(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年2 月7 日 (07.02.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/016006 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 487/10 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/064893

(22) 国際出願日: 2007 年7 月30 日 (30.07.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-207718 2006 年7 月31 日 (31.07.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目１番５号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 花田 圭介 (HANADA, Keisuke) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 小久保 雅也 (KOKUBO, Masaya) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 落合 博 (OCHIAI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 谷 耕輔 (TANI, Kousuke) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山 史朗 (SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒3004247 茨城県つくば市和台１７番地２ 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久, 外 (OHIE, Kunihisa et al.); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目１４番６号 セルバ人形町６階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

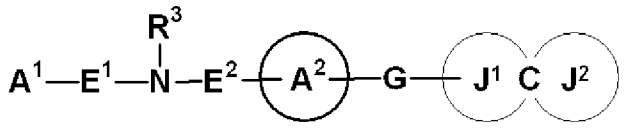
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) **Title:** COMPOUND HAVING CYCLIC GROUP BOUND THERETO THROUGH SPIRO BINDING AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: スピロ結合した環状基を含有する化合物およびその用途



(I)

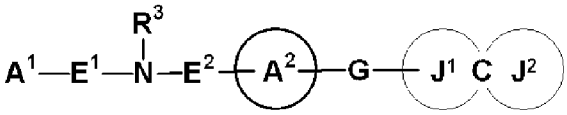
(57) **Abstract:** A compound represented by the general formula (I), a salt, N-oxide or solvate thereof, or a prodrug of the compound, salt, N-oxide or solvate [in the general formula, each symbol is as defined in the description]. (I) The compound represented by the general formula (I) has a CXCR4 antagonistic activity and is therefore useful as a prophylactic and/or therapeutic agent for a CXCR4-related disease such as an inflammatory/immune disease (e.g., rheumatoid arthritis, arthritis, retinopathy, macular degeneration, pulmonary fibrosis, organ transplant rejection), an allergic disease, an infectious disease (e.g., human immunodeficiency virus infection, acquired immunodeficiency syndrome), a mental/neurogenic disease, a brain disease, a cardiovascular disease, a metabolic disease, a cancerous disease (e.g., cancer, cancer metastasis), an agent for regenerative medicine, or the like.

[続葉有]

WO 2008/016006 A1

(57) 要約:

本発明は、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提供する(式中の記号は明細書中に記載の通り。)。



(I)

一般式(I)で示される化合物は、CXCR4拮抗作用を有するので、CXCR4介在性疾患、例えば、炎症・免疫性疾患(例えば、関節リウマチ、関節炎、網膜症、黄斑変性、肺線維症、移植臓器拒絶反応等)、アレルギー性疾患、感染症(例えば、ヒト免疫不全ウイルス感染、後天性免疫不全症候群等)、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾患(例えば、癌、癌転移等)等の予防および／または治療剤、または再生医療用剤等として有用である。

明 細 書

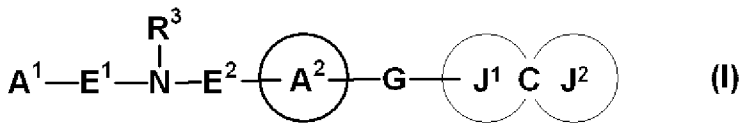
スピロ結合した環状基を含有する化合物およびその用途

技術分野

[0001] 本発明は、スピロ結合した環状基を含有する化合物およびその用途に関する。

さらに詳しくは、本発明は、(1)一般式(I)

[化1]



(I)

(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

[0002] 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タンパク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。

[0003] 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。

[0004] 生体内での血球細胞の移動は、まず発生過程において、AGM(Aorta Gonad Mesonephros;大動脈・性腺・中腎)領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨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、γδT細胞、NKT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。

[0005] ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、SDF－1(Stromal cell derived factor-1;ストローマ細胞由来因子－1)およびその受容体であるCXCR4は種々の免疫・炎症反応にも作用している。例えば、関節リウマチのヒト患者由来の滑膜におけるCD4＋T細胞の蓄積と活性化に関与していることが報告されている(J. Immunol., 165, 6590-6598 (2000))。さらに、CIAモデルマウスにおいてもCXCR4阻害薬は関節への白血球の集積を抑制し、関節炎スコアを劇的に減少させた(J. Immunol., 167, 4648-4692 (2001))。マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗CXCR4抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した(J. Immunol., 165, 499-508 (2000))。マウスブレオマイシン惹起肺障害モデルにおいて、抗SDF－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LPS誘発肺炎モデルにおいて、肺胞洗浄液中SDF－1濃度の上昇と共に、好中球数の上昇が認められ、抗SDF－1抗体投与により肺胞洗浄液中好中球数が抑制された(J. Immunol., 178, 8148-8157 (2007))。マウス網膜症モデルにおいて、抗SDF－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))。

[0006] SDF－1とその受容体であるCXCR4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、SDF－1およびCXCR4の制御は末梢血への造血幹細胞動員を調節することが期待され、末梢血幹細胞移植、さらには再生移植治療に有用である。

[0007] SDF－1およびCXCR4は乳癌、前立腺癌、卵巣癌、髄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))、SCIDマウスへのヒト乳癌細胞株の移植モデルにおいて抗CXCR4抗体が乳癌細胞の肺への転移を抑制し(Nature, 410, 50-56 (2001))、また、抗SDF－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SDF－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NOD／SCIDマウスへの移植モデルにおいて、抗CXCR4抗体が腫瘍細胞の増殖を抑制し、マウスの死亡率を改善した(Cancer Res., 62, 3106-3112 (2002))。また、低分子CXCR4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CXCR4拮抗薬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))。

[0008] SDF－1およびCXCR4は記憶と学習に必須の海馬歯状回顆粒細胞の形成に重要な役割を果たしており、成人の可塑性と海馬の病態に関連した疾患、例えば、アルツハイマー病や脳卒中、癲癇等の進展に関与している(Development, 129, 4249-4260 (2002)、Trends in Neuroscience, 25, 548-549 (2002))。

[0009] SDF－1およびCXCR4は糖尿病の進展に関与する自己反応性B細胞の機能に必須であり、NODマウスに対して、抗SDF－1抗体が血糖値を減少させ、末梢組織中の成熟IgM＋B細胞数を減少させた(Immunology, 107, 222-232 (2002))。またヒト動脈硬化プラークでSDF－1が高発現し、血小板を活性化させた(Circ. Res., 86, 131-138 (2000))。

[0010] SDF－1およびCXCR4は、血幹細胞や造血前駆細胞の骨髄中への滞留に関与しており、CXCR4拮抗薬であるAMD3100がG－CSFとの併用により、末梢血中に造血幹細胞や造血前駆細胞数を増加させた(Journal Experimental Medicine, 2001, 307-1318 (2005)。また、低分子CXCR4拮抗薬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CXCR4拮抗薬には免疫増強作用が期待される。

[0011] またSDF－1／CXCR4ノックアウトマウスの結果から、SDF－1はリンパ球以外に中枢神経組織、心臓、胃腸管の血管の機能に必須であることが示されている(Nature, 382, 635-639 (1996)、Nature, 393, 591-594 (1998)、Nature, 393, 595-599 (1998))。このことから、これらの組織の疾患に関与していると考えられる。

[0012] 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。

[0013] ヒト免疫不全ウイルス(以下、HIVと略する。)感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群(エイズ(AIDS)と呼ばれている。)は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な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。

[0014] 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)逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬の投与によるHIVの増殖抑制、(2)免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

[0015] HIVは、免疫系の中枢を司るヘルパー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タンパク質CD4を利用することは、1985年より知られている(Cell, 52, 631 (1985))。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際に関わるCD4分子以外の因子が存在する可能性が示唆されるようになった。

[0016] 1996年にCD4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてフージン(Fusin)という細胞膜タンパク質が同定された(Science, 272, 872 (1996))。このフージン分子は、S

DF－1の受容体、すなわちCXCR4であることが証明された。更に、イン・ビトロ(in vitro)でSDF－1が、T細胞指向性(X4)HIVの感染を特異的に抑制することも証明された(Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996))。すなわち、SDF－1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。

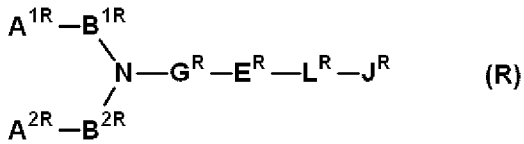
[0017] また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP－1α、MIP－1βの受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性(R5)HIVが感染する際に利用されることが発見された(Science, 272, 1955 (1996))。

[0018] 従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害薬となり得る可能性がある。また当初、HIV感染阻害薬として発見された低分子化合物が、実はCXCR4の拮抗薬であることが示された例もある(Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

[0019] 以上のことから、CXCR4拮抗作用を有する化合物は、例えば、炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、特にHIV感染およびそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾患の予防および／または治療に有効である。また、細胞医療ならびに再生医療にも有用である。

[0020] 現在までに、下記のような化合物が報告されている。例えば、一般式(R)

[化2]



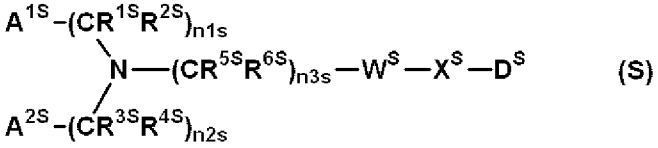
(R)

(式中、A^{1R}およびA^{2R}は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい含窒素複素環基等を表わし、B^{1R}およびB^{2R}はそれぞれ独立して、－CO－、$-SO_2-$、$-CH_2-$等を表わし、G^Rは結合手、－CO－、$-SO_2-$、$-CH_2-$等を表わし、E^Rは環状基等を表わし、L^R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^R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環状基、(2)塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していて

もよいスピロ環状基等を表わす。なお、各基の定義は必要な部分のみを抜粋した。）で示される化合物、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がCXCR4拮抗作用を有することが開示されている（国際公開第2007／058322号パンフレット参照）。

[0021] 一般式（S）

[化3]

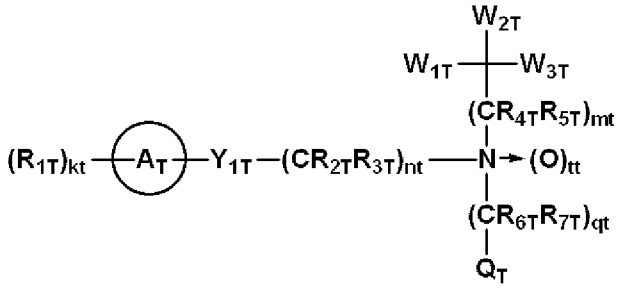


（式中、n1s、n2s、n3sは0～3を表わし、R^{1S}、R^{2S}、R^{3S}、R^{4S}、R^{5S}、R^{6S}はそれぞれ独立して、水素原子、置換していてもよいC1～15アルキル基等を表わし、A^{1S}およびA^{2S}はそれぞれ独立して、置換していてもよい単環もしくは多環式の複素芳香族環等を表わし、W^Sは置換していてもよいC1～15アルキレン基等を表わし、X^SはO、CH_2、NR^{11S}等を表わし、D^Sは－Q^S－Y^S－B^S等を表わし、Q^SはX^SがNR^{11S}の場合には結合手または－CO－等を表わし、Y^Sは－$(CR^{18S}R^{19S})_{m3Y}$－等を表わし、R^{18S}、R^{19S}はそれぞれ独立して、水素原子、置換していてもよいC1～15アルキル基等を表わし、m3sは0～6を表わし、B^Sは－$NR^{25S}R^{26S}$等を表わし、R^{25S}、R^{26S}は、X^SがCH_2でない場合には水素原子、置換していてもよいC1～15アルキル基等を表わす。なお、各基の定義は必要な部分のみを抜粋した。）

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグがCXCR4拮抗作用を有することが開示されている（国際公開第2004／024697号パンフレット参照）。

[0022] 一般式（T）

[化4]

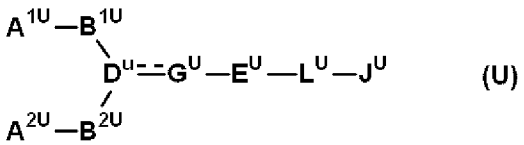


(式中、W_{1T}は置換基を有していてもよい複素環等を表わし、W_{2T}は水素原子、置換基を有していてもよい複素環、置換基等を表わし、W_{3T}は水素原子または置換基等を表わし、R_{1T}は置換基を有していてもよいアルキル基等を表わし、R_{2T}、R_{3T}、R_{4T}、R_{5T}、R_{6T}、R_{7T}はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基等を表わし、Y_{1T}は－C(R_{2T})(R_{3T})－等を表わし、A_Tは置換基を有していてもよい複素環等を表わし、Q_Tは置換基を有していてもよい複素環、置換基を有していてもよいアリール基等を表わし、ntは2～8の整数を表わし、mt、qt、ttは0または1を表わし、ktは0～2の整数を表わす。なお、各基の定義は必要な部分のみを抜粋した。)

で示される化合物、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される溶媒和物がLiver X受容体(LXR)拮抗作用を有することが開示されている(国際公開第2005／023247号パンフレット参照)。

[0023] 一般式(U)

[化5]



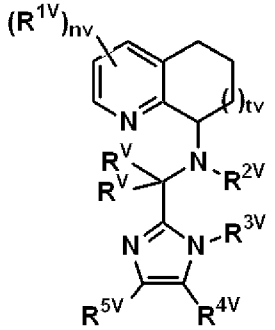
(U)

(式中、A^{1U}およびA^{2U}は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい含窒素複素環基等を表わし、B^{1U}、B^{2U}およびG^Uはそれぞれ独立して、－CO－、－SO_2－、－CH_2－等を表わし、D^Uは炭素原子または窒素原子を表わし、E^Uは環状基等を表わし、L^U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^U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環状基、(2)塩基性基を含有する基によって置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいスピロ環状基等を表わす。ただし、B^{1U}、B^{2U}およびG^Uのいずれかは－CO－または－SO_2－を表わす。なお、各基の定義は必要な部分のみを抜粋した。)

で示される化合物、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がCXCR4拮抗作用を有することが開示されている(国際公開第2006／022454号パンフレット参照)。

[0024] 一般式(V)

[化6]



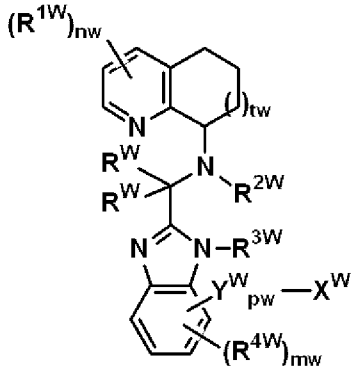
(V)

(式中、R^Vは水素原子、アルキル、アルケニル等を表わし、R^{1V}はアルキル、アルケニル等を表わし、tvは0、1または2を表わし、R^{2V}は水素原子、アルキル、$-R^{aV}NR^{6V}R^{7V}$等を表わし、R^{3V}は$-R^{aV}NR^{6V}R^{7V}$等で置換されていてもよいHet、または$-R^{aV}$Het等を表わし、R^{aV}はアルキレン、アルキニレン等を表わし、R^{6V}およびR^{7V}はそれぞれ独立して水素原子、アルキル等を表わし、Hetは置換基を有していてもよい複素環を表わす。なお、各基の定義は必要な部分のみを抜粋した。)

で示される化合物、その塩、その溶媒和物、または生理学的に機能するその誘導体がCXCR4拮抗作用を有することが開示されている(国際公開第2006/020415号パンフレット参照)。

[0025] 一般式(W)

[化7]



(W)

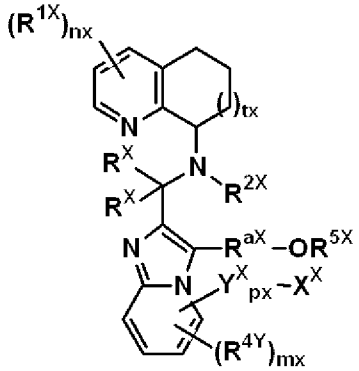
(式中、R^Wは水素原子、アルキル、アルケニル等を表わし、R^{1W}はアルキル、アルケニル等を表わし、tw、mwおよびnwはそれぞれ独立して0、1または2を表わし、pwは0または1を表わし、R^{2W}は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、$-R^{aW}$

$NR^{6W}R^{7W}$等を表わし、R^{3W}は置換基を有していてもよいアルキル、$-R^{aW}Ay$等を表わし、R^{4W}はアルキル、$-Ay$、$-R^{aW}NR^{6W}R^{7W}$等を表わし、X^Wは$-N(R^{10W})_2$、$-R^{aW}N(R^{10W})_2$、$-R^{aW}AyR^{aW}N(R^{10W})_2$等を表わし、$Y^W$は$-NR^{10W}-$、$-C(O)NR^{10W}-$、$-C(O)-$等を表わし、$R^{aW}$はアルキレン、アルキニレン等を表わし、$R^{6W}$および$R^{7W}$はそれぞれ独立して水素原子、アルキル等を表わし、Ayは置換基を有していてもよいアリールを表わし、Hetは置換基を有していてもよい複素環を表わす。なお、各基の定義は必要な部分のみを抜粋した。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくはそのエステルがCXCR4拮抗作用を有することが開示されている(国際公開第2006／023400号パンフレット参照)。

[0026] 一般式(X)

[化8]



(X)

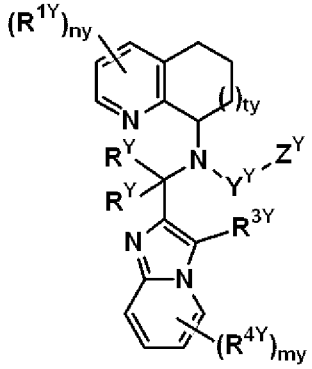
(式中、R^Xは水素原子、アルキル、アルケニル等を表わし、R^{1X}はアルキル、アルケニル等を表わし、tx、mxおよびnxはそれぞれ独立して0、1または2を表わし、pxは0または1を表わし、R^{2X}は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、$-R^{aX}NR^{6X}R^{7X}$等を表わし、R^{3X}は置換基を有していてもよいアルキル、$-R^{aX}Ay$等を表わし、R^{4X}はアルキル、$-Ay$、$-R^{aX}NR^{6X}R^{7X}$等を表わし、R^{5X}は水素原子、アルキル、$-Ay$等を表わし、X^Xは$-N(R^{10X})_2$、$-R^{aX}N(R^{10X})_2$、$-R^{aX}AyR^{aX}N(R^{10X})_2$等を表わし、$Y^X$は$-NR^{10X}-$、$-C(O)NR^{10X}-$、$-C(O)-$等を表わし、$R^{aX}$はアルキレン、アルキニレン等を表わし、$R^{6X}$および$R^{7X}$はそれぞれ独立して水素原子、アルキル等を表わし、$R^{10X}$は水素原子、アルキル等を表わし、Ayは置換基を有していてもよいアリールを表わし、Hetは置換基を有していてもよい複素環を表わす。なお、各基の定義は必

要な部分のみを抜粋した。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくはそのエステルがCXCR4拮抗作用を有することが開示されている(国際公開第2006／026703号パンフレット参照)。

[0027] 一般式(Y)

[化9]



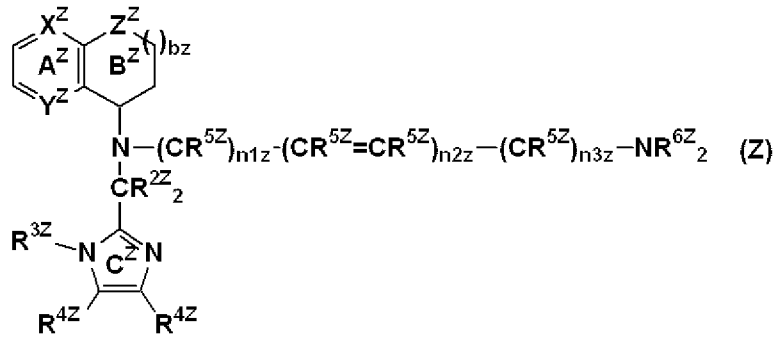
(Y)

(式中、R^{Y}は水素原子、アルキル、アルケニル等を表わし、R^{1Y}はアルキル、アルケニル等を表わし、ty、myおよびnyはそれぞれ独立して0、1または2を表わし、R^{2Y}は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、$-R^{aY}NR^{6Y}R^{7Y}$等を表わし、R^{3Y}は置換基を有していてもよいアルキル、$-R^{aY}Ay$等を表わし、R^{4X}はアルキル、−Ay、$-R^{aY}NR^{6Y}R^{7Y}$等を表わし、R^{5Y}は水素原子、アルキル、−Ay等を表わし、X^{Y}は$-N(R^{10Y})_2$、$-R^{aY}N(R^{10Y})_2$、$-R^{aY}AyR^{aY}N(R^{10Y})_2$等を表わし、$Y^{Y}$はアルキル、ヒドロキシ、オキソで置換されていてもよいアルキレン等を表わし、Z^{Y}は$-N(R^{10Y})_2$、$-HetN(R^{10Y})_2$、$-AyR^{aY}N(R^{10Y})_2$等を表わし、R^{aY}はアルキレン、アルキニレン等を表わし、R^{6Y}およびR^{7Y}はそれぞれ独立して水素原子、アルキル等を表わし、R^{10Y}は水素原子、アルキル等を表わし、Ayは置換基を有していてもよいアリールを表わし、Hetは置換基を有していてもよい複素環を表わす。なお、各基の定義は必要な部分のみを抜粋した。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくはそのエステルがCXCR4拮抗作用を有することが開示されている(国際公開第2006／036816号パンフレット参照)。

[0028] 一般式(Z)

[化10]



(式中、X^ZおよびY^Zはそれぞれ独立して窒素原子またはCR^{1Z}を表わし、Z^Zは硫黄原子、酸素原子、NR^{1Z}またはCR^{1Z}_2を表わし、R^{1Z}～R^{6Z}はそれぞれ独立して水素原子または置換基を表わし、n1zおよびn3zはそれぞれ独立して0または1～4の整数を表わし、n2zは0または1を表わし、n1zとn2zとn3zの和は2以上であり、bzは0、1または2を表わし、2つのR^{2Z}、2つのR^{4Z}、2つのR^{5Z}、2つのR^{6Z}は環を形成していてもよく、R^{2Z}およびR^{3Z}、R^{3Z}およびR^{4Z}、R^{5Z}およびR^{6Z}は一緒になって環を形成していてもよい。なお、各基の定義は必要な部分のみを抜粋した。)

で示される化合物またはその塩、もしくはそのプロドラッグがCXCR4拮抗作用を有することが開示されている(国際公開第2003／055876号パンフレット参照)。

さらにまた、塩基性薬物で脂溶性が高い薬物は、リン脂質が蓄積することに起因する種々の副作用が発現することが知られており、また一般に塩基性薬物は分布容積が非常に大きいことが知られている(薬学雑誌, 121, 557-565 (2001))。

[0029] 特許文献1:国際公開第2007／058322号パンフレット

特許文献2:国際公開第2004／024697号パンフレット

特許文献3:国際公開第2005／023247号パンフレット

特許文献4:国際公開第2006／022454号パンフレット

特許文献5:国際公開第2006／020415号パンフレット

特許文献6:国際公開第2006／023400号パンフレット

特許文献7:国際公開第2006／026703号パンフレット

特許文献8:国際公開第2006／036816号パンフレット

特許文献9:国際公開第2003／055876号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0030] 炎症・免疫性疾患(例えば、関節リウマチ、関節炎、全身性エリテマトーデス、網膜症、黄斑変性、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)、癌疾患(例えば、癌、癌転移等)、心・血管系疾患(例えば、動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、慢性動脈閉塞症等)等の予防および/または治療剤、または再生医療用剤は医薬品として有用であり、これらの疾患の予防および/または治療剤、または再生医療用剤として副作用の少ない、安全なCXCR4拮抗薬の開発が切望されている。

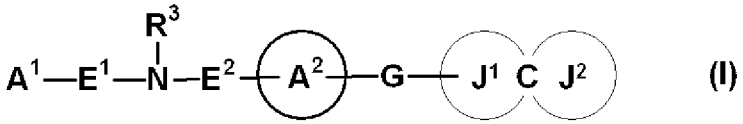
課題を解決するための手段

[0031] 本発明者らは、特定の化合物群が副作用の少ない安全なCXCR4拮抗薬となり得ることを見出し、特に、前記化合物群は出願人の先に提案している国際公開第2006/022454号パンフレット(特許文献3)に記載の化合物に比べて塩基性が低く、リン脂質症等の副作用のリスクや、分布容積が小さい化合物群となり、より一層安全性が高い化合物群となること、およびCXCR4拮抗活性は保持されていることを見出し、本発明を完成させた。

[0032] すなわち、本発明は、

[1] 一般式(I)

[化11]



(I)

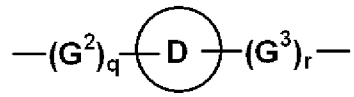
(式中、A^1は置換基を有していてもよい含窒素複素環または$-NR^1R^2$(基中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して水素原子または置換基を表わす。)を表わし、環A^2は置換基を有していてもよい二価の単環環状基を表わし、E^1は置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、E^2はメチレン基またはカルボニル基を表わし、R^3は(1)水素原子、(2) 保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されてい

てもよいスルホ基で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C1～4の脂肪族炭化水素基、(3)保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基、(4)保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基、(5)保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基、(6)保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基、(7)－(置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基)－(置換基を有していてもよい二価の炭素環)－$(Y^3)_t$－Z、または(8)－(置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基)－(置換基を有していてもよい二価の複素環)－$(Y^3)_t$－Z(基中、Y^3は置換基を有していてもよいメチレン基、置換基を有していてもよいエテニレン基、エチニレン基、置換基を有していてもよい二価の窒素原子、－C(O)－、－O－、－S－、－S(O)－または－SO_2－を表わし、Zは保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基を表わし、tは1～4の整数を表わす。ただし、tが2以上の整数を表わす場合、複数のY^3は、同じでも異なっていてもよい。)を表わし、

Gは

[化12]

(a) $-(G^1)_p-$ 、または

(b) 

(基中、G^1、G^2およびG^3は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいメチレン基、置換基を有していてもよいエテニレン基、エチニレン基、置換基を有していてもよい二価の窒素原子、－C(O)－、－O－、－S－、－S(O)－または$-SO_2-$を表わし、環Dは置換基を有していてもよい二価の単環環状基を表わし、pは1～8の整数を表わし、qおよびrはそれぞれ独立して、0または1～6の整数を表わす。ただし、pが2以上の整数を表わす場合、複数のG^1は同じでも異なっていてもよく、qが2以上の整数を表わす場合、複数のG^2は同じでも異なっていてもよく、rが2以上の整数を表わす場合、複数のG^3は、同じでも異なっていてもよく、qとrの和は6以下とする。)を表わし、

環J^1は少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環を表わし、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いてもよく、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、

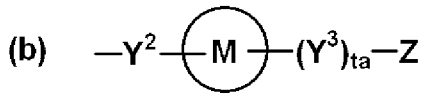
環J^1および環J^2は置換可能な位置に1～8個の置換基を有していてもよく、置換基が2つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なっていてもよい。)

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] R^3が、

[化13]

(a) $-Y^1-Z$ 、または

(b) 

(基中、Y^1は、置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、Zは、(1)保護基によって保護されていてもよい水酸基、(2)保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または(3)保護基によって保護されていてもよいスルホ基を表わし、環Mは、置換基を有していてもよい二価のC3～15の炭素環、または置換基を有していてもよい、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二価の5～6員の複素環を表わし、Y^2は、結合手または置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、Y^3は前記[1]と同じ意味を表わし、taは0または1～4の整数を表わす。ただし、taが2以上の整数を表わす場合、複数のY^3は同じでも異なっていてもよく、taが1以上の整数を表わす場合、Y^2は置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わすものとする。)

である前記[1]記載の化合物;

[3] Zが(1)保護基によって保護された水酸基、(2)保護基によって保護されたカルボキシル基、または(3)保護基によって保護されたスルホ基である前記[2]記載の化合物;

[4] (1)保護基によって保護されていてもよい水酸基、(2)保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または(3)保護基によって保護されていてもよいスルホ基がそれぞれ(1)プロドラッグ化された水酸基、(2)プロドラッグ化されたカルボキシル基、または(3)プロドラッグ化されたスルホ基である前記[2]記載の化合物;

[5] A^1が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;

[6] 含窒素複素環が、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、6,7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン、5,6,7,8－テトラヒドロキノリン、6,7,8,9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン、またはイミダゾ[1,2－a]ピリジン環である前記[5]記載の化合物;

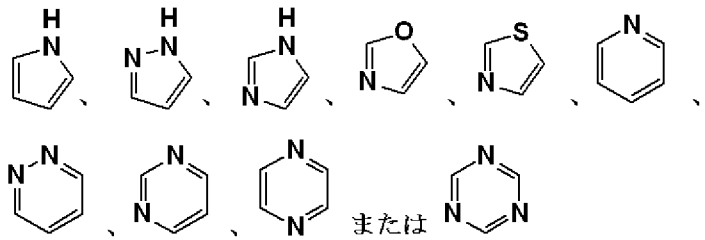
[7] 環A^2が、置換基を有していてもよく、1～3個の窒素原子を含有し、さらに酸素

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二価の3～8員の単環複素環である前記[1]記載の化合物；

[8] 3～8員の単環複素環が5または6員の単環芳香族複素環である前記[7]記載の化合物；

[9] 5または6員の単環芳香族複素環が、

[化14]

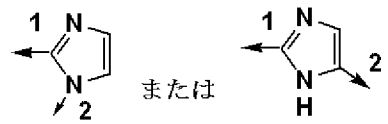


（ただし、－NH－の窒素原子はE^2またはGと結合していてもよく、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。）

である前記[8]記載の化合物；

[10] 5または6員の単環芳香族複素環が、

[化15]



（ただし、矢印1はE^2と結合することを表わし、矢印2はGと結合することを表わし、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。）

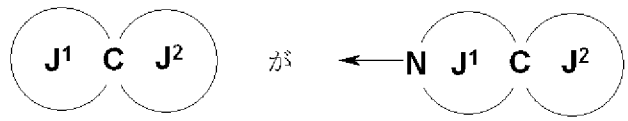
である前記[9]記載の化合物；

[11] E^2がメチレン基である前記[1]記載の化合物；

[12] G^1が置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、pが1～4の整数である前記[1]記載の化合物；

[13]

[化16]

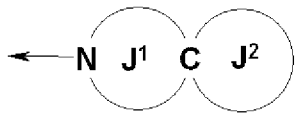


（基中、矢印はGに結合するものとし、その他の記号は前記[1]と同じ意味を表わす。）

である前記[1]記載の化合物；

[14]

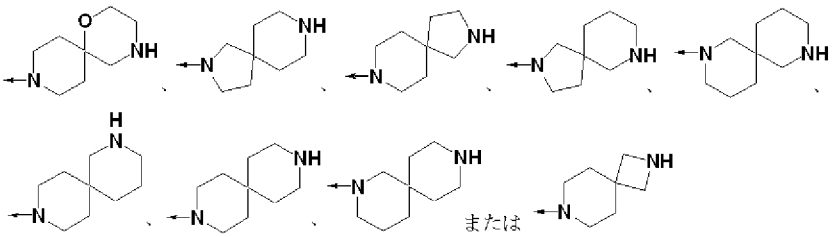
[化17]



が

置換基を有していてもよい

[化18]

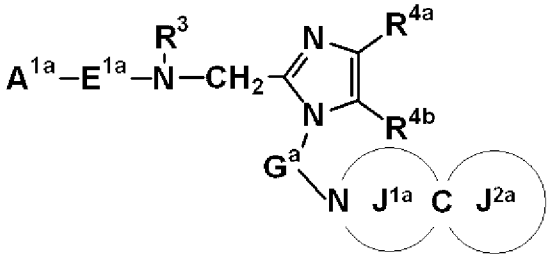


（ただし、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。）

である前記[13]記載の化合物；

[15] 一般式(I－1)

[化19]



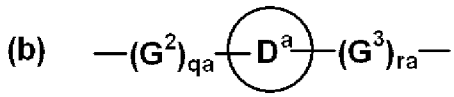
(I-1)

（式中、A^{1a}は置換基を有していてもよいイミダゾール環、置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール環、置換基を有していてもよい6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン環、置換基を有していてもよい5，6，7，8－テトラヒドロキノリン環、置換基を有していてもよい6，7，8，9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン環、または置換基を有していてもよいイミダゾ[1，2－a]ピリジン環を表わし、E^{1a}は置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立して、水素原

子または置換基を表わし、G^aは

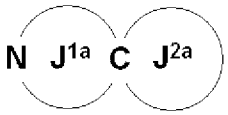
[化20]

(a) $-(G^1)_{pa}-$ 、または

(b) 

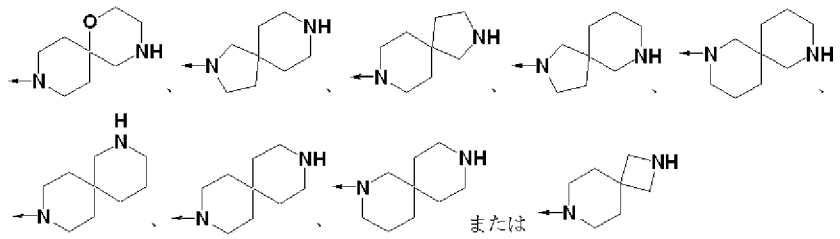
（基中、環D^aは置換基を有していてもよい二価のC3～8の単環炭素環を表わし、paは1～4の整数を表わし、qaおよびraは、それぞれ独立して、0または1～4の整数を表わし、その他の記号は前記[1]と同じ意味を表わす。ただし、paが2以上の整数を表わす場合、複数のG^1は同じでも異なっていてもよく、qaが2以上の整数を表わす場合、複数のG^2は同じでも異なっていてもよく、raが2以上の整数を表わす場合、複数のG^3は同じでも異なっていてもよく、qaとraの和は4以下とする。）を表わし、

[化21]



は置換基を有していてもよい

[化22]

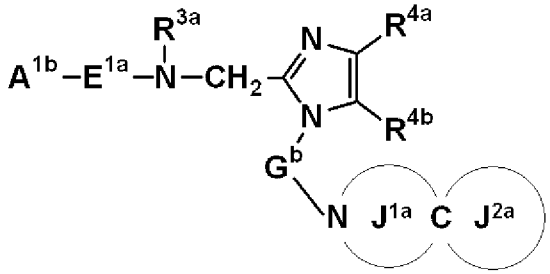


（ただし、矢印はG^aと結合するものとし、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。）を表わし、その他の記号は前記[1]と同じ意味を表わす。）

で示される前記[1]記載の化合物；

[16] 一般式(I－1－1)

[化23]

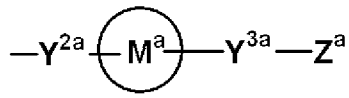


(I-1-1)

(式中、A^{1b}は置換基を有していてもよいイミダゾール環を表わし、G^bは置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、R^{3a}は

[化24]

(a) $-Y^1-Z^a$ 、または

(b) 

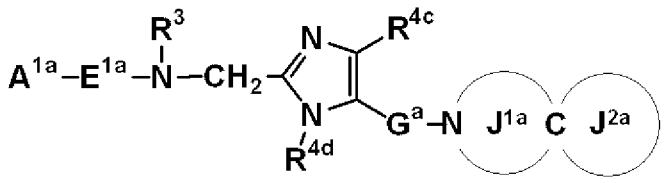
(基中、Z^aは保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基を表わし、環M^aは置換基を有していてもよい二価のC5～10の芳香族炭素環、置換基を有していてもよいチオフェン環、または置換基を有していてもよいフラン環を表わし、Y^{2a}は置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、Y^{3a}は、結合手、置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基、または←O－(置換基を有していてもよいC1～3のアルキレン基)→[基中、左向きの矢印が環M^aと結合するものとする。]を表わし、その他の記号は前記[2]と同じ意味を表わす。)を表わし、その他の記号は前記[15]と同じ意味を表わす。)

で示される前記[15]記載の化合物;

[17] 保護基がC1～4の脂肪族炭化水素基、または、置換されていてもよいモノ－またはジ－置換カルバモイル基で置換されたC1～4の脂肪族炭化水素基である前記[16]記載の化合物;

[18] 一般式(I－2)

[化25]



(I-2)

（式中、R^{4c}およびR^{4d}は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を表わし、その他の記号は前記[1]または前記[15]と同じ意味を表わす。）
で示される前記[1]記載の化合物；
[19] 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタン酸、エチル [4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセタート、[4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸、エチル [3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセタート、[3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸、2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタノアート、または2－(ジエチルアミノ)－2－オキソエチル 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタノアートである前記[16]記載の化合物；
[20] 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；
[21] CXCR4拮抗剤である前記[20]記載の医薬組成物；
[22] CXCR4介在性疾患または癌疾患の予防および／または治療剤、再生医療用剤である前記[20]記載の医薬組成物；
[23] CXCR4介在性疾患が、喘息、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、急性肺障害、虚血性疾患、全身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[22]記載の医薬組成物;

[24] CXCR4介在性疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染である前記[22]記載の医薬組成物;

[25] 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、CXCR4拮抗薬、HIVインテグラーゼ阻害薬、フュージョン阻害薬、CD4拮抗薬、HIVの表面抗原に対する抗体、HIVに対する短鎖干渉RNA、およびHIVに対するワクチンから選択される1種または2種以上を組み合わせてなる医薬;

[26] 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てなる医薬;

[27] 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CXCR4を拮抗する方法;

[28] 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CXCR4介在性疾患の予防および／または治療方法;

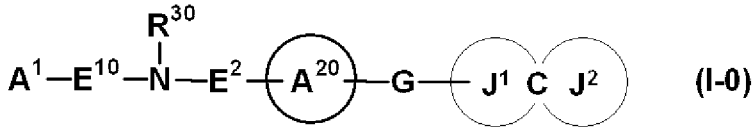
[29] CXCR4拮抗剤を製造するための前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用;

[30] CXCR4介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための前記[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;および

[31] 一般式(I－0)

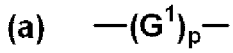
[化26]

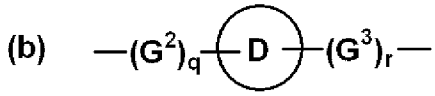


(I-0)

(式中、A^1は置換基を有していてもよい含窒素複素環または－NR^1R^2を表わし、R^1およびR^2はそれぞれ独立して水素原子または置換基を表わし、環A^{20}は置換基を有していてもよい二価の環状基を表わし、E^{10}は結合手または置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、E^2はメチレン基またはカルボニル基を表わし、R^{30}は(1)水素原子、(2)保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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C1～4の脂肪族炭化水素基、(3)保護基によって保護されていてもよい水酸基、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またはハロゲン原子で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炭素環基、または(4)保護基によって保護されていてもよい水酸基、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またはハロゲン原子で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炭素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、Gは

[化27]

(a)  、または

(b) 

(基中、G^1は置換基を有していてもよいメチレン基、置換基を有していてもよいエテニレン基、エチニレン基、置換基を有していてもよい二価の窒素原子、－C(O)－、－

O－、－S－、－S(O)－または－SO_2－を表わし、G^2およびG^3は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいメチレン基、置換基を有していてもよいエテニレン基、エチニレン基、置換基を有していてもよい二価の窒素原子、－C(O)－、－O－、－S－、－S(O)－または－SO_2－を表わし、環Dは置換基を有していてもよい二価の単環環状基を表わし、pは1～8の整数を表わし、qおよびrはそれぞれ独立して、0または1～6の整数を表わす。ただし、複数のG^1、G^2およびG^3は、同じでも異なっていてもよく、qとrの和は6以下とする。)を表わし、

環J^1は少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環を表わし、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いてもよく、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^1および環J^2は置換可能な位置に1～8個の置換基を有していてもよく、置換基が2つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なっていてもよい。)

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に関する。

[0033] 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」としては、例えば、C3～15の単環または縮合した炭素環、またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む3～15員の単環または縮合した複素環等が挙げられる。ここで「C3～15の単環または縮合した炭素環」には、C3～15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「C3～15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」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、ビフェニレン、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、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、「C3～15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。

[0034] 「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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む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、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、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、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、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、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ェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピラジン、5H－シクロペンタ[b]ピラジン、イミダゾ[2，1－b][1，3]チアゾール、ピリド[2，3－b]ピラジン、ピリド[3，4－b]ピラジン、[1，3]チアゾロ[4，5－b]ピラジン、チエノ[2，3－b]ピラジン、3，4－ジヒドロ－2H－ピラジノ[2，3－b][1，4]オキサジン、6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピラジン、イミダゾ[1，2－a]ピラジン、6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン、フロ[3，2－b]ピリジン、ピリド[2，3－d]ピリミジン、2，3－ジヒドロ－1H－ピロロ[2，3－b]ピリジン、5，6，7，8－テトラヒドロ－1，6－ナフチリジン、6，7，8，9－テトラヒドロ－5H－ピリド[2，3－d]アゼピン、3，4－ジヒドロ－2H－ピラノ[3，2－c]ピリジン、2，3－ジヒドロフロ[3，2－c]ピリジン、ヘキサヒドロ－1H－ピロリジン、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール、オクタヒドロピロロ

