(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
2003 年12 月24 日 (24.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/106429 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07D 233/54, 401/12, 405/04, 405/14, 471/04, A61K 31/4439, 31/506, 31/513 // A61P 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07545

(22) 国際出願日: 2003 年6 月13 日 (13.06.2003)

(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2002-175086 2002 年6 月14 日 (14.06.2002) JP
特願2003-41085 2003 年2 月19 日 (19.02.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目１番１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): 神山 圭司 (KAMIYAMA,Keiji) [JP/JP]; 〒567-0037 大阪府 茨木市 上穂東町１番１６−８０２ Osaka (JP). 坂野 浩 (BANNO,Hiroshi) [JP/JP]; 〒666-0004 兵庫県 川西市 萩原２丁目１番２１号 Hyogo (JP). 佐藤 文彦 (SATO,Fumihiko) [JP/JP]; 〒565-0872 大阪府 吹田市 上山田８番１３−１１３ Osaka (JP). 蓮岡 淳 (HASUOKA,Atsushi) [JP/JP]; 〒569-0043 大阪府 高槻市 竹の内町６８−１ Osaka (JP).

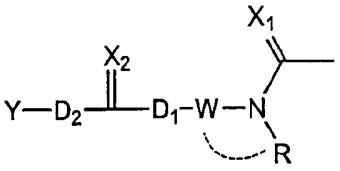
(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA,Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目２番１４号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: PRODRUG AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: プロドラッグおよびその製造法

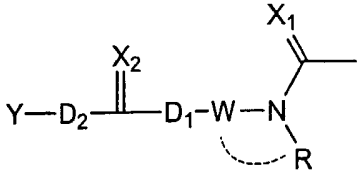


(1)

(57) Abstract: A compound having a group represented by the formula (1) (wherein the symbols have the same meanings as in the description) as a modifying group to be eliminated from a prodrug. It enables prodrug development based on the modification of a nitrogenous heterocycle, etc.

(57) 要約:

本発明は、プロドラッグから脱離する修飾基として、式：



(式中、各記号は明細書と同義である)で表わされる基を有する化合物を提供する。本発明により、含窒素複素環等を修飾することに基づいたプロドラッグの開発が可能となる。

WO 03/106429 A1

ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

プロドラッグおよびその製造法

発明の属する技術分野

本発明は新規なプロドラッグおよびその製造法に関する。

背景技術

医薬薬効成分の生体内への吸収性は薬理作用の発現や強度あるいは持続時間を左右する重要な要素であることから、安定した良好な吸収性を有することが全ての医薬に求められる。

従来、医薬活性成分（以下医薬化合物または治療薬と称することがある。）の吸収性向上を目的に微粉末化、無晶化、あるいは乳化剤の使用等の製剤的工夫が検討されてきた。しかし、微粉末化及び無晶化は医薬化合物の特徴（低融点、吸湿性あるいは低安定性など）によってはその適用が制限される場合があり、またヒマシ油等に代表される乳化剤の使用は低血圧、呼吸困難あるいは蕁麻疹等の過敏反応を引き起こす場合がある。

上記の製剤的工夫のほか、医薬化合物の溶解性を向上させ吸収性を改善させる試みとして、医薬化合物のプロドラッグ化が検討されている。プロドラッグは薬理学的に不活性であるが、生体内あるいは生体内への吸収過程で酵素等の作用によって薬理作用を発揮する医薬化合物に変換される化合物と定義される。

プロドラッグ化の手法を用いることで医薬化合物の吸収性が向上するばかりでなく、化学的安定性の改善、薬理作用強度の調節、薬理作用の持続化、副作用の軽減などの効果も期待されることから、プロドラッグ化は医薬品開発における重要な手法となっている。

プロドラッグ化として医薬化合物のカルボキシル基のエステル化、水酸基のアシル化、炭酸エステル化あるいはカーバメート化等の形態が汎用されている。しかしながら、プロドラッグ化の適用を受けるべき医薬化合物は必ずしもカルボキシル基あるいは水酸基等の官能基を有しているわけではない。

含窒素複素環は薬理作用を有する化合物の部分構造としてしばしば認められ、また、含窒素複素環が縮環構造を形成している場合もある。含窒素複素環を部分構造に有する多くの有用な治療薬が知られていることからも、本部分構造の薬理学的重要性が理解できる。しかし、その一方で含窒素複素環を有する化合物は難溶性等の

ために吸収性に乏しいものも多く、その薬理作用からは医薬化合物としての有用性が期待できても、吸収性が障害となり実用化に至らなかった化合物も多い。

含窒素複素環を修飾することに基づいたプロドラッグ化の実施例は上記のカルボキシル基あるいは水酸基の修飾によるプロドラッグ化と比較すると非常に少ないが、米国特許第５０２１４３３号、第４８７３３３７号、第６０９３７３４号、第４０４５５６３号、第４６８６２３０号、第４８７３３３７号、第４９６５２６９号、第５０２１４３３号、第５０３９８０６号等に開示されているプロドラッグにその例を認めることができる。

しかしながら、既知のプロドラッグのなかには、生体内での元の医薬化合物（すなわち親化合物）の再生過程でホルムアルデヒドやアセトアルデヒドが発生するものがあるなど安全性面で問題があったり、吸収性が不十分であったり、親化合物である医薬化合物の再生が完全でない場合がある等幅広い医薬化合物のプロドラッグとして、一般に適用することには問題があるプロドラッグが多かった。

T. W. Greene、P. G. M. Wuts 著、Protective Groups In Organic Synthesis 第２版、John Wiley & Sons 刊、３８５～３９７ページにはイミダゾールに代表されるアゾール類に保護基を導入する手法としてＮ－スルホニル化、カーバメート化あるいはＮ－アルキル化等が記載されているが、いずれの適用も誘導体の化学的な安定性を考慮するとプロドラッグへの応用は困難である。また、プロドラッグの満たすべき要件として生体内あるいは生体内への吸収過程で医薬化合物を再生することが求められるが、アゾール類に保護基を導入した誘導体に対して酵素の作用が十分に発揮され医薬化合物（親化合物）への再生が速やかに達成されることは困難と考えられる。

以上の様に、現時点における含窒素複素環を修飾することに基づいたプロドラッグ化の技術は十分とは言えず、そのようなプロドラッグ化の技術が開発されれば、吸収性の低さ等のために実用化に至らなかった有用な薬理作用を有する化合物が医薬品として開発される可能性も期待される。

本発明は、この様な現状においてなされたものであり、新規なプロドラッグの開発とその手段を提供するものである。

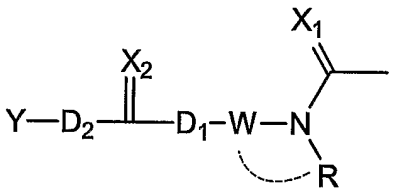
発明の開示

本発明者らは、含窒素複素環の修飾に基づいたプロドラッグの開発とその手段を

見出すべく鋭意研究を重ねた結果、含窒素複素環を部分構造に有する予防・治療薬として有用な医薬化合物（以下単に治療薬と称することがある）だけでなく、その他の脱離可能なプロトンをその部分構造に有する治療薬のプロドラッグとして下記一般式(I)で表わされる化合物が有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、下記の通りである。

1） プロドラッグから脱離する修飾基として、式：



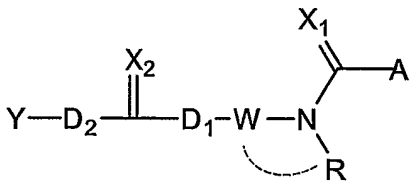
〔式中、X_1、X_2はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を、Wは置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基、あるいは式：

$$—W_1—Z—W_2—$$

（式中、W_1、W_2はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基または結合手を示し、Zは置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基、置換基を有していてもよい二価の複素環基、酸素原子、SO_n（式中、nは0、1または2を示す）または＞N－E（式中、Eは水素原子、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複素環基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、チオカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、モノ－低級アルキルスルファモイル基、ジ－低級アルキルスルファモイル基、アリールスルファモイル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アリールカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す）を示し、Zが酸素原子、SO_nまたは＞N－Eである場合、W_1、W_2はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基を示す）で表わされる二価の基を、Rは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、また、Rが水素原子でない場合、RはWと結合していてもよく、D_1、D_2はそれぞれ結合手、酸素原子、硫黄原子または＞NR_1（式中、R_1は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）（但し、D_1およびD_2が共に結合手である場合を除く）を、Yは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕

で表わされる基を有するプロドラッグ化合物。

2） 一般式(I)：



(I)

〔式中、Aはプロドラッグの脱離可能な修飾基（以下単に側鎖と称することがある）の炭素原子と炭素－酸素結合、炭素－硫黄結合あるいは炭素－窒素結合を介して結合し得る基を有するプロドラッグの親化合物H－Aから水素が脱離した残りの基を示し、その他の記号は上記１の定義と同意義を示す。〕

で表わされる化合物またはその塩である上記１）の化合物。

3） Rが置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である上記１）の化合物。

4） Zが置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基または置換基を有していてもよい二価の複素環基である上記１）の化合物。

5） X_1およびX_2が酸素原子である上記１）の化合物。

6） D_1、D_2がそれぞれ結合手または酸素原子（但し、D_1およびD_2が共に結合手である場合を除く）である上記１）の化合物。

7） Wが置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基である上記１）の化合物。

8） Wがエチレン基である上記１）の化合物。

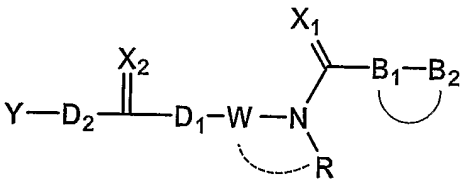
9） Rが置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基である上記１）の化合物。

１０） Yが置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基、または置換基を有していてもよく、環構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含有する飽和複素環基である上記１）の化合物。

１１） X_1およびX_2が酸素原子であり、D_1およびD_2がそれぞれ結合手または酸素原子であり（但し、D_1およびD_2が共に結合手である場合を除く）、Wがエチレン基であり、RがC_{1-6}アルキル基であり、Yが置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基、または置換基を有していてもよく、環構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子をさらに１ないし３個含有していてもよ

い飽和含酸素複素環基である上記１）の化合物。

１２）　一般式(II)：



(II)

〔式中、－B_1－B_2は、医薬化合物H－B_1－B_2（式中、H－B_1－は水酸基、チオール基、アミド基または置換基を有していてもよく、環が縮合していてもよい含窒素複素環を示す）から水素が脱離した残りの基を示し、プロドラッグの脱離可能な修飾基（側鎖）の炭素原子と炭素－酸素結合、炭素－硫黄結合あるいは炭素－窒素結合を介して結合し得る基を示し、その他の記号は上記１の定義と同意義を示す。〕

で表わされる化合物またはその塩である上記１）の化合物。

１３）　B_1が、プロドラッグの脱離可能な修飾基（側鎖）の炭素原子と炭素－窒素結合を介して結合し得る、置換基を有していてもよく、環が縮合していてもよい含窒素複素環基である上記１２）の化合物。

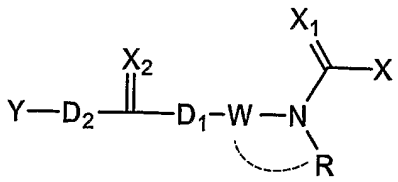
１４）　B_1で表わされる含窒素複素環基が、窒素を１ないし４個含有する５または６員芳香族複素環基である上記１３）の化合物。

１５）　B_1で表わされる窒素を１ないし４個含有する５または６員芳香族複素環基中の芳香族複素環が、イミダゾール、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾールまたはトリアゾールである上記１４）の化合物。

１６）　（１）式(III)：

H－A　(III)

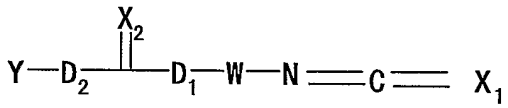
で表わされる脱離可能なプロトン（H）を有する医薬化合物またはその塩と、式(IV)：



(IV)

〔式中、Xは脱離基を示し、その他の記号は上記１の定義と同意義を示す。〕で表わ

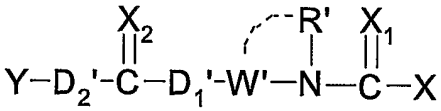
される化合物またはその塩、あるいは式(V)：



(V)

〔式中、各記号は上記１の定義と同意義を示す。〕である化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする上記２）の化合物の製造方法。

１７）　一般式(VI)：



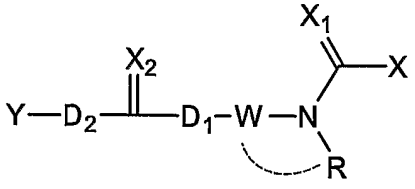
(VI)

〔式中、X_1、X_2はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を、W'は置換基を有していてもよい炭素数２以上の二価の鎖状炭化水素基、あるいは式：

$$-W_1'-Z'-W_2'-$$

（式中、W_1'、W_2'はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基または結合手を示し、Z'は置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基または置換基を有していてもよい二価の複素環基を示す）で表わされる二価の基を、R'は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、また、R'はW'と結合していてもよく、D_1'は酸素原子もしくは硫黄原子およびD_2'は酸素原子を示すか、またはD_1'は硫黄原子およびD_2'は結合手を示し、Yは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは脱離基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩。

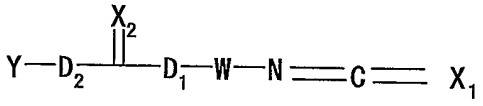
１８）　プロドラッグ化合物またはその塩製造のための一般式(IV)：



(IV)

〔式中、Xは脱離基を示し、その他の記号は上記１の定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物の使用。

１９） プロドラッグ化合物またはその塩製造のための一般式(V)：



(V)

〔式中、各記号は上記１の定義と同意義を示す。〕である化合物の使用。

発明の実施の形態

本発明において、X_1、X_2はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を示す。X_1およびX_2がともに酸素原子を示す場合が好ましい。

本発明において、Wは「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」、あるいは式：

$$-W_1-Z-W_2-$$

（式中、W_1、W_2はそれぞれ「二価の鎖状炭化水素基」または結合手を示し、Zは「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」、「置換基を有していてもよい二価の複素環基」、酸素原子、SO_n（式中、nは０、１または２を示す）または＞Ｎ－Ｅ（式中、Ｅは水素原子、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複素環基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、チオカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、モノ－低級アルキルスルファモイル基、ジ－低級アルキルスルファモイル基、アリールスルファモイル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アリールカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す）を示し、Ｚが酸素原子、SO_nまたは＞Ｎ－Ｅである場合、W_1、W_2はそれぞれ「二価の鎖状炭化水素基」を示す）で表わされる二価の基を示す。なかでも、Ｗとしては「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」が好ましい。

