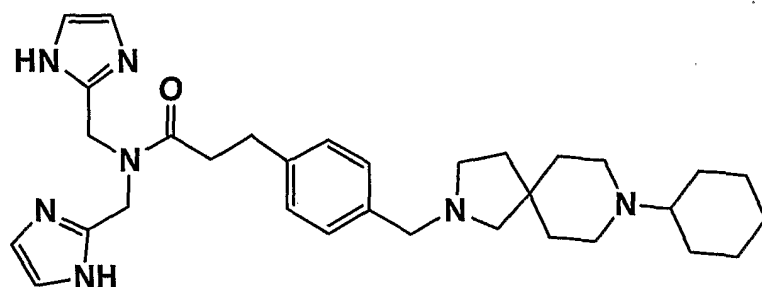
実施例 50 (132) : (2E) - 3 - [4 - ({ [トランス - 4 - (ジブ
 ロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) フェニル] - N, N - ビ
 10 ス (1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アクリルアミド (化合物 50 -
 132)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル:メタノール:アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.85 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.06-1.50 (m, 8H), 1.80-1.83 (m,
 15 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 2.37-2.51 (m, 6H), 3.79 (s, 2H) , 4.79 (br-s, 2H),
 4.89 (br-s, 2H), 7.00 (br-s, 4H), 7.07 (d, J=15.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz,
 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J=15.3 Hz, 1H)。

実施例 50 (133) : 3 - { 4 - [(8 - シクロヘキシル - 2, 8 - ジア
 ザスピロ [4. 5] デカー - 2 - イル) メチル] フェニル } - N, N - ビス (1
 20 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) プロパンアミド (化合物 50 - 133)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル:メタノール:アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.05-1.27 (m, 6H), 1.57-1.63 (m, 8H), 1.70-1.80 (m, 2H),
 5 1.85-1.90 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 6H), 2.76-2.88 (m, 4H), 3.49
 (s, 2H), 4.48 (br-s, 2H), 4.56 (br-s, 2H), 6.97 (br-s, 2H), 6.98 (br-s, 2H),
 7.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (134) : 3-[4-({ [トランス-4-(ジプロピルアミ
 ノ) シクロヘキシル] アミノ} メチル) フェニル] -N, N-ビス (1H-
 10 イミダゾール-2-イルメチル) プロパンアミド (化合物 50-134)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.56 (酢酸エチル:メタノール:アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.10-2.03 (m, 12H), 2.39-2.51 (m,
 6H), 2.76-2.85 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.46 (br-s, 2H), 4.52 (br-s, 2H), 6.97
 15 (br-s, 2H), 6.98 (br-s, 2H), 7.02 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 50 (135) : 2-{ 4-[(8-シクロヘキシル-2, 8-ジア
 ザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] フェニル} -N, N-ビス (1
 H-イミダゾール-2-イルメチル) アセトアミド (化合物 50-135)

性状：アモルファス

20 TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル:メタノール:アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.10-1.30 (m, 6H), 1.59-2.02 (m, 14H), 2.44-2.63 (m, 5H),
 3.54 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.64 (br-s, 2H), 4.73 (br-s, 2H), 6.98 (br-s, 2H),
 6.99 (br-s, 2H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

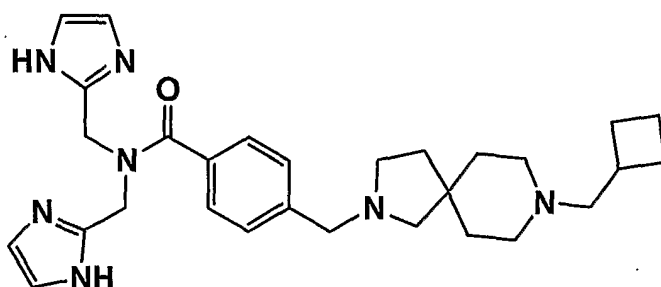
実施例 50 (136) : 2- [4- ({ [トランス-4- (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } メチル) フェニル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) アセトアミド (化合物 50-136)

性状 : アモルファス

5 TLC: Rf 0.57 (酢酸エチル:メタノール:アンモニア水 = 50:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.09-1.49 (m, 8H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 6H), 3.76 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.61 (br-s, 2H), 4.72 (br-s, 2H), 6.97 (br-s, 2H), 7.00 (br-s, 2H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

10 実施例 50 (137) : 4- { [8- (シクロブチルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-137)



性状 : アモルファス

15 TLC: Rf 0.34 (メタノール : 28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.57-1.90 (m, 10 H), 1.96-2.11 (m, 3 H), 2.31-2.46 (m, 7 H), 2.50-2.62 (m, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 4.57-4.71 (m, 4 H), 6.93-7.08 (m, 4 H), 7.29-7.39 (m, 2 H), 7.54-7.64 (m, 2 H)。

20 実施例 50 (138) : 4- [({ 4- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) (プロピル) アミノ] シクロヘキシル } アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-138)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.73 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3);

NMR (CDCl₃): δ 0.82 (t, J, 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.84 (m, 16H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.43 (t, J, 7.5 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.60-4.80 (m, 4H), 6.95-7.12 (m, 4H), 7.37 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

5

実施例 50 (139) : 4- [({ 4- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-139)

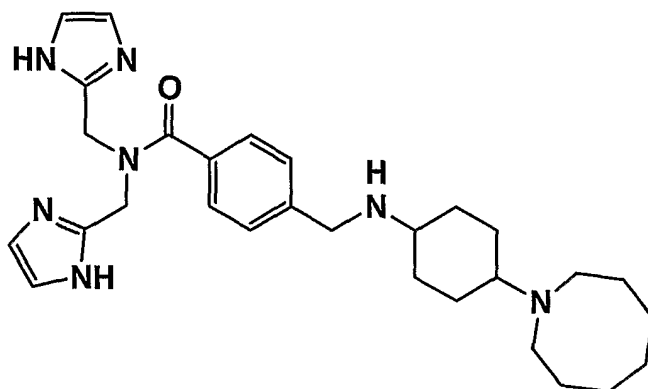
10 性状: アモルファス

TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:3);

NMR (CDCl₃): δ d 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.02-1.90 (m, 14H), 1.92-2.20 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.40 (t, J, 7.5 Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.60-4.80 (m, 4H), 6.98-7.12 (m, 4H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

15

実施例 50 (140) : 4- ({ [4- (1-アゾカニル) シクロヘキシル] アミノ} メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (低極性体) (化合物 50-140)

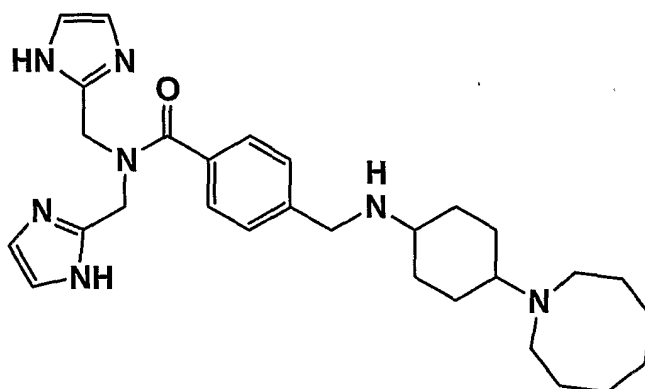


20 性状: アモルファス

TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2);

NMR (CDCl₃) : δ d 1.40–1.82 (m, 18H), 2.41 (m, 1H), 2.55–2.70 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 4.60–4.80 (m, 4H), 6.98–7.12 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J, 8.1 Hz, 2H)。

- 実施例 50 (141) : 4- ({ [4- (1-アゾカニル) シクロヘキシル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (高極性体) (化合物 50-141)



性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水 = 90:10:2) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ d 1.04–1.38 (m, 4H), 1.45–1.68 (m, 10H), 1.75–1.88 (m, 2H), 1.92–2.08 (m, 2H), 2.32–2.48 (m, 2H), 2.50–2.68 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.58–4.78 (m, 4H), 6.92–7.12 (m, 4H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。

- 15 実施例 50 (142) : 4- ({ [(2E) -4- (ジエチルアミノ) -2-ブテン-1-イル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-142)

性状 : 油状物

TLC: Rf 0.26 (メタノール:28%アンモニア水= 98:2) ;

- 20 NMR (CDCl₃) : δ 1.02 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.48 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.64 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.22 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 4.64 (m, 4 H), 5.64 (m, 2 H), 7.01 (m, 4 H),