[3, 2－b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4－c]ピロール、ヘキサヒドロ－2H－フロ[3, 2－b]ピロール、ヘキサヒドロ－2H－チエノ[3, 2－b]ピロール、デカヒドロキノリン、デカヒドロ－2, 6－ナフチリジン、オクタヒドロ－2H－キノリジン、オクタヒドロ－1H－ピリド[1, 2－c]ピリミジン、オクタヒドロ－2H－1, 4－ベンゾオキサジン、デカヒドロ－1, 5－ナフチリジン、オクタヒドロ－1H－ピロロ[3, 4－b]ピリジン、オクタヒドロ－1H－ピロロ[3, 4－c]ピリジン、, 7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン、5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン、6, 7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[c]ピリジン、5, 6, 7, 8－テトラヒドロイソキノリン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[c]ピリジン、1, 3－ベンゾオキサゾール、1, 3－ベンゾチアゾール、ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン、イミダゾ[1, 5－a]ピリジン、1, 5－ナフチリジン、1, 6－ナフチ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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む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、1, 3－ベンゾオキサゾール、1, 3－ベンゾチアゾール、ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン、イミダゾ[1, 5－a]ピリジン、1, 5－ナフチリジン、1, 6－ナフチリジン環等が挙げられる。

[0035] 「架橋した環状基」には架橋した多環式炭素環、架橋した多環式複素環が含まれる。ここで「架橋した多環式炭素環」としては、例えば、C5～15の架橋した多環式炭素環等が挙げられる。ここで「C5～15の架橋した多環式炭素環」としては、例えば、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプター2－エン、ビシクロ[3. 1. 1]ヘ

プタン、ビシクロ[3．1．1]ヘプター2－エン、ビシクロ[3．2．1]オクタン、ビシクロ[2．2．2]オクタン、ビシクロ[2．2．2]オクター2－エン、アダマンタン、ノルアダマンタン、ビシクロ[2．1．1]ヘキサン、ビシクロ[3．3．1]ノナン、ビシクロ[3．2．1]オクタン、ビシクロ[3．3．2]デカン環等が挙げられる。

[0036] 「架橋した多環式複素環」としては、例えば、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む架橋した多環式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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む架橋した多環式複素環」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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む5～15員の架橋した多環式複素環」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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む5～15員の架橋した多環式複素環」としては、例えば、アザビシクロ[2．2．1]ヘプタン、オキサビシクロ[2．2．1]ヘプタン、アザビシクロ[3．1．1]ヘプタン、アザビシクロ[3．2．1]オクタン、オキサビシクロ[3．2．1]オクタン、アザビシクロ[2．2．2]オクタン、ジアザビシクロ[2．2．2]オクタン、1－アザトリシクロ[3．3．1．$1^{3,7}$]デカン、3－アザビシクロ[3．3．1]ノナン、3，7－ジアザビシクロ[3．3．1]ノナン環等が挙げられる。

[0037] 「スピロ結合した環状基」には、スピロ結合した多環式炭素環、スピロ結合した多環式複素環が含まれる。ここで「スピロ結合した多環式炭素環」としては、例えば、C7～15のスピロ結合した多環式炭素環等が挙げられる。この「C7～15のスピロ結合した多環式炭素環」としては、例えば、スピロ[4．4]ノナン、スピロ[4．5]デカン、スピロ[5．5]ウンデカン、スピロ[3．4]オクタン、スピロ[3．5]ノナン環等が挙げられる。

[0038] 「スピロ結合した多環式複素環」としては、例えば、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の酸化されていてもよい硫黄原子を含むスピロ結合した多環式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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含むスピロ結合した多環式複素環」にはヘテロ原子として1～4個の窒素原

子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の酸化されていてもよい硫黄原子を含むスピロ結合した7～15員の多環式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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む7～15員のスピロ結合した多環式複素環」としては、例えば、アザスピロ[4. 4]ノナン、オキサザスピロ[4. 4]ノナン、ジオキサスピロ[4. 4]ノナン、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。

[0039] 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、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0040] 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、「C1～8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、「C1～8の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基等が挙げられる。

[0041] C1～8アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

[0042] C2～8アルケニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、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。

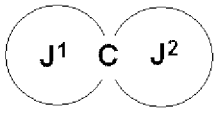
[0043] C2～8アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

[0044] 本明細書中、「C1～4の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「直鎖状または分枝状のC1～4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C1

～4の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C1～4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、イソブチル基）、C2～4アルケニル基（例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル基およびこれらの異性体基）、C2～4アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル基およびこれらの異性体基）等が挙げられる。

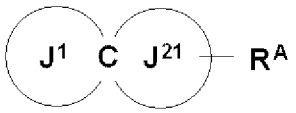
[0045] 本明細書中、

[化28]



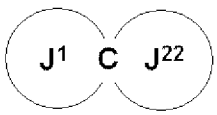
とは、環J^1および環J^2が炭素原子を共有してスピロ結合していることを表わし、

[化29]



（基中、環J^{21}は、(i)C3～10の単環または二環式炭素環、または(ii)炭素原子、酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子からなる3～10員の単環または二環式複素環を表わし、R^Aは塩基性基を含有する基を表わし、環J^{21}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いてもよい。ここでの「置換基」は環J^2における置換基と同じ意味を表わし、環J^1は前記と同じ意味を表わす。）、または

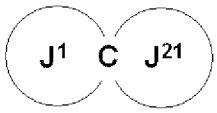
[化30]



（基中、環J^{22}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、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^{22}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いてもよい。ここでの「置換基」は環J^2における置換

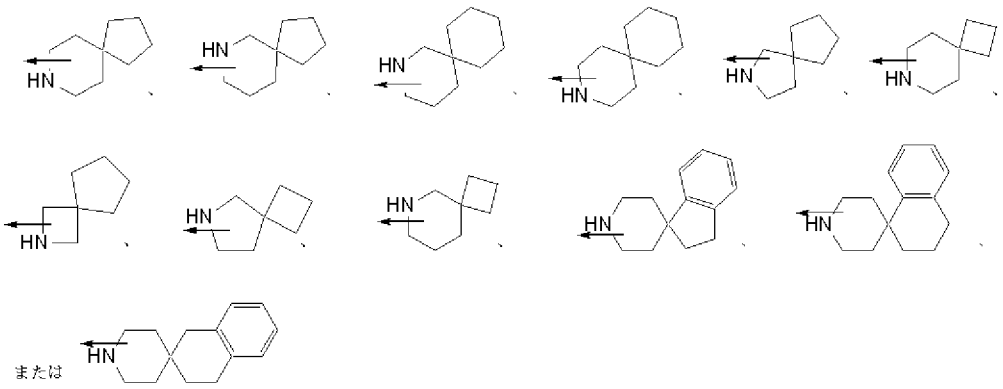
基と同じ意味を表わし、環J^1は前記と同じ意味を表わす。)を表わす。

[化31]



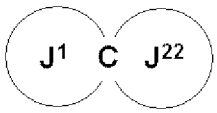
としては、例えば、

[化32]



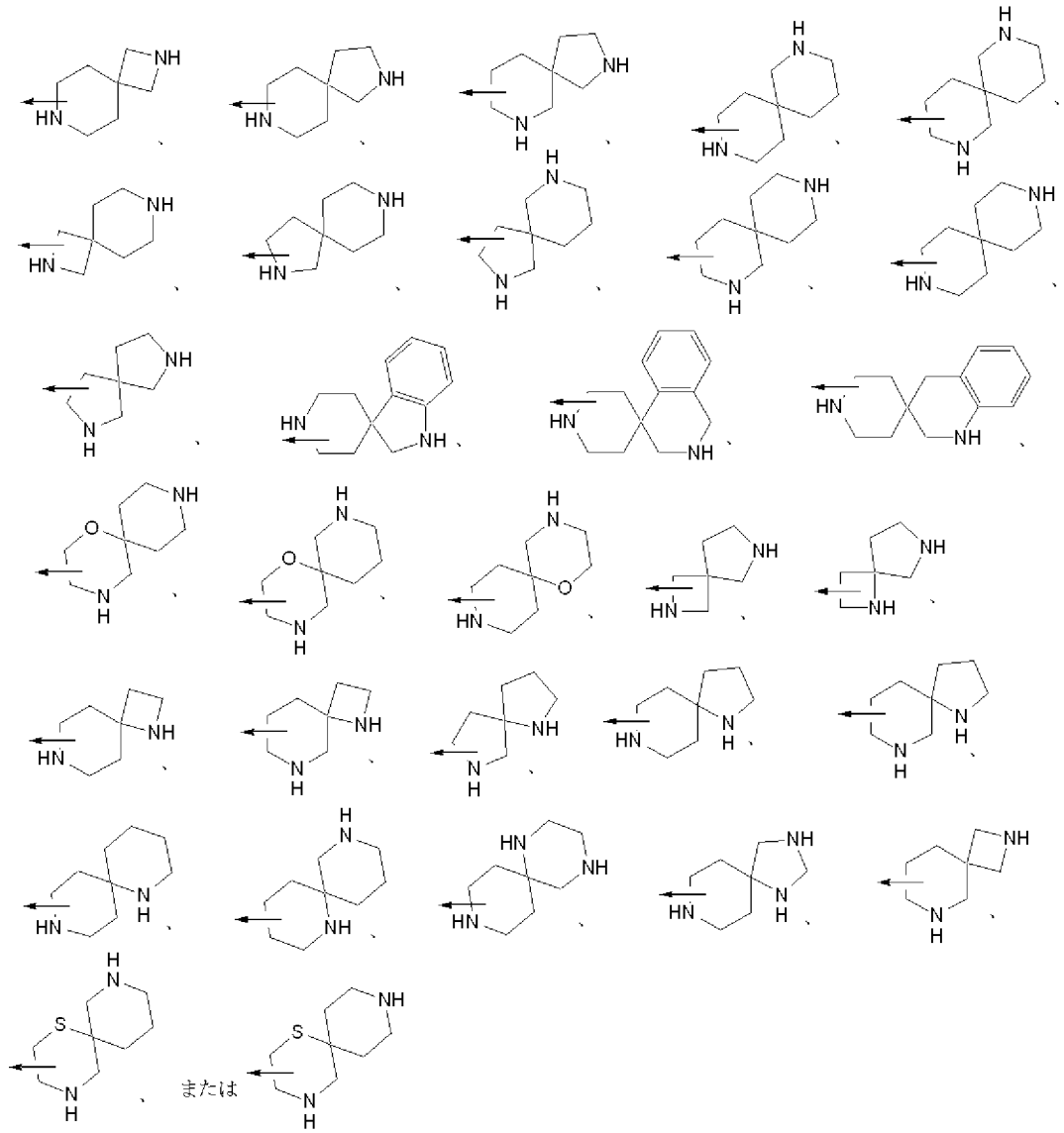
(基中、矢印はGと結合するものとし、Gは－NH－の窒素原子と結合していてもよい。－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。ここでの「置換基」としては環J^{21}における置換基と同じ意味を表わす。)等が挙げられ、

[化33]



としては、例えば、

[化34]



（基中、矢印はGと結合するものとし、G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、環J^2における置換基と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。

[0046] 本明細書中、環J^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」には、少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい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、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい、一部または全部が飽和されている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、ベンゾジオキセパン、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、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、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。

[0047] 本明細書中、環J^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」における「C3～10の単環または二環式炭素環」には、C3～10の単環または二環式不飽和炭素環、C3～10の一部または全部が飽和されている単環または二環式炭素環が含まれる。例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン環等が挙げられる。

[0048] 本明細書中、環J^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、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「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。「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」としては、例えば、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾチエピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、オキサチアン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ベンゾオキサチアン、ベンゾジオキセパン、ジオキソラン、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。

[0049] 本明細書中、環J^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」における「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環」は、前記環J^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」と同じ意味を表わす。

[0050] 環J^{21}で表わされる「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」は、それぞれ前記環J^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」における「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」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。環J^{22}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、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」における「少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環」は前記環J^{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」と同じ意味を表わす。

[0051] 本明細書中、環J^{1}、環J^{2}、環J^{21}、および環J^{22}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、(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)後記L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」としては、例えば、後記L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。

[0052] R^{A}における「塩基性基を含有する基」、環J^{2}における「(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いてもよく、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」の「塩基性基を含有する基」および環J^{22}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、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」の「塩基性基を含有する基」としては、塩基性基を含むものであれば特に限定されない。例えば、(1)塩基性基、(2)塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(3)塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基等が挙げられる。「塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記と同じ意味を表わす。「塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」は、前記と同じ意味を表わす。「塩基性基によって置換され、さらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」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Lとして定義される置換基等が挙げられる。

[0053] Lは、

(1)脂肪族炭化水素基、

(2)C1～8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－(脂肪族炭化水素基)－環状基(例えば、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、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)、

(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－(脂肪族炭化水素基)－環状基(例えば、シクロペンチルメチルチオ、シクロヘキシルメチルチオ、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)、

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

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

(16)－SO_2－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)、

(17)－SO_2－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)－SO_2－(脂肪族炭化水素基)－環状基(例えば、シクロペンチルメチルスルホニル、シクロヘキシルメチルスルホニル、ベンジルスルホニル等)、

(19)－O－CO－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)、

(20)－O－CO－環状基(例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロペンチルカルボニルオキシ、シクロヘキシルカルボニルオキシ、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、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル等)、

(21)－O－CO－(脂肪族炭化水素基)－環状基(例えば、シクロペンチルメタノイルオキシ、シクロヘキシルメタノイルオキシ、フェニルメタノイルオキシ等)、

(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、ベンゾイルカルボニル、ナフチルカルボニル、ピリジニ

ルカルボニル等)、

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

(25)オキソ基、

(26)チオキソ基、

(27)スルフィノ基、

(28)スルホ基、

(29)アミノ基、

(30)モノ－またはジ－置換アミノ基(ここでの「モノ－またはジ－置換アミノ基」における「置換基」としては、例えば、(1)脂肪族炭化水素基、(2)環状基、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基等が挙げられる。「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、(1)脂肪族炭化水素基、(2)環状基、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基等が挙げられる。「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)カルボキシル基、

(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－(脂肪族炭化水素基)－環状基(例えば、シクロペンチルメトキシカルボニル、シクロヘキシルメトキシカルボニル、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、(1)脂肪族炭化水素基、(2)環状基、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基等が挙げられる。「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、ベンゾイルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ、ピリジニルカルボニルアミノ等）、

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

(42)－ＮＨ－SO_2－脂肪族炭化水素基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、tert－ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、ヘプチルスルホニルアミノ、オクチルスルホニルアミノ、プロペニルスルホニルアミノ、ブテニルスルホニルアミノ、ペンテニルスルホニルアミノ、ヘキセニルスルホニルアミノ、プロピニルスルホニルアミノ、ブチニルスルホニルアミノ、ペンチニルスルホニルアミノ、ヘキシニルスルホニル等）、

(43)－ＮＨ－SO_2－環状基（例えば、シクロプロピルスルホニルアミノ、シクロペンチルスルホニルアミノ、シクロヘキシルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、ナフチ

ルスルホニルアミノ、ピリジニルスルホニル等)、

(44)－NH－SO_2－(脂肪族炭化水素基)－環状基(例えば、シクロペンチルメチルスルホニルアミノ、シクロヘキシルメチルスルホニルアミノ、ベンジルスルホニル等)、

(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、

(50)モノ－置換イミノ基(ここでの「モノ－置換イミノ基」における「置換基」としては、例えば、(1)脂肪族炭化水素基、(2)環状基、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基、(4)水酸基、(5)－O－脂肪族炭化水素基、(6)－O－環状基、(7)－O－(脂肪族炭化水素基)－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、イソプポキシイミノ、ブトキシイミノ、シクロペンチルオキシイミノ、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。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。L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し、「－(脂肪族炭化水素基)－」は、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。任意の2個の水素原子は同一の炭素原子に結合しているものでも、異なる炭素原子に結合しているものでもよいが、異なる炭素原子に結合しているものが好ましい。

[0054] 「塩基性基を含有する基」における「塩基性基」としては、塩基性窒素原子を含むものであれば特に限定されない。例えば、(a)アミノ基、(b)アミジノ基、(c)グアニジノ基、(d)ヒドラジノ基、(e)モノーまたはジー置換アミノ基、(f)モノー、ジーまたはトリー置換アミジノ基、(g)モノー、ジー、トリーまたはテトラー置換グアニジノ基、(h)モノー、ジーまたはトリー置換ヒドラジノ基、(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。

[0055] ここでの「モノーまたはジー置換アミノ基」における「置換基」としては、例えば、(1)脂肪族炭化水素基(前記と同じ意味を表わす。)、(2)環状基(前記と同じ意味を表わす。)、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基(脂肪族炭化水素および環状基は前記と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。「モノーまたはジー置換アミノ基」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ーブチルアミノ、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ーメチルー Nーエチルアミノ、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ーフェニルー Nーメチルアミノ、Nーフェニルー Nーエチルアミノ、Nーベンジルー Nーメチルアミノ、Nーベンジルー Nーエチルアミノ、Nーベンジルー Nーシクロヘキシルアミノ、Nーシクロヘキシルー Nープロピルアミノ、Nーシクロヘキシルー Nー(3ーヒドロキシプロピル)アミノ、Nー(4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー Nープロピルアミノ、Nー(4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー Nー(3ーヒドロキシプロピル)アミノ、Nー(4ーヒドロキシシクロヘキシル)メチルー Nープロピルアミノ、Nーシクロヘキシルー Nーアセチルアミノ、Nー(3ーメトキシプロピル)ー Nープロピルアミノ、Nー(2ーカルボシキエチル)ー Nープロピルアミノ、Nー(2ーエチルプロピル)ー Nープロピルアミノ、Nーシクロヘキシルー Nー(メチルスルホニル)アミノ、Nー(テトラヒドロピランー4ーイル)ー Nープロピルアミノ、N

－（インダン－２－イル）－Ｎ－プロピルアミノ等が挙げられる。

[0056] 「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。

[0057] 「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'－トリヘキシルグアニジノ、N, N, N', N''－テトラヘキシルグアニジノ、N, N－ジヘプチルグアニジノ、N, N'－ジヘプチルグアニジノ、N, N, N'－トリヘプチルグアニジノ、N, N, N', N''－テトラヘプチルグアニジノ、N, N－ジオクチルグアニジノ、N, N'－ジオクチルグアニジノ、N, N, N'－トリオクチルグアニジノ、N, N, N', N''－テトラオクチルグアニジノ、N－メチル－N－エチルグアニジノ、N－メチル－N'－エチルグアニジノ、シクロプロピルグアニジノ、シクロペンチルグアニジノ、シクロヘキシルグアニジノ、フェニルグアニジノ、N, N－ジフェニルグアニジノ、N, N'－ジフェニルグアニジノ、N, N, N'－トリフェニルグアニジノ、N, N, N', N''－テトラフェニルグアニジノ、N, N－ジベンジルグアニジノ、N, N'－ジベンジルグアニジノ、N, N, N'－トリベンジルグアニジノ、N, N, N', N''－テトラベンジルグアニジノ、N－フェニル－N'－メチルグアニジノ、N－フェニル－N'－エチルグアニジノ、N－ベンジル－N－メチルグアニジノ、N－ベンジル－N－エチルグアニジノ等が挙げられる。

[0058] 「モノー、ジーまたはトリー置換ヒドラジノ基」における「置換基」としては、例えば、(1)脂肪族炭化水素基(前記と同じ意味を表わす。)、(2)環状基(前記と同じ意味を表わす。)、(3)環状基によって置換された脂肪族炭化水素基(脂肪族炭化水素および環状基は前記と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。「モノー、ジーまたはトリー置換ヒ

ドラジノ基」としては、例えば、メチルヒドラジノ、エチルヒドラジノ、プロピルヒドラジノ、イソプロピルヒドラジノ、ブチルヒドラジノ、イソブチルヒドラジノ、tert－ブチルヒドラジノ、ペンチルヒドラジノ、ヘキシルヒドラジノ、ヘプチルヒドラジノ、オクチルヒドラジノ、N,N－ジメチルヒドラジノ、N,N'－ジメチルヒドラジノ、N,N,N'－トリメチルヒドラジノ、N,N－ジエチルヒドラジノ、N,N'－ジエチルヒドラジノ、N,N,N'－トリエチルヒドラジノ、N,N－ジプロピルヒドラジノ、N,N'－ジプロピルヒドラジノ、N,N,N'－トリプロピルヒドラジノ、N,N－ジブチルヒドラジノ、N,N'－ジブチルヒドラジノ、N,N,N'－トリブチルヒドラジノ、N,N－ジペンチルヒドラジノ、N,N'－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。

[0059] 「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、架橋した多環式複素環、およびスピロ結合した多環式複素環が含まれ、例えば、ピリジン、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、オキサジン、オキサゼピン、チアジン、チアゼピン、イソインドール、インドリジン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾアゼピン、カルバゾール、アクリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェナントリジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、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)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、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、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、アザスピロ[4. 4]ノナン、オキサザスピロ[4. 4]ノナン、アザスピロ[4. 5]デカン、オキサザスピロ[4. 5]デカン、アザスピロ[5. 5]ウンデカン、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ジアゼピン、フラザン、オキサジアゾール、オキサジアジン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジアジン、チアジアゼピン、インダゾール、フタ

ラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、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、β－カルボリン、フェナジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、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)、ジヒドロオキサジアジン、ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾール、プテリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、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[2, 3－b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4－b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 2－b]ピロール、ヘキサヒドロ－2H－フロ[2, 3－b]ピロール、ヘキサヒドロ－1H－フロ[3, 4－b]ピロール、ヘキサヒドロ－2H－フロ[3, 2－b]ピロール、オクタヒドロ－1H－インドール、オクタヒドロ－1H－ピロロ[2, 3－b]ピリジン、オクタヒドロ－1H－ピロロ[2, 3－c]ピリジン、オクタヒドロ－1H－ピロロ[3, 2－c]ピリジン、オクタヒドロ－1H－ピロロ[3, 2－b]ピリジン、オクタヒドロピラノ[2, 3－b]ピロール、オクタヒドロピラノ[3, 4－b]ピロール、オクタヒドロピラノ[4, 3－b]ピロール、オクタヒドロピラノ[3, 2－b]ピロール、2, 3－ジヒドロ－1H－ピロロ[2, 3－b]ピリジン、2, 3－ジヒドロ－1H－ピロロ[2, 3－c]ピリジン、2, 3－ジヒドロ－1H－ピロロ[3, 2－c]ピリジン、2, 3－ジヒドロ－1H－ピロロ[3, 2－b]ピリジン、デカヒドロシクロヘプタ[b]ピロール、デカヒドロピロロ[2, 3－b]アゼピン、デカヒドロピロロ[2, 3－c]アゼピン、デカヒドロピロロ[2, 3－d]アゼピン、デカヒドロピロロ[3, 2－c]アゼピン、デカヒドロピロロ[3, 2－b]アゼピン、オクタヒドロ－2H－オキセピノ[2, 3－b]ピロール、オクタヒドロ－1H－オキセピノ[3, 4－b]ピロール、オクタヒドロ－1H－オキセピノ[4, 5－b]ピロール、オクタヒドロ－1H－オキセピノ[4, 3－b]ピロール、オクタヒドロ－1H－オキセピノ[3, 2－b]ピロール、2, 5－ジヒドロ－1H－ピロール、2, 3－ジヒドロ－1H－ピロール、1H－ピロール、1, 4, 5, 6－テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール、4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インドール、1, 4, 5, 6, 7, 8－ヘキサヒドロシクロヘプタ[b]ピロール、1H

－インドール、1H－ピロロ[2, 3－b]ピリジン、1H－ピロロ[2, 3－c]ピリジン、1H－ピロロ[3, 2－c]ピリジン、1H－ピロロ[3, 2－b]ピリジン、イミダゾリジン、4, 5－ジヒドロ－1H－イミダゾール、1, 3a, 4, 5, 6, 6a－ヘキサヒドロシクロペンタ[d]イミダゾール、3a, 4, 5, 6, 7, 7a－ヘキサヒドロ－1H－ベンゾイミダゾール、1, 3a, 4, 5, 6, 7, 8, 8a－オクタヒドロシクロヘプタ[d]イミダゾール、1H－イミダゾール、1, 4, 5, 6－テトラヒドロシクロペンタ[d]イミダゾール、4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－ベンゾイミダゾール、1, 4, 5, 6, 7, 8－ヘキサヒドロシクロヘプタ[d]イミダゾール、3, 4－ジヒドロピロロ[2, 3－d]イミダゾール、3H－チエノ[2, 3－d]イミダゾール、1H－ベンゾイミダゾール、3H－イミダゾ[4, 5－b]ピリジン、3H－イミダゾ[4, 5－c]ピリジン、9H－プリン、1H－イミダゾ[4, 5－b]ピラジン、7H－イミダゾ[4, 5－c]ピリダジン、1H－イミダゾ[4, 5－d]ピリダジン、ヘキサヒドロ－1H－ピロロ[1, 2－a]イミダゾール、ヘキサヒドロ－1H－イミダゾ[1, 2－b]ピラゾール、ヘキサヒドロイミダゾ[1, 2－b]イソキサゾール、ヘキサヒドロ－1H－イミダゾ[1, 2－a]イミダゾール、オクタヒドロイミダゾ[1, 2－a]ピリジン、オクタヒドロイミダゾ[1, 2－b]ピリダジン、ヘキサヒドロ－1H－イミダゾ[1, 2－b][1, 2]オキサジン、オクタヒドロイミダゾ[1, 2－a]ピリミジン、オクタヒドロイミダゾ[1, 2－a]ピラジン、ヘキサヒドロ－1H－イミダゾ[2, 1－c][1, 4]オキサジン、オクタヒドロ－1H－イミダゾ[1, 2－a]アゼピン、オクタヒドロ－1H－イミダゾ[1, 2－b][1, 2]ジアゼピン、オクタヒドロイミダゾ[1, 2－b][1, 2]オキサゼピン、オクタヒドロ－1H－イミダゾ[1, 2－a][1, 3]ジアゼピン、オクタヒドロ－1H－イミダゾ[1, 2－a][1, 4]ジアゼピン、オクタヒドロ－1H－イミダゾ[1, 2－d][1, 4]ジアゼピン、ヘキサヒドロ－1H, 5H－イミダゾ[2, 1－c][1, 4]オキサゼピン、オクタヒドロイミダゾ[1, 2－d][1, 4]オキサゼピン、6, 7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1, 2－a]イミダゾール、6, 7－ジヒドロ－5H－イミダゾ[1, 5－a]イミダゾール、7H－イミダゾ[1, 2－c][1, 3]オキサゾール、7H－イミダゾ[1, 2－c][1, 3]チアゾール、5H－イミダゾ[1, 2－b]ピラゾール、2, 3－ジヒドロ－1H－イミダゾ[1, 2－a]イミダゾール、2, 3－ジヒドロイミダゾ[2, 1－b][1, 3]オキサゾール、2, 3－ジヒドロイミダゾ[2, 1－b][1, 3]チアゾール、5, 6, 7, 8－テトラヒドロイミダゾ[1, 2－a]ピリジン、5, 6, 7, 8－テトラヒドロイミダゾ[1, 2－c]ピリミジン、7, 8－ジヒドロイミダゾ[1, 2－c][1

, 3]オキサジン、7, 8－ジヒドロイミダゾ[1, 2－c][1, 3]チアジン、5, 6, 7, 8－テトラヒドロイミダゾ[1, 2－a]ピラジン、5, 6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[2, 1－c][1, 4]オキサジン、5, 6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[2, 1－c][1, 4]チアジン、5, 6, 7, 8－テトラヒドロイミダゾ[1, 2－a]ピリミジン、6, 7－ジヒドロ－5H－イミダゾ[2, 1－b][1, 3]オキサジン、6, 7－ジヒドロ－5H－イミダゾ[2, 1－b][1, 3]チアジン、イミダゾ[1, 2－a]ピリジン、イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン、イミダゾ[1, 2－c]ピリミジン、イミダゾ[1, 2－a]ピラジン、イミダゾ[1, 2－a]ピリミジン、イミダゾ[1, 2－c][1, 2, 3]トリアジン、イミダゾ[2, 1－f][1, 2, 4]トリアジン、イミダゾ[1, 2－b][1, 2, 4]トリアジン、イミダゾ[1, 2－d][1, 2, 4]トリアジン、イミダゾ[1, 2－a][1, 3, 5]トリアジン、イミダゾ[2, 1－c][1, 2, 4]トリアジン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－イミダゾ[1, 2－a]アゼピン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－イミダゾ[1, 2－c][1, 3]ジアゼピン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－イミダゾ[1, 2－d][1, 4]ジアゼピン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－イミダゾ[1, 2－a][1, 4]ジアゼピン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－イミダゾ[1, 2－a][1, 3]ジアゼピン、8, 9－ジヒドロ－7H－イミダゾ[1, 2－c][1, 3]ジアゼピン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－イミダゾ[1, 2－e][1, 3, 5]トリアゼピン、1H－1, 2, 4－トリアゾール、6, 7－ジヒドロ－5H－イミダゾ[1, 5－b][1, 2, 4]トリアゾール、7H－[1, 3]オキサゾロ[3, 4－b][1, 2, 4]トリアゾール、7H－[1, 3]チアゾロ[3, 4－b][1, 2, 4]トリアゾール、5H－ピラゾロ[1, 5－b][1, 2, 4]トリアゾール、6, 7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1, 2－b][1, 2, 4]トリアゾール、5, 6－ジヒドロ－4H－イミダゾ[1, 2－b][1, 2, 4]トリアゾール、5, 6－ジヒドロ[1, 3]オキサゾロ[3, 2－b][1, 2, 4]トリアゾール、5, 6－ジヒドロ[1, 3]チアゾロ[3, 2－b][1, 2, 4]

トリアゾール、5, 6, 7, 8－テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－a]ピリジン、5, 6, 7, 8－テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－c]ピリミジン、7, 8－ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－c][1, 3]オキサジン、7, 8－ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－c][1, 3]チアジン、5, 6, 7, 8－テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－a]ピラジン、5, 6－ジヒドロ－8H－[1, 2, 4]トリアゾロ[5, 1－c][1, 4]オキサジン、5, 6－ジヒドロ－8H－[1, 2, 4]トリアゾロ[5, 1－c][1, 4]チアジン、4, 5, 6, 7－テトラヒドロ[1, 2

, 4]トリアゾロ[1, 5－a]ピリミジン、6, 7－ジヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[5, 1－b][1, 3]オキサジン、6, 7－ジヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[5, 1－b][1, 3]チアジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－a]ピリジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－b]ピリダジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－c]ピリミジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－a]ピラジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－a]ピリミジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－c][1, 2, 3]トリアジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[5, 1－f][1, 2, 4]トリアジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－b][1, 2, 4]トリアジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－d][1, 2, 4]トリアジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－a][1, 3, 5]トリアジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[5, 1－c][1, 2, 4]トリアジン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－a]アゼピン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－c][1, 3]ジアゼピン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－d][1, 4]ジアゼピン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－a][1, 4]ジアゼピン、ピペリジン、8, 9－ジヒドロ－7H－[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－c][1, 3]ジアゼピン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5－e][1, 3, 5]トリアゼピン、6, 7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン、5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン、6, 7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[c]ピリジン、5, 6, 7, 8－テトラヒドロイソキノリン、6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[c]ピリジン、1, 3－ベンゾオキサゾール、1, 3－ベンゾチアゾール、ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン、イミダゾ[1, 5－a]ピリジン、1, 5－ナフチリジン、1, 6－ナフチリジン環等が挙げられる。

[0060] 「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、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L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」、または「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」および「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L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。

[0061] 本明細書中、A^1で表わされる「置換基を有していてもよい含窒素複素環」は、前記「塩基性基を含有する基」における「塩基性基」としての「置換基を有していてもよい含窒素複素環」と同じ意味を表わす。

[0062] 本明細書中、R^1およびR^2で表わされる「置換基」としては、例えば、前記「塩基性基」における「モノーまたはジー置換アミノ基」の「置換基」として例示した置換基等が挙げられる。

本明細書中、A^1で表わされる「－NR^1R^2」としては、例えば、前記「塩基性基」における「モノーまたはジー置換アミノ基」として例示した基等が挙げられる。

[0063] 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二価の単環環状基」における「二価の単環環状基」としては、例えば、「3～8員単環環状基」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。任意の2個の水素原子は同一の炭素原子に結合しているものでも、異なる炭素原子に結合しているものでもよいが、異なる炭素原子に結合しているものが好ましい。ここでの「3～8員の単環環状基」としては、例えば、「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、ベンゼン環が挙げられる。

[0064] 「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員の単環複素環」としては、ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環不飽和複素環、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、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、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、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、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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む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、チアジアゾール環等が挙げられる。

[0065] 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二価の単環環状基」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L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」および「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」としては、例えば、前記L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。

[0066] 本明細書中、環A^2で表わされる「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」の「二価の環状基」とは、例えば、前記の環Dとして定義されている「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」における「二価の単環環状基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」の「置換基」としては、例えば、前記Lとして例示した置換基等が挙げられる。

[0067] 本明細書中、環A^2で表わされる「置換基を有していてもよく、1～3個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二価の3～8員の単環複素環」における「1～3個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二価の3～8員の単環複素環」としては、例えば、「1～3個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3～8

員の単環複素環」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。任意の2個の水素原子は同一の炭素原子に結合しているものでも、異なる炭素原子に結合しているものでもよいが、異なる炭素原子に結合しているものが好ましい。

[0068] 「1～3個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3～8員の単環複素環」としては、例えば、ピロリジン、2，5－ジヒドロ－1H－ピロール、2，3－ジヒドロ－1H－ピロール、ピロール、イミダゾリジン、4，5－ジヒドロ－1H－イミダゾール、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、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、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、トリアゾリン、トリアゾリジン、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、チオモルホリン環等が挙げられる。このうち、5または6

員の単環芳香族複素環としては、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、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等が挙げられる。

[0069] 環A^2で表わされる「置換基を有していてもよく、1～3個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二価の3～8員の単環複素環」における「置換基」とは、前記環A^2で表わされる「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

[0070] 本明細書中、環A^{20}で表わされる「置換基を有していてもよい二価の環状基」における「二価の環状基」としては、前記「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。任意の2個の水素原子は同一の炭素原子に結合しているものでも、異なる炭素原子に結合しているものでもよいが、異なる炭素原子に結合しているものが好ましい。

[0071] 本明細書中、環A^{20}で表わされる「置換基を有していてもよい二価の環状基」における「置換基」とは、前記環A^2で表わされる「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

[0072] 本明細書中、E^1またはE^{10}で表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「二価のC1～4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、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$等）、C2～4アルケニレン基（例えば、$-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-(CH_2)_2-CH=CH-$、$-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$等）、C2～4アルキニレン基（例えば、$-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-(CH_2)_2-$、$-CH_2-C\equiv C-CH_2-$等）等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、特に限定されない。例えば、前記L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。

[0073] 本明細書中、G^1、G^2およびG^3で表わされる「置換基を有していてもよいメチレン基」

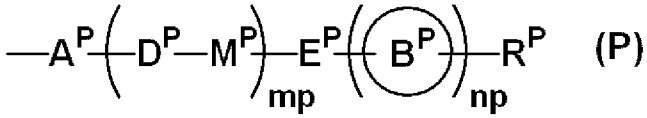
および「置換基を有していてもよいエテニレン基」における「置換基」としては、特に限定されない。例えば、(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい環状基、(3)置換基を有していてもよい環状基で置換された脂肪族炭化水素基、(4)前記Lとして例示した置換基等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換基を有していてもよい環状基」、または「置換基を有していてもよい環状基で置換された脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」、「環状基」は前記と同じ意味を表わし、(1)～(3)における「置換基」としては前記Lとして例示した置換基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～2個、好ましくは1個置換していてもよい。

[0074] 本明細書中、G^1、G^2およびG^3で表わされる「置換基を有していてもよい二価の窒素原子」とは－NH－の他に、「－NH－」基中の水素原子が任意に、前記Lとして定義した置換基のうち、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、－SO_2－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の置換基によって置換されたものを表わす。

[0075] 本明細書中、R^3で表わされる「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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C1～4の脂肪族炭化水素基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基」、または「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基に

よって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基」における「保護基」としては、水酸基、カルボキシル基、スルホ基を保護するものであれば、特に限定されない。「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、下記一般式(P)

[化35]

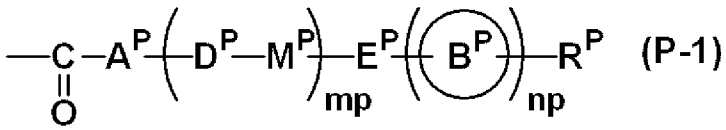


(P)

(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いてもよく、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いてもよい。)で表わされる基等が挙げられる。

[0076] 例えば、R^3における「保護基によって保護されたカルボキシル基」が、一般式(P)で表わされる基によって保護されたカルボキシル基である場合、下記一般式(P－1)

[化36]



(P-1)

で示される基を表わす。

[0077] 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、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C3～8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C2～10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C2～10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C3～10のシクロアルケニル基、例えば、フェニル、ナフチル基等のC6～14のアリール基、例えば、ベンジル、フェニルエチル基等のC7～16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(C3～8のシクロアルキル基)－(C1～4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C1～8の炭化水素等で置換されたアミノカルボニル基、(8)カルボキシル基、(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C1～4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C1～4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－ブ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C1～4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C1～4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C1～4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C1～4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－ブ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、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－ピリダジニル、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C1～10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C1～4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いてもよい。

[0078] 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。

[0079] 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2個の水素原子を除いてできる二価基等が挙げられる。任意の2個の水素原子は同一の炭素原子に結合しているものでも、異なる炭素原子に結合しているものでもよ

いが、異なる炭素原子に結合しているものが好ましい。

[0080] 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、ビフェニレン、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]ヘプター2－エン、ビシクロ[3．1．1]ヘプタン、ビシクロ[3．1．1]ヘプター2－エン、ビシクロ[3．2．1]オクタン、ビシクロ[2．2．2]オクタン、ビシクロ[2．2．2]オクター2－エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

[0081] 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。

[0082] 「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、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、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、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、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

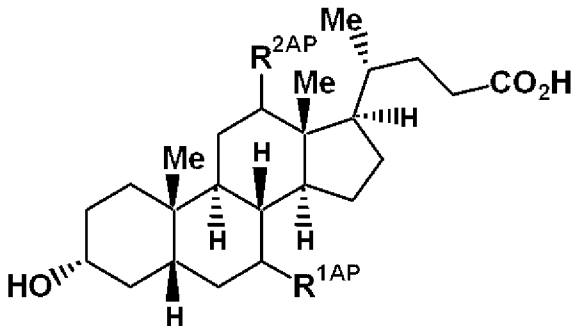
オキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、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、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ェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾ

フラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、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。

[0083] 「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。

[0084] 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。

[化37]



(S^P)

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

[0085] 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)置換されていて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、tert－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アリー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アリールアミノ基（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アリールアミノ基（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アリー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なって、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。

[0086] 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。

[0087] 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。

[0088] 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。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 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。

[0093] 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。

[0094] 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。

[0095] 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。

[0096] 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。

[0097] 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。

[0098] 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。

[0099] 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、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。

[0100] 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。

[0101] 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。

[0102] 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、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。

[0103] 本明細書中、「C2～20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。

[0104] 本明細書中、「C1～20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。

[0105] 本明細書中、「C1～20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。

[0106] 本明細書中、A^Pによって表わされる「置換されていてもよい窒素原子」とは、後記B^1およびB^2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。

[0107] 本明細書中、D^PおよびE^Pで表わされる「置換されていてもよいC1～8アルキレン基」とは、C1～8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。

[0108] 本明細書中、D^PおよびE^Pで表わされる「置換されていてもよいC2～8アルケニレン基」とは、C2～8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。

[0109] 本明細書中、D^PおよびE^Pで表わされる「置換されていてもよいC2～8アルキニレン基」とは、C2～8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。

[0110] 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－、－$CONR^{XP}$－、－$CONR^{XP}CO$－、－O－、－OCO－、－OCOO－、－$OCONR^{XP}$－、－NR^{XP}－、－$NR^{XP}CO$－、－$NR^{XP}COO$－、－$NR^{XP}CONR^{YP}$－、－S－、－S(O)－、－SO_2－、－SO_2NR^{XP}－、－$NR^{XP}SO_2$－、－OSO_3－および－OP(=O)(R^{ZP})O－[式中、R^{XP}およびR^{YP}はそれぞれ独立して水素原子または置換基を

表わし、R^{ZP}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。

[0111] 本明細書中、R^P、R^{XP}およびR^{YP}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。

[0112] 本明細書中、R^{ZP}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。

[0113] 本明細書中、R^{ZP}で表わされる「O^-」とは、酸素アニオンを表わすが、R^{ZP}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。

[0114] 本明細書中、「C1～8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。

[0115] 本明細書中、「C2～8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。

[0116] 本明細書中、「C2～8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。

[0117] 本明細書中、R^3で表わされる「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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C1～4の脂肪族炭化水素基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基」、「

保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基」における「C1～4の脂肪族炭化水素基」は、前記「C1～4の脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0118] 本明細書中、R^3で表わされる「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基」または「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基」における「炭素環基」とは、前記「環状基」のうち「C3～15の単環または縮合した炭素環」、「架橋した多環式炭素環」および「スピロ結合した多環式炭素環」を意味する。

[0119] 本明細書中、R^3で表わされる「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基」、または「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基」における「複素環基」とは

、前記「環状基」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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む3～15員の単環または縮合した複素環」、「架橋した多環式複素環」および「スピロ結合した多環式複素環」を意味する。