本発明において、W’は「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」、あるいは式：

$$-W_1'-Z'-W_2'-$$

（式中、W_1’、W_2’はそれぞれ「二価の鎖状炭化水素基」または結合手を示し、Ｚ’は「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」または「置換基を有していてもよい二価の複素環基」を示す）で表わされる二価の基を示す。なかでも、W’

としては「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」が好ましい。

W、W'で示される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の「二価の鎖状炭化水素基」および、W_1、W_1'、W_2、W_2'で示される「二価の鎖状炭化水素基」としては、例えば、C_{1-6}アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン等）、C_{2-6}アルケニレン基（例えば、エテニレン等）、C_{2-6}アルキニレン基（例えば、エチニレン等）等が挙げられる。W、W'の二価の鎖状炭化水素基は、後述するB環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に1ないし6個有していてもよい。

W、W'で示される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の「二価の鎖状炭化水素基」および、W_1、W_1'、W_2、W_2'で示される「二価の鎖状炭化水素基」としては、メチレン基、エチレン基が好ましい。W、W'においてはエチレン基が特に好ましい。Zが酸素原子、SO_nまたは>N－E（n及びEは前義の通り）のとき、W_1で示される「二価の鎖状炭化水素基」としては、炭素数2以上の炭化水素基が好ましい。

Z、Z'で示される「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」の「炭化水素環」としては、例えば、脂環式炭化水素環および芳香族炭化水素環等が挙げられ、炭素数3ないし16のものが好ましく、B環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に1ないし4個有していてもよい。炭化水素環としては、例えば、シクロアルカン、シクロアルケンおよびアレーン等が用いられる。

Z、Z'で示される「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」の「シクロアルカン」としては、例えば、低級シクロアルカン等が好ましく、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、ビシクロ［2．2．1］ヘプタンおよびアダマンタン等のC_{3-10}シクロアルカン等が汎用される。

Z、Z'で示される「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」の「シクロアルケン」としては、例えば、低級シクロアルケンが好ましく、例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン等のC_{4-9}シクロアルケン等が汎用される。

Z、Z'で示される「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」の「アレ

ーン」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン等のC_{6-14}アレーン等が好ましく、例えば、フェニレン等が汎用される。

Z、Z'で示される「置換基を有していてもよい二価の複素環基」の「複素環」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子１ないし３種（好ましくは１ないし２種）を少なくとも１個（好ましくは１ないし４個、さらに好ましくは１ないし２個）含む、５～１２員の「芳香族複素環」あるいは「飽和または不飽和の非芳香族複素環」等が挙げられ、後述のＢ環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に１ないし４個有していてもよい。

Z、Z'で示される「置換基を有していてもよい二価の複素環基」の「芳香族複素環」としては、芳香族単環式複素環または芳香族縮合複素環等が挙げられる。

該「芳香族単環式複素環」としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、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、イミダゾール、ピラゾール、１，２，３－オキサジアゾール、１，２，４－オキサジアゾール、１，３，４－オキサジアゾール、フラザン、１，２，３－チアジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，３，４－チアジアゾール、１，２，３－トリアゾール、１，２，４－トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の５ないし６員の芳香族単環式複素環等が挙げられる。

該「芳香族縮合複素環」としては、例えば、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、インドール、イソインドール、１Ｈ－インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、１，２－ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、１，２－ベンゾイソチアゾール、１Ｈ－ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチイン、チアントレン、フェナントリジン、フェナントロリン、インドリジン、ピロロ〔１，２－b〕ピリダジン、ピラゾロ〔１，５－a〕ピリジン、イミダゾ〔１，２－a〕ピリジン、イミダゾ〔１，５－a〕ピリジン、イミダゾ〔１，２－b〕ピリダジン、イミダゾ〔１，２－a〕ピリミジン、１，２，４－トリアゾロ〔４，３－a〕ピリジン、１，２，４－トリアゾロ〔４，３－b〕ピリダジン等の８～１２員の芳香族縮合複素環等が挙げられ

る。

Z、Z'で示される「置換基を有していてもよい二価の複素環基」の「飽和または不飽和の非芳香族複素環」としては、例えば、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼパン、オキセパン、チエン、オキサゼパン、チアゼパン、アゾカン、オキソカン、チオカン、オキサゾカン、チアゾカン等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環（脂肪族複素環）等が挙げられる。これらは、オキソ置換されていてもよく、例えば、2－オキソアゼチジン、2－オキソピロリジン、2－オキソピペリジン、2－オキソアゼパン、2－オキソアゾカン、2－オキソテトラヒドロフラン、2－オキソテトラヒドロピラン、2－オキソテトラヒドロチオフェン、2－オキソチアン、2－オキソピペラジン、2－オキソオキセパン、2－オキソオキサゼパン、2－オキソチエパン、2－オキソチアゼパン、2－オキソオキソカン、2－オキソチオカン、2－オキソオキサゾカン、2－オキソチアゾカン等でもよい。

Z、Z'で示される「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」の「炭化水素環基」あるいは「置換基を有していてもよい二価の複素環基」の「複素環基」からの2本の結合手は結合可能な位置であればどこでもよい。

Eで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、後述で定義する通りである。

Eで示される「低級アルカノイル基」として、例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC_{1-6}アルキルーカルボニル基等が用いられる。

Eで示される「低級アルコキシカルボニル基」として、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、ブトキシカルボニル等のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基等が用いられる。

Eで示される「アラルキルオキシカルボニル」として、例えば、ベンジルオキシカルボニル等のC_{7-11}アラルキルオキシーカルボニル基等が用いられる。

Eで示される「低級アルキルスルフィニル基」として、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC_{1-6}アルキルスルフィニル基等が用いられる。

Eで示される「低級アルキルスルホニル基」として、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC_{1-6}アルキルスルホニル基等が用いられる。

Eで示される「モノ－低級アルキルスルファモイル基」として、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル等のモノ－C_{1-6}アルキルスルファモイル基等が用いられる。

Eで示される「ジ－低級アルキルスルファモイル基」として、例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のジ－C_{1-6}アルキルスルファモイル基等が用いられる。

Eで示される「アリールスルファモイル基」として、例えば、フェニルスルファモイル、ナフチルスルファモイル等のC_{6-10}アリールスルファモイル基等が用いられる。

Eで示される「アリールスルフィニル基」として、例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC_{6-10}アリールスルフィニル基等が用いられる。

Eで示される「アリールスルホニル基」として、例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC_{6-10}アリールスルホニル基等が用いられる。

Eで示される「アリールカルボニル基」として、例えば、ベンゾイル、ナフトイル等のC_{6-10}アリール－カルボニル基等が用いられる。

Eで示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」として、例えば、式$-CONR_2R_3$（式中、R_2およびR_3はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは置換基を有していてもよい複素環基を示す。また、式$-CONR_2R_3$において、R_2とR_3は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。）で表わされる基等が用いられる。

本発明において、Rは水素原子、「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」を示し、R’は「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」を示す。また、RはWと結合することができ、R’はW’と結合することができる。なかでも、置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基、とりわけ低級（C_{1-6}）アルキル基が好ましい。R、R’で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、後述で定義する通りである。また、RがWと結合する場合、R’がW’と結合する場合については後述にて詳説する。

本発明において、D_1、D_2は、それぞれ、結合手、酸素原子、硫黄原子または＞NR_1を示し、式中、R_1は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。ただし、本発明においては、D_1とD_2がともに結合手である場合は除かれる。なかでも、D_1、D_2がそれぞれ結合手または酸素原子であるのが好ましく、特に、D_1が酸素原子であり、かつD_2が酸素原子または結合手であるのが好ましい。R_1で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、下記に定義する通りである。

本発明において、D_1'、D_2'は、D_1'が酸素原子もしくは硫黄原子およびD_2'が酸素原子を示すか、またはD_1'が硫黄原子およびD_2'が結合手を示す。

本発明において、Yは「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」を示し、なかでも置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基、または置換基を有していてもよく、環構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含有する飽和複素環基が好ましい。とりわけ、Yとしては、置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基、または置換基を有していてもよく、環構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子をさらに１ないし３個含有していてもよい飽和含酸素複素環基が好ましい。Yで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」は、下記に定義する通りである。

上記E、R、R'、R_1、Yで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、飽和または不飽和の脂環式ー脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族ー飽和または不飽和の脂環式炭化水素基等が挙げられ、好ましくは炭素数１ないし１６、より好ましくは炭素数１ないし６のものが挙げられる。具体的には、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基およびアリールアルキル基等が用いられる。

「アルキル基」は、例えば、低級アルキル基（C_{1-6}アルキル基）等が好ましく、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ーブチル、ｔｅｒｔーブチル、ペンチル、１ーエチルプロピルおよびヘキシル等のC_{1-6}アルキル基等が汎用される。Rにおいては低級アルキル基（C_{1-6}アルキル基）が好ましく、特にメチル基が好ましい。

「アルケニル基」は、例えば、低級アルケニル基等が好ましく、例えば、ビニル、１－プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルおよび２，２－ジメチル－ペント－４－エニル等のC_{2-7}アルケニル基等が汎用される。

「アルキニル基」は、例えば、低級アルキニル基等が好ましく、例えば、エチニル、プロパルギルおよび１－プロピニル等のC_{2-6}アルキニル基等が汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば、低級シクロアルキル基等が好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルおよびアダマンチル等のC_{3-10}シクロアルキル基等が汎用される。

「シクロアルケニル基」は、例えば、低級シクロアルケニル基等が好ましく、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－２－イル等のC_{3-10}シクロアルケニル基等が汎用される。

「シクロアルキルアルキル基」は、例えば、低級シクロアルキルアルキル基等が好ましく、例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチル等のC_{4-9}シクロアルキルアルキル基等が汎用される。

「シクロアルケニルアルキル基」は、例えば、低級シクロアルケニルアルキル基等が好ましく、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキセニルプロピル、シクロヘプテニルメチル、シクロヘプテニルエチルおよびビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－２－イルメチル等などのC_{4-9}シクロアルケニルアルキル等が汎用される。

「アリール基」は、例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ビフェニリルおよび２－アンスリル等のC_{6-14}アリール基等が好ましく、例えば、フェニル基等が汎用される。

「アリールアルキル基」は、アリール部分としては上記で定義した「アリール基」を有し、アルキル部分としては上記で定義した「アルキル基」を有する。なかでも、例えば、C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルキル基が好ましく、例えば、ベンジル、フェネチル等が汎用される。

上記Ｅ、Ｒ、Ｒ’、R_1、Ｙで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」

の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、１－エチルプロピルおよびヘキシル等のC_{1-6}アルキル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－ブロモエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、３，３，３－トリフルオロプロピル、４，４，４－トリフルオロブチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、６，６，６－トリフルオロヘキシル等のモノ－、ジ－またはトリ－ハロゲノ－C_{1-6}アルキル基等）、オキソ基、アミジノ基、イミノ基、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC_{1-3}アルキレンジオキシ基等）、低級アルコキシ基（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、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC_{1-6}アルコキシ基等）、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基（例えば、クロロメチルオキシ、ジクロロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシ、フルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、２－ブロモエチルオキシ、２，２，２－トリフルオロエチルオキシ、ペンタフルオロエチルオキシ、３，３，３－トリフルオロプロピルオキシ、４，４，４－トリフルオロブチルオキシ、５，５，５－トリフルオロペンチルオキシ、６，６，６－トリフルオロヘキシルオキシ等のモノ－、ジ－またはトリ－ハロゲノ－C_{1-6}アルコキシ基等）、低級アルキルチオ基（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、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等のC_{1-6}アルキルチオ基等）、カルボキシル基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC_{1-6}アルキル－カルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等のC_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ基等）、低級アルコキシカルボニル基（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、ブトキシカルボニル等のC_{1-6}アルコキシ－カルボニル基等）、アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル等のC_{7-11}アラルキルオキシ

ーカルボニル基等)、チオカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC_{1-6}アルキルスルフィニル基等)、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC_{1-6}アルキルスルホニル基等)、スルファモイル基、モノー低級アルキルスルファモイル基（例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル等のモノーC_{1-6}アルキルスルファモイル基等)、ジー低級アルキルスルファモイル基（例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のジーC_{1-6}アルキルスルファモイル基等)、アリールスルファモイル基（例えば、フェニルスルファモイル、ナフチルスルファモイル等のC_{6-10}アリールスルファモイル基等)、アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等のC_{6-10}アリール基等)、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC_{6-10}アリールオキシ基等)、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC_{6-10}アリールチオ基等)、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC_{6-10}アリールスルフィニル基等)、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC_{6-10}アリールスルホニル基等)、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等のC_{6-10}アリールーカルボニル基等)、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等のC_{6-10}アリールーカルボニルオキシ基等)、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニルアミノ基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例えば、式－$CONR_2R_3$（式中、R_2およびR_3はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは置換基を有していてもよい複素環基を示す。また、式－$CONR_2R_3$において、R_2とR_3は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。）で表わされる基)、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、式－NR_2R_3（式中、R_2およびR_3は前記と同意義を示す。また、式－NR_2R_3において、R_2とR_3は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。）で表わされる基)、置換基を有していてもよいウレイド基（例えば、式－$NHCONR_2R_3$（式中、R_2およびR_3は前記と同意義を示す。また、式－$NHCONR_2R_3$において、R_2とR_3は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。）で表わされる基)、置換基を有していてもよいカルボキサミド基（例えば、式

－NR_2COR_3（式中、R_2およびR_3は前記と同意義を示す）で表わされる基)、置換基を有していてもよいスルホンアミド基（例えば、式－$NR_2SO_2R_3$（式中、R_2およびR_3は前記と同意義を示す）で表わされる基)、置換基を有していてもよい複素環基（R_2およびR_3で示されるものと同意義である）等が用いられる。

R_2およびR_3における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル基等の炭素数１ないし６のアルキル基等)、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル基等の炭素数２ないし６のアルケニル基等)、低級アルキニル基（例えば、エチニル、プロパルギル基等の炭素数２ないし６のアルキニル基等)、シクロアルキル基(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炭素数３ないし８のシクロアルキル基等)、シクロアルケニル基（例えば、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル基等の炭素数３ないし８のシクロアルケニル基等)、シクロアルキルアルキル基（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル基等の炭素数３ないし８のシクロアルキル－炭素数１ないし６のアルキル基等)、シクロアルケニルアルキル基（例えば、シクロブテニルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル基等の炭素数３ないし８のシクロアルケニル－炭素数１ないし６のアルキル基等)、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数６ないし１４のアリール基等)、アリールアルキル基（例えば、ベンジル、ナフチルメチル基等の炭素数６ないし１４のアリール－炭素数１ないし６のアルキル基等）等が挙げられる。