7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H)。

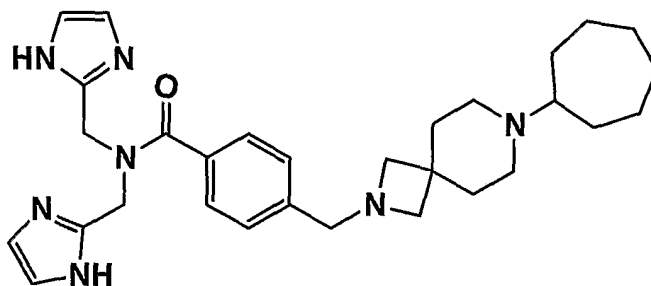
実施例 50 (143) : N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ピペリジニル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} ベンズアミド
5 (化合物 50-143)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.25 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.05 (t, $J = 12.3$ Hz, 2 H), 1.12 (s, 6 H), 1.18 (s, 6 H),
1.51-1.66 (m, 6 H), 1.74 (dd, $J = 12.3, 3.0$ Hz, 2 H), 2.33 (s, 2 H), 2.37-2.63
10 (m, 6 H), 2.68-2.87 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 4.51-4.76 (m, 4 H), 6.86-7.16 (m,
4 H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H)。

実施例 50 (144) : 4- [(7-シクロヘプチル-2, 7-ジアザスピ
ロ [3. 5] ノナ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール
ル-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-144)



15

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.34 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.24-1.86 (m, 16 H), 2.30-2.45 (m, 4 H), 2.44-2.59 (m, 1
H), 2.99 (s, 4 H), 3.63 (s, 2 H), 4.49-4.73 (m, 4 H), 6.88-7.15 (m, 4 H), 7.32
20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H)。

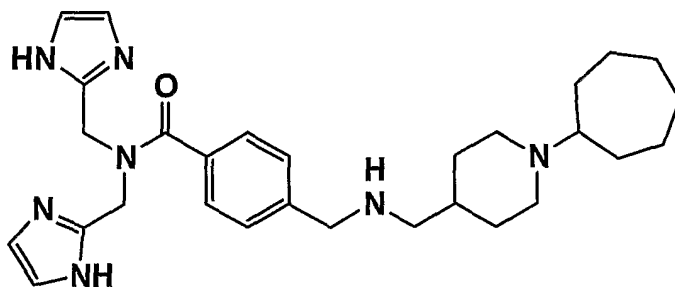
実施例 50 (145) : 4- [(5-シクロヘプチル-2, 5-ジアザビシ
クロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イ
ミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-145)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.38 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.19-1.88 (m, 14 H), 2.42-2.62 (m, 3 H), 2.82 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.96 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 3.21 (s, 1 H), 3.56 (s, 1 H), 3.66 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 3.76 (d, J = 13.90 Hz, 1 H), 4.51-4.77 (m, 4 H), 6.89-7.16 (m, 4 H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)。

実施例 50 (146) : 4 - ({ [(1-シクロヘプチル-4-ピペリジニル) メチル] アミノ } メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド (化合物 50-146)



10

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.30 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.08-1.90 (m, 17 H), 2.12-2.31 (m, 2 H), 2.47 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.50-2.61 (m, 1 H), 2.69-2.87 (m, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 4.46-4.76 (m, 4 H), 6.86-7.14 (m, 4 H), 7.30-7.43 (m, 2 H), 7.54-7.70 (m, 2 H)。

15

実施例 50 (147) : 3 - [{ 4 - [(4 - { [ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ] カルボニル } ベンジル) アミノ] シクロヘキシル } (プロピル) アミノ] プロパン酸 (低極性体) (化合物 50-147)

性状：アモルファス

20 TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:2) ;

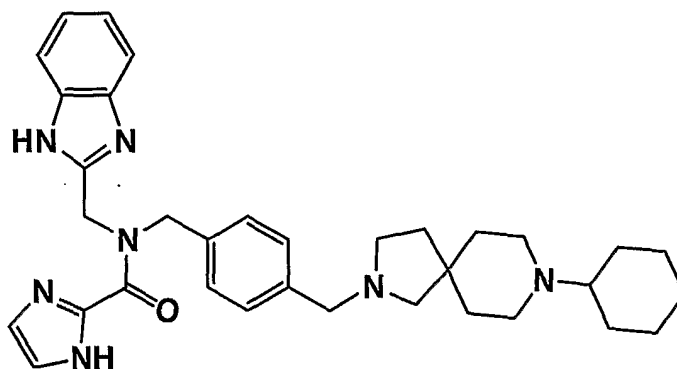
NMR (DMSO-D₆) : δ d 0.84 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.22-1.82 (m, 10H), 2.21 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.78 (t, J, 6.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.50-4.68 (m, 4H), 6.90-7.08 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H),

7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

実施例 5 1 (1) ~ 実施例 5 1 (2)

実施例 1 6 の工程において、1- (1- { [2- (トリメチルシリル) エ
トキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) メタンアミンまたはそ
5 の代わりに相当するアミン化合物を、実施例 1 7 の工程において、1H-イ
ミダゾール-2-カルボン酸またはその代わりに相当するカルボン酸を、実
施例 1 9 の工程において、N, N-ジプロピル-1, 4-ブタンジアミンま
たはその代わりに相当するアミンを用いて、実施例 1 6 → 実施例 1 7 → 実施
例 1 8 → 実施例 1 9 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物
10 を得た。

実施例 5 1 (1) : N- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -
N- {4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ
-2-イル) メチル] ベンジル} -1H-イミダゾール-2-カルボキサミ
ド (化合物 5 1-1)



15

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.32 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.06-1.19 (m, 5 H), 1.40-1.56 (m, 7 H), 1.61-1.74 (m,
4 H), 2.12-2.20 (m, 1 H), 2.22-2.28 (m, 2 H), 2.32-2.47 (m, 6 H), 3.48 (s, 2
20 H), 4.61-4.74 (m, 2 H), 5.57-5.69 (m, 2 H), 7.11-7.26 (m, 8 H), 7.43-7.55
(m, 2 H)。

実施例 5 1 (2) : N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -
N-{4-[({トランス-4-[シクロヘキシル(プロピル)アミノ]シ
クロヘキシル}アミノ)メチル]ベンジル}-1H-イミダゾール-2-カ
ルボキサミド (化合物 5 1-2)

5 性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.28 (メタノール:28%アンモニア水 = 98:2) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 0.73-0.83 (m, 3 H), 0.97-1.10 (m, 4 H), 1.13-1.29 (m,
7 H), 1.53-1.69 (m, 7 H), 1.85-1.98 (m, 2 H), 2.21-2.31 (m, 1 H), 2.35-2.45
(m, 4 H), 3.67 (s, 2 H), 4.62-4.73 (m, 2 H), 5.56-5.69 (m, 2 H), 7.09-7.17 (m,
10 3 H), 7.20-7.31 (m, 5 H), 7.41-7.57 (m, 2 H)。

実施例 5 2 (1) ~ 実施例 5 2 (4)

[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル] 酢酸の代わりに
相当するカルボン酸を用いて実施例 4 4 → 実施例 4 5 → 実施例 4 6 と同様の
操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

15 実施例 5 2 (1) : 3-{1-[3-(ジプロピルアミノ)プロピル]ピペ
リジン-4-イル}-N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)
プロパンアミド (化合物 5 2-1)

性状 : アモルファス

TLC: Rf 0.84 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

20 NMR (METHANOL-D₄) : δ 0.89 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.09-1.36 (m, 3 H),
1.36-1.55 (m, 6 H), 1.57-1.71 (m, 4 H), 1.83-1.98 (m, 2 H), 2.25-2.34 (m, 2
H), 2.35-2.51 (m, 8 H), 2.84-2.97 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 6.96
(s, 2 H), 7.02 (s, 2 H)。

25 実施例 5 2 (2) : 1-[6-(ジプロピルアミノ)ヘキシル]-N,N-
ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサ
ミド (化合物 5 2-2)

性状：油状物

TLC: Rf 0.73 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:2) ;

NMR (METHANOL-D₄) : δ 0.88 (t, J=7.5 Hz, 6 H), 1.16-1.36 (m, 6 H),
 1.39-1.59 (m, 8 H), 1.60-1.84 (m, 2 H), 1.86-2.06 (m, 2 H), 2.22-2.33 (m, 2
 5 H), 2.36-2.55 (m, 6 H), 2.57-2.77 (m, 1 H), 2.82-3.00 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H),
 4.75 (s, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 7.03 (s, 2 H)。