[0120] 本明細書中、R^3で表わされる「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基または保護されていてもよいスルホ基で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C1～4の脂肪族炭化水素基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基」「－（置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基）－（置換基を有していてもよい二価の炭素環）－$(Y^3)_t$－Z」、または「－（置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基）－（置換基を有していてもよい二価の複素環）－$(Y^3)_t$－Z」における「置換基」としては、例えば、前記Lとして例示した置換基のうち、(1)～(8)、(22)～(25)、(33)～(36)および(51)～(53)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1～4個置換していてもよい。

[0121] 本明細書中、R^3で表わされる「－（置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基）－（置換基を有していてもよい二価の炭素環）－$(Y^3)_t$－Z」、または「

－（置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基）－（置換基を有していてもよい二価の複素環）－$(Y^3)_t$－Z」における「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」の「二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」としては、前記E^1における「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0122] 本明細書中、R^3で表わされる「－（置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基）－（置換基を有していてもよい二価の炭素環）－$(Y^3)_t$－Z」における「置換基を有していてもよい二価の炭素環」の「二価の炭素環」としては、前記「環状基」のうち「C3～15の単環または縮合した炭素環」、「架橋した多環式炭素環」、または「スピロ結合した多環式炭素環」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。任意の2個の水素原子は同一の炭素原子に結合しているものでも、異なる炭素原子に結合しているものでもよいが、異なる炭素原子に結合しているものが好ましい。

[0123] 本明細書中、R^3で表わされる「－（置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基）－（置換基を有していてもよい二価の複素環）－$(Y^3)_t$－Z」における「置換基を有していてもよい二価の複素環」の「二価の複素環」としては、前記「環状基」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個の酸化されていてもよい硫黄原子を含む3～15員の単環または縮合した複素環」、「架橋した多環式複素環」、または「スピロ結合した多環式複素環」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。任意の2個の水素原子は同一の原子に結合しているものでも、異なる原子に結合しているものでもよいが、異なる原子に結合しているものが好ましい。

[0124] 本明細書中、R^{30}で表わされる「保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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C1～4の脂肪族炭化水素基」、「保護基によって保護されていてもよい水酸基、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またはハロゲン原子で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炭

素環基」、または「保護基によって保護されていてもよい水酸基、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またはハロゲン原子で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炭素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基」における「保護基」、「C1～4の脂肪族炭化水素基」、「炭素環基」、「置換基」は、それぞれ前記R^3中で定義した「保護基」、「C1～4の脂肪族炭化水素基」、「炭素環基」、「置換基」と同じ意味を表わす。

[0125] 本明細書中、Zで表わされる「保護基によって保護されていてもよい水酸基」、「保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基」、または「保護基によって保護されていてもよいスルホ基」とは、それぞれ前記R^3中で定義した「保護基によって保護されていてもよい水酸基」、「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」と同じ意味を表わす。

[0126] 本明細書中、Zで表わされる「プロドラッグ化された水酸基」、「プロドラッグ化されたカルボキシル基」、または「プロドラッグ化されたスルホ基」における「プロドラッグ化」とは、それぞれ水酸基、カルボキシル基、またはスルホ基が、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。

[0127] 本明細書中、「プロドラッグ化された水酸基」、「プロドラッグ化されたカルボキシル基」、「プロドラッグ化されたスルホ基」としては、生体内における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、それぞれもとの水酸基、カルボキシル基、スルホ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。

[0128] 本明細書中、Y^1およびY^2で表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」とは、前記R^3中で定義した「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0129] 本明細書中、Y^3で表わされる「置換基を有していてもよいメチレン基」、「置換基を有していてもよいエテニレン基」における「置換基」としては、例えば、前記Lとして例

示した置換基のうち、(1)～(8)、(22)～(25)、(33)～(36)および(51)～(53)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1～2個置換していてもよい。ここで、Y^3が「置換基を有していてもよいメチレン基」を表わし、2つの置換基が脂肪族炭化水素基である場合、それらは結合する炭素原子と一緒になって、C3～8の飽和単環炭素環(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、シクロオクタン等)を表わしてもよい。

[0130] 本明細書中、Y^3で表わされる「置換基を有していてもよい二価の窒素原子」としては、前記G^1、G^2およびG^3として定義した「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。

[0131] 本明細書中、Mで表わされる「置換基を有していてもよい二価のC3～15の炭素環」とは、前記R^3中で定義した「置換基を有していてもよい二価の炭素環」と同じ意味を表わす。

[0132] 本明細書中、Mで表わされる「置換基を有していてもよい、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二価の5～6員の複素環」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二価の5～6員の複素環」としては、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5～6員の複素環から任意の2個の水素原子を除いてできる二価基等が挙げられる。任意の2個の水素原子は同一の炭素原子に結合しているものでも、異なる炭素原子に結合しているものでもよいが、異なる炭素原子に結合しているものが好ましい。ここで「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5～6員の複素環」としては、フラン、チオフェン、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、テトラヒドロチオフェン、ジオキソラン、ジチオラン、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、オキサチアン、ジオキサン、ジチアン環等が挙げられる。

[0133] 本明細書中、Mで表わされる「置換基を有していてもよい、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二価の5～6員の複素環」で表わされる「置換基」としては、前記Lとして例示した置換基のうち、(1)～(8)、(22)～(25)、(33)～(36)および(51)～(53)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1～4個置換していてもよい。

[0134] 本明細書中、A^{1a}で表わされる「置換基を有していてもよいイミダゾール環」、「置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール環」、「置換基を有していてもよい6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン環」、「置換基を有していてもよい5，6，7，8－テトラヒドロキノリン環」、「置換基を有していてもよい6，7，8，9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン環」、または「置換基を有していてもよいイミダゾ[1，2－a]ピリジン環」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L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L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。

[0135] 本明細書中、E^{1a}で表わされる「置換基を有していてもよいメチレン基」の「置換基」とは、前記E^{1}で表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「置換基」と同じ意味を表わす。ただし、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。

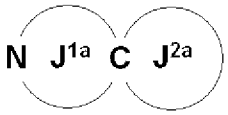
[0136] 本明細書中、環D^{a}で表わされる「置換基を有していてもよい二価のC3～8の単環炭素環」における「二価のC3～8の単環炭素環」は、前記環Dで表わされる「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」における「C3～8の単環炭素環」から任意の2個の水素原子を除いてできる二価基等が挙げられる。任意の2個の水素原子は同一の炭素原子に結合しているものでも、異なる炭素原子に結合しているものでもよいが、異なる炭素原子に結合しているものが好ましい。ここでの「置換基」としては、前記環Dで表わされる「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

[0137] 本明細書中、A^{1b}で表わされる「置換基を有していてもよいイミダゾール環」とは、前記A^{1a}における「置換基を有していてもよいイミダゾール環」と同じ意味を表わす。

[0138] 本明細書中、G^bで表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」とは、前記E^1で表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。ここでの「置換基」とは、前記G^1、G^2およびG^3で表わされる「置換基を有していてもよいメチレン基」および「置換基を有していてもよいエテニレン基」における「置換基」と同じ意味を表わす。ただし、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。

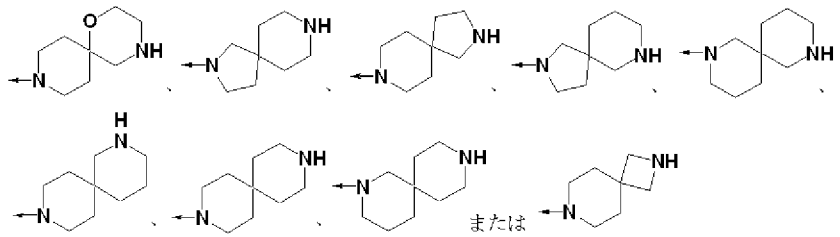
[0139] 本明細書中、

[化38]



で表わされる置換基を有していてもよい

[化39]



（基中、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。）

における「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)前記L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」としては、例えば、前記L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。

[0140] 本明細書中、環M^aで表わされる「置換基を有していてもよい二価のC5～10の芳香族炭素環」における「二価のC5～10の芳香族炭素環」としては、「C5～10の芳香族炭素環」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。任意の2個の水素原子は同一の原子に結合しているものでも、異なる原子に結合しているものでもよいが、異なる原子に結合しているものが好ましい。ここでの「C5～10の芳香族炭素環」としては、ベンゼン、アズレン、ナフタレンが挙げられる。

[0141] 本明細書中、Y^{3a}で表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」としては、前記E^1で表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0142] 本明細書中、Y^{3a}で表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、前記Y^3で表わされる「置換基を有していてもよエチレン基」および「置換基を有していてもよいエテニレン基」における「置換基」と同じ意味を表わす。ただし、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。

[0143] 本明細書中、Y^{3a}で表わされる「←O－(置換基を有していてもよい二価のC1～3の脂肪族炭化水素基)→」における「置換基を有していてもよい二価のC1～3の脂肪族炭化水素基」の「二価のC1～3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、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$等)、C2～3アルケニレン基(例えば、$-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-$等)、C2～3アルキニレン基(例えば、$-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-$等)等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい二価のC1～3の脂肪族炭化水素基」の「置換基」としては、前記Y^3で表わされる「置換基を有していてもよエチレン基」および「置換基を有していてもよいエテニレン基」における「置換基」と同じ意味を表わす。ただし、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。

[0144] 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」とは、前記Z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。

[0145] 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」における「保護基」としての「C1～4の脂肪族炭化水素基」および「モノーまたはジー置換カルバモイル基で置換されたC1～4の脂肪族炭化水素基」における「C1～4の脂肪族炭化水素基」とは、前記「C1～4の脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。ここでの「モノーまたはジー置換カルバモイル基で置換されたC1～4の脂肪族炭化水素基」における「モノーまたはジー置換カルバモイル基」とは、前記Lの中で定義した「モノーまたはジー置換カルバモイル基」と同じ意味を表わす。

[0146] 本明細書中、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、またはR^{4d}で表わされる「置換基」としては、特に限定されない。ここでの「置換基」としては、例えば、前記Lとして例示した置換基等が挙げられる。

[0147] 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、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

[0148] [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低い、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。

[0149] 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。

[0150] 本発明化合物は任意の方法でN－オキシド体にすることができる。N－オキシド体とは、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。

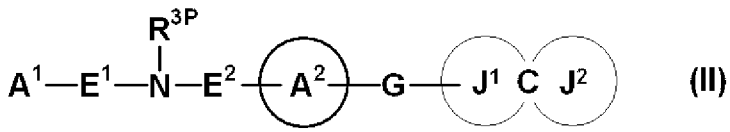
[0151] 一般式(I)で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

[0152] 本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、N－オキシド体、溶媒和物に変換することができる。

[0153] [プロドラッグ]

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におけるプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、例えば一般式(II)

[化40]



(II)

(式中、R^{3P}は、(1)水酸基、カルボキシル基、またはスルホ基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基、(2)水酸基、カルボキシル基、ま

たはスルホ基で置換され、さらに置換基を有していてもよい炭素環基、(3)水酸基、カルボキシル基、またはスルホ基で置換され、さらに置換基を有していてもよい複素環基、(4)水酸基、カルボキシル基、またはスルホ基で置換され、さらに置換基を有していてもよい炭素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基、(5)水酸基、カルボキシル基、またはスルホ基で置換され、さらに置換基を有していてもよい複素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基、(6)－(置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基)－(置換基を有していてもよい二価の炭素環)－$(Y^3)_t$－Z^P、または(7)－(置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基)－(置換基を有していてもよい二価の複素環)－$(Y^3)_t$－Z^Pを表わし、Z^Pは水酸基、カルボキシル基、またはスルホ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物等に変換される化合物等をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば一般式(I)において、R^3の末端が保護基によって保護された水酸基、保護基によって保護されたカルボキシル基、または保護基によって保護されたスルホ基で置換されている化合物等が挙げられる。また、本発明においては、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert－ブチル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物がカルボキシル基を有する場合、該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例えば一般式(I)で示される化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、1－{(エトキシカルボニル)オキシ}エチ

ルエステル化、フタリジルエステル化、(5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル)メチルエステル化、1－{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等もプロドラッグに含まれる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件で、一般式(I)で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(I)で示される化合物は同位元素(例えば^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{125}I等)等で標識されていてもよい。

[0154] 本発明の一般式(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(以下、本発明化合物と略記することがある。)のうち、保護基によって保護された水酸基、保護基によって保護されたカルボキシル基、または保護基によって保護されたスルホ基を含有する本発明化合物は、溶解性および経口吸収性に優れ、また、それらの化合物が生体内の酵素や胃酸等で変換された本発明化合物は、長時間薬理活性が持続し、しかも薬物代謝酵素の阻害が弱く、毒性が低い化合物である。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・ダイアグノウシス・アンド・セラピー(第17版)、メルク&Co. 出版(The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed.), Merck & Co.)の中で示されている。本発明化合物はこのような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。

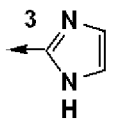
[0155] 本発明の一般式(I)において、A^{1}、環A^{2}、E^{1}、E^{2}、G、J^{1}、J^{2}、およびR^{3}が表わすそれぞれの定義はいずれも好ましい。以下に好ましい基を列記するが、ここで用いられる記号は全て前記と同じ意味を表わす。

[0156] 本明細書中、A^{1}として好ましくは、置換基を有していてもよい含窒素複素環である。ここで、「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」として好ましくは、単環または縮合した含窒素複素環であり、より好ましくは含窒素芳香族複素環等であり、さらに好ましくは、例えば、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、ピリジン、ピリミジン環等であり、最も好ましくはイミダゾール環である。

本明細書中、A^{1a}として好ましくは、置換基を有していてもよいイミダゾール環、置換

基を有していてもよいベンゾイミダゾール環等であり、さらに好ましくは置換基を有していてもよいイミダゾール環であり、とりわけ好ましくは、置換基を有していてもよい

[化41]

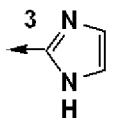


（基中、矢印3はE^{1a}と結合することを表わし、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。）である。

[0157] 本明細書中、A^{1a}で表わされる「置換基を有していてもよいイミダゾール環」、「置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール環」、「置換基を有していてもよい6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン環」、「置換基を有していてもよい5，6，7，8－テトラヒドロキノリン環」、「置換基を有していてもよい6，7，8，9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン」、または「置換基を有していてもよいイミダゾ[1，2－a]ピリジン環」における「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、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、前記Lとして例示した置換基等である。ここでの「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として好ましくは、例えば、カルボキシル基、－COO－脂肪族炭化水素基等であり、置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、例えば、ベンゼン、フラン、チオフェン環等であり、Lとして例示した「置換基」として好ましくは、例えば、脂肪族炭化水素基、カルボキシル基、－COO－脂肪族炭化水素基等である。「置換基」としてさらに好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、$-(CH_2)_{nA1}-COOH$、$-(CH_2)_{nA1}-COO-$脂肪族炭化水素基、$-(CH_2)_{nA1}-$（環状基）$-COOH$、$-(CH_2)_{nA1}-$（環状基）$-COO-$脂肪族炭化水素基等であり、最も好ましくは、無置換である。ここでの「脂肪族炭化水素基」および「－COO－脂肪族炭化水素基」とは、前記L中で定義したものと同じ意味を表わし、nA1は1～4の整数を表わす。nA1として好ましくは、3または4である。ここでの「環状基」として好ましくは、例えば、ベンゼン、フラン、チオフェン環等であり、より好ましくは、ベンゼン環である。

[0158] 本明細書中、A^{1b}として好ましくは、置換基を有していてもよい

[化42]



（基中、矢印3はE^{1a}と結合することを表わし、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。）である。

[0159] 本明細書中、A^{1b}で表わされる「置換基を有していてもよいイミダゾール環」における「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、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、前記Lとして例示した置換基等である。ここでの「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として好ましくは、例えば、カルボキシル基、－COO－脂肪族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基等が挙げられる。また、ここでの「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、例えば、ベンゼン、フラン、チオフェン環等である。A^{1b}で表わされる「置換基を有していてもよいイミダゾール環」における「置換基」としてさらに好ましくは、例えば、無置換、－$(CH_2)_{nA1}$－COOH、－$(CH_2)_{nA1}$－COO－脂肪族炭化水素基、－$(CH_2)_{nA1}$－（環状基）－COOH、－$(CH_2)_{nA1}$－（環状基）－COO－脂肪族炭化水素基等であり、最も好ましくは無置換である。ここでの「脂肪族炭化水素基」および「－COO－脂肪族炭化水素基」とは、前記L中で定義したものと同じ意味を表わし、nA1は前記と同じ意味を表わす。ここでの「環状基」として好ましくは、例えば、ベンゼン、フラン、チオフェン環等であり、より好ましくはベンゼン環である。

[0160] 本明細書中、R^1およびR^2として好ましくは、例えば、水素原子、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。ここで、R^1およびR^2は、同じでも異なっていてもよい。

[0161] 本明細書中、環A^2として好ましくは、置換基を有していてもよく、1～3個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二価の3～8員の単環複素環等である。「1～3個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

3～8員の単環複素環」における「3～8員の単環複素環」として好ましくは、5または6員の単環芳香族複素環等であり、さらに好ましくは、イミダゾール環である。

[0162] 本明細書中、環A^2で表わされる「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」おける「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基等であり、さらに好ましくは無置換である。

[0163] 本明細書中、E^1として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいメチレン、置換基を有していてもよいエチレン基等であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいメチレン基等である、ここでの「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、メチル基等であり、より好ましくは、無置換である。

[0164] 本明細書中、E^{1a}で表わされる「置換基を有していてもよいメチレン基」の「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、メチル基等であり、より好ましくは、無置換である。

本明細書中、E^2として好ましくは、メチレン基である。

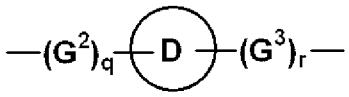
[0165] 本明細書中、環Dで表わされる「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」における「単環環状基」として好ましくは、C3～8の単環炭素環基等であり、より好ましくは、ベンゼン、シクロヘキサン等である。「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」における「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、前記Lとして例示した置換基等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」として好ましくは、例えば、カルボキシル基等が挙げられ、「Lとして例示した置換基」として好ましくは、例えば、脂肪族炭化水素基、カルボキシル基、水酸基等である。「置換基を有していてもよい二価の単環環状基」における「置換基」として、さらに好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、カルボキシル基、水酸基等であり、最も好ましくは、例えば、無置換である。

[0166] 本明細書中、環D^aで表わされる「置換基を有していてもよい二価のC3～8の単環炭素環基」における「C3～8の単環炭素環基」として好ましくは、例えば、ベンゼン、シクロヘキサン等である。ここでの「置換基を有していてもよい二価のC3～8の単環炭素環基」における「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、水酸基、カルボキシル基、水酸基等であり、より好ましくは無置換である。

[0167] 本明細書中、Gで表わされる－$(G^1)_p$－におけるG^1として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいメチレン基、置換基を有していてもよい窒素原子等であり、さらに好ましくは、置換基を有していてもよいメチレン基であり、pとして好ましくは、1～4の整数である。ここでの「置換基を有していてもよいメチレン基」における「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、オキソ基、水酸基等であり、さらに好ましくは無置換である。

[0168] 本明細書中、Gで表わされる

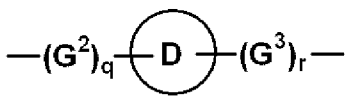
[化43]



におけるG^2およびG^3として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいメチレン基、置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子等であり、さらに好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいメチレン基、置換基を有していてもよい窒素原子である。ここで「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、前記Lとして例示した置換基等であり、さらに好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、オキソ基、－COO－脂肪族炭化水素基、水酸基等である。qとして好ましくは、0または1～2の整数であり、rとして好ましくは0または1～4の整数である。qとrの和として好ましくは1～4の整数である。

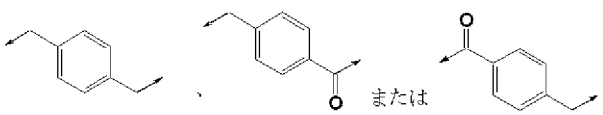
[0169] 本明細書中、Gで表わされる

[化44]



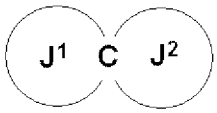
として好ましくは、

[化45]



（基中、左向きの矢印は環A^2と結合することを表わし、右向きの矢印は

[化46]

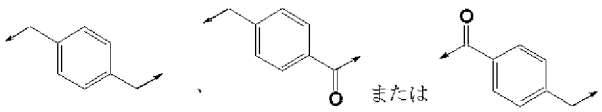


と結合することを表わす。)等である。

[0170] 本明細書中、Gとして好ましくは、－$(G^1)_p$－であり、さらに好ましくは、例えば、－(置換基を有していてもよいメチレン基)$_{pa}$－等であり、ここでの「置換基を有していてもよいメチレン基」における「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基等であり、さらに好ましくは無置換である。

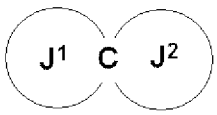
[0171] 本明細書中、G^aとして好ましくは、例えば、－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－$(CH_2)_4$－、－CH_2－C(O)－、－$(CH_2)_2$－C(O)－、－$(CH_2)_3$－C(O)－、－C(O)－CH_2－、－C(O)－$(CH_2)_2$－、－C(O)－$(CH_2)_3$－、

[化47]



(基中、左向きの矢印は環A^2と結合することを表わし、右向きの矢印は

[化48]



と結合することを表わす。)等であり、さらに好ましくは、例えば、－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－$(CH_2)_4$－等であり、最も好ましくは、－$(CH_2)_3$－である。

[0172] 本明細書中、paとして好ましくは、2～4の整数であり、さらに好ましくは3である。

本明細書中、qaとして好ましくは、1または2であり、raとして好ましくは1または2である。

[0173] 本明細書中、G^bで表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、オキソ基等であり、さらに好ましくは無置換である。

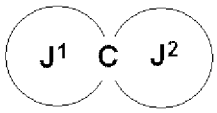
[0174] 本明細書中、R^{4a}およびR^{4b}として好ましくは、例えば、水素原子、脂肪族炭化水素基等であり、ここでの脂肪族炭化水素基として好ましくは、例えば、メチル、エチル、

プロピル、ブチル等である。

[0175] 本明細書中、R^{4c}およびR^{4d}として好ましくは、例えば、水素原子、脂肪族炭化水素基等であり、ここでの脂肪族炭化水素基として好ましくは、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等である。R^{4c}およびR^{4d}としてさらに好ましくは、水素原子である。

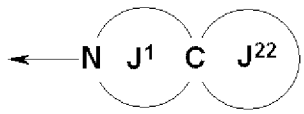
[0176] 本明細書中、

[化49]



として好ましくは、

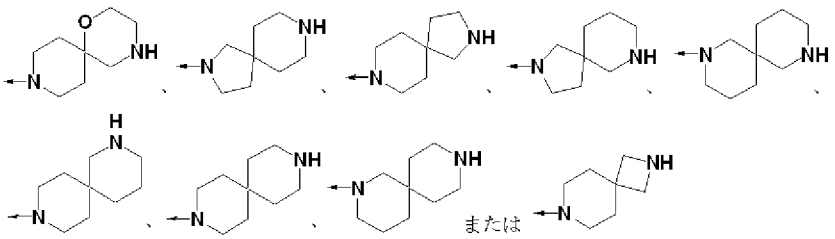
[化50]



（基中、左向きの矢印はGと結合することを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で表わされる基等であり、さらに好ましくは、

置換基を有していてもよい

[化51]

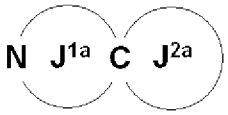


（基中、矢印はGと結合するものとし、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。）等である。ここでの「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、前記Lとして例示した置換基等である。ここでの「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」として好ましくは、例えば、カルボキシル基、－COO－脂肪族炭化水素基等であり、「Lとして例示した置換基」として好ましくは、例えば、脂肪族炭化水素基、カルボキシル基、水酸基等である。「置換基」として、よりに好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、環状基、

カルボキシル基、水酸基等であり、さらに好ましくは、例えば、脂肪族炭化水素基、環状基等であり、最も好ましくは、例えば、イソブチル、tert－ブチル、2，2－ジメチルプロピル、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等である。

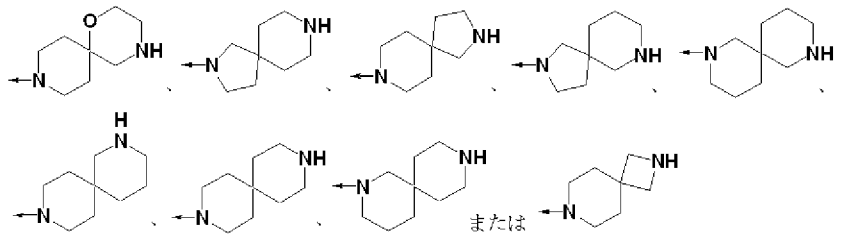
本明細書中、

[化52]



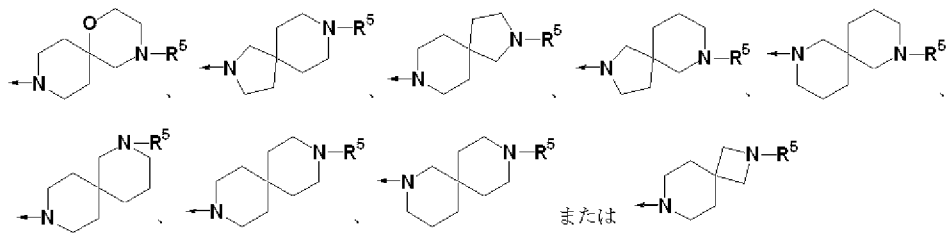
で表わされる置換基を有していてもよい

[化53]



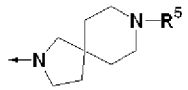
（基中、矢印はGと結合することを表わし、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。）として、好ましくは、例えば、

[化54]



（基中、矢印はGと結合することを表わし、R^5は置換基を表わす。）であり、さらに好ましくは、

[化55]



（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）である。ここで、R^5で表わされる「置換基」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

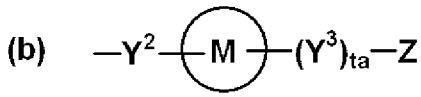
い環状基で置換された脂肪族炭化水素基、前記Lとして例示した置換基等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい環状基で置換した脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」、「環状基」は前記と同じ意味を表わし、(1)～(3)における「置換基」としては、例えば、前記Lとして例示した置換基等が挙げられる。

[0177] 本明細書中、R^5で表わされる「置換基」として好ましくは、例えば、前記Lとして例示した置換基等である。ここでの「Lとして例示した置換基」として好ましくは、例えば、脂肪族炭化水素基、環状基等であり、さらに好ましくは、例えば、イソブチル、tert－ブチル、2，2－ジメチルプロピル、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンである。

[0178] 本明細書中、R^3として好ましくは、例えば、水素原子、置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基によって置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基、保護されていてもよいカルボキシル基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基等が挙げられる。さらにR^3としては、

[化56]

(a) $-Y^1-Z$ 、または

(b) 

（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

も好ましい。

[0179] 本明細書中、Y^1で表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基等であり、より好ましくは無置換である。

[0180] 本明細書中、Y^2として好ましくは、置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基である。ここでの「C1～4の脂肪族炭化水素基」として好ましくは、例えば、メチル、エチル等である。ここでの「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、オキソ基、脂肪族炭化水素基等であり、さらに好ましくは、無置換である。

[0181] 本明細書中、環Mとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいナフタレン環、置換基を有していてもよいチオフェン環、置換基を有していてもよいフラン環等が挙げられ、さらに好ましくは、置換基を有していてもよいベンゼン環である。ここでの「置換基を有していてもよいベンゼン環」、「置換基を有していてもよいナフタレン環」、「置換基を有していてもよいチオフェン環」、および「置換基を有していてもよいフラン環」における「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、ハロゲン原子、－Ｏ－脂肪族炭化水素基等であり、さらに好ましくは、無置換、ハロゲン原子である。

[0182] 本明細書中、Y^3として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいメチレン基、置換基を有していてもよいエテニレン基、－Ｓ－、－Ｏ－等である。

[0183] 本明細書中、$-(Y^3)_{ta}-$として好ましくは、例えば、－Ｓ－（置換基を有していてもよい二価のＣ1～3の脂肪族炭化水素基）－、－Ｏ－（置換基を有していてもよい二価のＣ1～3の脂肪族炭化水素基）－、置換基を有していてもよい二価のＣ1～4の脂肪族炭化水素基等であり、さらに好ましくは、例えば、－Ｏ－（置換基を有していてもよい二価のＣ1～3の脂肪族炭化水素基）－、置換基を有していてもよい二価のＣ1～4の脂肪族炭化水素基等であり、最も好ましくは、置換基を有していてもよい二価のＣ1～4の脂肪族炭化水素基である。

[0184] 本明細書中、Ｚとして好ましくは、例えば、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水酸基等であり、さらに好ましくは、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。

[0185] 本明細書中、Y^{2a}で表わされる「置換基を有していてもよいＣ1～4の脂肪族炭化水素基」の「Ｃ1～4の脂肪族炭化水素基」としては、$-CH_2-$が好ましい。ここでの置換基として好ましくは、例えば、無置換、オキソ基等が挙げられ、さらに好ましくは無置換である。

[0186] 本明細書中、環M^aで表わされる「置換基を有していてもよい二価のＣ5～10の芳香族炭素環」の「Ｃ5～10の芳香族炭素環」として好ましくは、例えば、ベンゼン、ナフタレン環等であり、さらに好ましくは、ベンゼン環である。ここでの「置換基を有していてもよい二価のＣ5～10の芳香族炭素環」における「置換基」として好ましくは、例

えば、無置換、脂肪族炭化水素基、ハロゲン原子等であり、さらに好ましくは、無置換、ハロゲン原子である。

[0187] 本明細書中、環M^aとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいチオフェン環、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいナフタレン環等であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいベンゼン環である。「置換基を有していてもよいチオフェン環」、「置換基を有していてもよいベンゼン環」および「置換基を有していてもよいナフタレン環」における「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、ハロゲン原子等であり、さらに好ましくは、無置換、ハロゲン原子等であり、最も好ましくは無置換である。

[0188] 本明細書中、Y^{3a}で表わされる「置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基」における「C1～4の脂肪族炭化水素基」として好ましくは、例えば、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－CH＝CH－等であり、さらに好ましくは、例えば、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－である。ここでの「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、C3～8の飽和単環炭素環等であり、より好ましくは、例えば、無置換、メチル、エチル、シクロプロパン等であり、さらに好ましくは無置換である。

[0189] 本明細書中、Y^{3a}で表わされる「←O－(置換基を有していてもよい二価のC1～3の脂肪族炭化水素基)→」における「置換基を有していてもよい二価のC1～3の脂肪族炭化水素基」の「置換基」として好ましくは、例えば、無置換、脂肪族炭化水素基、C3～8の飽和単環炭素環等であり、より好ましくは、例えば、無置換、シクロプロパンである。

[0190] 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」としては、カルボキシル基、保護基によって保護されたカルボキシル基のどちらも好ましい。

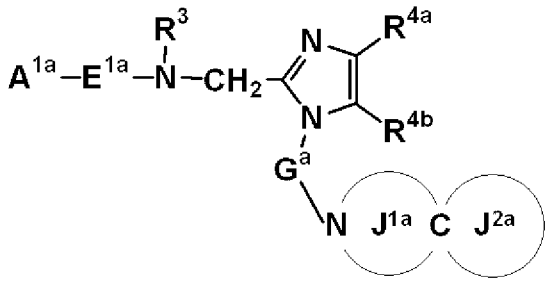
[0191] 本明細書中、Z^aで表わされる「保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基」における「保護基」として好ましくは、C1～4の脂肪族炭化水素基、置換されていてもよいモノ－またはジ－置換カルバモイル基で置換されたC1～4の脂肪族炭化水素基、－(二価のC1～4の脂肪族炭化水素基)－CO－環状基、1－{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル、ピバロイルオキシメチル基等である。ここで

の「C1～4の脂肪族炭化水素基」、「－(二価のC1～4の脂肪族炭化水素基)－CO－環状基」における「C1～4の脂肪族炭化水素基」とは、前記「C1～4の脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。「－(二価のC1～4の脂肪族炭化水素基)－CO－環状基」における「二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」とは、前記E^1で表わされる「置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」における「二価のC1～4の脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。「－(二価のC1～4の脂肪族炭化水素基)－CO－環状基」における「－CO－環状基」とは、前記Lにおける「－CO－環状基」と同じ意味を表わす。「－(二価のC1～4の脂肪族炭化水素基)－CO－環状基」として好ましくは、例えば、2－オキソ－2－ピロリジン－1－イルエチル、2－(モルホリン－4－イル)－エチル基である。「置換されていてもよいモノ－またはジ－置換カルバモイル基で置換されたC1～4の脂肪族炭化水素基」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」における「保護基」としての「置換されていてもよいモノ－またはジ－置換カルバモイル基で置換されたC1～4の脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。また、「置換されていてもよいモノ－またはジ－置換カルバモイル基で置換されたC1～4の脂肪族炭化水素基」として好ましくは、$－CH_2－C(O)－$(モノ－またはジ－C1～6アルキルアミノ基)等である。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」における「保護基」としてさらに好ましくは、例えば、C1～4の脂肪族炭化水素基、置換されていてもよいモノ－またはジ－置換カルバモイル基で置換されたC1～4の脂肪族炭化水素基等であり、最も好ましくは、例えば、C1～4の脂肪族炭化水素基、$－CH_2－C(O)－$(モノ－またはジ－C1～6アルキルアミノ基)(例えば、2－(ジエチルアミノ)－2－オキソエチル、2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル等)等である。

[0192] 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。

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)

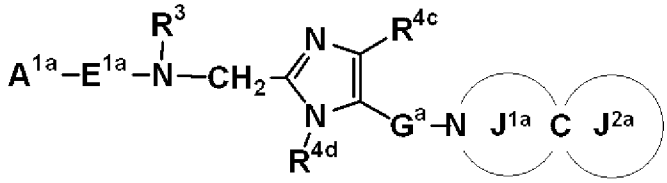
[化57]



(I-1)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、または一般式(I－2)

[化58]



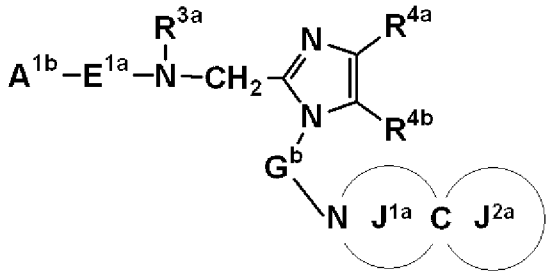
(I-2)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、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。

[0193] 本明細書中、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59]



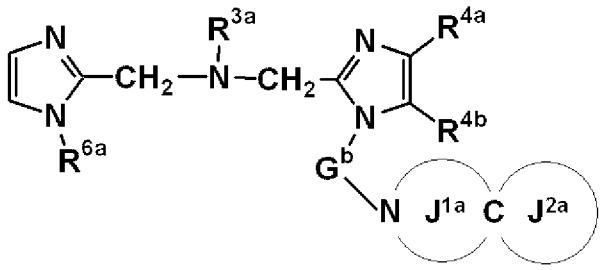
(I-1-1)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、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。

[0194] 本明細書中、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－1－1a)

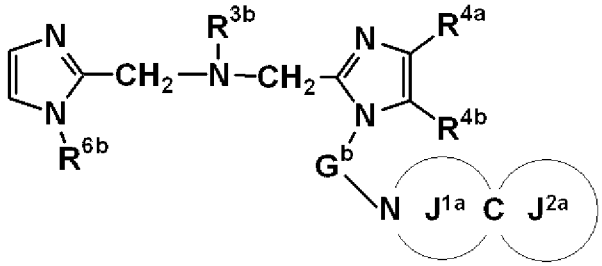
[化60]



(I-1-1a)

(式中、R^{6a}は水素原子または脂肪族炭化水素基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、または一般式(I－1－1b)

[化61]



(I-1-1b)

(式中、R^{3b}は脂肪族炭化水素基を表わし、R^{6b}は－$(CH_2)_{nA1}$－COOH、－$(CH_2)_{nA1}$－COO－脂肪族炭化水素基、－$(CH_2)_{nA1}$－(環状基)－COOH、－$(CH_2)_{nA1}$－(環状基)－COO－脂肪族炭化水素基を表わし、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、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。

[0195] 本明細書中、R^{3b}で表わされる「脂肪族炭化水素基」は、前記「脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0196] 本明細書中、R^{6b}で表わされる「－$(CH_2)_{nA1}$－COO－脂肪族炭化水素基」および「－$(CH_2)_{nA1}$－(環状基)－COO－脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0197] 本明細書中、R^{6b}で表わされる「－$(CH_2)_{nA1}$－COO－脂肪族炭化水素基」および「－$(CH_2)_{nA1}$－(環状基)－COO－脂肪族炭化水素基」における「－COO－脂肪族炭化水素基」とは、前記Lにおける「－COO－脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0198] 本明細書中、R^{6b}で表わされる「－$(CH_2)_{nA1}$－(環状基)－COOH」、「－$(CH_2)_{nA1}$－(環状基)－COO－脂肪族炭化水素基」における「環状基」とは、ベンゼン、チオフェン、またはフラン環を表わす。

[0199] 本発明化合物は、強力なCXCR4拮抗作用を有する上に、塩基性が軽減された化合物群である。特に、水酸基、スルホ基、またはカルボキシル基を含有する基を有する化合物群は塩基性が軽減されているし、また保護基によって保護された水酸基、保護基によって保護されたスルホ基、保護基によって保護されたカルボキシル基を含有する基を有する化合物群は、生体内の酵素や胃酸等によって変換されて塩基性が軽減された化合物群となり、リン脂質症等の副作用のリスクや、分布容積が小さい化合物群であり、安全性が高い化合物群である。

[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。

[0201] 本発明のさらに好ましい化合物としては、例えば、4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタン酸、エチル [4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセタート、[4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸、エチル [3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセタート、[3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸、2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)ア

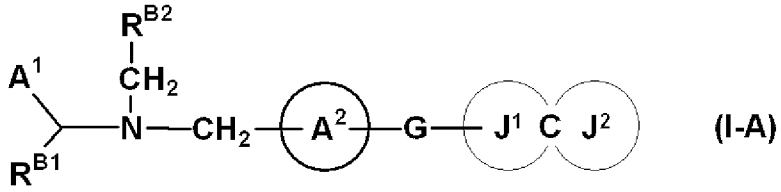
ミノ}ブタノアート、2－(ジエチルアミノ)－2－オキソエチル 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタノアート、その塩、そのN－オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

[0202] [本発明化合物の製造方法]

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、E^1がR^{B1}で置換されたメチレン基を表わし、E^2がメチレン基を表わし、R^3が$-CH_2-R^{B2}$を表わす化合物、すなわち一般式(I－A)

[化62]

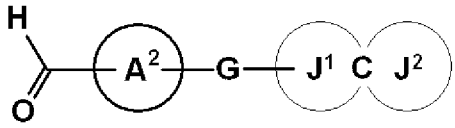


(I-A)

(基中、R^{B1}は水素原子、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、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、または前記Lとして例示した置換基を表わし、$R^{B2}-CH_2-$はR^3で表わされる置換基のうちR^3が結合する窒素原子とメチレン基で結合するものを表わし、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(2)

[化63]

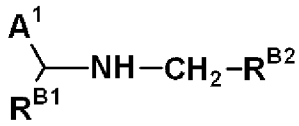


(2)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式(3)

[化64]

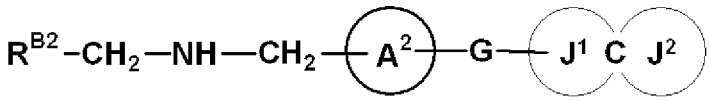


(3)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すか、一般式(4)

[化65]

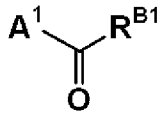


(4)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式(5)

[化66]

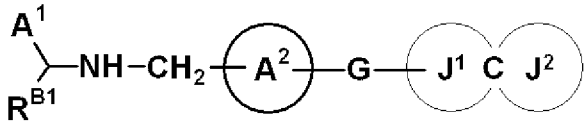


(5)

(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還元的アミノ化反応に付し、さらに所望により、保護基の脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すか、一般式(6)

[化67]

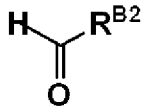


(6)

(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(7)

[化68]



(7)

(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。

[0204] この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸、メタノール、エタノールおよびこれらの混合物等)中、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等)の存在下、0～40℃の温度で行なうか、または溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム－炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、0～200℃の温度で行なわれる。

[0205] 保護基の脱保護反応は、以下の方法で行うことができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、アリル基、tert－ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基等が挙げられる。

[0206] 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1－エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2－テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TES)基、tert－ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、tert－ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p－メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2，2，2－トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

[0207] アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、t－ブトキシカル

ボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1－メチル－1－(4－ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9－フルオレニルメトキシカルボニル基、N, N－ジメチルアミノスルファモイル基、ベンジル(Bn)基、p－メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2－(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

[0208] メルカプト基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル(MOM)基、2－テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニルメチル基、アセチル(Ac)基が挙げられる。

[0209] カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

[0210] カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応、

(2)酸性条件下における脱保護反応、

(3)加水素分解による脱保護反応、

(4)シリル基の脱保護反応、

(5)金属を用いた脱保護反応、

(6)金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

[0211] これらの方法を具体的に説明すると、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0℃～溶媒の還流温度で行なわれる。