R_2およびR_3で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、ピリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、２－オキソアゼピニル、フリル、デカヒドロイソキノリル、キノリニル、インドリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、モルホリニル等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた１～２種のヘテロ原子１～４個を含有する、５～１２員の、単環式または縮合複素環基等が挙げられる。R_2およびR_3における「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としては、それぞれ、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル基等の炭素数１ないし６のアルキル基等)、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル基等の炭素数２ないし６

のアルケニル基等)、低級アルキニル基（例えば、エチニル、プロパルギル基等の炭素数２ないし６のアルキニル基等)、シクロアルキル基（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炭素数３ないし８のシクロアルキル基等)、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基等の炭素数１ないし６のアルコキシ基等)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、カルボキシル基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル基等の炭素数１ないし６のアルキルーカルボニル基等)、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等の炭素数１ないし６のアルキルーカルボニルオキシ基等)、低級アルコキシカルボニル基（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基等の炭素数１ないし６のアルコキシーカルボニル基等)、アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の炭素数７ないし１７のアラルキルオキシーカルボニル基等)、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数６ないし１４のアリール基等)、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基等の炭素数６ないし１４のアリールオキシ基等)、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル基等の炭素数６ないし１４のアリールーカルボニル基等)、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ基等の炭素数６ないし１４のアリールーカルボニルオキシ基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル；メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル基等の炭素数１ないし６のアルキル基でモノー置換ないしジー置換されたカルバモイル基等)、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ；メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数１ないし６のアルキル基でモノー置換ないしジー置換されたアミノ基等）等が挙げられる。置換基の数および位置に特に限定はない。

R_2とR_3が隣接する窒素原子とともに形成する環としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、モルホリン、ピペラジン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等が挙げられる。

上記E、R、R'、R_1、Yで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、それぞれ前記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に１ないし５個、好ましくは１～３個有していてもよく、置換基数が２個以上の場合は

各置換基は同一または異なっていてもよい。

上記E、R、R'、Yで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子１ないし３種（好ましくは１ないし２種）を少なくとも１個（好ましくは１ないし４個、さらに好ましくは１ないし３個）含む、５～１２員の、芳香族複素環基あるいは飽和または不飽和の非芳香族複素環基等が挙げられる。Yで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、上述のように、環原子として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子１ないし４個、さらに好ましくは１ないし３個含む飽和含酸素複素環基等が好ましく、とりわけ５～１２員の、飽和含酸素複素環基等が好ましい。

該「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基等が挙げられる。

「芳香族単環式複素環基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、フラザニル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の５ないし６員の芳香族単環式複素環基等が挙げられる。

「芳香族縮合複素環基」としては、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、１Ｈ－インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、１，２－ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、１，２－ベンゾイソチアゾリル、１Ｈ－ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、α－カルボリニル、β－カルボリニル、γ－カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ〔１，２－b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔１，５－a〕ピリジル、イミダゾ〔１，２－a〕ピリジル、

イミダゾ〔1，5－a〕ピリジル、イミダゾ〔1，2－b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1，2－a〕ピリミジニル、1，2，4－トリアゾロ〔4，3－a〕ピリジル、1，2，4－トリアゾロ〔4，3－b〕ピリダジニル等の8～12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）等が挙げられる。

該「飽和または不飽和の非芳香族複素環基」としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゾカニル、オキソカニル、チオカニル、オキサゾカニル、チアゾカニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。これらは、オキソ置換されていてもよく、例えば、2－オキソアゼチジニル、2－オキソピロリジニル、2－オキソピペリジニル、2－オキソアゼパニル、2－オキソアゾカニル、2－オキソテトラヒドロフリル、2－オキソテトラヒドロピラニル、2－オキソチオラニル、2－オキソチアニル、2－オキソピペラジニル、2－オキソオキセパニル、2－オキソオキサゼパニル、2－オキソチエパニル、2－オキソチアゼパニル、2－オキソオキソカニル、2－オキソチオカニル、2－オキソオキサゾカニル、2－オキソチアゾカニル等が挙げられる。好ましくは2－オキソピロリジニル等の5員非芳香族複素環基である。

上記E、R、R'、Yで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記E、R、R'、R_1、Yで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が用いられる。

E、R、R'、Yで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、それぞれ前記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なっていてもよい。

本発明化合物において、RがWと結合する場合について説明する。RとWが結合

する場合、RとWが結合する位置は、それぞれRおよびWにおける結合可能な位置であれば特に限定はない。R'がW'と結合する場合も同様である。

R、R'における結合可能な位置としては、上記R、R'で定義される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」および「置換基」における結合可能な位置、ならびに上記R、R'で定義される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」および「置換基」における結合可能な位置が挙げられる。

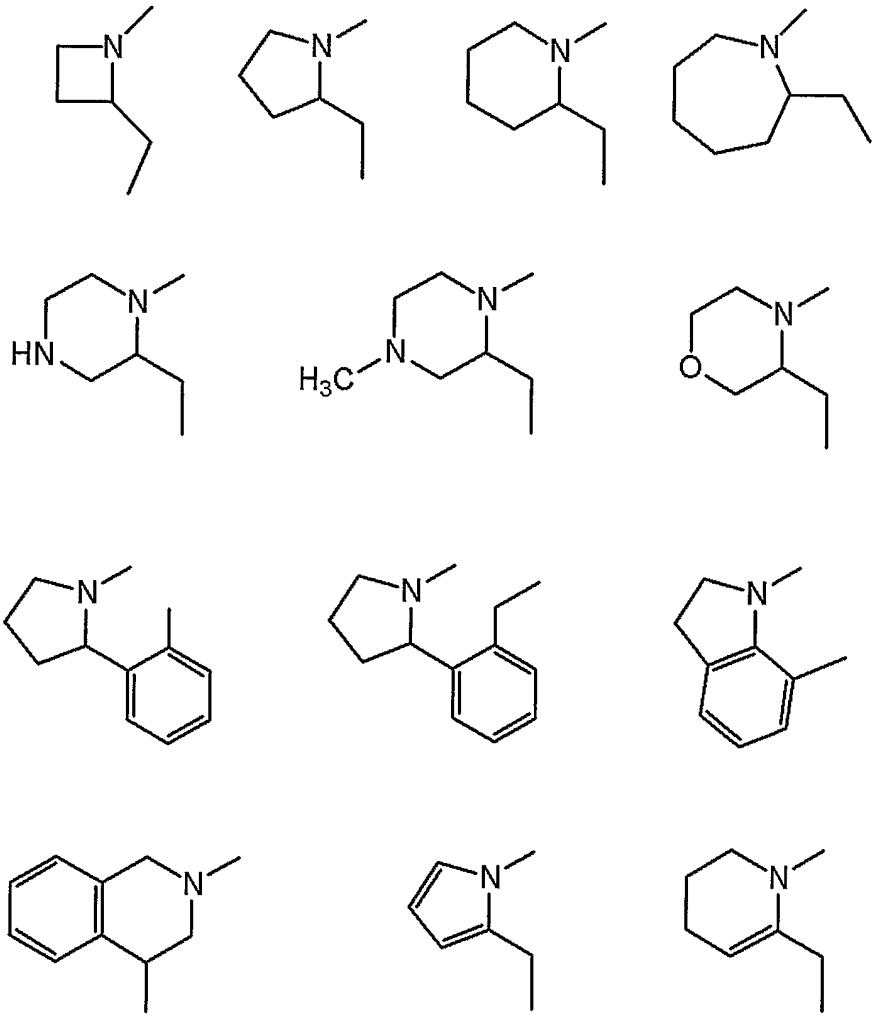
W、W'における結合可能な位置としては、上記W、W'で定義される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の「二価の鎖状炭化水素基」における結合可能な位置、上記W_1、W_1'、W_2、W_2'で定義される「二価の鎖状炭化水素基」における結合可能な位置、ならびに上記Z環で定義される「置換基を有していてもよい炭化水素環」の「炭化水素環」における結合可能な位置および上記Z環で定義される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」における結合可能な位置が挙げられる。

RとW、R'とW'は互いの結合可能な位置で結合し、隣接する窒素原子と一緒になって環を形成し得る。該環としては、例えば、飽和含窒素環（例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン等）、不飽和含窒素環（例えば、テトラヒドロピリジン等）、芳香族含窒素環（例えば、ピロール等）、RおよびWが隣接している窒素原子以外に窒素、酸素、硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含むヘテロ環（例えば、ピペラジン、モルホリン等）、縮合環（例えば、インドール、インドリン、イソインドール、イソインドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等）等が挙げられる。なかでも4～7員環が好ましい。

RとW、R'とW'が互いの結合可能な位置で結合し、隣接する窒素原子と一緒になって形成する環は、その置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよい。置換基数が2以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。置換基としては、R、R'で定義される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基、ならびにW、W'で定義される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の置換基が挙げられる。具体的には、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、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

ーブチル、ペンチル、１ーエチルプロピルおよびヘキシル等のC_{1-6}アルキル基等の置換基が挙げられる。

ＲとW、Ｒ’とW’が結合することによって例えば、



等が形成されるがこれらに限定されない。これらは、上記で定義するように置換基を有していてもよく、また、異性体を含み得ることは当業者に理解されるべきである。

本発明において、Xは、例えば、ハロゲン原子、ベンゾトリアゾリル基、（２，５ージオキシピロリジンー1ーイル）オキシ基等の脱離基を示し、中でもフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が好ましく、塩素が特に好ましい。

本発明における「金属陽イオン」としては、アルカリ金属イオン（例えば、Na^+、K^+、Li^+、Cs^+など）が挙げられ、中でもNa^+が好ましい。

本発明における「第４級アンモニウムイオン」としては、例えば、テトラメチルアンモニウムイオン、テトラエチルアンモニウムイオン、テトラプロピルアンモニ

ウムイオン、テトラブチルアンモニウムイオンなどが挙げられ、中でもテトラブチルアンモニウムイオンが好ましい。

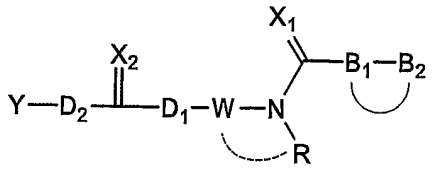
本願のプロドラッグ化合物（以下、化合物(I)、化合物(II)、化合物(VII)等を含めてプロドラッグ化合物という）では、分子中の酸性基と無機塩基または有機塩基等とが薬理学的に許容され得る塩基塩を形成することができ、また分子中の塩基性基と無機酸または有機酸等とが薬理学的に許容され得る酸付加塩を形成することができる。

化合物(I)等の本発明のプロドラッグ化合物の無機塩基塩としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム等)、アンモニア等との塩等が、また化合物(I) 等の本発明のプロドラッグ化合物の有機塩基塩としては、例えば、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、２－フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、コリジン等との塩等が挙げられる。

化合物(I) 等の本発明のプロドラッグ化合物の酸付加塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等）等が挙げられる。

本発明の化合物(I) 等のプロドラッグ化合物が水和物を包含している場合、該「水和物」としては、０．５水和物～５．０水和物が挙げられる。このうち、０．５水和物、１．０水和物、１．５水和物、２．０水和物が好ましい。

化合物(I) 等の本発明のプロドラッグ化合物の親化合物（すなわちプロドラッグである化合物(I)等から当該脱離修飾基が脱離した後の化合物）であるＨ－Ａは、プロドラッグの脱離可能な修飾基（側鎖）の炭素原子と炭素－酸素結合、炭素－硫黄結合あるいは炭素－窒素結合を介して結合し得る基を有する治療剤であれば特に制約はない。本願のプロドラッグとしては、具体的には一般式（II)：



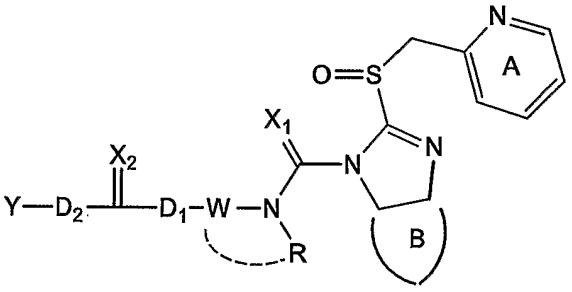
(II)

〔式中、－B_1－B_2は、医薬化合物H－B_1－B_2（式中、H－B_1－は水酸基、チオール基、アミド基または置換基を有していてもよく、環が縮合していてもよい含窒素複素環を示す）から水素が脱離した残りの基を示し、プロドラッグの脱離可能な修飾基（側鎖）の炭素原子と炭素－酸素結合、炭素－硫黄結合あるいは炭素－窒素結合を介して結合し得る基を示し、その他の記号は前記の通りである。〕で表わされる化合物またはその塩である。好ましくは、B_1が、プロドラッグの脱離可能な修飾基（側鎖）の炭素原子と炭素－窒素結合を介して結合し得る、置換基を有していてもよく、環が縮合していてもよい含窒素複素環基である。より好ましくは、B_1で表わされる含窒素複素環基が、窒素を１ないし４個含有する５または６員芳香族複素環基であり、更により好ましくは、B_1で表わされる含窒素芳香族複素環基中の含窒素芳香族複素環が、イミダゾール、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾールまたはトリアゾールである化合物である。

より好ましい具体的化合物としては、例えば、下記のものが挙げられる。

すなわち、

一般式(VII)：

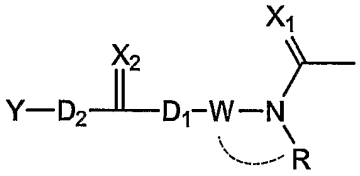


(VII)

〔式中、A環は置換基を有していてもよいピリジン環を、B環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環を示し、他の記号は前記の通りである。但し、Rは水素原子でない。〕で表わされる化合物またはその塩；及び親化合物として

デラビルジン（Delavirdine）、リザトリプタン（Rizatriptan）、ドラセトロン（Dolasetron）、メピンドロール（Mepindolol）、リスリド（Lisuride）、タダラフィル（Tadalafil）、トロピセトロン（Tropisetron）、スマトリプタン（Sumatriptan）、フロバトリプタン（Frovatriptan）、テルグリド（Terguride）、エレトリプタン（Eletriptan）、ゾルミトリプタン（Zolmitriptan）、ペルゴリド（Pergolide）、カ