実施例 5 2 (3) : 4- { [トランス-4- (ジプロピルアミノ) シクロヘ
 キシル] アミノ} -N, N-ビス (1 H-イミダゾール-2-イルメチル)
 ブタンアミド (化合物 5 2-3)

10 性状：アモルファス

TLC: Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.88 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.32-1.68 (m, 8H), 1.90-2.04 (m,
 2H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.47-2.79 (m, 9H), 2.86-3.03 (m, 3H), 4.69 (s, 2H),
 4.72 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.97 (s, 2H)。

15 実施例 5 2 (4) : 5- { [トランス-4- (ジプロピルアミノ) シクロヘ
 キシル] アミノ} -N, N-ビス (1 H-イミダゾール-2-イルメチル)
 ペンタンアミド (化合物 5 2-4)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水 = 40:10:1) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 0.88 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.29-1.81 (m, 10H), 1.90-2.00 (m,
 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.41-2.53 (m, 6H), 2.60-2.72 (m, 3H), 2.78-2.93 (m,
 3H), 4.71 (s, 4H), 6.96 (s, 2H), 6.98 (s, 2H)。

実施例 5 3 : 1- { 4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4.
 5] デカー-2-イル) メチル] フェニル} -N, N-ビス (1 H-イミダゾ
 25 ール-2-イルメチル) メタンアミン (化合物 5 3)

実施例 1 6 の工程において、1- (1- { [2- (トリメチルシリル) エ

トキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) メタンアミンまたはその代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例16→実施例18→実施例19と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：アモルファス

- 5 TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:10:1) ;
 NMR (DMSO-D₆) : δ 0.92-1.28 (m, 5 H), 1.35-1.60 (m, 7 H), 1.61-1.77 (m, 4 H), 2.10-2.23 (m, 1 H), 2.25 (s, 2 H), 2.32-2.48 (m, 6 H), 3.44-3.51 (m, 4 H), 3.55 (s, 4 H), 6.72-7.16 (m, 4 H), 7.21 (d, J=7.80 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=7.80 Hz, 2 H), 11.61-12.37 (m, 2 H)。

10 実施例54(1)～実施例54(2)

実施例3において、4-ホルミル安息香酸とt-ブトキシカルボニル-1,4-ブチレンジアミンの代わりに対応するアミンを用い、実施例6においてジイミダゾールアミンの代わりに対応するアミンを用いて、実施例3→実施例5→実施例6→実施例10の順に反応を行い、標題化合物を得た。

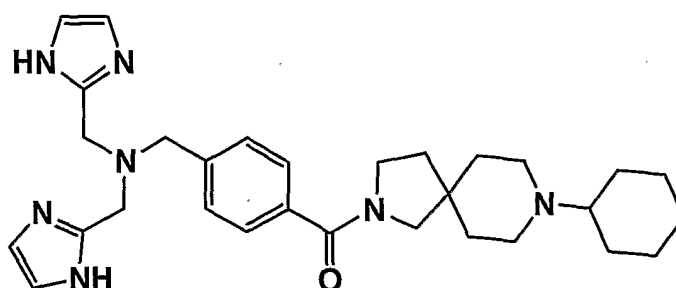
- 15 実施例54(1) : 1-[4-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカー-2-イルカルボニル)フェニル]-N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)メタンアミン (化合物54-1)

性状：アモルファス

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

- 20 NMR (DMSO-D₆) : δ 1.21-1.36 (m, 2 H), 1.37-1.54 (m, 2 H), 1.61-1.81 (m, 2 H), 2.55-2.76 (m, 3 H), 3.10-3.27 (m, 3 H), 3.38-3.51 (m, 2 H), 3.51-3.56 (m, 2 H), 3.56-3.66 (m, 4 H), 6.71-6.97 (m, 2 H), 6.99-7.24 (m, 2 H), 7.34-7.54 (m, 4 H), 11.85-12.20 (m, 2 H)。

- 25 実施例54(2) : 1-{4-[(8-シクロヘキシル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカー-2-イル)カルボニル]フェニル}-N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)メタンアミン (化合物54-2)



性状：アモルファス

TLC: Rf 0.64 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 80:20:4) ;

NMR (DMSO-D₆) : δ 1.15 (m, 5 H), 1.40 (m, 2 H), 1.56 (m, 3 H), 1.71 (m, 6
 5 H), 2.27 (m, 2 H), 2.43 (m, 2 H), 3.23 (m, 3 H), 3.45 (m, 2 H), 3.54 (m, 2 H),
 3.58 (m, 4 H), 6.97 (m, 4 H), 7.43 (m, 4 H), 12.00 (m, 2 H)。

[生物学的実施例]

本発明化合物の有効性、例えば本発明化合物がCXCR4拮抗作用を有することは、以下の実験によって証明された。

10 本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

先述したように、HIVがCD4陽性細胞上の受容体であるCXCR4に結合することを阻害する化合物のスクリーニングをするためには、HIVウイルスを用いたアッセイ系で行うことがより直接的な手法である。しかし、
 15 HIVウイルスを大量スクリーニングに使用することは、その取り扱いの難しさから実用的ではない。一方、T細胞指向性(X4)HIV-1とSDF-1が共にCXCR4に結合することから、HIV側とSDF-1側双方のCXCR4結合部位、並びにCXCR4側のSDF-1およびHIV結合部
 20 位には、何らかの共通する特徴があるものと予測し得る。従って、既存の抗AIDS薬(逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬)と異なる作用機序であるHIVウイルスの細胞への吸着を阻害する化合物を発見するため、HIVの代わりにCXCR4の内因性リガンドであるSDF-1を用いたアッセ

イ系が利用可能である。

具体的には、SDF-1とCXCR4の結合を阻害する化合物をスクリーニングする系として、例えば、ヨードラベルしたSDF-1とCXCR4を
5 発現していることが知られているヒトT細胞株との結合を測定する系が実施可能である。マクロファージ(R5)HIVと、RANTES、MIP-1α、MIP-1βが共にCCR5に結合することから、同様な考え方が可能である。

[実験方法]

実験例1：ヒトSDF-1のCEM細胞への結合に対する阻害実験

10 結合緩衝液中(HEPES, BSA含有)でヒトT細胞株CEM細胞に被験化合物と¹²⁵I-SDF-1(NEN)を添加し4℃で60分間インキュベートした。反応させたCEM細胞をGF/B membrane filter plate(Packard)で急速ろ過して吸着させ、PBSで3回洗浄した後、乾燥させMicroscint+20(Packard)を加えた。CEM細胞に結合した放射エネルギーをTop Count(Packard)
15 を用いて測定し、試験化合物の阻害率(%)を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = \{ (Et - Ea) / (Et - Ec) \} \times 100$$

Et:被験化合物を添加しなかった時の放射エネルギー、

Ec:被験化合物として¹²⁵I-SDF-1の1000倍量の非放射性SDF-1

(Pepro Tech)を添加した時の放射エネルギー、

Ea:被験化合物を添加した時の放射エネルギー。

実施例に示したすべての本発明化合物は、10 μMの濃度で50%以上の阻害率を示した。例えば、化合物10のIC₅₀値は27 nMであった。

実験例2：本発明化合物の血圧および心拍数に対する影響の測定

20 ラットをウレタンにより麻酔した(1.2 g/kg皮下投与)。頸部正中切開後、血圧測定用のカテーテルを右総頸動脈に挿入した。その後、鼠径部を切開後、薬液投与用のカテーテルを大腿静脈に挿入し固定した。血圧測定用

のカテーテルを圧トランジェンサーに連結し、ひずみ圧用アンプ（AP-641G（日本光電））を介して熱書ペンレコーダーに血圧波形を記録した。この際、心拍数は、上記ひずみ圧用アンプから得られた血圧波形をトリガーとする瞬時心拍計（AT-601G（日本光電））を介した値を熱書ペンレコーダーに記録した。被験化合物は10%可溶化溶媒生理食塩液（ポリオキシエチレンヒドロキシステアレート：プロピレングリコール：生理食塩液=7：3：190体積比）に溶解し、0.1および0.3、1、3、10mg/mLの濃度になるように調製した。これを1mL/kgで、尾静脈より約10秒間かけて静脈内投与した。1個体に対して、投与用量を段階的にあげていく累積投与を行った。

化合物19の投与において、3mg/kg以下の濃度では血圧低下作用が見られず、10mg/kg投与時の心拍数増加率は2%であり、低用量では心拍数に影響を与えなかった。

[製剤実施例]