[0212] (2)酸性条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メ

タンスルホン酸、p－トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0℃～溶媒の還流温度で行なわれる。

[0213] （3）加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム－炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0℃～溶媒の還流温度で行なわれる。

[0214] （4）シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドまたはフッ化水素を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

[0215] （5）金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

[0216] （6）金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2－エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（2－エチルヘキサン酸ナトリウム、2－エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

[0217] また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

[0218] 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明の化合物を容易に製造することができる。

[0219] また、分子内に樹脂と結合している部分が存在し、その樹脂がポリスチレン樹脂の場合、以下の方法によって樹脂から本発明化合物を切断することができる。この樹脂からの切断反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、トルエン等)中、酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等)を用いて、0～100℃で反応させることにより行なわれる。

[0220] また、一般式(I－A)で示される化合物は、前記一般式(6)で示される化合物と一般式(8)

[化69]

$$X^1-CH_2-R^{B2} \quad (8)$$

(基中、X^1はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

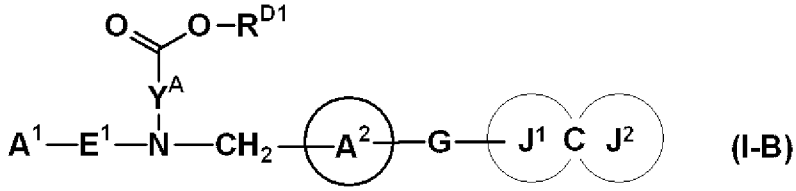
で示される化合物をアルキル化反応に付すことにより製造することができる。

[0221] 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。

[0222] 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。

[0223] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、R^3が$-Y^A-COOR^{D1}$で表される化合物、すなわち、一般式(I－B)

[化70]



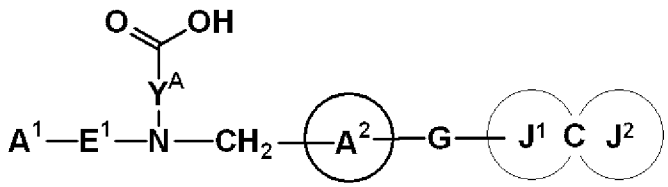
(I-B)

(基中、R^{D1}はカルボキシル基の保護基を表わし、Y^Aは、R^3で表わされる置換基のうち、その末端が保護基によって保護されたカルボキシル基で置換されうる基を表わし

、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(9)

[化71]



(9)

（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物と一般式(10)

[化72]

R^{D1}–OH (10)

（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エステル化反応に付し、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。

[0224] このエステル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。

[0225] 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℃～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、アルコールと有機溶媒(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、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。

[0226] (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、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アルコールと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

[0227] （3）縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N，N－ジメチルアニリン、N－メチルモルホリン、4－ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1，3－ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1－エチル－3－[3－（ジメチルアミノ）プロピル]カルボジイミド（EDC）、1，1’－カルボニルジイミダゾール（CDI）、O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、2－クロロ－1－メチルピリジニウムヨウ素、1－プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1－ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）または1－ヒドロキシ－7－アザベンゾトリアゾール（HOAt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

[0228] これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

[0229] また、一般式（I－B）で示される化合物は、前記一般式（9）で示される化合物と一般式（11）

[化73]

$$R^{D1}–X^{1} \quad (11)$$

（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。

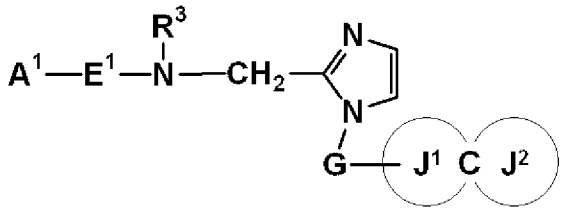
[0230] このアルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等）中、アルカリ（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルア

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。

[0231] 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。

[0232] 一般式（I）で示される本発明化合物のうち、環A^2がイミダゾール環を表わし、E^2がメチレン基を表わす化合物、すなわち一般式（I－D）

[化74]

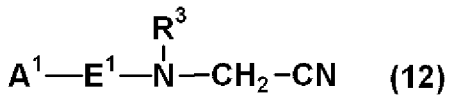


(I-D)

（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（12）

[化75]

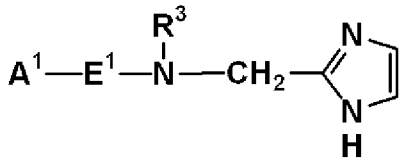


(12)

（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物とグリシナールのアセタール（[2，2－ビス（メチルオキシ）エチル]アミン、[2，2－ビス（エチルオキシ）エチル]アミン等）を用いて環形成反応に付し、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した後、得られた化合物（13）

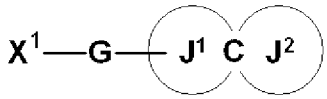
[化76]



(13)

と一般式（14）

[化77]



(14)

(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有機溶媒(メタノール、エタノール、N, N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピペリドン等)中、塩基(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等)の存在下、室温～150℃で反応させることにより製造することができる。

[0233] この環形成反応は公知であり、例えば、シンセシス(Synthesis), 2001, (10), 1546－1550に記載された方法を改良し、行うことができる。例えば、ニトリル化合物を有機溶媒(メタノール、エタノール等)中、塩基(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)の存在下、0～40℃で反応させ、さらにこの溶液を、グリシナールのアセタールと脱水剤(酢酸等)の存在下、40～150℃で反応させることにより行なわれる。また、保護基の脱保護反応または樹脂からの切断反応は前記と同じ方法によって行うことができる。

[0234] その他の出発原料または試薬として用いる一般式(2)～(8)、および一般式(10)～(14)で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations、第2版)(Richard C.Larock著、John Wiley & Sons Inc、1999)に記載された方法等を組み合わせて用いることにより容易に製造することができる。一般式(9)で示される化合物は前記に記載の方法で製造することができる。

[0235] 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。

[0236] 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。

[0237] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、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。

[0238] 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精製手段、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。

[0239] [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。塩基性を有する化合物は、分布容積が大きいが、本発明化合物は、分布容積も小さいことから、リン脂質症等の副作用のリスクが非常に低く、安全性が高いと考えられる。

[0240] [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。

[0241] 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)、肝炎、腎炎、乾癬、鼻炎、結膜炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、細菌感染に伴うショック、肺線維症、全身性応答症候群(SIRS)、急性肺障害、糖尿病等が挙げられる。

[0242] 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。

[0243] 感染症としては、レンサ球菌（A群β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、百日咳菌、緑膿菌、セラチア菌、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、野兎病、Q熱、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。

[0244] HIV感染およびそれに随伴する疾患としては、例えば、後天性免疫不症候群（AIDS）、カンジダ症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス網膜炎、カポジ肉腫、悪性リンパ腫、エイズ脳症、細菌性敗血症等が挙げられる。

[0245] 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。

[0246] 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。

[0247] 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。

[0248] 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。

[0249] 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。

[0250] 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。

[0251] 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優れているということは、公知の方法、例えば、「薬物バイオアベイラビリティ(評価と改善の科学)」、現代医療社、1998年7月6日発行に記載の方法等によっても容易に評価することができる。例えば、保護基によって保護された水酸基、保護基によって保護されたカルボキシル基、または保護基によって保護されたスルホ基を含有する本発明化合物は、溶解性、経口吸収性等において優れていること、さらにそれらの化合物が生体内の酵素や胃酸等で変換された本発明化合物、すなわち、水酸基、カルボキシル基、またはスルホ基を含有する本発明化合物は、血中半減期の長さ、消化管内安定性、バイオアベイラビリティ等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によっても容易に評価することができる。

[0252] (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

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

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で本発明化合物を評価できる。

[0253] (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

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

ゾウ(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HEK293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

カサハラ(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))およびナリタ(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。

(iv)本発明化合物の血圧および心拍数に対する作用の評価

ラットをウレタンにより麻酔する(1.2g／kg皮下投与)。頚部正中切開後、血圧測定用のカテーテルを右総頚動脈に挿入する。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デューサーに連結し、ひずみ圧用アンプ(AP－641G(日本光電))を介して熱書ペンレコーダーに血圧波形を記録する。この際、心拍数は、上記ひずみ圧用アンプから得られた血圧波形をトリガーとする瞬時心拍計(AT－601G(日本光電))を介した値を熱書ペンレコーダーに記録する。被験化合物は10%ウェルソルブ(セレステ社)に溶解し、0.1および0.3、1、3、10mg／mLの濃度になるように調製する。これを1mL／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い、血圧低下作用および心拍数増加率を評価する。

[0254] 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。

[0255] 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て、併用剤として投与してもよい。

[0256] また、併用する他の薬剤の(1)予防および／または治療効果の補完および／または増強、(2)動態・吸収改善、投与量の低減、および／または(3)副作用の低減のために本発明化合物を組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

[0257] 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いてもよい。

[0258] 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。

[0259] 本発明化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

[0260] 他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

[0261] 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。

[0262] 本発明化合物と組み合わせて用いられる他のHIV感染および後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、ケモカイン(例えば、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR4等)拮抗薬、CD4拮抗薬、HIV(例えば、HIV－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。

[0263] 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)、ザルシタビン(商品名:ハイビッド)、スタブジン(商品名:ゼリット)、ラミブジン(商品名:エピビル)、アバカビル(商品名:ザイアジェン)、アデフォビル、ジピボキシル、エントリシタビン(商品名:コビラシル)、テノフォビル(商品名:ビリヤド)、コンビビル、トリジビル、トルバタ、エプジコム等、(2)非核酸系逆転写酵素阻害薬のネビラピン(商品名:ビラミューン)、デラビルジン(商品名:レスクリプター)、エファビレンツ(商品名:サスティバ、ストックリン)、カプラヴィリン(AG1549)等が挙げられる。

[0264] プロテアーゼ阻害薬としては、例えば、インジナビル(商品名:クリキシバン)、リトナビル(商品名:ノービア)、ネルフィナビル(商品名:ビラセプト)、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。

[0265] 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。

[0266] 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－1α、MIP－1β、RANTES、SDF－1α、SDF－1β、MCP－1、MCP－2、MCP－4、エオタキシン(Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

[0267] 内因性リガンドの誘導体としては、例えば、AOP－RANTES、Met－SDF－1α、Met－SDF－1β等が挙げられる。

[0268] 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。

[0269] 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 (200

0)に記載された化合物等が挙げられる。

[0270] CCR3拮抗薬としては、例えば、DE19837386号明細書、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。

[0271] CCR4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。

[0272] CCR5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、特開2000-309598号公報、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。

[0273] CD4拮抗薬としては、例えば、カードラン硫酸、TNX－355、BT－061、CD4拮抗薬802－2、4162W94、PP－0102、抗CD4抗体、AD－519、TRX－1、CD4－IgG等が挙げられる。

[0274] CXCR3拮抗薬としては、例えば、国際公開第01/16114号パンフレット、国際公開第02/083143号パンフレット、国際公開第02/085862号パンフレット、米国特許6469002号明細書および国際公開第03/101970号パンフレットに記載された化合物等が挙げられる。

[0275] CXCR4拮抗薬としては、例えば、AMD－3100、AMD－070、T－22、KRH－1120、KRH－1636、KRH－2731、CS－3955、国際公開第00/66112号パンフレット、国際公開第2003/055876号パンフレット、国際公開第2004/024697号パンフレット、国際公開第2004/052862号パンフレット、国際公開第2006/022454号パンフレット、国際公開第2006/023400号パンフレット、国際公開第2006/020415号パンフレット、国際公開第2006/020891号パンフレット、国際公開第2006/036816号パンフレット、米国特許公開2006/069122号明細書、国際公開第2006/034001号パンフレット、国際公開第2006/028896号パンフレット、国際公開第2006/048862号パンフレット、国際公開第2006/074426号パンフレット、米国特許公開2006/160860号明細書、国際公開第2006/076131号パンフレット、国際公開第2006/026703号パンフレット、特開2006-188445号公報、国際公開第2006/090853号パンフレット、国際公開第2006/096

444号パンフレット、米国特許公開2006/281712号明細書、国際公開第2007/008539号パンフレット、米国特許公開2006/0293324号明細書、国際公開第2006/117011号パンフレット、国際公開第2007/022385号パンフレット、または国際公開第2007/027999号パンフレットに記載された化合物等が挙げられる。

[0276] フュージョン阻害薬としては、例えば、T－20((商品名)pentafuside、Enfuvirtide、Fuseon)、T－1249等が挙げられる。

[0277] 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。

[0278] 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。

[0279] 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－ISS、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。

[0280] 代表的な逆転写酵素阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

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

ジダノシン:25～200mg錠剤、1回125～200mg、1日2回;

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

スタブジン:15～40mgカプセル、1回30～40mg、1日2回;

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;

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;

アンプレナビル:50～150mg錠剤、1回1,200mg、1日2回。

[0281] 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、Th2サイトカイン阻害薬)、ステロイド薬、気管支拡張薬(キサンチン誘導体、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬)、ワクチン療法薬、金製剤、漢方薬、塩基性非ステロイド抗炎症薬、5－リポキシゲナーゼ阻害薬、5－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗薬、ロイコトリエン合成阻害薬、プロスタグランジン類、カンナビノイド－2受容体刺激薬、鎮咳薬、去痰薬等が挙げられる。

[0282] 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、dl－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。

[0283] 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。

[0284] ヒスタミン拮抗薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、オキ

サトミド、メキタジン、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、エバスチン、塩酸セチリジン、塩酸オロパタジン、ロラタジン、フェキソフェナジン等が挙げられる。

[0285] トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

[0286] 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。

[0287] 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。

[0288] ステロイド薬としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、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、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プタネート、メチルプレドニゾロンナトリ

ウムスクシネート等が挙げられる。

[0289] キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキソフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、コリンテオフィリン等が挙げられる。

[0290] 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、dl－塩酸メチルエフェドリン、塩酸メトキシフェナミン、硫酸イソプロテレノール、塩酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソプレナリン、塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、臭化水素酸フェノテロール、フマル酸フォルモテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、キシナホ酸サルメテロール、R, R－フォルモテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR－C68397、レボサルブタモール、KUR－1246、KUL－7211、AR－C89855、S－1319等が挙げられる。

[0291] 副交感神経遮断薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK－112166)等が挙げられる。

[0292] ワクチン療法薬としては、例えば、パスパート、アストレメジン、ブロンカスマ・ベルナ、CS－560等が挙げられる。

[0293] 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。

[0294] 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。

[0295] 5－リポキシゲナーゼ阻害薬としては、例えば、ザイリュートン、ドセベノン、ピリプロスト、SCH－40120、WY－50295、E－6700、ML－3000、TMK－688、ZD－2138、メシル酸ダルブフェロン、R－68151、E－6080、DuP－654、SC－45662、CV－6504、NE－11740、CMI－977、NC－2000、E－3040、PD－136095、CMI－392、TZI－41078、Orf－20485、IDB－18024、BF－389、A－78773、TA－270、FLM－5011、CGS－23885、A－79175、ETH－615等が挙げられる。

[0296] 5－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗薬としては、例えば、MK－591、MK

－886等が挙げられる。

[0297] ロイコトリエン合成阻害薬としては、例えば、オーラノフィン、マレイン酸プログルメタシン、L－674636、A－81834、UPA－780、A－93178、MK－886、REV－5901A、SCH－40120、MK－591、Bay－x－1005、Bay－y－1015、DTI－0026、アムレキサノックス、E－6700等が挙げられる。

[0298] プロスタグランジン類（以下、PGと略記することがある。）としては、例えば、PG受容体作動薬、PG受容体拮抗薬等が挙げられる。

[0299] 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。

[0300] 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、クエン酸ペンチルオキシベリン、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、塩酸エプラジノン、シャゼンソウエキス等が挙げられる。

[0301] 去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、塩酸ブロムヘキシン、桜皮エキス、カルボシステイン、フドステイン、塩酸アンブロキソール、塩酸アンブロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L－エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

[0302] 本発明化合物のアトピー性皮膚炎（蕁麻疹等）に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、カンナビノイド－2受容体刺激薬等が挙げられる。

[0303] 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β2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、β2作動薬、ステロイド薬、メディエーター遊離抑制薬、好酸球化学遊走抑制薬、マクロライド系抗生物質、免疫抑制薬、減感作療法(アレルゲン)注射剤等が挙げられる。

[0304] 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。

[0305] 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。

[0306] 吸入β2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。

[0307] 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。

[0308] 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。

[0309] 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。

[0310] 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。

[0311] トロンボキ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。

[0312] ロイコトリエン拮抗薬としては、例えば、プランルカスト、モンテルカスト、ザフィルルカスト、ザイリュートン等が挙げられる。

[0313] 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。

[0314] 免疫抑制薬としては、例えば、タクロリムス(FK506)、シクロスポリン、シロリムス(ラパマイシン)、コルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェノレートモフェチル、FTY-720、シクロフォスファミド等が挙げられる。

[0315] 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。

[0316] 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（NSAID）、ステロイド薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、カンナビノイド－2受容体刺激薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（遅効性抗リウマチ薬）、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞阻害薬、TNFα阻害薬、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL－6阻害薬、インターフェロンγ作動薬、IL－1阻害薬等が挙げられる。

[0317] 本発明化合物の乾癬に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、ビタミンD誘導体等が挙げられる。

[0318] 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、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサンA_2受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド薬、αアドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、プロスタグランジン類、一酸化窒素合成酵素阻害薬、β_2アドレナリン受容体刺激薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、カンナビノイド－2受容体刺激薬等が挙げられる。

[0319] 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。

[0320] 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。

[0321] 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、LTB4拮抗薬、局所麻酔薬、免疫抑制薬、防御因子増強薬、MMP阻害薬、ミトコンドリアルベンゾジアゼピン受容体拮抗薬等が挙げられる。

[0322] 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（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）、ビグアナイド系薬（例えば、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォルミン等）、α－グルコシダーゼ阻害薬（例えば、アカルボース、ボグリボース等）、速効型インスリン分泌促進薬（例えば、ナテグリニド、レパグリニド等）、インスリン薬、PPAR作動薬（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）、PPARアゴニスト作用を有しないインスリン感受性増強薬（例えば、ONO－5816、YM－440等）、β3アドレナリン受容体作動薬（例えば、AJ9677、L750355、CP331648等）、アルドース還元酵素阻害薬（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）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬等が挙げられる。

[0323] 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、テガフール、シタラビン、アザセリン等）、抗生物質（例えば、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ペプロマイシン、塩酸ドキソルビシン、アクラルビシン、ダウノルビシン、アクチノマイシンD等）、有糸分裂阻害薬、白金錯体（例えば、シスプラチン）、植物由来抗悪性腫瘍薬（例えば、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン等）、抗腫瘍性ホルモン（例えば、メチルテストステロン、プロピオンサンテストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン等）、免疫賦活薬（例えば、ピシバニール、クレスチン等）、インターフェロン（例えば、IFNα、IFNα－2a、IFNα－2b、IFNβ、IF

Nγ－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。

[0324] 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、免疫抑制薬等が挙げられる。免疫抑制薬としては、例えば、タクロリムス（FK506）、シクロスポリン、シロリムス（ラパマイシン）、コルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェノレートモフェチル、FTY-720、シクロフォスファミド等が挙げられる。

[0325] 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。

[0326] 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。

[0327] 本発明化合物の動脈硬化に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、HMG－CoA還元酵素阻害薬、フィブラート系薬、プロブコール製剤、陰イオン交換樹脂、EPA製剤、ニコチン酸製剤、MTP阻害薬、その他の抗高コレステロール薬、EDG－2拮抗薬等が挙げられる。

[0328] 本発明化合物を再生医療に用いる際のその効果の補完および／または増強を目的とした他の薬剤としては、サイトカイン類や各種増殖因子、例えば、各種CSF（例えば、G－CSF、GM－CSF等）、各種インターロイキン（例えば、IL－3、6、7、11、12等）、EPO、TPO、SCF、FLT3リガンド、MIP－1α等が挙げられる。

[0329] 本発明化合物の網膜症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、血管新生阻害薬（例えば、ベバシツマ

ブ（bevacizumab）、ペガプタニブ（pegaptanib）、SU－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。

[0330] 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。

[0331] 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。

[0332] 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、1ngから5000mg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、0.1ngから500mg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。

[0333] 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。

[0334] 本発明化合物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、吸入剤等として用いられる。

[0335] 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。

[0336] 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。

[0337] 経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、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、緩衝剤等を含有していてもよい。

[0338] 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。

[0339] 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、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、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。

[0340] ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは

通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、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。

[0341] 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融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。

[0342] 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融させ、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。

[0343] 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融させ、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。

[0344] 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。

[0345] 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。

[0346] 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、硝子体内への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

[0347] 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。

[0348] 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。

[0349] 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)等等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。

[0350] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

[0351] これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

[0352] 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。

[0353] 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。

[0354] 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。

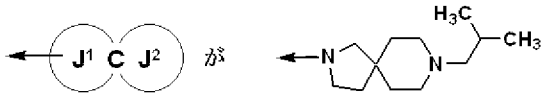
[0355] 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤、および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[0356] 本発明化合物の命名について以下に示す。

[0357] 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バッチ(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)においてA[1]がイミダゾール環であり、環A[2]がイミダゾール環であり、E[1]がメチレン基であり、E[2]がメチレン基であり、Gが－CH_2－CO－(基中、左側に環A[2]が結合するものとする。)であり、R[3]がメチル基であり、

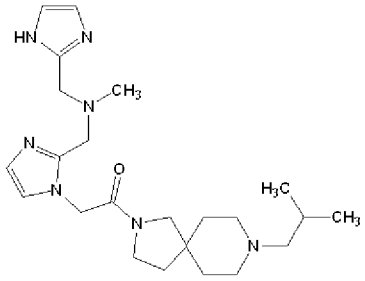
[化78]



(基中、左向きの矢印はGと結合することを表わす。)

である化合物、すなわち、

[化79]



で示される化合物は、1－(1H－イミダゾール－2－イル)－N－({1－[2－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)－2－オキソエチル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)－N－メチルメタンアミンと命名された。

発明の効果

[0358] 本発明化合物は、CXCR4拮抗作用を有することから、CXCR4が関与する疾患、すなわちCXCR4介在性疾患の予防および／または治療剤として有用である。

[0359] 本発明化合物は、副作用(例えば、リン脂質症)のリスクが低く、さらに分布容積も小さいため、副作用のリスクが極めて効果的に軽減されている。また、それらの化合物をプロドラッグ化した本発明化合物は、経口吸収性が改善され、かつ生体内の酵素や胃酸等により目的とする化合物へと確実に変換されるものである。

発明を実施するための最良の形態

[0360] 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。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用

した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRは、300MHzの^{1}HNMR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。

[0361] 実施例1:エチル (2－ホルミル－1H－イミダゾール－1－イル)アセタート

1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド(2.0 g)のN－メチルピロリドン(25 mL)溶液に炭酸カリウム(2.9 g)とエチル クロロアセタート(6.7 mL)を加えた。この溶液を室温で6時間撹拌した。反応液に水(50 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、有機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(n－ヘキサン:酢酸エチル＝60:40→0:100)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(2.9 g)を得た。

TLC:Rf 0.54(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.30(t, J=7.2 Hz, 3H), 4.25(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)。

[0362] 実施例2:N, N－ジメチル－2－[(メチルアミノ)メチル]－1H－イミダゾール－1－スルホンアミド

2－ホルミル－N, N－ジメチル－1H－イミダゾール－1－スルホンアミド(1.0 g)とメチルアミン塩酸塩(665 mg)の1%酢酸－ジクロロメタン溶液(16 mL)にトリエチルアミン(1.4 mL)、ナトリウム三アセトキシボロヒドリド(1.3 g)を加えた。反応液を室温で5時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 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、有機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(酢酸エチル:メタノール＝1:0→7:3)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(500 mg)を得た。

TLC:Rf 0.42(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 2.44(s, 3H), 2.90(s, 6H), 4.02(s, 2H), 6.99(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.24(d, J=1.2 Hz, 1H)。

[0363] 実施例3:エチル (2－{[({1－[(ジメチルアミノ)スルホニル]－1H－イミダゾール

－2－イル}メチル)(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1で合成した化合物(1.0 g)と実施例2で合成した化合物(370 mg)の1%酢酸－N, N－ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液にナトリウム三アセトキシボロヒドリド(539 mg)を加えた。反応液を室温で3時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)を加えた。水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて飽和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有機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(n－ヘキサン:酢酸エチル＝4:1→0:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(554 mg)を得た。

TLC:Rf 0.26(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.26(m, 3H), 2.27(s, 3H), 2.84(s, 6H), 3.79(s, 2H), 3.81(s, 2H), 4.15(m, 2H), 5.01(s, 2H), 6.87(d, J=1.5 Hz, 1H), 6.95(d, J= 1.5 Hz, 1H), 6.99(m, 1H), 7.24(m, 1H)。

[0364] 実施例4:(2－{[({1－[(ジメチルアミノ)スルホニル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)酢酸

実施例3で合成した化合物(550 mg)のメタノール(3 mL)溶液に2N－水酸化ナトリウム水溶液(1.5 mL)を加え、反応液を室温で1時間撹拌した。反応液に2N－塩酸(1.5 mL)を加えた。反応液を減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶解し不溶物をろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(522 mg)を得た。

TLC:Rf 0.01(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CD_3OD):δ 2.36(s, 3H), 2.91(s, 6H), 4.04(s, 2H), 4.05(s, 2H), 4.86(s, 2H), 7.08(d, J=2.1 Hz, 1H), 7.38(d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.42(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.47(d, J=1.5 Hz, 1H)。

[0365] 実施例4(1):4－[(2－{[({1－[(ジメチルアミノ)スルホニル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)メチル]安息香酸

実施例1において、エチル クロロアセートの代わりに4－メトキシカルボニル－ベ

ンジルブロミドを用いて実施例1→実施例3→実施例4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。

TLC:Rf 0.1(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR(CD_3OD):δ -2.21(s, 3H), 2.88(s, 6H), 3.73(s, 2H), 3.86(s, 2H), 5.41(s, 2H), 6.98(t, J=1.8Hz, 1H), 7.03(d, J=1.8Hz, 1H), 7.15(d, J=8.4Hz, 2H), 7.17(t, J=1.8Hz, 1H), 7.45(d, J=1.8Hz, 1H), 7.94(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0366] 実施例5:tert-ブチル 2-[(2-{[({1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)アセチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート

実施例4で合成した化合物(522 mg)とtert-ブチル 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート(346 mg)の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(0.38 mL)と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)(674 mg)を加えた。反応液を室温で1時間撹拌した。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、有機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(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1→0:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(656 mg)を得た。

TLC:Rf 0.13(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.46(s, 9H), 1.54(m, 4H), 1.78(t, J= 7.2 Hz, 1H), 1.89(t, J=7.2 Hz, 1H), 2.24(s, 3H), 2.86(s, 6H), 3.37(m, 5H), 3.59(m, 3H), 3.73(s, 2H), 3.80(s, 2H), 4.96(s, 2H), 6.88(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.95(m, 1H), 7.23(m, 1H)。

[0367] 実施例6:1-{1-[2-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)-2-オキソエチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N-メチルメタンアミン

実施例5で合成した化合物(656 mg)の2N-塩酸(5 mL)溶液を80℃で2時間撹拌した。室温に冷却後、反応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(NHシリカ、ジクロロメタン:メタノール=10:1→5:1)で精製し、以下の物性値を有

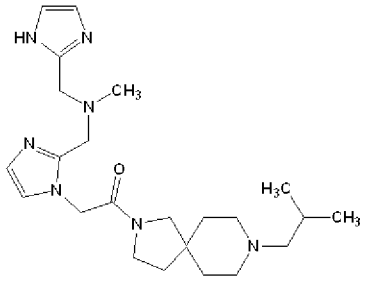
する標題化合物(404 mg)を得た。

TLC:Rf 0.18(メタノール:28%アンモニア水=10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.52(m, 4H), 1.79(t, J= 6.9 Hz, 1H), 1.90(t, J=6.9 Hz, 1H), 2.28(s, 3H), 2.81(m, 4H), 3.30(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.43(m, 1H), 3.48(s, 2H), 3.57(m, 3H), 4.75(m, 2H), 6.98(m, 3H), 7.04(m, 1H)。

[0368] 実施例7:1−(1H−イミダゾール−2−イル)−N−({1−[2−(8−イソブチル−2,8−ジアザスピロ[4.5]デカ−2−イル)−2−オキソエチル]−1H−イミダゾール−2−イル}メチル)−N−メチルメタンアミン

[化80]



実施例6で合成した化合物(80 mg)と2−メチルプロパナール(39 μL)を用いて、実施例3と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(78 mg)を得た。

TLC:Rf 0.53(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.85-0.92(m, 6H), 1.50-1.95(m, 7H), 2.04-2.10(m, 2H), 2.14-2.50(m, 4H), 2.28(s, 3H), 3.25-3.61(m, 8H), 4.74(s, 2H), 6.92-7.05(m, 4H)。

[0369] 実施例7(1)～実施例7(6):

実施例3において、実施例1で合成した化合物の代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例7において、2−メチルプロパナールの代わりに相当するカルボニル化合物を用いて、実施例3→実施例4→実施例5→実施例6→実施例7と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0370] 実施例7(1):1−{1−[2−(8−シクロヘキシル−2,8−ジアザスピロ[4.5]デカ−2−イル)−2−オキソエチル]−1H−イミダゾール−2−イル}−N−(1H−イミダゾール−2−イルメチル)−N−メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.45(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 1.00-1.34(m, 6H), 1.50-1.94(m, 10H), 2.28(s, 3H), 2.21-2.68(m, 5H), 3.23-3.60(m, 8H), 4.70-4.77(m, 2H), 6.93-7.05(m, 4H)。

[0371] 実施例7(2):1－(1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)－N－({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)－3－オキソプロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.29(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.85-0.95(m, 6H), 1.50-1.90(m, 7H), 2.06(d, J=7.2 Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 2.18-2.50(m, 4H), 2.76-2.85(m, 2H), 3.21(s, 1H), 3.38(s, 1H), 3.46(t, J=7.2 Hz, 1H), 3.59(t, J=7.2 Hz, 1H), 3.70-3.75(m, 2H), 3.80-3.85(m, 2H), 4.38-4.46(m, 2H), 6.96-7.05(m, 2H), 7.18-7.26(m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.73(m, 1H)。

[0372] 実施例7(3):1－(1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)－N－[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]－3－オキソプロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.29(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.89(t, J=7.2 Hz, 6H), 1.20-1.85(m, 10H), 2.15(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.34-2.58(m, 4H), 2.81(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.20(s, 1H), 3.38(s, 1H), 3.45(t, J=7.2 Hz, 1H), 3.58(t, J=7.2 Hz, 1H), 3.70-3.74(m, 2H), 3.80-3.85(m, 2H), 4.38-4.46(m, 2H), 6.97-7.04(m, 2H), 7.18-7.25(m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.73(m, 1H)。

[0373] 実施例7(4):1－(1H－イミダゾール－2－イル)－N－({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)－3－オキソプロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.30(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88-0.92(m, 6H), 1.50-1.84(m, 7H), 2.03-2.10(m, 2H), 2.16-2.30(m, 5H), 2.35-2.51(m, 2H), 2.78(t, J=7.2Hz, 2H), 3.17(s, 1H), 3.33(s, 1H), 3.42(t, J=7.2Hz, 1H), 3.53(t, J=7.2Hz, 1H), 3.58-3.63(m, 4H), 4.36(t, J=7.2Hz, 2H), 6.96-7.10(m, 4H)。

[0374] 実施例7(5):1－(1H－イミダゾール－2－イル)－N－({1－[4－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)－4－オキソブチル]－1H－イミダゾ

ール－2－イル}メチル)－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.30(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88-0.92(m, 6H), 1.50-1.85(m, 7H), 2.02-2.10(m, 2H), 2.12-2.50(m, 11H), 3.17(s, 1H), 3.32(s, 1H), 3.41(t, J=7.2Hz, 1H), 3.46-3.62(m, 5H), 4.10(t, J=7.2Hz, 2H), 6.92(m, 1H), 6.95-7.08(m, 3H)。

[0375] 実施例7(6):1－(1H－イミダゾール－2－イル)－N－[(1－{4－[(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)カルボニル]ベンジル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.35(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR(DMSO－D_6):δ 0.81(dd, J=13.8, 6.6Hz, 6H), 1.34-1.59(m, 4H), 1.59-1.82(m, 3H), 1.84-1.98(m, 2H), 1.98-2.17(m, 4H), 2.16-2.44(m, 3H), 3.17(s, 2H), 3.34-3.58(m, 6H), 5.17-5.31(m, 2H), 6.67-7.14(m, 5H), 7.15-7.24(m, 1H), 7.34-7.51(m, 2H), 11.59-12.20(m, 1H)。

[0376] 実施例8:1－[3－(5, 5－ジメチル－1, 3－ジオキサン－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド

1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド(1.0 g)と2－(3－ブロモプロピル)－5, 5－ジメチル－1, 3－ジオキサン(5.8 mL)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(2.53 g)を得た。

TLC:Rf 0.56(酢酸エチル);

NMR($CDCl_3$):δ 0.72(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.68(m, 4H), 1.92(m, 2H), 3.41(m, 2H), 3.58(m, 2H), 4.42(m, 3H), 7.17(d, J=0.9 Hz, 1H), 7.26(d, J=0.9 Hz, 1H), 9.80(s, 1H)。

[0377] 実施例9:2－{[({1－[3－(5, 5－ジメチル－1, 3－ジオキサン－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－N, N－ジメチル－1H－イミダゾール－1－スルホンアミド

実施例2で合成した化合物(500 mg)と実施例8で合成した化合物(867 mg)を用いて実施例3と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(924 mg)を得た。

TLC:Rf 0.43(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.71(s, 3H), 1.17(s, 3H), 1.62(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.85(s, 6H), 3.39(m, 2H), 3.58(m, 2H), 3.76(s, 2H), 3.85(s, 2H), 4.01(t, J=7.5 Hz, 1H), 4.40(t, J=5.4 Hz, 1H), 6.87(d, J=1.8 Hz, 1H), 6.91(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.01(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.23(d, J=1.8 Hz, 1H)。

[0378] 実施例10:4－(2－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)ブタナール

実施例9で合成した化合物(300 mg)のアセトン／水(1.5 mL/1.5 mL)溶液にp－トルエンスルホン酸一水和物(34 mg)を加えた。反応液を4時間還流下撹拌した。反応液を室温に冷却後水(20 mL)を加えた。水層を酢酸エチルで2回抽出した。水層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。ジクロロメタン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した後、有機溶媒を減圧下濃縮した。残渣を精製することなく以下の物性値を有する標題化合物(30 mg)を得た。

TLC:Rf 0.11(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 2.14(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.52(t, J=6.6 Hz, 2H), 4.06(m, 2H), 5.52(m, 4H), 6.94(s, 1H), 7.04(m, 3H), 9.76(s, 1H)。

[0379] 実施例11:tert－ブチル 2－[4－(2－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)ブチル]－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカン－8－カルボキシラート

実施例10で合成した化合物(250 mg)とtert－ブチル 2,8－ジアザスピロ[4.5]デカン－8－カルボキシラート(230 mg)を用いて実施例3と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(183 mg)を得た。

TLC:Rf 0.35(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.45(s, 9H), 1.53(m, 4H), 1.63(t, J=6.6 Hz, 2H), 1.80(m, 4H), 2.37(m, 5H), 2.55(m, 2H), 3.31(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.51(m, 4H), 4.00(t, J=7.2 Hz, 2H), 6.94(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.03(m, 3H)。

[0380] 実施例12:1－{1－[4－(2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)ブチル]－1H

－イミダゾール－2－イル}－N－(1H－イミダゾール－2－イルメチル)－N－メチルメタンアミン

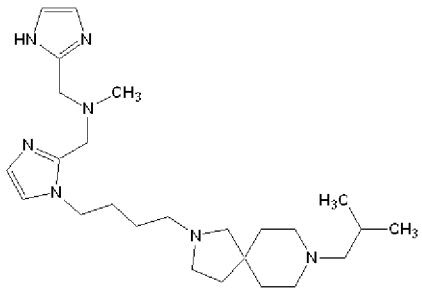
実施例11で合成した化合物(183 mg)のメタノール(1 mL)溶液に4N－塩化水素:1,4－ジオキサン(1 mL)を加えた。反応液を室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(NHシリカ、酢酸エチル:メタノール=10:1→5:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(150 mg)を得た。

TLC:Rf 0.02(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.50(m, 4H), 1.60(m, 2H), 1.84(m, 4H), 2.36(m, 5H), 2.42(m, 2H), 2.56(t, J=6.9 Hz, 2H), 2.78(t, J=5.4 Hz, 4H), 3.52(m, 4H), 3.99(t, J=7.5 Hz, 2H), 6.93(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.02(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.04(s, 2H)。

[0381] 実施例13:1－(1H－イミダゾール－2－イル)－N－({1－[4－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)ブチル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)－N－メチルメタンアミン

[化81]



実施例12で合成した化合物(75 mg)と2－メチルプロパナール(36 μL)を用いて実施例3と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物(66 mg)を得た。

TLC:Rf 0.60(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6 Hz, 6H), 1.46-1.90(m, 11H), 2.03(d, J=7.2 Hz, 2H), 2.20-2.46(m, 11H), 2.52(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.52(s, 2H), 3.99(t, J=7.2 Hz, 2H), 6.93(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.01(d, J=1.5 Hz, 1H), 6.98-7.10(m, 2H)。

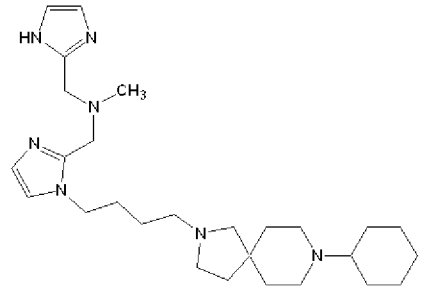
[0382] 実施例13(1)～実施例13(7):

実施例9において、実施例2で合成した化合物の代わりに相当するアルデヒド化合物を、実施例8で合成した化合物の代わりに相当するアミン化合物を用い、さらに実

施例13において、2－メチルプロパナールの代わりに相当するカルボニル化合物を用いて、実施例9→実施例10→実施例11→実施例12→実施例13と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0383] 実施例13(1):1－{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)ブチル]－1H－イミダゾール－2－イル}－N－(1H－イミダゾール－2－イルメチル)－N－メチルメタンアミン

[化82]



TLC:Rf 0.58(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.00-1.32(m, 6H), 1.46-1.68(m, 10H), 1.70-1.92(m, 4H), 2.18-2.55(m, 14H), 3.51(s, 2H), 3.52(s, 2H), 4.00(t, J=7.2 Hz, 2H), 6.93(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.01(d, J=1.5 Hz, 1H), 6.98-7.10(m, 2H)。

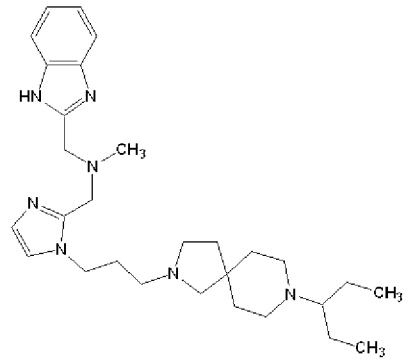
[0384] 実施例13(2):1－(1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)－N－({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.26(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.86(d, J=6.6 Hz, 6H), 1.45-1.82(m, 7H), 1.93-2.04(m, 4H), 2.20-2.32(m, 4H), 2.40-2.50(m, 7H), 2.66(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 3.78(s, 2H), 4.00(t, J=7.2 Hz, 2H), 6.92(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.03(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.20-7.30(m, 2H), 7.48(m, 1H), 7.77(m, 1H)。

[0385] 実施例13(3):1－(1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)－N－[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]－N－メチルメタンアミン

[化83]



TLC:Rf 0.22(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.87(t, J=7.2 Hz, 6H), 1.18-1.80(m, 10H), 1.92-2.15(m, 3H), 2.30-2.50(m, 11H), 2.66(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 3.78(s, 2 H), 3.99(t, J=7.2 Hz, 2H), 6.92(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.03(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.18-7.30(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.75(m, 1H)。

[0386] 実施例13(4):N-ベンジル-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-N-({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)メタンアミン

TLC:Rf 0.24(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6 Hz, 6H), 1.46-1.92(m, 9H), 2.03(d, J=7.5 Hz, 2H), 2.20-2.35(m, 8H), 2.47(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.90(t, J=6.9 Hz, 2H), 6.92(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.05-7.14(m, 2H), 7.25-7.42(m, 5H)。

[0387] 実施例13(5):N-ベンジル-1-(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)メタンアミン

TLC:Rf 0.26(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.2 Hz, 6H), 1.20-1.90(m, 12H), 2.11(m, 1H), 2.20-2.30(m, 4H), 2.32-2.45(m, 4H), 2.47(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.90(t, J=6.9 Hz, 2H), 6.92(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.04-7.14(m, 2H), 7.22-7.42(m, 5H)。

[0388] 実施例13(6):1-(1H-イミダゾール-2-イル)-N-({1-[2-(8-イソブチ

ル－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル)エチル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.19(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.70(m, 6H), 1.78(m, 1H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.22-2.38(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.43(s, 2H), 2.62(t, J=7.2Hz, 2H), 2.81(t, J=7.2Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 3.61(s, 2H), 4.07(t, J=7.2Hz, 2H), 6.96(d, J=1.2Hz, 1H), 6.98(d, J=1.2Hz, 1H), 7.02(s, 2H)。