ルベジドール（Calvedidol）、ボピンドロール（Bopindolol）、インドラミン（Indoramin）、カベルゴリン（Cabergoline）、アルモトリプタン（Almotriptan）、オキシペルチン（Oxypertine）、プロカテロール（Procaterol）、ジデオキシイノシン（Dideoxyinosine）、ジドブジン（Zidovudine）、エペルブジン（Epervudine）、シメチジン（Cimetidine）、デクスメデトミジン（Dexmedetomidine）、パントプラゾール（Pantoprazole）、ラモセトロン（Ramosetron）、アロセトロン（Alosetron）、イダルビシン（Idarubicin）、エペルブジン（Eperuvdine）、シノラゼパム（Cinolazepam）、ベフノロール（Befunolol）、ピポチアジン（Pipotiazine）、オピプラモール（Opipramol）、ペントスタチン（Pentostatin）、カペシタビン（Capecitabine）、プレドニカルベート（Prednicarbate）、エンプロスチル（Enprostil）、ハロメタゾン（Halometasone）、ブロムペリドール（Bromperidol）、ハロファントリン（Halofantrine）、ペンブトロール（Penbutolol）、クラドリビン（Cladribine）、トラマドール（Tramadol）、フロクスウリジン（Floxuridine）、ガランタミン（Galantamine）、アシクロビル（Acyclovir）、ナドロール（Nadolol）、スコポラミン（Scopolamin）、リバビリン（Ribavirin）、ナフトピジル（Naftopidil）、ジデオキシシチジン（Dideoxycytidine）、ヒドロキシジン（Hydroxydine）、ハロペリドール（Haloperidol）、ロルメタゼパム（Lormetazepam）、ペンシクロビル（Penciclovir）などの医薬化合物に式：



（式中、各記号の意味は前記の通りである）で表される脱離する修飾基が導入された化合物等が挙げられる。

式（VII）において、A環は「置換基を有していてもよいピリジン環」を示す。

A環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」のピリジン環はその置換可能な位置に１ないし４個の置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい炭化水素基（例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基等の炭素数１ないし６のアルキル基等）、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ；メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数１ない

し６のアルキル基でモノ－置換ないしジ－置換されたアミノ基等)、アミド基（例えば、ホルムアミド、アセトアミド等のC_{1-3}アシルアミノ基等)、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、３－メトキシプロポキシ基等の炭素数１ないし６のアルコキシ基等)、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC_{1-3}アルキレンジオキシ基等）等が挙げられる。

Ａ環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の置換基が有し得る置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル基等の炭素数１ないし６のアルキル基等)、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル基等の炭素数２ないし６アルケニル基等)、低級アルキニル基（例えば、エチニル、プロパルギル基等の炭素数２ないし６のアルキニル基等)、シクロアルキル基（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炭素数３ないし８のシクロアルキル基等)、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基等の炭素数１ないし６のアルコキシ基等)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、カルボキシル基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル基等の炭素数１ないし６のアルキル－カルボニル基等)、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等の炭素数１ないし６のアルキル－カルボニルオキシ基等)、低級アルコキシカルボニル基（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基等の炭素数１ないし６のアルコキシ－カルボニル基等)、アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の炭素数７ないし１１のアラルキルオキシ－カルボニル基等)、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数６ないし１４のアリール基等)、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基等の炭素数６ないし１４のアリールオキシ基等)、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル基等の炭素数６ないし１４のアリール－カルボニル基等)、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ基等の炭素数６ないし１４のアリール－カルボニルオキシ基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル；メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル基等の炭素数１ないし６のアルキル基でモノ－置換ないしジ－

置換されたカルバモイル基等)、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ；メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数１ないし６のアルキル基でモノ－置換ないしジ－置換されたアミノ基等）等が挙げられ、置換基の数および置換位置に特に限定はない。

A環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の置換基の数および置換位置に特に限定はないが、１ないし３個の上記置換基がピリジン環の３、４、および５位のいずれかに置換しているのが好ましい。

A環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」としては、３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジルが好ましい。

式（VII）において、B環はイミダゾール部分と縮合する「置換基を有していてもよいベンゼン環」または「置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環」を示し、なかでも前者が好ましい。

B環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の該ベンゼン環はその置換可能な位置に１ないし４個の置換基を有していてもよく、置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、置換基を有していてもよい炭化水素基（例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基等の炭素数１ないし６のアルキル基等)、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ；メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数１ないし６のアルキル基でモノ－置換ないしジ－置換されたアミノ基等)、アミド基（例えば、ホルムアミド、アセトアミド等のC_{1-3}アシルアミノ基等)、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ基等の炭素数１ないし６のアルコキシ基等)、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC_{1-3}アルキレンジオキシ基等）等が挙げられる。

B環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の置換基が有し得る置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル基等の炭素数１ないし６のアルキル基等)、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル基等の炭素数２ないし６のアルケニル基等)、低級アルキニル基（例えば、エチニル、プロパルギル基等の炭素数２ないし６のアルキニル基等)、シクロアルキル基（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炭素数３ないし８のシクロアルキル基等)、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基等の炭素数１ないし６のアルコキシ基等)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、カルボキシル基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル基等の炭素数１ないし６のアルキルーカルボニル基等)、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等の炭素数１ないし６のアルキルーカルボニルオキシ基等)、低級アルコキシカルボニル基（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基等の炭素数１ないし６のアルコキシーカルボニル基等)、アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の炭素数７ないし１７のアラルキルオキシーカルボニル基等)、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数６ないし１４のアリール基等)、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基等の炭素数６ないし１４のアリールオキシ基等)、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル基等の炭素数６ないし１４のアリールーカルボニル基等)、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ基等の炭素数６ないし１４のアリールーカルボニルオキシ基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル；メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル基等の炭素数１ないし６のアルキル基でモノー置換ないしジー置換されたカルバモイル基等)、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ；メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数１ないし６のアルキル基でモノー置換ないしジー置換されたアミノ基等）等が挙げられ、置換基の数および置換位置に特に限定はない。

Ｂ環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、ベンゼン環が好ましい。

Ｂ環で示される「置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環」の「芳香族単環式複素環」としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、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、イミダゾール、ピラゾール、１，２，３－オキサジアゾール、１，２，４－オキサジアゾール、１，３，４－オキサジアゾール、フラザン、１，２，３－チアジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，３，４－チアジアゾール、１，２，３－トリアゾール、１，２，４－トリアゾール、テトラ

ゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の５ないし６員の芳香族単環式複素環等が挙げられる。これらＢ環で示される「芳香族単環式複素環」としては、とりわけ、ピリジン環が好ましい。Ｂ環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に１ないし４個有していてもよい。

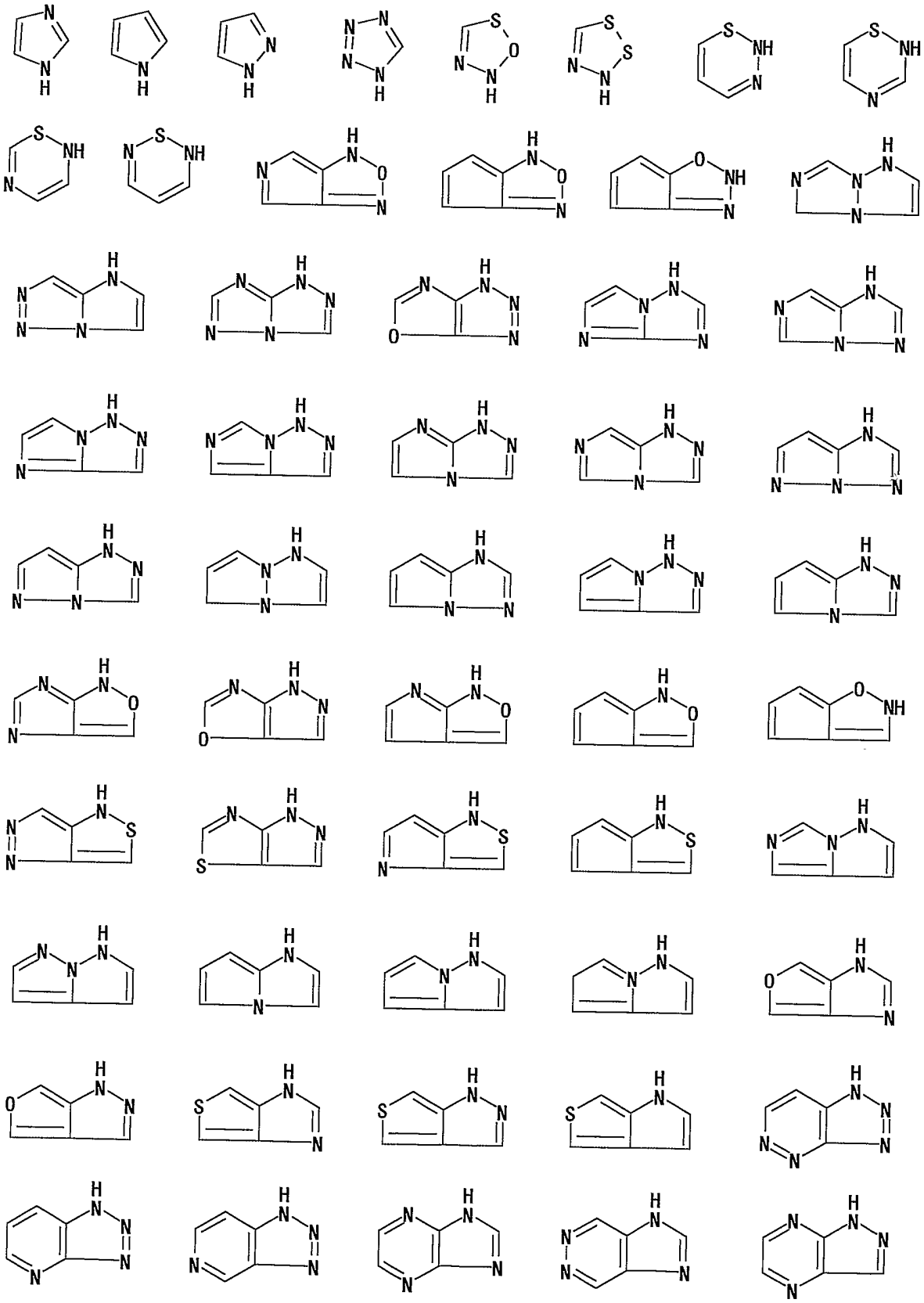
「置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環」の「芳香族単環式複素環」がイミダゾール部分と縮合する位置に特に限定はない。

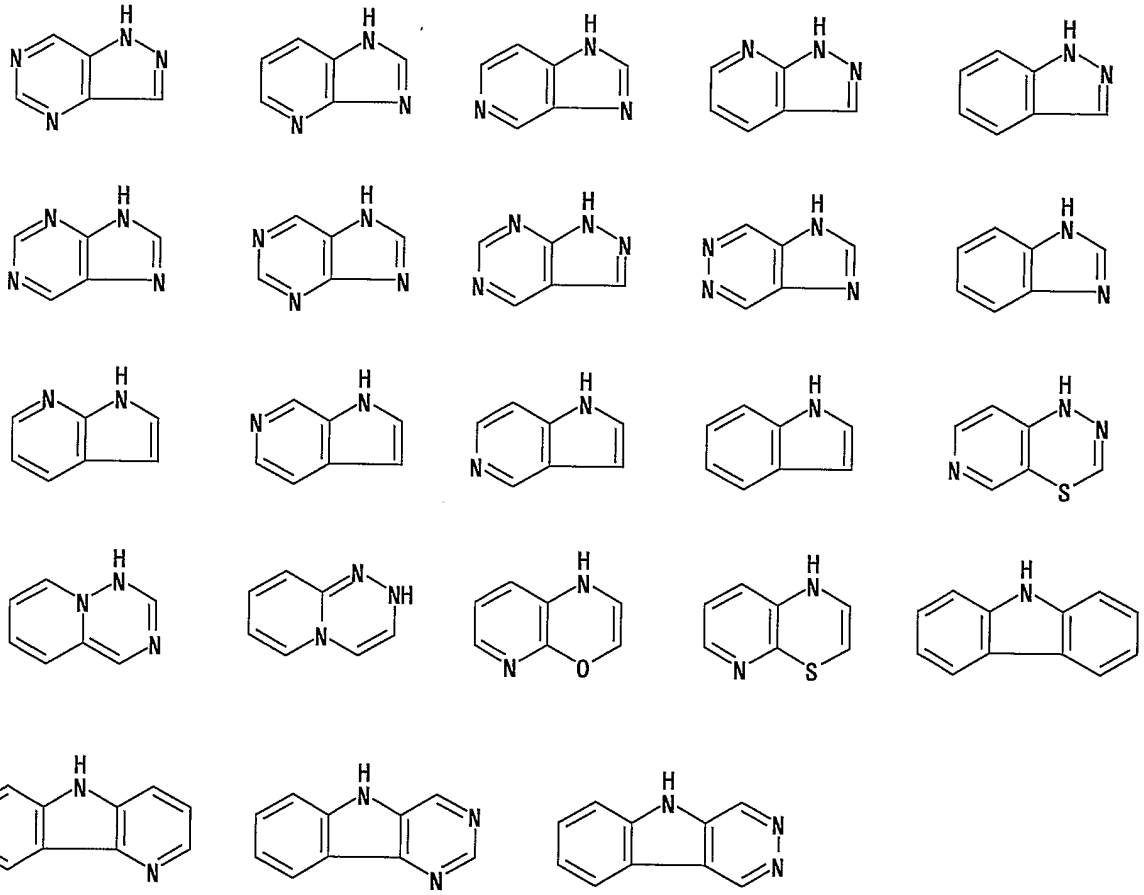
本発明は上に例示したプロドラッグに限定されるものではない。とりわけ含窒素複素環を有する医薬化合物、特に縮合環である含窒素複素環、なかんずく含窒素芳香族複素環を有する医薬化合物に好ましく適用できる。さらに、イミダゾール、ピラゾール、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾールまたはトリアゾールをもつ化合物のこれらの環上窒素原子に本発明のプロドラッグの脱離可能な修飾基（側鎖）を導入することにより、速い薬効発現と薬効の持続性、化学的安定性の向上などを図れる点でより好ましく適用できる。上記化合物（VII）としては、Ｚとして、置換基を有していてもよい炭化水素環基または置換基を有していてもよい複素環基である化合物が、X_1およびX_2としては酸素原子である化合物が、D_1、D_2としては、それぞれ結合手または酸素原子(但し、D_1およびD_2が共に結合手である場合を除く)である化合物が、Ｗとしては、置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基である化合物が、Ｒとしては、置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基（特に低級アルキル基）である化合物が、Ｙとしては置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基、または置換基を有していてもよく、環構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含有する飽和複素環基である化合物がそれぞれ好ましい。

とりわけ、X_1およびX_2が酸素原子であり、D_1およびD_2がそれぞれ結合手または酸素原子であり(但し、D_1およびD_2が共に結合手である場合を除く)、Ｗがエチレン基であり、ＲがC_{1-6}アルキル基であり、Ｙが置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基、または置換基を有していてもよく、環構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子をさらに１ないし３個含有していてもよい飽和含酸素複素環基である化合物が好ましい。