15 製剤例1：

4-（{ [4-（ジプロピルアミノ）ブチル] アミノ} メチル）-N，N-ビス（1H-イミダゾール-2-イルメチル）ベンゾアミド（200g）、カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤、20.0g）、ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤、10.0g）、微結晶セルロース（870g）を常法により混合した後打錠して、一錠中に20mgの活性成分を含有する錠剤10000錠を得た。

製剤例2：

4-（{ [4-（ジプロピルアミノ）ブチル] アミノ} メチル）-N，N-ビス（1H-イミダゾール-2-イルメチル）ベンゾアミド（100g）、マンニトール（2kg）、蒸留水（50L）を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mLずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱

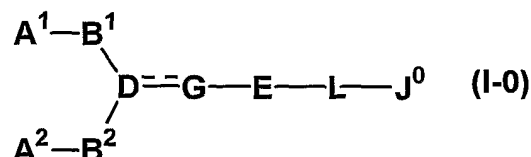
滅菌して、1アンプル中10mgの活性成分を含有するアンプル10000本を得た。

産業上の利用可能性

- 5 本発明化合物は、CXCR4拮抗作用を有することから、CXCR4介在性疾患に対する予防および/または治療剤として有用である。そのため、本発明化合物は、医薬品として利用可能である。例えば、炎症・免疫性疾患（例えば、関節リウマチ、関節炎、網膜症、肺線維症、移植臓器拒絶反応等）、アレルギー性疾患、感染症（例えば、ヒト免疫不全ウイルス感染、後天性免疫不全症候群等）、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾患（例えば、癌、癌転移等）等の予防および/または治療剤、または再生医療用剤等として有用である。
- 10

請求の範囲

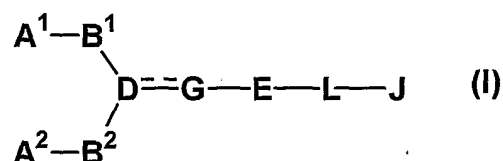
1. 一般式 (I-0)



- 5 (式中、 A^1 および A^2 はそれぞれ独立して、塩基性基を含有する基を表わし； B^1 および B^2 はそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1~4のスペーサーを表わし；Eは、主鎖の原子数1~10のスペーサーを表わし；Lは、結合手または主鎖の原子数1~4のスペーサーを表わし； J^0 は、(1) 塩基性基を含有する基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2) 塩基性基を含有する基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基、(3) 塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ環状基、または(4) 塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい架橋した環状基を表わし；
- 10 --- は一重結合または二重結合を表わし；
 --- が一重結合を表わす場合、Dは、窒素原子または置換基を有していてもよい炭素原子を表わし、Gは、置換基を有していてもよい炭素原子、カルボニル基、酸素原子、置換基を有していてもよい窒素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を表わし；
- 15 = が二重結合を表わす場合、Dは炭素原子を表わし、Gは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を表わす。
- ただし、 J^0 が前記(1)または(2)を表わし、かつDが窒素原子を表わす場合、Gがカルボニル基、酸素原子、置換基を有していてもよい窒素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を表わすか、 B^1 が-O-、-S-、-C
- 20 O-、-SO-、-SO₂-、および置換基を有していてもよい二価の窒素原

子から選択される少なくとも一つを含有する主鎖の原子数 1～4 のスペーサーを表わすものとする。) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

5 2. 一般式 (I)



(式中、J は、請求の範囲 1 記載の J⁰ の (1) または (2) と同じ意味を表わし、その他の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。

ただし、D が窒素原子を表わす場合、G がカルボニル基、酸素原子、置換基を有していてもよい窒素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を表わすか、B¹ が -O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、および置換基を有していてもよい二価の窒素原子から選択される少なくとも一つを含有する主鎖の原子数 1～4 のスペーサーを表わすものとする。) で示される請求の範囲 1 記載の化合物。

15

3. J⁰ が請求の範囲 1 記載の (3) または (4) である請求の範囲 1 記載の化合物。

4. J⁰ が塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよいスピロ複素環または架橋した複素環である請求の範囲 3 記載の化合物。

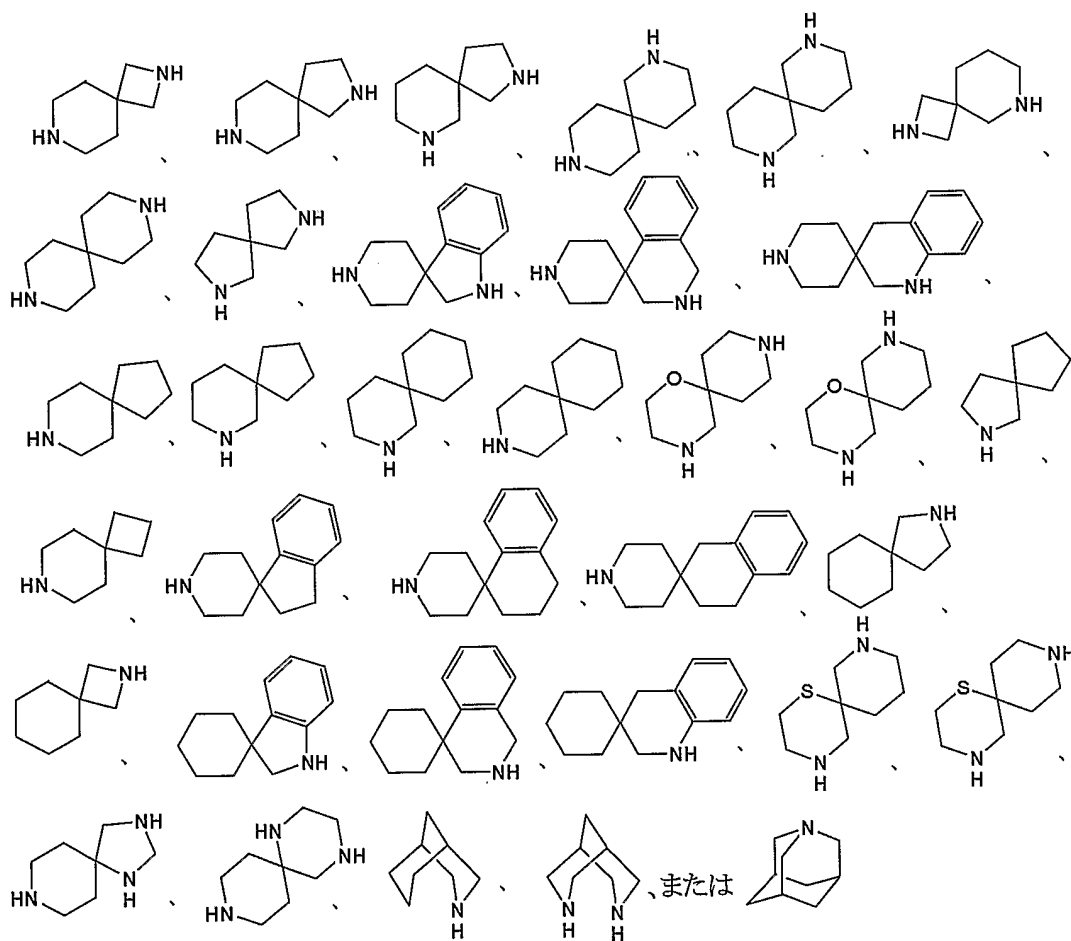
5. J⁰ が塩基性基を含有する基によって置換され、さらに置換基を有していてもよいスピロ炭素環または架橋した炭素環である請求の範囲 3 記載の化

25

合物。

6. 少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよいスピロ複素環または架

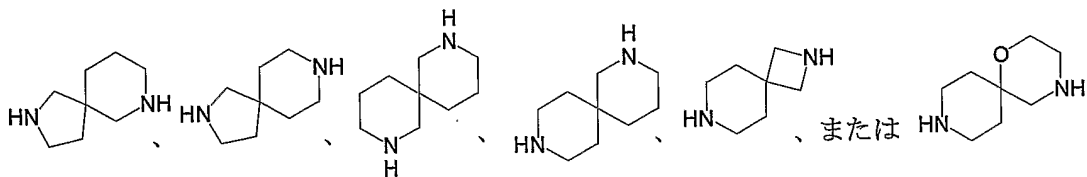
5 橋した複素環が



である請求の範囲4記載の化合物。

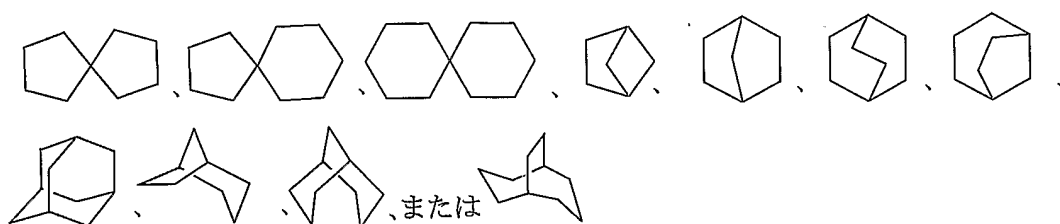
7. スピロ複素環を構成する環が、少なくとも一つの窒素原子、および炭素原子からなる単環、および/または少なくとも一つの窒素原子、酸素原子一つ、および炭素原子からなる単環からなる7~15員の二環式のスピロ複素環である請求の範囲4記載の化合物。

