

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5257068号
(P5257068)

(45) 発行日 平成25年8月7日(2013.8.7)

(24) 登録日 平成25年5月2日(2013.5.2)

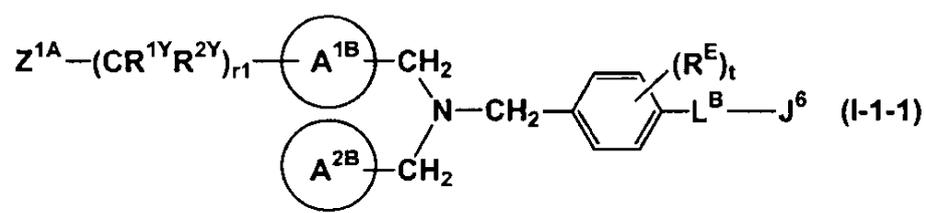
(51) Int.Cl.	F I		
C O 7 D 471/10	(2006.01)	C O 7 D 471/10	1 O 1
C O 7 D 498/10	(2006.01)	C O 7 D 471/10	C S P
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	C O 7 D 498/10	Z
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
請求項の数 12 (全 107 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2008-515563 (P2008-515563)	(73) 特許権者	000185983
(86) (22) 出願日	平成19年5月15日 (2007.5.15)		小野薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2007/059960		大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(87) 国際公開番号	W02007/132846	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成19年11月22日 (2007.11.22)		弁理士 青木 篤
審査請求日	平成22年4月7日 (2010.4.7)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	特願2006-136925 (P2006-136925)		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成18年5月16日 (2006.5.16)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 保護されていてもよい酸性基を含有する化合物およびその用途

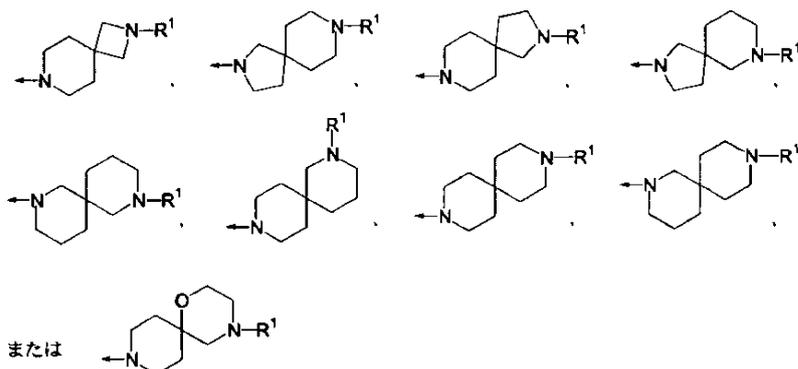
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】
一般式 (I-1-1)
【化1】



(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、ベンゾイミダゾール、またはピリジン環を表わし、R^E は、ハロゲン原子、-O-脂肪族炭化水素基、または脂肪族炭化水素基を表わし、t は0または1~2の整数を表わし、t が2を表わす場合、2つのR^E は同じでも異なってもよく、L^B は -CO-、-CH₂-、-CO-CO-、-CO-CH₂-、-CH₂-CO-、または -CH₂-CH₂- を表わし、J⁶ は

【化2】



10

(基中、矢印は L^B と結合し、 R^1 は水素原子または置換基を表わす。)

を表わし、

Z^{1A} は、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基を表わし、

R^{1Y} および R^{2Y} はそれぞれ独立して、水素原子、または置換基を表わし、

20

r_1 は、1 ~ 4 の整数を表わす。)

である化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物。

【請求項2】

(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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸、エチル (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセタート、エチル 3 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート、3 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピオン酸、1 - { [(シクロヘキシロキシ) カルボニル] オキシ } エチル 3 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート、エチル 4 - (2 - { [(1 H - 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] ベンジル } アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタノアート、4 - (2 - { [(1 H - 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] ベンジル } アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸、エチル 4 - (2 - { [(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] ベンジル) (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタノアート、または 4 - (2 - { [(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] ベンジル) (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸である請求項1記載の化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物。

30

40

【請求項3】

50

(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。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

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わると考えられている。

【 0 0 0 4 】

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。

【 0 0 0 5 】

生体内での血球細胞の移動は、まず発生過程において、A G M (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、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、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、T細胞、NK T細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

【 0 0 0 6 】

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、S D F - 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C X C R 4 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C D 4 + 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、C I AモデルマウスにおいてもC X C R 4 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O V A 誘発気道過敏性モデルにおいて、抗C X C R 4 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))。マウスブレオマイシン惹起肺障害モデルにおいて、抗S D F - 1 抗体は肺への線維細胞の浸潤を抑制し、肺の線維化を抑制した (J. Clin. Invest., 114, 438-446 (2004))。マウス網膜症モデルにおいて、抗S D F - 1 抗体は網膜への血管内皮前駆細胞の浸潤を抑制し、網膜での血管新生を抑制した (J. Clin. Invest., 115, 86-93 (2005))。

【 0 0 0 7 】

S D F - 1 とその受容体であるC X C R 4 は造血幹細胞の骨髄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))。したがって、S D F - 1 およびC X C R 4 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。

【 0 0 0 8 】

S D F - 1 およびC X C R 4 は乳癌、前立腺癌、卵巣癌、髓芽細胞腫等の種々の癌細胞の増殖、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)、Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 100, 13513-13518 (2003))、S C I D マウスへのヒト乳癌細胞株の移植モデルにおいて抗C X C

10

20

30

40

50

R 4 抗体が乳癌細胞の肺への転移を抑制し (Nature, 410, 50-56 (2001))、また、抗 S D F - 1 抗体が癌周辺の血管新生を抑制し、癌細胞の増殖を抑制した (Cell, 121, 335-348 (2005))。またヒト卵巣上皮性腫瘍において S D F - 1 が高発現することにより、T 細胞の機能を抑制する形質性細胞様樹状細胞の前駆細胞を呼び寄せ、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 N O D / S C I D マウスへの移植モデルにおいて、抗 C X C R 4 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))。また、低分子 C X C R 4 拮抗薬が、マウス頭蓋内に移植した髄芽細胞腫のアポトーシスを増加させ、腫瘍増殖を抑制した (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 100, 13513-13518 (2003))。低分子 C X C R 4 アンタゴニストが悪性黒色腫を用いた肺転移モデルにおいて、免疫賦活剤や抗癌剤の抗腫瘍効果を増強させた (Mol Cancer Ther., 5, 2592-9 (2006))。

10

【 0 0 0 9 】

S D F - 1 および C X C R 4 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))。

【 0 0 1 0 】

S D F - 1 および C X C R 4 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、N O D マウスに対して、抗 S D F - 1 抗体が血糖値を減少させ、末梢組織中の成熟 I g M + 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 S D F - 1 が高発現し、血小板を活性化させた (Circ. Res., 86, 131-138 (2000))。

20

【 0 0 1 1 】

S D F - 1 および C X C R 4 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、C X C R 4 アンタゴニストである A M D 3 1 0 0 が G - C S F 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、低分子 C X C R 4 拮抗剤のヒトへの投与により好中球、リンパ球および単球などが末梢血中に増加することが知られている (Blood, 102, 2728-2730 (2003))。したがって、低分子 C X C R 4 拮抗剤には免疫増強作用が期待される。

30

【 0 0 1 2 】

また S D F - 1 / C X C R 4 ノックアウトマウスの結果から、S D F - 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関与していると考えられる。

【 0 0 1 3 】

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。

【 0 0 1 4 】

ヒト免疫不全ウイルス (以下、H I V 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 (A I D S)) 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 C D 4 陽性細胞に H I V の感染が一度成立すると、H I V 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。

40

【 0 0 1 5 】

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、(1) 逆転

50

写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬の投与によるH I V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。

【 0 0 1 6 】

H I V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C D 4を利用することは、1985年より知られている(Cell, 52, 631 (1985))。C D 4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、C D 4分子のみではH I Vの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、H I Vが細胞に感染する際に関わるC D 4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。

10

【 0 0 1 7 】

1996年にC D 4分子以外のH I V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、S D F - 1の受容体、すなわちC X C R 4であることが証明された。更に、イン・ビトロ(i n v i t r o)でS D F - 1が、T細胞指向性(X 4) H I V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、S D F - 1がH I Vより先にC X C R 4に結合することによって、H I Vが細胞に感染するための足掛かりを奪い、H I Vの感染が阻害されたと考えられる。

【 0 0 1 8 】

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、R A N T E S、M I P - 1、M I P - 1の受容体であるC C R 5も、マクロファージ指向性(R 5) H I Vが感染する際に利用されることが発見された(Science, 272, 1955 (1996))。

20

【 0 0 1 9 】

従って、H I VとC X C R 4やC C R 5を奪い合うことのできるもの、あるいはH I Vウイルスに結合し、該ウイルスがC X C R 4やC C R 5に結合できない状態にさせるものは、H I V感染阻害薬となり得る可能性がある。また当初、H I V感染阻害薬として発見された低分子化合物が、実はC X C R 4の拮抗薬であることが示された例もある(Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

【 0 0 2 0 】

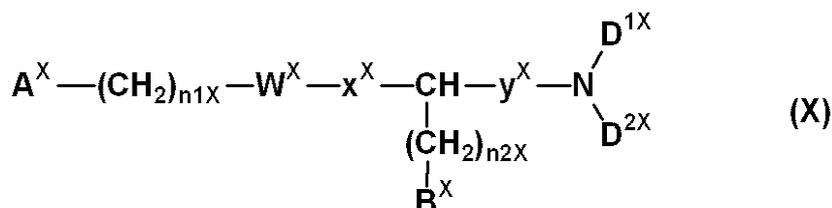
以上から、C X C R 4拮抗作用を有する化合物は、例えば、炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、特にH I V感染およびそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾患の予防および/または治療に有効である。また、細胞医療ならびに再生医療にも有用である。

30

【 0 0 2 1 】

現在まで、C X C R 4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)

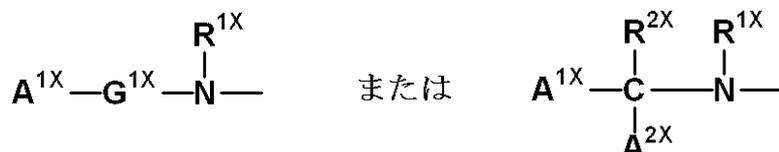
【 化 2 】



40

(式中、A^Xは、

【 化 3 】



50

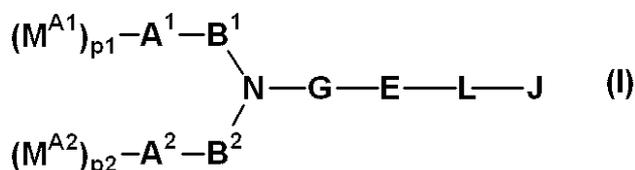
た。具体的には、酸性基を含有する基によって置換された塩基性基を含有する化合物が副作用のリスクを軽減することを見出し、それらの化合物をプロドラッグ化することにより経口吸収性の改善という課題を達成した。

【 0 0 2 8 】

すなわち、本発明は、

[1] 一般式 (I)

【化 7】



10

(式中、 M^{A1} および M^{A2} は、それぞれ独立して、保護基によって保護されていてもよい酸性基を含有する基を表わし、 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 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単環または縮合した環状基、(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結合した環状基、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；G は、結合手、置換基を有していてもよい炭素原子、酸素原子、置換基を有していてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、または - (置換基を有していてもよい炭素原子) - (置換基を有していてもよい窒素原子) - を表わし；p 1 および p 2 は、それぞれ独立して 0 または 1 を表わす。ただし、p 1 と p 2 の和は 1 以上である。)

20

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；

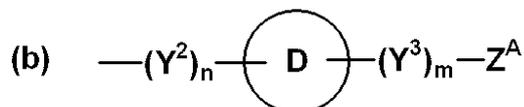
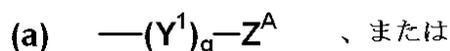
[2] M^{A1} および M^{A2} が、それぞれ独立して、保護基によって保護された酸性基を含有する基である前記 [1] 記載の化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

30

[3] 保護基によって保護された酸性基を含有する基がプロドラッグ化された酸性基を含有する基である前記 [2] 記載の化合物、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；

[4] M^{A1} および M^{A2} が、それぞれ独立して、

【化 8】



40

(基中、 Y^1 は、1 ~ 2 個の置換基を有していてもよいメチレン基、1 ~ 2 個の置換基を有していてもよいエチニレン基、エチニレン基、- C (O) -、- O -、- S -、- S (O) -、または - S O ₂ - を表わし； Y^2 および Y^3 は、それぞれ独立して、結合手、1 ~ 2 個の置換基を有していてもよいメチレン基、1 ~ 2 個の置換基を有していてもよいエチニレン基、エチニレン基、- C (O) -、- O -、- S -、- S (O) -、または - S O ₂ - を表わし； Z^A は、(1) 保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、(2) 保護基によって保護されていてもよいスルホ基、または (3) 保護基によって保護されていてもよいホスホノ基を表わし；環 D は、置換基を有していてもよい単環環状基を表わし；q は 1 ~ 6 の整数を表わし；n および m は、それぞれ独立して 0 または 1 ~ 4 の

50

整数を表わす。ただし、 q が 2 以上の整数を表わす場合、複数の Y^1 は同じでも異なってもよく、 n が 2 以上の整数を表わす場合、複数の Y^2 は同じでも異なってもよく、 m が 2 以上を表わす場合、複数の Y^3 は同じでも異なってもよく、 n と m の和は 4 以下とする。)

である前記 [1] 記載の化合物、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] Y^1 が 1 ~ 2 個の置換基を有していてもよいメチレン基である前記 [4] 記載の化合物、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；

[6] 環 D が置換基を有していてもよい C 3 ~ 8 の単環炭素環である前記 [4] 記載の化合物、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；

[7] Z^A が保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基である前記 [4] 記載の化合物、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；

[8] 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前記 [1] 記載の化合物、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；

[9] 含窒素複素環がイミダゾール、ベンゾイミダゾール、またはピリジン環である前記 [8] 記載の化合物、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；

[10] B^1 および B^2 が、それぞれ独立して - CO - 、 - SO₂ - 、または - CH₂ - である前記 [1] 記載の化合物、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；

[11] G が - CO - 、 - SO₂ - 、または - CH₂ - である前記 [1] 記載の化合物、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；

[12] E が置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 8 員の単環環状基、または置換基を有していてもよい二価の 9 ~ 10 員の縮合した環状基である前記 [1] 記載の化合物、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；

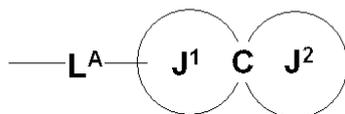
[13] 3 ~ 8 員の単環環状基が、ベンゼンである前記 [12] 記載の化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[14] L が - CH₂ - 、または - CO - である前記 [1] 記載の化合物、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；

[15]

【化 9】

—L—J が



(基中、環 J^1 および環 J^2 は置換基を有していてもよく、 L^A 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) - 、また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、

(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 (i i) 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 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

10

20

30

40

50

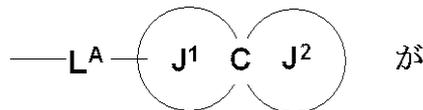
は酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環を表わし、

環 J^2 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3～10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す。)

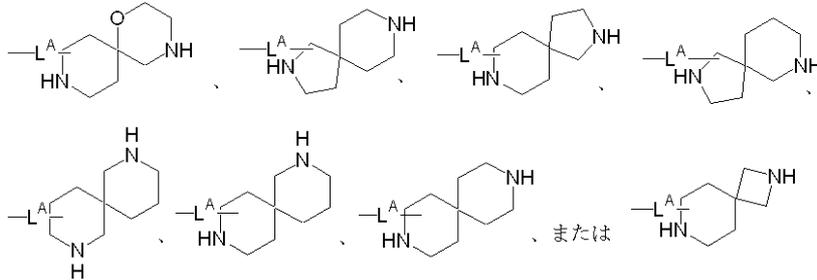
である前記[1]記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[16]

【化10】



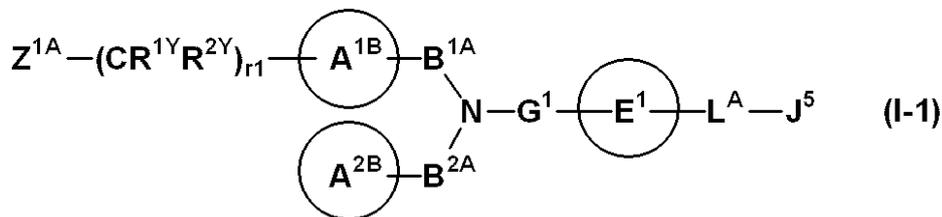
【化11】



(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。)である前記[15]記載の化合物、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；

[17] 一般式(I)が、一般式(I-1)

【化12】



(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、ベンゾイミダゾール、またはピリジン環を表わし； B^{1A} および B^{2A} はそれぞれ独立して、-CO-、-SO₂-、または-CH₂-を表わし； G^1 は、-CO-、-SO₂-、または-CH₂-を表わし；環 E^1 は、置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環環状基、または置換基を有していてもよい二価の9～10員の縮合した環状基を表わし； L^A は、前記[15]と同じ意味を表わし； J^5 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スピロ結合した環状基を表わし； Z^{1A} は、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基を表わし； R^{1Y} および R^{2Y} はそれぞれ独立して、水素原子、または置換基を表わし； $r1$ は、1～4の整数を表わす。)である前記[1]記載の化合物、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；

[18] Z^{1A} が、置換基を有していてもよい炭化水素基で保護されていてもよいカルボキシル基である前記[17]記載の化合物、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；

10

20

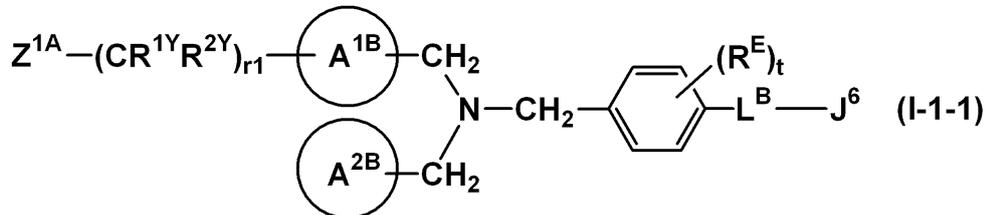
30

40

50

[19] Z^{1A} 中の置換基が (1) 無存在、(2) 炭化水素基で置換されたアミノカルボニル基、または (3) 置換基を有していてもよく、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 4 個含む 5 または 6 員複素環基である前記 [18] 記載の化合物、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 ;

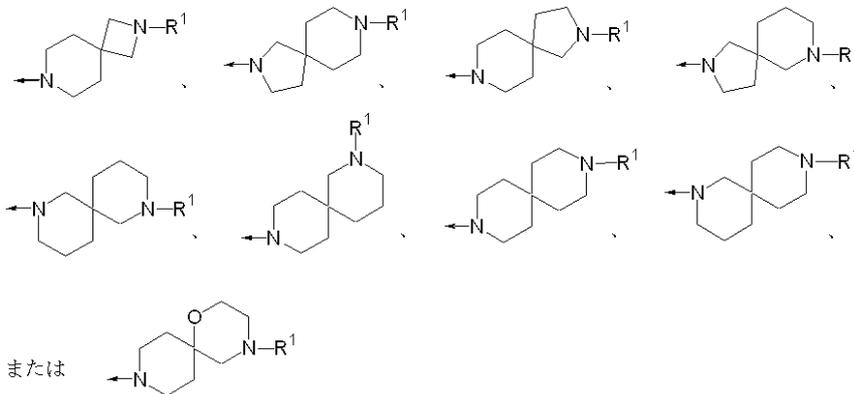
[20] 一般式 (I - 1) が、一般式 (I - 1 - 1)
【化 13】



10

(式中、 R^E は、ハロゲン原子、- O - 脂肪族炭化水素基、または脂肪族炭化水素基を表わし、 t は 0 または 1 ~ 2 の整数を表わし、 t が 2 を表わす場合、2 つの R^E は同じでも異なってもよく、 L^B は - CO - 、- CH₂ - 、- CO - CO - 、- CO - CH₂ - 、- CH₂ - CO - 、または - CH₂ - CH₂ - を表わし、 J^6 は

【化 14】



20

(基中、矢印は L^B と結合し、 R^1 は水素原子または置換基を表わす。)

30

を表わし、その他の記号は前記 [17] 記載と同じ意味を表わす。)

である前記 [17] 記載の化合物、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 ;

[21]

R^1 が C 4 ~ 7 の単環炭素環または C 1 ~ 8 のアルキル基である前記 [20] 記載の化合物、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 ;

[22]

Z^{1A} が C 1 ~ 8 のアルキル基によって保護されていてもよいカルボキシル基である前記 [20] 記載の化合物、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 ;

40

[23] (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸、エチル (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセタート、エチル 3 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート、3 - (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)

50

- ル)メチル]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)プロピオン酸、1-{[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]オキシ}エチル 3-(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアート、エチル 4-(2-{[(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]ベンジル}アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)ブタノアート、4-(2-{[(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]ベンジル}アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)ブタン酸、エチル 4-(2-{[(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)ブタノアート、または4-(2-{[(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)ブタン酸である前記[1]記載の化合物、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；
- [24] 前記[1]記載の一般式(I)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；
- [25] CXC R4拮抗剤である前記[24]記載の医薬組成物；
- [26] CXC R4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前記[24]記載の医薬組成物；
- [27] CXC R4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、黄斑変性、肺線維症、喘息、虚血性疾患、全身性エリテマトーデス、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または造血幹細胞の末梢血への動員用剤である前記[26]記載の医薬組成物；
- [28] CXC R4介在性疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染である前記[27]記載の医薬組成物；
- [29] 前記[1]記載の一般式(I)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、CCR4拮抗薬、CCR5拮抗薬、CXC R4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、HIVに対する短鎖干渉RNA、HIVに対するワクチン、および免疫賦活剤から選択される1種または2種以上を組み合わせる医薬；
- [30] 癌疾患の予防および/または治療剤である前記[25]記載の医薬組成物；
- [31] 前記[1]記載の一般式(I)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、抗癌剤、代謝拮抗薬、抗生物質、有糸分裂阻害薬、白金錯体、植物由来抗悪性腫瘍薬、抗腫瘍性ホルモン、免疫賦活薬、インターフェロン、T細胞活性化を行う生物製剤、血管新生阻害薬から選択される1種または2種以上を組み合わせる医薬；
- [32] 前記[1]記載の一般式(I)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CXC R4を拮抗する方法；
- [33] 前記[1]記載の一般式(I)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CXC R4介在性疾患の予防および/または治療方法；
- [34] CXC R4拮抗剤を製造するための前記[1]記載の一般式(I)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

グの使用；および

[35] C X C R 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前記 [1] 記載の一般式 (I) 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に関する。

【発明の効果】

【 0 0 2 9 】

本発明化合物は、C X C R 4 拮抗作用を有することから、C X C R 4 が関与する疾患、すなわち C X C R 4 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】

【 0 0 3 0 】

本明細書中、結合手とは、間に他の原子を介さずに直接結合することを意味する。

本明細書中、「環状基」としては、例えば、単環または縮合した環状基、架橋した環状基、またはスピロ結合した環状基等が挙げられる。この「単環または縮合した環状基」には、単環または縮合した炭素環、単環または縮合した複素環が含まれる。ここで「単環または縮合した炭素環」としては、例えば C 3 ~ 15 の単環または縮合した炭素環等が挙げられる。ここで「C 3 ~ 15 の単環または縮合した炭素環」には、C 3 ~ 15 の単環または不飽和縮合炭素環、その一部または全部が飽和されている縮合した炭素環が含まれる。この「C 3 ~ 15 の単環または縮合した不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている縮合した炭素環」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、ピフェニレン、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る。これらのうち、「C 3 ~ 15 の単環または縮合した芳香族炭素環」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。

【 0 0 3 1 】

「単環または縮合した複素環」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 員の単環または縮合した複素環等が挙げられる。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 ~ 15 員の単環または縮合した複素環」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 員の単環または縮合した不飽和複素環、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 ~ 15 員の単環または縮合した不飽和複素環、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、チオフェン、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

10

20

30

40

50

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、 - カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジ
 ベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、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、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、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エン、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、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、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エン、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
 エン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、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-

10

20

30

40

50

シクロペンタ [b] ピラジン、イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール、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 - 2 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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 - 5 H - 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 - ジヒドロ - 1 H - 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 - 5 H - ピリド [2 , 3 - d] アゼピン、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 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 - 1 H - 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 - 2 H - 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 - 2 H - キノリジン、オクタヒドロ - 1 H - ピリド [1 , 2 - c] ピリミジン、オクタヒドロ - 2 H - 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 - 1 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン、オクタヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジ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 員の単環または縮合した芳香族複素環」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、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。