化合物(II)の「プロドラッグの脱離可能な修飾基（側鎖）と結合可能な部分構造

としての含窒素複素環」としては、とりわけ含窒素芳香族複素環が好ましい。化合物(II)の「置換基を有していてもよく、環が縮合していてもよい含窒素複素環基」中のとりわけ好ましい含窒素複素環としては、例えば、

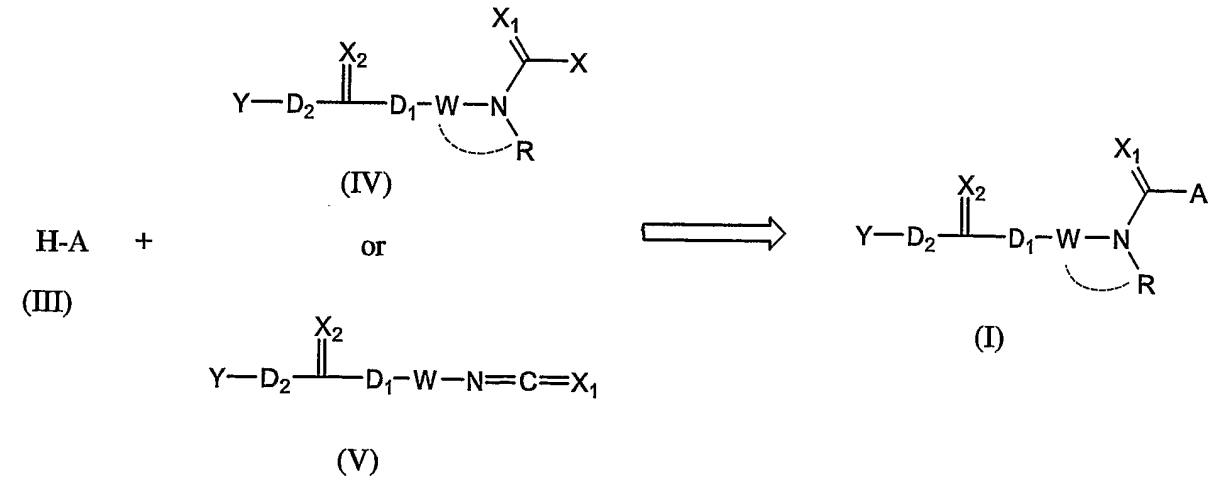




等が挙げられる。

化合物(II)の「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」に含まれる含窒素芳香族複素環基中のとりわけ好ましい含窒素芳香族複素環としては、例えば、イミダゾール、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール及びトリアゾールが挙げられる。

化合物(I)等の本発明のプロドラッグ化合物は、以下の方法Aにより製造できる。



(式中の各記号は前記と同意義を示す。)

プロドラッグの脱離可能な修飾基（側鎖）と炭素—窒素結合、炭素—硫黄結合あるいは炭素—酸素結合を介して結合可能な部分構造を有した治療薬あるいは予防薬H-A（III）またはその塩と化合物（IV）またはその塩あるいは化合物（V）またはその塩とを、塩基の存在下あるいは非存在下で縮合させることによって化合物(I)等の本発明のプロドラッグ化合物またはその塩を得ることができる。化合物（I)、化合物（III)、化合物（IV）および化合物（V）の塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩を挙げることができる。

方法Ａにおける反応は一般に溶媒中で行われ、方法Ａの反応を阻害しない溶媒が適宜に選択される。このような溶媒としては、例えば、エーテル類（例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等)、エステル類（例えば、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等)、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、１，２－ジクロロエタン等)、炭化水素類（例えば、ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、アミド類（例えば、ホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド等)、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等）等の他、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が挙げられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。これらの溶媒の使用量は、反応混合物を撹拌できる量であれば特に限定はなく、化合物(III)またはその塩１モルに対して、通常２～１００倍重量、好ましくは５～５０倍重量である。

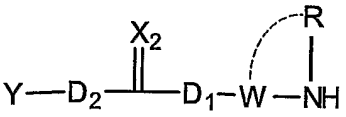
化合物(IV)またはその塩あるいは化合物(V)またはその塩の使用量は、化合物(III)またはその塩１モルに対して、通常１モル～１０モル、好ましくは１モル～３モルである。

方法Ａの反応は、通常０℃～１００℃、好ましくは２０℃～８０℃の温度範囲で行われる。

方法Aの反応時間は化合物（III）、化合物（IV）および化合物（V）またはそれらの塩および溶媒の種類や反応温度等により異なるが、通常１分～９６時間、好ましくは１分～７２時間、より好ましくは１５分～２４時間である。

方法Aの塩基としては、例えば、無機塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等）、３級アミン（例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ－コリジン、N,N－ジメチルアニリン、N－メチルピペリジン、N－メチルピロリジン、N－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）、アルキレンオキシド類（例えば、プロピレンオキシド、エピクロルヒドリン等）等が挙げられる。当該塩基の使用量は、化合物（III）またはその塩１モルに対して、通常０．０１モル～１０モル、好ましくは１モル～３モルである。

化合物（IV）またはその塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、Xが塩素原子の場合、脱酸剤の存在下、溶媒中（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン等）で、式（VIII）：



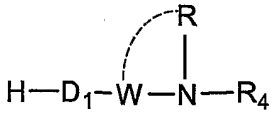
(VIII)

（式中、各記号は前記と同義である）で表わされる化合物またはその塩にホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、炭酸ビス（トリクロロメチル）、チオホスゲン等を作用させることにより得ることができる。あるいは、化合物（VIII）またはその塩とクロロギ酸エチルを作用させることにより得られるエチルカルバメート体を、シンセティック　コミュニケーションズ（Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ　Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ）　第１７巻、１８８７頁（１９８７年）に記載の方法またはこれに準じた方法に従い、オキシ塩化リンで処理することによっても得ることもできる。化合物（VIII）の塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩等が挙げられる。

ここでいう脱酸剤としては、例えば、無機塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸

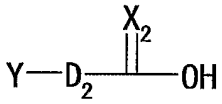
カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等)、３級アミン（例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ－コリジン、N,N－ジメチルアニリン、N－メチルピペリジン、N－メチルピロリジン、N－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）等が挙げられる。

化合物（VIII）またはその塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、D_1が結合手以外の場合は、適切な溶媒（例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N－ジメチルホルムアミド等）中、式（IX）：



(IX)

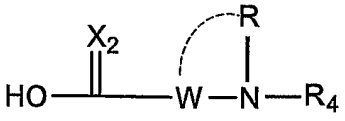
（式中、R_4は水素原子あるいは窒素原子の保護基、他の記号は前記と同義である）で表わされる化合物またはその塩と、式（X）：



(X)

（式中、各記号は前記と同義である）で表わされるカルボン酸もしくはチオン酸またはそれらの反応性誘導体（例えば、無水物、ハロゲン化物等)、あるいはそれらの塩とを縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより得ることができる。化合物（IX）の塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩等が挙げられる。

あるいは、D_1が結合手の場合は、適切な溶媒（例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N－ジメチルホルムアミド等）中、式（XI）：



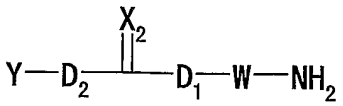
(XI)

（式中、各記号は前記と同義である）で表わされるカルボン酸またはチオン酸もしくはそれらの反応性誘導体（例えば、無水物、ハロゲン化物等）、あるいはそれらの塩と、Ｙ－Ｄ$_2$－Ｈで表わされる化合物とを縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより得ることができる。化合物（XI）の塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム等）、アンモニア等との塩等、及び例えば、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、２－フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、コリジン等との有機塩基塩等が挙げられる。

式（IX）、式（XI）中、Ｒ$_4$で示される保護基としては、例えば、ホルミル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル－カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、Ｃ$_{7-10}$アラルキル－カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル基等が用いられる。これらの基は１ないし３個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

これらの保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば、酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

化合物（V）またはその塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、脱酸剤の存在下あるいは非存在下に溶媒中（例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド等）で、式（XII）：



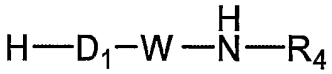
(XII)

（式中、各記号は前記と同義である）で表わされる化合物またはその塩にホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、炭酸ビス（トリクロロメチル）、チオホスゲン等を作

用させることにより得ることができる。化合物（XII）の塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩等が挙げられる。

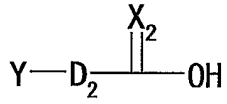
ここでいう脱酸剤としては、例えば、無機塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等）、３級アミン（例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ－コリジン、N,N－ジメチルアニリン、N－メチルピペリジン、N－メチルピロリジン、N－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジン等）等が挙げられる。

化合物（XII）またはその塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、D_1が結合手以外の場合は、適切な溶媒（例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N－ジメチルホルムアミド等）中、式（XIII）：



(XIII)

（式中、R_4は水素原子あるいは窒素原子の保護基、他の記号は前記と同義である）で表わされる化合物またはその塩と、式（X）：

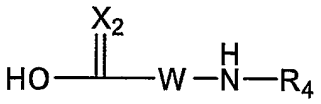


(X)

（式中、各記号は前記と同義である）で表わされるカルボン酸もしくはチオン酸またはそれらの反応性誘導体（例えば、無水物、ハロゲン化物等）、あるいはそれらの塩とを縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより得ることができる。化合物（XIII）の塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩等が挙げ

られる。

あるいは、D_1が結合手の場合は、適切な溶媒（例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N－ジメチルホルムアミド等）中、式（XIV）：



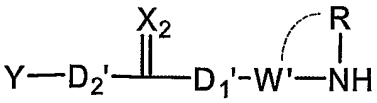
(XIV)

（式中、各記号は前記と同義である）で表わされるカルボン酸またはチオン酸もしくはそれらの反応性誘導体（例えば、無水物、ハロゲン化物等）、あるいはそれらの塩と、Y－D_2－Hで表わされる化合物とを縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより得ることができる。化合物（XIV）の塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム等）、アンモニア等との塩等、及び例えば、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、２－フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、コリジン等との有機塩基塩等が挙げられる。

R_4で示される保護基としては、例えば、ホルミル基、C_{1-6}アルキル－カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、C_{7-10}アラルキル－カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル基等が用いられる。これらの基は１ないし３個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

これらの保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば、酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

化合物（VI）またはその塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、脱酸剤の存在下、溶媒中（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン等）で、式（XV）：

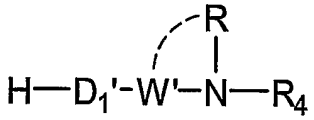


(XV)

(式中、各記号は前記と同義である)で表わされる化合物またはその塩にホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、炭酸ビス(トリクロロメチル)、チオホスゲン等を作用させることにより得ることができる。あるいは、化合物(XV)またはその塩とクロロギ酸エチルを作用させることにより得られるエチルカルバメート体を、シンセティック コミュニケーションズ(Synthetic Communications) 第17巻、1887頁(1987年)に記載の方法またはこれに準じた方法に従い、オキシ塩化リンで処理することによっても得ることもできる。化合物(XV)の塩としては、例えば、無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)等の酸付加塩等が挙げられる。

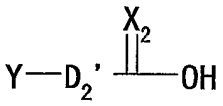
ここでいう脱酸剤としては、例えば、無機塩基(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等)、3級アミン(例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等) 等が挙げられる。

化合物(XV)又はその塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、D_1'が結合手以外の場合は、適切な溶媒(例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等)中、式(XVI):



(XVI)

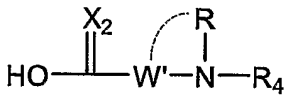
(式中、R_4は水素原子あるいは窒素原子の保護基、他の記号は前記と同義である)で表わされる化合物またはその塩と、式(XVII):



(XVII)

（式中、各記号は前記と同義である）で表わされるカルボン酸もしくはチオン酸またはそれらの反応性誘導体（例えば、無水物、ハロゲン化物等）、あるいはそれらの塩とを縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより得ることができる。化合物（XVII）の塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩等が挙げられる。

あるいは、D_1’が結合手の場合は、適切な溶媒（例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N－ジメチルホルムアミド等）中、式（XVIII）：



(XVIII)

（式中、各記号は前記と同義である）で表わされるカルボン酸またはチオン酸もしくはそれらの反応性誘導体（例えば、無水物、ハロゲン化物等）、あるいはそれらの塩と、Ｙ－D_2’－Ｈで表わされる化合物とを縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより得ることができる。化合物（XVIII）の塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム等）、アンモニア等との塩等、及び例えば、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、２－フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、コリジン等との有機塩基塩等が挙げられる。

R_4で示される保護基としては、例えば、ホルミル基、C_{1-6}アルキル－カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチルオ

キシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、C_{7-10}アラルキルーカルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル基等が用いられる。これらの基は１ないし３個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

これらの保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば、酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

本発明のプロドラッグは親化合物含有医薬に準じて用いることができる。すなわち、親化合物に毒性がない限り、本発明の脱離する修飾基を導入されたプロドラッグは毒性がなく安全であり、当該プロドラッグの親化合物を投与する場合の投与量、投与対象、投与ルート、対象疾患等に応じて、適当な剤形により、人を含む哺乳類に安全に投与し、それぞれの予防・治療用途に用いることができる。医薬組成物を製造する場合の化合物(I)等の本発明のプロドラッグまたはその塩の含有量は、組成物全体の約０．０１重量%～１００重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えば、化合物（I）等の本発明のプロドラッグ化合物に含まれる代表的化合物（VII）を抗潰瘍剤として、用いる場合、成人（６０ｋｇ）に対し経口的に投与する場合、有効成分として約０．５～１５００ｍｇ／日、好ましくは約５～１５０ｍｇ／日である。本発明の化合物(I)等のプロドラッグ化合物は、１日１回または２～３回に分けて投与してもよい。

本発明のプロドラッグ化合物含有医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

該「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、でんぷん、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタン等が挙げられる。

該「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が挙げられる。

該「結合剤」としては、例えば、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、結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

該「崩壊剤」としては、（1）クロスポビドン、（2）クロスカルメロースナトリウム（ＦＭＣ－旭化成)、カルメロースカルシウム（五徳薬品）等スーパー崩壊剤と称される崩壊剤、(3)カルボキシメチルスターチナトリウム(例えば、松谷化学(株)製)、（4）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、信越化学（株）製)、（5）コーンスターチ等が挙げられる。該「クロスポビドン」としては、ポリビニルポリピロリドン（ＰＶＰＰ)、１－ビニル－２－ピロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、１－エテニル－２－ピロリジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであってもよく、具体例としては、コリドンＣＬ（ＢＡＳＦ社製)、ポリプラスドンＸＬ（ＩＳＰ社製)、ポリプラスドンＸＬ－１０（ＩＳＰ社製)、ポリプラスドンＩＮＦ－１０（ＩＳＰ社製）等である。

該「水溶性高分子」としては、例えば、エタノール可溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、ＨＰＣと記載することがある）等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン等〕、エタノール不溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、ＨＰＭＣと記載することがある)、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガム等〕等が挙げられる。