[0389] 実施例13(7):1－(1H－イミダゾール－2－イル)－N－({1－[3－(8－イソブチル－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.18(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.83(m, 7H), 1.70-2.06(m, 2H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.20-2.38(m, 4H), 2.34(s, 3H), 2.38-2.45(m, 4H), 2.58(t, J=6.9Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.56(s, 2H), 4.00(t, J=7.2Hz, 2H), 6.91(d, J=1.5Hz, 1H), 6.99(d, J=1.5Hz, 1H), 7.00-7.08(m, 2H)。

[0390] 実施例14:1－(3－{[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド

実施例1において、エチル クロロアセタートの代わりに1－tert－ブチルジメチルシロキシ－3－ブロモプロパンを用いて実施例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を得た。

TLC:Rf 0.81(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.06(s, 9H), 0.91(s, 6H), 1.90-2.02(m, 2H), 3.57(t, J=5.7Hz, 2H), 4.49(t, J=6.9Hz, 2H), 7.16(s, 1H), 7.26(s, 1H), 9.79(s, 1H)。

[0391] 実施例15:メチル {4－[({[1－(3－{[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)－1H－イミダゾール－2－イル]メチル}アミノ)メチル]フェニル}アセタート

アルゴン雰囲気下、実施例14で合成した化合物(18.9 g)とメチル [4－(アミノメチル)フェニル]アセタート 塩酸塩(15.2 g)をメタノール(200 mL)に溶解し、オルトギ酸トリメチル(23.2 mL)を加え、室温で16時間撹拌した。反応液を0℃に冷却し、水素

化ホウ素ナトリウム(5.33 g)を加え、室温まで昇温しながら3時間撹拌した。反応液に水(100 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無水硫酸マグネシウムをろ別後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア社製、CHROMATOREX NH(商品名))(n－ヘキサン:酢酸エチル＝5:1→1:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(13.3 g)を得た。

TLC:Rf 0.83(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.05(s, 9H), 0.91(s, 6H), 1.85-1.98(m, 2H), 3.57(t, J=5.7Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 3.68(s, 3H), 3.80(s, 2H), 3.85(s, 2H), 4.06(t, J=7.2Hz, 2H), 6.86(d, J=1.2Hz, 1H), 6.95(d, J=1.2Hz, 1H), 7.22(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0392] 実施例16:メチル [4－({{[1－(3－{[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)－1H－イミダゾール－2－イル]メチル}[(1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}メチル)フェニル]アセート

実施例3において、実施例1で合成した化合物の代わりに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－カルバルデヒド(CAS登録番号:101226-42-0)を、実施例2で合成した化合物の代わりに実施例15を用いて実施例3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。

TLC:Rf 0.62(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=90:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.85-1.00(m, 15H), 0.76(t, J=8.4Hz, 2H), 0.90(s, 9H), 1.90-2.00(m, 2H), 3.20(t, J=8.4Hz, 2H), 3.39(t, J=5.7Hz, 2H), 3.58-3.80(m, 11H), 4.08-4.18(m, 2H), 4.97(s, 2H), 6.84(d, J=1.5Hz, 1H), 6.94-7.00(m, 3H), 7.15-7.22(m, 4H)。

[0393] 実施例17:メチル {4－[({[1－(3－ヒドロキシプロピル)－1H－イミダゾール－2－イル]メチル}[(1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]アミノ)メチル]フェニル}アセート

アルゴン雰囲気下、実施例16で合成した化合物(10.3 g)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、1Mのテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(40 m

L)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水(50 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無水硫酸マグネシウムをろ別後、ろ液を濃縮した。残渣を中圧分取液体クロマトグラフ W－prep 2XY(商品名:山善(株)製、カラム:メインカラム3L、インジェクトカラム3L、(n－ヘキサン:酢酸エチル＝1:1→0:1→酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水＝100:0:0→80:20:2)、分取モードGR)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(5.85 g)を得た。

TLC:Rf 0.33(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=90:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.04(s, 9H), 0.81(t, J=8.4Hz, 2H), 0.80-0.85(m, 2H), 3.31(t, J=8.4Hz, 2H), 3.45(t, J=5.4Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.73(s, 2H), 3.97(t, J=6.9Hz, 2H), 4.60(brs, 1H), 5.04(s, 2H), 6.87(d, J=1.5Hz, 1H), 6.93(d, J=1.5Hz, 1H), 6.95(d, J=1.5Hz, 1H), 7.00(d, J=1.5Hz, 1H), 7.21(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0394] 実施例18:メチル [4－({[(1－{3－[(メチルスルホニル)オキシ]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル][(1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}メチル)フェニル]アセタート

アルゴン雰囲気下、実施例17で合成した化合物(7.70 g)をテトラヒドロフラン(60 mL)に溶解し、0℃に冷却した。トリエチルアミン(4.04 mL)を加え、続いてメタンスルホニルクロライド(1.46 mL)を加え、0℃で1時間撹拌した。反応液に氷水(100 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で2回抽出した。有機層を合わせて水、続い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。残渣を精製することなく、以下の物性値を有する標題化合物(7.70 g)を得た。

TLC:Rf 0.80(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.05(s, 9H), 0.77(t, J=8.4Hz, 2H), 1.76-1.88(m, 2H), 2.99(s, 3H), 3.24(t, J=8.4Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.70(s, 2H), 3.76(s, 2H), 3.85(t, J=6.0Hz, 2H), 3.99(t, J=6.9Hz, 2H), 4.96(s, 2H), 6.87(m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.99(s, 2H), 7.16-7.24(m, 4H)。

[0395] 実施例19:tert－ブチル 2－{3－[2－({[4－(2－メトキシ－2－オキソエチル)ベンジル][(1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}メチル)－1H－イミダゾール－1－イル]プロピル}－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカン－8－カルボキシラート

アルゴン雰囲気下、実施例18で合成した化合物(7.70 g)をアセトニトリル(80 mL)で溶解し、続いてジイソプロピルエチルアミン(5.08 mL)を加えた。次にtert－ブチル 2,8－ジアザスピロ[4.5]デカン－8－カルボキシラート(5.26 g)を加え、60℃で16時間撹拌した。反応液に水(100 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無水硫酸マグネシウムをろ別後、ろ液を濃縮した。残渣を中圧分取液体クロマトグラフ W－prep 2XY(商品名:山善(株)製、カラム:メインカラム3L、インジェクトカラムL、(n－ヘキサン:酢酸エチル＝80:20→0:100→酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水＝100:0:0→80:20:2)、分取モードGR)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(5.48 g)を得た。

TLC:Rf 0.66(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=90:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.06(s, 9H), 0.75(t, J=8.1Hz, 2H), 1.35-1.80(m, 8H), 1.45(s, 9H), 2.11(t, J=6.9Hz, 2H), 2.24(s, 2H), 2.43(t, J=6.9Hz, 2H), 3.18(t, J=8.1Hz, 2H), 3.22-3.50(m, 4H), 3.59(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.72(t, J=6.6Hz, 2H), 3.75(s, 2H), 4.97(s, 2H), 6.84(d, J=0.9Hz, 1H), 6.90-7.00(m, 3H), 7.14-7.22(m, 4H)。

[0396] 実施例19(1)～実施例19(2):

実施例15においてメチル [4－(アミノメチル)フェニル]アセタート 塩酸塩の代わりに相当する化合物を用いて、実施例15→実施例16→実施例17→実施例18→実施例19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。

[0397] 実施例19(1):tert－ブチル 2－{3－[2－({(4－エトキシ－4－オキソブチル)[(1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}メチル)－1H－イミダゾール－1－イル]プロピル}－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカン－8－カルボキシラート

TLC:Rf 0.47(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=90:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ -0.03(s, 9H), 0.83(t, J=8.4Hz, 2H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H), 1.38-1.88(m, 10H), 1.46(s, 9H), 2.17(t, J=7.5Hz, 2H), 2.22-2.38(m, 4H), 2.45-2.62(m, 4H), 3.22-3.50(m, 6H), 3.70(s, 2H), 3.75(s, 2H), 3.90(t, J=6.6Hz, 2H), 4.07(q, J=7.2Hz, 2H), 5.16(s, 2H), 6.86(d, J=1.2Hz, 1H), 6.92-6.98(m, 3H)。

[0398] 実施例19(2):tert-ブチル 2-{3-[2-({(5-エトキシ-5-オキソペンチル)[(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}メチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート

TLC:Rf 0.60(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ -0.02(s, 9H), 0.83(t, J=8.4Hz, 2H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H), 1.40-1.58(m, 8H), 1.46(s, 9H), 1.64(t, J=6.9Hz, 2H), 1.70-1.82(m ,2H), 2.00-2.62(m, 10H), 3.24-3.50(m, 6H), 3.68(s, 2H), 3.73(s, 2H), 3.89(t, J=6.6Hz, 2H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 5.18(s, 2H), 6.85(d, J=1.2Hz, 1H), 6.94(d. J=1.2Hz, 1H), 6.95(s, 2H)。

[0399] 実施例20:メチル (4-{[({1-[3-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)アセタート

アルゴン雰囲気下、実施例19で合成した化合物(5.48 g)にトリフルオロ酢酸(20 mL)を加え、60℃で2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア社製、CHROMATOREX NH(商品名))(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1→1:1→0:1→酢酸エチル:メタノール=100:0→80:20)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(3.18g)を得た。

TLC:Rf 0.40(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 1.60-2.00(m, 8H), 2.38-2.55(m, 4H), 2.62-2.76(m, 2H), 3.00-3.20(m, 4H), 3.60(s, 2H), 3.62-3.74(m, 7H), 3.90(t, J=5.7Hz, 2H), 4.03(s, 2H), 6.92(d, J=1.5Hz, 1H), 7.10-7.32(m, 7H)。

[0400] 実施例21:メチル (4-{[({1-[3-(8-シクロヘキシル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(1H-イミダ

ゾール－2－イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)アセタート

実施例3において実施例1で合成した化合物の代わりにシクロヘキサノンを、実施例2で合成した化合物の代わりに実施例20で合成した化合物を用いて、実施例3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。

TLC:Rf 0.29(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 1.00-1.98(m, 18H), 2.18-2.60(m, 11H), 3.48(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.92(t, J=6.9Hz, 2H), 6.92(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 7.02-7.15(m, 2H), 7.24(d, J=8.4Hz, 2H), 7.35(d, J=8.4Hz, 2H), 12.5(brs, 1H)。

[0401] 実施例21(1)～実施例21(30):

実施例14において、1－tert－ブチルジメチルシロキシ－3－ブロモプロパンの代わりに相当するハロゲン化物を、実施例15においてメチル 4－アミノメチルフェニルアセタートの代わりに相当するアミン化合物を、実施例21においてシクロヘキサノンの代わりに相当するケトンもしくはアルデヒドを用いて、実施例14→実施例15→実施例16→実施例17→実施例18→実施例19→実施例20→実施例21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。

[0402] 実施例21(1):エチル N－(1H－イミダゾール－2－イルメチル)－N－({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)グリシナート

TLC:Rf 0.32(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 1.50-1.65(m, 6H), 1.77(m, 1H), 1.90-2.03(m, 2H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.22-2.40(m, 8H), 2.54(t, J=6.9Hz, 2H), 3.39(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.73(s, 2H), 4.10-4.20(m, 4H), 6.95(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 6.98-7.10(m, 2H)。

[0403] 実施例21(2):メチル N－(1H－イミダゾール－2－イルメチル)－N－({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)－β－アラニナート

TLC:Rf 0.41(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.48-1.65(m, 6H), 1.68-1.85(m, 1H), 1.85-1.98(m, 2H), 2.03(d, J=7.3Hz, 2H), 2.18-2.40(m, 8H), 2.53(t, J=7.0Hz, 2H), 2.61(t, J=6.6Hz, 2H), 2.85(t, J=6.6Hz, 2H), 3.50(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.67(s, 3H), 4.02(t, J=6.9Hz, 2H), 6.94(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.04(s, 2H), 12.37(br-s, 1H)。

[0404] 実施例21(3):エチル 4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタノアート

TLC:Rf 0.60(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.24(t, J=7.2Hz, 3H), 1.48-2.10(m, 13H), 2.20-2.62(m, 14H), 3.52(s, 2H), 3.61(s, 2H), 4.05(t, J=6.9Hz, 2H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 6.95(s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.98-7.12(m, 2H), 12.3(brs, 1H)。

[0405] 実施例21(4):メチル (4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)アセタート

TLC:Rf 0.66(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.47-1.64(m, 6H), 1.69-1.93(m, 3H), 2.03(d, J=7.5Hz, 2H), 2.20-2.36(m, 8H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.92(t, J=6.9Hz, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 7.01(d, J=1.3Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.25(d, J=8.4Hz, 2H), 7.37(d, J=8.4Hz, 2H), 12.49(br-s, 1H)。

[0406] 実施例21(5):エチル 5－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ペンタノアート

TLC:Rf 0.36(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 1.48-1.84(m, 11H), 1.88-2.01(m, 2H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.18-2.41(m, 10H), 2.46-2.58(m, 4H), 3.51(s, 2H), 3.59(s, 2H), 4.04(t, J=7.0Hz, 2H), 4.12(q, J=7.1Hz, 2H), 6.94(d, J=1.3Hz

, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99-7.08(m, 2H)。

[0407] 実施例21(6):エチル 3－(4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)プロパノアート

TLC:Rf 0.44(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.24(t, J=7.1Hz, 3H), 1.46-1.63(m, 6H), 1.68-1.92(m, 3H), 2.03(d, J=7.1Hz, 2H), 2.11-2.37(m, 8H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 2.60(t, J=7.8Hz, 2H), 2.94(t, J=7.8Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.91(t, J=7.0Hz, 2H), 4.12(q, J=7.1Hz, 2H), 6.91(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.15(d, J=8.1Hz, 2H), 7.31(d, J=8.1Hz, 2H), 12.47(brs, 1H)。

[0408] 実施例21(7):メチル 4－(4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)ブタノアート

TLC:Rf 0.34(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.66(m, 6H), 1.70-2.01(m, 5H), 2.03(d, J=7.1Hz, 2H), 2.23-2.38(m, 10H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 2.64(t, J=7.6Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.91(t, J=6.9Hz, 2H), 6.92(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.13(d, J=8.1Hz, 2H), 7.30(d, J=8.1Hz, 2H), 12.46(s, 1H)。

[0409] 実施例21(8):エチル 4－[({1－[3－(8－シクロヘキシル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ]ブタノアート

TLC:Rf 0.78(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR($CDCl_3$):δ 1.00-2.02(m, 20H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 2.15-2.60(m, 15H), 3.51(s, 2H), 3.60(s, 2H), 4.04(t, J=6.9Hz, 2H), 4.11(q, J=7.2Hz, 2H), 6.94(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 6.95-7.10(m, 2H), 12.3(s, 1H)。

[0410] 実施例21(9):エチル 4－{[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタノアート

TLC:Rf 0.55(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR($CDCl_3$):δ 0.85(s, 9H), 1.08-2.62(m, 29H), 3.53(s, 2H), 3.60(s, 2H), 4.03(t, J=6.9Hz, 2H), 4.11(q, J=7.2Hz, 2H), 6.94(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.03(s, 2H)。

[0411] 実施例21(10):メチル 4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタノアート

TLC:Rf 0.88(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.45-2.02(m, 11H), 2.03(d, J=6.6Hz, 2H), 2.20-2.42(m, 10H), 2.45-2.60(m, 4H), 3.51(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.66(s, 3H), 4.04(t, J=7.2Hz, 2H), 6.94(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00-7.08(m, 2H), 12.3(brs, 1H)。

[0412] 実施例21(11):エチル 4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[2－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル)エチル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタノアート

TLC:Rf 0.38(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H),1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 1.46-1.69(m, 6H), 1.70-1.84(m, 1H), 1.85-1.99(m, 2H), 2.04(d, J=8.2Hz, 2H), 2.16-2.65(m, 12H), 2.79(t, J=6.7Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 3.61(s, 2H), 4.00-4.17(m, 4H), 6.97-7.02(m, 1H), 6.98(d, J=1.3Hz, 1H), 7.00(d, J=1.3Hz, 1H), 7.03-7.09(m, 1H), 12.16-12.39(m, 1H)。

[0413] 実施例21(12):エチル 4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[4－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル)ブチル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタノアート

TLC:Rf 0.31(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.45-1.99(m, 13H), 2.03(d, J=7.3Hz, 2H), 2.18-2.58(m, 14H), 3.49(s, 2H), 3.59(s, 2H), 4.00(t, J=7.3Hz, 2H), 4.12(q, J=7.1Hz, 2H), 6.95(d, J=1.3Hz, 1H), 7.00-7.04(m, 1H), 7.02(d, J=1.

3Hz, 1H), 7.06-7.10(m, 1H), 12.24-12.36(m, 1H)。

[0414] 実施例21(13):エチル (4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)アセタート

TLC:Rf 0.46(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 1.45-1.95(m, 9H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.18-2.42(m, 8H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.59(s, 4H), 3.64(s, 2H), 3.91(t, J=6.9Hz, 2H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 6.92(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 7.02-7.15(m, 2H), 7.24(d, J=7.8Hz, 2H), 7.35(d, J=7.8Hz, 2H), 12.5(brs, 1H)。

[0415] 実施例21(14):エチル (4－{[({1－[3－(8－シクロヘキシル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)アセタート

TLC:Rf 0.73(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR($CDCl_3$):δ 1.00-1.98(m, 21H), 2.20-2.62(m, 11H), 3.48(s, 2H), 3.59(s, 4H), 3.64(s, 2H), 3.91(t, J=6.9Hz, 2H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.02-7.15(m, 2H), 7.24(d, J=8.1Hz, 2H), 7.35(d, J=8.1Hz, 2H), 12.5(brs, 1H)。

[0416] 実施例21(15):メチル [4－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アセタート

TLC:Rf 0.55(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.84(s, 9H), 1.40-1.96(m, 8H), 1.99(s, 2H), 2.22-2.48(m, 8H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.91(t, J=6.9Hz, 2H), 6.92(d, J=1.5Hz, 1H), 7.00(d, J=1.5Hz, 1H), 7.02-7.15(m, 2H), 7.24(d, J=8.1Hz, 2H), 7.35(d, J=8.1Hz, 2H), 12.5(brs, 1H)。

[0417] 実施例21(16):エチル [4－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アセタート

TLC:Rf 0.79(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);
NMR($CDCl_3$):δ 0.84(s, 9H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42-1.80(m, 6H), 1.80-1.95(m, 2H), 1.99(s, 2H), 2.22-2.46(m, 8H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.60(s, 4H), 3.64(s, 2H), 3.91(t, J=7.2Hz, 2H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 6.92(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99(d, J=1.2Hz, 1H), 7.02-7.15(m, 2H), 7.24(d, J=8.1Hz, 2H), 7.35(d, J=8.1Hz, 2H), 12.5(brs, 1H)。

[0418] 実施例21(17):メチル (3−{[(1H−イミダゾール−2−イルメチル)({1−[3−(8−イソブチル−2,8−ジアザスピロ[4.5]デカ−2−イル)プロピル]−1H−イミダゾール−2−イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)アセタート

TLC:Rf 0.55(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);
NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.45-1.64(m, 6H), 1.69-1.91(m, 3H), 2.03(d, J=7.3Hz, 2H), 2.19-2.37(m, 8H), 2.47(t, J=6.8Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.62(s, 4H), 3.67(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.90(t, J=6.9Hz, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 7.00(d, J=1.3Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.16-7.22(m, 1H), 7.23-7.37(m, 3H), 12.34-12.52(m, 1H)。

[0419] 実施例21(18):メチル [3−({[(1−{3−[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]プロピル}−1H−イミダゾール−2−イル)メチル](1H−イミダゾール−2−イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アセタート

TLC:Rf 0.55(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);
NMR($CDCl_3$):δ 0.85(s, 9H), 1.42-1.61(m, 6H), 1.78-1.91(m, 2H), 1.99(s, 2H), 2.23-2.33(m, 4H), 2.40(t, J=4.8Hz, 4H), 2.47(t, J=7.0Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.63(s, 4H), 3.67(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.90(t, J=6.8Hz, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 7.00(d, J=1.3Hz, 1H), 7.05-7.13(m, 2H), 7.15-7.23(m, 1H), 7.27-7.33(m, 3H)。

[0420] 実施例21(19):エチル (2E)−3−(4−{[(1H−イミダゾール−2−イルメチル)({1−[3−(8−イソブチル−2,8−ジアザスピロ[4.5]デカ−2−イル)プロピル]−1H−イミダゾール−2−イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)アクリラート

TLC:Rf 0.34(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);
NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.5Hz, 6H), 1.34(t, J=7.1Hz, 3H), 1.46-1.60(m, 4H),

1.64-1.92(m, 5H), 2.02(d, J=7.2Hz, 2H), 2.19-2.33(m, 8H), 2.46(t, J=6.9Hz, 2H),3.49(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.93(t, J=6.9Hz, 2H), 4.26(q, J=7.1Hz, 2H), 6.42(d, J=15.9Hz, 1H), 6.93(d, J=1.2Hz, 1H), 7.01(d, J=1.2Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.42(d, J=8.2Hz, 2H), 7.49(d, J=8.2Hz, 2H), 7.67(d, J=15.9Hz, 1H), 12.50(s, 1H)。

[0421] 実施例21(20):エチル 1－(4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)シクロプロパンカルボキシラート

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

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.11-1.22(m, 5H), 1.48-1.92(m, 12H), 1.98-2.10(m, 2H), 2.17-2.42(m, 7H), 2.49(t, J=6.7Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.86-3.98(m, 2H), 4.09(q, J=7.1Hz, 2H), 6.93(d, J=1.1Hz, 1H), 7.01(d, J=1.1Hz, 1H), 7.05-7.43(m, 6H)。

[0422] 実施例21(21):エチル (2E)－3－[4－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アクリラート

TLC:Rf 0.73(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR($CDCl_3$):δ 0.84(s, 9H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 1.40-1.60(m, 6H), 1.78-1.95(m, 2H), 1.98(s, 2H), 2.20-2.42(m, 8H), 2.45(t, J=6.9Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.92(t, J=6.9Hz, 2H), 4.26(q, J=7.2Hz, 2H), 6.42(d, J=15.9Hz, 1H), 6.92(d, J=1.8Hz, 1H), 7.00(d, J=1.8Hz, 1H), 7.02-7.18(m, 2H), 7.42(d, J=8.1Hz, 2H), 7.49(d, J=8.1Hz, 2H), 7.66(d, J=15.9Hz, 1H), 12.5(s, 1H)。

[0423] 実施例21(22):エチル (2E)－3－(4－{[({1－[3－(8－シクロヘキシル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)アクリラート

TLC:Rf 0.48(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CDCl$_3$):δ 1.00-1.95(m, 18H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H), 2.16-2.58(m, 11H), 3.50(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.93(t, J=7.2Hz, 2H), 4.26(q, J=7.2Hz, 2H), 6.42(d, J=15.9Hz, 1H), 6.93(d, J=1.5Hz, 1H), 7.01(d, J=1.5Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H), 7.49(d, J=8.4Hz, 2H), 7.67(d, J=15.9Hz, 1H), 12.5(brs, 1H)。

[0424] 実施例21(23):エチル 2-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)-2-メチルプロパノアート

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

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.19(t, J=7.0Hz, 3H), 1.47-1.91(m, 16H), 2.03(d, J=7.3Hz, 2H), 2.20-2.35(m, 7H), 2.47(t, J=7.0Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.92(t, J=7.0Hz, 2H), 4.11(q, J=7.0Hz, 2H), 6.92(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.02-7.17(m, 2H), 7.21-7.47(m, 4H)。

[0425] 実施例21(24):エチル 3-[4-({[(1-{3-[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]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]プロパノアート

TLC:Rf 0.60(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 1.00-1.95(m, 20H), 2.16-2.56(m, 12H), 2.60(t, J=8.1Hz, 2H), 2.93(t, J=8.1Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.91(t, J=7.2Hz, 2H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 6.91(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99(d, J=1.2Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.15(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 12.5(brs, 1H)。

[0426] 実施例21(25):エチル 3-(4-{[({1-[3-(8-シクロヘキシル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)プロパノアート

TLC:Rf 0.22(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 1.00-1.95(m, 21H), 2.16-2.58(m, 11H), 2.60(t, J=7.8Hz, 2H), 2.93(t, J=7.8Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.91(t, J=6.9Hz, 2H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 6.91(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99(d, J=1.2Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.10(s

, 1H), 7.15(d, J=8.1Hz, 2H), 7.31(d, J=8.1Hz, 2H), 12.4(brs, 1H)。

[0427] 実施例21(26):エチル (2E)－3－[3－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アクリラート

TLC:Rf 0.44(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=100:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.84(s, 9H), 1.34(t, J=7.0Hz, 3H), 1.41-1.57(m, 8H), 1.76-1.91(m, 2H), 2.03(s, 2H), 2.18-2.32(m, 2H), 2.37(t, J=4.7Hz, 4H), 2.44(t, J=6.7Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.92(t, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 6.45(d, J=16.0Hz, 1H), 6.94(d, J=1.3Hz, 1H), 7.02(d, J=1.3Hz, 1H), 7.05-7.17(m, 2H), 7.31-7.50(m, 3H), 7.58(s, 1H), 7.69(d, J=16.0Hz, 1H), 12.44-12.66(m, 1H)。

[0428] 実施例21(27):エチル (2E)－3－(3－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)アクリラート

TLC:Rf 0.43(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=100:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=6.6Hz, 6H), 1.34(t, J=7.1Hz, 3H), 1.43-1.61(m, 9H), 1.80-1.89(m, 2H), 1.95-2.04(m, 2H), 2.18-2.33(m, 6H), 2.44(t, J=7.0Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.92(t, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.1Hz, 2H), 6.45(d, J=16.1Hz, 1H), 6.94(d, J=1.3Hz, 1H), 7.02(d, J=1.3Hz, 1H), 7.05-7.17(m, 2H), 7.32-7.49(m, 3H), 7.58(s, 1H), 7.69(d, J=16.1Hz, 1H), 12.46-12.59(m, 1H)。

[0429] 実施例21(28):エチル 3－(3－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)プロパノアート

TLC:Rf 0.62(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.4Hz, 6H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H), 1.44-1.63(m, 6H), 1.67-1.91(m, 3H), 2.02(d, J=7.3Hz, 2H), 2.17-2.37(m, 8H), 2.46(t, J=6.9Hz, 2H), 2.55-2.67(m, 2H), 2.94(t, J=7.9Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.89(t, J=7.0Hz, 2H), 4.11(q, J=7.1Hz, 2H), 6.91(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H),

7.03-7.15(m, 3H), 7.17-7.29(m, 3H), 12.43(s, 1H)。

[0430] 実施例21(29):エチル 3－[3－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]プロパノアート

TLC:Rf 0.64(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.84(s, 9H), 1.23(t, J=7.1Hz, 3H), 1.42-1.61(m, 6H), 1.80-1.90(m, 2H), 1.99(s, 2H), 2.20-2.31(m, 4H), 2.34-2.43(m, 4H), 2.46(t, J=6.8Hz, 2H), 2.61(t, J=7.9Hz, 2H), 2.94(t, J=7.9Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.89(t, J=7.0Hz, 2H), 4.12(q, J=7.1Hz, 2H), 6.92(d, J=1.3Hz, 1H), 7.00(d, J=1.3Hz, 1H), 7.03-7.16(m, 3H), 7.18-7.26(m, 3H), 12.34-12.58(m, 1H)。

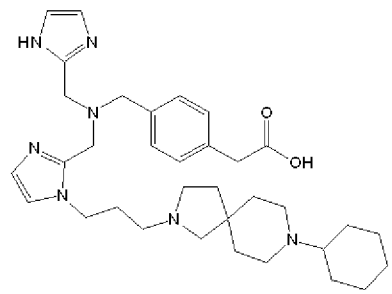
[0431] 実施例21(30):エチル 3－(3－{[({1－[3－(8－シクロヘキシル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)プロパノアート

TLC:Rf 0.51(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR($CDCl_3$):δ 1.00-1.92(m, 21H), 2.16-2.55(m, 11H), 2.61(t, J=7.8Hz, 2H), 2.94(t, J=7.8Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.90(t, J=7.2Hz, 2H), 4.11(q, J=7.2Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.02-7.35(m, 6H), 12.4(brs, 1H)。

[0432] 実施例22:(4－{[({1－[3－(8－シクロヘキシル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸

[化84]



実施例4において、実施例3で合成した化合物の代わりに実施例21で合成した化合物を用いて、実施例4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。

TLC:Rf 0.52(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD_3OD):δ 1.10-3.20(m, 29H), 3.42(s, 2H), 3.45(s, 2H), 3.53(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.85(t, J=7.8Hz, 2H), 6.91(d, J=1.5Hz, 1H), 7.04(s, 2H), 7.13(d, J=1.5Hz, 1H), 7.17(d, J=8.1Hz, 2H), 7.30(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0433] 実施例22(1)～実施例22(26):

実施例22において、実施例21で合成した化合物の代わりに実施例21(1)～実施例21(30)で合成した相当する化合物を用いて実施例22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。

[0434] 実施例22(1):N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N-({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)グリシン

TLC:Rf 0.11(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR(CD_3OD):δ 0.91(d, J=6.6Hz, 6H), 1.51-1.70(m, 4H), 1.71(t, J=6.6Hz, 2H), 1.86(m, 1H), 1.97-2.10(m, 2H), 2.16(d, J=7.2Hz, 2H), 2.32-2.48(m, 4H), 2.54(s, 2H), 2.64(t, J=6.6Hz, 2H), 2.82(t, J=6.6Hz, 2H), 3.09(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.70(s, 2H), 4.20(t, J=6.6Hz, 2H), 6.91(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99(s, 2H), 7.11(d, J=1.2Hz, 1H)。

[0435] 実施例22(2):N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N-({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)-β-アラニン

TLC:Rf 0.20(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.92(d, J=6.6Hz, 6H), 1.52-1.90(m, 8H), 1.95-2.08(m, 1H), 2.20(d, J=7.1Hz, 2H), 2.36-2.90(m, 12H), 3.05(t, J=7.0Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.85(t, J=7.0Hz, 2H), 6.85(d, J=1.3Hz, 1H), 6.97-7.04(m, 3H)。

[0436] 実施例22(3):4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)アミノ]ブタン酸

TLC:Rf 0.32(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD$_3$OD):δ 0.98(d, J=6.6Hz, 6H), 1.68-1.92(m, 11H), 2.11(t, J=6.9Hz, 2H), 2.49(t, J=6.6Hz, 2H), 2.56(d, J=7.5Hz, 2H), 2.72(t, J=7.5Hz, 2H), 2.70-2.95(m, 6H), 2.97(d, J=7.5Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.97(t, J=7.5Hz, 2H), 6.89(d, J=1.5Hz, 1H), 7.02(s, 2H), 7.07(d, J=1.5Hz, 1H)。

[0437] 実施例22(4):(4−{[(1H−イミダゾール−2−イルメチル)({1−[3−(8−イソブチル−2,8−ジアザスピロ[4.5]デカ−2−イル)プロピル]−1H−イミダゾール−2−イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸

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

NMR(CD$_3$OD):δ 0.99(d, J=6.6Hz, 6H), 1.39-1.64(m, 4H), 1.68(t, J=7.0Hz, 2H), 1.84-2.10(m, 3H), 2.40(s, 2H), 2.47(t, J=69Hz, 2H), 2.51-2.69(m, 4H), 2.81(t, J=6.9Hz, 2H), 2.86-2.99(m, 2H), 3.43(s, 2H), 3.45(s, 2H), 3.53(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.85(t, J=7.8Hz, 2H), 6.90(d, J=1.3Hz, 1H), 7.03(s, 2H), 7.10(d, J=1.3Hz, 1H), 7.17(d, J=7.9Hz, 2H), 7.29(d, J=7.9Hz, 2H)。

[0438] 実施例22(5):5−[(1H−イミダゾール−2−イルメチル)({1−[3−(8−イソブチル−2,8−ジアザスピロ[4.5]デカ−2−イル)プロピル]−1H−イミダゾール−2−イル}メチル)アミノ]ペンタン酸

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

NMR(CD$_3$OD):δ 0.95(d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.56(m, 4H), 1.61-1.81(m, 6H), 1.85-1.98(m, 3H), 2.07-2.16(m, 2H), 2.37(d, J=7.3Hz, 2H), 2.39-2.45(m, 2H), 2.54(t, J=8.4Hz, 2H), 2.58-2.71(m, 6H), 2.82(t, J=7.0Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.95(t, J=7.0Hz, 2H), 6.86(d, J=1.3Hz, 1H), 7.01(s, 2H), 7.06(d, J=1.3Hz, 1H)。

[0439] 実施例22(6):3−(4−{[(1H−イミダゾール−2−イルメチル)({1−[3−(8−イソブチル−2,8−ジアザスピロ[4.5]デカ−2−イル)プロピル]−1H−イミダゾール−2−イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)プロパン酸

TLC:Rf 0.37(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD$_3$OD):δ 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.86(m, 8H), 1.90-2.06(m, 1H), 2.43-2.86(m, 12H), 2.90(t, J=7.2Hz, 2H), 2.95(t, J=7.2Hz, 2H), 3.45(s, 2H), 3.52(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.88(t, J=6.9Hz, 2H), 6.88(d, J=1.5Hz, 1H), 7.03(s, 2H), 7.08(d, J

=1.5Hz, 1H), 7.15(d, J=8.1Hz, 2H), 7.22(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0440] 実施例22(7):4－(4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)ブタン酸

TLC:Rf 0.31(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.95-1.04(d, J=6.6Hz, 6H), 1.56-1.97(m, 10H), 1.96-2.10(m, 1H), 2.20(t, J=7.3Hz, 2H), 2.30(t, J=7.5Hz, 2H), 2.36(s, 2H), 2.57-2.67(m, 6H), 2.68-2.81(m, 2H), 2.90-3.05(m, 2H), 3.47(s, 2H), 3.58(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.90(t, J=6.7Hz, 2H), 6.87(d, J=1.3Hz, 1H), 7.02(s, 2H), 7.05(d, J=1.3Hz, 1H), 7.16(d, J=9.0Hz, 2H), 7.18(d, J=9.0Hz, 2H)。

[0441] 実施例22(8):4－[({1－[3－(8－シクロヘキシル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ]ブタン酸

TLC:Rf 0.16(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD_3OD):δ 1.00-2.15(m, 22H), 2.40-2.55(m, 4H), 2.58(s, 2H), 2.78(t, J=6.6Hz, 2H), 2.86-3.20(m, 5H), 3.63(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.95(t, J=7.2Hz, 2H), 6.87(d, J=1.2Hz, 1H), 7.01(s, 2H), 7.06(s, J=1.2Hz, 1H)。

[0442] 実施例22(9):4－{[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタン酸

TLC:Rf 0.16(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD_3OD):δ 0.92(s, 9H), 1.60-2.18(m, 12H), 2.26(s, 2H), 2.50(t, J=6.6Hz, 2H), 2.60-2.75(m, 4H), 2.90(t, J=7.2Hz, 2H), 2.95(s, 2H), 3.16(t, J=7.2Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.97(t, J=7.2Hz, 2H), 6.88(d, J=1.5Hz, 1H), 7.02(s, 2H), 7.07(s, J=1.5Hz, 1H)。

[0443] 実施例22(10):4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[2－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)エチル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタン酸

TLC:Rf 0.14(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=70:30:3);

NMR(CD_3OD):δ 0.97(d, J=6.6Hz, 6H), 1.58-2.12(m, 11H), 2.41-2.54(m, 6H), 2.61-2.86(m, 8H), 3.62(s, 2H), 3.70(s, 2H), 4.07-4.15(m, 2H), 6.85(d, J=1.5Hz, 1H), 6.99(s, 2H), 7.10(d, J=1.5Hz, 1H)。

[0444] 実施例22(11):4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)({1-[4-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)アミノ]ブタン酸

TLC:Rf 0.20(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=70:30:3);

NMR(CD_3OD):δ 0.94(d, J=6.6Hz, 6H), 1.38-1.96(m, 13H), 2.00-2.09(m, 2H), 2.31(d, J=7.1Hz, 2H), 2.40-2.78(m, 10H), 2.91-3.00(m, 2H), 3.63(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.83-3.91(m, 2H), 6.85(d, J=1.5Hz, 1H), 7.01(s, 2H), 7.06(d, J=1.5Hz, 1H)。

[0445] 実施例22(12):[4-({[(1-{3-[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]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]酢酸

TLC:Rf 0.43(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD_3OD):δ 0.95(s, 9H), 1.45-1.82(m, 8H), 2.28-2.38(m, 2H), 2.47(t, J=7.8Hz, 2H), 2.52-2.82(m, 6H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 3.40-3.48(s, 4H), 3.52(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.84(t, J=6.6Hz, 2H), 6.88(d, J=1.5Hz, 1H), 7.03(s, 2H), 7.07(d, J=1.5Hz, 1H), 7.18(d, J=8.1Hz, 2H), 7.29(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0446] 実施例22(13):(3-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸

TLC:Rf 0.31(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.93(d, J=6.6Hz, 6H), 1.55-1.71(m, 4H), 1.76(t, J=7.0Hz, 2H), 1.81-1.97(m, 3H), 2.25(d, J=7.1Hz, 2H), 2.42-2.58(m, 6H), 2.64(s, 2H), 2.91(t, J=7.3Hz, 2H), 3.48(s, 4H), 3.61(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.75(t, J=7.2Hz, 2H), 6.87(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99-7.11(m, 1H), 7.03(s, 2H), 7.08(d, J=1.3Hz, 1H), 7.13-7.24(m, 2H), 7.29(s, 1H)。

[0447] 実施例22(14):[3－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]酢酸

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

NMR(CD_3OD):δ 0.89(s, 9H), 1.54-1.74(m, 4H), 1.85(t, J=7.1Hz, 2H), 1.91-2.05(m, 2H), 2.13(s, 2H), 2.48-2.59(m, 4H), 2.67-2.78(m, 2H), 2.92(s, 2H), 3.17(t, J=7.0Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.50(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.62-3.68(m, 2H), 3.67(s, 2H), 6.88(d, J=1.3Hz, 1H), 7.02-7.25(m, 3H), 7.04(s, 2H), 7.09(d, J=1.3Hz, 1H), 7.27(s, 1H)。

[0448] 実施例22(15):(2E)－3－(4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)アクリル酸

TLC:Rf 0.40(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD_3OD):δ 0.91(d, J=6.5Hz, 6H), 1.48-1.64(m, 6H), 1.64-1.88(m, 3H), 2.05-2.16(m, 4H), 2.26(s, 2H), 2.29-2.40(m, 4H), 2.45(t, J=6.8Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.90(t, J=6.9Hz, 2H), 6.48(d, J=15.9Hz, 1H), 6.87(d, J=1.3Hz, 1H), 7.01(s, 2H), 7.05(d, J=1.3Hz, 1H), 7.29(d, J=8.1Hz, 2H), 7.35(d, J=15.9Hz, 1H), 7.47(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0449] 実施例22(16):1－(4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸

TLC:Rf 0.35(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.89-0.95(m, 2H), 0.95(d, J=6.6Hz, 6H), 1.33-1.42(m, 2H), 1.43-1.79(m, 6H), 1.79-2.00(m, 3H), 2.32-2.63(m, 8H), 2.66-2.81(m, 2H), 2.86(t, J=6.0Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 3.58(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.94(t, J=7.2Hz, 2H), 6.89(d, J=1.3Hz, 1H), 7.03(s, 2H), 7.10(d, J=1.3Hz, 1H), 7.16(d, J=8.1Hz, 2H), 7.31(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0450] 実施例22(17):(2E)－3－[4－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アクリル酸

TLC:Rf 0.19(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD_3OD):δ 1.02(s, 9H), 1.60-1.84(m, 6H), 1.92-2.00(m, 2H), 2.50-3.08(m, 12H), 3.59(s, 4H), 3.75(s, 2H), 3.91(t, J=7.2Hz, 2H), 6.49(d, J=15.9Hz, 1H), 6.94(d, J=1.5Hz, 1H), 7.05-7.18(m, 3H), 7.33(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52(d, J=15.9Hz, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0451] 実施例22(18):(2E)－3－(4－{[({1－[3－(8－シクロヘキシル－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)アクリル酸

TLC:Rf 0.11(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD_3OD):δ 1.15-1.90(m, 14H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.05-2.18(m, 2H), 2.31(t, J=7.8Hz, 2H), 2.46(s, 2H), 2.70(t, J=7.8Hz, 2H), 3.04-3.30(m, 5H), 3.57(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.73(s, 2H), 3.90(t, J=7.2Hz, 2H), 6.50(d, J=15.9Hz, 1H), 6.92(d, J=1.5Hz, 1H), 7.08(s, 3H), 7.34(d, J=8.1Hz, 2H), 7.47(d, J=15.9Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0452] 実施例22(19):2－(4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)－2－メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.50(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.98(d, J=6.6Hz, 6H), 1.34-1.85(m, 10H), 1.82-2.13(m, 3H), 2.31-2.68(m, 8H), 2.77-3.12(m, 6H), 3.45(s, 2H), 3.56(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.76-4.04(m, 2H), 6.90(d, J=1.1Hz, 1H), 7.04(s, 2H), 7.11(d, J=0.9Hz, 1H), 7.18(d, J=8.1Hz, 2H), 7.41(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0453] 実施例22(20):3－[4－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]プロパン酸