【 0 0 3 2 】

「架橋した環状基」には架橋した炭素環、架橋した複素環が含まれる。ここで「架橋した炭素環」としては、例えば、C 4 ~ 15 の架橋した炭素環等が挙げられる。ここで「C 4 ~ 15 の架橋した炭素環」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 - 2 - エン、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタ - 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 - 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。

【 0 0 3 3 】

「架橋した複素環」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架橋した複素環等が挙げられる。「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架橋した複素環」には、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 4 ~ 15 員の架橋した複素環」が含まれる。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 4 ~ 15 員の架橋した複素環」としては、例えば、アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、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

10

20

30

40

50

ビスクロ[3.3.1]ノナン、3,7-ジアザビスクロ[3.3.1]ノナン環等が挙げられる。

【0034】

「スピロ結合した環状基」には、スピロ結合した炭素環、スピロ結合した複素環が含まれる。ここで「スピロ結合した炭素環」としては、例えば、C7~15のスピロ結合した炭素環等が挙げられる。この「C7~15のスピロ結合した炭素環」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る。

「スピロ結合した複素環」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スピロ結合した複素環等が挙げられる。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スピロ結合した複素環」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スピロ結合した7~15員の複素環等が含まれる。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7~15員のスピロ結合した複素環」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-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る。

【0035】

10

20

30

40

50

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 C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基、C 2 ~ 8 アルキニル基等が挙げられる。

【 0 0 3 6 】

C 1 ~ 8 アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、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。

【 0 0 3 7 】

C 2 ~ 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。

10

【 0 0 3 8 】

C 2 ~ 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。

【 0 0 3 9 】

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、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。

20

【 0 0 4 0 】

「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。

【 0 0 4 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」における「環状基」は、前記した環状基と同じ意味を表わす。

【 0 0 4 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よい脂肪族炭化水素基」および「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。

30

【 0 0 4 3 】

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)、
- (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、
- (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、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプ

40

50

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)、

(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 - 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、ベンジルオキシ等)、

(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)

10

(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)、

(12) - S - 脂肪族炭化水素 - 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、ベンジルチオ等)、

(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)、

20

(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 - 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、ベンジルスルフィニル等)、

(16) - S O₂ - 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、プロペニルスルホニル、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、ヘキシニルスルホニル等)、

30

(17) - S O₂ - 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) - S O₂ - 脂肪族炭化水素 - 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、ベンジルスルホニル等)、

(19) - O - C O - 脂肪族炭化水素基 (例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、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)、

40

(20) - O - C O - 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、ベンゾイルオキシ、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等)、

(21) - O - C O - 脂肪族炭化水素 - 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)、

50

(22) - CO - 脂肪族炭化水素基 (例えば、アセチル、プロピオニル、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)、

(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、ベンゾイル、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 - 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、

(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、(i)脂肪族炭化水素基、(ii)環状基、(iii)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。「モノ - またはジ - 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、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 - プロピルアミノ等)、

(31) スルファモイル基、

(32) モノ - またはジ - 置換スルファモイル基 (ここでの「モノ - 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、(i)脂肪族炭化水素基、(ii)環状基、(iii)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。「モノ - またはジ - 置換スルファモイル基」としては、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、ペンチルオキシカルボニル、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

10

20

30

40

50

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)、

(36) - COO - 脂肪族炭化水素 - 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、ベンジルオキシカルボニル等)、

(37)カルバモイル基、

(38)モノ - またはジ - 置換カルバモイル基 (ここでの「モノ - 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、(i)脂肪族炭化水素基、(ii)環状基、(iii)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。「モノ - またはジ - 置換カルバモイル基」としては、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)、

(39) - NH - CO - 脂肪族炭化水素基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、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、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、ベンゾイルアミノ、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)、

(41) - NH - CO - 脂肪族炭化水素 - 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、プロベ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アミノ等)、

(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アミノ等)、

(44) - NH - SO₂ - 脂肪族炭化水素 - 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、ベンジルスルホニルアミノ等)、

(45)シアノ基、

(46)ヒドラジノ基、

(47)ニトロ基、

(48)ニトロソ基、

(49)イミノ基、

10

20

30

40

50

- (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、(i)脂肪族炭化水素基、(ii)環状基、(iii)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基、(iv)水酸基、(v) - O - 脂肪族炭化水素基、(vi) - O - 環状基、(vii) - O - 脂肪族炭化水素 - 環状基等が挙げられる。「モノ - 置換イミノ基」としては、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、ベンジルオキシイミノ等)、
- (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)、
- (52)1 ~ 3 個のハロゲン原子によって置換されたメチル基 (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されたメトキシ基 (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)
- (54)ホルミルオキシ基、
- (55)ホルミル基等が挙げられる。

10

【0044】

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。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。また、「 - 脂肪族炭化水素 - 」とは、二価の脂肪族炭化水素基を表わし、例えば前記「脂肪族炭化水素基」から、さらに任意の水素原子を一つ除いた二価基等が挙げられる。

20

【0045】

「塩基性基を含有する基」としての「(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」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 - またはジ - 置換アミノ基、(f)モノ - 、ジ - またはトリ - 置換アミジノ基、(g)モノ - 、ジ - 、トリ - またはテトラ - 置換グアニジノ基、(h)モノ - 、ジ - またはトリ - 置換ヒドラジノ基、(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。

30

【0046】

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 (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 (脂肪族炭化水素基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T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Tと同じ意味を表わし、脂肪族炭化水素基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Tと同じ意味を表わし、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)、(7)前記した置換基のT等が挙げられ、「モノ - またはジ - 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、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

40

50

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 - カルボシキエチル) - 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。

【0047】

「モノ -、ジ - またはトリ - 置換アミジノ基」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（脂肪族炭化水素基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 -、ジ - またはトリ - 置換アミジノ基」としては、例えば、メチルアミジノ、エチルアミジノ、プロピルアミジノ、イソプロピルアミジノ、ブチルアミジノ、イソブチルアミジノ、tert - ブチルアミジノ、ペンチルアミジノ、ヘキシルアミジノ、ヘプチルアミジノ、オクチルアミジノ、N, N - ジメチルアミジノ、N, N' - ジメチルアミジノ、N, N, N' - トリメチルアミジノ、N, N - ジエチルアミジノ、N, N' - ジエチルアミジノ、N, N, N' - トリエチルアミジノ、N, N - ジプロピルアミジノ、N, N' - ジプロピルアミジノ、N, N, N' - トリプロピルアミジノ、N, N - ジブチルアミジノ、N, N' - ジブチルアミジノ、N, N, N' - トリブチルアミジノ、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。

【0048】

「モノ -、ジ -、トリ - またはテトラ - 置換グアニジノ基」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（脂肪族炭化水素基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 -、ジ -、トリ - またはテトラ - 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

10

20

30

40

50

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', 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。

10

【0049】

「モノ -、ジ - またはトリ - 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（脂肪族炭化水素基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 -、ジ - またはトリ - 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, 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', 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' - 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。

20

30

【0050】

「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、少なくとも1つの窒素原子を有する3～15員の単環または縮合した複素環、架橋した複素環、スピロ結合した複素環が含まれ、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、ペペリジン、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

40

50

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、1,4,9-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[4.4]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る。

10

【0051】

「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Tとして例示した置換基の他に、(a)前記T中の(5)~(26)、(29)~(32)、および(37)~(55)から選択される1~5個の置換基によって置換された脂肪族炭化水素基(脂肪族炭化水素基は前記と同じ意味を表わす。)、(b)前記T中の(5)~(26)、(29)~(32)、および(37)~(55)から選択される1~5個の置換基によって置換された環状基(環状基は前記と同じ意味を表わす。)、(c)前記T中の(5)~(26)、(29)~(32)、および(37)~(55)から選択される1~5個の置換基によって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(環状基および脂肪族炭化水素基は前記と同じ意味を表わす。))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。

20

【0052】

本明細書中、 p_1 および p_2 は、それぞれ独立して0または1を表わす。

本明細書中、 p_1 が0を表わすとき、 $(M^{A^1})_{p_1} - A^1$ は A^1 を表わす。

本明細書中、 p_2 が0を表わすとき、 $(M^{A^2})_{p_2} - A^2$ は A^2 を表わす。

30

【0053】

本明細書中、 M^{A^1} および M^{A^2} によって表わされる「保護基によって保護されていてもよい酸性基を含有する基」の「酸性基を含有する基」としては、酸性基を含むものであれば特に限定されない。例えば、(1)酸性基、(2)酸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、(3)酸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、(4)前記(2)に記載した「酸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、(5)前記(3)に記載した「酸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、(6)前記(4)に記載した「『酸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等が挙げられる。

40

【0054】

「酸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」、「酸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よって置換された置換基を有していてもよい環状基」、「酸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よって置換された、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」、および「酸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よって置換された、さらに置換基を有していてもよい環状基によって置換

50

された、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」としては、前記した脂肪族炭化水素基と同じ意味を表わすか、または前記した脂肪族炭化水素基の主鎖の炭素原子のうち任意の炭素原子が、酸素原子、硫黄原子、リン原子および/または置換基を有していてもよい窒素原子（ここでの置換基は前記Tとして例示した置換基等が挙げられる。）で置換された基を表わす。これらの任意の炭素原子は置換可能な位置で1～3個の酸素原子、硫黄原子、リン原子および/または置換基を有していてもよい窒素原子で置換されていてもよい。

【0055】

「酸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」、「酸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よって置換された置換基を有していてもよい環状基」、「酸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よって置換された、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」、および「酸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よって置換された、さらに置換基を有していてもよい環状基によって置換された、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「環状基」としては、前記した環状基と同じ意味を表わす。

10

【0056】

「酸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」、「酸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」、「酸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よって置換された置換基を有していてもよい環状基」、「酸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よって置換された、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」、および「酸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よって置換された、さらに置換基を有していてもよい環状基によって置換された、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「置換基」としては、特に限定されない。例えば、前記Tとして例示したもの等が挙げられる。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。

20

【0057】

本明細書中、「酸性基」としては、例えば、下記の第一群、および第二群等が挙げられる。

30

<第一群>カルボキシル基(-COOH)、スルホ基(-SO₃H)、スルフィノ基(-SO₂H)、ヒドロキシスルホニルアミノ基(-NR^{1 0 1}SO₃H(R^{1 0 1}は水素原子、または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。))、ホスホノ基(-P(=O)(OH)₂)；

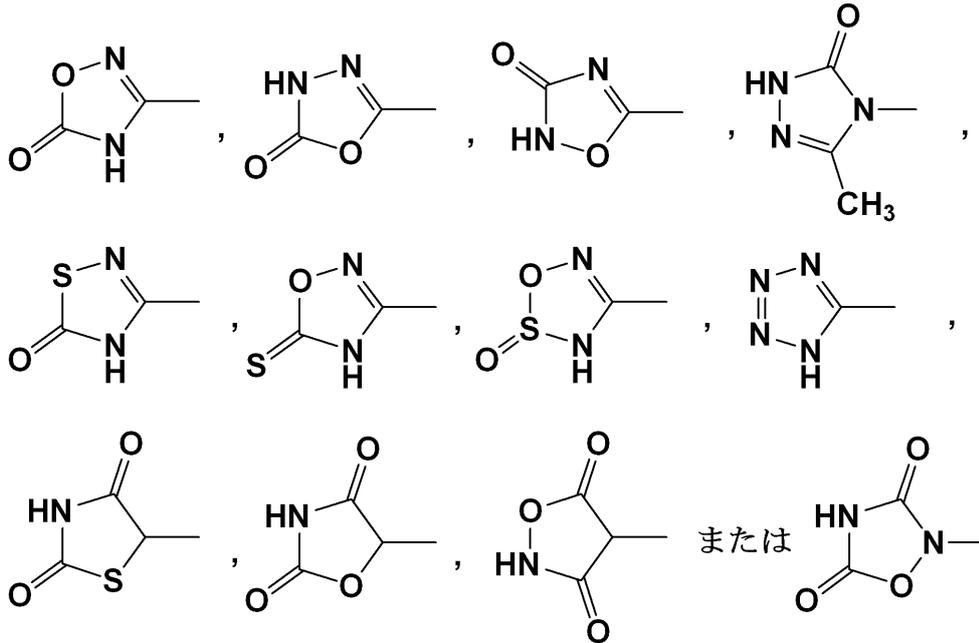
<第二群>フェノール性水酸基(-C₆H₄OH)、または脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種プレステッド酸。

【0058】

本明細書中、「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種プレステッド酸」における「プレステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種プレステッド酸」における「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば

40

【化15】



10

等が挙げられる。

【0059】

20

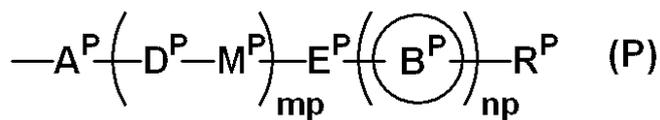
本明細書中、 M^{A1} および M^{A2} によって表わされる「保護基によって保護されているもよい酸性基を含有する基」の「保護基」としては、酸性基を含有する基を保護するものであれば、特に限定されない。前記第一群で示された酸性基を含有する基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、C1~6のアルコキシ基、下記一般式(P)で表わされる基等が挙げられ、第二群で示された酸性基を含有する基の保護基としては、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ただし、酸性基がホスホノ基であり、かつホスホノ基の二つの水素原子が置換基を有していてもよい炭化水素基によって保護されている場合、二つの置換基を有していてもよい炭化水素基が一緒になってC2~4アルキレン基を表わしてもよい。

【0060】

30

一般式(P)

【化16】



(基中、 A^P は酸素原子または置換されていてもよい窒素原子を表わし、環 B^P はさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、 D^P および E^P はそれぞれ独立して、置換されていてもよいC1~8アルキレン基、置換されていてもよいC2~8アルケニレン基、置換されていてもよいC2~8アルキニレン基または結合手を表わし、 M^P は主鎖に酸素原子、窒素原子、硫黄原子および/またはリン原子を含むスペーサーまたは結合手を表わし、 R^P は水素原子または置換基を表わし、 mp は1~3の整数を表わし、かつ mp が2以上のとき複数の D^P および複数の M^P はそれぞれ同じでも異なってもよく、 np は0または1~2の整数を表わし、かつ np が2のとき複数の環 B^P は同じでも異なってもよい。)

40

【0061】

本明細書中、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等のC1~15のアルキル基

50

、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等のC 3 ~ 8のシクロアルキル基、例えばビニル、アリル、2 - メチルアリル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、3 - オクテニル基等のC 2 ~ 10のアルケニル基、例えばエチニル、2 - プロピニル、3 - ヘキシニル基等のC 2 ~ 10のアルキニル基、例えばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル基等のC 3 ~ 10のシクロアルケニル基、例えばフェニル、ナフチル基等のC 6 ~ 14のアリール基、例えばベンジル、フェニルエチル基等のC 7 ~ 16のアラルキル基、例えばシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、1 - メチル - 1 - シクロヘキシルメチル、またはシクロプロピルエチル基等の(C 3 ~ 8のシクロアルキル基) - (C 1 ~ 4のアルキル基)等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば

(1) ニトロ基、(2) 水酸基、(3) オキソ基、(4) チオキソ基、(5) シアノ基、(6) カルバモイル基、(7) 例えばN - ブチルアミノカルボニル基、N - シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N - ブチル - N - シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N - シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル基等のC 1 ~ 8の炭化水素等で置換されたアミノカルボニル基、(8) カルボキシ基、(9) 例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル基等のC 1 ~ 4のアルコキシカルボニル基、(10) スルホ基、(11) 例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、(12) 例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ

基等のハロゲン原子で置換されていてもよいC 1 ~ 4の低級アルコキシ基、(13) フェノキシ基、(14) 例えばo - 、m - またはp - クロロフェノキシ基、o - 、m - またはp - プロモフェノキシ等のハロゲノフェノキシ基、(15) 例えばメチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、イソプロピルチオ、n - ブチルチオ、tert - ブチルチオ基等のC 1 ~ 4の低級アルキルチオ基、(16) フェニルチオ基、(17) 例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル基等のC 1 ~ 4の低級アルキルスルフィニル基、(18) 例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル基等のC 1 ~ 4の低級アルキルスルホニル基、(19) 例えばホルミル、アセチル基等のC 1 ~ 4の低級アシル基、(20) ベンゾイル基、(21) (a) 例えば臭素原子、塩素原子、フッ素原子等のハロゲン原子、(b) オキソ、ヒドロキシ基等で置換されていてもよい、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル基

等の炭化水素基(この「炭化水素基」は前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(c) 例えばo - 、m - またはp - クロロフェノキシ基、o - 、m - またはp - プロモフェノキシ等のハロゲノフェノキシ基、および(d) オキソ基等から選ばれる1 ~ 4個の置換基を有していてもよい、例えば2 - または3 - チエニル、2 - または3 - フリル、3 - 、4 - または5 - ピラゾリル、4 - テトラヒドロピラニル、2 - 、4 - または5 - チアゾリル、3 - 、4 - または5 - イソチアゾリル、2 - 、4 - または5 - オキサゾリル、3 - 、4 - または5 - イソオキサゾリル、2 - 、4 - または5 - イミダゾリル、1 , 2 , 3 - または1 , 2 , 4 - トリアゾリル、1 Hまたは2 H - テトラゾリル、2 - 、3 - または4 - ピリジル、2 - 、4 - または5 - ピリミジル、3 - または4 - ピリダニジル、キノリル、イソキノリル、インドリル基等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および/または

窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1 ~ 4個含む5または6員複素環基、(22) 例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル基等のC 1 ~ 10のハロアルキル基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」における(1) から(22) から選ばれる1 ~ 10個の置換基を有していてもよいほか、「炭化水素基」がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはアラルキル基である場合は例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等のC 1 ~ 4の低級アルキルを置換基として1 ~ 4個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なってもよい。

【0062】

10

20

30

40

50

本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノ基」におけるアミノ基の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」で例示したもの等が挙げられる。

【0063】

本明細書中、「C1～6のアルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0064】

本明細書中、環B^Pで示される「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」としては、例えば、「炭素環」、「複素環」、または「ステロイド骨格」等から任意の二個の水素原子を除いてできる二価基等が挙げられる。

【0065】

環B^Pで示される「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」としての「炭素環」としては、例えば、「C3～15の炭素環」等が挙げられる。「C3～15の炭素環」には、「C3～15の単環、二環または三環式炭素環」および「C3～15のスピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環」等が含まれる。「C3～15の単環、二環または三環式炭素環」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、シクロトリドデカン、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、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、5H-ベンゾ[7]アヌレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ピフェニレン、as-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、アントラセン環等が挙げられる。「C3～15のスピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環」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、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-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-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

【0066】

環B^Pで示される「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」としての「複素環」としては、例えば、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員の複素環」等が挙げられる。「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員の複素環」には、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」および「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員のスピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」等が含まれる。

【0067】

「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」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、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリ

10

20

30

40

50

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、 - カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、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、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、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、オキサチアン、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エン、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、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、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エン、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エン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキ

10

20

30

40

50

サイندان、ベンゾジオキサン、クロメン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

【0068】

「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員のスピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」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、オキサアザスピロ[2.5]オクタン、アザスピロ[4.5]デカン、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン、2,7-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、オキサザスピロ[4.5]デカン、アザスピロ[5.5]ウンデカン、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(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン環等)、アザビシクロ[2.2.2]オクタン(2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン環等)、アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン(5-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン環等)環等が挙げられる。

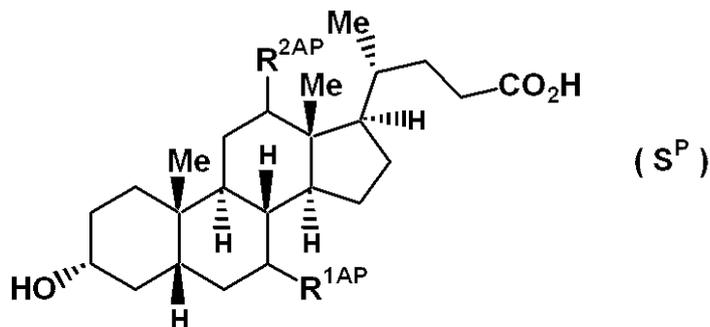
10

【0069】

本明細書中、環B^Pで表される「置換基を有していてもよいステロイド骨格」における「ステロイド骨格」とは、一般にステロイド骨格と称されるものであればどのようなものであってもよいが、通常、パーヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン骨格を指す。「置換基を有していてもよいステロイド骨格」としては、例えば、式(S^P)に示すコール酸、デオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソコール酸、ウルソデオキシコール酸から誘導される構造が挙げられる。

20

【化17】



30

- R^{1AP} = α-OH, R^{2AP} = α-OH : コール酸
 R^{1AP} = H, R^{2AP} = α-OH : デオキシコール酸
 R^{1AP} = α-OH, R^{2AP} = H : ケノデオキシコール酸
 R^{1AP} = β-OH, R^{2AP} = α-OH : ウルソコール酸
 R^{1AP} = β-OH, R^{2AP} = H : ウルソデオキシコール酸

【0070】

本明細書中、環B^Pで表わされる「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」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)置換されていてもよいC1～20アルキル基、(2)置換されていてもよいC2～20アルケニル基、(3)置換されていてもよいC2～20アルキニル基、(4)置換されていてもよいC1～20アルキリデン基、(5)置換されていてもよい環状基、(6)オキソ基、(7)水酸基、(8)置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基、(9)置換されていてもよいC2～20アルケニルオキシ基、(10)置換されていてもよいC2～20アルキニルオキシ基、(11)置換されていてもよい環状基で保護されていてもよい水酸基、(12)置換されていてもよいC1～20アシルオキシ基、(13)チオキソ基、(14)メルカプト基、(15)置換されていてもよいC1～20アルキルチオ基、(16)置換されていてもよいC2～20アルケニルチオ基、(17)置換されていてもよいC2～20アルキニルチオ基、(18)置換されていてもよい環状基で置換された

40

50

メルカプト基、(19)置換されていてもよいC1~20アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等)、(20)置換されていてもよいC2~20アルケニルスルフィニル基、(21)置換されていてもよいC2~20アルキニルスルフィニル基、(22)置換されていてもよい環状基で置換されたスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル基等)、(23)置換されていてもよいC1~20アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等)、(24)置換されていてもよいC2~20アルケニルスルホニル基、(25)置換されていてもよいC2~20アルキニルスルホニル基、(26)置換されていてもよい環状基で置換されたスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル基等)、(27)置換されていてもよいスルフィノ基、(28)置換されていてもよいスルホ基、(29)置換されていてもよいスルファモイル基(例えば、無置換のスルファモイル基、N-モノまたはジ-(置換されていてもよいC1~20アルキル)スルファモイル基(例えば、N-モノ-C1~6アルキルスルファモイル基(例えば、N-メチルスルファモイル基、N-エチルスルファモイル基、N-プロピルスルファモイル基、N-イソプロピルスルファモイル基、N-ブチルスルファモイル基、N-イソブチルスルファモイル基、N-(tert-ブチル)スルファモイル基、N-ペンチルスルファモイル基、N-ヘキシルスルファモイル基等)、N,N-ジC1~6アルキルスルファモイル基(例えば、N,N-ジメチルスルファモイル基、N,N-ジエチルスルファモイル基、N,N-ジプロピルスルファモイル基、N,N-ジブチルスルファモイル基、N,N-ジペンチルスルファモイル基、N,N-ジヘキシルスルファモイル基、N-メチル-N-エチルスルファモイル基等)等)等)、(30)置換されて

10

20

30

40

50

もよいカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等のC1-6アルコキシカルボニル基等、例えば、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基等のC3~8シクロアルカノイル基、例えば、ベンゾイル基等のC6~10アリールカルボニル基、例えば、モルホリン-4-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、1-メチルピペラジン-4-イルカルボニル基等の置換基を有していてもよい複素環カルボニル基等)、(31)置換されていてもよいC1~20アシル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ピバロイル基等)、(32)置換されていてもよいカルバモイル基(例えば、無置換のカルバモイル基、N-モノまたはジ-(置換されていてもよいC1~20アルキル)カルバモイル基(例えば、N-モノ-C1~6アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-(tert-ブチル)カルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル基、N-ヘキシルカルバモイル基等)、水酸基が置換したN-モノ-C1~6アルキルカルバモイル基(例えば、N-ヒドロキシメチルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(3-ヒドロキシプロピル)カルバモイル基、N-(4-ヒドロキシブチル)カルバモイル基等)、アミノ基またはジメチルアミノ基が置換したN-モノ-C1~6アルキルカルバモイル基(例えば、N-アミノメチルカルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(3-アミノプロピル)カルバモイル基、N-(4-アミノブチル)カルバモイル基、N-(ジメチルアミノ)メチルカルバモイル基、N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル基、N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルバモイル基、N-(4-ジメチルアミノブチル)カルバモイル基等)、N,N-ジC1~6アルキルカルバモイル基(例えば、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N,N-ジプロピルカルバモイル基、N,N-ジブチルカルバモイル基、N,N-ジペンチルカルバモイル基、N,N-ジヘキシルカルバモイル基、N-メチル-N-エチルカルバモイル基等)等)、N-モノまたはジ-(置換されていてもよい炭素環または複素環)カルバモイル基(例えば、N-モノ(置換されていてもよい炭素環)カルバモイル基(例えば、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロペンチルカルバモイル基、N-シクロヘキシルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基等)等)等)、(33)シアノ基、(34)置換されていてもよいアミジノ基、(35)ニトロ基、(36)ニトロソ