該「塩基性無機塩」としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくはマグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩である。さらに好ましくはマグネシウムの塩基性無機塩である。該ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等が挙げられる。該カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。該マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト〔$Mg_6Al_2(OH)_{16}\cdot CO_3\cdot 4H_2O$〕および水酸化アルミナ・マグネシウ

ム、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等が挙げられる。該カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。

該「溶剤」としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

該「溶解補助剤」としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

該「懸濁化剤」としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロ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等の親水性高分子等が挙げられる。

該「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、 D－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D－マンニトール等が挙げられる。

該「緩衝剤」としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

該「無痛化剤」としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

該「防腐剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

該「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、α－トコフェロール等が挙げられる。

該「着色剤」としては、例えば、食用黄色５号、食用赤色２号、食用青色２号等の食用色素；食用レーキ色素、ベンガラ等が挙げられる。

該「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。

該「酸味剤」としては、例えば、クエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸等

が挙げられる。

該「発泡剤」としては、例えば、重曹等が挙げられる。

該「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えば、レモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリー等が挙げられる。

本発明のプロドラッグ化合物は、自体公知の方法に従い、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等の上記担体を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。腸溶性製剤とする場合、腸溶層と医薬化合物含有層との間に両層の分離を目的として、自体公知の方法により中間層を設けることもできる。

本発明の化合物(I)等のプロドラッグを例えば口腔内崩壊錠とする場合、例えば、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核を、本発明の化合物(I) 等のプロドラッグおよび必要により塩基性無機塩で被覆し、さらに水溶性高分子含有被覆層で被覆して組成物を得、得られた組成物をポリエチレングリコール含有腸溶性被覆層で被覆し、次にクエン酸トリエチル含有腸溶性被覆層で被覆し、さらにポリエチレングリコール含有腸溶性被覆層で被覆し、最後にマンニトールで被覆して細粒を得、得られた細粒と添加剤とを混合し、成形する方法によって製造することができる。

上記「腸溶性被覆層」としては、例えば、セルロースアセテートフタレート(ＣＡＰ)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット(Eudragit) Ｌ３０Ｄ－５５（商品名;レーム社製)、コリコートＭＡＥ３０ＤＰ（商品名;ＢＡＳＦ社製)、ポリキッドＰＡ３０（商品名;三洋化成社製）等〕、カルボキシメチルエチルセルロース、セラック等の水系腸溶性高分子基剤；メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギットＮＥ３０Ｄ（商品名)、オイドラギットＲＬ３０Ｄ（商品名)、オイドラギットＲＳ３０Ｄ（商品名）等〕等の徐放性基剤；水溶性高分子;クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油等の可塑剤等の一種または二種以上混合したもの等からなる層が挙げられる。

上記「添加剤」としては、例えば、水溶性糖アルコール（例えば、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、

エリスリトール等)、結晶セルロース（例えば、セオラスＫＧ ８０１、アビセルＰＨ １０１、アビセルＰＨ １０２、アビセルＰＨ ３０１、アビセルＰＨ ３０２、アビセルＲＣ－５９１（結晶セルロース・カルメロースナトリウム）等)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、ＬＨ－２２、ＬＨ－３２、ＬＨ－２３、ＬＨ－３３（信越化学（株））およびこれらの混合物等）等が挙げられ、さらに結合剤、酸味料、発泡剤、甘味剤、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤等も用いられる。

本発明のプロドラッグ化合物は、より薬効を高めあるいは副作用を抑えながら薬効を発揮させるなどの観点から。１～３種の他の活性成分と併用してもよい。

例えば、化合物（VII）は、H.ピロリ菌の除菌用途のためには、抗菌剤との併用が好ましい。より具体的には、本発明化合物とクラリスロマイシン及び／またはメトロニダゾールとの併用が好ましい。

該「他の活性成分」と本発明の化合物(I)等のプロドラッグとを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等）中に製剤化すなわち合剤にして併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時にまたは時間差を置いて投与してもよい。

実施例

以下に、参考例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

以下の参考例、実施例において、室温は、約１５～３０℃を意味する。

^{1}Ｈ－ＮＭＲは、Ｖａｒｉａｎ Ｇｅｍｉｎｉ－２００またはＭｅｒｃｕｒｙ－３００を用いて測定し、ＣＤＣｌ$_3$、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$、ＣＤ$_3$ＯＤを溶媒として用い、内部標準のテトラメチルシランからのケミカルシフトδ（ｐｐｍ）を示した。

その他の本明細書中の記号は以下の意味を示す。

ｓ：シングレット

ｄ：ダブレット

ｔ：トリプレット

ｑ：カルテット

ｍ：マルチプレット

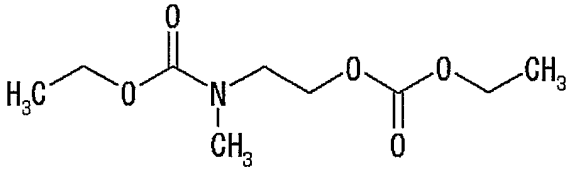
br：ブロード

bs：ブロードシングレット

bm：ブロードマルチプレット

Ｊ：結合定数

参考例１

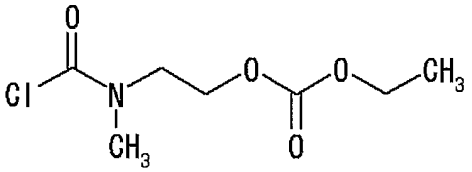


２－［(エトキシカルボニル)（メチル）アミノ］エチル　エチル　カーボネート

２－（メチルアミノ）エタノール（１００ｇ）の酢酸エチル溶液（１０００ｍＬ）にピリジン（２２２ｍＬ）を加え、氷冷下、クロロ炭酸エチル（２４０ｍＬ）を２時間かけて滴下した。滴下終了後、反応液を室温で１８時間攪拌した。水（３００ｍＬ）を加え、酢酸エチル層を分離した後、１Ｎ塩酸（２００ｍＬ）と飽和食塩水（２００ｍＬ）で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物を減圧蒸留することにより、標題化合物（１８０ｇ）を沸点９５－１００℃(圧力：０．１－０．２ｍｍＨｇ）の無色留分として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．２０－１．４０（6Ｈ，ｍ），２．９７（３Ｈ，ｓ），３．５０－３．６０（2Ｈ，ｍ），４．０５－４．３５（６Ｈ，ｍ）．

参考例２



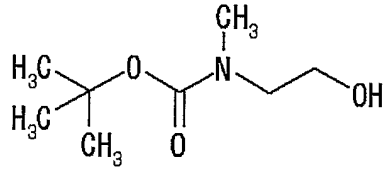
２－［(クロロカルボニル)（メチル）アミノ］エチル　エチル　カーボネート

参考例１で得た２－［(エトキシカルボニル)（メチル）アミノ］エチル　エチル　カーボネート（１５０ｇ）のアセトニトリル溶液（１５００ｍＬ）にオキシ塩化リン（２００ｍＬ）を加え、４日間還流した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を水（５００ｍＬ）－氷（７００ｇ）－酢酸エチル（３００ｍＬ）の混合物に少しずつ攪拌しながら加えた。１分間攪拌した後、飽和食塩水（５００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５００ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（３００ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）、飽和食塩水（３００ｍＬ）で順次洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物を減圧蒸留することにより、標題化合物（７７ｇ）を沸点１００－１０５℃（圧力：０．１－０．２ｍｍＨｇ）の無色留分として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．３３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），３．１２（３Ｈ×０．４，ｓ），３．２２（３Ｈ×０．６，ｓ），３．６８（２Ｈ×０．６，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．７８（２Ｈ×０．４，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．２３（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．３０－４．４０（２Ｈ，ｍ）．

参考例３

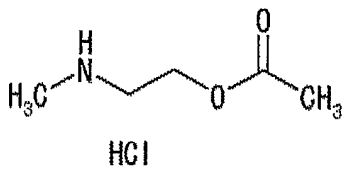


２－ヒドロキシエチル（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

２－（メチルアミノ）エタノール（３０．０４ｇ）と酢酸エチル（９０ｍＬ）の混合物に氷冷下、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（８７．３０ｇ）と酢酸エチル（１０ｍＬ）の混合物を滴下した。室温で２時間撹拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解し、水（１００ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物（６６．１９ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．４７（９Ｈ，ｓ），２．９２（３Ｈ，ｓ），３．４０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），３．７２－３．８０（２Ｈ，ｍ）．

参考例４



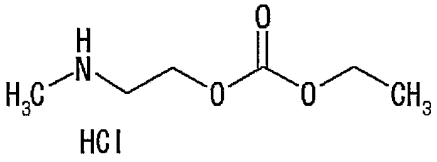
２－（メチルアミノ）エチル　アセテート塩酸塩

２－（メチルアミノ）エタノール（１．５０ｇ）と酢酸エチル（２０ｍＬ）の混合物に氷冷下、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４．３７ｇ）を添加した。氷冷下、１．５時間撹拌後、無水酢酸（２．０８ｍＬ），ピリジン（１．７８ｍＬ），４－ジメチルアミノピリジン（０．１２ｇ）を添加した。室温で２時間撹拌後、反応液に酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、水（５０ｍＬ），５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ），

飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物に４Ｎ塩化水素－酢酸エチル溶液（２０ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。ジエチルエーテル（１０ｍＬ）を添加して、析出した固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物（２．９３ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：２．０７（３Ｈ，ｓ），２．５３（３Ｈ，ｓ），３．１２－３．１７（２Ｈ，ｍ），４．２４－４．３０（２Ｈ，ｍ），９．２９（２Ｈ，ｂｒ）．

参考例５

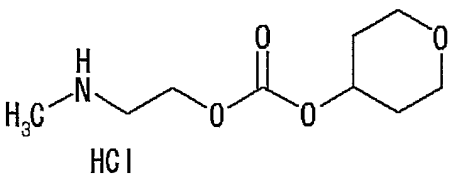


エチル　２－（メチルアミノ）エチル　カーボネート塩酸塩

参考例３で得られた２－ヒドロキシエチル（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．７５ｇ）と酢酸エチル（２０ｍＬ）の混合物にピリジン（０．９７ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（触媒量）を添加した後、クロロ炭酸エチル（１．２５ｍＬ）を滴下した。室温で終夜撹拌した後、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、水（５０ｍＬ）、５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に４Ｎ塩化水素－酢酸エチル溶液（１０ｍＬ）を添加した。室温で２時間撹拌後、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）を添加して、析出した固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物（１．６６ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１．２３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．５４（３Ｈ，ｓ），３．１６－３．２２（２Ｈ，ｍ），４．１５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），４．３２－４．３７（２Ｈ，ｍ），９．２５（２Ｈ，ｂｒ）．

参考例６

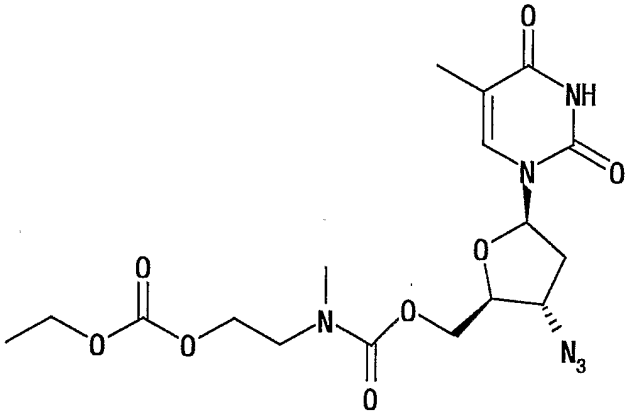


２－（メチルアミノ）エチル　テトラヒドロピラン－４－イル　カーボネート塩酸塩

炭酸ビス（トリクロロメチル）（２．９７ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（４０ｍＬ）に氷冷下、ピリジン（２．４３ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍＬ）を滴下した。氷冷下、１０分間撹拌後、テトラヒドロピラン－４－オール（１．９１ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（２０ｍＬ）をゆっくり滴下した。室温で２時間撹拌後、減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）を加えた。酢酸エチル層を分取し、０．２Ｎ塩酸（２０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して、クロロ炭酸テトラヒドロピラン－４－イル（１．５３ｇ）を得た。参考例３で得られた２－ヒドロキシエチル（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４０ｇ）とテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）の混合物にピリジン（０．７８ｍＬ）を添加した後、　上記で得られたクロロ炭酸テトラヒドロピラン－４－イル（１．５３ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍＬ）を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮後、水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝４：１、続いて３：２で溶出）で精製した。得られた無色油状物（２．０３ｇ）をジエチルエーテル（２ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素－酢酸エチル溶液（５ｍＬ）を添加した。室温で３０分間撹拌後、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）を添加して、終夜撹拌した。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥して、標題化合物（１．２０ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１．５０－１．６５（２Ｈ，ｍ），１．８７－１．９８（２Ｈ，ｍ），２．５４（３Ｈ，ｓ），３．２０（２Ｈ，ｍ），３．４０－３．５０（２Ｈ，ｍ），３．７４－３．８３（２Ｈ，ｍ），４．３６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．７２－４．８３（１Ｈ，ｍ），９．３２（２Ｈ，ｂｒ）．

実施例１

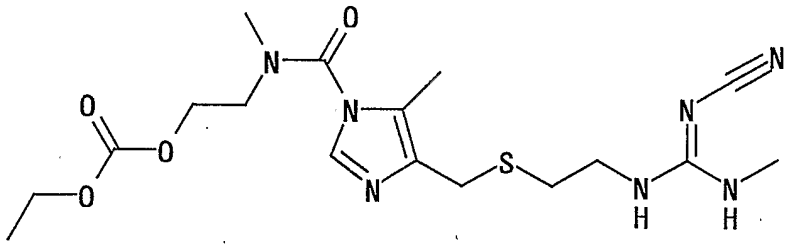


エチル　2－（（（（（2Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アジド－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリミジニル）テトラヒドロ－２－フラニル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）エチル　カーボネート

（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アジド－２－ヒドロキシメチル－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリミジニル）テトラヒドロフラン（０．５ｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）溶液に参考例２で得た２－［(クロロカルボニル)（メチル）アミノ］エチル　エチル　カーボネート（０．４３６ｇ）、トリエチルアミン（０．３９１ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．０２４ｇ）を加え５０℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより表題化合物（０．４５ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．３１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．９２（３Ｈ，ｓ），２．２０－２．５５（２Ｈ，ｍ），３．０１（３Ｈ，ｓ），３．４０－３．６５（２Ｈ，ｍ），４．００－４．５０（８Ｈ，ｍ），６．１１（１Ｈ，ｍ），７．２２（１Ｈ，ｓ），８．７０（１Ｈ，ｂｒ）．