8. 7～15員の二環式スピロ複素環が



である請求の範囲7記載の化合物。

5 9. スピロ炭素環または架橋した炭素環が



である請求の範囲5記載の化合物。

10 10. A^1 および A^2 がそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい含窒素複素環である請求の範囲1記載の化合物。

11. 含窒素複素環がイミダゾール環またはベンゾイミダゾール環である請求の範囲10記載の化合物。

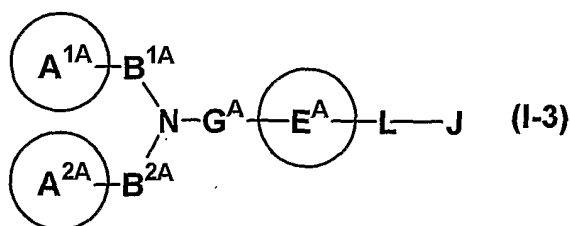
15 12. B^1 および B^2 で表わされる主鎖の原子数1～4のスペーサーが、それぞれ独立して $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CH_2-$ である請求の範囲1記載の化合物。

13. Dが窒素原子である請求の範囲1記載の化合物。

20

14. Gが $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CH_2-$ である請求の範囲1記載の化合物。

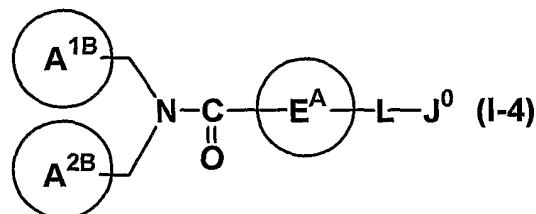
15. Eが置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式環状基である請求の範囲1記載の化合物。
- 5 16. 3～8員の単環式環状基が、ベンゼン環である請求の範囲15記載の化合物。
17. Lが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ （ただし、各基の右側に J^0 が結合するものとする。）である請求の範囲1記載の化合物。
- 10 18. 塩基性基が、モノーまたはジー置換アミノ基である請求の範囲2記載の化合物。
19. ジー置換アミノ基の置換基が、C1～8アルキル基および/または
- 15 環状基である請求の範囲18記載の化合物。
20. ジー置換アミノ基が、ジプロピルアミノ基、またはN-シクロヘキシル-N-プロピルアミノ基である請求の範囲19記載の化合物。
- 20 21. 脂肪族炭化水素基がブチル基、または環状基がシクロヘキシル基である請求の範囲2記載の化合物。
22. 一般式 (I-3)



(式中、環 A^{1A} および環 A^{2A} はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表わし; B^{1A} 、 B^{2A} および G^A はそれぞれ独立して $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CH_2-$ を表わし; 環 E^A は置換基を有していてもよい二価の3~8員の単環式環状基または置換基を有していてもよい二価の9または10員の多環式環状基を表わし、 L は請求の範囲1と同じ意味を表わし、 J は請求の範囲2と同じ意味を表わす。ただし、 B^{1A} および G^A のいずれかは $-CO-$ または $-SO_2-$ を表わす。) で示される請求の範囲2記載の化合物。

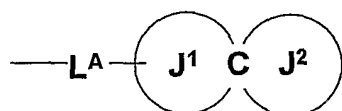
23. L が結合手、 $-CH_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ (ただし、各基の右側に J が結合するものとする。) である請求の範囲22記載の化合物。

24. 一般式 (I-4)



15 (式中、環 A^{1B} および環 A^{2B} は、それぞれ独立して置換基を有していてもよいイミダゾールまたはベンゾイミダゾールを表わし、環 E^A は請求の範囲22と同じ意味を表わし、その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。) である請求の範囲1記載の化合物。

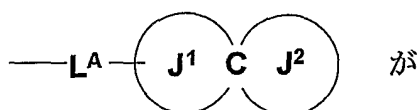
20 25. $-L-J^0$ が

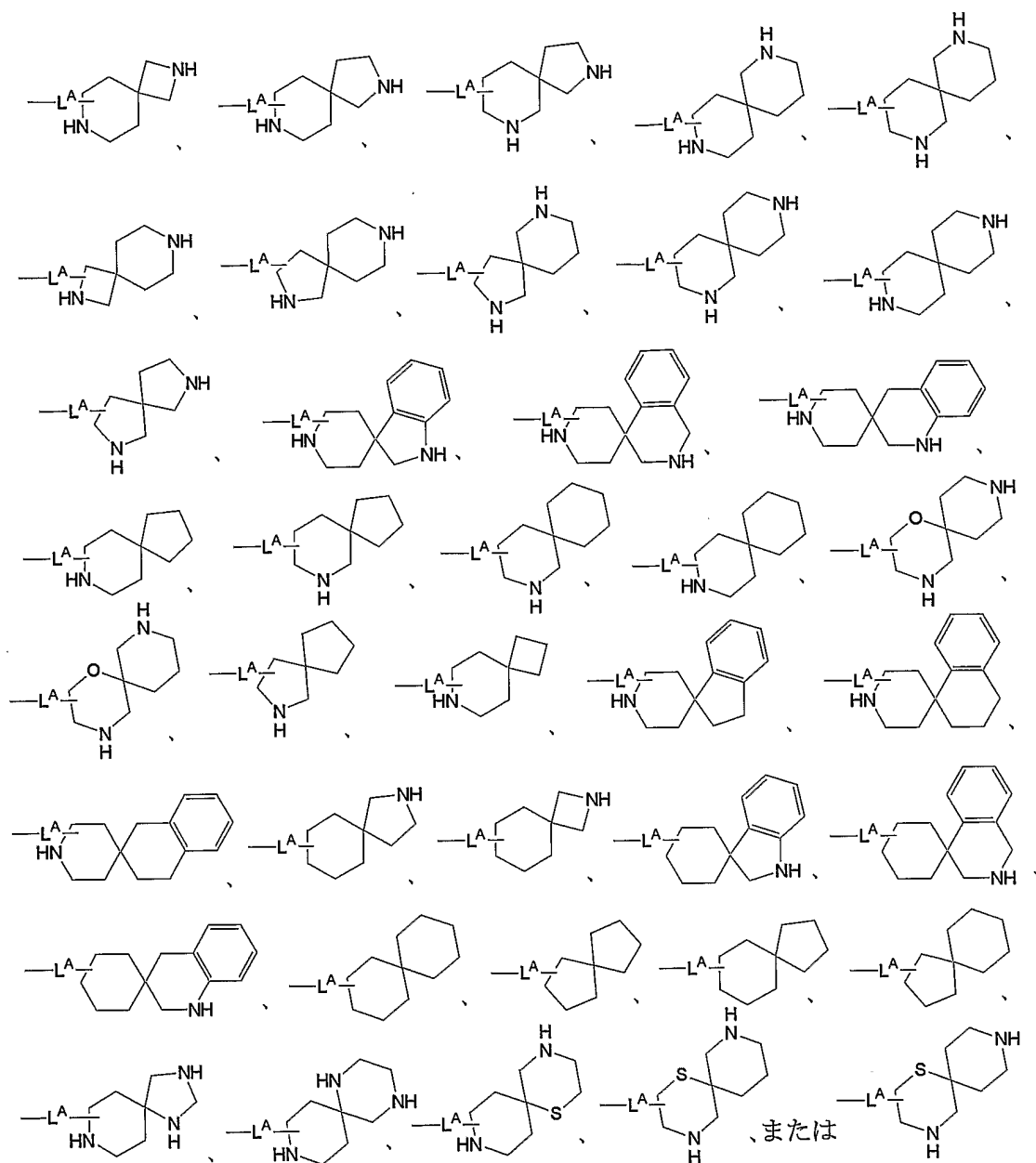


(基中、

- (a) L^A が、— (置換基を有していてもよい炭素数1~3の脂肪族炭化水素基) — (置換基を有していてもよい窒素原子) —である場合は、環 J^1 は、
- (i) C 3~10の単環または二環式炭素環、または (ii) 炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3~10員の単環
- 5 または二環式複素環を表わし、
- (b) L^A が、置換基を有していてもよい二価の炭素数1~4の脂肪族炭化水素基である場合は、環 J^1 は、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3~10員の単環または二環式複素環を表わし、
- 10 環 J^2 は (i) 塩基性基を含有する基によって置換された、C 3~10の単環または二環式炭素環、 (ii) 塩基性基を含有する基によって置換された、炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3~10員の単環または二環式複素環、または (iii) 塩基性基を含有する基によって置換されてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子
- 15 子または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3~10員の単環または二環式複素環を表わし、
- 環 J^1 および環 J^2 は置換可能な位置に1~8個の置換基を有していてもよく、置換基が2つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なってもよい。
- 20 ただし、 L^A 中の (置換基を有していてもよい窒素原子) は環 J^1 に結合するものとする。) である請求の範囲24記載の化合物。

26.