基、(37)置換されていてもよいイミノ基(例えば、無置換のイミノ基、C1~6アルキル基が置換したイミノ基(例えば、メチルイミノ基、エチルイミノ基等)、置換基を有していてもよいC6~10アリアル基が置換したイミノ基(例えば、フェニルイミノ基、p-フルオロフェニルイミノ基、p-クロロフェニルイミノ基等)、ヒドロキシイミノ基等の水酸基が置換したイミノ基等)、(38)置換されていてもよいアミノ基(例えば、モノ-またはジ-C1~6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等)、モノ-またはジ-C6~10アリアルアミノ基(例えば、フェニルアミノ基、ジフェニルアミノ基等)、モノ-C1~6アルキル-モノ-C6~10アリアルアミノ基(例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基等)等)、(39)ハロゲン原子、(40)カルボキシル基、(41)ホスホノ基(-PO(OH)₂)、(42)ジヒドロキシボリル基(-B(OH)₂)、(43)C1~20アルキルカルボニルヒドラジノ基(例えば、メチルカルボニルヒドラジノ基、エチルカルボニルヒドラジノ基等)、(44)例えば、ベンゾアルデヒドヒドラゾン基、p-メトキシベンゾアルデヒドヒドラゾン基等の置換基を有していてもよいC6~10アリアルヒドラゾン基等が挙げられ、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。なお、環B^Pで表わされる「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」の(29)、(32)、(34)、(38)で例示した「置換されていてもよいスルファモイル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」および「置換されていてもよいアミノ基」は、置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~5個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環複素環を形成してもよく、形成されたこの複素環は、C1~8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。

環B^Pの置換基として(1)~(44)に例示した置換基中、「環状基」とは、前記環B^Pにおける「環状基」と同じ意味を表わす。

環B^Pの置換基として(1)~(44)に例示した置換基中、「置換されていてもよい」という記載は、置換基によって置換されていてもよいことを意味し、ここでの「置換基」としては、例えば、(1)C1~20アルキル基、(2)C2~20アルケニル基、(3)C2~20アルキニル基、(4)C1~20アルキリデン基、(5)環状基、(6)環状基で置換されたC1~20アルキル基、(7)オキソ基、(8)水酸基、(9)C1~20アルキルオキシ基、(10)C2~20アルケニルオキシ基、(11)C2~20アルキニルオキシ基、(12)環状基で保護されていてもよい水酸基、(13)C1~20アシルオキシ基、(14)チオキソ基、(15)メルカプト基、(16)C1~20アルキルチオ基、(17)C2~20アルケニルチオ基、(18)C2~20アルキニルチオ基、(19)環状基で置換されたメルカプト基、(20)C1~20アルキルスルフィニル基、(21)C2~20アルケニルスルフィニル基、(22)C2~20アルキニルスルフィニル基、(23)環状基で置換されたスルフィニル基、(24)C1~20アルキルスルホニル基、(25)C2~20アルケニルスルホニル基、(26)C2~20アルキニルスルホニル基、(27)環状基で置換されたスルホニル基、(28)環状基で置換されたC1~20アルキルスルホニル基、(29)スルフィノ基、(30)スルホ基、(31)スルファモイル基、(32)C1~20アシル基、(33)環状基で置換されたC1~20アシル基、(34)環状基で置換されたカルボニル基、(35)カルバモイル基、(36)シアノ基、(37)アミジノ基、(38)ニトロ基、(39)ニトロソ基、(40)イミノ基、(41)アミノ基、(42)ハロゲン原子、(43)カルボキシル基等が挙げられる。これら任意の置換基は、置換可能な任意の位置に置換可能な任意の数だけ置換していてもよい。これらの置換基中、「環状基」とは、前記環B^Pにおける「環状基」と同じ意味を表わす。

【0071】

本明細書中、「C1~20アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリ

10

20

30

40

50

デシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基およびそれらの異性体基を意味する。

【0072】

本明細書中、「C2～20アルケニル基」とは、エテニル、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、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル基およびそれらの異性体基を意味する。

【0073】

本明細書中、「C2～20アルキニル基」とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル基およびそれらの異性体基を意味する。

10

【0074】

本明細書中、「C1～20アルキリデン基」とは、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、ノニリデン、デシリデン、ウンデシリデン、ドデシリデン、トリデシリデン、テトラデシリデン、ペンタデシリデン、ヘキサデシリデン、ヘプタデシリデン、オクタデシリデン、ノナデシリデン、イコシリデン基およびこれらの異性体基を意味する。

20

【0075】

本明細書中、「C1～20アルキルオキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ、ヘキサデシルオキシ、ヘプタデシルオキシ、オクタデシルオキシ、ノナデシルオキシ、イコシルオキシ基およびそれらの異性体基を意味する。

【0076】

本明細書中、「C2～20アルケニルオキシ基」とは、エテニルオキシ、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、ヘプテニルオキシ、オクテニルオキシ、ノネニルオキシ、デセニルオキシ、ウンデセニルオキシ、ドデセニルオキシ、トリデセニルオキシ、テトラデセニルオキシ、ペンタデセニルオキシ、ヘキサデセニルオキシ、ヘプタデセニルオキシ、オクタデセニルオキシ、ノナデセニルオキシ、イコセニルオキシ基およびそれらの異性体基を意味する。

30

【0077】

本明細書中、「C2～20アルキニルオキシ基」とは、エチニルオキシ、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、ヘプチニルオキシ、オクチニルオキシ、ノニニルオキシ、デシニルオキシ、ウンデシニルオキシ、ドデシニルオキシ、トリデシニルオキシ、テトラデシニルオキシ、ペンタデシニルオキシ、ヘキサデシニルオキシ、ヘプタデシニルオキシ、オクタデシニルオキシ、ノナデシニルオキシ、イコシニルオキシ基およびそれらの異性体基を意味する。

40

【0078】

本明細書中、「C1～20アルキルチオ基」とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、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、ノニルチオ、デシルチオ、ウンデシルチオ、ドデシルチオ、トリデシルチオ、テトラデシルチオ、ペンタデシルチオ、ヘキサデシルチオ、ヘプタデシルチオ、オクタデシルチオ、ノナデシルチオ、イコシルチオ基およびそれらの異性体基を意味する。

【0079】

本明細書中、「C2～20アルケニルチオ基」とは、エテニルチオ、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、ヘプテニルチオ、オクテニルチオ、ノ

50

ネニルチオ、デセニルチオ、ウンデセニルチオ、ドデセニルチオ、トリデセニルチオ、テトラデセニルチオ、ペンタデセニルチオ、ヘキサデセニルチオ、ヘプタデセニルチオ、オクタデセニルチオ、ノナデセニルチオ、イコセニルチオ基およびそれらの異性体基を意味する。

【0080】

本明細書中、「C2～20アルキニルチオ基」とは、エチニルチオ、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、ヘプチニルチオ、オクチニルチオ、ノニルチオ、デシニルチオ、ウンデシニルチオ、ドデシニルチオ、トリデシニルチオ、テトラデシニルチオ、ペンタデシニルチオ、ヘキサデシニルチオ、ヘプタデシニルチオ、オクタデシニルチオ、ノナデシニルチオ、イコシニルチオ基およびそれらの異性体基を意味する。

10

【0081】

本明細書中、「C1～20アルキルスルフィニル基」とは、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、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、ノニルスルフィニル、デシルスルフィニル、ウンデシルスルフィニル、ドデシルスルフィニル、トリデシルスルフィニル、テトラデシルスルフィニル、ペンタデシルスルフィニル、ヘキサデシルスルフィニル、ヘプタデシルスルフィニル、オクタデシルスルフィニル、ノナデシルスルフィニル、イコシルスルフィニル基およびそれらの異性体基を意味する。

【0082】

20

本明細書中、「C2～20アルケニルスルフィニル基」とは、エテニルスルフィニル、プロベニルスルフィニル、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、ヘプテニルスルフィニル、オクテニルスルフィニル、ノネニルスルフィニル、デセニルスルフィニル、ウンデセニルスルフィニル、ドデセニルスルフィニル、トリデセニルスルフィニル、テトラデセニルスルフィニル、ペンタデセニルスルフィニル、ヘキサデセニルスルフィニル、ヘプタデセニルスルフィニル、オクタデセニルスルフィニル、ノナデセニルスルフィニル、イコセニルスルフィニル基およびそれらの異性体基を意味する。

【0083】

本明細書中、「C2～20アルキニルスルフィニル基」とは、エチニルスルフィニル、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、ヘプチニルスルフィニル、オクチニルスルフィニル、ノニニルスルフィニル、デシニルスルフィニル、ウンデシニルスルフィニル、ドデシニルスルフィニル、トリデシニルスルフィニル、テトラデシニルスルフィニル、ペンタデシニルスルフィニル、ヘキサデシニルスルフィニル、ヘプタデシニルスルフィニル、オクタデシニルスルフィニル、ノナデシニルスルフィニル、イコシニルスルフィニル基およびそれらの異性体基を意味する。

30

【0084】

本明細書中、「C1～20アルキルスルホニル基」とは、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、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、ノニルスルホニル、デシルスルホニル、ウンデシルスルホニル、ドデシルスルホニル、トリデシルスルホニル、テトラデシルスルホニル、ペンタデシルスルホニル、ヘキサデシルスルホニル、ヘプタデシルスルホニル、オクタデシルスルホニル、ノナデシルスルホニル、イコシルスルホニル基およびそれらの異性体基を意味する。

40

【0085】

本明細書中、「C2～20アルケニルスルホニル基」とは、エテニルスルホニル、プロベニルスルホニル、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、ヘプテニルスルホニル、オクテニルスルホニル、ノネニルスルホニル、デセニルスルホニル、ウンデセニルスルホニル、ドデセニルスルホニル、トリデセニルスルホニル、テト

50

ラデセニルスルホニル、ペンタデセニルスルホニル、ヘキサデセニルスルホニル、ヘプタデセニルスルホニル、オクタデセニルスルホニル、ノナデセニルスルホニル、イコセニルスルホニル基およびそれらの異性体基を意味する。

【 0 0 8 6 】

本明細書中、「C 2 ~ 2 0 アルキニルスルホニル基」とは、エチニルスルホニル、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、ヘキシニルスルホニル、ヘプチニルスルホニル、オクチニルスルホニル、ノニニルスルホニル、デシニルスルホニル、ウンデシニルスルホニル、ドデシニルスルホニル、トリデシニルスルホニル、テトラデシニルスルホニル、ペンタデシニルスルホニル、ヘキサデシニルスルホニル、ヘプタデシニルスルホニル、オクタデシニルスルホニル、ノナデシニルスルホニル、イコシニルスルホニル基およびそれらの異性体基を意味する。

10

【 0 0 8 7 】

本明細書中、「C 1 ~ 2 0 アシル基」とは、メタノイル、エタノイル、プロパノイル、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、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル基およびそれらの異性体基を意味する。

【 0 0 8 8 】

本明細書中、「C 1 ~ 2 0 アシルオキシ基」とは、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、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、ノナノイルオキシ、デカノイルオキシ、ウンデカノイルオキシ、ドデカノイルオキシ、トリデカノイルオキシ、テトラデカノイルオキシ、ペンタデカノイルオキシ、ヘキサデカノイルオキシ、ヘプタデカノイルオキシ、オクタデカノイルオキシ、ノナデカノイルオキシ、イコサノイルオキシ基およびそれらの異性体基を意味する。

20

【 0 0 8 9 】

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を意味する。

【 0 0 9 0 】

本明細書中、A^Pによって表わされる「置換されていてよい窒素原子」とは、後記 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」における「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。

30

【 0 0 9 1 】

本明細書中、D^P および E^P で表わされる「置換されていてよい C 1 ~ 8 アルキレン基」とは、C 1 ~ 8 アルキレン基の任意の炭素原子に、任意の置換基が結合したものを意味する。このような「置換基」としては、例えば、環 B^P で表わされる「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、前記に例示した置換基等が挙げられる。

【 0 0 9 2 】

本明細書中、D^P および E^P で表わされる「置換されていてよい C 2 ~ 8 アルケニレン基」とは、C 2 ~ 8 アルケニレン基の任意の炭素原子に、任意の置換基が結合したものを意味する。このような「置換基」としては、例えば、環 B^P で表わされる「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、前記に例示した置換基等が挙げられる。

40

【 0 0 9 3 】

本明細書中、D^P および E^P で表わされる「置換されていてよい C 2 ~ 8 アルキニレン基」とは、C 2 ~ 8 アルキニレン基の任意の炭素原子に、任意の置換基が結合したものを意味する。このような「置換基」としては、例えば、環 B^P で表わされる「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、前記に例示した置換基等が挙げられる。

50

【 0 0 9 4 】

本明細書中、 M^P で表わされる「主鎖に酸素原子、窒素原子、硫黄原子および/またはリン原子を含むスペーサー」とは、主鎖に酸素原子、窒素原子、硫黄原子および/またはリン原子を少なくとも一つ含んでいるスペーサーを表わし、その他の構成原子の種類および個数は限定されない。主鎖に酸素原子、窒素原子、硫黄原子および/またはリン原子を含むスペーサーとしては、例えば、 $-COO-$ 、 $-COOCO-$ 、 $-CONR^{X^P}-$ 、 $-CONR^{X^P}CO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OCOO-$ 、 $-OCONR^{X^P}-$ 、 $-NR^{X^P}-$ 、 $-NR^{X^P}CO-$ 、 $-NR^{X^P}COO-$ 、 $-NR^{X^P}CONR^{Y^P}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{X^P}-$ 、 $-NR^{X^P}SO_2-$ 、 $-OSO_3-$ および $-OP(=O)(R^{Z^P})O-$ [式中、 R^{X^P} および R^{Y^P} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を表わし、 R^{Z^P} は保護されていてもよい水酸基または「 O^- 」を表わす。] 等が挙げられる。

10

【 0 0 9 5 】

本明細書中、 R^P 、 R^{X^P} および R^{Y^P} で表わされる「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。例えば、環 B^P で表わされる「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、前記に例示した置換基等が挙げられる。

【 0 0 9 6 】

本明細書中、 R^{Z^P} で表わされる「保護されていてもよい水酸基」における「保護」基としては、例えば、環 B^P で表わされる「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、前記に例示したものと同様のもの等が挙げられる。

20

【 0 0 9 7 】

本明細書中、 R^{Z^P} で表わされる「 O^- 」とは、酸素アニオンを表わすが、 R^{Z^P} が「 O^- 」を表わす場合、必ず分子内にカチオンパート（例えば、四級化された窒素原子等）が存在するものとする。

【 0 0 9 8 】

本明細書中、「 $C_1 \sim 8$ アルキレン基」とは、例えば、メチレン、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、オクタメチレン基およびそれらの異性体基等を意味する。

【 0 0 9 9 】

本明細書中、「 $C_2 \sim 8$ アルケニレン基」とは、例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン基およびそれらの異性体基等を意味する。

30

【 0 1 0 0 】

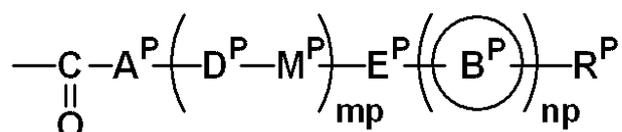
本明細書中、「 $C_2 \sim 8$ アルキニレン基」とは、例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン基およびそれらの異性体基等を意味する。

【 0 1 0 1 】

例えば、酸性基が第一群のカルボキシル基を表わし、かつ一般式 (P) で表わされる基によって保護される場合、一般式 (P) で表わされる基は、

40

【 化 1 8 】



のようにカルボキシル基と結合する。

【 0 1 0 2 】

本明細書中、 M^{A^1} および M^{A^2} によって表わされる「保護基によって保護された酸性基を含有する基」における「酸性基を含有する基」とは、前記した「酸性基を含有する基

50

」と同じ意味を表わす。

【0103】

本明細書中、 $M^A 1$ および $M^A 2$ によって表わされる「保護基によって保護された酸性基を含有する基」における「保護基」とは、前記した「保護基」と同じ意味を表わす。

【0104】

本明細書中、「プロドラッグ化された酸性基を含有する基」における「プロドラッグ化された」とは、化合物の溶解性、消化管粘膜透過性、血中移行性、組織移行性等を向上させ、薬物としての生物学的利用率の向上、あるいは化合物の苦味、刺激性等、経口投与時に問題となる性質の改善等を目的として、その構造が化学修飾されたことを意味する。

【0105】

本明細書中、「プロドラッグ化された酸性基を含有する基」としては、生体内において、加水分解酵素や酸化還元酵素等の酵素や胃酸等による反応により、あるいは、生理的条件下においてもとの「酸性基を含有する基」に変換される構造であればどのような構造であってもよい。具体的には、前記した $M^A 1$ および $M^A 2$ によって表わされる「保護基によって保護された酸性基を含有する基」等が挙げられる。

【0106】

本明細書中、 Y^1 、 Y^2 、および Y^3 によって示される「1～2個の置換基を有していてもよいメチレン」および「1～2個の置換基を有していてもよいエテニレン」における「置換基」としては、特に限定されない。例えば、前記 T として例示した置換基等が挙げられる。

【0107】

本明細書中、 Z^A で表わされる「保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基」、「保護基によって保護されていてもよいスルホ基」、および「保護基によって保護されていてもよいホスホノ基」の「保護基」としては、 $M^A 1$ および $M^A 2$ によって表わされる「保護基によって保護されていてもよい酸性基を含有する基」の「保護基」と同じ意味を表わす。

【0108】

本明細書中、 $Z^1 A$ で表わされる「保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基」は、前記 Z^A で表わされる「保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基」と同じ意味を表わす。

【0109】

本明細書中、 $Z^1 A$ で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基で保護されていてもよいカルボキシル基」における「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

【0110】

本明細書中、 $Z^1 A$ で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基で保護されていてもよいカルボキシル基」における「置換基」としての、「炭化水素基で置換されたアミノカルボニル基」における「炭化水素基」は、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同じ意味を表わす。

【0111】

本明細書中、 $Z^1 A$ で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基で保護されていてもよいカルボキシル基」における「置換基」としての、「置換基を有していてもよく、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む5または6員複素環基」における「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む5または6員複素環基」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、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、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、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、

10

20

30

40

50

テトラヒドロチオフェン、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）、ジオキサラン、ジチオラン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、チオピラン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、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、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、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、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサン、ジチアン環等が挙げられ、「置換基」としては、例えば環 B^P の置換基として (1) ~ (44) に例示した置換基中、「置換されていてもよい」の定義の中の「置換基」として例示した置換基等が挙げられる。ここでの「置換基」は置換可能な位置に 1 ~ 4 個置換していてもよく、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。

10

【0112】

20

本明細書中、Z^{1A} で表わされる「C 1 ~ 8 のアルキル基によって保護されていてもよいカルボキシル基」における「C 1 ~ 8 のアルキル基」は、前記「脂肪族炭化水素基」における「C 1 ~ 8 アルキル基」と同じ意味を表わす。

【0113】

本明細書中、R^{1Y} および R^{2Y} で表わされる「置換基」としては、特に限定されない。例えば、前記 T として例示した置換基等が挙げられ、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。

【0114】

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、ベンゾイミダゾール、またはピリジン」とは、置換基を有していてもよいイミダゾール、置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール、または置換基を有していてもよいピリジンを表わす。

30

【0115】

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、ベンゾイミダゾール、またはピリジン」における「置換基」は、前記 A¹ および A² 中の「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」と同じ意味を表わす。

【0116】

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」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。

40

【0117】

「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) 脂肪族炭化水素基、(2) 環状基、(3) 環状基によって置換さ

50

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 - 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 - 環状基、(11) - CO - 脂肪族炭化水素基、(12) - CO - 環状基、(13) - CO - 脂肪族炭化水素 - 環状基、(14)カルボキシ基、(15) - COO - 脂肪族炭化水素基、(16) - COO - 環状基、(17) - COO - 脂肪族炭化水素 - 環状基等に置換されたものを表わす。ここでの(1)~(17)の置換基は、前記Tで例示したものと同一の意味を表わす。また、「置換基を有していてもよい二価の窒素原子」には、「-NH-」基中の水素原子が任意に、(a)前記T中の(5)~(55)から選択される1~5個の置換基で置換された脂肪族炭化水素基、(b)前記T中の(5)~(55)から選択される1~5個の置換基で置換された環状基、(c)前記T中の(5)~(55)から選択される1~5個の置換基で置換された脂肪族炭化水素基によって置換された環状基、(d)前記T中の(5)~(55)から選択される1~5個の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によって置換されたものも含まれる。ここでの「脂肪族炭化水素基」、「環状基」、「-脂肪族炭化水素-」は前記と同じ意味を表わす。

10

【0118】

「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=C 20
H-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、前記Tとして例示した置換基等が挙げられ、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。

20

【0119】

「置換基を有していてもよい二価の3~8員の単環環状基」における「二価の3~8員の単環環状基」としては、例えば「3~8員の単環環状基」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「3~8員の単環環状基」としては、例え 30
ば「C3~8の単環炭素環」、「3~8員の単環複素環」等が挙げられる。「C3~8の単環炭素環」には、C3~8の単環不飽和炭素環、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、「C3~8の単環芳香族炭素環」としては、例えばベンゼン環等が挙げられる。

30

【0120】

「3~8員の単環複素環」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 40
3~8員の単環不飽和複素環、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、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオ 50

40

50

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、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、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、ジヒドロチアジジン、テトラヒドロチアジジン、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、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

10

20

30

【0121】

「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環環状基」における「置換基」としては、例えば、前記Tとして例示した置換基等が挙げられ、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。

【0122】

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、

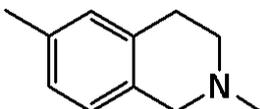
40

【化19】



は、主鎖の原子数を4個、

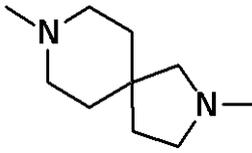
【化20】



50

は、主鎖の原子数を 6 個、

【化 2 1】



は、主鎖の原子数を 6 個と数えるものとする。「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、および置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 15 員の環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の意味を表わす。「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、C 1 ~ 10 アルキレン基（メチレン、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）、C 2 ~ 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）、C 2 ~ 10 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、前記 T として例示した置換基等が挙げられ、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 ~ 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 の単環または縮合した炭素環、C 4 ~ 15 の架橋した炭素環、または C 7 ~ 15 のスピロ結合した炭素環、あるい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 員の単環または縮合した複素環、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 4 ~ 15 員の架橋した複素環、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 7 ~ 15 員のスピロ結合した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、前記 T として例示した置換基等が挙げられ、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。

【0 1 2 3】

本明細書中、E 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 員の単環環状基」とは、B¹ および B² 中における「置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 8 員の単環環状基」と同一の意味を表わす。

【0 1 2 4】

本明細書中、E で表わされる「置換基を有していてもよい二価の 9 ~ 10 員の縮合した複素環」における「二価の 9 ~ 10 員の縮合した環状基」としては、例えば「9 ~ 10 員の縮合した環状基」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 ~ 10 員の縮合した環状基」としては、例えば「9 ~ 10 員の縮合した炭素環」、「9 ~ 10 員の縮合した複素環」等が挙げられる。「9 ~ 10 員の縮合した炭素環」には、9 ~ 10 員の縮合した不飽和炭素環、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 ~ 10 員の縮合した不飽和炭素環、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、アズレン、ナフタレン、パーヒドロアズレン、インデ

10

20

30

40

50

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。「9～10員の縮合した複素環」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9～10員の縮合した複素環」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9～10員の縮合した複素環」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9～10員の縮合した不飽和複素環、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9～10員の縮合した不飽和複素環、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、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。

【0125】

Eで表わされる「置換基を有していてもよい二価の9～10員の縮合した複素環」における「置換基」としては、例えば、前記Tとして例示した置換基等が挙げられ、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。

【0126】

本明細書中、環E¹で表わされる「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環環状基」とは、B¹およびB²中における「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環環状基」と同じ意味を表わす。環E¹で表わされる「置換基を有していてもよい二価の9～10員の縮合した環状基」とは、前記Eで表わされる「置換基を有していてもよい二価の9～10員の縮合した複素環」と同じ意味を表わす。

【0127】

本明細書中、「J」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」、「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単環または縮合した環状基」、「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結合した環状基」、および「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」としては、前記A¹およびA²において定義した「塩基性基を含有する基」と同じ意味を表わす。ここで、「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」における「脂肪族炭化水素基」とは、前記「脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。「塩基性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単環ま