実施例２



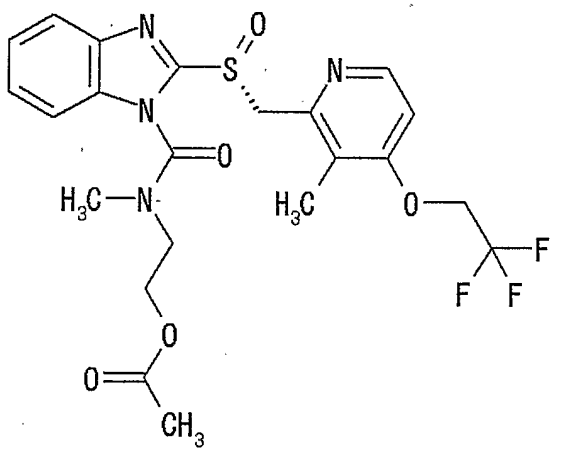
エチル　２－（（（４－（（（２－（（（シアノアミノ）（メチルアミノ）メチレン）アミノ）エチル）チオ）メチル）－５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）カル

ボニル）（メチル）アミノ）エチル　カーボネート

４－（（（２－（（（シアノアミノ）（メチルアミノ）メチレン）アミノ）エチル）チオ）メチル）－５－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．５ｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液に参考例２で得た２－［（クロロカルボニル）（メチル）アミノ］エチル　エチル　カーボネート（０．５５４ｇ）、トリエチルアミン（０．４１４ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．０２４ｇ）を加え５０℃で１８時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル、続いて酢酸エチル：メタノール＝１０：１で溶出）で精製することにより表題化合物（０．４１４ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１．２１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．１６（３Ｈ，ｓ），２．６１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），２．６９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），２．９５（３Ｈ，ｓ），３．３３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），３．６３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），３．６５（２Ｈ，ｓ），４．１１（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．７３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），７．１２－７．０３（２Ｈ，ｂｒ），７．７８（１Ｈ，ｓ）．

実施例３



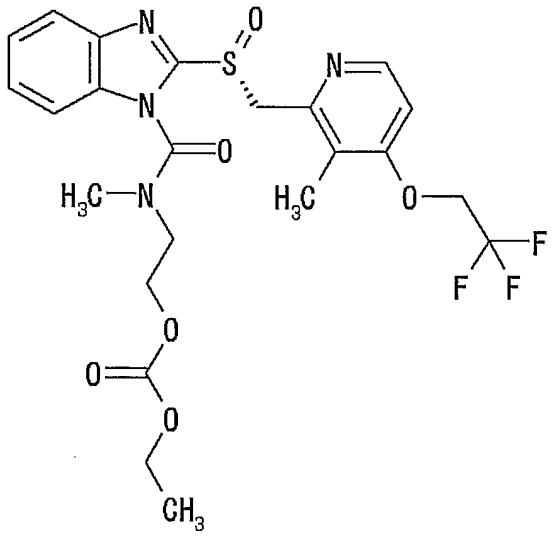
２－［メチル［［（Ｒ）－２－［［［３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル］メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］アミノ］エチル　アセテート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（０．５０ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３０ｍＬ）に氷冷下、ピリジン（０．４０ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を

滴下した。氷冷下、３０分間撹拌後、参考例４で得られた２－（メチルアミノ）エチル　アセテート塩酸塩（０．７７ｇ）を添加した。トリエチルアミン（０．７０ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下後、室温で１時間撹拌した。減圧濃縮後、残留物に水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解した。（Ｒ）－２－［[[３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル]メチル]スルフィニル]－１Ｈ－ベンズイミダゾール（１．１１ｇ）、トリエチルアミン（０．８４ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（触媒量）を添加し、６０℃で終夜撹拌した。減圧濃縮後、残留物に水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１、続いて酢酸エチルで溶出）で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝２：１、続いて酢酸エチル、続いてアセトン：酢酸エチル＝１：４、続いて１：１で溶出）で精製することにより、標題化合物（１．１３ｇ）を黄色アモルファス状固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：２．１０（３Ｈ，ｓ），２．２４（３Ｈ，ｓ），３．０９（３Ｈ，ｂｓ），３．６０－４．００（２Ｈ，ｂｒ），４．２５－４．５０（４Ｈ，ｍ），４．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），５．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），６．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），７．３５－７．５１（３Ｈ，ｍ），７．８０－７．９０（１Ｈ，ｍ），８．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

実施例４

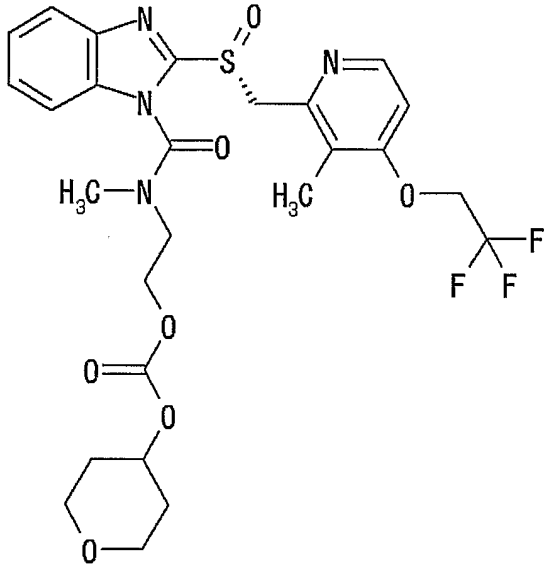


エチル　２－［メチル［[(R)－２－［[[３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル］メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］アミノ］エチル　カーボネート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（１．３１ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（４０ｍＬ）に氷冷下、ピリジン（１．０７ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（２ｍＬ）を滴下した。氷冷下、１０分間攪拌後、参考例５で得られたエチル　２－（メチルアミノ）エチル　カーボネート塩酸塩（２．０２ｇ）を添加した。トリエチルアミン（１．８４ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（２ｍＬ）を滴下後、室温で１時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を０．２Ｎ塩酸（５０ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解した。(R)－２－［[[３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル］メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール（３．６９ｇ）、トリエチルアミン（２．０９ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．１２ｇ）を添加し、６０℃で６時間、室温で８時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７、続いて酢酸エチルで溶出）で精製した。ジエチルエーテルより結晶化し、ジエチルエーテルから再結晶することにより、標題化合物（３．８４ｇ）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）：1．32（3H，t，J＝7．2Hz），2．23（3H，s），3．10（3H，bs），3．50－4．20（2H，br），4．22（2H，q，J＝7．2Hz），4．39（2H，q，J＝7．9Hz），4．45（2H，m），4．80－5．15（2H，br），6．65（1H，d，J＝5．6Hz），7．36－7．50（3H，m），7．84（1H，d，J＝7．8Hz），8．35（1H，d，J＝5．6Hz）．

実施例5



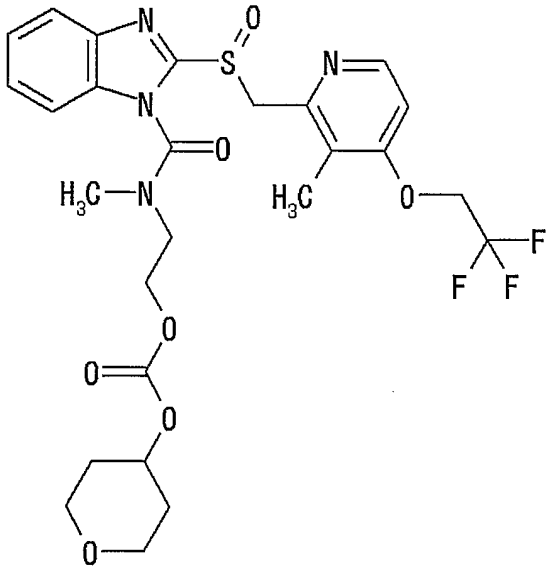
2－［メチル［［(R）－2－［［［3－メチル－4－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）－2－ピリジル］メチル］スルフィニル］－1H－ベンズイミダゾール－1－イル］カルボニル］アミノ］エチル　テトラヒドロピラン－4－イル　カーボネート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（0．48g）のテトラヒドロフラン溶液（20mL）に氷冷下、ピリジン（0．39mL）のテトラヒドロフラン溶液（1mL）を滴下した。氷冷下、20分間攪拌後、参考例6で得られた2－（メチルアミノ）エチル　テトラヒドロピラン－4－イル　カーボネート塩酸塩（0．96g）を添加した。トリエチルアミン（0．67mL）のテトラヒドロフラン溶液（1mL）を滴下後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50mL）を加え、酢酸エチル（50mL）で抽出した。酢酸エチル層を0．2N塩酸（20mL）、飽和食塩水（50mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20mL）に溶解した。(R）－2－［［［3－メチル－

４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル］メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール（１．２６ｇ）、トリエチルアミン（０．７１ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．０４２ｇ）を添加し、６０℃で６時間、室温で８時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７、続いて酢酸エチルで溶出）で精製した。ジエチルエーテルより結晶化し、アセトン－ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物（１．４５ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．６４－１．８１（２Ｈ，ｍ），１．９２－２．０３（２Ｈ，ｍ），２．２３（３Ｈ，ｓ），３．０９（３Ｈ，ｂｓ），３．４０－４．３０（２Ｈ，ｂｒ），３．４５－３．５７（２Ｈ，ｍ），３．８７－３．９７（２Ｈ，ｍ），４．３８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．４５（２Ｈ，ｍ），４．７７－５．１５（３Ｈ，ｍ），６．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），７．３５－７．５０（３Ｈ，ｍ），７．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）．

実施例６

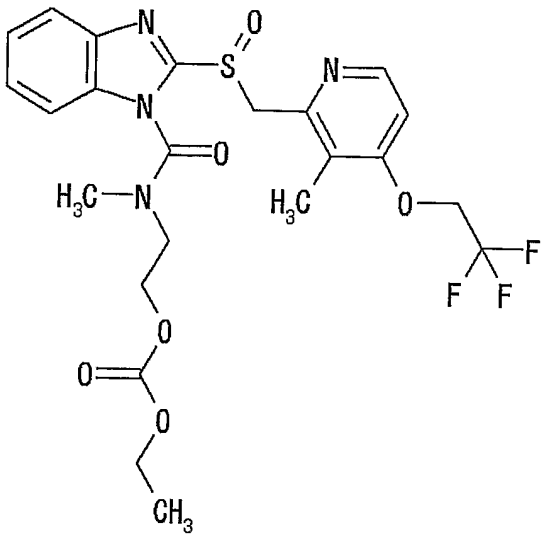


２－［メチル［［２－［［［３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル］メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］アミノ］エチル　テトラヒドロピラン－４－イル　カーボネート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（０．５８２ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（２０ｍＬ）に氷冷下、ピリジン（０．４８５ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下した。氷冷下、２０分間攪拌後、参考例６で得られた２－（メチルアミノ）エチル　テトラヒドロピラン－４－イル　カーボネート塩酸塩（１．４３ｇ）を添加した。トリエチルアミン（０．８４ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下後、室温で３時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（８０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解した。２－［[［３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル］メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール（１．６３ｇ）、トリエチルアミン（１．２３ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．０２７ｇ）を添加し、６０℃で１７．５時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１２０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２、続いて１：１で溶出）で精製した。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１、続いて２：１で溶出）で精製した。ジエチルエーテルより結晶化することにより、標題化合物（１．２３ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：１．６４－１．８１（２Ｈ，ｍ），１．９２－２．０３（２Ｈ，ｍ），２．２３（３Ｈ，ｓ），３．１０（３Ｈ，ｂｓ），３．４０－４．３０（２Ｈ，ｂｒ），３．４６－３．５９（２Ｈ，ｍ），３．８７－３．９９（２Ｈ，ｍ），４．３９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），４．４５（２Ｈ，ｍ），４．７７－５．１５（３Ｈ，ｍ），６．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），７．３５－７．５０（３Ｈ，ｍ），７．８５（１Ｈ，ｍ），８．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ）．

実施例７

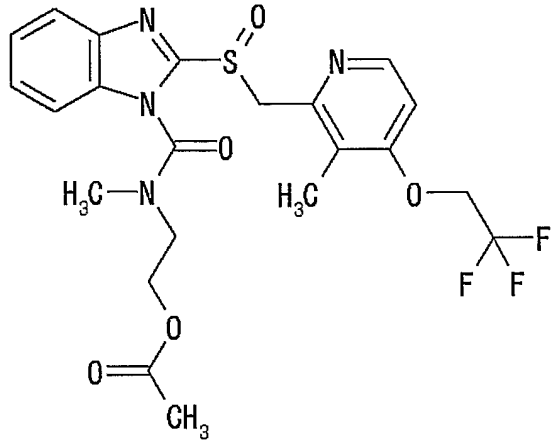


エチル　２－［メチル［［２－［［［３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル］メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］アミノ］エチル　カーボネート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（０．５８２ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（２０ｍＬ）に氷冷下、ピリジン（０．４８５ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下した。氷冷下、３０分間撹拌後、参考例５で得られたエチル　２－（メチルアミノ）エチル　カーボネート塩酸塩（１．１０ｇ）を添加した。トリエチルアミン（０．８４ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下後、室温で３時間撹拌した。減圧濃縮後、残留物に水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（８０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解した。２－［［［３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル］メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール（１．６３ｇ）、トリエチルアミン（１．２３ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．０５４ｇ）を添加し、６０℃で１４時間撹拌した。減圧濃縮後、残留物に水（４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２、続いて１：１で溶出）で精製した。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１、続いて２：１で溶出）で精製することにより、標題化合物（１．２７ｇ）を黄色アモルファス状固体として得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）：1．32（3H，t，J＝7．1Hz），2．23（3H，s），3．09（3H，bs），3．50－4．76（4H，br），4．21（2H，q，J＝7．1Hz），4．38（2H，q，J＝7．9Hz），4．84－5．14（2H，m），6．64（1H，d，J＝5．6Hz），7．36－7．46（3H，m），7．83（1H，d，J＝7．2Hz），8．34（1H，d，J＝5．6Hz）．