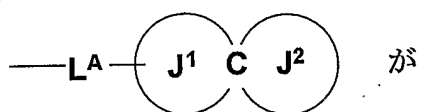


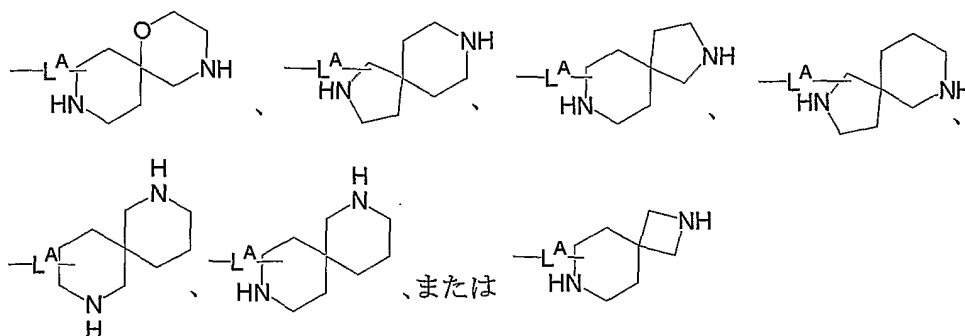


(基中、 L^A は請求の範囲 2 5 と同じ意味を表わす。ただし、 L^A は $-NH-$ の窒素原子に結合していてもよく、 $-NH-$ の窒素原子は置換基を有していてもよい。) である請求の範囲 2 5 記載の化合物。

5

2 7 .

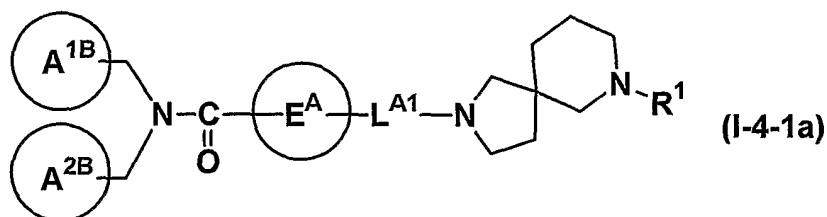




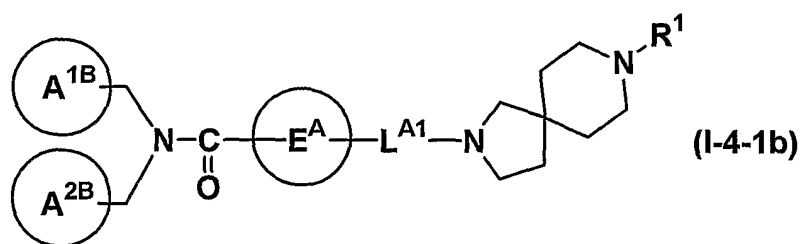
(基中、 L^A は請求の範囲25と同じ意味を表わす。ただし、 L^A は-NH-の窒素原子に結合していてもよく、-NH-の窒素原子は置換基を有していてもよい。)である請求の範囲25記載の化合物。

5

28. 一般式 (I-4-1a)

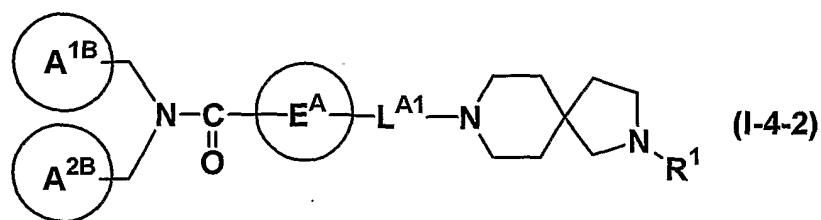


または一般式 (I-4-1b)



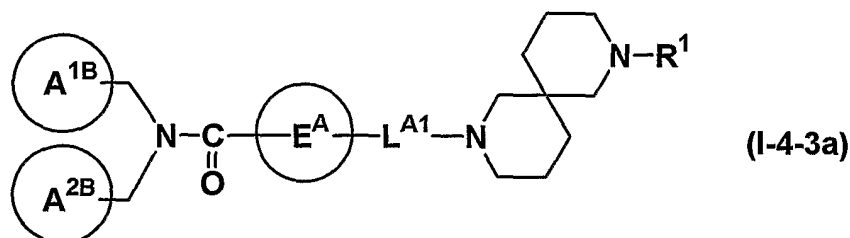
10 (式中、 L^{A1} は置換基を有していてもよい二価の炭素数1~4の脂肪族炭化水素基を表わし、 R^1 は水素原子、または置換基を表わし、その他の記号は請求の範囲24と同じ意味を表わす。)である請求の範囲24記載の化合物。

29. 一般式 (I-4-2)

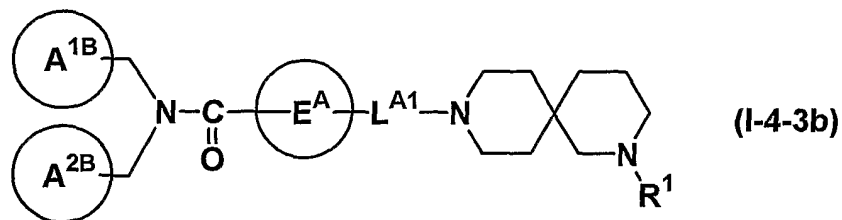


(式中、全ての記号は請求の範囲 2 4、および請求の範囲 2 8 と同じ意味を表わす。) である請求の範囲 2 4 記載の化合物。

5 30. 一般式 (I-4-3 a)

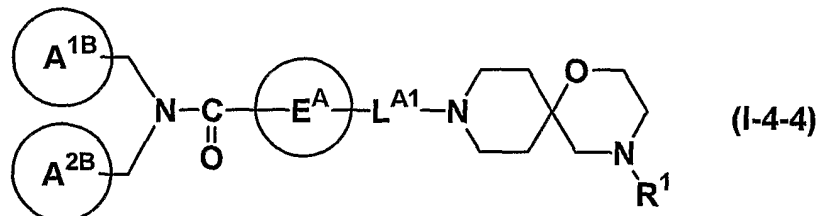


または一般式 (I-4-3 b)



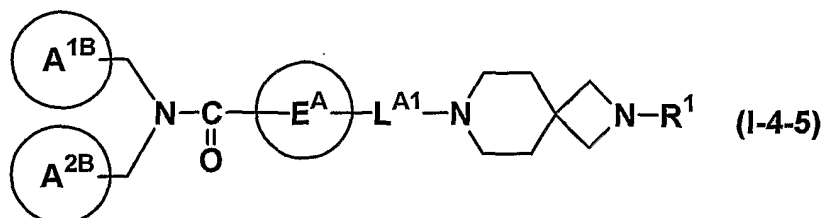
(式中、全ての記号は請求の範囲 2 4、および請求の範囲 2 8 と同じ意味を表わす。) である請求の範囲 2 4 記載の化合物。

31. 一般式 (I-4-4)



(式中、全ての記号は請求の範囲 2 4、および請求の範囲 2 8 と同じ意味を表わす。) である請求の範囲 2 4 記載の化合物。

32. 一般式 (I-4-5)

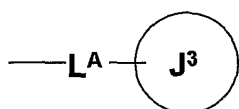


(式中、全ての記号は請求の範囲24、および請求の範囲28と同じ意味を
5 表わす。) である請求の範囲24記載の化合物。

33. R^1 で示される置換基が脂肪族炭化水素基、環状基、環状基で置換された脂肪族炭化水素基である請求の範囲28乃至32のいずれかに記載の化合物。

10

34.