10

20

30

40

50

たは縮合した環状基」における「単環または縮合した環状基」とは前記「環状基」における単環または縮合した環状基」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スピロ結合した環状基」における「スピロ結合した環状基」とは前記「環状基」における「スピロ結合した環状基」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「架橋した環状基」と同じ意味を表わす。また、ここでの「置換基」としては、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された脂肪族炭化水素基、(4)前記Tとして例示した置換基等が挙げられる。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、(1)~(3)における「置換基」は前記Tとして例示した置換基等が挙げられ、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。

10

【0128】

本明細書中、Lによって表わされる「主鎖の原子数1~4のスペーサー」は、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」と同じ意味を表わす。

【0129】

本明細書中、L^A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)-」は、2つの結合手のどちらが、環J¹またはJ⁵と結合していてもよいが、好ましくは(置換基を有していてもよい窒素原子)が環J¹またはJ⁵と結合していることが好ましい。

20

【0130】

本明細書中、L^A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の脂肪族炭化水素基」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、前記Tとして例示した置換基等が挙げられ、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。

30

【0131】

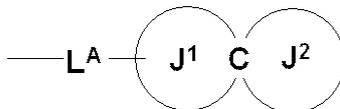
本明細書中、L^Aによって表わされる「置換基を有していてもよい二価の炭素数1~4の脂肪族炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。

【0132】

本明細書中、

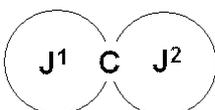
【化22】

40



における

【化23】



50

とは、環¹および環²がただ一つの炭素原子を共有し、スピロ結合した環状基を形成していることを表わす。

【0133】

本明細書中、環¹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

10

【0134】

本明細書中、環¹で表わされる「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、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、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

20

30

【0135】

本明細書中、環¹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、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

40

50

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、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、ベンゾジオキサセパン、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ル、ベンゾトリアゾール環等が挙げられる。

10

20

【0136】

環²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、C₃~10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「C₃~10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²における「塩基性基を含有する基」は前記A¹およびA²において定義した「塩基性基を含有する基」と同じ意味を表わす。

30

40

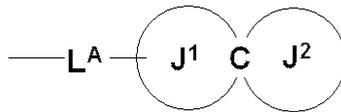
【0137】

本明細書中、環¹、環²における「置換基を有していてもよく」の「置換基」としては、特に限定されない。例えば、前記Tとして例示した置換基等が挙げられ、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。

【0138】

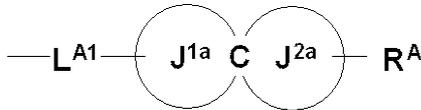
本明細書中、

【化 2 4】



とは

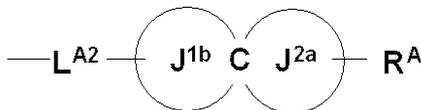
【化 2 5】



(基中、 L^{A1} は、 L^A における - (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) - と同じ意味を表わし、環 J^{1a} および環 J^{2a} は、それぞれ独立して (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 員の単環または二環式複素環を表わし、 R^A 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 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、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^{A1} 中の「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」および「置換基を有していてもよい窒素原子」のどちらが環 J^{1a} に結合していてもよいが、「置換基を有していてもよい窒素原子」が環 J^{1a} に結合することが好ましい。)、

10

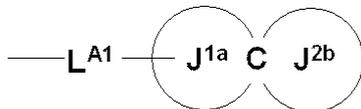
【化 2 6】



(基中、 L^{A2} は、 L^A におけ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と同じ意味を表わし、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 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、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、

30

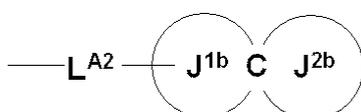
【化 2 7】



(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 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、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、または

40

【化 2 8】



(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) を表わす。

【0 1 3 9】

本明細書中、環 J^{1a} で表わされる「C 3 ~ 10 の単環または二環式炭素環」は、環 J

50

¹における「C₃～10の単環または二環式炭素環」と同じ意味を表わす。

【0140】

本明細書中、環J^{1a}で表わされる「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、環J¹における「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」と同じ意味を表わす。

【0141】

本明細書中、環J^{1b}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、環J¹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

10

【0142】

環J^{2a}で表わされる「C₃～10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」における「C₃～10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く、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子

20

【0143】

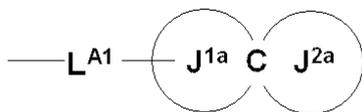
本明細書中、R^Aの「塩基性基を含有する基」は前記「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ結合した環状基」における「塩基性基を含有する基」と同じ意味を表わす。

【0144】

本明細書中、環J^{1a}、環J^{1b}、環J^{2a}、および環J^{2b}の「置換可能な位置に1～8個の置換基を有していてもよく」の「置換基」としては、特に限定されない。例えば、前記Tとして例示した置換基等が挙げられ、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。

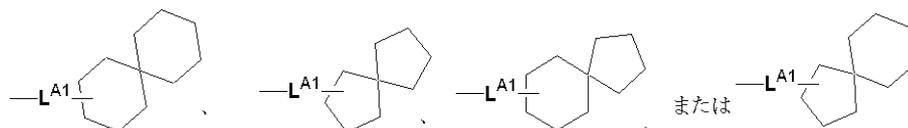
30

【化29】



としては、例えば、置換基を有していてもよい、

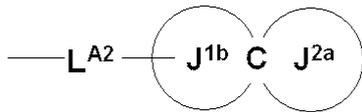
【化30】



40

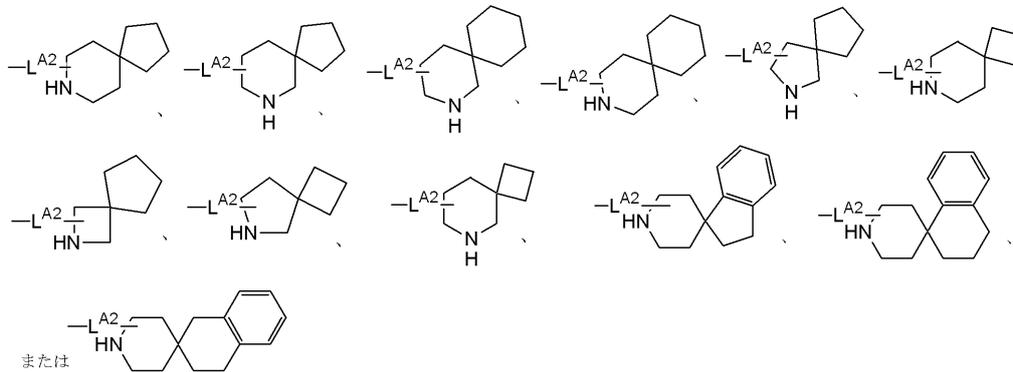
(ただし、ここでの「置換基」としては前記Tとして例示した置換基等が挙げられる。) 等が挙げられ、

【化 3 1】



としては、例えば、置換基を有していてもよい、

【化 3 2】

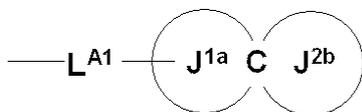


10

(ただし、L A 2 は - NH - の窒素原子と結合していてもよい。ここでの「置換基」としては前記 T として例示した置換基等が挙げられる。) 等が挙げられ、

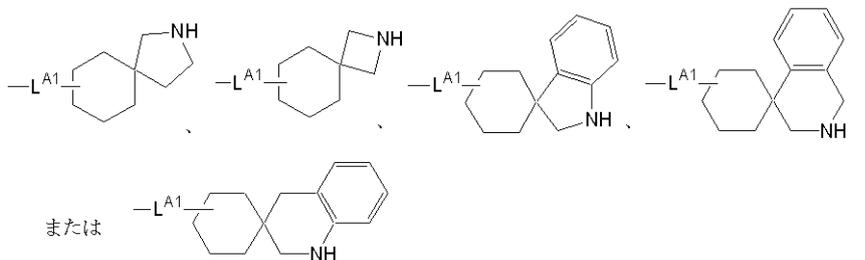
【化 3 3】

20



としては、例えば、置換基を有していてもよい、

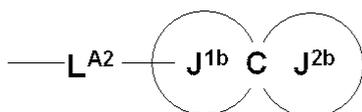
【化 3 4】



30

(ただし、- NH - の窒素原子は置換基を有していてもよく、ここでの「置換基」としては前記 T として例示した置換基等が挙げられる。) 等が挙げられ、

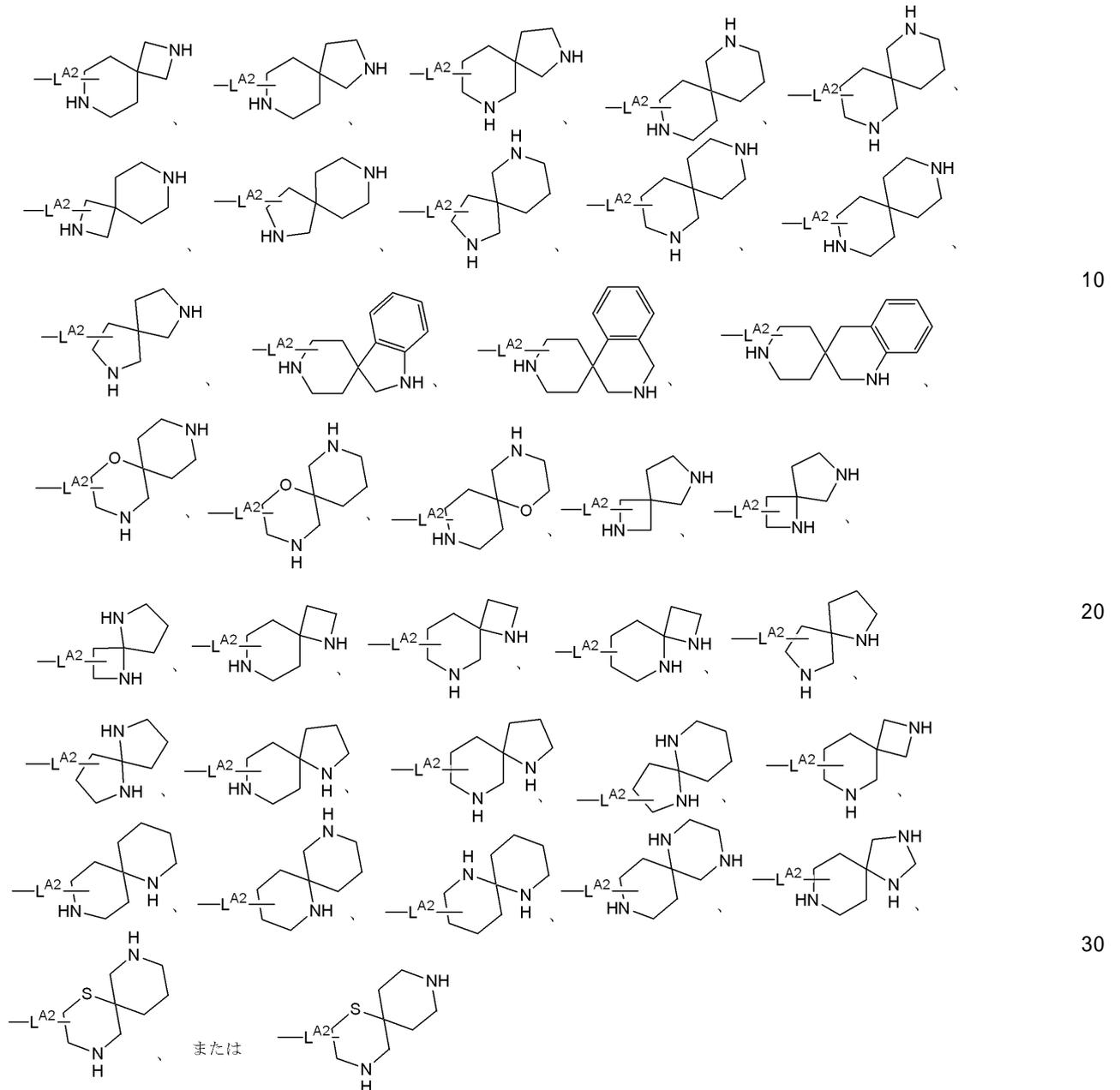
【化 3 5】



40

としては、例えば、置換基を有していてもよい、

【化36】



(ただし、 L^{A2} は-NH-の窒素原子に結合していてもよい。-NH-の窒素原子は置換基を有していてもよい。ここでの「置換基」としては前記Tとして例示した置換基等が挙げられる)等が挙げられる。

【0145】

本明細書中、「 J^5 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結合した環状基」とは前記Jにおける「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結合した環状基」と同じ意味を表わす。

【0146】

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炭素原子」とは-CH₂-の他、「-CH₂-」基中の1~2個の水素原子がそれぞれ独立して任意に、脂肪族炭化水素基、C1~8アルキリデン基、環状基で置換された脂肪族炭化水素基、水酸基、-O-脂肪族炭化水素基、メルカプト基、-S-脂肪族炭化水素基、-S(O)-脂肪族炭化水素-環状基、-SO₂-脂肪族炭化水素基、-CO-脂肪族炭化水素基、カルボキシル基、-COO-脂肪族炭化水素基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、1~3個のハロゲン原子によって置換されたメチル基、1~3個のハロゲン原子によって置換された

メトキシ基、オキソ基等に置換したものを表わす。ここで挙げた置換基は、前記 T として例示したものと同じ意味を表わす。

【 0 1 4 7 】

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窒素原子」とは - NH - の他に、「 - NH - 」基中の水素原子が任意に、脂肪族炭化水素基、環状基で置換された脂肪族炭化水素基、 - O - 脂肪族炭化水素基、 - SO₂ - 脂肪族炭化水素基、 - CO - 脂肪族炭化水素基、 - COO - 脂肪族炭化水素基、ニトロ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子によって置換されたメチル基等に置換したものを表わす。ここで挙げた置換基は、前記 T として例示した置換基と同じ意味を表わす。

【 0 1 4 8 】

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炭素原子) - (置換基を有していてもよい窒素原子) - 」の「(置換基を有していてもよい炭素原子)」とは前記「置換基を有していてもよい炭素原子」と同じ意味を表わす。「 - (置換基を有していてもよい炭素原子) - (置換基を有していてもよい窒素原子) - 」の「(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窒素原子」と同じ意味を表わす。

【 0 1 4 9 】

本明細書中、「酸化されていてもよい硫黄原子」とは、 - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - を意味する。

【 0 1 5 0 】

本明細書中、環 D で表わされる「置換基を有していてもよい単環環状基」における「単環環状基」は、前記 B¹ および B² 中で定義した「置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 8 員の単環環状基」における「3 ~ 8 員の単環環状基」と同じ意味を表わす。

【 0 1 5 1 】

本明細書中、環 D で表わされる「置換基を有していてもよい単環環状基」における「置換基」としては、前記 T として例示した置換基等が挙げられ、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。

【 0 1 5 2 】

本明細書中、環 D で表わされる「置換基を有していてもよい C₃ ~ 8 の単環炭素環」における「C₃ ~ 8 の単環炭素環」としては、前記 B¹ および B² 中の「置換基を有していてもよい二価の 3 ~ 8 員の単環環状基」における「C₃ ~ 8 の単環炭素環」と同じ意味を表わす。ここで「置換基を有していてもよい C₃ ~ 8 の単環炭素環」における「置換基」としては、前記 T として例示した置換基等が挙げられ、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。

【 0 1 5 3 】

本明細書中、R¹ で表わされる「置換基」としては、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された脂肪族炭化水素基、(4) これら以外の前記 T として例示した置換基等が挙げられる。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す。ここでの(1) ~ (3)における「置換基」は前記 T として例示した置換基等が挙げられ、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。

【 0 1 5 4 】

本明細書中、R¹ で表わされる「C₄ ~ 7 の単環炭素環」としては、例えば、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、ベンゼン等が挙げられる。

【 0 1 5 5 】

本明細書中、R¹ で表わされる「C₁ ~ 8 のアルキル基」は、前記脂肪族炭化水素基における「C₁ ~ 8 アルキル基」と同じ意味を表わす。

【 0 1 5 6 】

10

20

30

40

50

本明細書中、 R^E で表わされる「ハロゲン原子」、「 $-O-$ 脂肪族炭化水素基」および「脂肪族炭化水素基」は、前記と同じ意味を表わす。

【0157】

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）、平衡化合物、回轉異性体、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。

10

【0158】

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【化37】



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

【化38】



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わし、記号

20

【化39】



は、 α 配置、 β 配置、または α 配置と β 配置の任意の割合の混合物であることを表わす。

【0159】

[塩、溶媒和物等]

一般式（I）で示される化合物の塩には、低毒性塩や薬理学的に許容される塩等すべてが含まれる。薬理学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）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、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、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。

30

40

【0160】

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）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。

【0161】

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）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。

【0162】

50

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性質であることが、ザ・メルク・マニュアル・オブ・ダイアグノシス・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.）の中で示されている。本発明化合物はこれらの条件を満たしていることから、大変優れた医薬品となる可能性を有している。

【0165】

本発明の一般式(I)において、 M^{A^1} 、 M^{A^2} 、 A^1 、 A^2 、 B^1 、 B^2 、G、E、L、J、p1、およびp2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。

【0166】

本明細書中、 A^1 および A^2 で表わされる「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」として好ましくは、例えばイミダゾール、ベンゾイミダゾール、ピリジン等が挙げられる。ただし、 A^1 および A^2 は、同じでも異なってもよい。 A^1 および A^2 で表わされる「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」として好ましくは、例えば無存在、脂肪族炭化水素基、前記T中の(5)~(26)、(29)~(32)および(37)~(55)から選択される1~5個の置換基によって置換された脂肪族炭化水素基等が挙げられ、より好ましくは、例えば、無存在、 C_1 ~4のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基等）、オキソ基およびモノ-またはジ-置換アミノ基で置換された脂肪族炭化水素基、さらに好ましくは、例えば、無存在、メチル、ジメチルアセトアミド基等が挙げられる。 A^1 および A^2 として好ましくは、例えば、1H-イミダゾール-2-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル、2-(1H-イミダゾール-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、1-イソブチル-1H-イミダゾール-2-イル、3-メチル-2-ピリジニル等が挙げられ、より好ましくは、例えば1H-イミダゾール-2-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル等が挙げられる。

【0167】

本明細書中、環 A^{1B} および環 A^{2B} で表わされる「置換基を有していてもよいイミダゾール、置換基を有していてもよいベンゾイミダゾールまたは置換基を有していてもよいピリジン環」の「置換基」として好ましくは、例えば無存在、脂肪族炭化水素基、オキソ基およびモノ-またはジ-置換アミノ基で置換された脂肪族炭化水素基等が挙げられ、より好ましくは、例えば無存在、 C_1 ~4のアルキル基、N,N-ジメチルアセトアミド等が挙げられる。

【0168】

本明細書中、 B^1 および B^2 として好ましくは、主鎖の原子数1のスペーサーであり、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、無存在またはメチル基等であり、より好ましくは、無存在である。 B^1 および B^2 は、同じでも異なってもよい。

【0169】

本明細書中、Gとして好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよい炭素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、-(置換基を有していてもよい炭素原子)-(置換基を有していてもよい窒素原子)-等である。ここでの「置換基」としては、好ましくは、例えば、無存在、メチル基またはオキソ基等であり、より好ましくは、無存在またはオキソ基である。Gとしてより好ましくは、結合手、-CO-、-SO₂-、-CH₂-、-CONH-等であり、最も好ましくは-CH₂-である。

【0170】

本明細書中、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員の単環環状基、または、置換基を有していてもよい二価の9~10員の縮合した環状基等であり、より好ましくは、置換基を有していてもよい二価の3~8員の単環環状基、または、置換基を有して

10

20

30

40

50

いてもよい二価の9～10員の縮合した環状基である。「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環環状基」は、前記B¹およびB²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員の単環環状基」として好ましくは、C₅～7の単環炭素環（前記したC₃～8の単環炭素環から炭素数が5～7のものが選択される。）、5～7員の単環複素環（前記した3～8員の単環複素環から環の員数が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、シクロヘプタン、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、シクロヘキサン環である。「置換基を有していてもよい二価の9～10員の縮合した環状基」における9～10員の縮合した環状基」として好ましくは、9～10員の縮合した複素環であり、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。

10

【0171】

「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環環状基」または「置換基を有していてもよい二価の9～10員の縮合した環状基」の「置換基」として好ましくは、例えば、無存在、ハロゲン原子または脂肪族炭化水素基等であり、より好ましくは、無存在である。ここでの「ハロゲン原子」および「脂肪族炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。

【0172】

本明細書中、環E¹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3～8員の単環環状基等が挙げられる。ここで「単環環状基」として好ましくは、例えばシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロリジン、ピペリジン環等が挙げられる。またここでの「置換基」として好ましくは、無存在、脂肪族炭化水素基、ハロゲン原子等が挙げられる。

20

【0173】

本明細書中、Lとして好ましくは、例えば、主鎖の原子数1～4のスペーサーのうち、主鎖の原子数が1～2である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-、-NH-CO-、-NH-SO₂-、-CO-、-CO-CO-、-CO-CH₂-、-CH₂-CO-等であり、特に好ましくは、例えば、-CO-、-CH₂-、-CONH-、-CH₂-NH-、-O-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CO-CO-、-CO-CH₂-、-CH₂-CO-（右側にJが結合する）等であり、最も好ましくは-CO-、-CH₂-、-CO-CO-、-CO-CH₂-、-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-である。また、結合手も好ましい。ここで「置換基を有していてもよい二価の窒素原子」の「置換基」として好ましくは、無存在、または脂肪族炭化水素基、カルボキシル基で置換された脂肪族炭化水素基、「-COO-脂肪族炭化水素基」で置換された脂肪族炭化水素基、水酸基で置換された脂肪族炭化水素基、-CO-環状基である。

30

40

【0174】

本明細書中、J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結合した環状基」である。ここでの「環状基」として好ましくは、スピロ結合した環状基等が挙げられる。「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結合した環状基」の「スピロ結合した環状基」、および「環状基」における「スピロ結合した環状基」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.