TLC:Rf 0.26(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD$_3$OD):δ 1.10(s, 9H), 1.75-2.05(m, 8H), 2.58(t, J=6.9Hz, 2H), 2.90(t, J=6.9Hz, 2H), 2.90-3.40(m, 12H), 3.60(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.89(s, 2H), 3.94(t, J=6.9Hz, 2H), 7.02(d, J=1.2Hz, 1H), 7.12-7.28(m, 7H)。

[0454] 実施例22(21):3-(4-{[({1-[3-(8-シクロヘキシル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)プロパン酸

TLC:Rf 0.29(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD$_3$OD):δ 1.10-2.14(m, 18H), 2.40-2.60(m, 4H), 2.80-3.20(m, 11H), 3.46(s, 2H), 3.54(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.88(t, J=7.2Hz, 2H), 6.89(d, J=1.2Hz, 1H), 7.03(s, 2H), 7.10(d, J=1.2Hz, 1H), 7.16(d, J=8.1Hz, 2H), 7.22(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0455] 実施例22(22):(2E)-3-[3-({[(1-{3-[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]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アクリル酸

TLC:Rf 0.15(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD$_3$OD):δ 1.11(s, 9H), 1.88-2.20(m, 8H), 2.99(s, 2H), 2.99-3.07(m, 2H), 3.15-3.20(m, 2H), 3.30(s, 6H), 3.70(s, 2H), 3.79(t, 2H), 3.92(s, 2H), 4.01(t, J=7.6Hz, 2H), 6.54(d, J=15.9Hz, 1H), 7.03(d, J=1.1Hz, 1H), 7.19-7.22(m, 1H), 7.22(s, 2H), 7.32-7.44(m, 2H), 7.46-7.56(m, 1H), 7.61(d, J=15.9Hz, 1H), 7.59-7.63(m, 1H)。

[0456] 実施例22(23):(2E)-3-(3-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)アクリル酸

TLC:Rf 0.14(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD$_3$OD):δ 1.05(d, J=6.6Hz, 6H), 1.86-2.23(m, 10H), 2.86-2.96(m, 2H), 2.96(d, J=7.3Hz, 2H), 3.07(s, 2H), 3.18-3.36(m, 6H), 3.67(s, 2H), 3.74(s, 2H), 3.87(s, 2H), 3.97(t, J=7.4Hz, 1H), 6.54(d, J=15.8Hz, 1H), 7.00(d, J=1.3Hz, 1H), 7.19(s, 3H), 7.29-7.43(m, 2H), 7.48-7.53(m, 1H), 7.58(d, J=15.8Hz, 1H), 7.57(s, 1H)。

[0457] 実施例22(24):3-(3-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)({1-[3-(8-

イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェニル)プロパン酸

TLC:Rf 0.46(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.93(d, J=6.6Hz, 6H), 1.55-1.73(m, 4H), 1.73-1.95(m, 5H), 2.26(d, J=7.3Hz, 2H), 2.41-2.62(m, 8H), 2.71(s, 2H), 2.83-3.00(m, 4H), 3.46(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.82(t, J=7.3Hz, 2H), 6.87(d, J=1.5Hz, 1H), 6.99-7.06(m, 3H), 7.07(d, J=1.5Hz, 1H), 7.08-7.24(m, 3H)。

[0458] 実施例22(25):3－[3－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]プロパン酸

TLC:Rf 0.53(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.88(s, 9H), 1.51-1.74(m, 4H), 1.76-1.97(m, 4H), 2.12(s, 2H), 2.40-2.58(m, 6H), 2.63-2.76(m, 2H), 2.83-2.98(m, 4H), 3.11(t, J=7.2Hz, 2H), 3.46(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.72-3.83(m, 2H), 6.87(d, J=1.5Hz, 1H), 7.02(d, J=7.3Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 7.07(d, J=1.5Hz, 1H), 7.08-7.14(m, 1H), 7.14-7.26(m, 2H)。

[0459] 実施例22(26):3－(3－{[({1－[3－(8－シクロヘキシル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)プロパン酸

TLC:Rf 0.49(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR(CD_3OD):δ 1.08-2.10(m, 18H), 2.40-3.06(m, 15H), 3.47(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.86(t, J=7.5Hz, 2H), 6.89(d, J=1.5Hz, 1H), 6.99-7.06(m, 3H), 7.08(d, J=1.5Hz, 1H), 7.11-7.23(m, 3H)。

[0460] 実施例23:[(2, 2－ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル 4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタノアート

アルゴン雰囲気下、実施例22(3)で合成した化合物(600 mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(DMF)(6 mL)に溶解し、炭酸水素カリウム(40 mg)、ヨウ化ナトリウム(60

mg)、クロロメチル ピバラート(58 μL)を加え、40℃で15時間撹拌した。反応液に水(50 mL)を加え、ジクロロメタン(50 mL)で2回抽出した。有機層を合わせて水、続い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。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア社製、CHROMATOREX NH(商品名))(n－ヘキサン:酢酸エチル＝4:1→0:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(50 mg)を得た。

TLC:Rf 0.73(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.21(s, 9H), 1.45-2.02(m, 13H), 2.03(d, J=6.9Hz, 2H), 2.20-2.60(m, 12H), 3.50(s, 2H), 3.60(s, 2H), 4.04(t, J=7.2Hz, 2H), 5.73(s, 2H), 6.95(d, J=0.9Hz, 1H), 6.98-7.10(m, 3H), 12.4(brs, 1H)。

[0461] 実施例23(1):1－{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル 4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタノアート

実施例23において、クロロメチル ピバラートの代わりに1－クロロエチル シクロヘキシル カルボナートを用いて、実施例23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。

TLC:Rf 0.33(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.89(d, J=6.3Hz, 6H), 1.20-2.02(m, 28H),(s, 9H), 2.20-2.60(m, 12H), 3.51(s, 2H), 3.61(s, 2H), 4.05(t, J=6.9Hz, 2H), 4.62(m, 1H), 6.76(q, J=5.4Hz, 1H), 6.96(d, J=0.9Hz, 1H), 6.98-7.10(m, 3H), 12.4(brs, 1H)。

[0462] 実施例24:メチル [4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アセタート

アルゴン雰囲気下、実施例20で合成した化合物(800 mg)を3－ペンタノン(1.3 mL)に溶解し、オルトチタン酸テトライソプロピル(657 mg)を加え、2時間室温にて撹拌した。反応液にエタノール(5 mL)を加え、0℃に冷却し、続いて水素化ホウ素ナトリウム(75 mg)を加えて、0℃で1時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液(20

mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無水硫酸マグネシウムをろ別後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア社製、CHROMATOREX NH(商品名))(n－ヘキサン:酢酸エチル＝1:1→0:1→酢酸エチル:メタノール＝20:1→10:1)にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物(285 mg)を得た。

TLC:Rf 0.81(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:3);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.2Hz, 6H), 1.08-1.80(m, 10H), 1.80-1.94(m, 2H), 2.10(m, 1H), 2.20-2.46(m, 8H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.92(t, J=6.9Hz, 2H), 6.92(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 7.02-7.15(m, 2H), 7.24(d, J=8.1Hz, 2H), 7.35(d, J=8.1Hz, 2H), 12.5(brs, 1H)。

[0463] 実施例24(1)～実施例24(11):

実施例15においてメチル 4－アミノメチルフェニルアセタートの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例15→実施例16→実施例17→実施例18→実施例19→実施例20→実施例24と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0464] 実施例24(1):エチル 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタノアート

TLC:Rf 0.35(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.19-1.64(m, 10H), 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 1.83-2.02(m, 4H), 2.05-2.16(m, 1H), 2.28-2.58(m, 14H), 3.52(s, 2H), 3.60(s, 2H), 4.04(t, J=7.0Hz, 2H), 4.11(q, J=7.1Hz, 2H), 6.94(d, J=1.3Hz, 1H), 6.98-7.02(m, 1H), 7.00(d, J=1.3Hz, 1H), 7.03-7.08(m, 1H), 12.30-12.42(m, 1H)。

[0465] 実施例24(2):エチル [4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アセタート

TLC:Rf 0.77(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:3);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(t, J=7.2Hz, 6H), 1.20-1.80(m, 13H), 1.80-1.95(m, 2H), 2.14(m, 1H), 2.22-2.46(m, 8H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.59(s, 4H), 3.64(s, 2H), 3.91(t, J=6.9Hz, 2H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 6.92(d, J=1.5Hz, 1H), 6.99(d, J=1.5Hz, 1H), 7.02-7.15(m, 2H), 7.24(d, J=7.8Hz, 2H), 7.35(d, J=7.8Hz, 2H), 12.5(br s, 1H)。

[0466] 実施例24(3):メチル [3-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アセタート

TLC:Rf 0.44(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.19-1.36(m, 2H), 1.38-1.62(m, 8H), 1.78-1.91(m, 2H), 2.05-2.15(m, 1H), 2.21-2.31(m, 2H), 2.27(s, 2H), 2.39(t, J=4.6Hz, 4H), 2.46(t, J=6.9Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.62(s, 4H), 3.66(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.89(t, J=6.9Hz, 2H), 6.91(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.09(s, 1H), 7.14-7.22(m, 1H), 7.24-7.34(m, 3H), 12.32-12.52(m, 1H)。

[0467] 実施例24(4):エチル [3-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アセタート

TLC:Rf 0.44(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.17-1.36(m, 2H), 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 1.38-1.60(m, 8H), 1.75-1.92(m, 2H), 2.04-2.17(m, 1H), 2.21-2.30(m, 2H), 2.27(s, 2H), 2.39(t, J=4.5Hz, 4H), 2.46(t, J=6.9Hz, 2H), 3.50(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.88(t, J=6.9Hz, 2H), 4.14(q, J=7.1Hz, 2H), 6.91(d, J=1.3Hz, 1H), 6.98(d, J=1.3Hz, 1H), 7.07(s, 2H), 7.14-7.22(m, 1H), 7.23-7.35(m, 3H), 12.22-12.71(m, 1H)。

[0468] 実施例24(5):エチル 3-[3-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]プロパノアート

TLC:Rf 0.41(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.16-1.61(m, 10H), 1.23(t, J=7.0Hz, 3H), 1.76-1.91(m, 2H), 2.05-2.17(m, 1H), 2.21-2.31(m, 4H), 2.33-2.51(m, 6H), 2.61(t, J=7.8Hz, 2H), 2.94(t, J=7.8Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.89(t, J=7.0Hz, 2H), 4.11(q, J=7.0Hz, 2H), 6.91(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.02-7.14(m, 3H), 7.17-7.29(m, 3H), 12.29-12.58(m, 1H)。

[0469] 実施例24(6):エチル 1－[4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]シクロプロパンカルボキシラート

TLC:Rf 0.45(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.11-1.22(m, 5H), 1.38-1.64(m, 6H), 1.74-1.98(m, 2H), 2.03-2.17(m, 1H), 2.26-2.34(m, 2H), 2.40(t, J=5.5Hz, 2H), 2.48(t, J=7.0Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.88-3.96(m, 2H), 4.09(q, J=7.1Hz, 2H), 6.93(d, J=1.1Hz, 1H), 7.00(d, J=1.1Hz, 1H), 7.03-7.19(m, 2H), 7.18-7.44(m, 4H)。

[0470] 実施例24(7):エチル 2－[4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]－2－メチルプロパノアート

TLC:Rf 0.45(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.89(t, J=7.4Hz, 6H), 1.19(t, J=7.1Hz, 3H), 1.24-1.40(m, 2H), 1.39-1.63(m, 14H), 1.68-1.99(m, 3H), 2.06-2.22(m, 1H), 2.24-2.35(m, 4H), 2.37-2.56(m, 5H), 3.49(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.91(t, J=6.9Hz, 2H), 4.11(q, J=7.1Hz, 2H), 6.88-6.95(m, 1H), 6.95-7.02(m, 1H), 7.07(s, 2H), 7.20-7.48(m, 4H)。

[0471] 実施例24(8):エチル (2E)－3－[3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アクリラート

TLC:Rf 0.40(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=100:10:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(t, J=7.3Hz, 6H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H), 1.39-1.58(m, 12H), 1.77-1.95(m, 2H), 2.05-2.16(m, 1H), 2.18-2.29(m, 2H), 2.33-2.41(m, 4H), 2.44(t, J=6.8Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.92(t, J=6.9Hz, 2H), 4.27(q, J=7.2Hz, 2H), 6.45(d, J=16.0Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 7.02(d, J=0.9Hz, 1H), 7.10(d, J=13.7Hz, 2H), 7.31-7.49(m, 3H), 7.58(s, 1H), 7.69(d, J=16.0Hz, 1H), 12.45-12.60(m, 1H)。

[0472] 実施例24(9):エチル (2E)－3－[4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アクリラート

TLC:Rf 0.54(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.18-1.39(m, 6H), 1.39-1.59(m, 7H), 1.80-1.93(m, 2H), 2.05-2.16(m, 1H), 2.22-2.31(m, 4H), 2.33-2.53(m, 6H), 3.50(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.92(t, J=7.1Hz, 2H), 4.26(q, J=7.1Hz, 2H), 6.42(d, J=16.1Hz, 1H), 6.93(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 7.04-7.14(m, 2H), 7.42(d, J=8.2Hz, 2H), 7.49(d, J=8.2Hz, 2H), 7.67(d, J=16.1Hz, 1H), 12.49(s, 1H)。

[0473] 実施例24(10):エチル 3－[4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]プロパノアート

TLC:Rf 0.54(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.17-1.36(m, 6H), 1.38-1.61(m, 7H), 1.79-1.92(m, 2H), 2.05-2.16(m, 1H), 2.24-2.32(m, 4H), 2.35-2.43(m, 4H), 2.47(t, J=7.9Hz, 2H), 2.60(t, J=7.9Hz, 2H), 2.93(t, J=8.2Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.90(t, J=6.9Hz, 2H), 4.12(q, J=7.1Hz, 2H), 6.92(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99(d, J=1.2Hz, 1H), 7.03-7.11(m, 2H), 7.16(d, J=8.1Hz, 2H), 7.27-7.34(m, J=8.1Hz, 2H), 12.46(s, 1H)。

[0474] 実施例24(11):エチル 5－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ペンタノアート

TLC:Rf 0.69(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);
NMR($CDCl_3$):δ 0.78-1.05(m, 6H), 1.20-2.08(m, 16H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 2.20-2.75(m, 15H), 3.51(s, 2H), 3.59(s, 2H), 4.04(t, J=6.9Hz, 2H), 4.11(q, J=7.2Hz, 2H), 6.94(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 7.04(s, 2H)。

[0475] 実施例25:[4-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]酢酸

実施例4において、実施例3で合成した化合物の代わりに実施例24で合成した化合物を用いて、実施例4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。

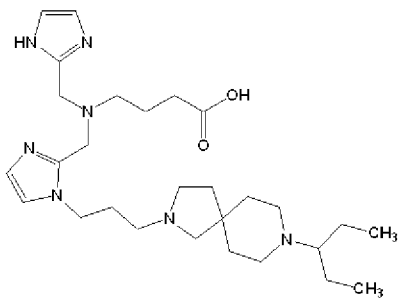
TLC:Rf 0.38(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);
NMR(CD_3OD):δ 1.00(t, J=7.5Hz, 6H), 1.40-2.02(m, 12H), 2.32(s, 2H), 2.44(t, J=6.6Hz, 2H), 2.60-3.02(m, 7H), 3.43(s, 2H), 3.45(s, 2H), 3.54(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.84(t, J=7.5Hz, 2H), 6.90(d, J=1.5Hz, 1H), 7.03(s, 2H), 7.11(d, J=1.5Hz, 1H), 7.17(d, J=8.1Hz, 2H), 7.29(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0476] 実施例25(1)～実施例25(9):

実施例25において、実施例24で合成した化合物の代わりに実施例24(1)～実施例24(11)で合成した相当する化合物を用いて、実施例25と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0477] 実施例25(1):4-{[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}ブタン酸

[化85]



TLC:Rf 0.17(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=70:30:3);
NMR(CD_3OD):δ 0.99(t, J=7.5Hz, 6H), 1.43-2.12(m, 16H), 2.40-2.66(m, 7H), 2.76-2.91(m, 6H), 3.62(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.89-3.98(m, 2H), 6.86(d, J=1.5Hz, 1H), 7.01(s, 2H), 7.06(d, J=1.5Hz, 1H)。

[0478] 実施例25(2):[3-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]酢酸
TLC:Rf 0.31(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);
NMR(CD_3OD):δ 0.96(t, J=7.4Hz, 6H), 1.36-1.72(m, 8H), 1.76(t, J=7.1Hz, 2H), 1.85-1.98(m, 2H), 2.37-2.48(m, 1H), 2.49-2.77(m, 8H), 2.94(t, J=6.9Hz, 2H), 3.48(s, 4H), 3.62(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.75(t, J=7.3Hz, 2H), 6.88(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99-7.07(m, 1H), 7.03(s, 2H), 7.09(d, J=1.3Hz, 1H), 7.14-7.26(m, 2H), 7.29(s, 1H)。

[0479] 実施例25(3):1-[4-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸
TLC:Rf 0.47(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);
NMR(CD_3OD):δ 0.88-0.95(m, 2H), 0.99(t, J=7.4Hz, 6H), 1.34-1.43(m, 2H), 1.42-1.83(m, 10H), 1.84-2.02(m, 2H), 2.36-2.54(m, 4H), 2.57-2.92(m, 7H), 3.44(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.92(t, J=7.3Hz, 2H), 6.89(d, J=1.3Hz, 1H), 7.03(s, 2H), 7.11(d, J=1.3Hz, 1H), 7.15(d, J=8.1Hz, 2H), 7.31(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0480] 実施例25(4):2-[4-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]-2-メチルプロパン酸
TLC:Rf 0.58(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);
NMR(CD_3OD):δ 1.01(t, J=7.5Hz, 6H), 1.41-2.02(m, 18H), 2.30-2.53(m, 4H), 2.63-3.08(m, 7H), 3.39-3.50(m, 2H), 3.58(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.75-3.93(m, 2H), 6.89(d, J=1.3Hz, 1H), 7.02(s, 2H), 7.11(d, J=1.3Hz, 1H), 7.17(d, J=8.2Hz, 2H), 7.40(d, J=8.2Hz, 2H)。

[0481] 実施例25(5):(2E)－3－[3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アクリル酸

TLC:Rf 0.13(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 1.06(t, J=7.4Hz, 6H), 1.64-1.82(m, 2H), 1.80-2.18(m, 11H), 2.83-2.95(m, 2H), 3.04(s, 2H), 3.13-3.38(m, 6H), 3.67(s, 2H), 3.73(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.97(t, J=7.2Hz, 2H), 6.53(d, J=15.9Hz, 1H), 7.00(d, J=1.3Hz, 1H), 7.17-7.21(m, 3H), 7.28-7.44(m, 2H), 7.47-7.53(m, 1H), 7.58(d, J=15.9Hz, 1H), 7.55-7.58(m, 1H)。

[0482] 実施例25(6):(2E)－3－[4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]アクリル酸

TLC:Rf 0.56(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(CD_3OD):δ 0.92(t, J=7.5Hz, 6H), 1.28-1.44(m, 2H), 1.49-1.62(m, 8H), 1.65-1.78(m, 2H), 2.05-2.28(m, 5H), 2.39-2.56(m, 6H), 3.51(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.90(t, J=7.0Hz, 2H), 6.48(d, J=16.0Hz, 1H), 6.87(d, J=1.3Hz, 1H), 7.01(s, 2H), 7.05(d, J=1.3Hz, 1H), 7.29(d, J=8.2Hz, 2H), 7.35(d, J=16.0Hz, 1H), 7.47(d, J=8.2Hz, 2H)。

[0483] 実施例25(7):3－[4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]プロパン酸

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

NMR(CD_3OD):δ 0.98(t, J=7.5Hz, 6H), 1.44-1.62(m, 4H), 1.64-1.90(m, 8H), 2.41-2.64(m, 7H), 2.68-2.97(m, 8H), 3.45(s, 2H), 3.54(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.87(t, J=7.0Hz, 2H), 6.88(d, J=1.3Hz, 1H), 7.02(s, 2H), 7.07(d, J=1.3Hz, 1H), 7.16(d, J=8.1Hz, 2H), 7.22(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0484] 実施例25(8):3－[3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－

イミダゾール－２－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]プロパン酸

TLC:Rf 0.15(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.96(t, J=7.5Hz, 6H), 1.36-1.98(m, 12H), 2.42-2.53(m, 3H), 2.59-2.68(m, 2H), 2.69-2.81(m, 6H), 2.88-2.96(m, 2H), 2.97-3.07(m, 2H), 3.46(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.81(t, J=7.5Hz, 2H), 6.88(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99-7.04(m, 1H), 7.06(s, 2H), 7.07-7.09(m, J=1.3Hz, 1H), 7.10-7.25(m, 3H)。

[0485] 実施例25(9):5－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ペンタン酸

TLC:Rf 0.33(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR(CD_3OD):δ 0.96(t, J=7.2Hz, 6H), 1.40-1.80(m, 14H), 1.80-1.98(m, 2H), 2.05-2.18(m, 2H), 2.30-2.80(m, 13H), 3.64(s, 4H), 3.95(t, J=7.2Hz, 2H), 6.86(d, J=1.5Hz, 1H), 7.02(s, 2H), 7.07(d, J=1.5Hz, 1H)。

[0486] 実施例26:エチル 4－({1－[3－(2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)[(1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}ブタノアート

アルゴン雰囲気下、実施例19(1)で合成した化合物(1.0 g)をエタノール(10 mL)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(5 mL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア社製、CHROMATOREX NH(商品名))(n－ヘキサン:酢酸エチル＝4:1→1:1→0:1→酢酸エチル:メタノール＝100:0→80:20)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(1.0 g)得た。

TLC:Rf 0.21(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.02(s, 9H), 0.97(t, J=8.4Hz, 2H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H), 1.70-1.88(m, 2H), 1.88-2.50(m, 8H), 2.58-2.72(m, 2H), 3.15-3.88(m, 14H), 4.05(q, J=7.2Hz, 2H), 4.33(s, 2H), 4.37(s, 2H), 4.44(t, J=7.5Hz, 2H), 5.68(s, 2H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.70-7.80(m, 2H)。

[0487] 実施例27:エチル 4－({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デ

カー2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)[(1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}ブタノアート

実施例3において、実施例1で合成した化合物の代わりにイソブチルアルデヒドを、実施例2で合成した化合物の代わりに実施例26で合成した化合物を用いて、実施例3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。

TLC:Rf 0.31(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=90:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.03(s, 9H), 0.83(t, J=8.4Hz, 2H), 0.89(d, J=6.3Hz, 6H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H), 1.45-1.90(m, 11H), 2.04(d, J=7.2Hz, 2H), 2.17(t, J=7.2Hz, 2H), 2.18-2.40(m, 8H), 2.48(t, J=7.2Hz, 2H), 2.56(t, J=7.2Hz, 2H), 3.34(t, J=8.4Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 3.75(s, 2H), 3.90(t, J=6.9Hz, 2H), 4.07(q, J=7.2Hz, 2H), 5.16(s, 2H), 6.87(d, J=1.2Hz, 1H), 6.90-7.00(m, 3H)。

[0488] 実施例28:4－{({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)[(1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}ブタン酸

実施例4において、実施例3で合成した化合物の代わりに実施例27で合成した化合物を用いて、実施例4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。

TLC:Rf 0.44(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR(CD_3OD):δ 0.05(s, 9H), 1.52-1.92(m, 2H), 1.98(t, J=7.2Hz, 2H), 2.10(d, J=7.2Hz, 2H), 2.24-2.50(m, 10H), 2.55(t, J=6.9Hz, 2H), 3.30-3.52(m, 2H), 3.69(s, 2H), 3.71(s, 2H), 4.00(t, J=6.9Hz, 2H), 5.28(s, 2H), 6.87(d, J=1.5Hz, 1H), 6.89(d, J=1.5Hz, 1H), 7.11(d, J=1.5Hz, 1H), 7.19(d, J=1.5Hz, 1H)。

[0489] 実施例29:2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル 4－{({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)[(1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル]アミノ}ブタノアート

アルゴン雰囲気下、実施例28で合成した化合物(350 mg)、N, N－ジメチル－2－

ヒドロキシアセトアミド(71 mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(DMF)(5 mL)に溶解した。1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(124 mg)、続いて1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC)(176 mg)を加え、室温で17時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)を加え、ジクロロメタン(50 mL)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無水硫酸マグネシウムをろ別後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア社製、CHROMATOREX NH(商品名))(酢酸エチル:2－プロパノール＝100:0→20:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(224 mg)を得た。

TLC:Rf 0.44(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR(CD_3OD):δ 0.05(s, 9H), 1.52-1.92(m, 2H), 1.98(t, J=7.2Hz, 2H), 2.10(d, J=7.2Hz, 2H), 2.24-2.50(m, 10H), 2.55(t, J=6.9Hz, 2H), 3.30-3.52(m, 2H), 3.69(s, 2H), 3.71(s, 2H), 4.00(t, J=6.9Hz, 2H), 5.28(s, 2H), 6.87(d, J=1.5Hz, 1H), 6.89(d, J=1.5Hz, 1H), 7.11(d, J=1.5Hz, 1H), 7.19(d, J=1.5Hz, 1H)。

[0490] 実施例30:2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル 4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタノアート

アルゴン雰囲気下、実施例29で合成した化合物(190 mg)にトリフルオロ酢酸(5 mL)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア社製、CHROMATOREX NH(商品名))(n－ヘキサン:酢酸エチル＝1:1→0:1→酢酸エチル:2－プロパノール＝100:0→20:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(155 mg)を得た。

TLC:Rf 0.53(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR($CDCl_3$):δ 0.98(d, J=6.3Hz, 6H), 1.70-2.12(m, 11H), 2.45-3.20(m, 16H), 2.96(s, 3H), 2.99(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.69(s, 2H), 4.05(t, J=6.9Hz, 2H), 4.72(s, 2H), 6.95(d, J=1.2Hz, 1H), 7.04(d, J=1.2Hz, 1H), 7.10(s, 2H)。

[0491] 実施例30(1)～実施例30(6):

実施例26において、実施例19(1)で合成した化合物の代わりに実施例19(2)で

合成した化合物もしくは実施例19(1)で合成した化合物を、実施例29において、2－ヒドロキシ－N, N－ジメチルアセトアミドの代わりに相当する化合物を用いて、実施例26→実施例27→実施例28→実施例29→実施例30と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0492] 実施例30(1):2－モルホリン－4－イルエチル 4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタノアート

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

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.52-1.65(m, 6H), 1.68-2.00(m, 7H), 2.04(d, J=7.2Hz, 2H), 2.20-2.43(m, 10H), 2.45-2.58(m, 6H), 2.61(t, J=6.0Hz, 2H), 3.52(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.70(t, J=4.5Hz, 4H), 4.05(t, J=6.9Hz, 2H), 4.20(t, J=6.0Hz, 2H), 6.95(d, J=1.2Hz, 1H), 7.01(d, J=1.2Hz, 1H), 7.04(s, 2H)。

[0493] 実施例30(2):2－(ジエチルアミノ)－2－オキソエチル 4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタノアート

TLC:Rf 0.51(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.4Hz, 6H), 1.13(t, J=7.1Hz, 3H), 1.23(t, J=7.1Hz, 3H), 1.47-1.65(m, 6H), 1.68-2.00(m, 5H), 2.03(d, J=7.5Hz, 2H), 2.20-2.40(m, 8H), 2.45-2.62(m, 6H), 3.25(q, J=7.1Hz, 2H), 3.38(q, J=7.1Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 3.62(s, 2H), 4.02(t, J=7.0Hz, 2H), 4.70(s, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 6.95-7.09(m, 2H), 6.98(d, J=1.3Hz, 1H), 12.16-12.39(m, 1H)。

[0494] 実施例30(3):2－オキソ－2－ピロリジン－1－イルエチル 4－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ブタノアート

TLC:Rf 0.47(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.47-2.07(m, 11H), 1.48-1.70(m, 6H), 2.21-2.40(m, 8H), 2.45-2.62(m, 6H), 3.39(t, J=6.9Hz, 2H), 3.49(t, J=6.9Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 3.63(s, 2H), 4.03(t, J=6.9Hz, 2H), 4.62(s, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 6.96

-7.09(m, 2H), 6.98(d, J=1.3Hz, 1H), 12.18-12.37(m, 1H)。

[0495] 実施例30(4):2－(ジエチルアミノ)－2－オキソエチル 5－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ペンタノアート

TLC:Rf 0.61(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.13(t, J=7.2Hz, 3H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H), 1.45-2.00(m, 13H), 2.04(d, J=7.8Hz, 2H), 2.18-2.60(m, 14H), 3.25(q, J=7.2Hz, 2H), 3.38(q, J=7.2Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 3.62(s, 2H), 4.03(t, J=6.9Hz, 2H), 4.72(s, 2H), 6.93(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99(d, J=1.2Hz, 1H), 7.03(brs, 2H)。

[0496] 実施例30(5):2－オキソ－2－ピロリジン－1－イルエチル 5－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ペンタノアート

TLC:Rf 0.61(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.48-2.10(m, 17H), 2.20-2.60(m, 16H), 3.40(q, J=6.9Hz, 2H), 3.49(q, J=7.2Hz, 2H), 3.54(s, 2H), 3.63(s, 2H), 4.02(t, J=6.9Hz, 2H), 4.63(s, 2H), 6.93(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99(d, J=1.2Hz, 1H), 7.03(brs, 2H), 12.3(brs, 1H)。

[0497] 実施例30(6):2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル 5－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]ペンタノアート

TLC:Rf 0.58(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR($CDCl_3$):δ 0.87(d, J=6.6Hz, 6H), 1.48-1.85(m, 11H), 1.85-2.00(m, 2H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.20-2.60(m, 14H), 2.96(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.52(s, 2H), 3.61(s, 2H), 4.02(t, J=6.9Hz, 2H), 4.71(s, 2H), 6.92(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99-7.06(m, 2H), 12.2(brs, 1H)。

[0498] 実施例31:2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタノアート

実施例24において、実施例20で合成した化合物の代わりに実施例26で合成した化合物を用いて、実施例24→実施例28→実施例29→実施例30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。

TLC:Rf 0.36(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=10:20:2);

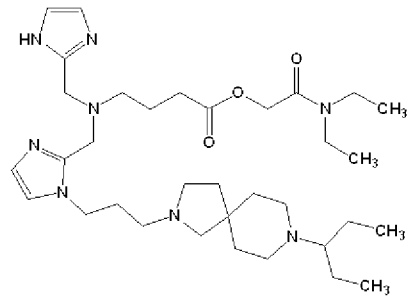
NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.18-1.37(m, 2H), 1.38-1.65(m, 8H), 1.85-2.18(m, 5H), 2.28-2.45(m, 8H), 2.46-2.62(m, 6H), 2.96(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.53(s, 2H), 3.62(s, 2H), 4.03(t, J=6.9Hz, 2H), 4.71(s, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 6.96-7.12(m, 3H), 11.98-12.56(m, 1H)。

[0499] 実施例31(1)～実施例31(5):

実施例26において、実施例19(1)で合成した化合物の代わりに実施例19(2)で合成した化合物もしくは実施例19(1)で合成した化合物を、実施例29において、2－ヒドロキシ－N,N－ジメチルアセトアミドの代わりに相当する化合物を用いて、実施例26→実施例24→実施例28→実施例29→実施例30と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0500] 実施例31(1):2－(ジエチルアミノ)－2－オキソエチル 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタノアート

[化86]



TLC:Rf 0.36(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=10:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.13(t, J=7.1Hz, 3H), 1.18-1.37(m, 5H), 1.38-1.65(m, 8H), 1.82-2.20(m, 5H), 2.27-2.45(m, 8H), 2.46-2.64(m, 6H), 3.25(q, J=7.1Hz, 2H), 3.38(q, J=7.1Hz, 2H), 3.54(s, 2H), 3.62(s, 2H), 4.02(t, J=6.9Hz, 2H), 4.70(s, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 6.95-7.12(m, 3H), 12.03-12.51(m, 1H)。

[0501] 実施例31(2):2－オキソ－2－(1－ピロリジニル)エチル 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタノアート

TLC:Rf 0.38(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=10:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.3Hz, 6H), 1.18-1.37(m, 2H), 1.38-1.66(m, 8H), 1.76-2.18(m, 9H), 2.27-2.45(m, 8H), 2.46-2.63(m, 6H), 3.39(t, J=6.8Hz, 2H), 3.44-3.57(m, 4H), 3.63(s, 2H), 4.03(t, J=6.9Hz, 2H), 4.62(s, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 6.96-7.09(m, 3H), 12.12-12.46(m, 1H)。

[0502] 実施例31(3):2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル 5－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ペンタノアート

TLC:Rf 0.56(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.5Hz, 6H), 1.20-1.80(m, 14H), 1.84-2.00(m, 2H), 2.12(m, 1H), 2.30-2.58(m, 14H), 2.96(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.52(s, 2H), 3.61(s, 2H), 4.02(t, J=6.9Hz, 2H), 4.71(s, 2H), 6.93(m, 1H), 6.98(m, 1H), 6.98-7.06(m, 2H), 12.3(brs, 1H)。

[0503] 実施例31(4):2－(ジエチルアミノ)－2－オキソエチル 5－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ペンタノアート

TLC:Rf 0.63(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.2Hz, 6H), 1.12(t, J=7.2Hz, 3H), 1.18-1.84(m, 17H), 1.84-2.00(m, 2H), 2.12(m, 1H), 2.30-2.58(m, 14H), 3.25(q, J=7.2Hz, 2H), 3.38(q, J=7.2Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 3.62(s, 2H), 4.03(t, J=7.2Hz, 2H), 4.72(s, 2H), 6.94(m, 1H), 6.99(m, 1H), 6.99-7.06(m, 2H), 12.3(brs, 1H)。

[0504] 実施例31(5):2－オキソ－2－(1－ピロリジニル)エチル 5－{[(1－{3－[8－(1

－エチルプロピル）－2，8－ジアザスピロ[4．5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル）メチル]（1H－イミダゾール－2－イルメチル）アミノ}ペンタノアート

TLC：Rf 0.62（酢酸エチル：メタノール：28%アンモニア水=80：20：5）；

NMR（$CDCl_3$）：δ 0.88(t, J=7.5Hz, 6H), 1.20-2.08(m, 20H), 2.12(m, 1H), 2.30-2.58(m, 14H), 3.40(t, J=6.9Hz, 2H), 3.49(t, J=6.9Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 3.62(s, 2H), 4.02(t, J=6.6Hz, 2H), 4.63(s, 2H), 6.93(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99-7.08(m, 2H), 12.3(brs, 1H)。

[0505] 実施例32：2－[（ベンジルアミノ）メチル]－N，N－ジメチル－1H－イミダゾール－1－スルホンアミド

実施例15において、実施例14で合成した化合物の代わりに2－ホルミル－N，N－ジメチル－1H－イミダゾール－1－スルホンアミドを、メチル 4－アミノメチルフェニルアセタートの代わりにベンジルアミンを用いて実施例15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。

TLC：Rf 0.50（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水=90：10：1）；

NMR（$CDCl_3$）：δ 2.85(s, 6H), 3.84(s, 2H), 4.07(s, 2H), 7.00(d, J=1.8Hz, 1H), 7.24(d, J=1.8Hz, 1H), 7.25-7.35(m, 6H)。

[0506] 実施例33：2－[（ベンジル{[1－（3－{[tert－ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}プロピル）－1H－イミダゾール－2－イル]メチル}アミノ）メチル]－N，N－ジメチル－1H－イミダゾール－1－スルホンアミド

実施例3において、実施例1で合成した化合物の代わりに実施例14で合成した化合物を、実施例2で合成した化合物の代わりに実施例32で合成した化合物を用いて、実施例3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。

TLC：Rf 0.40（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水=90：10：1）；

NMR（$CDCl_3$）：δ 0.03(s, 6H), 0.89(s, 9H), 1.65-1.80(m, 2H), 2.71(s, 6H), 3.47(t, J=6.0Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.88(s, 2H), 3.93(s, 2H), 4.02(t, J=6.0Hz, 2H), 6.85(d, J=1.2Hz, 1H), 6.88(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 6H)。

[0507] 実施例34：2－[（ベンジル{[1－（3－ヒドロキシプロピル）－1H－イミダゾール－2

－イル]メチル}アミノ)メチル]－N, N－ジメチル－1H－イミダゾール－1－スルホンアミド

実施例17において、実施例16で合成した化合物の代わりに実施例33で合成した化合物を用いて、実施例17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。

TLC:Rf 0.38(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.90-2.05(m, 2H), 2.75(s, 6H), 3.53(t, J=5.4Hz, 2H), 3.76(s, 2H), 3.85(s, 2H), 3.91(s, 2H), 4.16(t, J=6.6Hz, 2H), 6.88(d, J=1.5Hz, 1H), 6.95(d, J=1.5Hz, 1H), 7.03(d, J=1.5Hz, 1H), 7.23(d, J=1.5Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 3H), 7.40-7.45(m, 2H)。

[0508] 実施例35:3－(2－{[ベンジル({1－[(ジメチルアミノ)スルホニル]－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)プロピル メタンスルホナート

実施例18において、実施例17で合成した化合物の代わりに実施例34で合成した化合物を用いて実施例18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。

TLC:Rf 0.40(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.96-2.08(m, 2H), 2.73(s, 6H), 2.98(s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.92(s, 2H), 4.06-4.17(m, 4H), 6.87(d, J=1.3Hz, 1H), 6.92(d, J=1.3Hz, 1H), 7.02(d, J=1.7Hz, 1H), 7.23(d, J=1.7Hz, 1H), 7.25-7.33(m, 5H)。

[0509] 実施例36:tert－ブチル 2－[3－(2－{[ベンジル({1－[(ジメチルアミノ)スルホニル]－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)プロピル]－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカン－8－カルボキシラート

実施例19において、実施例18で合成した化合物の代わりに実施例35で合成した化合物を用いて実施例19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。

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

NMR($CDCl_3$):δ 1.43-1.74(m, 17H), 2.20(t, J=6.2Hz, 2H), 2.27(s, 2H), 2.47(t,

J=6.2Hz, 2H), 2.71-2.72(m, 6H), 3.23-3.34(m, 2H), 3.34-3.45(m, 2H), 3.80(s, 2H), 3.87(s, 2H), 3.92(s, 2H), 3.97(t, J=7.0Hz, 2H), 6.84(d, J=1.3Hz, 1H), 6.88(d, J=1.3 Hz, 1H), 7.00(d, J=1.7Hz, 1H), 7.22(d, J=1.7Hz, 1H), 7.24-7.35(m, 5H)。

[0510] 実施例37:N－ベンジル－1－{1－[3－(2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}－N－(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、実施例5で合成した化合物の代わりに実施例36で合成した化合物を用いて実施例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を得た。

TLC:Rf 0.15(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.55-1.88(m, 8H), 2.26(t, J=6.9Hz, 2H), 2.31(s, 2H), 2.50(t, J=6.9Hz, 2H), 3.00-3.13(m, 4H), 3.47(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.89(t, J=6.9 Hz, 2H), 6.90(d, J=0.7Hz, 1H), 7.00(d, J=0.7Hz, 1H), 7.09(s, 2H), 7.23-7.42(m, 5H)。

[0511] 実施例38:N－ベンジル－1－(1H－イミダゾール－2－イル)－N－({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)メタンアミン

実施例3において実施例1で合成した化合物の代わりに2－メチルプロパナールを、実施例2の代わりに実施例37で合成した化合物を用いて実施例3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。

TLC:Rf 0.15(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.55-1.88(m, 8H), 2.26(t, J=6.9Hz, 2H), 2.31(s, 2H), 2.50(t, J=6.9Hz, 2H), 3.00-3.13(m, 4H), 3.47(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.89(t, J=6.9 Hz, 2H), 6.90(d, J=0.7Hz, 1H), 7.00(d, J=0.7Hz, 1H), 7.09(s, 2H), 7.23-7.42(m, 5H)。

[0512] 実施例39:1－(1H－イミダゾール－2－イル)－N－({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)メタンアミン

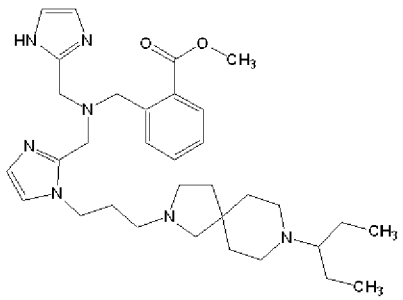
実施例38で合成した化合物(700 mg)の酢酸(6 mL)溶液に20%水酸化パラジウム炭素(140 mg)を加え、反応系内を水素で置換した。反応液を50℃で8時間撹拌した。反応液をセライト(商品名)でろ過して水酸化パラジウム炭素をろ別後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア社製、CHROMATOREX NH(商品名))(酢酸エチル:メタノール=30:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(200 mg)を得た。

TLC:Rf 0.16(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.89(d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.66(m, 6H), 1.79(m, 1H), 1.90-2.02(m, 2H), 2.06(d, J=7.2Hz, 2H), 2.24-2.42(m, 8H), 2.55(t, J=6.9Hz, 2H), 3.80(s, 2H), 3.85(s, 2H), 4.02(t, J=6.9Hz, 2H), 6.91(d, J=1.2Hz, 1H), 6.99(d, J=1.2Hz, 1H), 7.01(s, 2H)。

[0513] 実施例40:メチル 2-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)アミノ]メチル}ベンゾナート

[化87]