(其中、環 J^3 は (i) 塩基性基を含有する基によって置換された、架橋した多環式炭素環、 (ii) 塩基性基を含有する基によって置換された、炭素原子、
15 酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる架橋した多環式複素環、または (iii) 塩基性基を含有する基によって置換されてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい架橋した多環式複素環を表わし、

20 環 J^3 は置換可能な位置に1~8個の置換基を有していてもよく、置換基が2つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なってもよく、 L^A は請求の範囲25と同じ意味を表わす。) である請求の範囲24記載の化合物。

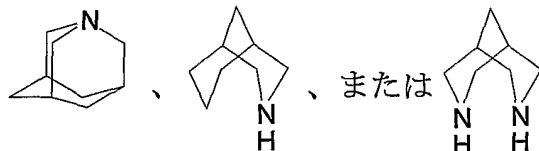
35. 架橋した多環式炭素環が



である請求の範囲34記載の化合物。

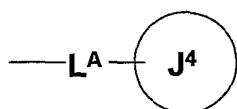
5

36. 少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい架橋した多環式複素環が



10 である請求の範囲34記載の化合物。

37.

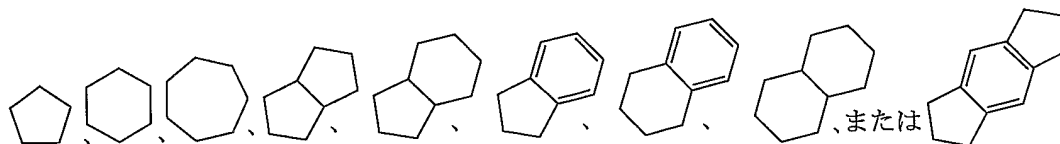


(基中、環 J^4 は (i) 塩基性基を含有する基によって置換された、C3~15
15 5の単環または縮合した炭素環、(ii) 塩基性基を含有する基によって置換された、炭素原子、酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3~15員の単環または縮合した複素環、または (iii) 塩基性基を含有する基によって置換されてもよい、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3~15員の単環または縮合した複素環を表わし、
20

環 J^4 は置換可能な位置に1~8個の置換基を有していてもよく、置換基が2つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なってもよく、 L^A は請求

の範囲 25 と同じ意味を表わす。) である請求の範囲 24 記載の化合物。

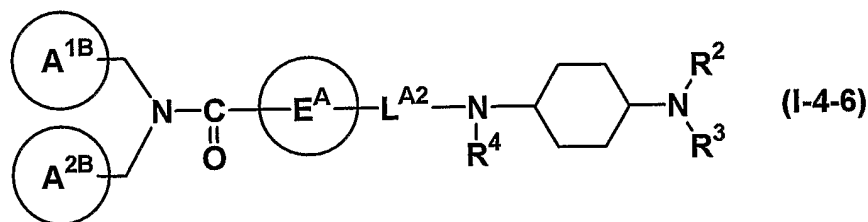
38. C3~15 の単環または縮合した炭素環が



5 である請求の範囲 37 記載の化合物。

39. C3~15 の単環または縮合した炭素環がシクロヘキシル基である請求の範囲 38 記載の化合物。

10 40. 一般式 (I-4-6)



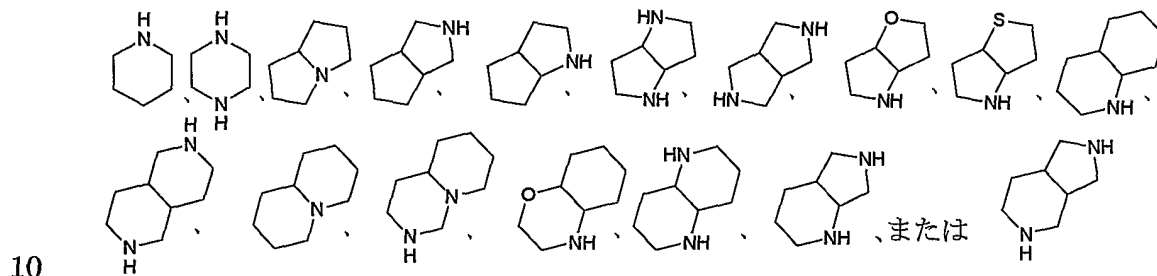
(式中、L^{A2}は置換基を有していてもよい炭素数1~3の脂肪族炭化水素基を表わし、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して水素原子または置換基を表わし、R²とR³は結合する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、その他の記号は請求の範囲 24 と同じ意味を表わす。) である請求の範囲 24 記載の化合物。

41. R²およびR³がそれぞれ独立して、水素原子、脂肪族炭化水素基、C3~15の単環または縮合した炭素環、またはC3~15の単環または縮合した炭素環によって置換された脂肪族炭化水素基であるか、またはR²およびR³が結合する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、その他の記号は請求の範囲 24 と同じ意味を表わす。) である請求の範囲 24 記載の化合物。

し、ただし、結合する窒素原子以外の複素環の構成原子が炭素原子である請求の範囲 40 記載の化合物。

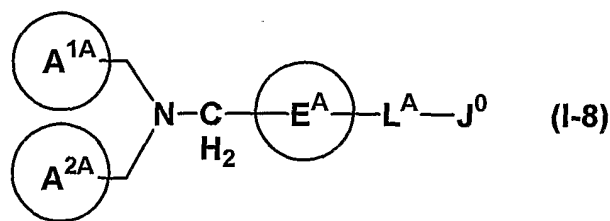
42. R⁴が、水素原子、脂肪族炭化水素基、または水酸基によって置換された脂肪族炭化水素基である請求の範囲 40 記載の化合物。

43. 少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および/または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい 3~15 員の単環または縮合した複素環が



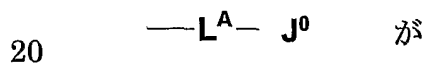
である請求の範囲 37 記載の化合物。

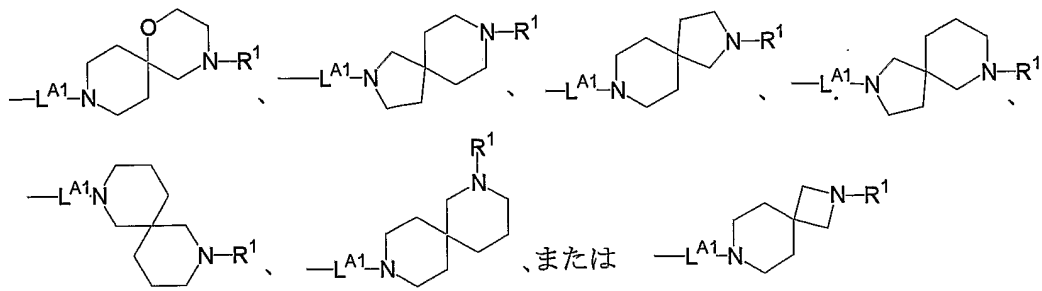
44. 一般式 (I-8)



15 (式中、環 A^{1A}、環 A^{2A} および環 E^A は請求の範囲 22 と同じ意味を表わし、L^A は請求の範囲 25 と同じ意味を表わし、J⁰ は請求の範囲 1 記載の J⁰ の (3) または (4) と同じ意味を表わす。) である請求の範囲 1 記載の化合物。

45.





(基中、 L^{A1} および R^1 は請求の範囲28と同じ意味を表わす。)である請求の範囲44記載の化合物。

- 5 46. R^1 で示される置換基が脂肪族炭化水素基、環状基、または環状基で置換された脂肪族炭化水素基である請求の範囲45記載の化合物。

47. 4-({[4-(ジプロピルアミノ)ブチル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-
- 10 ({[3-(ジブチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-({[5-(ジプロピルアミノ)ペンチル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-({[4-[(ジプロピルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]メチル)-N, N-ビス(1H-イミ
- 15 ダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-({[4-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-({[3-(ジプロピルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-({[3-(ジプロピルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-[(2-ベンジル-2,9-ジアザスピロ[5.
- 20 5]ウンデカ-9-イル)メチル]-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、4-[(2-シクロヘキシル-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)メチル]-N, N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ベンズアミド、2-[4-(ジプロピル

アミノ) ブチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル)
 -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリンカルボキサミド、N-
 [4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ } メチル) ベンジル]
 -N- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -1H-イミダゾール-2
 5 -カルボキサミド、4- ({ [4- (ジプロピルアミノ) ブチル] アミノ }
 メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンゼン
 スルホンアミド、4- [({トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル)
 アミノ] シクロヘキシル } アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダ
 ゴール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- [(2-シクロヘキシル-2,
 10 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1
 H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、または4- [(8-シ
 クロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル]
 -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミドであ
 る請求の範囲1記載の化合物。