50

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 - 1 H - 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 - 2 H - スピロ [ナフトレン - 1, 4' - ピペリジン]、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 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、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。「スピロ結合した環状基」としてより好ましくは、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 - 1 H - 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、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] ウンデカン環等である。「スピロ結合した環状基」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,

10

20

30

40

50

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] ウンデカン環である。

【 0 1 7 5 】

本明細書中、環 J¹、環 J²、および J⁵ 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、C 3 ~ 1 0 の単環または二環式炭素環である。

【 0 1 7 6 】

本明細書中、環 J²、および J⁵ 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 - 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 - 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。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、ピペリジン、アゼチジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン環等であり、より好ましくは、ピペリジン環である。ここでの「モノ - またはジ - 置換アミノ基」の「モノ - 置換アミノ基」の置換基として好ましくは、シクロヘキサン、シクロヘプタン環等である。

10

【 0 1 7 7 】

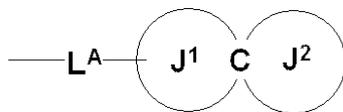
本明細書中、J⁵ で表わされる「塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ結合した環状基」の「スピロ結合した環状基」として好ましくは、例えば、2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン、2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン、2 , 8 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン、2 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン、2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン、1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン環等が挙げられる。

20

【 0 1 7 8 】

本明細書中、

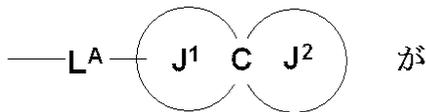
【 化 4 1 】



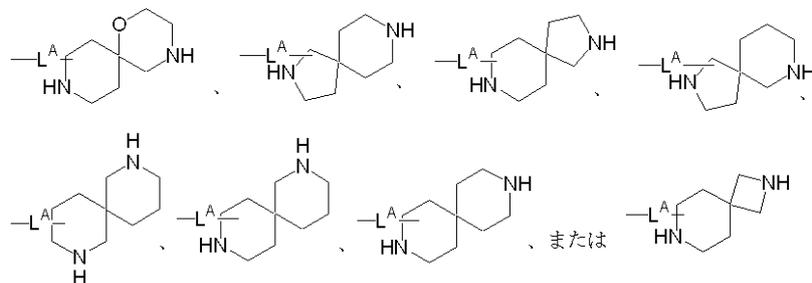
30

として好ましくは、

【 化 4 2 】



【 化 4 3 】



40

(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。ここでの「置換基」としては前記 T として例示した置換基等が挙

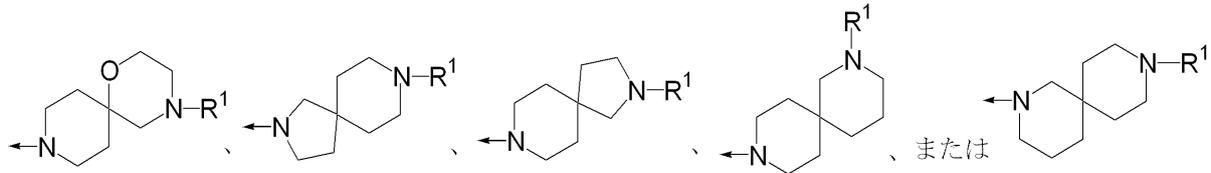
50

げられる)であり、さらに好ましくは、 $-L^B-J^6$ (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)である。

【0179】

本明細書中、 J^6 として好ましくは、例えば

【化44】



(基中、矢印は L^B と結合し、 R^1 は前記と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

【0180】

L^B として好ましくは、 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 等が挙げられる。

【0181】

R^1 として好ましくは、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で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環状基等である。 R^1 で表わされる「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい環状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、 $C1 \sim 8$ アルキル基等が挙げられ、より好ましくは、例えばsec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル等が挙げられる。 R^1 で表わされる「置換基を有していてもよい環状基」の「環状基」として好ましくは、 $C3 \sim 15$ の単環または縮合した不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環等である。より好ましくは、 $C3 \sim 8$ 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、シクロヘプタン環等が挙げられる。「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」として好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、チオフェン、ベンゼン環である。「置換基を有していてもよい環状基で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、チオフェン環である。

【0182】

本明細書中、 M^{A1} および M^{A2} として好ましくは、 $-(Y^1)_q-Z^A$ である。

【0183】

本明細書中、 M^{A1} および M^{A2} で表わされる「保護基によって保護されていてもよい酸性基を含有する基」および「保護基によって保護された酸性基を含有する基」の「酸性基」として好ましくは、カルボキシル基、スルホ基($-SO_3H$)、スルフィノ基($-SO_2H$)である。さらに好ましくは、カルボキシル基である。

【0184】

本明細書中、 M^{A1} および M^{A2} で表わされる「保護基によって保護されていてもよい酸性基を含有する基」の「保護基」として好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられ、さらに好ましくは、例えば、 $C1 \sim 8$ アルキル基、 $C1 \sim 8$ の炭化水素で置換されたアミノカルボニル基で置換された炭化水素基、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個含む5または6員複素環基で置換された炭化水素基等であり、より好ましくは、 $C1 \sim 4$ のアルキル基である。

【0185】

本明細書中、 $p1$ および $p2$ として好ましくは、 $p1$ が0かつ $p2$ が1、または $p1$ が1かつ $p2$ が0である。

【0186】

本明細書中、 Y^1 として好ましくは、1~2個の置換基を有していてもよいメチレン基である。

【0187】

10

20

30

40

50

本明細書中、 $R^1 Y$ および $R^2 Y$ として好ましくは、水素原子、または脂肪族炭化水素基である。

【0188】

本明細書中、 Y^2 および Y^3 として好ましくは、1～2個の置換基を有していてもよいメチレン基である。

【0189】

本明細書中、 q として好ましくは、1～4の整数であり、さらに好ましくは、1～2の整数である。

【0190】

本明細書中、 Z^A として好ましくは、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基である。

10

【0191】

本明細書中、 $Z^1 A$ で表わされる「保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基」における「保護基」として好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基である。ここで「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として好ましくは、(1)無存在、(2)炭化水素基で置換されたアミノカルボニル基、または(3)置換基を有していてもよく、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む5または6員複素環基である。ここでの(2)における「炭化水素基」とは、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同じ意味を表わす。またここでの(3)における「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む5または6員複素環基」として好ましくは、例えば、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-、4-または5-ピラゾリル、4-テトラヒドロピラニル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1Hまたは2H-テトラゾリル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダニジル、2-、3-または4-モルホリニル、キノリル、イソキノリル、インドリル等が挙げられ、ここでの「置換基」として好ましくは、例えば、置換されていてもよいC1～20アルキル基等が挙げられる。

20

30

【0192】

本明細書中、環Dによって表わされる「置換基を有していてもよい単環環状基」における「単環環状基」として好ましくは、例えば、C3～8単環炭素環が挙げられる。

【0193】

本明細書中、環Dによって表わされる「置換基を有していてもよいC3～8の単環環状基」の「C3～8の単環環状基」として好ましくは、例えば、C3～8の飽和単環環状基が挙げられ、C3～8の飽和単環環状基として好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられる。

【0194】

本明細書中、 R^E として好ましくは、脂肪族炭化水素基である。

40

【0195】

本明細書中、 t として好ましくは、0または1である。

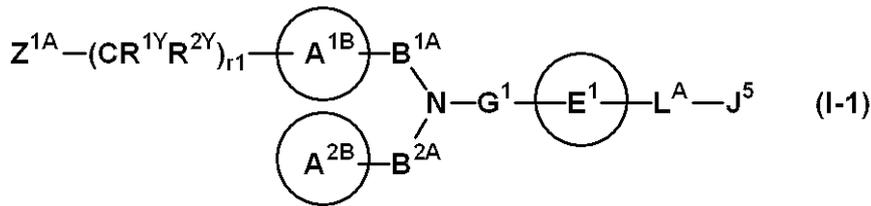
【0196】

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)の化合物が好ましい。

【0197】

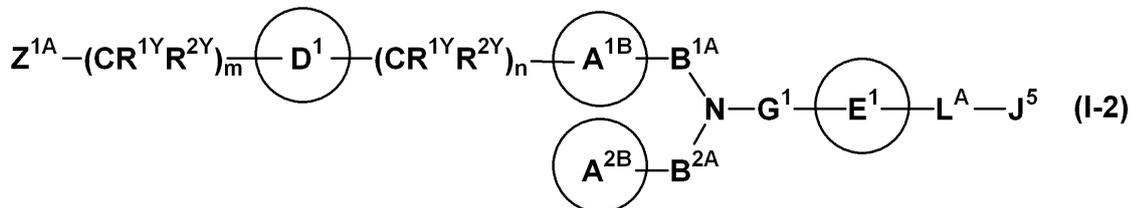
一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-1)

【化45】



(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-2)

【化46】



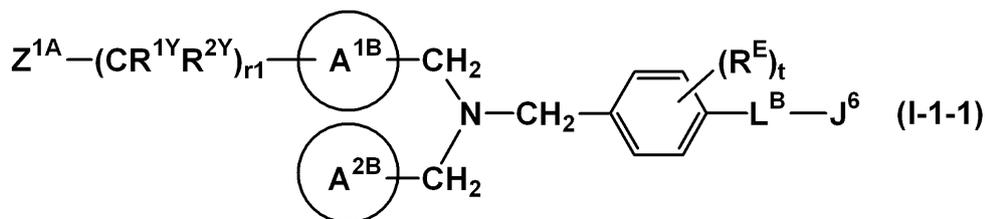
(式中、環D¹はC3~8の単環炭素環を表わし、その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。)

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

【0198】

一般式(I)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-1-1)

【化47】



(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、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、およびそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

【0199】

一般式(I-1-1)で示される化合物のうち好ましい化合物としては、例えば、(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸、エチル(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)アセタート、エチル3-(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアート、3-(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)プロピオン酸、エチル4-(2-{{[4-[(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]ベンジル}アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)ブタノアート、4-(2-{{[4-[(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]ベンジル}アミノ]メチル}-

10

20

30

40

50

1 H - イミダゾール - 1 - イル)ブタン酸、エチル 4 - (2 - { [(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] ベンジル) (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタノアート、および 4 - (2 - { [(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] ベンジル) (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸等が挙げられる。

【0200】

本発明の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。

10

【0201】

本発明のさらに好ましい化合物としては、(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] ベンジル} (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸、エチル (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] ベンジル} (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセタート、エチル 3 - (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] ベンジル} (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート、3 - (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] ベンジル} (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピオン酸、1 - { [(シクロヘキシロキシ) カルボニル] オキシ} エチル 3 - (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] ベンジル} (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート、エチル 4 - (2 - { [(1 H - 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] ベンジル} アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタノアート、4 - (2 - { [(1 H - 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] ベンジル} アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸、エチル 4 - (2 - { [(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] ベンジル) (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタノアート、および 4 - (2 - { [(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] ベンジル) (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、およびそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

20

30

【0202】

[本発明化合物の製造方法]

40

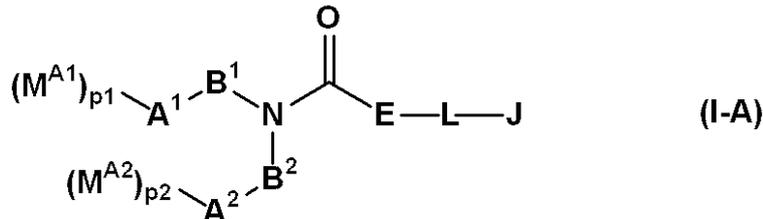
一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版) (Richard C. Larock 著、John Wiley & Sons Inc、1999) に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることにより製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) で示される化合物の塩として記載したものが用いられる。

【0203】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、G がオキソ基で置換された炭素原子を表わす化合物、すなわち一般式 (I - A)

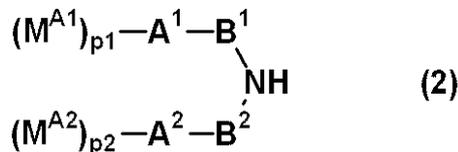
50

【化48】



(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)

【化49】



(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(3)

【化50】



(式中、Wは水酸基または塩素原子を表わし、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。

【0204】

このアミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0205】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、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、酸ハライド化剤(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と $-20 \sim$ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、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、アミンと有機溶媒(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、 $0 \sim 40$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、アミンと $0 \sim 40$ で反応させることにより行なうこともできる。

【0206】

(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-ジメチルアニリン、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、 $0 \sim 40$ 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 $0 \sim 4$

10

20

30

40

50

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。

【0213】

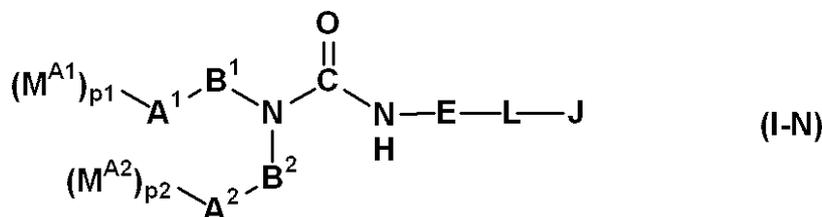
スルホンアミド化反応は公知であり、以下の方法で行うことができる。例えば、スルホン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert - ブチル エーテル等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リンまたはオキシ塩化リン、またはこれらの混合物等）と、ジメチルホルムアミドの存在下もしくは非存在下で、 $-20 \sim$ 還流温度で反応させるか、または、チオールを酸水溶液（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、酢酸等）中、塩素ガスと $0 \sim$ 還流温度で反応させてスルホニルハライドを合成することができる。前記で合成したスルホニルハライドを塩基（ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、4 - ジメチルアミノピリジン等）の存在下、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと $0 \sim 40$ 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。

10

【0214】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、G が - (オキソ基で置換された炭素原子) - NH - を表わす化合物、すなわち一般式 (I - N)

【化53】



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) で示される化合物とホスゲン等価体（ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール等）と一般式 (5)

【化54】



30

(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ウレア化反応に付し、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。

【0215】

このウレア化反応は公知であり、例えば、一般式 (2) で示される化合物を有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、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 - ジイソプロピルエチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン、N - メチルモルホリン等）の存在下、ホスゲン誘導体（ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール等）と $-78 \sim 40$ の温度で反応させ、次いで、得られた化合物を有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、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 - ジイソプロピルエチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン、N - メチルモルホリン等）の存在下、一般式 (5) で示される化合物と $-78 \sim 40$ の温度で反応させることにより行われる。

40

【0216】

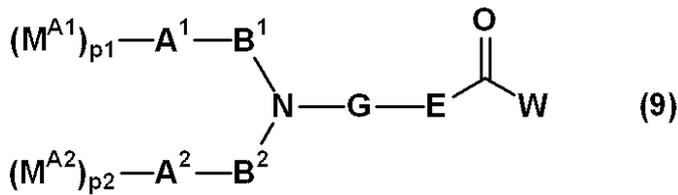
この反応は、不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行うことが望ましい。

【0217】

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

50

【化60】



(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。

10

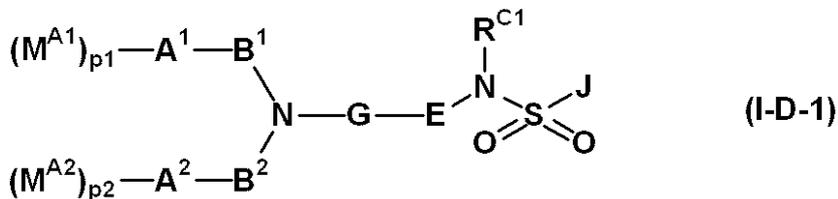
【0220】

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。

【0221】

一般式(I)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)

【化61】

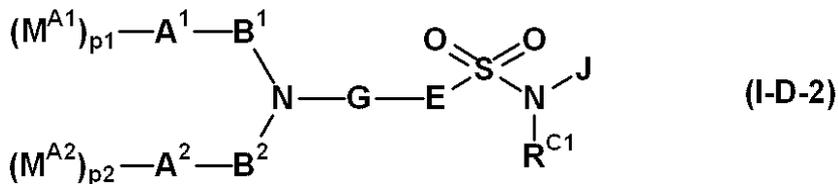


20

(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)

【化62】



30

(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(6)で示される化合物と一般式(10)

【化63】

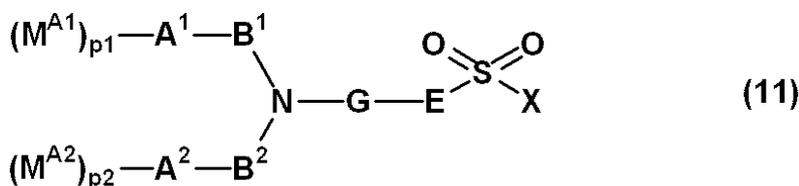


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

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(8)で示される化合物と一般式(11)

40

【化64】



(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。

50

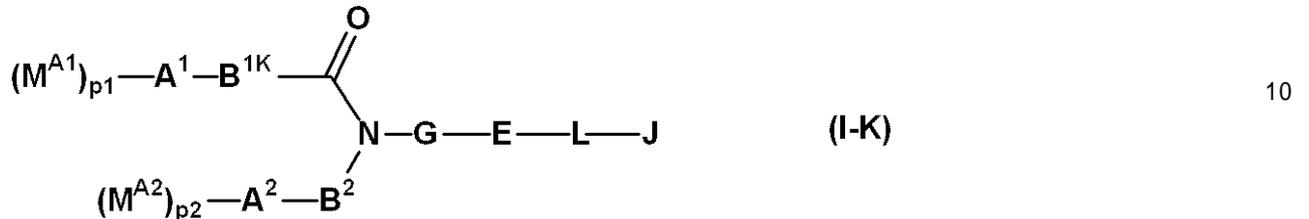
【 0 2 2 2 】

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。

【 0 2 2 3 】

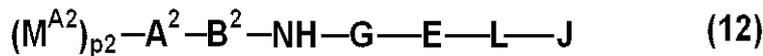
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 B^{1K} 中、窒素原子と隣接する二価基が -CO- である化合物、すなわち、一般式 (I - K)

【 化 6 5 】



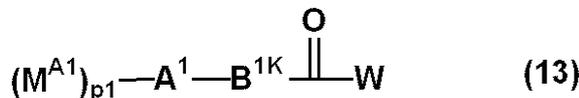
(式中、 B^{1K} は結合手または主鎖の原子数 1 ~ 3 のスペーサーを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (1 2)

【 化 6 6 】



(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 (1 3)

【 化 6 7 】



(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。

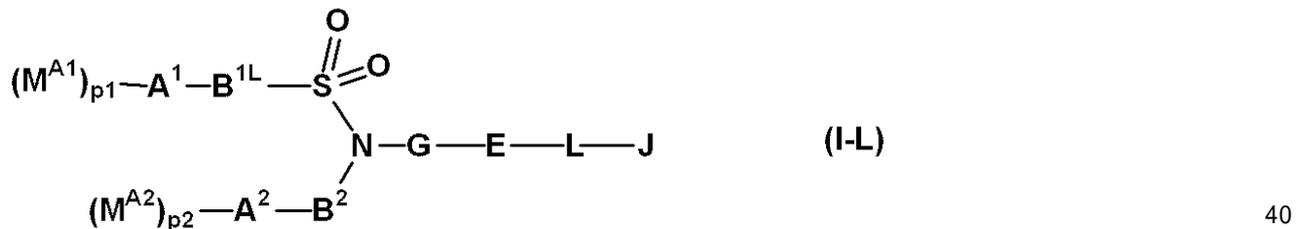
【 0 2 2 4 】

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。

【 0 2 2 5 】

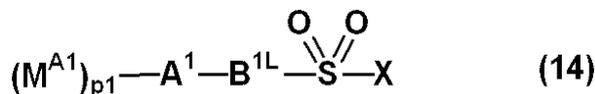
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 B^{1L} 中、窒素原子と隣接する二価基が -SO₂- である化合物、すなわち、一般式 (I - L)

【 化 6 8 】



(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 (1 2) で示される化合物と、一般式 (1 4)

【 化 6 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

10

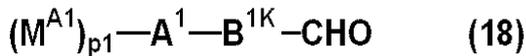
20

30

40

50

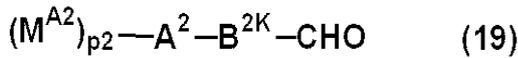
【化 7 4】



(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、得られた化合物と一般式(19)

【化 7 5】



(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。

【0229】

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。

【0230】

なお、一般式(I-M)中、 $(M^{A1})_{p1}-A^1-B^{1K}-CH_2-$ 基と $(M^{A2})_{p2}-A^2-B^{2K}-CH_2-$ 基が同じ置換基を表わす化合物は、一般式(17)で示される化合物と2当量以上の一般式(18)または一般式(19)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。

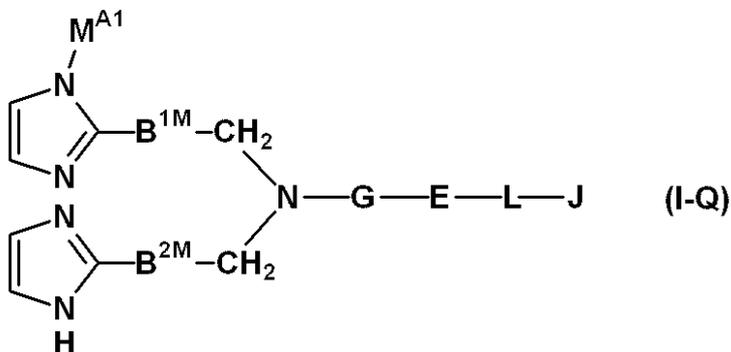
【0231】

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。

【0232】

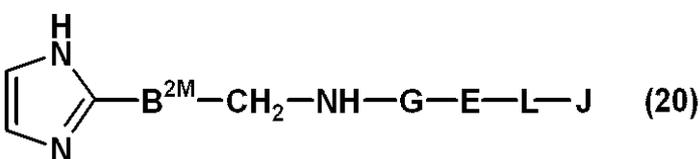
一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 A^1 、 A^2 がイミダゾール-2-イル基を表わし、かつ B^1 および B^2 中の窒素原子と隣接する二価基が $-CH_2-$ であり、 $p1$ が1であり、 $p2$ が0であり、 M^{A1} がイミダゾールの1位に置換している基である化合物、すなわち一般式(I-Q)

【化 7 6】



(式中、 B^{1M} および B^{2M} 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)

【化 7 7】



(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(21)

10

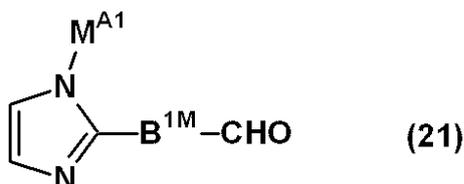
20

30

40

50

【化78】



(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。

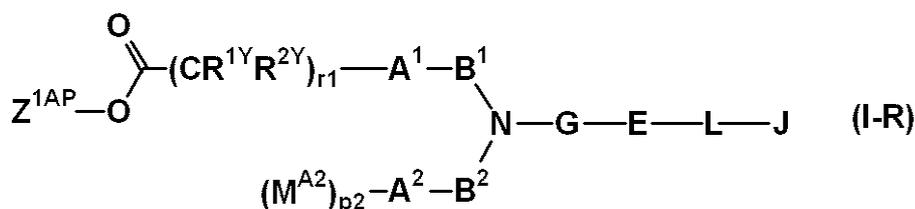
【0233】

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方法は前記と同じ反応によって行なうことができる。

【0234】

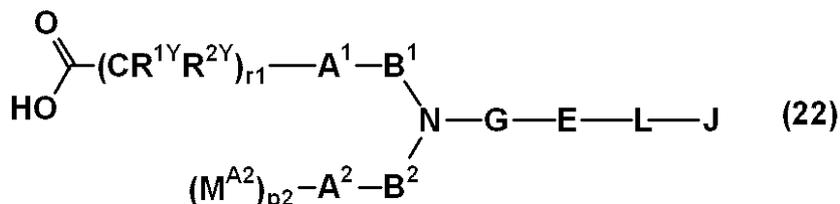
一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 M^{A1} が保護基によって保護された酸性基であって、その酸性基が $-(CR^{1Y}R^{2Y})_{r1}-COOH$ であり、 $p1$ が1を表わす化合物、すなわち、一般式(I-R)

【化79】



(式中、 Z^{1AP} は M^{A1} における保護基を表わし、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(22)

【化80】



(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(23)

【化81】



(基中、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ルキル化反応に付すことにより製造することができる。

【0235】

このアルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)中、アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等)およびヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム存在下または非存在下、約0~150の温度で行なわれる。

【0236】

この反応は、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。

【0237】

その他の出発原料または試薬として用いる一般式(2)~一般式(21)および一般式(23)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

10

20

30

40

50

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. La rock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により容易に製造することができる。

【0238】

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。

【0239】

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。

10

【0240】

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精製することができる。精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。

【0241】

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精製することができる。

20

【0242】

[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。

【0243】

[医薬品への適用]

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、本発明化合物はCXCR4拮抗作用を有し、CXCR4介在性疾患、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（糖尿病性網膜症等）、黄斑変性や、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。

30

【0244】

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、全身性心答症候群 (SIRS)、急性肺障害、糖尿病等が挙げられる。

40

【0245】

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。

【0246】

感染症としては、レンサ球菌 (A群 溶連菌、肺炎球菌等)、黄色ブドウ球菌 (MSSA、MRSA)、表皮ブドウ球菌、腸球菌、リステリア、髄膜炎球菌、淋菌、病原性大腸菌 (O157:H7等)、クレブシエラ (肺炎桿菌)、プロテウス、百日咳、緑膿菌、セ

50

ラチア菌、シトロバクター、アシネトバクター、エンテロバクター、マイコプラズマ、クラミジア、クロストリジウム等による各種感染症、コレラ、ジフテリア、赤痢、猩紅熱、炭疽、トラコーマ、梅毒、破傷風、ハンセン病、レジオネラ、レプトスピラ、ライム病、野兔病、Q熱等、髄膜炎、脳炎、鼻炎、副鼻腔炎、咽頭炎、喉頭炎、眼窩蜂窩織炎、甲状腺炎、レミエール症候群、肺炎、気管支炎、結核、感染性心内膜炎、心外膜炎、心筋炎、感染性大動脈炎、敗血症、胆嚢炎、胆管炎、肝炎、肝膿瘍、壊死性膵炎、脾膿瘍、腸炎、腸腰筋膿瘍、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、膣炎、骨盤内感染症、蜂窩織炎、脂肪織炎、ガス壊疽、せつ、よう、伝染性膿痂疹（とびひ）、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、帯状疱疹、水痘、麻疹、風疹、皮膚白癬、疥癬、感染性関節炎、骨髄炎、筋膜炎、筋炎、リンパ節炎等が挙げられる。

10

【0247】

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

【0248】

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認知症、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。

【0249】

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

【0250】

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。

【0251】

黄斑変性とは、網膜の中心にあり、視力を司る重要な部分である黄斑に進行性の障害が起きる疾患であり、なかでも、加齢に伴うものを加齢黄斑変性という。黄斑変性には、黄斑組織が加齢とともに萎縮する萎縮型（乾性）と、黄斑部の脈絡膜から新生血管が発生する滲出型（湿性）が含まれる。

【0252】

癌疾患としては、例えば、乳癌、脳腫瘍、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。

30

【0253】

さらにヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、本発明化合物は、癌疾患または感染症の予防および／または治療にも有効であり、好ましくは癌疾患に有効である。

【0254】

本発明化合物が、医薬品として有用であることは、以下に示す各種実験系、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、以下に示す各種実験系または公知の方法、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。