実施例3において、実施例1で合成した化合物の代わりにメチル 2-ホルミルベンゾアートを、実施例2で合成した化合物の代わりに実施例39で合成した化合物を用いて、実施例3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。

TLC:Rf 0.41(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.45-1.84(m, 9H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.16-2.32(m, 8H), 2.42(t, J=6.9Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.54(s, 2H), 3.84-3.90(m, 5H), 3.97(s, 2H), 6.90(d, J=1.2Hz, 1H), 6.98(d, J=1.2Hz, 1H), 7.03-7.14(m, 2H), 7.35(dt, J=1.2, 7.5Hz, 1H), 7.46(dt, J=1.2, 7.5Hz, 1H), 7.52(dd, J=7.5, 1.2Hz, 1H), 7.83(

dd, J=7.5, 1.2Hz, 1H)。

[0514] 実施例40(1)～実施例40(16):

実施例38において2－メチルプロパナールの代わりに相当するアルデヒドもしくはケトンを、実施例40においてメチル 2－ホルミルベンゾエートの代わりに相当するアルデヒドもしくはケトンを用いて、実施例38→実施例39→実施例40と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0515] 実施例40(1):2－[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]エタノール

TLC:Rf 0.20(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$): δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.66(m, 6H), 1.76(m, 1H), 1.88-2.05(m, 2H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.23-2.40(m, 8H), 2.52(t, J=6.9Hz, 2H), 2.78(t, J=5.1Hz, 2H), 3.64-3.78(m, 6H), 4.04(t, J=6.9Hz, 2H), 6.93(d, J=1.5Hz, 1H), 7.00-7.04(m, 3H)。

[0516] 実施例40(2):メチル 3－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}ベンゾナート

TLC:Rf 0.35(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$): δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.43-1.90(m, 9H), 2.02(d, J=7.2Hz, 2H), 2.18-2.34(m, 8H), 2.45(t, J=6.9Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.88-3.96(m, 5H), 6.93(d, J=1.2Hz, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 7.03-7.14(m, 2H), 7.41(t, J=7.8Hz, 1H), 7.60(d, J=7.8Hz, 1H), 7.94(d, J=7.8Hz, 1H), 8.09(s, 1H)。

[0517] 実施例40(3):メチル 4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}ベンゾナート

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

NMR($CDCl_3$): δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.48-1.92(m, 9H), 2.02(d, J=7.2Hz, 2H), 2.20-2.34(m, 8H), 2.46(t, J=6.9Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.71(s, 2H), 3.88

-3.95(m, 5H), 6.93(d, J=1.2Hz, 1H), 7.01(d, J=1.2Hz, 1H), 7.05-7.15(m, 2H), 7.48(d, J=8.1Hz, 2H), 8.01(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0518] 実施例40(4):3－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェノール

TLC:Rf 0.30(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.70(m, 6H), 1.77(m, 1H), 1.95-2.10(m, 4H), 2.20-2.40(m, 4H), 2.42(s, 2H), 2.46(t, J=6.9Hz, 2H), 2.61(t, J=6.9Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.92(t, J=7.5Hz, 2H), 6.73-6.82(m, 2H), 6.91(d, J=1.5Hz, 1H), 6.97(m, 1H), 7.01(d, J=1.5Hz, 1H), 7.09(s, 2H), 7.14(t, J=7.5Hz, 1H)。

[0519] 実施例40(5):4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェノール

TLC:Rf 0.30(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.48-1.66(m, 6H), 1.70-1.98(m, 3H), 2.06(d, J=7.2Hz, 2H), 2.20-2.40(m, 8H), 2.54(t, J=6.9Hz, 2H), 3.52(s, 2H), 3.56(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.94(t, J=6.9Hz, 2H), 6.72(d, J=8.4Hz, 2H), 6.91(d, J=1.2Hz, 1H), 7.01(d, J=1.2Hz, 1H), 7.07(s, 2H), 7.13(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0520] 実施例40(6):2－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェノール

TLC:Rf 0.31(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.89(d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.66(m, 6H), 1.72-1.96(m, 3H), 2.06(d, J=7.2Hz, 2H), 2.20-2.40(m, 8H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.99(t, J=6.9Hz, 2H), 6.82(dt, J=1.5, 7.5Hz, 1H), 6.92(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 6.94(d, J=1.5Hz, 1H), 7.04(d, J=1.5Hz, 1H), 7.07(s, 2H), 7.10(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.19(m, 1H)。

[0521] 実施例40(7):N－(1H－イミダゾール－2－イルメチル)－N－({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)シクロペンタンアミン

TLC:Rf 0.52(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.89(d, J=6.4Hz, 6H), 1.34-2.18(m, 19H), 2.23-2.34(m, 4H), 2.35(s, 2H), 2.39(t, J=6.9Hz, 2H), 2.54(t, J=6.9Hz, 2H), 2.67-2.81(m, 1H), 3.55(s, 2H), 3.63-3.70(m, 2H), 4.09(t, J=6.9Hz, 2H), 6.95(d, J=1.3Hz, 1H), 7.01(d, J=1.3Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 12.13-12.82(m, 1H)。

[0522] 実施例40(8):N－(1H－イミダゾール－2－イルメチル)－N－({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)シクロヘキサンアミン

TLC:Rf 0.52(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.01-1.42(m, 6H), 1.48-1.65(m, 6H), 1.68-2.10(m, 9H), 2.20-2.42(m, 8H), 2.46-2.61(m, 3H), 3.65(s, 2H), 3.78(s, 2H), 4.01(t, J=7.0Hz, 2H), 6.91(d, J=0.9Hz, 1H), 6.99(s, 3H), 11.69-12.60(m, 1H)。

[0523] 実施例40(9):エチル (4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェノキシ)アセタート

TLC:Rf 0.20(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.30(t, J=7.1Hz, 3H), 1.45-1.65(m, 6H), 1.68-1.80(m, 1H), 1.80-1.95(m, 2H), 2.03(d, J=7.3Hz, 2H), 2.14-2.39(m, 8H), 2.49(t, J=6.9Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.90(t, J=6.9Hz, 2H), 4.28(q, J=7.1Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 6.88(d, J=8.6Hz, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 7.00(d, J=1.3Hz, 1H), 7.03-7.16(m, 2H), 7.33(d, J=8.7Hz, 2H), 12.39-12.60(m, 1H)。

[0524] 実施例40(10):エチル (3－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェノキシ)アセタート

TLC:Rf 0.28(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(d, J=6.4Hz, 6H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H), 1.41-1.92(m, 9H), 2.03(d, J=7.3Hz, 2H), 2.16-2.37(m, 8H), 2.47(t, J=6.9Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.64(s, 2H),3.91(t, J=7.0Hz, 2H), 4.26(q, J=7.1Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 6.76-6.83(m, 1H), 6.92(d, J=1.3Hz, 1H), 6.95-7.13(m, 4H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.24(dd, J=7.9, 7.5Hz, 2H), 12.31-12.58(m, 1H)。

[0525] 実施例40(11):エチル [4-({[(1-{3-[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]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセタート

TLC:Rf 0.26(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.84(s, 9H), 1.30(t, J=7.1Hz, 3H), 1.43-1.61(m, 6H), 1.79-1.93(m, 2H), 1.99(s, 2H), 2.24-2.34(m, 4H), 2.34-2.45(m, 4H), 2.49(t, J=7.0Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.90(t, J=7.2Hz, 2H), 4.28(q, J=7.1Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 6.88(d, J=8.6Hz, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 7.00(d, J=1.3Hz, 1H), 7.03-7.16(m, J=10.6Hz, 2H), 7.33(d, J=8.6Hz, 2H), 12.38-12.61(m, 1H)。

[0526] 実施例40(12):エチル (4-{[({1-[3-(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェノキシ)アセタート

TLC:Rf 0.54(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 1.01-1.27(m, 6H), 1.30(t, J=7.1Hz, 3H), 1.47-1.67(m, 8H), 1.80-1.94(m, 4H), 2.15-2.35(m, 5H), 2.39-2.57(m, 6H), 3.47(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.90(t, J=6.9Hz, 2H), 4.28(q, J=7.1Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 6.88(d, J=8.8Hz, 2H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 7.00(d, J=1.3Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.33(d, J=8.8Hz, 2H), 12.41-12.57(m, 1H)。

[0527] 実施例40(13):エチル (3-{[({1-[3-(8-シクロヘキシル-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェノキシ)アセタート

TLC:Rf 0.27(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.93-1.97(m, 18H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H), 2.13-2.61(m, 11H),

3.48(s, 2H), 3.61(s, 2H),3.64(s, 2H), 3.91(t, J=6.8Hz, 2H), 4.26(q, J=7.1Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 6.76-6.82(m, 1H), 6.92(d, J=1.1Hz, 1H), 6.94-7.15(m, 4H), 6.99(d, J=1.1Hz, 1H), 7.17-7.33(m, 1H), 12.34-12.56(m, 1H)。

[0528] 実施例40(14):エチル [3-({[(1-{3-[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]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセタート

TLC:Rf 0.42(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.84(s, 9H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H), 1.43-1.60(m, 6H), 1.79-1.92(m, 2H), 1.98(s, 2H), 2.22-2.33(m, 4H), 2.34-2.43(m, 4H), 2.47(t, J=6.9Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.91(t, J=6.9Hz, 2H), 4.26(q, J=7.1Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 6.77-6.83(m, 1H), 6.92(d, J=1.3Hz, 1H), 6.95-7.14(m, 4H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.24(t, J=7.9Hz, 1H), 12.34-12.58(m, 1H)。

[0529] 実施例40(15):エチル (2-フルオロ-5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)({1-[3-(8-イソブチル-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)アミノ]メチル}フェノキシ)アセタート

TLC:Rf 0.60(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 1.44-1.95(m, 9H), 2.03(d, J=6.6Hz, 2H), 2.15-2.40(m, 8H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.58(s, 4H), 3.91(t, J=6.9Hz, 2H), 4.24(q, J=7.2Hz, 2H), 4.70(s, 2H), 6.88-7.15(m, 7H), 12.4(brs, 1H)。

[0530] 実施例40(16):エチル (5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)({1-[3-(8-イソブチル-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)アミノ]メチル}-2-メトキシフェノキシ)アセタート

TLC:Rf 0.48(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42-1.92(m, 9H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.15-2.40(m, 8H), 2.47(t, J=6.9Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.90(t, J=6.9Hz, 2H), 4.24(q, J=7.2Hz, 2H), 4.68(s, 2H), 6.84(d, J=8.1Hz, 1H), 6.88-7.15(m, 6H), 12.4(brs, 1H)。

[0531] 実施例41:2－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－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4において、実施例3で合成した化合物の代わりに実施例40で合成した化合物を用いて実施例4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。

TLC:Rf 0.48(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR(CD_3OD):δ 0.93(d, J=6.6Hz, 6H), 1.68-2.08(m, 9H), 2.23(d, J=7.2Hz, 2H), 2.45-2.62(m, 4H), 3.00(t, J=6.9Hz, 2H), 3.07(s, 2H), 3.20-3.33(m, 2H), 3.40(s, 2H), 3.70(s, 2H), 3.86(t, J=6.9Hz, 2H), 3.95(s, 2H), 6.86(d, J=1.2Hz, 1H), 6.93(s, 2H), 6.96(d, J=1.2Hz, 1H), 7.22-7.30(m, 3H), 7.43(m, 1H)。

[0532] 実施例41(1)～実施例41(10):

実施例41において、実施例40で合成した化合物の代わりに実施例40(1)～実施例40(16)で合成した相当する化合物を用いて実施例41と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0533] 実施例41(1):3－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}安息香酸

TLC:Rf 0.33(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR(CD_3OD):δ 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 1.57-1.85(m, 8H), 1.94(m, 1H), 2.28(t, J=6.9Hz, 2H), 2.37-2.48(m, 4H), 2.58-2.75(m, 6H), 3.54(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.93(t, J=6.9Hz, 2H), 6.86(d, J=1.2Hz, 1H), 7.03(s, 2H), 7.05(d, J=1.2Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.84(m, 1H), 7.94(s, 1H)。

[0534] 実施例41(2):4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}安息香酸

TLC:Rf 0.31(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR(CD_3OD):δ 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 1.56-1.80(m, 8H), 1.96(m, 1H), 2.18(t,

J=6.9Hz, 2H), 2.32(s, 2H), 2.46(d, J=7.2Hz, 2H), 2.54(t, J=6.9Hz, 2H), 2.60-2.80(m, 4H), 3.54(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.89(t, J=6.9Hz, 2H), 6.88(d, J=1.2Hz, 1H), 7.02(s, 2H), 7.05(d, J=1.2Hz, 1H), 7.29(d, J=8.4Hz, 2H), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0535] 実施例41(3):(4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸

TLC:Rf 0.43(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.94(d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.84(m, 8H), 1.84-2.00(m, 1H), 2.18-2.79(m, 12H), 3.42(s, 2H), 3.55(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.87(t, J=7.0Hz, 2H), 4.38(s, 2H), 6.82-6.93(m, 3H), 7.02(s, 2H), 7.07(d, J=1.5Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 2H)。

[0536] 実施例41(4):(3－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸

TLC:Rf 0.34(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=70:30:3);

NMR(CD_3OD):δ 0.95(d, J=6.4Hz, 6H), 1.51-2.01(m, 9H), 2.24-3.14(m, 12H), 3.46(s, 2H),3.61(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.78(t, J=7.3Hz, 2H), 4.39(s, 2H), 6.76-6.86(m, 3H), 6.88(d, J=1.1Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 7.08(d, J=1.1Hz, 1H), 7.19(t, J=8.0Hz, 1H)。

[0537] 実施例41(5):[4－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸

TLC:Rf 0.39(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.91(s, 9H), 1.47-1.81(m, 8H), 2.13-2.28(m, 2H), 2.28-2.41(m, 2H), 2.46-2.73(m, 6H), 2.80-2.98(m, 2H), 3.41(s, 2H), 3.51(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.88(t, J=7.0Hz, 2H), 4.41(s, 2H), 6.84-6.93(m, 3H), 7.02(s, 2H), 7.07(d, J=1.3Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 2H)。159

[0538] 実施例41(6):(4－{[({1－[3－(8－シクロヘキシル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸

TLC:Rf 0.40(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 1.08-1.46(m, 6H), 1.49-1.76(m, 6H), 1.76-1.92(m, 4H), 1.99-2.10(m, 2H), 2.20-2.39(m, 4H), 2.63(t, J=6.5Hz, 2H), 2.70-2.87(m, 4H), 2.87-3.06(m, 1H), 3.42(s, 2H), 3.56(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.86(t, J=7.1Hz, 2H), 4.33-4.43(m, 2H), 6.81-6.92(m, 3H), 7.02(s, 2H), 7.08(d, J=1.3Hz, 1H), 7.18(d, J=8.6Hz, 2H)。

[0539] 実施例41(7):(3－{[({1－[3－(8－シクロヘキシル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸

TLC:Rf 0.30(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=70:30:3);

NMR(CD_3OD):δ 1.03-2.13(m, 18H), 2.23-3.13(m, 11H), 3.46(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.86(t, J=6.7Hz, 2H), 4.39(s, 2H), 6.74-6.87(m, 3H), 6.88(d, J=1.1Hz, 1H), 7.04(s, 2H),7.08(d, J=1.1Hz, 1H), 7.19(t, J=7.8Hz, 1H)。

[0540] 実施例41(8):[3－({[(1－{3－[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]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸

TLC:Rf 0.65(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=70:30:3);

NMR(CD_3OD):δ 0.89(s, 9H), 1.53-1.77(m, 4H), 1.80-1.99(m, 4H), 2.10-2.24(m, 2H), 2.47-2.65(m, 4H), 2.67-2.86(m, 2H), 2.92-3.10(m, 2H), 3.16-3.37(m, 2H), 3.47(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.67-3.76(m, 2H), 4.40(s, 2H), 6.73-6.88(m, 3H), 6.89(d, J=1.3Hz, 1H), 7.06(s, 2H), 7.09(d, J=1.3Hz, 1H), 7.20(t, J=7.8Hz, 1H)。

[0541] 実施例41(9):(2－フルオロ－5－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)アミノ]メチル}フェノキシ)酢酸

TLC:Rf 0.41(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR(CD$_3$OD):δ 0.94(d, J=6.6Hz, 6H), 1.40-2.00(m, 9H), 2.18-3.18(m, 12H), 3.44(s, 2H), 3.55(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.77(t, J=7.5Hz, 2H), 4.46(s, 2H), 6.72-6.79(m, 1H), 6.82-6.89(m, 2H), 7.00(d, J=11.4, 8.4Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 7.09(d, J=1.2Hz, 1H)。

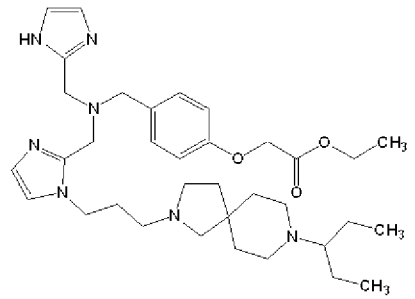
[0542] 実施例41(10):(5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)アミノ]メチル}-2-メトキシフェノキシ)酢酸

TLC:Rf 0.40(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR(CD$_3$OD):δ 0.94(d, J=6.6Hz, 6H), 1.60-1.98(m, 9H), 2.18-3.35(m, 12H), 3.39(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.68(t, J=8.1Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 4.41(s, 2H), 6.71(d, J=2.1Hz, 1H), 6.79(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 7.04(s, 2H), 7.08(d, J=1.5Hz, 1H)。

[0543] 実施例42:エチル [4-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセタート

[化88]



実施例24において実施例20で合成した化合物の代わりに実施例37で合成した化合物を、実施例40においてメチル 2-ホルミルベンゾアートの代わりにエチル 4-ホルミルフェノキシアセタートを用いて、実施例24→実施例39→実施例40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。

TLC:Rf 0.60(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=100:30:3);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.19-1.37(m, 5H), 1.38-1.63(m, 8H), 1.72-1.93(m, 2H), 2.05-2.17(m, 1H), 2.23-2.34(m, 4H), 2.35-2.44(m, 4H), 2.48(t, J=6.

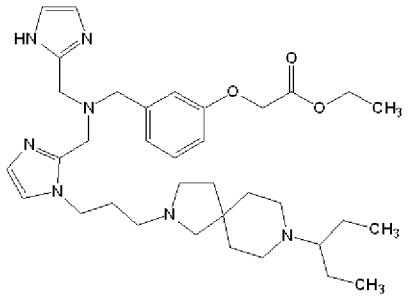
9Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.55-3.63(m, 4H), 3.89(t, J=6.9Hz, 2H), 4.27(q, J=7.1Hz, 2H), 4.60(s, 2H), 6.83-6.90(m, 2H), 6.92(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.01-7.14(m, 2H), 7.27-7.35(m, 2H), 12.47(s, 1H)。

[0544] 実施例42(1)～実施例42(8):

実施例42において、エチル 4－ホルミルフェノキシアセートの代わりに相当するアルデヒドを用いて実施例42と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0545] 実施例42(1):エチル [3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセート

[化89]



TLC:Rf 0.60(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=100:30:3);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.17-1.37(m, 5H), 1.37-1.61(m, 8H), 1.79-1.92(m, 2H), 2.05-2.17(m, 1H), 2.22-2.32(m, 4H), 2.34-2.43(m, 4H), 2.47(t, J=7.0Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.91(t, J=7.0Hz, 2H), 4.26(q, J=7.1Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 6.79(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.95-7.13(m, 5H), 7.19-7.29(m, 1H), 12.44(s, 1H)。

[0546] 実施例42(2):エチル {[3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]チオ}アセート

TLC:Rf 0.55(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.3Hz, 6H), 1.15-1.35(m, 5H), 1.39-1.62(m, 8H), 1.78-1.92(m, 2H), 2.05-2.17(m, 1H), 2.24-2.32(m, 4H), 2.39(t, J=5.0Hz, 4H), 2.47(t, J=6.9Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.91(t, J=6.9Hz, 2

H), 4.15(q, J=7.2Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.05(s, 1H), 7.09(s, 1H), 7.22-7.33(m, 3H), 7.45(s, 1H), 12.24-12.58(m, 1H)。

[0547] 実施例42(3):エチル {[6-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)-2-ナフチル]オキシ}アセタート

TLC:Rf 0.55(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.15-1.56(m, 13H), 1.74-1.86(m, 2H), 2.04-2.24(m, 5H), 2.31-2.43(m, 6H), 3.49(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.79(s, 2H), 3.86(t, J=7.0Hz, 2H), 4.29(q, J=7.1Hz, 2H), 4.72(s, 2H), 6.90(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.07(d, J=2.7Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.19-7.26(m, 1H), 7.52(dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 7.66-7.75(m, 3H), 12.34-12.62(m, 1H)。

[0548] 実施例42(4):エチル 3-[5-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)-2-チエニル]プロパノアート

TLC:Rf 0.26(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.82-0.95(m, 6H), 1.20-1.37(m, 5H), 1.38-1.62(m, 8H), 1.87-1.99(m, 2H), 2.04-2.18(m, 1H), 2.28-2.45(m, 6H), 2.51(t, J=7.0Hz, 2H), 2.61-2.71(m, 2H), 3.11(t, J=7.6Hz, 2H), 3.55(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.80(s, 2H), 4.03(t, J=6.9Hz, 2H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 6.64(d, J=3.4Hz, 2H), 6.77(d, J=3.4Hz, 2H), 6.95(d, J=1.4Hz, 1H), 7.01(d, J=1.4Hz, 1H), 7.03-7.08(m, 1H), 7.08-7.15(m, 1H), 12.37-12.57(m, 1H)。

[0549] 実施例42(5):エチル 4-[5-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)-2-チエニル]ブタノアート

TLC:Rf 0.26(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.4Hz, 6H), 1.19-1.37(m, 5H), 1.38-1.63(m, 8H), 1.8

1-2.05(m, 4H), 2.05-2.18(m, 1H), 2.25-2.45(m, 10H), 2.50(t, J=6.9Hz, 2H), 2.83(t, J=7.6Hz, 2H), 3.55(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.80(s, 2H), 4.02(t, J=6.9Hz, 2H), 4.13(q, J=7.1Hz, 2H), 6.61(d, J=3.4Hz, 1H), 6.77(d, J=3.4Hz, 1H), 6.95(d, J=1.3Hz, 1H), 7.01(d, J=1.3Hz, 1H), 7.02-7.17(m, 2H), 12.32-12.64(m, 1H)。

[0550] 実施例42(6):エチル [5-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカー2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)-2-メトキシフェノキシ]アセート

TLC:Rf 0.76(酢酸エチル:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.8Hz, 6H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H), 1.40-1.92(m, 12H), 2.12(m, 1H), 2.18-2.55(m, 10H), 3.47(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.90(t, J=6.3Hz, 2H), 4.23(q, J=7.2Hz, 2H), 4.68(s, 2H), 6.84(d, J=7.8Hz, 1H), 6.88-7.02(m, 4H), 7.02-7.16(m, 2H), 12.4(brs, 1H)。

[0551] 実施例42(7):メチル [4-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカー2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセート

TLC:Rf 0.64(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR(CD_3OD):δ 0.89(t, J=7.4Hz, 6H), 1.20-1.40(m, 2H), 1.41-1.93(m, 10H), 2.07-2.21(m, 1H), 2.25-2.35(m, 4H), 2.37-2.56(m, 6H), 3.47(s, 2H), 3.48(s, 2H), 3.59(s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.89(t, J=7.0Hz, 2H), 4.62(s, 2H), 6.87(d, J=8.4Hz, 2H), 6.91(d, J=1.1Hz, 1H), 6.99(d, J=1.1Hz, 1H), 7.07(s, 2H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H)。

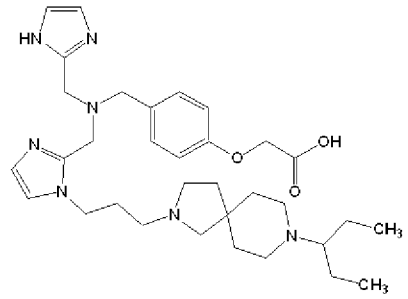
[0552] 実施例42(8):メチル [3-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカー2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセート

TLC:Rf 0.64(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.89(t, J=7.4Hz, 6H), 1.18-1.39(m, 2H), 1.38-1.66(m, 4H), 1.70-2.05(m, 6H), 2.11-2.20(m, 1H), 2.25-2.34(m, 4H), 2.36-2.55(m, 6H), 3.47-3.50(m, 4H), 3.63(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.90(t, J=7.0Hz, 2H), 4.64(s, 2H), 6.74-7.04(m, 5H), 7.07(s, 2H), 7.16-7.32(m, 1H)。

[0553] 実施例43:[4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸

[化90]



実施例4において、実施例3で合成した化合物の代わりに実施例42で合成した化合物を用いて、実施例4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。

TLC:Rf 0.29(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=100:50:5);

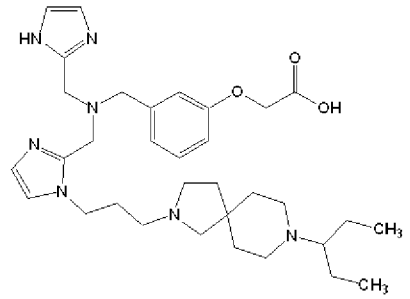
NMR(DMSO－D_6):δ 0.85(t, J=7.4Hz, 6H), 1.20-1.45(m, 4H), 1.46-1.65(m, 6H), 1.65-1.82(m, 2H), 2.19-2.67(m, 11H), 3.40(s, 2H), 3.47(s, 2H), 3.50(s, 2H), 3.82(t, J=7.0Hz, 2H), 4.21(s, 2H), 6.73(d, J=8.6Hz, 2H), 6.81(d, J=1.1Hz, 1H), 6.93-7.01(m, 2H), 7.11(d, J=1.1Hz, 1H), 7.16(d, J=8.6Hz, 2H)。

[0554] 実施例43(1)～実施例43(6):

実施例43において、実施例42で合成した化合物の代わりに実施例42(1)～実施例42(5)で合成した相当する化合物を用いて、実施例43と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0555] 実施例43(1):[3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸

[化91]



TLC:Rf 0.38(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=70:30:3);

NMR(CD$_3$OD):δ 0.97(t, J=7.4Hz, 6H), 1.37-1.94(m, 12H), 2.33-3.05(m, 11H), 3.46(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.75-3.88(m, 2H), 4.39(s, 2H), 6.75-6.86(m, 3H), 6.86-6.90(m, 1H), 7.04(s, 2H), 7.06-7.10(m, 1H), 7.18(t, J=8.1Hz, 1H)。

[0556] 実施例43(2):{[3-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)フェニル]チオ}酢酸

TLC:Rf 0.49(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD$_3$OD):δ 0.96(t, J=7.5Hz, 6H), 1.35-1.93(m, 12H), 2.35-2.81(m, 9H), 2.85-3.01(m, 2H), 3.47(s, 2H), 3.56(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.87(t, J=7.4Hz, 2H), 6.86(d, J=1.3Hz, 1H), 6.90-6.98(m, 1H), 7.02-7.08(m, 3H), 7.13-7.24(m, 2H), 7.37(s, 1H)。

[0557] 実施例43(3):{[6-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)-2-ナフチル]オキシ}酢酸

TLC:Rf 0.42(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:2);

NMR(CD$_3$OD):δ 0.99(t, J=7.5Hz, 6H), 1.36-1.95(m, 16H), 2.28(t, J=6.4Hz, 2H), 2.49-2.98(m, 5H), 3.61(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.70(s, 2H), 3.88(t, J=7.0Hz, 2H), 4.49(s, 2H), 6.88(d, J=1.5Hz, 1H), 7.00-7.06(m, 3H), 7.15(d, J=2.5Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.36(dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 7.68-7.76(m, 3H)。

[0558] 実施例43(4):3-[5-({[(1-{3-[8-(1-エチルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル](1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)-2-チエニル]プロパン酸

TLC:Rf 0.59(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.96(t, J=7.5Hz, 6H), 1.37-1.54(m, 2H), 1.55-1.85(m, 8H), 1.91-2.11(m, 2H), 2.37-2.54(m, 3H), 2.57-2.84(m, 8H), 2.96(t, J=7.0Hz, 1H), 3.06(t, J=6.9Hz, 2H), 3.59-3.71(m, 6H), 3.88(t, J=7.2Hz, 2H), 6.66(d, J=3.4Hz, 1H), 6.72(d, J=3.4Hz, 2H), 6.89(d, J=1.4Hz, 1H), 7.03(s, 2H), 7.12(d, J=1.4Hz, 1H)。173

[0559] 実施例43(5):4−[5−({[(1−{3−[8−(1−エチルプロピル)−2,8−ジアザスピロ[4.5]デカ−2−イル]プロピル}−1H−イミダゾール−2−イル)メチル](1H−イミダゾール−2−イルメチル)アミノ}メチル)−2−チエニル]ブタン酸

TLC:Rf 0.59(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.98(t, J=7.5Hz, 6H), 1.41-1.82(m, 10H), 1.83-2.02(m, 4H), 2.22(t, J=7.2Hz, 2H), 2.31-2.41(m, 2H), 2.43(s, 2H), 2.49-2.59(m, 1H), 2.65(t, J=7.0Hz, 2H), 2.69-2.94(m, 6H), 3.56-3.74(m, 6H), 3.93(t, J=7.2Hz, 2H), 6.64(d, J=3.4Hz, 1H), 6.76(d, J=3.4Hz, 1H), 6.89(d, J=1.4Hz, 1H), 7.02(s, 2H), 7.10(d, J=1.4Hz, 1H)。

[0560] 実施例43(6):[5−({[(1−{3−[8−(1−エチルプロピル)−2,8−ジアザスピロ[4.5]デカ−2−イル]プロピル}−1H−イミダゾール−2−イル)メチル](1H−イミダゾール−2−イルメチル)アミノ}メチル)−2−メトキシフェノキシ]酢酸

TLC:Rf 0.47(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:5);

NMR(CD_3OD):δ 0.93(t, J=7.5Hz, 6H), 1.24-1.83(m, 12H), 2.15-2.90(m, 11H), 3.38(s, 2H), 3.54(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.78-3,92(m, 2H), 3.82(s, 3H), 4.42(s, 2H), 6.76-6.91(m, 4H), 7.00-7.10(m, 2H), 7.07(d, J=1.5Hz, 1H)。

[0561] 実施例44:N−ベンジル−1−{1−[3−(2,8−ジアザスピロ[4.5]デカ−2−イル)プロピル]−1H−イミダゾール−2−イル}−N−メチルメタンアミン

実施例9において、実施例2で合成した化合物の代わりにN−メチルベンジルアミンを用いて実施例9→実施例10→実施例11→実施例26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。

TLC:Rf 0.05(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.50-1.65(m, 6H), 1.75-1.90(m, 2H), 2.16(s, 3H), 2.25-2.35(m

, 4H), 2.51(t, J=6.6Hz, 2H), 2.80-2.90(m, 4H), 3.51(s, 2H), 3.60(s, 2H), 4.04(t, J=6.6Hz, 2H), 6.87(d, J=1.2Hz, 1H), 6.92(d, J=1.2Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 5H)。

[0562] 実施例45:N－ベンジル－1－{1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}－N－メチルメタンアミン

実施例3において、実施例1で合成した化合物の代わりにイソブチルアルデヒドを、実施例2で合成した化合物の代わりに実施例44で合成した化合物を用いて、実施例3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。

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

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.70(m, 6H), 1.70-1.90(m, 3H), 2.04(d, J=7.2Hz, 2H), 2.16(s, 3H), 2.25-2.35(m, 8H), 2.49(t, J=6.9Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.60(s, 2H), 4.03(t, J=6.9Hz, 2H), 6.87(d, J=1.2Hz, 1H), 6.92(d, J=1.2Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 5H)。

[0563] 実施例46:1－{1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}－N－メチルメタンアミン

実施例39において、実施例38で合成した化合物の代わりに実施例45で合成した化合物を用いて実施例39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。

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

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.55-1.65(m, 6H), 1.70-1.95(m, 3H), 2.04(d, J=7.2Hz, 2H), 2.25-2.40(m, 8H), 2.45(s, 3H), 2.51(t, J=7.2Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 4.03(t, J=6.9Hz, 2H), 6.86(d, J=1.2Hz, 1H), 6.95(d, J=1.2Hz, 1H)。

[0564] 実施例47:エチル (2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(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3において、実施例2で合成した化合物の代わりに実施例46で合成した化合物を用いて、実施例3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。

TLC:Rf 0.27(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);
NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.24(t, J=7.2Hz, 3H), 1.50-1.90(m, 9H), 2.05(d, J=7.2Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 2.12-2.38(m, 8H), 2.50(t, J=6.9Hz, 2H), 3.61(s, 4H), 3.94(t, J=6.9Hz, 2H), 4.15(q, J=7.2Hz, 2H), 4.75(s, 2H), 6.85(d, J=1.2Hz, 1H), 6.87(d, J=1.2Hz, 1H), 6.94(d, J=1.2Hz, 1H), 6.96(d, J=1.2Hz, 1H)。

[0565] 実施例47(1)～実施例47(9):

実施例47において、実施例1で合成したエチル(2－ホルミル－1H－イミダゾール－1－イル)アセタートの代わりに相当するアルデヒドを用いて、実施例47と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0566] 実施例47(1):2－(2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)エタノール

TLC:Rf 0.16(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);
NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.52-1.90(m, 9H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.24-2.36(m, 11H), 2.50(t, J=6.9Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.80(t, J=5.4Hz, 2H), 3.92(t, J=6.9Hz, 2H), 4.00(t, J=5.4Hz, 2H), 6.86(d, J=1.2Hz, 1H), 6.90(d, J=1.2Hz, 1H), 6.96(d, J=1.2Hz, 1H), 6.97(d, J=1.2Hz, 1H)。

[0567] 実施例47(2):1－{1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}－N－{[1－(2－メトキシエチル)－1H－イミダゾール－2－イル]メチル}－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.20(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);
NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.87(m, 9H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 2.21-2.38(m, 11H), 2.48(t, J=6.9Hz, 2H), 3.28(s, 3H), 3.49(t, J=5.4Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.92(t, J=6.9Hz, 2H), 4.00(t, J=5.4Hz, 2H), 6.87(d, J=1.2Hz, 1H), 6.93(s, 2H), 6.94(d, J=1.2Hz, 1H)。

[0568] 実施例47(3):エチル 3－(2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(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

TLC:Rf 0.60(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.24(t, J=7.1Hz, 3H), 1.47-1.66(m, 6H), 1.69-1.85(m, 3H), 2.04(d, J=7.3Hz, 2H), 2.16-2.40(m, 11H), 2.49(t, J=6.9Hz, 2H), 2.60(t, J=6.9Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.95(t, J=6.9Hz, 2H), 4.07-4.19(m, 4H), 6.87(d, J=1.3Hz, 1H), 6.88(d, J=1.3Hz, 1H), 6.92(d, J=1.3Hz, 1H), 6.95(d, J=1.3Hz, 1H)。

[0569] 実施例47(4):エチル 4-(2-{[({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(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

TLC:Rf 0.57(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.48-1.65(m, 6H), 1.70-1.86(m, 3H), 1.86-1.99(m, 2H), 2.04(d, J=7.3Hz, 2H), 2.17-2.39(m, 13H), 2.48(t, J=7.0Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.86(t, J=7.1Hz, 2H), 3.93(t, J=6.9Hz, 2H), 4.12(q, J=7.1Hz, 2H), 6.86(d, J=1.3Hz, 1H), 6.89(d, J=1.3Hz, 1H), 6.95(d, J=1.3Hz, 1H), 6.96(d, J=1.3Hz, 1H)。

[0570] 実施例47(5):エチル 5-(2-{[({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタノアート

TLC:Rf 0.56(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR($CDCl_3$):δ 0.89(d, J=6.6Hz, 6H), 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 1.46-1.72(m, 10H), 1.72-1.90(m, 3H), 2.06(d, J=7.1Hz, 2H), 2.20-2.36(m, 9H), 2.36-2.46(m, 4H), 2.50(t, J=6.9Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.80(t, J=7.1Hz, 2H), 3.94(t, J=6.9Hz, 2H), 4.12(q, J=7.1Hz, 2H), 6.85(d, J=1.3Hz, 1H), 6.89(d, J=1.3Hz, 1H), 6.94(d, J=1.3Hz, 1H), 6.96(d, J=1.3Hz, 1H)。

[0571] 実施例47(6):メチル 2-[(2-{[({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾナート

TLC:Rf 0.66(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.45-1.64(m, 6H), 1.66-1.85(m, 3H), 2.03(d, J=7.3Hz, 2H), 2.12-2.37(m, 11H), 2.44(t, J=6.9Hz, 2H), 3.55(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.82(t, J=6.9Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 5.50(s, 2H), 6.47(dd, J=7.7, 0.9Hz, 1H), 6.76(d, J=1.3Hz, 1H), 6.82(d, J=1.3Hz, 2H), 7.04(d, J=1.3Hz, 1H), 7.29-7.45(m, 2H), 8.03(dd, J=7.7, 1.5Hz, 1H)。

[0572] 実施例47(7):メチル 3-[(2-{[({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾナート

TLC:Rf 0.66(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.64(m, 6H), 1.66-1.87(m, 3H), 2.03(d, J=7.3Hz, 2H), 2.12-2.37(m, 11H), 2.44(t, J=6.9Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.79(t, J=6.9Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 5.06(s, 2H), 6.76-6.87(m, 2H), 6.92(d, J=1.3Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3Hz, 1H), 7.06-7.19(m, 1H), 7.38(t, J=7.7Hz, 1H), 7.70-7.82(m, 1H), 7.89-8.02(m, 1H)。181

[0573] 実施例47(8):メチル 4-[(2-{[({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾナート

TLC:Rf 0.61(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.64(m, 6H), 1.66-1.86(m, 3H), 2.04(d, J=7.1Hz, 2H), 2.14-2.38(m, 11H), 2.45(t, J=6.9Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.79(t, J=7.0Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 5.10(s, 2H), 6.82(d, J=1.3Hz, 1H), 6.83(d, J=1.3Hz, 1H), 6.93(d, J=1.3Hz, 1H), 6.96-7.08(m, 3H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0574] 実施例47(9):メチル 5-[(2-{[({1-[3-(8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-フロアート

TLC:Rf 0.63(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2);

NMR(CDCl$_3$):δ 0.88(d, J=6.4Hz, 6H), 1.47-1.65(m, 6H), 1.69-1.89(m, 3H), 2.04(d, J=7.1Hz, 2H), 2.17-2.38(m, 11H), 2.47(t, J=7.0Hz, 2H), 3.65(s, 2H), 3.67(s, 2

H), 3.88(s, 3H), 3.93(t, J=7.0Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.09(d, J=3.5Hz, 1H), 6.87(d, J=1.3Hz, 1H), 6.92-6.99(m, 3H), 7.05(d, J=3.5Hz, 1H)。

[0575] 実施例48:(2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)酢酸

実施例4において、実施例3で合成した化合物の代わりに実施例47で合成した化合物を用いて実施例4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。

TLC:Rf 0.14(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=50:10:1);

NMR(CD_3OD):δ 0.94(d, J=6.6Hz, 6H), 1.60-1.98(m, 7H), 1.98-2.10(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.32(d, J=6.6Hz, 2H), 2.50-2.68(m, 4H), 2.74(t, J=6.9Hz, 2H), 2.81(s, 2H), 3.00(t, J=6.9Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 3.65(s, 2H), 4.03(t, J=6.9Hz, 2H), 4.59(s, 2H), 6.88(d, J=1.2Hz, 1H), 6.90(d, J=1.2Hz, 1H), 7.07(d, J=1.2Hz, 1H), 7.11(d, J=1.2Hz, 1H)。

[0576] 実施例48(1)～実施例48(7):

実施例48において、実施例47で合成した化合物の代わりに実施例47(1)～実施例47(9)で合成した相当する化合物を用いて、実施例48と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0577] 実施例48(1):4－(2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.38(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.94(d, J=6.6Hz, 6H), 1.56-1.80(m, 6H), 1.82-2.05(m, 5H), 2.11(s, 3H), 2.16(t, J=7.0Hz, 2H), 2.30(d, J=7.1Hz, 2H), 2.48-2.62(m, 6H), 2.64(s, 2H), 2.83(t, J=7.0Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.91-4.11(m, 4H), 6.88(d, J=1.5Hz, 1H), 6.89(d, J=1.3Hz, 1H), 7.13(d, J=1.5Hz, 1H), 7.15(d, J=1.3Hz, 1H)。

[0578] 実施例48(2):5－(2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メ

チル}－1H－イミダゾール－1－イル)ペンタン酸

TLC:Rf 0.24(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.93(d, J=6.6Hz, 6H), 1.47-1.80(m, 10H), 1.80-2.00(m, 3H), 2.11-2.21(m, 5H), 2.26(d, J=7.3Hz, 2H), 2.37-2.46(m, 2H), 2.46-2.61(m, 6H), 2.68(t, J=7.0Hz, 2H), 3.55-3.68(m, 4H), 3.91(t, J=7.5Hz, 2H), 4.00(t, J=6.9Hz, 2H), 6.84-6.93(m, 2H), 7.09-7.19(m, 2H)。

[0579] 実施例48(3):3－(2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)プロパン酸

TLC:Rf 0.20(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.93(d, J=6.6Hz, 6H), 1.55-1.77(m, 6H), 1.79-2.01(m, 3H), 2.13(s, 3H), 2.26(d, J=7.0Hz, 2H), 2.39-2.63(m, 10H), 2.73(t, J=7.0Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 3.66(s, 2H), 4.01(t, J=6.9Hz, 2H), 4.21(t, J=7.3Hz, 2H), 6.88(m, 2H), 7.11(d, J=1.3Hz, 1H), 7.18(d, J=1.5Hz, 1H)。