15

48. 4- [(2-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デ
 カ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメ
 チル) ベンズアミド、4- [(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ
 [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール
 20 -2-イルメチル) ベンズアミド、4- [(2-シクロヘキシル-2, 8-
 ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] -N, N-ビス (1H-
 イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- [(8-シクロヘキシ
 ル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル] -N, N-
 ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、N, N-ビス
 25 (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- { [8- (2-チエニルメ
 チル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} ベンズ

アミド、N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-4-[(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4-[(8-シクロヘプチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル) メチル]-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、
 5 N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -4- ({8-[(3-メチル-2-チエニル) メチル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル} メチル) ベンズアミド、または4- { [8-(1-エチルプロピル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-イル] メチル} -N,
 10 N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミドである請求の範囲1記載の化合物。

49. 4-[({トランス-4-[シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル]-N, N-ビス (1H-イミダゾール-
 15 2-イルメチル) ベンズアミド、4-[({トランス-4-[ベンジル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル]-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4- ({ [4-(1-アゼパニル) シクロヘキシル] アミノ} メチル) -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -4-[({トランス-4-[シクロヘキシル (プロ
 20 ピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4-[({トランス-4-[(1-エチルプロピル) (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル]-N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、4-
 25 - { [{トランス-4-[シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} (メチル) アミノ] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-

2-イルメチル) ベンズアミド、4- { [{トランス-4- [シクロヘキシル (プロピル) アミノ] シクロヘキシル} (2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチル} -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミド、または4- [({トランス-4- [(1-エチルプロピル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) メチル] -N, N-ビス (1H-イミダゾール-2-イルメチル) ベンズアミドである請求の範囲1記載の化合物。

50. 請求の範囲1記載の一般式 (I-0) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

51. CXCR4拮抗剤である請求の範囲50記載の医薬組成物。

52. CXCR4介在性疾患の予防および/または治療剤、または再生医療用剤である請求の範囲51記載の医薬組成物。

53. CXCR4介在性疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染、後天性免疫不全症候群、癌、癌転移、関節リウマチ、関節炎、網膜症、肺線維症または移植臓器拒絶反応であるか、または再生医療用剤が移植医療用剤である請求の範囲52記載の医薬組成物。

54. CXCR4介在性疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染である請求の範囲52記載の医薬組成物。

25

55. 請求の範囲1記載の一般式 (I-0) で示される化合物、その塩、

そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、
逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、CCR 2拮抗薬、CCR 3拮抗薬、
CCR 4拮抗薬、CCR 5拮抗薬、CXCR 4拮抗薬、HIVインテグラー
ゼ阻害薬、フュージョン阻害薬、CD 4拮抗薬、HIVの表面抗原に対する
5 抗体、短鎖干渉RNA、およびHIVのワクチンから選択される1種または
2種以上を組み合わせてなる医薬。

56. 請求の範囲1記載の一般式(I-0)で示される化合物、その塩、
そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの
10 有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCXCR 4
を拮抗する方法。

57. 請求の範囲1記載の一般式(I-0)で示される化合物、その塩、
そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有
15 効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCXCR 4
介在性疾患の予防および/または治療方法。

58. CXCR 4拮抗剤を製造するための請求の範囲1記載の一般式(I
-0)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和
20 物またはそれらのプロドラッグの使用。

59. CXCR 4介在性疾患の予防および/または治療剤を製造するた
めの請求の範囲1記載の一般式(I-0)で示される化合物、その塩、そのN
-オキシド体もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016066

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D233/64, A61K31/4178, 31/4196, 31/4439, 31/4725, 45/00, A61P11/00, 19/02, 29/00, 31/18, 35/00, 35/04, 37/06, 43/00, C07D401/14, 403/12 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) Int.Cl ⁷ C07D233/64, A61K31/4178, 31/4196, 31/4439, 31/4725, 45/00, A61P11/00, 19/02, 29/00, 31/18, 35/00, 35/04, 37/06, 43/00, C07D401/14, 403/12 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 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CA (STN), CPlus (STN), MEDLINE (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 A	WO 2004/024697 A1 (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 25 March, 2004 (25.03.04), & EP 1550657 A1	1, 10-21, 24, 37, 47, 50-55, 58, 59 2-9, 22, 23, 25-36, 38-46, 48-49
X A	WO 2003/029218 A1 (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 10 April, 2003 (10.04.03), & EP 1431290 A1 & US 2004254221 A1	1, 10-21, 24, 50-55, 58, 59 2-9, 22, 23, 25-49
X A	US 2003/0220341 A (Gary Bridger, et al., (Anormed INC.CAN)), 27 November, 2003 (27.11.03), & WO 2004/106493 A2	1, 50-55, 58, 59 2-49
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 20 September, 2005 (20.09.05)		Date of mailing of the international search report 04 October, 2005 (04.10.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016066

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2004/0019058 A (Gary Bridger, et al., (Anormed INC.CAN)), 29 January, 2004 (29.01.04), & WO 2004/106493 A2	1,50-55,58, 59 2-49
X A	WO 2003/055876 A1 (Anormed Inc., CAN), 10 July, 2003 (10.07.03), & EP 1465889 A1 & JP 2005-518397 A	1,50-55,58, 59 2-49
X A	WO 2002/022600 A2 (Anormed Inc., CAN), 21 March, 2002 (21.03.02), & EP 1317445 A2 & JP 2004-508422 A	1,50-55,58, 59 2-49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016066

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.: 56, 57

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 56 and 57 practically pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. Claims Nos.:

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

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016066

The subject matter of claim 1 is a compound represented by the general formula (I-0), a salt thereof, N-oxide form thereof, or solvate thereof, or a prodrug of any of these. However, those which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are ones based on compounds specified in the description. Claim 1 lacks a support in the meaning of Article 6 of the PCT.

Therefore, a search was made for a range which is supported by and disclosed in the description, within a reasonable range.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D233/64, A61K31/4178, 31/4196, 31/4439, 31/4725, 45/00, A61P11/00, 19/02, 29/00, 31/18, 35/00, 35/04, 37/06, 43/00, C07D401/14, 403/12

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.⁷ C07D233/64, A61K31/4178, 31/4196, 31/4439, 31/4725, 45/00, A61P11/00, 19/02, 29/00, 31/18, 35/00, 35/04, 37/06, 43/00, C07D401/14, 403/12

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 1971-2005年
 日本国実用新案登録公報 1996-2005年
 日本国登録実用新案公報 1994-2005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)

BIOSIS(STN), CA(STN), CPlus(STN), MEDLINE(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 A	WO 2004/024697 A1 (呉羽化学工業株式会社) 2004. 03. 25 & EP 1550657 A1	1, 10-21, 24, 37, 47, 50-55, 58, 59 2-9, 22, 23, 25-36, 38-46, 48-49
X A	WO 2003/029218 A1 (呉羽化学工業株式会社) 2003. 04. 10 & EP 1431290 A1 & US 2004254221 A1	1, 10-21, 24, 50-55, 58, 59 2-9, 22, 23, 25-49

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

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

国際調査を完了した日
20.09.2005

国際調査報告の発送日
04.10.2005

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

特許庁審査官 (権限のある職員)
 渡辺 仁
 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US 2003/0220341 A1 (Gary Bridger, et al., (Anormed INC. CAN)) 2003. 11. 27 & WO 2004/106493 A2	1, 50-55, 58, 59 2-49
X A	US 2004/0019058 A1 (Gary Bridger, et al., (Anormed INC. CAN)) 2004. 01. 29 & WO 2004/106493 A2	1, 50-55, 58, 59 2-49
X A	WO 2003/055876 A1 (Anormed INC., CAN) 2003. 07. 10 & EP 1465889 A1 & JP 2005-518397 A	1, 50-55, 58, 59 2-49
X A	WO 2002/022600 A2 (Anormed INC., CAN) 2002. 03. 21 & EP 1317445 A2 & JP 2004-508422 A	1, 50-55, 58, 59 2-49

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 56, 57 _____ 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 56, 57 記載の発明は、実質的に、ヒトの身体の治療による処置方法に係るものであり、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。
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ため、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ため、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なかった。

請求の範囲1は、一般式(I-0)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそのプロドラッグに係る発明が記載されているところであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは明細書において具体的に記載された化合物に基づく開示であって、PCT第6条の意味での裏付けを欠いている。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている範囲に基づき、合理的な範囲において行った。