40

（1）本発明化合物の薬物代謝酵素の阻害作用の評価実験系

(i) ヒトCYP2C9阻害作用

【0255】

佐藤らの方法（薬物動態，Xenobio. Metabol. and Dispos., 16(2), 115-126頁(2001)）をもとに測定精度の向上および／または測定感度の改良等を加えることにより、本発明化合物のCYP2C9阻害活性を評価できる。

(ii) ヒトCYP3A4阻害作用

【0256】

50

CYP3A4の阻害試験については、「DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, Vol.28, No.12, 1440-1448頁, 2000年」に記載されている方法を適宜改善することにより本発明化合物を評価できる。

(2) 本発明化合物の毒性評価実験系

(i) ラット単回急性毒性作用

【0257】

6週齢のCrj:CD(SD)系雌雄ラットに、被験化合物を単回静脈内または単回経口投与し、溶媒投与群と比較して毒性検討を行なうことができる。一般状態観察、自発運動観察等、基本的な毒性評価を行なうことにより評価できる。

(ii) 本発明化合物のhERG I_{Kr}電流に対する作用の評価

【0258】

Zouらの報告(バイオフィジカル・ジャーナル(Biophys. J.), 74巻, 230-241頁(1998年))に従い、ヒト ether-a-go-go-related gene (hERG) を過剰発現した HEK 293細胞を用いて、脱分極パルスに続く再分極パルスによって誘導される hERG I_{Kr}電流の最大テール電流をパッチクランプ法で測定し、被験物質適用前の最大テール電流に対する被験物質適用10分後の変化率(抑制率)を算出する。被験物質による hERG I_{Kr}電流に対する影響はこの抑制率をもとに評価できる。

(iii) 本発明化合物のリン脂質症(ホスホリピドーシス)に対する作用の評価

【0259】

Kasaharaらの報告(トキシコロジカル・サイエンス(Toxicol. Sci.), 90巻, 1330-141頁(2006年))およびNaritaらの報告(平成15年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業・研究成果発表会「蛍光標識リン脂質アナログを用いたイン・ビトロ(in vitro)リン脂質症検出系」配付資料)に従い、容易に評価することができる。

【0260】

なお、上記した(1)~(2)の測定方法は、上記した方法に限定されず、基本的な手法に基づき、常法となっている方法を活用することが可能である。また、上記した測定方法は、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てもよい。

【0261】

本発明化合物は、

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、併用剤として投与してもよい。

【0262】

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)副作用の軽減のために本発明化合物を組み合わせ、併用剤として投与してもよい。

【0263】

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。

【0264】

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。

。

10

20

30

40

50

【 0 2 6 5 】

本発明化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

【 0 2 6 6 】

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

【 0 2 6 7 】

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。

【 0 2 6 8 】

本発明化合物と組み合わせ用いられる他の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-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、HIV関連の短鎖干渉RNA等が挙げられる。

10

【 0 2 6 9 】

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)、ザルシタピン(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)、アデフォビル、ジピボキシル、エントリシタピン(商品名:コビラシル)、テノフォビル(商品名:ピリヤド)、コンビビル、トリジビル、トルバタ、エブジコム等、(2)非核酸系逆転写酵素阻害薬のネビラピン(商品名:ピラミューン)、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)、カブラヴィリン(AG1549)等が挙げられる。

20

【 0 2 7 0 】

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:ピラセプト)、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。

30

【 0 2 7 1 】

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。

【 0 2 7 2 】

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、MIP-1、RANTES、SDF-1、SDF-1、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン(Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

【 0 2 7 3 】

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

40

【 0 2 7 4 】

ケモカインレセプターの抗体としては、Pro-140等が挙げられる。

【 0 2 7 5 】

CCR2拮抗薬としては、例えば国際公開第99/07351号パンフレット、国際公開第99/40913号パンフレット、国際公開第00/46195号パンフレット、国際公開第00/46196号パンフレット、国際公開第00/46197号パンフレット、国際公開第00/46198号パンフレット、国際公開第00/46199号パンフレット、国際公開第00/69432号パンフレット、国際公開第00/69815号パンフレットまたはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

50

【 0 2 7 6 】

CCR 3 拮抗薬としては、例えばDE19837386号パンフレット、国際公開第99/55324号パンフレット、国際公開第99/55330号パンフレット、国際公開第00/04003号パンフレット、国際公開第00/27800号パンフレット、国際公開第00/27835号パンフレット、国際公開第00/27843号パンフレット、国際公開第00/29377号パンフレット、国際公開第00/31032号パンフレット、国際公開第00/31033号パンフレット、国際公開第00/34278号パンフレット、国際公開第00/35449号パンフレット、国際公開第00/35451号パンフレット、国際公開第00/35452号パンフレット、国際公開第00/35453号パンフレット、国際公開第00/35454号パンフレット、国際公開第00/35876号パンフレット、国際公開第00/35877号パンフレット、国際公開第00/41685号パンフレット、国際公開第00/51607号パンフレット、国際公開第00/51608号パンフレット、国際公開第00/51609号パンフレット、国際公開第00/51610号パンフレット、国際公開第00/53172号パンフレット、国際公開第00/53600号パンフレット、国際公開第00/58305号パンフレット、国際公開第00/59497号パンフレット、国際公開第00/59498号パンフレット、国際公開第00/59502号パンフレット、国際公開第00/59503号パンフレット、国際公開第00/62814号パンフレット、国際公開第00/73327号パンフレットまたは国際公開第01/09088号パンフレットに記載された化合物等が挙げられる。

10

【 0 2 7 7 】

CCR 4 拮抗薬としては、例えば国際公開第02/030357号パンフレット、国際公開第02/030358号パンフレットに記載された化合物等が挙げられる。

【 0 2 7 8 】

CCR 5 拮抗薬としては、国際公開第99/17773号パンフレット、国際公開第99/32100号パンフレット、国際公開第00/06085号パンフレット、国際公開第00/06146号パンフレット、国際公開第00/10965号パンフレット、国際公開第00/06153号パンフレット、国際公開第00/21916号パンフレット、国際公開第00/37455号パンフレット、EP1013276号パンフレット、国際公開第00/38680号パンフレット、国際公開第00/39125号パンフレット、国際公開第00/40239号パンフレット、国際公開第00/42045号パンフレット、国際公開第00/53175号パンフレット、国際公開第00/42852号パンフレット、国際公開第00/66551号パンフレット、国際公開第00/66558号パンフレット、国際公開第00/66559号パンフレット、国際公開第00/66141号パンフレット、国際公開第00/68203号パンフレット、JP2000309598号パンフレット、国際公開第00/51607号パンフレット、国際公開第00/51608号パンフレット、国際公開第00/51609号パンフレット、国際公開第00/51610号パンフレット、国際公開第00/56729号パンフレット、国際公開第00/59497号パンフレット、国際公開第00/59498号パンフレット、国際公開第00/59502号パンフレット、国際公開第00/59503号パンフレット、国際公開第00/76933号パンフレット、国際公開第98/25605号パンフレット、国際公開第99/04794号パンフレット、国際公開第99/38514号パンフレット、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。

20

30

【 0 2 7 9 】

CD 4 拮抗薬としては、例えば、カードラン硫酸、TNX - 355、BT - 061、CD 4 拮抗薬 802 - 2、4162W94、PP - 0102、抗CD 4抗体、AD - 519、TRX - 1、CD 4 - IgG等が挙げられる。

40

【 0 2 8 0 】

CXCR 4 拮抗薬としては、例えばAMD - 3100、AMD - 070、T - 22、KRH - 1120、KRH - 1636、KRH - 2731、CS - 3955、国際公開第00/66112号パンフレット、国際公開第2004024697号パンフレット、国際公開第2004052862号パンフレット、国際公開第2006022454号パンフレット、国際公開第2006023400号パンフレット、国際公開第2006020415号パンフレット、国際公開第2006020891号パンフレット、国際公開第2006036816号パンフレット、米国特許公開2006069122号パンフレット、国際公開第2006034001号パンフレット、国際公開第2006028896号パンフレット、国際公開第200604

50

8862号パンフレット、国際公開第2006074426号パンフレット、米国特許公開2006160860号パンフレット、国際公開第2006076131号パンフレット、日本公開特許2006188445号公報、国際公開第2006090853号パンフレット、国際公開第2006096444号パンフレット、米国特許公開2006281712号パンフレット、国際公開第2007008539号パンフレット、米国特許公開2006293324号公報、国際公開第2006117011号パンフレット、国際公開第2007022385号パンフレット、または国際公開第2007027999号パンフレットに記載された化合物等が挙げられる。

【0281】

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

10

【0282】

HIVインテグラーゼ阻害薬としては、例えばエキセチン (Equisetin)、テマクラジン (Temacrazine)、MK0518 (Raltegravir)、PL-2500、V-165、NSC-618929、L-870810、L-708906アナログ、S-1360、1838等が挙げられる。

【0283】

HIV関連の短鎖干渉RNAとは、HIVに関連する因子の遺伝子を標的とした短鎖干渉RNAである。HIVに関連する因子としては、逆転写酵素、プロテアーゼ、ケモカイン (例えば、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR4等)、CD4、HIV (HIV-1、HIV-2等)等が挙げられる。HIV関連の短鎖干渉RNAとしては、例えばGPs-0193、HGTV-43、GEM-132、GEM-92、GEM-93、HYB-0184、GEM-91、UL36ANTI、ISIS-2922、ISIS-14803、GPI-2A、R-95288、VRX-496等が挙げられる。

20

【0284】

HIVに対するワクチンとしては、例えばインフレクサル (Inflexal V)、Vacc-4x、Vacc-5q、Typhim Vi、HBV-ISIS、EP-1043、Tatタキソイド (Tat Toxoid)、IR-103、レミューン (Remune)、フルミスト (Flumist)、AIDSVAX、Therapore-P24等が挙げられる。

【0285】

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、

30

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。
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；

ザルシタピン：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；

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：200mg錠剤、1回200mg、14日間1日1回、その後1日2回；

デラビルジン：100mg錠剤、1回400mg、1日3回；

40

エファビレンツ：50～200mgカプセル、1回600mg、1日1回；

インジナビル：200～400mgカプセル、1回800mg、1日3回；

リトナビル：100mgカプセル、1回600mg、1日2回；

ネルフィナビル：250mg錠剤、1回750mg、1日3回；

サキナビル：200mgカプセル、1回1,200mg、1日3回；

アンブレナビル：50～150mg錠剤、1回1,200mg、1日2回。

【0286】

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/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、T

50

h₂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、5-リボキシゲナーゼ阻害薬、5-リボ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。

【0287】

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、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。

10

【0288】

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。

【0289】

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、メキサジン、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。

20

【0290】

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

【0291】

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。

【0292】

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。

30

【0293】

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、ブデソニド、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、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、プロピオン酸デプロドン、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、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、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、トリア

40

50

ムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾン パルミトラート (パルミチン酸デキサメタゾン)、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレブタネート、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。

【0294】

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、ドキシフィリン、シバムフィリン、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。

【0295】

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 l - 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、硫酸オルシブレナリン、塩酸クロルブレナリン、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、硫酸ヘキソブレナリン、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、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR - C 6 8 3 9 7、レボサルブタモール、KUR - 1 2 4 6、KUL - 7 2 1 1、AR - C 8 9 8 5 5、S - 1 3 1 9等が挙げられる。

10

【0296】

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、レパトロペート (UK - 1 1 2 1 6 6) 等が挙げられる。

20

【0297】

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 - 5 6 0等が挙げられる。

【0298】

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。

【0299】

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。

30

【0300】

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、ピリプロスト、SCH - 4 0 1 2 0、WY - 5 0 2 9 5、E - 6 7 0 0、ML - 3 0 0 0、TMK - 6 8 8、ZD - 2 1 3 8、メシル酸ダルブフェロン、R - 6 8 1 5 1、E - 6 0 8 0、DuP - 6 5 4、SC - 4 5 6 6 2、CV - 6 5 0 4、NE - 1 1 7 4 0、CMI - 9 7 7、NC - 2 0 0 0、E - 3 0 4 0、PD - 1 3 6 0 9 5、CMI - 3 9 2、TZI - 4 1 0 7 8、Orf - 2 0 4 8 5、IDB - 1 8 0 2 4、BF - 3 8 9、A - 7 8 7 7 3、TA - 2 7 0、FLM - 5 0 1 1、CGS - 2 3 8 8 5、A - 7 9 1 7 5、ETH - 6 1 5等が挙げられる。

【0301】

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 - 5 9 1、MK - 8 8 6等が挙げられる。

40

【0302】

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 - 6 7 4 6 3 6、A - 8 1 8 3 4、UPA - 7 8 0、A - 9 3 1 7 8、MK - 8 8 6、REV - 5 9 0 1 A、SCH - 4 0 1 2 0、MK - 5 9 1、Bay - x - 1 0 0 5、Bay - y - 1 0 1 5、DTI - 0 0 2 6、アムレキサノックス、E - 6 7 0 0等が挙げられる。

【0303】

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、PG受容体作動

50

薬、PG受容体拮抗薬等が挙げられる。

【0304】

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。

【0305】

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、ヒベンズ酸チペピジン、塩酸エブラジノン、シヤゼンソウエキス等が挙げられる。

10

【0306】

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、塩酸プロムヘキシシン、桜皮エキス、カルボシステイン、フドステイン、塩酸アンプロキソール、塩酸アンプロキゾール徐放剤、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。

【0307】

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

20

【0308】

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 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、 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(アレルギーン)注射剤等が挙げられる。

30

【0309】

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。

【0310】

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。

【0311】

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

【0312】

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。

40

【0313】

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。

【0314】

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。

【0315】

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。

50

【 0 3 1 6 】

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

【 0 3 1 7 】

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

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、ロキシスロマイシン等が挙げられる。

【 0 3 1 8 】

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、F T Y 7 2 0 等が挙げられる。

10

【 0 3 1 9 】

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、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。

【 0 3 2 0 】

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 (N S A I D)、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、T N F 阻害薬、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、I L - 6 阻害薬、インターフェロン 作動薬、I L - 1 阻害薬等が挙げられる。

20

【 0 3 2 1 】

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誘導體等が挙げられる。

【 0 3 2 2 】

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、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキササン合成酵素阻害薬、トロンボキササン 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、アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導體、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、₂ アドレナリン受容体刺激薬、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。

30

【 0 3 2 3 】

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。

40

【 0 3 2 4 】

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。

【 0 3 2 5 】

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、サラゾスルファピリジン、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、L T B 4 拮抗薬、局所麻酔薬、免疫抑制薬、防御因子増強薬、M M P 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。

50

【0326】

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阻害薬等が挙げられる。

【0327】

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。

10

【0328】

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

【0329】

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。

【0330】

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。

20

【0331】

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。

【0332】

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。

【0333】

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。

【0334】

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。

30

【0335】

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、ブスルファン、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、プレオマイシン、ペプロマイシン、塩酸ドキシソルピシン、アクラルピシン、ダウノルピシン、アクチノマイシン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、硫酸ピンblas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、クレスチン等)、インターフェロン(例えば、IFN α 、IFN α -2a、IFN α -2b、IFN β 、IFN β -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。

40

50

【0336】

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、F T Y 7 2 0等）等が挙げられる。

【0337】

本発明化合物のアルツハイマー型老年認知症等の認知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、モノアミン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。

【0338】

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。

【0339】

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、H M G - C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系薬、プロブコール製剤、陰イオン交換樹脂、E P A製剤、ニコチン酸製剤、M T P阻害薬、その他の抗高コレステロール薬、E D G - 2拮抗薬等が挙げられる。

【0340】

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C S F（例えば、G - C S F、G M - C S F等）、各種インターロイキン（例えば、I L - 3、6、7、11、12等）、E P O、T P O、S C F、F L T 3リガンド、M I P - 1等が挙げられる。

【0341】

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）、S U - 6 6 6 8、パタラニブ（vatalanib）、ラニビツマブ（ranibizumab）、ソラフェニブ（sorafenib）、S U - 1 1 2 4 8、ネオバスタット（neovastat）等）等が挙げられる。

【0342】

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、サル等）に対して投与することができる。

【0343】

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。

【0344】

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、1 n g から 1 0 0 0 m g 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、0.1 n g から 1 0 0 m g 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。

【0345】

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。

【0346】

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

10

20

30

40

50

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。

【0347】

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。

【0348】

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、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。

【0349】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、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、緩衝剤等を含含有していてもよい。

【0350】

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。

【0351】

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、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて調製される。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）、ロウ類（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、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、着香剤等を含んでいてもよい。

【0352】

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解させて調製される。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。

【0353】

10

20

30

40

50

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。

【0354】

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。

【0355】

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。

【0356】

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。

【0357】

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。

【0358】

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、硝子体内への注射、静脈内への点滴剤等を含む。

【0359】

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。

【0360】

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。

【0361】

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）等々を必要に応じて適宜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、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。

10

【0362】

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

【0363】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

20

【0364】

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。

【0365】

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。

【0366】

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。

30

【0367】

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。

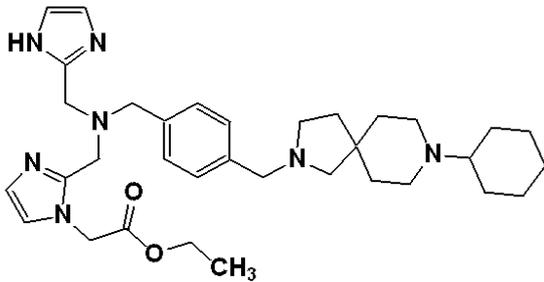
【0368】

本発明化合物の命名について以下に示す。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPAC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パッチ（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。例えば、一般式(I)で示される化合物のうち、A¹およびA²がイミダゾール-2-イル基、M^{A2}がエトキシカルボニルメチル基、B¹およびB²がメチレン基、Gが炭素原子、Eが1,4-フェニレン基、Lが-CH₂-、Jが8-シクロヘキシル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル基、p₁が0、およびp₂が1を表わす化合物、すなわち、

40

【化 8 2】



で示される化合物は、エチル (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イ
ルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセタートと命名された

10

【実施例】

【 0 3 6 9 】

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。

20

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

【 0 3 7 0 】

実施例 1 : tert - ブチル 8 - シクロヘキシル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン
- 2 - カルボキシラート

アルゴン雰囲気下、tert - ブチル 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カル
ボキシラート 塩酸塩 (3.2 g) とシクロヘキサノン (1.9 mL) の 10 % 酢酸 - 無水 N ,
N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液を室温で 4 時間攪拌した。この溶液にナトリウ
ム三アセトキシボロヒドリド (5.2 g) を加えた。反応液を室温で 15 時間攪拌した。反
応液に水 (100 mL) 、 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えた。水層を酢酸エ
チルで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥
した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧下で溶媒を濃縮した。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 8 : 2) で精製し、以下の物性値
を有する標題化合物 (3.7 g) を得た。

30

R_f 0.80 (ククロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : 1.00-1.38 (m , 6H) , 1.46 (s , 9H) , 1.48-1.96 (m , 10H) , 2
.24 (m , 1H) , 2.20-2.48 (m , 2H) , 2.52-2.64 (m , 2H) , 3.08-3.22 m , 2H) , 3.30-3.42 (m , 2H) 。

【 0 3 7 1 】

実施例 2 : 8 - シクロヘキシル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン 二塩酸塩

40

実施例 1 で得られた化合物 (3.7 g) のメタノール (10 mL) 溶液に 4 N - 塩化水素 - 1
 , 4 - ジオキサン溶液 (10 mL) を加えた。反応液を室温で 17 時間攪拌した。反応液を
減圧下濃縮し、残渣を tert - ブチルメチルエーテルで洗浄して、以下の物性値を有する標
題化合物 (3.3 g) を得た。

R_f 0.39 (ククロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

NMR (CD₃OD) : 1.18-1.58 (m , 6H) , 1.64-2.20 (m , 10H) , 3.04-3.50 (m , 9
H) 。

【 0 3 7 2 】

実施例 3 : tert - ブチル (4 - ホルミルベンジル) カルバマート

tert - ブチル [4 - (ヒドロキシメチル) ベンジル] カルバマート (3.0 g) の酢酸

50

エチル (50 mL) 溶液に二酸化マンガン (20.0 g) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト (商品名) でろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。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 = 8 : 2 7 : 3) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.3 g) を得た。

R f 0.83 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (C D C l ₃) : 1.47 (s, 9H), 4.40 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.45 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J=7.8 Hz, 2H), 10.00 (s, 1H)。

【 0 3 7 3 】

実施例 4 : tert - ブチル { 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] ベンジル } カルバマート

10

実施例 1 において tert - ブチル 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシラート 塩酸塩の代わりに実施例 2 で得られた化合物を、シクロヘキサノンの代わりに実施例 3 で得られた化合物を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (2.4 g) を得た。

R f 0.17 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 90 : 10 : 1) ;

N M R (C D ₃ O D) : 1.08-1.28 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.68 (m, 6H), 1.70-2.00 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.40-2.68 (m, 6H), 3.57 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 7.16-7.32 (m, 4H)。

【 0 3 7 4 】

実施例 5 : 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 } メタンアミン 三塩酸塩

20

実施例 2 において実施例 1 で得られた化合物の代わりに実施例 4 で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (349 mg) を得た。

R f 0.32 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

N M R (C D ₃ O D) : 1.18-1.58 (m, 6H), 1.60-1.22 (m, 10 H), 3.00-3.56 (m, 7H), 3.65 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.66-7.80 (m, 2H)。

【 0 3 7 5 】

実施例 6 : 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 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) メタンアミン

30

実施例 5 で得られた化合物 (1.0 g) と 1 H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒド (401 mg) の無水メタノール (20 mL) 溶液にオルトギ酸トリメチル (0.46 mL) をアルゴン雰囲気下加えた。反応液を室温で 15 時間攪拌した。反応液にナトリウムボロヒドリド (237 mg) と水 (0.5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。溶媒を減圧下濃縮した。水層をジクロロメタンで 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。無水硫酸マグネシウムをろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : 10%アンモニア水 - メタノール = 1 : 0 6 : 4) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (639 mg) を得た。

40

R f 0.63 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

N M R (C D C l ₃) : 1.00-1.28 (m, 6H), 1.48-1.90 (m, 10H), 2.22 (m, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.40-2.60 (m, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 6.99 (brs, 1H), 7.01 (brs, 1H), 7.20-7.38 (m, 4H)。

【 0 3 7 6 】

実施例 7 : エチル (2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセタート

1 H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒド (2.0g) に N - メチルピロリドン (25 mL) を加え、加熱して溶解させた。この溶液にエチル クロロアセタート (11.1 mL)、炭酸カリウム (2.9 g) を加えた。反応液を室温で 14 時間攪拌した。反応液に水 (30 mL) を加えた。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無

50

水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（1.3 g）を得た。

R f 0.63（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 90：10：1）；

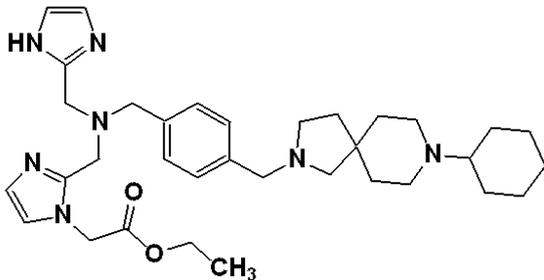
NMR（CDCl₃）： 1.29（t, J=7.2 Hz, 3H）, 4.23（q, J=7.2 Hz, 2H）, 5.14（s, 2H）, 7.15（d, J=0.9 Hz, 1H）, 7.33（d, J=0.9 Hz, 1H）, 9.79（s, 1H）。

【0377】

実施例8：エチル（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）ベンジル）（1H-イミダゾール-2-イルメチル）アミノ）メチル-1H-イミダゾール-1-イル）アセタート

10

【化83】



実施例6で得られた化合物（98 mg）と実施例7で得られた化合物（63 mg）のジクロロメタン（5 mL）溶液に三アセトキシボロヒドリド樹脂（アルゴノート社製、製品番号800414、2.07 mmol/g、224 mg）を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。樹脂をろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。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）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（60.0 mg）を得た。

20

性状：アモルファス；

R f 0.82（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40：10：2）；

NMR（CD₃OD）： 1.08-1.37（m, 6 H）, 1.23（t, J=7.2 Hz, 3 H）, 1.56-1.72（m, 6 H）, 1.75-1.95（m, 4 H）, 2.25-2.35（m, 1 H）, 2.39（s, 2 H）, 2.52-2.65（m, 6 H）, 3.50（s, 2 H）, 3.57（s, 2 H）, 3.58（s, 2 H）, 3.59（s, 2 H）, 4.11（q, J=7.2 Hz, 2 H）, 4.83（s, 2 H）, 6.88（d, J=1.2 Hz, 1 H）, 6.97-7.01（m, 2 H）, 7.02（d, J=1.2 Hz, 1 H）, 7.15-7.36（m, 4 H）。