[0580] 実施例48(4):2－[(2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)メチル]安息香酸

TLC:Rf 0.34(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.93(d, J=6.6Hz, 6H), 1.53-2.06(m, 9H), 2.08(s, 3H), 2.26(d, J=6.4Hz, 2H), 2.36-2.77(m, 8H), 2.78-3.00(m, 2H), 3.56(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.96(t, J=7.1Hz, 2H), 5.59(s, 2H), 6.60(dd, J=7.3, 1.7Hz, 1H), 6.84(d, J=1.5Hz, 1H), 6.96(d, J=1.5Hz, 1H), 7.09(d, J=1.5Hz, 1H), 7.15(d, J=1.5Hz, 1H), 7.18-7.35(m, 2H), 7.62-7.76(m, 1H)。

[0581] 実施例48(5):3－[(2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)メチル]安息香酸

TLC:Rf 0.27(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 1.51-1.75(m, 6H), 1.75-2.04(m, 3H), 2

.18(s, 3H), 2.31(t, J=7.3Hz, 2H), 2.36-2.47(m, 4H), 2.51-2.81(m, 6H), 3.60(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.85(t, J=6.9Hz, 2H), 5.20(s, 2H), 6.85(d, J=1.5Hz, 1H), 6.94(d, J=1.5Hz, 1H), 7.00-7.08(m, 2H), 7.10(d, J=1.5Hz, 1H), 7.31(t, J=7.6Hz, 1H), 7.74-7.82(m, 1H), 7.82-7.91(m, 1H)。

[0582] 実施例48(6):4－[(2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)メチル]安息香酸

TLC:Rf 0.31(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 1.00(d, J=6.6Hz, 6H), 1.57-1.86(m, 8H), 1.94-2.09(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.28(t, J=6.9Hz, 2H), 2.39(s, 2H), 2.53-2.69(m, 4H), 2.71-3.05(m, 4H), 3.59(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.77(t, J=7.0Hz, 2H), 5.17(s, 2H), 6.88(d, J=1.5Hz, 1H), 6.97(d, J=1.5Hz, 1H), 7.01-7.08(m, 3H), 7.10(d, J=1.3Hz, 1H), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0583] 実施例48(7):5－[(2－{[({1－[3－(8－イソブチル－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル)プロピル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－1H－イミダゾール－1－イル)メチル]－2－フランカルボン酸

TLC:Rf 0.27(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=30:10:2);

NMR(CD_3OD):δ 0.95(d, J=6.6Hz, 6H), 1.55-1.78(m, 6H), 1.81-2.00(m, 3H), 2.19(s, 3H), 2.27-2.85(m, 13H), 3.64(s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.93(t, J=6.8Hz, 2H), 5.20(s, 2H), 6.26(d, J=3.2Hz, 1H), 6.84(d, J=3.2Hz, 1H), 6.87(d, J=1.3Hz, 1H), 6.91(d, J=1.3Hz, 1H), 7.10(d, J=1.3Hz, 1H), 7.17(d, J=1.3Hz, 1H)。

[0584] 実施例49:2－{[({1－[4－(ヒドロキシメチル)ベンジル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}－N, N－ジメチル－1H－イミダゾール－1－スルホンアミド

実施例4(1)(618 mg)とトリエチルアミン(0.80 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)を0℃で撹拌し、イソブチル クロロホルマート(0.39 mL)を滴下した。反応溶液を2時間、0℃で撹拌した後、析出した塩をセライト(商品名)でろ過した。ろ液を0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(108 mg)を水に懸濁させて加えた。反応液を1時間、0℃

で撹拌した後、1N水酸化ナトリウム水溶液で希釈後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を濃縮した。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:28%アンモニア水=1:0:0→70:27:3)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(220 mg)を得た。

TLC:Rf 0.16(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:20:1);

NMR($CDCl_3$):δ 2.30(s, 3H), 2.83(s, 6H), 3.71(s, 2H), 3.83(s, 2H), 4.67(s, 2H), 5.27(s, 2H), 6.85(d, J=1.2Hz, 1H), 6.95(d, J=1.2Hz, 1H), 6.97(d, J=1.5Hz, 1H), 7.05(d, J=8.4Hz, 2H), 7.21(d, J=1.5Hz, 1H), 7.30(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0585] 実施例50:2-{[{[1-(4-ホルミルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}(メチル)アミノ]メチル}-N, N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド

実施例49で合成した化合物(215 mg)とトリエチルアミン(0.29 mL)のジメチルスルホキシド(3 mL)溶液に三酸化硫黄-ピリジン錯体(164 mg)を加えた。反応液を室温で1時間撹拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水を加えた。水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を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、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:メタノール:28%アンモニア水=1:0:0→70:27:3)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(1.21 g)を得た。

TLC:Rf 0.31(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:20:1);

NMR($CDCl_3$):δ 2.04(s, 3H), 2.82(s, 6H), 3.70(s, 2H), 3.82(s, 2H), 5.43(s, 2H), 6.85-7.80(m, 6H), 7.82(d, J=8.1Hz, 2H), 9.98(s, 1H)。

[0586] 実施例51:tert-ブチル 2-{4-[(2-{[({1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)(メチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンジル}-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボキシラート

実施例11において、実施例10で合成した化合物の代わりに実施例50で合成した化合物を用いて実施例11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。

TLC:Rf 0.43(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:20:1);

NMR($CDCl_3$):δ 1.41-1.67(m, 15H), 2.31(s, 3H), 2.35(s, 2H), 2.57(t, J=6.7Hz, 2H), 2.83(s, 6H), 3.22-3.43(m, 4H), 3.54(s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.84(s, 2H), 5.25(s, 2H), 6.86(d, J=1.3Hz, 1H), 6.95(d, J=1.3Hz, 1H), 6.97(d, J=1.3Hz, 1H), 7.00(d, J=7.7Hz, 2H), 7.22(d, J=1.3Hz, 1H), 7.24(d, J=7.7Hz, 2H)。

[0587] 実施例52:1-{1-[4-(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}-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N-メチルメタンアミン

実施例6において、実施例5で合成した化合物の代わりに実施例51で合成した化合物を用いて、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を得た。

TLC:Rf 0.56(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:20:4);

NMR(DMSO-D_6):δ 1.36(t, J=5.4Hz, 4H), 1.51(t, J=6.9Hz, 2H), 2.06(s, 3H), 2.25(s, 2H), 2.37-2.47(m, 2H), 2.51-2.64(m, 4H), 3.46(s, 4H), 3.52(s, 2H), 5.15(s, 2H), 6.74-6.97(m, 3H), 7.02(d, J=7.8Hz, 2H), 7.13(d, J=1.5Hz, 1H), 7.20(d, J=7.8Hz, 2H), 11.63-12.25(m, 1H)。

[0588] 実施例53:1-(1H-イミダゾール-2-イル)-N-[(1-{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}-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-N-メチルメタンアミン

実施例3において、実施例1で合成した化合物の代わりにイソブチルアルデヒドを,実施例2で合成した化合物の代わりに実施例52で合成した化合物を用いて、実施例3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。

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

NMR(DMSO-D_6):δ 0.81(d, J=6.6Hz, 6H), 1.36-1.57(m, 6H), 1.63-1.76(m, 1H), 1.89-2.00(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.14-2.32(m, 6H), 2.36-2.47(m, 2H), 3.41-3.50(m, 4H), 3.52(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.80(d, J=1.2Hz, 1H), 6.82-6.98(m, 2H), 7.02(d, J=8.1Hz, 2H), 7.09-7.17(m, 1H), 7.21(d, J=8.1Hz, 2H), 11.09-12.56(m, 1H)。

[0589] 実施例54:1－[1－(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]カルボニル}ベンジル)－1H－イミダゾール－2－イル]－N－(1H－イミダゾール－2－イルメチル)－N－メチルメタンアミン

実施例5において、実施例4で合成した化合物の代わりに実施例4(1)で合成した化合物を用いて、実施例5→実施例6→実施例24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。

TLC:Rf 0.35(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR(DMSO－D_6):δ 0.72-0.94(m, 6H), 1.05-1.59(m, 8H), 1.60-1.84(m, 2H), 2.00-2.09(m, 3H), 2.09-2.46(m, 5H), 3.15(s, 2H), 3.33-3.58(m, 6H), 5.19-5.30(m, 2H), 6.61-6.90(m, 2H), 6.92-7.14(m, 3H), 7.14-7.24(m, 1H), 7.34-7.53(m, 2H), 11.64-12.08(m, 1H)。

[0590] 実施例54(1)～実施例54(2):

実施例54において、実施例4(1)で合成した化合物の代わりに相当する化合物を用いて、実施例54と同様の操作を行い、以下の本発明化合物を得た。

[0591] 実施例54(1):1－(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2, 8－ジアザスピロ[4. 5]デカ－2－イル]－3－オキソプロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)－N－(1H－イミダゾール－2－イルメチル)－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.30(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88(t, J=7.2Hz, 6H), 1.20-1.58(m, 8H), 1.62-1.82(m, 2H), 2.14(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.32-2.57(m, 4H), 2.77(t, J=7.2Hz, 2H), 3.15(s, 1H), 3.32(s, 1H), 3.41(t, J=7.2Hz, 1H), 3.52(t, J=7.2Hz, 1H), 3.58-3.63(m, 4H), 4.36(t, J=7.2Hz, 2H), 6.96-7.10(m, 4H)。

[0592] 実施例54(2):1－(1－{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]－4－オキソブチル}－1H－イミダゾール－2－イル)－N－(1H－イミダゾール－2－イルメチル)－N－メチルメタンアミン

TLC:Rf 0.30(ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1);

NMR($CDCl_3$):δ 0.88-0.95(m, 6H), 1.20-1.58(m, 8H), 1.60-1.85(m, 2H), 2.10-2.58(m, 12H), 3.15(s, 1H), 3.32(s, 1H), 3.40(t, J=7.2Hz, 1H), 3.48-3.63(m, 5H), 4.1

0(t, J=7.2Hz, 2H), 6.93(m, 1H), 6.96-7.10(m, 3H)。

[0593] [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、化合物の塩基性を軽減するような基、すなわち、水酸基、スルホ基またはカルボキシル基を含有する本発明化合物の毒性が低いこと(例えば、リン脂質症(ホスホリピードシス)のリスクが低いこと、塩基性を有する化合物特有の毒性リスクを高める要因である分布容積が小さいこと)、それらの化合物をプロドラッグ化した本発明化合物の最高血中濃度が高く、かつ生体内で変換されることは、以下の実験を行なうことによって証明された。

本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

先述したように、HIVがCD4陽性細胞上の受容体であるCXCR4に結合することを阻害する化合物のスクリーニングをするためには、HIV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の細胞への吸着を阻害する化合物を発見するため、HIVの代わりにCXCR4の内因性リガンドであるSDF-1を用いたアッセイ系が利用可能である。

具体的には、SDF-1とCXCR4の結合を阻害する化合物をスクリーニングする系として、例えば、ヨードラベルしたSDF-1とCXCR4を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。

[0594] [実験方法]

実験例1:ヒトSDF-1のCEM細胞への結合に対する阻害実験

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(PerkinElmer)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能量をTop Count(Packard)を用いて測定し、被験化合物の阻害率(%)を以下の計算式により算出した。

[数1]

阻害率＝｛(Ｅｔ－Ｅａ)／(Ｅｔ－Ｅｃ)｝×１００

Et:被験化合物を添加しなかった時の放射能量

Ec: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能量

Ea:被験化合物を添加した時の放射能量

実施例に示したすべての本発明化合物は、10μMの濃度で50%以上の阻害率を示した。例えば、実施例21(4)、実施例22(4)、実施例25(1)、実施例40(12)、実施例41(6)、実施例42、実施例43、実施例40(13)、実施例41(7)、実施例42(1)、実施例42(4)、実施例43(1)、実施例43(2)、実施例43(3)、および実施例47(4)で合成した化合物のIC_{50}値は、それぞれ、7.4nM、20.7nM、6.6nM、3.0nM以下、4.4nM、3.0nM、4.0nM、3.0nM以下、4.5nM、3.0nM以下、4.4nM、6.3nM、9.3nM、13.6nM、4.3nMであった。

[0595] 実験例2:蛍光標識リン脂質アナログを用いた過酷条件下における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(7×10^4cells/mL)を、96穴プレート(96ウェルクリアボトムプレート)に100μL/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、25μM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100μL/well加えて約48時間処理した。各化合物の処置濃度は5、50、100、200および400μM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20μM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100分の1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、PBS(-)100μL/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100μLを加え約30分間培養した。各ウェルの蛍光強度をマイクロプレートリーダ(Molecular Devices社、SPECTRA max M2;励起波長485nm／蛍光波長535nm)を用いて測定した。

(2) 解析

各用量×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×{ (被験物質蛍光強度－無処置コントロール蛍光強度) ／ (NBD-PEコントロール蛍光強度－無処置コントロール蛍光強度)}

(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(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5μL/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×{ (被験物質ＯＤ) ／ (NBD-PEコントロールＯＤ)}

(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シス誘導作用の有無の判定に使用しなかった。

その結果、例えば、プロドラッグ化された水酸基、プロドラッグ化されたスルホ基、またはプロドラッグ化されたカルボキシル基を含有する本発明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、変換された本発明化合物は、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ホスホリピドーシス誘導作用が低いことが分かった。例えば、実施例22(3)、実施例22(4)、実施例25(1)、実施例41(6)、実施例43、実施例41(7)、および実施例43(1)で合成した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1]

化合物	リン脂質蓄積増加率(%) (化合物の投与量:200μM)	判定
実施例22(3)	20	陰性
実施例22(4)	16	陰性
実施例25(1)	16	陰性
実施例41(6)	16	陰性
実施例43	16	陰性
実施例41(7)	21	陰性
実施例43(1)	14	陰性

[0596] 実験例3:Biacore(登録商標)S51システムを用いた人工脂質膜結合評価

(1) リポソーム調製

10mM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、0.6mL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0.5mMに希釈した。

(2) 測定化合物調製

10mMのDMSO溶液2μLに1×PBSを38μL添加し、さらに1×PBS／5%DMSOを360μL添加し、PBS／5%DMSO中終濃度50μM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。10μL／分の流速で約3分間リポソームの固定化を行った。次に30μL/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10μL／分、化合物との相互作用測定時は30μL／分、

再生:20mMCHAPS(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)、イソプロピルアルコール／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(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乗をかけて補正値とした(補正値＝1000000×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、例えば、プロドラッグ化された水酸基、プロドラッグ化されたスルホ基、またはプロドラッグ化されたカルボキシル基を含有する本発明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、変換された本発明化合物は、Biacore(登録商標)S51システムを用いた人工脂質膜結合評価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22(3)、実施例22(4)、実施例25(1)、実施例41(6)、実施例43、実施例41(7)、および実施例43(1)で合成した化合物の結合レスポンスの値(RU)は以下の表の通りであった。

[表2]

化合物	結合レスポンスの値(RU)	判定
実施例22(3)	29.9	陰性
実施例22(4)	23.4	陰性
実施例25(1)	28.3	陰性
実施例41(6)	72.9	陰性
実施例43	36.1	陰性
実施例41(7)	63.6	陰性
実施例43(1)	41.2	陰性

[0597] 実験例4:血漿中安定性試験方法(カルボン酸への変換率)

血漿495μLを37℃で5分間プレインキュベーション後、評価する物質の調製液(10g/mLアセトニトリル溶液)を5μL添加し、37℃でインキュベーションを開始した(最終濃度100 ng/mL)。インキュベーション開始直後および30分に反応液を100μL採取し、アセトニトリル1mLと混合して反応停止させた。反応停止液を3000rpmで10分間遠心し、上清を遠心濃縮機にて乾固した後、残渣を水/アセトニトリル(1/1)で再溶解しLC/MS/MS(API5000)にて分析した。カラムなどの測定条件は化合物に最適なものを選択した。

評価する化合物がプロドラッグ化された水酸基、プロドラッグ化されたスルホ基、またはプロドラッグ化されたカルボキシル基を含有する化合物等の本発明化合物である場合には、評価する化合物の残存量、および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生成量を算出した。

その結果、評価する化合物がプロドラッグ化された水酸基、プロドラッグ化されたスルホ基、またはプロドラッグ化されたカルボキシル基を含有する本発明化合物は、血漿中でそのほとんどが変換されることがわかった。例えば、プロドラッグ化されたカル

ボキシル基を含有する化合物である、実施例31、実施例31(1)、実施例40(12)、実施例40(13)、実施例42、実施例42(1)で合成した化合物が、それぞれ生体内において変換され、生成する化合物の生成量、すなわち実施例25(1)、実施例25(1)、実施例41(6)、実施例41(7)、実施例43、実施例43(1)で合成した化合物の生成量は、以下の表の通りであった。

[表3]

評価する化合物	生体内で変換された化合物	変換された化合物の生成量(%)
実施例31	実施例25(1)	80
実施例31(1)	実施例25(1)	98
実施例40(12)	実施例41(6)	76
実施例40(13)	実施例41(7)	96
実施例42	実施例43	99
実施例42(1)	実施例43(1)	97

[0598] 実験例5:最高血中濃度(Cmax)および定常状態分布容積(Vss)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、60℃に加熱したウェルソルブに溶解し5mg/mLに調製した後、注射用蒸留水で希釈して1mg/mLとした。これを、5化合物を1組として等量ずつ混和し、1化合物当たり最終濃度0.2mg/mLとしたものを投与液とした。静脈内投与は、Crl: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、Crl: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(1mg/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。静脈内投与の場合は投与後5、15、30分、1、2、4、6、8および24時間後に、経口投与の場合は投与後15、30分および1時間後に頸静脈よりヘパリン加シリンジを用いて0.35mL採血した。得られた血液は氷冷し、12000rpmで3分間遠心後、血漿を分取した。静脈内投与の場合は、−80℃で保存した血漿試料は溶解し、血漿試料100μLに内部標準溶液100μLおよびアセトニトリル2mLを添加して撹拌し、2500rpmで10分間遠心した。

その際経口投与の場合は、血漿100μLを内部標準化合μLとの混和は血漿回収

後直ちに行った。遠心処理後の上清を遠心濃縮機にて乾固した後物含有アセトニトリル100、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を用いてLC／MS／MSによる分析を、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 × 30mm(インタクト社製)、

分析カラム温度:室温、

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)、

Scan type:MRM、

Polarity:Positive、

Ion Source:ESI。

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。

一部の静脈内投与化合物については、以下の処理を行った。−80℃で保存した血漿試料を溶解し、血漿試料50μLに内部標準溶液50μLおよびアセトニトリル1mLを添加して撹拌し、3000rpmで10分間遠心した。上清を遠心濃縮機にて乾固した後、残渣を水／アセトニトリル(1／1)で再溶解し、以下に記す条件のLC／MS／MS分析に供した。

[LC条件]

測定装置: 1200シリーズシステム(アジレント テクノロジー社製)、

分析カラム:Asahipak ODP-50 2D, 2x150 mm(昭和電工社製)、

分析カラム温度:室温、

移動層:5mM IPC-PFFA-7水溶液／アセトニトリル(グラジエント)、

流速:200μL／分。

[MS／MS条件]

測定装置:API5000(Applied Biosystems社製)、

Scan type:MRM、

Polarity:Positive、

Ion Source:Turbo Spray。

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。

各個体の血漿中化合物濃度推移はWinNonlin 4.0.1で解析し、定常状態分布容積(Vss)を算出した。経口投与の最高血中濃度(Cmax)に関しては、各時間における3個体の血漿中化合物濃度の平均値を求め、最も高い値を示した時点の平均値を最高血中濃度とした。

その結果、プロドラッグ化された水酸基、プロドラッグ化されたスルホ基、またはプロドラッグ化されたカルボキシル基を含有する本発明化合物の最高血中濃度Cmax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Cmaxを測定した。例えば、以下に示すような実施例22(4)をプロドラッグ化した化合物である実施例21(4)、実施例25(1)をプロドラッグ化した化合物である実施例24(1)、実施例43をプロドラッグ化した化合物である実施例42、実施例43(1)をプロドラッグ化した化合物である実施例42(1)を投与した場合、それらの化合物が生体内で変換された化合物、すなわちそれぞれ実施例22(4)、実施例25(1)、実施例43、実施例43(1)で合成した化合物の最高血中濃度を測定した。

[表4]

評価する化合物	生体内で変換された化合物	最高血中濃度(ng/mL)
実施例21(4)	実施例22(4)	93.4
実施例24(1)	実施例25(1)	184
実施例42	実施例43	134
実施例42(1)	実施例43(1)	103

その結果、例えば、プロドラッグ化された水酸基、プロドラッグ化されたスルホ基、またはプロドラッグ化されたカルボキシル基を含有する本発明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、すなわち、水酸基、カルボ

キシル基、またはスルホ基を含有する化合物等の本発明化合物の定常状態分布容積Vssは、低い値を示した。例えば、実施例22(3)、実施例22(4)、実施例25(1)、実施例41(6)、実施例41(7)、実施例43、実施例43(1)で合成した化合物の定常状態分布容積は、以下の表の通りであった。

[表5]

評価する化合物	分布容積 (L/kg)
実施例22(3)	0.90
実施例22(4)	1.10
実施例25(1)	0.36
実施例43	0.65
実施例43(1)	0.42

[0599] [製剤実施例]

製剤例1:

1－(1H－イミダゾール－2－イル)－N－({1－[4－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)ブチル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)－N－メチルメタンアミン(100g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤、20.0g)、ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤、10.0g)、微結晶セルロース(870g)を常法により混合した後打錠して、一錠中に20mgの活性成分を含有する錠剤10000錠を得た。

[0600] 製剤例2:

1－(1H－イミダゾール－2－イル)－N－({1－[4－(8－イソブチル－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル)ブチル]－1H－イミダゾール－2－イル}メチル)－N－メチルメタンアミン(100g)、マンニトール(2kg)、蒸留水(50L)を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中10mgの活性成分を含有するアンプル10000本を得た。

産業上の利用可能性

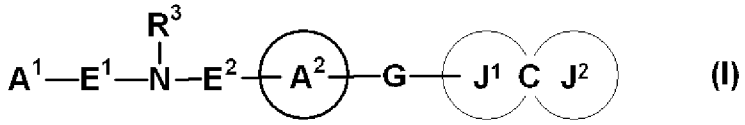
[0601] 本発明化合物は、CXCR4拮抗作用を有することから、CXCR4介在性疾患に対する予防および／または治療剤として有用である。例えば、炎症・免疫性疾患(例えば、関節リウマチ、関節炎、網膜症、肺線維症、急性肺障害、移植臓器拒絶反応等)、

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。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



(I)

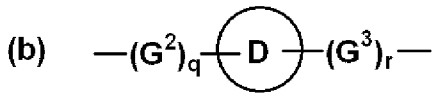
(式中、A^1は置換基を有していてもよい含窒素複素環または－NR^1R^2(基中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して水素原子または置換基を表わす。)を表わし、環A^2は置換基を有していてもよい二価の単環環状基を表わし、E^1は置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、E^2はメチレン基またはカルボニル基を表わし、R^3は(1)水素原子、(2)保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で置換されていてもよく、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基、(3)保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基、(4)保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基、(5)保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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炭素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基、(6)保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基で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複素環基で置換され、さらに置換基を有していてもよいC1～4の脂肪族炭化水素基、(7)－(置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基)－(置換基を有していてもよい二価の炭素環)－$(Y^3)_t$－Z、または(8)－(置換基を有していてもよい二価のC1～4

の脂肪族炭化水素基)－(置換基を有していてもよい二価の複素環)－$(Y^3)_t$－Z(基中、Y^3は置換基を有していてもよいメチレン基、置換基を有していてもよいエテニレン基、エチニレン基、置換基を有していてもよい二価の窒素原子、－C(O)－、－O－、－S－、－S(O)－または－SO_2－を表わし、Zは保護基によって保護されていてもよい水酸基、保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または保護基によって保護されていてもよいスルホ基を表わし、tは1～4の整数を表わす。ただし、tが2以上の整数を表わす場合、複数のY^3は、同じでも異なっていてもよい。)を表わし、

Gは

[化2]

(a) $-(G^1)_p-$ 、または

(b) 

(基中、G^1、G^2およびG^3は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいメチレン基、置換基を有していてもよいエテニレン基、エチニレン基、置換基を有していてもよい二価の窒素原子、－C(O)－、－O－、－S－、－S(O)－または－SO_2－を表わし、環Dは置換基を有していてもよい二価の単環環状基を表わし、pは1～8の整数を表わし、qおよびrはそれぞれ独立して、0または1～6の整数を表わす。ただし、pが2以上の整数を表わす場合、複数のG^1は同じでも異なっていてもよく、qが2以上の整数を表わす場合、複数のG^2は同じでも異なっていてもよく、rが2以上の整数を表わす場合、複数のG^3は、同じでも異なっていてもよく、qとrの和は6以下とする。)を表わし、

環J^1は少なくとも一つの窒素原子を含有し、さらに酸素原子および／または酸化されていてもよい硫黄原子を含有していてもよい3～10員の単環または二環式複素環を表わし、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いてもよく、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、

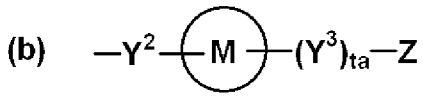
環J^1および環J^2は置換可能な位置に1～8個の置換基を有していてもよく、置換基が2つ以上ある場合、複数の置換基は同じでも異なっていてもよい。）

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] R^3が、

[化3]

(a) $-Y^1-Z$ 、または

(b) 

（基中、Y^1は、置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、Zは、(1)保護基によって保護されていてもよい水酸基、(2)保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または(3)保護基によって保護されていてもよいスルホ基を表わし、環Mは、置換基を有していてもよい二価のC3～15の炭素環、または置換基を有していてもよい、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二価の5～6員の複素環を表わし、Y^2は、結合手または置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、Y^3は請求項1と同じ意味を表わし、taは0または1～4の整数を表わす。ただし、taが2以上の整数を表わす場合、複数のY^3は同じでも異なっていてもよく、taが1以上の整数を表わす場合、Y^2は置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わすものとする。）

である請求項1記載の化合物。

[3] Zが(1)保護基によって保護された水酸基、(2)保護基によって保護されたカルボキシル基、または(3)保護基によって保護されたスルホ基である請求項2記載の化合物。

[4] (1)保護基によって保護されていてもよい水酸基、(2)保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基、または(3)保護基によって保護されていてもよいスルホ

基がそれぞれ(1)プロドラッグ化された水酸基、(2)プロドラッグ化されたカルボキシル基、または(3)プロドラッグ化されたスルホ基である請求項2記載の化合物。

[5] A^1が置換基を有していてもよい含窒素複素環である請求項1記載の化合物。

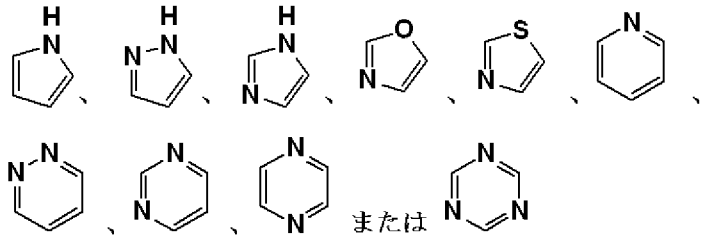
[6] 含窒素複素環が、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、6,7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン、5,6,7,8－テトラヒドロキノリン、6,7,8,9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン、またはイミダゾ[1,2－a]ピリジン環である請求項5記載の化合物。

[7] 環A^2が、置換基を有していてもよく、1～3個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二価の3～8員の単環複素環である請求項1記載の化合物。

[8] 3～8員の単環複素環が5または6員の単環芳香族複素環である請求項7記載の化合物。

[9] 5または6員の単環芳香族複素環が、

[化4]

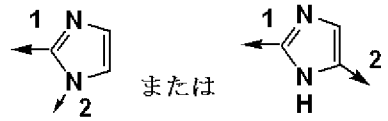


(ただし、－NH－の窒素原子はE^2またはGと結合していてもよく、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。)

である請求項8記載の化合物。

[10] 5または6員の単環芳香族複素環が、

[化5]



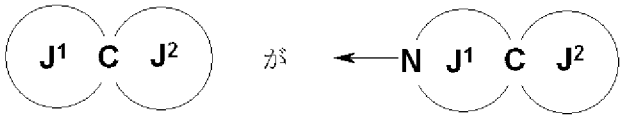
(ただし、矢印1はE^2と結合することを表わし、矢印2はGと結合することを表わし、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。)

である請求項9記載の化合物。

[11] E^2がメチレン基である請求項1記載の化合物。

[12] G^1が置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、pが1～4の整数である請求項1記載の化合物。

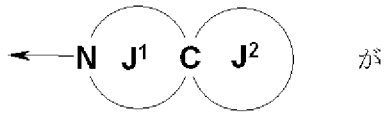
[13] [化6]



(基中、矢印はGに結合するものとし、その他の記号は請求項1と同じ意味を表わす。)

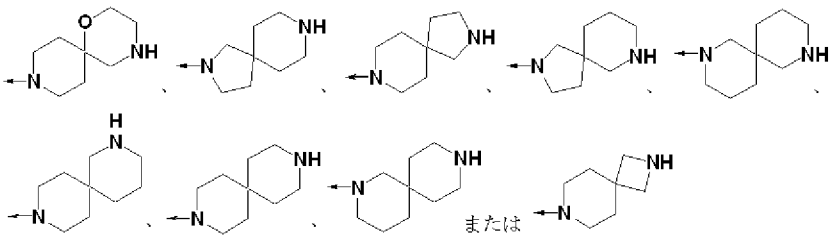
である請求項1記載の化合物。

[14] [化7]



置換基を有していてもよい

[化8]

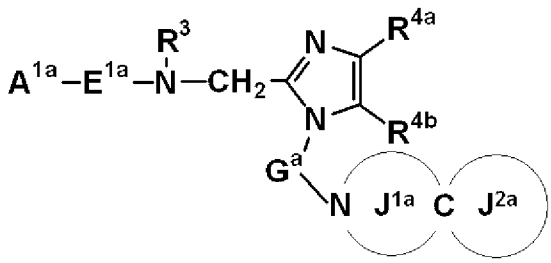


(ただし、－NH－の窒素原子は置換基を有していてもよい。)

である請求項13記載の化合物。

[15] 一般式(I－1)

[化9]



(I-1)

（式中、A^{1a}は置換基を有していてもよいイミダゾール環、置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール環、置換基を有していてもよい6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン環、置換基を有していてもよい5，6，7，8－テトラヒドロキノリン環、置換基を有していてもよい6，7，8，9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン環、または置換基を有していてもよいイミダゾ[1，2－a]ピリジン環を表わし、E^{1a}は置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を表わし、G^aは

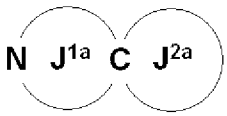
[化10]

(a) $-(G^1)_{pa}-$ 、または

(b) $-(G^2)_{qa}-D^a-(G^3)_{ra}-$

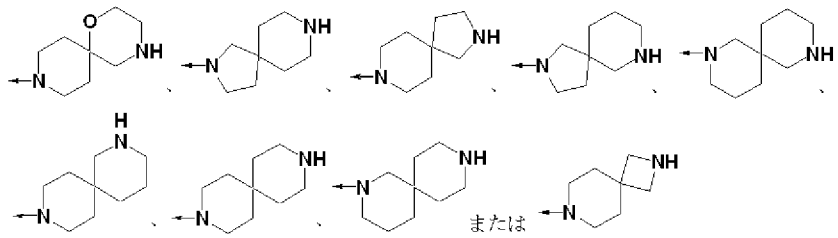
（基中、環D^aは置換基を有していてもよい二価のC3～8の単環炭素環を表わし、paは1～4の整数を表わし、qaおよびraは、それぞれ独立して、0または1～4の整数を表わし、その他の記号は請求項1と同じ意味を表わす。ただし、paが2以上の整数を表わす場合、複数のG^1は同じでも異なっていてもよく、qaが2以上の整数を表わす場合、複数のG^2は同じでも異なっていてもよく、raが2以上の整数を表わす場合、複数のG^3は同じでも異なっていてもよく、qaとraの和は4以下とする。）を表わし、

[化11]



は置換基を有していてもよい

[化12]



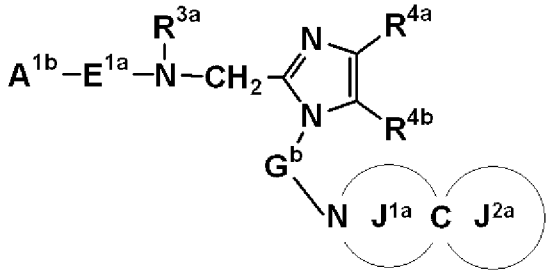
（ただし、矢印はG^aと結合するものとし、－NH－の窒素原子は置換基を有していて

もよい。)を表わし、その他の記号は請求項1と同じ意味を表わす。)

で示される請求項1記載の化合物。

[16] 一般式(I－1－1)

[化13]

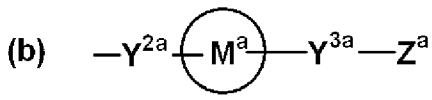


(I-1-1)

(式中、A^{1b}は置換基を有していてもよいイミダゾール環を表わし、G^bは置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、R^{3a}は

[化14]

(a) $-Y^1-Z^a$ 、または

(b) 

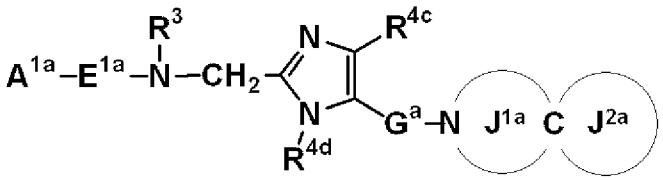
(基中、Z^aは保護基によって保護されていてもよいカルボキシル基を表わし、環M^aは置換基を有していてもよい二価のC5～10の芳香族炭素環、置換基を有していてもよいチオフェン環、または置換基を有していてもよいフラン環を表わし、Y^{2a}は置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基を表わし、Y^{3a}は、結合手、置換基を有していてもよい二価のC1～4の脂肪族炭化水素基、または←O－(置換基を有していてもよい二価のC1～3のアルキレン基)→[基中、左向きの矢印が環M^aと結合するものとする。]を表わし、その他の記号は請求項2と同じ意味を表わす。)を表わし、その他の記号は請求項15と同じ意味を表わす。)

で示される請求項15記載の化合物。

[17] 保護基がC1～4の脂肪族炭化水素基、またはモノ－またはジ－置換カルバモイル基で置換されたC1～4の脂肪族炭化水素基である請求項16記載の化合物。

[18] 一般式(I－2)

[化15]



(I-2)

(式中、R^{4c}およびR^{4d}は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を表わし、その他の記号は請求項1または請求項15と同じ意味を表わす。)

で示される請求項1記載の化合物。

[19] 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタン酸、エチル [4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセタート、[4－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸、エチル [3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]アセタート、[3－({[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}メチル)フェノキシ]酢酸、2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタノアート、または2－(ジエチルアミノ)－2－オキソエチル 4－{[(1－{3－[8－(1－エチルプロピル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカ－2－イル]プロピル}－1H－イミダゾール－2－イル)メチル](1H－イミダゾール－2－イルメチル)アミノ}ブタノアートである請求項16記載の化合物。

[20] 請求項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。

[21] CXCR4拮抗剤である請求項20記載の医薬組成物。

[22] CXCR4介在性疾患または癌疾患の予防および／または治療剤、再生医療用剤である請求項20記載の医薬組成物。

[23] CXCR4介在性疾患が、喘息、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、急性肺障害、虚血性疾患、全身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請求項22記載の医薬組成物。

[24] CXCR4介在性疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染である請求項22記載の医薬組成物。

[25] 請求項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、CXCR4拮抗薬、HIVインテグラーゼ阻害薬、フュージョン阻害薬、CD4拮抗薬、HIVの表面抗原に対する抗体、HIVに対する短鎖干渉RNA、およびHIVに対するワクチンから選択される1種または2種以上を組み合わせてなる医薬。

[26] 請求項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てなる医薬。

[27] 請求項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CXCR4を拮抗する方法。

[28] 請求項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CXCR4介在性疾患の予防および／または治療方法。

[29] CXCR4拮抗剤を製造するための請求項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

。

[30] CXCR4介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求項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。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/064893

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D487/10(2006.01)i, *A61K31/438*(2006.01)i, *A61K45/00*(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P11/00*(2006.01)i, *A61P11/06*(2006.01)i, *A61P19/02*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P31/18*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D487/10, A61K31/438, A61K45/00, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/06, A61P19/02, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/18, A61P35/00, A61P35/04, A61P37/02, A61P37/06, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/058322 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 May, 2007 (24.05.07), Full text; particularly, Claims; examples (Family: none)	1,5-14, 20-26,29,30
X	WO 2006/022454 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.),	1,5-14, 20-26,29,30
A	02 March, 2006 (02.03.06), Full text; particularly, page 25, line 18 to page 32, line 24; page 131, line 24 to page 146, line 12; examples; Claims & EP 1790639 A1	2-4,15-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 September, 2007 (14.09.07)	25 September, 2007 (25.09.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/064893

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2006/006490 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 January, 2006 (19.01.06), Full text; particularly, page 11, line 5 to page 61, 5th line from the bottom; pages 100 to 101, Par. Nos. [0179] to [0182]; page 105, lines 1 to 14; examples; Claims (Family: none)	1-14,20,22, 23,26,30 15-19,21,24, 25,29
A	WO 2005/115398 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 08 December, 2005 (08.12.05), Full text & US 7115601 B2 & EP 1756069 A2	1-26,29,30
A	WO 2000/31037 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.), 02 June, 2000 (02.06.00), Full text & US 6780875 B2 & EP 1131295 A1 & JP 2002-530377 A & NO 200102473 A & BR 9915475 A & KR 2001075726 A & HU 200104959 A2 & ZA 200104071 A & CN 1406225 A & MX 2001005095 A1 & NZ 511777 A & AU 768708 B	1-26,29,30
A	WO 2005/007656 A1 (VIROCHEM PHARMA INC.), 27 January, 2005 (27.01.05), Full text & US 2005/075326 A1 & EP 1776362 A1	1-26,29,30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/064893

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P35/00(2006.01)i, *A61P35/04*(2006.01)i, *A61P37/02*(2006.01)i,
A61P37/06(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/064893

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

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

1. [X] Claims Nos.: 27, 28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 27 and 28 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

<Subject of search>

Claims 1-14, 20-26, 29 and 30 include great many compounds having various combinations of substituents within their scopes. However, among these compounds, those which are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the meaning within PCT Article 5 are limited to an extremely small part of the compounds as claimed.

Further, it is unclear as to what types of compounds the "prodrug" recited in claims 1, 20, 25, 26, 29 and 30 includes within its scope. Therefore, claims 1, 20-26, 29 and 30 do not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6, too.

Such being the case, the search was made within a reasonable scope of burden based on the scope supported by and disclosed in the description.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６４８９３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D487/10, A61K31/438, A61K45/00, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/06, A61P19/02, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/18, A61P35/00, A61P35/04, A61P37/02, A61P37/06, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

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

CAplus(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), WPIDS(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
P,X	WO 2007/058322 A1（小野薬品工業株式会社）2007.05.24, 全文、特に、請求の範囲、実施例（ファミリーなし）	1,5-14,20-26,29,30
X	WO 2006/022454 A1（小野薬品工業株式会社）2006.03.02, 全文、特に、第25頁第18行-第32頁第24行、第131頁第24行-第146頁第12行、実施例、請求の範囲　& EP 1790639 A1	1,5-14,20-26,29,30
A		2-4,15-19

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１４．０９．２００７	２５．０９．２００７

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	３５４３
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	當麻　博文 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６４８９３

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求の範囲 27,28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲27,28は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

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

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X A	WO 2006/006490 A1 (小野薬品工業株式会社) 2006.01.19, 全文、特に、第11頁第5行-第61頁下から第5行、第100-101頁[0179]-[0182]、第105頁第1-14行、実施例、請求の範囲 (ファミリーなし)	1-14,20,22,23,26,30 15-19,21,24,25,29
A	WO 2005/115398 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2005.12.08, 全文 & US 7115601 B2 & EP 1756069 A2	1-26,29,30
A	WO 2000/31037 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.) 2000.06.02, 全文 & US 6780875 B2 & EP 1131295 A1 & JP 2002-530377 A & NO 200102473 A & BR 9915475 A & KR 2001075726 A & HU 200104959 A2 & ZA 200104071 A & CN 1406225 A & MX 2001005095 A1 & NZ 511777 A & AU 768708 B	1-26,29,30
A	WO 2005/007656 A1 (VIROCHEM PHARMA INC.) 2005.01.27, 全文 & US 2005/075326 A1 & EP 1776362 A1	1-26,29,30

発明の属する分野の分類
C07D487/10(2006.01)i, A61K31/438(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

＜調査の範囲について＞

請求の範囲 1-14,20-26,29,30 は、置換基として種々の組み合わせを有する膨大な数の化合物を包含するものであるが、PCT6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

また、請求の範囲 1,20,25,26,29,30 に記載された「プロドラッグ」がどのような化合物を包含するものか明らかでないから、請求の範囲 1,20-26,29,30 は、PCT6 条における明確性の要件も欠いている。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている範囲に基づき、合理的な範囲において行った。