30

【0378】

実施例8（1）～実施例8（7）

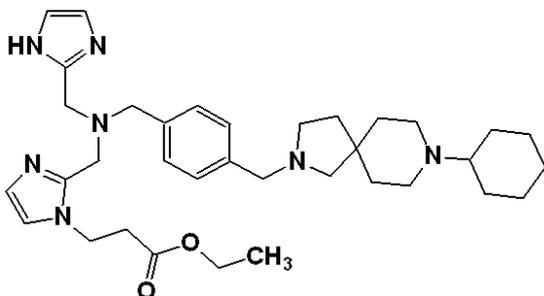
実施例7において、エチル クロロアセタートの代わりに相当する塩化物を用いて、実施例7 実施例8の順に同様の操作を行い、以下の化合物を得た。

【0379】

実施例8（1）：エチル 3-（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）ベンジル）（1H-イミダゾール-2-イルメチル）アミノ）メチル-1H-イミダゾール-1-イル）プロパノアート

【化84】

40



性状：アモルファス；

R f 0.71（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40：10：2）；

50

NMR (CD₃OD) : 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.23-1.35 (m, 6 H), 1.62-1.70 (m, 6 H), 1.77-1.97 (m, 4 H), 2.42 (s, 2 H), 2.43-2.51 (m, 1 H), 2.62 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.65-2.74 (m, 6 H), 3.53 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 4.08 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.15 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 6.85 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.98-7.02 (m, 2 H), 7.03 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.13-7.35 (m, 4 H)。

【0380】

実施例8(2) : エチル 4 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタノアート

性状 : アモルファス ;

Rf 0.77 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

NMR (CD₃OD) : 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.21-1.33 (m, 6 H), 1.60-1.70 (m, 6 H), 1.77-1.97 (m, 6 H), 2.16 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.41 (s, 2 H), 2.42-2.51 (m, 1 H), 2.61 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.65-2.73 (m, 4 H), 3.52 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.63-3.63 (m, 2 H), 3.91 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.07 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 6.87 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.00-7.02 (m, 2 H), 7.03 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.18-7.36 (m, 4 H)。

【0381】

実施例8(3) : エチル 2 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート

性状 : アモルファス ;

Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : 1.12-1.32 (m, 9 H), 1.51-1.90 (m, 13 H), 2.18-2.30 (m, 1 H), 2.36 (s, 2 H), 2.43-2.61 (m, 6 H), 3.39-3.73 (m, 8 H), 4.18 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.96 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 7.03-7.13 (m, 4 H), 7.21-7.34 (m, 4 H)。

【0382】

実施例8(4) : tert - ブチル (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセタート

性状 : アモルファス ;

Rf 0.79 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

NMR (CD₃OD) : 1.05-1.36 (m, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 1.53-1.69 (m, 6 H), 1.73-1.95 (m, 4 H), 2.25-2.35 (m, 1 H), 2.39 (s, 2 H), 2.50-2.64 (m, 6 H), 3.51 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 6.89 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.98-7.01 (m, 2 H), 7.01 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.16-7.45 (m, 4 H)。

【0383】

実施例8(5) : メチル 4 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタノアート

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) ;

NMR (CDCl₃) : 1.00-1.31 (m, 6H), 1.50-1.90 (m, 10H), 1.95-2.08 (m, 2 H), 2.16-2.30 (m, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.40-2.52 (m, 4H), 2.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1 H), 7.11 (s, 1H), 7.23-7.34 (m, 4H)。

【0384】

実施例8(6) : プロピル 4 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 -

10

20

30

40

50

イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)ブタノアート

Rf 0.64 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR (CDCl₃): 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.00-1.96 (m, 18H), 1.96-2.62 (m, 13H), 3.45 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), , 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 4H), 12.3 (s, 1H)。

【0385】

実施例8(7): イソプロピル 4-(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)ブタノアート

10

Rf 0.64 (酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

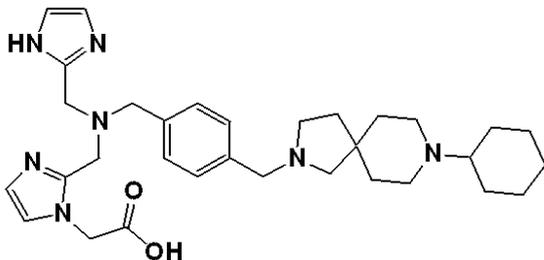
NMR (CDCl₃): 1.00-1.92 (m, 16H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.94-2.60 (m, 13H), 3.45 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 4H), 12.3 (s, 1H)。

【0386】

実施例9: (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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸

【化85】

20



実施例8で得られた化合物(50 mg)のエタノール(7.6 mL)溶液に2N-水酸化ナトリウム水溶液(1.0 mL)を加えた。反応液を室温で30分攪拌した。反応液に2N-塩酸(1.0 mL)を加えて中和した後、溶媒を減圧下濃縮した。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=7:3)で精製して、以下の物性値を有する標題化合物(38 mg)を得た。

30

性状:アモルファス;

Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR (CD₃OD): 1.11-1.50 (m, 6H), 1.62-1.94 (m, 8H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.87-3.13 (m, 5H), 3.46 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.83 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.00 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 4H)。

【0387】

実施例9(1)~実施例9(3)

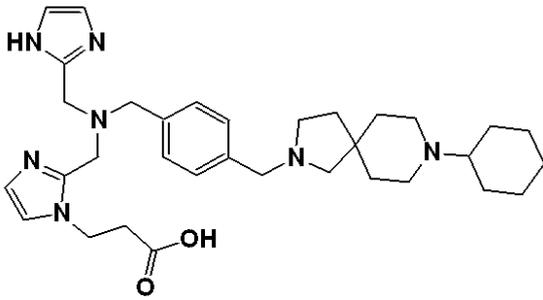
40

実施例9において、実施例8で得られた化合物の代わりに実施例8(1)~(3)で得られた化合物を用いて、実施例9と同様の操作を行い、以下の化合物を得た。

【0388】

実施例9(1): 3-(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)プロピオン酸

【化 8 6】



性状：アモルファス；

R f 0.33 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40：10：2)；

NMR (CD₃OD)： 1.04-1.54 (m, 6 H), 1.62-1.93 (m, 8 H), 1.99-2.18 (m, 2 H), 2.43 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.59 (s, 2 H), 2.84 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 2.90-3.20 (m, 5 H), 3.50 (s, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 3.67-3.69 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 4.07 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 6.81-6.85 (m, 1 H), 7.00-7.03 (m, 2 H), 7.06 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.16-7.41 (m, 4 H)。

【0389】

実施例 9 (2)：4 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸

性状：アモルファス；

R f 0.36 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40：10：2)；

NMR (CD₃OD)： 1.26-1.52 (m, 6 H), 1.58-1.96 (m, 8 H), 2.06 (t, J=7.2 Hz, 4 H), 1.99-2.05 (m, 2 H), 2.47 (s, 2 H), 2.81 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 2.86-3.15 (m, 5 H), 3.49 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.67 (s, 4 H), 3.85 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 6.85 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 7.03 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.15-7.35 (m, 4 H)。

【0390】

実施例 9 (3)：2 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピオン酸

性状：アモルファス；

R f 0.36 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 90：10：1)；

NMR (CD₃OD)： 1.05-1.48 (m, 6 H), 1.48 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.57-2.17 (m, 10 H), 2.47 (s, 2 H), 2.58-2.86 (m, 2 H), 2.84-3.16 (m, 5 H), 3.41-3.84 (m, 8 H), 4.66-4.89 (m, 1 H), 6.84 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 6.96 (s, 2 H), 7.17 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.19-7.36 (m, 4 H)。

【0391】

実施例 10：エチル 3 - (2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート

実施例 7 において、エチル クロロアセタートの代わりにエチル 3 - ブロモプロパノアートを用いて実施例 7 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (947 mg) を得た。

R f 0.83 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 90：10：1)；

NMR (CDCl₃)： 1.23 (t, J=6.9 Hz, 3H), 2.83 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.12 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.66 (t, J=6.3 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 9.81 (s, 1H)。

【0392】

実施例 11：N - ベンジル - 1 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) メタンアミン

実施例 6 において、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 } メタンアミン 三塩酸塩の代わりにベンジルア

10

20

30

40

50

ミンを用いて実施例 6 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (11.8 g) を得た。

R f 0.67 (ククロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : 3.81 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.20-7.39 (m, 5H)。

【0393】

実施例 12 : エチル 3 - (2 - { [ベンジル (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート

実施例 1 において、tert - ブチル 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシラート 塩酸塩の代わりに実施例 1 1 で得られた化合物を用い、シクロヘキサノンの代わりに実施例 1 0 で得られた化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (489 mg) を得た。

R f 0.92 (ククロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.78 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.08-4.22 (m, 4H), 6.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.20-7.44 (m, 5H)。

【0394】

実施例 13 : エチル 3 - (2 - { [(1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート

実施例 1 2 で得られた化合物 (489 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 (400 mg) を加えた。この溶液を水素雰囲気下 60 で 2 . 5 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、セライト (商品名) でろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。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 : 10%アンモニア水 - メタノール = 1 : 0 8 : 2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (248 mg) を得た。

R f 0.41 (ククロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.85 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.29 (t, J=6.9 Hz, 2H), 6.95 (brs, 1H), 6.99 (brs, 1H), 7.02 (m, 2H)。

【0395】

実施例 14 : 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] ベンゾアート

実施例 1 において、tert - ブチル 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシラート 塩酸塩の代わりに実施例 2 で得られた化合物を用い、シクロヘキサノンの代わりにメチル 4 - ホルミルベンゾアートを用いて実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (346 mg) を得た。

R f 0.74 (ククロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : 1.00-1.32 (m, 6H), 1.48-1.88 (m, 10H), 2.21 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.35-2.50 (m, 4H), 2.56 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.40 (brd, J=8.4 Hz, 2H), 7.99 (brd, J=8.4 Hz, 2H)。

【0396】

実施例 15 : 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] 安息香酸

実施例 9 において、実施例 8 で得られた化合物の代わりに実施例 1 4 で得られた化合物を用いて実施例 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (49 mg) を得た。

R f 0.28 (ククロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : 0.98-1.28 (m, 6H), 1.40-1.60 (m, 6H), 1.64-1.82 (m, 4H), 2.25 (s, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.40-2.68 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 2H)。

10

20

30

40

50

【0397】

実施例16：エチル 3 - (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] ベンゾイル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート

実施例13で得られた化合物 (57 mg) と実施例15で得られた化合物 (49 mg) の無水 N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.047 mL) 、 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) (103 mg) を加えた。反応液を室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 90 : 10 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (40 mg) を得た。

性状：アモルファス；

R f 0.68 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ；

NMR (DMSO - D₆) : 1.10-1.32 (m , 6 H) , 1.15 (t , J=7.2 Hz , 3 H) , 1.42-1.59 (m , 6 H) , 1.63-1.78 (m , 4 H) , 2.11-2.24 (m , 1 H) , 2.34 (s , 2 H) , 2.36-2.57 (m , 6 H) , 2.63-2.75 (m , 2 H) , 3.57 (s , 2 H) , 4.05 (q , J=7.2 Hz , 2 H) , 4.12 (t , J=7.2 Hz , 2 H) , 4.58 (s , 2 H) , 4.66 (s , 2 H) , 6.89 (d , J=1.2 Hz , 1 H) , 6.90-6.98 (m , 2 H) , 7.07 (d , J=1.2 Hz , 1 H) , 7.24-7.34 (m , 2 H) , 7.34-7.45 (m , 2 H) 。

【0398】

実施例17：3 - (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] ベンゾイル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピオン酸

実施例9において、実施例8で得られた化合物の代わりに実施例16で得られた化合物を用いて、実施例9と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (18 mg) を得た。

性状：アモルファス；

R f 0.11 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ；

NMR (CD₃OD) : 1.05-1.52 (m , 6 H) , 1.56-2.11 (m , 10 H) , 2.18-2.37 (m , 1 H) , 2.41 (s , 2 H) , 2.56-3.06 (m , 8 H) , 3.55-3.73 (m , 2 H) , 3.71-3.97 (m , 2 H) , 4.48-4.81 (m , 4 H) , 6.89-6.97 (m , 1 H) , 7.00 (s , 2 H) , 7.08-7.23 (m , 1 H) , 7.25-7.53 (m , 4 H) 。

【0399】

実施例18：メチル 4 - { [(1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } ベンゾアート

実施例6において、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 } メタンアミン 三塩酸塩の代わりにメチル 4 - (アミノメチル) ベンゾアートを用いて実施例6と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物 (2.2 g) を得た。

R f 0.28 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 90 : 10 : 1) ；

NMR (CDCl₃) : 3.47 (s , 2H) , 3.84 (s , 2H) , 3.92 (s , 3H) , 6.99 (m , 2H) , 7.36-7.48 (m , 2H) , 7.96-8.10 (m , 2H) 。

【0400】

実施例19：メチル 4 - { [(tert - ブトキシカルボニル) (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } ベンゾアート

実施例18で得られた化合物 (2.2 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (2.5 mL) 、ジ - tert - ブチル - ジカーボネート (3.8 g) 、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (触媒量) を加えた。反応液を室温で 14 時間攪拌した。反応液に水 (30 mL) を加えた。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無

10

20

30

40

50

水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 2）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（2.4 g）を得た。

Rf 0.92（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2）；

NMR（CDCl₃）： 1.44（s, 9H），3.91（s, 3H），4.60-4.82（m, 4H），6.92（d, J=1.5 Hz, 1H），7.22-7.36（m, 3H），7.96-8.04（m, 2H）。

【0401】

実施例20：4 - { [(tert - ブトキシカルボニル) (1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } 安息香酸

実施例9において、実施例8で得られた化合物の代わりに実施例19で得られた化合物を用いて実施例9と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物（1.6 g）を得た。

Rf 0.23（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2）；

NMR（CD₃OD）： 1.43（s, 9H），4.40-4.62（m, 4H），7.00（s, 2H），7.25（m, 2H），7.90-7.99（m, 2H）。

【0402】

実施例21：tert - ブチル { 4 - [(8 - シクロヘキシル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル) カルボニル] ベンジル } (1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) カルバマート

実施例16において、実施例15で得られた化合物の代わりに実施例20で得られた化合物を用い、実施例13で得られた化合物の代わりに実施例2で得られた化合物を用いて実施例16と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は精製することなく次の反応に用いた。

Rf 0.37（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 90 : 10 : 1）。

【0403】

実施例22：1 - { 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 - (1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) メタンアミン

実施例2において、実施例1で得られた化合物の代わりに実施例21で得られた化合物を用いて実施例2と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物（69 mg）を得た。

Rf 0.75（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2）；

NMR（CD₃OD）： 1.04-1.40（m, 6H），1.46-2.00（m, 10H），2.18-2.80（m, 5H），3.40-3.88（m, 8H），6.97（s, 2H），7.38-7.52（m, 4H）。

【0404】

実施例23：エチル (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) カルボニル] ベンジル } (1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1H - イミダゾール - 1 - イル) アセタート

実施例8において、実施例6で得られた化合物の代わりに実施例22で得られた化合物を用い、実施例8と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物（55 mg）を得た。

性状：アモルファス；

Rf 0.84（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2）；

NMR（CD₃OD）： 0.91-1.45（m, 9H），1.48-2.11（m, 10H），2.13-2.94（m, 5H），3.41-3.74（m, 10H），4.11（q, J=6.9 Hz, 2H），4.73-4.96（m, 2H），6.85-6.90（m, 1H），6.94-7.09（m, 3H），7.26-7.53（m, 4H）。

【0405】

実施例23（1）～実施例23（2）

実施例21において、実施例2で得られた化合物の代わりに相当するアミンを用いて、実施例21 実施例22 実施例23の順に同様の操作を行い。以下の化合物を得た。

10

20

30

40

50

【0406】

実施例23(1)：エチル (2 - { [{ 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) カルボニル] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ } メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセタート

性状：アモルファス；

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

NMR (CD₃OD)： 1.05-1.38 (m, 9 H), 1.39-1.52 (m, 2 H), 1.53-1.72 (m, 6 H), 1.77-2.07 (m, 4 H), 2.31-2.56 (m, 1 H), 2.63-2.79 (m, 4 H), 3.28-3.46 (m, 2 H), 3.51-3.81 (m, 8 H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 4.22 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 6.83-6.91 (m, 1 H), 6.95-7.04 (m, 2 H), 7.05-7.16 (m, 1 H), 7.18-7.52 (m, 4 H)。

10

【0407】

実施例23(2)：エチル [2 - ({ (1 H - 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 } カルボニル) ベンジル] アミノ } メチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] アセタート

性状：アモルファス；

R f 0.85 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40：10：2)；

NMR (CD₃OD)： 1.02-1.38 (m, 3 H), 1.43-2.04 (m, 6 H), 2.04-2.31 (m, 3 H), 2.24-2.82 (m, 4 H), 3.14-3.83 (m, 12 H), 3.88-4.26 (m, 2 H), 4.43-4.98 (m, 2 H), 6.54-6.94 (m, 2 H), 6.92-7.08 (m, 3 H), 7.09-7.30 (m, 1 H), 7.29-7.56 (m, 4 H)。

20

【0408】

実施例24：(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) カルボニル] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ } メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸

実施例9において、実施例8で得られた化合物の代わりに実施例23で得られた化合物を用いて実施例9と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(25 mg)を得た。

性状：アモルファス；

R f 0.23 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40：10：2)；

NMR (CD₃OD)： 0.96-1.53 (m, 6 H), 1.59-2.14 (m, 10 H), 2.87-3.71 (m, 15 H), 4.32-4.48 (m, 2 H), 6.77-6.87 (m, 1 H), 6.91-6.98 (m, 2 H), 6.99-7.05 (m, 1 H), 7.37-7.49 (m, 4 H)。

30

【0409】

実施例24(1)：[2 - ({ (1 H - 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 } カルボニル) ベンジル] アミノ } メチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] 酢酸

実施例9において、実施例8で得られた化合物の代わりに実施例23(2)で得られた化合物を用いて実施例9と同様の操作を行い、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；

R f 0.25 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40：10：2)；

NMR (CD₃OD)： 1.54-1.98 (m, 6 H), 2.13-2.26 (m, 3 H), 2.50-2.85 (m, 4 H), 3.43-3.90 (m, 14 H), 4.43-4.49 (m, 2 H), 6.76-6.87 (m, 2 H), 6.95-7.02 (m, 2 H), 7.02-7.09 (m, 1 H), 7.15-7.30 (m, 1 H), 7.33-7.52 (m, 4 H)。

40

【0410】

実施例25：ジエチル 2 , 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] ベンジル } イミノ) ビス (メチレン - 1 H - イミダゾール - 2 , 1 - ジイル)] ジアセタート

実施例6において、1 H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒドの代わりにエチル (

50

2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)アセタートを用いて、実施例 6 実施例 8 の順に同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：油状物；

R f 0.34 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 90：10：1)；

NMR (CD₃OD)： 1.13-1.30 (m, 12 H), 1.57-1.69 (m, 6 H), 1.74-1.99 (m, 4 H), 2.33-2.44 (m, 3 H), 2.53-2.66 (m, 6 H), 3.48 (s, 2 H), 3.54-3.66 (m, 6 H), 4.08 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 4.61 (s, 4 H), 6.90 (d, J=1.2 Hz, 2 H), 7.06 (d, J=1.2 Hz, 2 H), 7.12-7.24 (m, 2 H), 7.22-7.37 (m, 2 H)。

【0411】

実施例 26：エチル [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] ベンジル } [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル] アミノ } メチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] アセタート

実施例 6 において、1 H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒドの代わりに 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒドを用いて、実施例 6 実施例 8 の順に同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：油状物；

R f 0.55 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 90：10：1)；

NMR (CD₃OD)： 1.03-1.32 (m, 6 H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.54-1.69 (m, 6 H), 1.73-1.97 (m, 4 H), 2.23-2.33 (m, 1 H), 2.38 (s, 2 H), 2.48-2.64 (m, 6 H), 3.31 (s, 3 H), 3.50 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.63-3.65 (m, 2 H), 4.07 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 6.85 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.10-7.23 (m, 2 H), 7.22-7.35 (m, 2 H)。

【0412】

実施例 27：[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] ベンジル } [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル] アミノ } メチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] 酢酸

実施例 9 において、実施例 8 で得られた化合物の代わりに実施例 26 で得られた化合物を用いて実施例 9 と同様の操作を行い、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；

R f 0.19 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 90：10：1)；

NMR (CD₃OD)： 1.16-1.40 (m, 6 H), 1.56-1.77 (m, 6 H), 1.78-2.05 (m, 4 H), 2.46 (s, 2 H), 2.57-2.65 (m, 1 H), 2.70 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.75-2.84 (m, 4 H), 3.39 (s, 3 H), 3.50 (s, 2 H), 3.59-3.64 (m, 6 H), 4.32 (s, 2 H), 6.82 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=1.5 Hz, 2 H), 7.10-7.22 (m, 2 H), 7.22-7.33 (m, 2 H)。

【0413】

実施例 28：tert - ブチル 3 - (2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート

実施例 7 において、エチル クロロアセタートの代わりに tert - ブチル 3 - プロモプロパノアートを用いて実施例 7 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

R f 0.40 (ヘキサン：酢酸エチル = 1：1)；

NMR (CDCl₃)： 1.40 (s, 9 H), 2.73 (t, J=6.32 Hz, 2 H), 4.62 (t, J=6.32 Hz, 2 H), 7.14-7.36 (m, 2 H), 9.81 (s, 1 H)。

【0414】

実施例 29：3 - (2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピオン酸

実施例 2 において、tert - ブチル 8 - シクロヘキシル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシラートの代わりに実施例 28 で得られた化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

R f 0.10 (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 = 40 : 1 : 2) ;
 NMR (DMSO-d₆) : 2.77 (t, J=6.96 Hz, 2 H), 4.55 (t, J=6.96 Hz, 2 H),
 7.32 (d, J=0.92 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=0.92 Hz, 1 H), 9.80 (s, 1 H)。

【0415】

実施例30：2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル 3-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアート

実施例7において、エチルクロロアセテートおよび1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒドの代わりに2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミドおよび実施例29で得られた化合物を用いて実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

10

R f 0.46 (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : 2.84-2.95 (m, 8 H), 4.58-4.71 (m, 4 H), 7.17 (s, 1 H),
 7.33 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H)。

【0416】

実施例31：2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル 3-(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアート

実施例8において、エチル(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)アセテートの代わりに実施例30で得られた化合物を用いて実施例8と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

20

R f 0.58 (酢酸エチル：メタノール：28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;
 NMR (CDCl₃) : 0.99-1.30 (m, 6 H), 1.51-1.67 (m, 6 H), 1.70-1.95 (m,
 4 H), 2.16-2.29 (m, 1 H), 2.36 (s, 2 H), 2.42-2.50 (m, 4 H), 2.54 (t, J=6.87 Hz,
 2 H), 2.93 (t, J=6.87 Hz, 2 H), 2.99 (s, 6 H), 3.51 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.
 61 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 4.17 (t, J=6.87 Hz, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 6.98 (d, J=
 1.28 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.26 (d,
 J=8.40 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=8.40 Hz, 2 H), 12.02-12.10 (m, 1 H)。

【0417】

実施例31(1)：2-(4-ホルホルニル)エチル 3-(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]ベンジル}(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアート

30

実施例30において、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミドの代わりにN-(2-クロロエチル)ホルホルリン塩酸塩を用いて、実施例30 実施例31の順に同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

R f 0.43 (酢酸エチル：メタノール：28%アンモニア水 = 80 : 10 : 2) ;
 NMR (CDCl₃) : 1.00-1.31 (m, 6 H), 1.48-1.90 (m, 10 H), 2.16-2.28 (m,
 1 H), 2.35 (s, 2 H), 2.42-2.50 (m, 8 H), 2.54 (t, J=6.77 Hz, 2 H), 2.59 (t, J=5.
 85 Hz, 2 H), 2.77 (t, J=6.59 Hz, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.61 (s, 2
 H), 3.64-3.70 (m, 6 H), 4.10 (t, J=6.59 Hz, 2 H), 4.23 (t, J=5.85 Hz, 2 H), 6.9
 7 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.
 26 (d, J=8.40 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.40 Hz, 2 H), 12.08-12.25 (m, 1 H)。

40

【0418】

実施例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-[(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

実施例6において、1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒドの代わりに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)を用いて、実施例6と同様の操

50

作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

R f 0.48 (酢酸エチル：メタノール：28%アンモニア水 = 80：10：2)；

NMR (CDCl₃)： 0.02 (s, 9 H), 0.87 (t, J=8.40 Hz, 2 H), 1.03-1.32 (m, 6 H), 1.54-1.68 (m, 6 H), 1.73-1.92 (m, 4 H), 2.19-2.28 (m, 1 H), 2.35 (s, 2 H), 2.41-2.51 (m, 4 H), 2.55 (t, J=6.86 Hz, 2 H), 3.47 (t, J=8.40 Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 6.96 (s, 2 H), 7.29 (s, 4 H)。

【0419】

実施例33：エチル 3 - [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] ベンジル } [(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 } メチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] プロパノアート

10

実施例8においてエチル (2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセタートの代わりに実施例10で得られた化合物を用い、実施例6で得られた化合物の代わりに実施例32で得られた化合物を用いて実施例8と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

R f 0.60 (酢酸エチル：メタノール：28%アンモニア水 = 80：10：2)；

NMR (CDCl₃)： -0.08 (s, 9 H), 0.74 (t, J=7.50 Hz, 2 H), 1.04-1.32 (m, 9 H), 1.51-1.67 (m, 6 H), 1.71-1.90 (m, 4 H), 2.15-2.28 (m, 1 H), 2.30-2.57 (m, 10 H), 3.18 (t, J=7.50 Hz, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 3.96 (t, J=6.77 Hz, 2 H), 4.05-4.18 (m, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 6.86 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=7.20 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=7.20 Hz, 2 H)。

20

【0420】

実施例34：3 - [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] ベンジル } [(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 } メチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] プロピオン酸

実施例9において、実施例8で得られた化合物の代わりに実施例33で得られた化合物を用いて実施例9と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

30

R f 0.28 (ジクロロメタン：メタノール：28%アンモニア水 = 80：10：2)；

NMR (CD₃OD)： -0.05 (s, 9 H), 0.71 (t, J=7.96 Hz, 2 H), 1.05-1.40 (m, 6 H), 1.60-1.73 (m, 6 H), 1.76-2.01 (m, 4 H), 2.26 (t, J=7.04 Hz, 2 H), 2.40-2.55 (m, 1 H), 2.45 (s, 2 H), 2.64 (t, J=6.77 Hz, 2 H), 2.68-2.75 (m, 4 H), 3.21 (t, J=7.87 Hz, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.92 (t, J=7.04 Hz, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 6.83 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.23 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.23 Hz, 2H)。

【0421】

実施例35：1 - { [(シクロヘキシロキシ) カルボニル] オキシ } エチル 3 - [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] ベンジル } [(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 } メチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] プロパノアート

40

実施例7において、エチル クロロアセタート、および1 H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒドの代わりにシクロヘキシル 1 - クロロエチルカーボナート (CAS 登録番号：99464-83-2)、および実施例34で得られた化合物を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

R f 0.58 (酢酸エチル：メタノール：28%アンモニア水 = 80：10：2)；

NMR (CDCl₃)： -0.03 (s, 9 H), 0.73 (t, J=7.50 Hz, 2 H), 0.99-1.98 (m

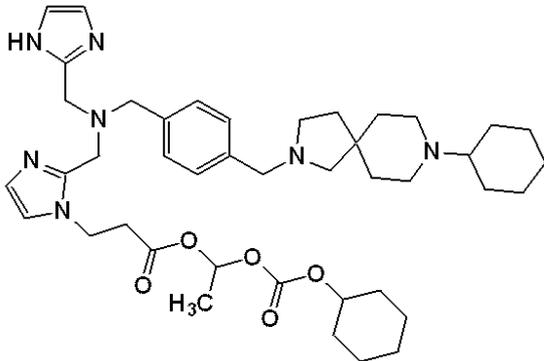
50

, 29 H), 2.16-2.27 (m, 1 H), 2.34 (s, 2 H), 2.39-2.54 (m, 8 H), 3.18 (t, J=7.50 Hz, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 3.92-3.99 (m, 2 H), 4.57-4.69 (m, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 6.73 (q, J=5.43 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.10 Hz, 2 H), 7.25 (d, J=8.10 Hz, 2 H)。

【 0 4 2 2 】

実施例 3 6 : 1 - { [(シクロヘキシロキシ) カルボニル] オキシ } エチル 3 - (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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノアート

【 化 8 7 】



実施例 3 5 で得られた化合物 (142 mg) にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。反応溶液を 5 0 で 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた。水層をジクロロメタンで抽出した。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。無水硫酸マグネシウムをろ別後、ろ液を濃縮した。残渣を DM 1 0 2 0 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 9 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (49 mg) を得た。

R f 0.53 (酢酸エチル : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 10 : 2) ;

N M R (C D C l ₃) : 0.98-2.02 (m, 29 H), 2.16-2.29 (m, 1 H), 2.33-2.38 (m, 2 H), 2.44-2.50 (m, 4 H), 2.54 (t, J=6.95 Hz, 2 H), 2.80 (t, J=6.86 Hz, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 4.10 (t, J=6.86 Hz, 2 H), 4.56-4.68 (m, 1 H), 6.78 (q, J=5.37 Hz, 1 H), 6.94-6.99 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.22-7.34 (m, 4 H), 12.07-12.23 (m, 1 H)。

【 0 4 2 3 】

実施例 3 7 (1) ~ 実施例 3 7 (3)

実施例 1 においてシクロヘキサノンの代わりに相当するカルボニル化合物および実施例 7 においてエチル クロロアセタートの代わりに相当する塩化物を用いて実施例 1 実施例 8 と順に同様の操作を行い、以下の化合物を得た。

【 0 4 2 4 】

実施例 3 7 (1) : エチル 4 - (2 - { [(1 H - 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] ベンジル } アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタノアート

R f 0.52 (ジクロロメタン : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 10 : 2) ;

N M R (C D C l ₃) : 0.87 (d, J=6.40 Hz, 6 H), 1.27 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 1.50-1.65 (m, 6 H), 1.67-1.84 (m, 1 H), 1.94-2.07 (m, 4 H), 2.17-2.32 (m, 6 H), 2.36 (s, 2 H), 2.54 (t, J=6.77 Hz, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.85 (t, J=7.23 Hz, 2 H), 4.14 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 6.91 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.21-7.36 (m, 4 H), 12.18-12.37 (m, 1 H)。

【 0 4 2 5 】

実施例 37 (2) : エチル 4 - (2 - { [(4 - { [8 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル] メチル] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタノアート

R f 0.58 (ジクロロメタン : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 10 : 2) ;

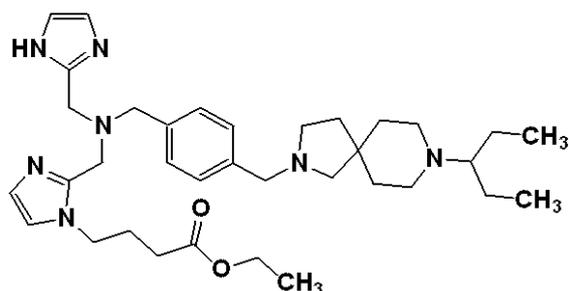
NMR (C D C l ₃) : 0.83 (s , 9 H) , 1.27 (t , J=7.14 Hz , 3 H) , 1.49-1.57 (m , 4 H) , 1.58 (t , J=6.90 Hz , 2 H) , 1.95-2.07 (m , 4 H) , 2.25 (t , J=7.50 Hz , 2 H) , 2.35 (s , 2 H) , 2.36-2.46 (m , 4 H) , 2.54 (t , J=6.95 Hz , 2 H) , 3.45 (s , 2 H) , 3.56 (s , 2 H) , 3.63 (s , 2 H) , 3.65 (s , 2 H) , 3.86 (t , J=7.14 Hz , 2 H) , 4.15 (q , J=7.14 Hz , 2 H) , 6.92 (d , J=1.28 Hz , 1 H) , 7.01 (d , J=1.28 Hz , 1 H) , 7.08 (s , 1 H) , 7.13 (s , 1 H) , 7.27-7.35 (m , 4 H) , 12.29 (s , 1 H) .

10

【 0 4 2 6 】

実施例 37 (3) : エチル 4 - (2 - { [(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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタノアート

【 化 8 8 】



20

R f 0.31 (ジクロロメタン : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 1 : 2) ;

NMR (C D C l ₃) : 0.87 (t , J=7.32 Hz , 6 H) , 1.21-1.33 (m , 5 H) , 1.38-1.66 (m , 8 H) , 1.92-2.14 (m , 3 H) , 2.24 (t , J=7.23 Hz , 2 H) , 2.35 (s , 2 H) , 2.36-2.45 (m , 4 H) , 2.54 (t , J=6.77 Hz , 2 H) , 3.45 (s , 2 H) , 3.56 (s , 2 H) , 3.63 (s , 2 H) , 3.64 (s , 2 H) , 3.85 (t , J=7.50 Hz , 2 H) , 4.14 (q , J=6.65 Hz , 2 H) , 6.90 (d , J=1.28 Hz , 1 H) , 7.00 (d , J=1.28 Hz , 1 H) , 7.06 (s , 1 H) , 7.11 (s , 1 H) , 7.22-7.38 (m , 4 H) , 12.17-12.35 (m , 1 H) .

30

【 0 4 2 7 】

実施例 38 (1) ~ 実施例 38 (3)

実施例 9 において、実施例 8 で得られた化合物の代わりに実施例 37 (1) ~ (3) で得られた化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作を行い、以下の化合物を得た。

【 0 4 2 8 】

実施例 38 (1) : 4 - (2 - { [(1 H - 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] ベンジル } アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸

40

R f 0.32 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;

NMR (C D ₃ O D) : 0.95 (d , J=6.59 Hz , 6 H) , 1.61-2.00 (m , 9 H) , 2.07 (t , J=7.04 Hz , 2 H) , 2.41 (d , J=7.14 Hz , 2 H) , 2.56-2.79 (m , 6 H) , 2.92 (t , J=7.04 Hz , 2 H) , 3.50 (s , 2 H) , 3.57 (s , 2 H) , 3.67 (s , 2 H) , 3.76-3.82 (m , 2 H) , 3.84 (t , J=7.50 Hz , 2 H) , 6.85 (d , J=1.28 Hz , 1 H) , 7.01 (s , 2 H) , 7.04 (d , J=1.28 Hz , 1 H) , 7.26 (d , J=8.40 Hz , 2 H) , 7.31 (d , J=8.40 Hz , 2 H) .

【 0 4 2 9 】

実施例 38 (2) : 4 - (2 - { [(4 - { [8 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル] メチル] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸

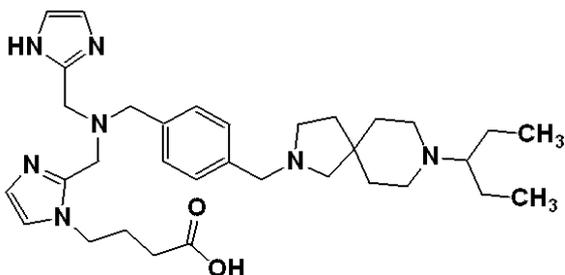
50

R f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;
 NMR (CD₃OD) : 0.89 (s, 9 H), 1.55-1.91 (m, 8 H), 2.08 (t, J=6.86 Hz, 2 H), 2.19 (s, 2 H), 2.51-2.66 (m, 4 H), 2.84 (s, 2 H), 3.06 (t, J=6.95 Hz, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.82 (t, J=7.80 Hz, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 6.86 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.01 (s, 2 H), 7.06 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.10 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=8.10 Hz, 2 H).

【0430】

実施例38(3) : 4 - (2 - { [(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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸

【化89】



R f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 2) ;
 NMR (CD₃OD) : 0.96 (t, J=7.50 Hz, 6 H), 1.39-1.92 (m, 12 H), 2.07 (t, J=7.14 Hz, 2 H), 2.49-2.58 (m, 3 H), 2.72-2.89 (m, 6 H), 3.50 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 3.85 (t, J=7.20 Hz, 2 H), 6.84 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 7.01 (s, 2 H), 7.03 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.40 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.40 Hz, 2 H).

【0431】

[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。また、本発明化合物の毒性が低いこと、例えば、循環器系に対する影響が小さいということ、リン脂質症(ホスホリピードシス)のリスクが低いということ、および経口吸収性は、以下の実験を行なうことによって確認できる。

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。

【0432】

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、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。

【0433】

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。

【0434】

[実験方法]

10

20

30

40

50

実験例 1 : ヒト SDF - 1 の CEM 細胞への結合に対する阻害実験

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 ^{125}I -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、リン酸緩衝生理食塩水 (phosphate buffered saline : 以下、PBS と略す。) 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) 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。

【数 1】

$$\text{阻害率} = \left\{ \frac{(E_t - E_a)}{(E_t - E_c)} \right\} \times 100$$

E_t : 被験化合物を添加しなかった時の放射エネルギー

E_c : 被験化合物として ^{125}I -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

E_a : 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、実施例 9、実施例 9 (1)、実施例 36、実施例 37 (1)、実施例 37 (3)、実施例 38 (1)、および実施例 38 (3) の化合物の IC_{50} 値は以下の表の通りであった。

【表 1】

化合物	IC_{50} (μM)
実施例 9	0.0048
実施例 9 (1)	0.0034
実施例 36	0.0204
実施例 37 (1)	0.0137
実施例 37 (3)	0.0118
実施例 38 (1)	0.0187
実施例 38 (3)	0.0120

【0435】

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

ラットをウレタンにより麻酔する (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する。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する。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、ひずみ圧用アンブ (AP - 641 G (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する。この際、心拍数は、上記ひずみ圧用アンブから得られた血圧波形をトリガーとする瞬時心拍計 (AT - 601 G (日本光電)) を介した値を熱書ペンレコーダーに記録する。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、10 mg / mL の濃度になるように調製する。これを 1 mL / kg で、尾静脈より約 10 秒間かけて静脈内投与する。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う。

【0436】

実験例 3 : Biacore (登録商標) S51 システムを用いた人口脂質膜結合評価

(1) リポソーム調製

10 mM の 1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - リン酸・一ナトリウム塩 (以下、DOPA と略す。) クロロホルム溶液をアスピレーターで乾固し、0.6 mL の PBS / 5% ジメチルスルホキシド (以下、DMSO と略す。) を添加した。ボルテックスミキサーにて十分懸濁し、凍結融解を 5 回繰り返した。リポソーム調製器具 (Avestin 社) と 2 本のシリンジでリポソームを作成し、固定化直前に PBS / 5% DMSO で 0.5 mM に希釈した。

(2) 測定化合物調製

10mMのDMISO溶液2 μ Lに1xPBSを38 μ L添加し、さらに1xPBS/5%DMSOを360 μ L添加し、PBS/5%DMSO中終濃度50 μ Mを調製し、測定した。

(3) 分析

以下の分析は全てBiacore S51(登録商標)システムを使用し、測定条件はBiacore S51 Control softで設定した。

測定温度を37に設定し、バッファーとしてPBS/5%DMSO(pH7.4)を用いた。センサーチップは、Series S Sensor Chip L1を使用した。センサー表面上の測定スポットのうち1つにDOPAを固定化し、中央のスポットはリファレンスとして用いた。

10 μ L/分の流速で約3分間リポソームの固定化を行った。次に30 μ L/分の流速で化合物を添加し相互作用を測定した。測定条件を以下に記す。

アッセイバッファー: PBS/5%DMSO(pH7.4)

測定温度: 37

センサーチップ: Series S Sensor Chip L1

流速: リポソーム固定化時は10 μ L/分、化合物との相互作用測定時は30 μ L/分

再生: 20mM CHAPS(3-[(3-コラミドプロピル) -ジメチルアンモニオ] -1-プロパンスルホン酸塩)、イソパノール/50mM水酸化ナトリウム水溶液 = 40/60(体積比)混合液(60秒)

(4) データ処理

データ処理はBiacore S51 Evaluation Softを用い、Abdicheらの方法(A analytical biochemistry, 328, 233-243 (2004))によって行った。

リファレンスの値を差し引いた結合レスポンスの値(RU)について、サンプル溶液に含まれるDMSO濃度の微小誤差を補正した後、サンプル分子量で除算した。さらに、ここで得られた値はリポソームのキャプチャー量に比例するため、そのサイクル時のキャプチャー量で除算し、10の6乗をかけて補正值とした(補正值 = 1000000 \times RU(被験化合物) / 分子量(被験化合物) RU(リポソーム))。

プロプラノロール、アミオダロン、デシプラミン、イミプラミン、およびプロカインをコントロールとして添加し、結合レスポンスの変動が約10~15%以内であることを確認した。

(5) 判定

補正後の結合レスポンスの値が150以上であった化合物を陽性と判定した。

その結果、酸性基を含有する基によって置換された塩基性基を含有する本発明化合物は、イン・ビトロ(in vitro)実験系でホスホリピドーシス誘導作用が低いことがわかった。例えば、実施例9、実施例9(1)、実施例38(1)、および実施例38(3)の化合物の補正後の結合レスポンス(RU)の値は以下の表の通りであった。

【表2】

化合物	補正後の結合レスポンスの値(RU)	判定
実施例9	59.0	陰性
実施例9(1)	50.2	陰性
実施例38(1)	5.4	陰性
実施例38(3)	98.9	陰性

【0437】

実験例4: 蛍光標識リン脂質アナログを用いたホスホリピドーシス検出系での検討

(1) リン脂質蓄積測定

MEM(minimum essential medium)培地で調製したチャイニーズハムスター肺由来株細胞(CHL/IU)細胞浮遊液(7 \times 10⁴ cells/mL)を、96穴プレート(96ウェル)

10

20

30

40

50

リアボトムプレート)に100 μ L/well必要数(1用量2ウェル)添加し約24時間培養した。培養後、96穴プレートの上清を除去し、25 μ mol/Lニトロベンゾキサゾールジパルミトイルフォスファチジルエタノールアミン(NBD-PE)を含むMEM培地(以下、NBD-PE培地と略する。)に溶解または懸濁させた各濃度の化合物を100 μ L/well加えて約24時間処理した。各化合物の処置濃度は6.25、12.5、25、50および100 μ mol/Lとした。陽性対照物質は塩酸アミオダロン(amiodarone hydrochloride)とし、その処置濃度は1.25、2.5、5、10および20 μ mol/Lとした。なお、化合物毎に無処置コントロール(MEM培地のみ)およびNBD-PEコントロール(NBD-PE培地にDMSOを1/100量加えたもの)を各5ウェル設けて同様に培養した。培養終了後、リン酸緩衝生理食塩水(以下PBSと略す。)(-)100 μ L/wellで2回洗浄し、WST-1バックグランドコントロール用の空の2ウェルを含めた全ての処理ウェルにMEM培地100 μ Lを加え約0.5時間培養した。各ウェルの蛍光強度をマイクロプレートリーダー(Molecular Devices社、SPECTRA max M2; 励起波長485nm/蛍光波長535nm)を用いて測定した。

10

(2) 解析

各用量 \times 2ウェルの平均値を用いて、NBD-PEコントロールに対するリン脂質増加率(%)を、下記計算式を用いて算出した。

【数2】

リン脂質蓄積増加率(%) = $100 \times \{ (\text{被験物質蛍光強度} - \text{無処置コントロール蛍光強度}) / (\text{NBD-PEコントロール蛍光強度} - \text{無処置コントロール蛍光強度}) \}$

20

(3) 細胞毒性試験

リン脂質蓄積測定で測定した96穴プレートを、プレートリーダー(Molecular Devices社、SPECTRA max M2)で主波長450nm、補正波長690nmで測定しPre値を求めた。Pre測定した96穴プレートにPremix WST-1を5 μ L/wellずつ加えた。2~4時間培養後、Pre測定と同様に測定しAft値を求めた。測定した各値からバックグランドコントロール値を引いた。Aft値からPre値を引いた値を使用し、細胞増殖率(%)は下記計算式を用いて算出した。

【数3】

細胞増殖率(%) = $100 \times \{ (\text{被験物質OD}) / (\text{NBD-PEコントロールOD}) \}$

30

(4) 判定

陽性対照であるアミオダロンの最大リン脂質蓄積増加率の、25%以上の値を示した試験用量を陽性と判定した。なお、細胞毒性試験において細胞増殖率が50%以下の用量はホスホリピドース誘導作用の有無の判定に使用しなかった。

その結果、酸性基を含有する基によって置換された塩基性基を含有する本発明化合物は、イン・ビトロ(in vitro)実験系でホスホリピドース誘導作用が低いことが分かった。例えば、実施例9、実施例9(1)、実施例38(1)、および実施例38(3)の化合物のリン脂質蓄積増加率は以下の表の通りであった。

【表3】

40

化合物	リン脂質蓄積増加率(%) (化合物投与量: 100 μ M)	判定
実施例9	10	陰性
実施例9(1)	6	陰性
実施例38(1)	8	陰性
実施例38(3)	11	陰性

【0438】

実験例5: 最高血中濃度(Cmax)の測定

評価する化合物を秤量し、60に加熱したウェルソルブ(商品名; セレステB株式会社製)に溶解し20mg/mLに調製した後、注射用蒸留水で10倍希釈して、さらに生理

50

食塩液にて2倍希釈して、静脈内投与液とした。評価する化合物を秤量し、60℃に加熱したソルトール（商品名；BASF武田ビタミン株式会社製）/プロピレングリコール=7/3に溶解し20mg/mLに調製した後、注射用蒸留水で10倍希釈して、経口投与液とした。静脈内投与は、Cr1:CD(SD)系ラット（雄性、日本チャールス・リバー株式会社）の尾静脈より、静脈内投与液（1mg/kg）を単回急速投与した（n=3）。経口投与は、Cr1:CD(SD)系ラット（雄性、日本チャールス・リバー株式会社）に、経口投与液（10mg/kg）を、ゾンデを用いて強制的に胃内へ投与した（n=3）。投与は絶食下で行ない、水は自由に摂取させた。投与後15、30分、1、2、4、6、8および24時間後に頸静脈よりヘパリン加シリジを用いて0.35mL採血した。得られた血液は氷冷し、12000rpmで5分間遠心後、血漿を分取した。血漿は-80℃で保存した。-80℃で保存した血漿試料を溶解し、血漿試料100μLに内部標準溶液（100μL）およびアセトニトリル（2mL）を添加して攪拌し、2500rpmで10分間遠心した。上清を遠心濃縮機にて乾固した後、残渣に67%ジメチルスルホキシド水溶液150μLを加えて再溶解し、その20μLをLC/MS/MSにて分析した。

10

LC/MS/MSによる分析は、以下の条件で行った。

【LC条件】

測定装置：Waters 2795（Waters社製）

分析カラム：Unison UK-C18, 3.0μm particle size, 2.0mm x 30mm（インタクト社製）

分析カラム温度：室温

20

流速：200μL/分

移動層：5mM IPC-PFAA-7水溶液 / アセトニトリル（9/1 1/9）

【MS/MS条件】

測定装置：Quattro micro API（Micromass社製）

イオン化方法：ES+

キャピラリー電圧：3.30kV

ソース温度：120

デソルベーション温度：350

マルチプライアー：650V

モニターイオンは、各試料における最適なものを選択した。

30

目的とする化合物のラット血漿中濃度推移はWinNonlin 4.0.1（Pharsight社製）を用いてノンコンパートメント解析法にて解析し、最高血中濃度C_{max}を算出した。

その結果、プロドラッグ化された酸性基を含有する基、保護基によって保護された酸性基を含有する化合物等の本発明化合物の最高血中濃度C_{max}は、良好な値を示した。なお、評価する化合物が投与後に代謝されるプロドラッグである場合には、その化合物が生体内において、酵素や胃酸等による反応を受け、変換された化合物の最高血中濃度C_{max}を測定した。例えば、以下に示すような実施例9（1）のエステル体である実施例36、実施例38（1）のエステル体である実施例37（1）、および実施例38（3）のエステル体である実施例37（3）を投与した場合、その加水分解産物である、実施例9（1）、実施例38（1）、および実施例38（3）の最高血中濃度C_{max}を測定した。

40

【表4】

評価する化合物	生体内で変換される化合物	C _{max} (ng/mL)
実施例36	実施例9(1)	46.9
実施例37(1)	実施例38(1)	35.9
実施例37(3)	実施例38(3)	22.3

【0439】

【製剤実施例】

製剤例1：

50

(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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸 (2 0 0 g) 、カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤、 2 0 . 0 g) 、ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤、 1 0 . 0 g) 、微結晶セルロース (8 7 0 g) を常法により混合した後打錠して、一錠中に 2 0 m g の活性成分を含有する錠剤 1 0 0 0 0 錠を得た。

【 0 4 4 0 】

製剤例 2 :

(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] ベンジル } (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸 (1 0 0 g) 、マンニトール (2 k g) 、蒸留水 (5 0 L) を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 m l 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 1 0 m g の活性成分を含有するアンプル 1 0 0 0 0 本を得た。

10

【 産業上の利用可能性 】

【 0 4 4 1 】

本発明化合物は、C X C R 4 拮抗作用を有し、C X C R 4 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。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。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
		A 6 1 K 45/00	

(74)代理人 100166028

弁理士 北谷 賢次

(72)発明者 久須美 健介

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

(72)発明者 小久保 雅也

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

(72)発明者 落合 博

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

(72)発明者 柴山 史朗

茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社内

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第2003/029218(WO, A1)

国際公開第2004/024697(WO, A1)

国際公開第2005/085209(WO, A1)

国際公開第2006/022454(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 1 0

C 0 7 D 4 9 8 / 1 0

A 6 1 K 3 1 / 4 3 8

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)