実施例8



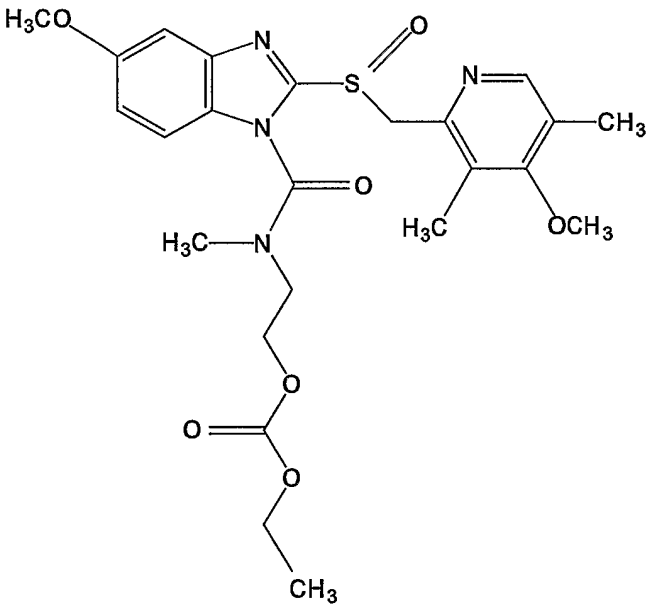
2－［メチル［［2－［［［3－メチル－4－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）－2－ピリジル］メチル］スルフィニル］－1H－ベンズイミダゾール－1－イル］カルボニル］アミノ］エチル　アセテート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（0．582g）のテトラヒドロフラン溶液（20mL）に氷冷下、ピリジン（0．485mL）のテトラヒドロフラン溶液（1mL）を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考例4で得られた2－（メチルアミノ）エチル　アセテート塩酸塩（0．922g）を添加した。トリエチルアミン（0．84mL）のテトラヒドロフラン溶液（1mL）を滴下後、室温で2．5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（40mL）を加え、酢酸エチル（80mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（25mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（15mL）に溶解した。2－［［［3－メチル－4－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）－2－ピリジル］メチル］スルフィニル］－1H－ベンズイミダゾール（1．10g）、トリエチルアミン（0．84mL）、4－ジメチルアミノピリジン（0．036g）を添加し、60℃で4．5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（40mL）を加え、酢酸エ

チル（８０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１、続いて２：１で溶出）で精製することにより、標題化合物（１．１８ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．１０（３Ｈ，ｓ），２．２４（３Ｈ，ｓ），３．０９（３Ｈ，ｂｓ），３．６０－４．００（２Ｈ，ｂｒ），４．２５－４．５０（２Ｈ，ｍ），４．３８（２Ｈ、ｑ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．８４－５．１８（２Ｈ，ｍ），６．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），７．３６－７．４８（３Ｈ，ｍ），７．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

実施例９



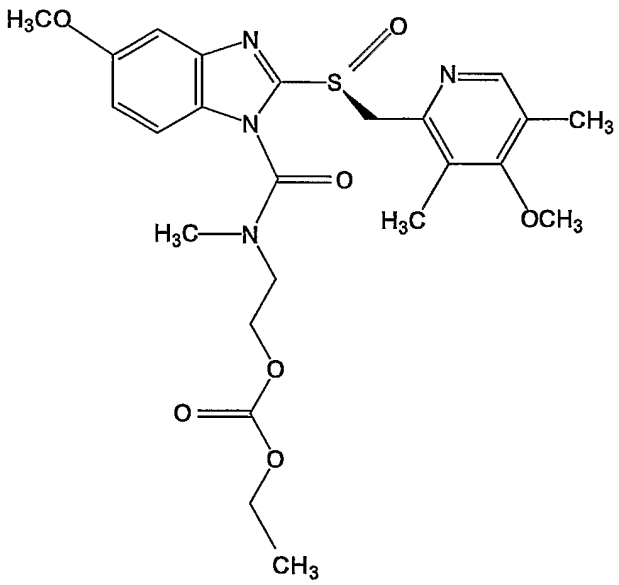
エチル　２－［［［５－メトキシ－２－［［（４－メトキシ－３，５－ジメチル－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］（メチル）アミノ］エチル　カーボネート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（０．２９１ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍＬ）に氷冷下、ピリジン（０．２４３ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下した。氷冷下、１時間攪拌後、参考例５で得られたエチル　２－（メチルアミノ）エチル　カーボネート塩酸塩（０．５５１ｇ）を添加した。トリエチルアミン（０．４１８ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下後、室温で２時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（１５ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解した。５－メトキシ－２－［［（４－メトキシ－３，５－ジメチル－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール（０．８１７ｇ）、トリエチルアミン（０．６６１ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．０１２ｇ）を添加し、６０℃で１２時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（１５ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２、続いて１：１で溶出）で精製することにより、標題化合物とエチル　２－［［［６－メトキシ－２－［［（４－メトキシ－３，５－ジメチル－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］（メチル）アミノ］エチル　カーボネートの３：２の混合物（０．９２ｇ）を淡黄色アモルファス状固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：１．２７－１．３４（３Ｈ，ｍ），２．１０－２．３０（３Ｈ，ｍ），２．２３（３Ｈ，ｓ），２．９９－３．２３（３Ｈ，ｍ），３．４０－３．８５（２Ｈ，ｍ），３．６９（６／５Ｈ，ｓ），３．７１（９／５Ｈ，ｓ），３．８６（６／５Ｈ，ｓ），３．８８（９／５Ｈ，ｓ），４．１４－４．２５（２Ｈ，ｍ），４．３８－４．６０（２Ｈ，ｍ），４．８２－５．０６（２Ｈ，ｍ），６．９２－７．０８（７／５Ｈ，ｍ），７．３３（３／５Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．６６（１Ｈ，ｍ），８．２１（１Ｈ，ｓ）．

実施例１０



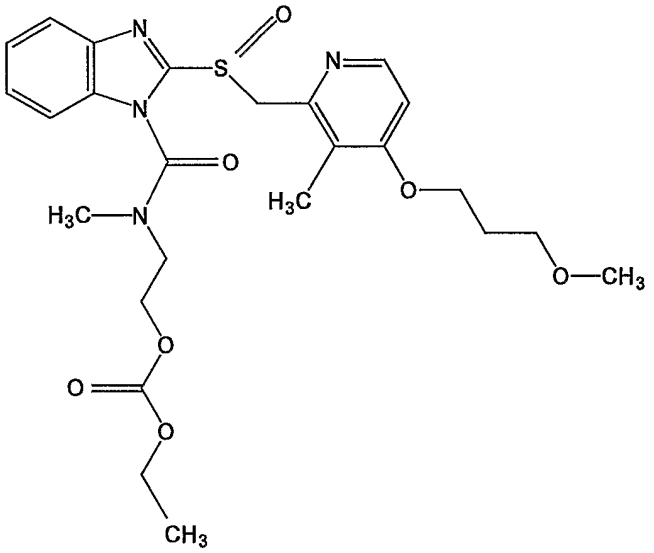
エチル　２－［［［（Ｓ）－５－メトキシ－２－［［（４－メトキシ－３，５－ジメチル－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］（メチル）アミノ］エチル　カーボネート

特表平１０－５０４２９０の実施例１に記載の方法で合成した（Ｓ）－５－メトキシ－２－［［（４－メトキシ－３，５－ジメチル－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール（１．３４ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍＬ）に参考例２で得られた２－［（クロロカルボニル）（メチル）アミノ］エチル　エチル　カーボネート（０．９ｍＬ）、トリエチルアミン（１．０８ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．０１０ｇ）を添加し、６０℃で６時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（１５ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２、続いて１：１で溶出）で精製することにより、標題化合物とエチル　２－［［［（Ｓ）－６－メトキシ－２－［［（４－メトキシ－３，５－ジメチル－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］（メチル）アミノ］エチル　カーボネートの３：２の混合物（０．９２ｇ）を淡黄色アモルファス状固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．２５－１．３４（３Ｈ，ｍ），２．１０－２．３０（３Ｈ，ｍ），２．２３（３Ｈ，ｓ），２．９９－３．２３（３Ｈ，ｍ），３．４０－３．８５（２Ｈ，ｍ），３．６９（６／５Ｈ，ｓ），３．７１（９／５Ｈ，ｓ），３．

８６（６／５Ｈ，ｓ），３．８８（９／５Ｈ，ｓ），４．１４－４．２５（２Ｈ，ｍ），４．３８－４．６０（２Ｈ，ｍ），４．７９－５．０５（２Ｈ，ｍ），６．９２－７．０８（７／５Ｈ，ｍ），７．３３（３／５Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），７．６５（１Ｈ，ｍ），８．２１（１Ｈ，ｓ）．

実施例１１



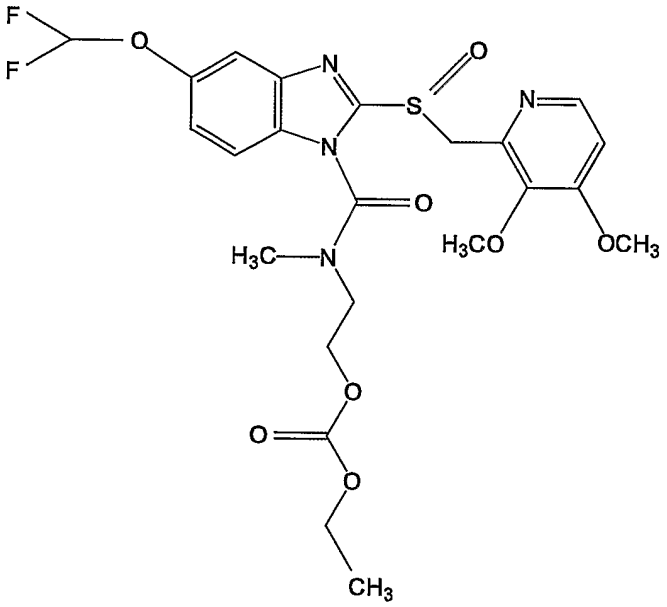
エチル　２－［［［２－［［［４－（３－メトキシプロポキシ）－３－メチル－２－ピリジル］メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］（メチル）アミノ］エチル　カーボネート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（０．２９１ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍＬ）に氷冷下、ピリジン（０．２４３ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下した。氷冷下、３０分間撹拌後、参考例５で得られたエチル　２－（メチルアミノ）エチル　カーボネート塩酸塩（０．５５１ｇ）を添加した。トリエチルアミン（０．４１８ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下後、室温で２．５時間撹拌した。減圧濃縮後、残留物に水（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（１５ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解した。２－［［［４－（３－メトキシプロポキシ）－３－メチル－２－ピリジル］メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール（０．７２３ｇ）、トリエチルアミン（０．５２８ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．０１２ｇ）を添加し、６０℃で１７時間撹拌した。減圧濃縮後、残留物に水（４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（８０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（１５

ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２で溶出）、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１続いて酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物（０．４４ｇ）を無色アモルファス状固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：１．３１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．０５（２Ｈ，ｍ），２．１８（３Ｈ，ｓ），３．０８（３Ｈ，ｂｓ），３．３４（３Ｈ，ｓ），３．５４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），３．６１－４．０１（２Ｈ，ｍ），４．０８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），４．２１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），４．３８－４．５４（２Ｈ，ｍ），４．８１－５．１２（２Ｈ，ｍ），６．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），７．３４－７．４８（３Ｈ，ｍ），７．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

実施例１２



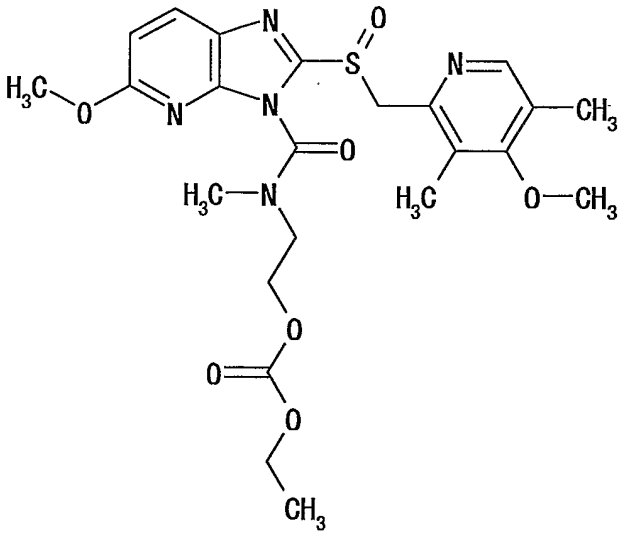
２－［［［５－（ジフルオロメトキシ）－２－［［（３，４－ジメトキシ－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］（メチル）アミノ］エチル　エチル　カーボネート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（０．１７４ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（８ｍＬ）に氷冷下、ピリジン（０．１４６ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下した。氷冷下、１時間攪拌後、参考例５で得られたエチル　２－（メチルアミノ）エチル　カーボネート塩酸塩（０．３３０ｇ）を添加した。トリエチルア

ミン（０．２５０ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下後、室温で３時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（８ｍＬ）に溶解した。５－（ジフルオロメトキシ）－２－［［（３，４－ジメトキシ－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール（０．４３２ｇ）、トリエチルアミン（０．２７９ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．００８ｇ）を添加し、６０℃で１７．５時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２、続いて１：１で溶出）、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝２：１、続いて酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物と２－［［［６－（ジフルオロメトキシ）－２－［［（３，４－ジメトキシ－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］カルボニル］メチルアミノ］エチル　エチル　カーボネートの１：１の混合物（０．０９ｇ）を淡黄色アモルファス状固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：１．３１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），３．０６（３Ｈ，ｓ），３．４２－３．９８（２Ｈ，ｍ），３．８７（３Ｈ，ｓ），３．９０（３Ｈ，ｓ），４．２１（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．３６－４．５４（２Ｈ，ｍ），４．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），４．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），６．５４（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝７３．５Ｈｚ），６．６１（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝７３．５Ｈｚ），６．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），７．１５－７．２５（１．５Ｈ，ｍ），７．４４（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．５９（０．５Ｈ，ｓ），７．８０（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ）．

実施例１３

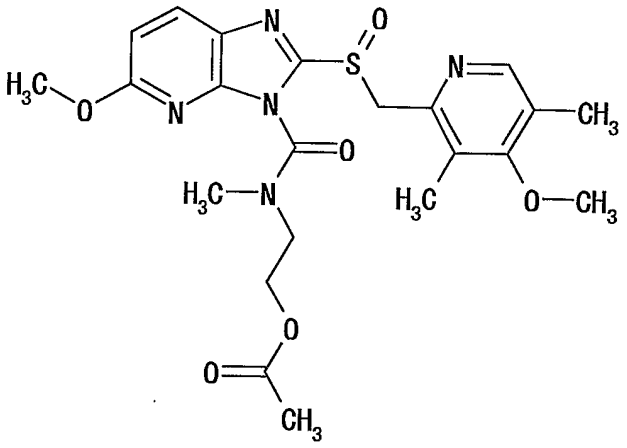


エチル　２－［[[５－メトキシ－２－［[(４－メトキシ－３，５－ジメチル－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル］カルボニル］（メチル）アミノ］エチル　カーボネート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（０．５８２ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（２０ｍＬ）に氷冷下、ピリジン（０．４８５ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下した。氷冷下、３０分間攪拌後、参考例５で得られたエチル　２－（メチルアミノ）エチル　カーボネート塩酸塩（１．１０ｇ）を添加した。トリエチルアミン（０．８４ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を滴下後、室温で２．５時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（８０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解した。特開昭６３－１４６８８２に記載の方法で合成した５－メトキシ－２－[[(４－メトキシ－３，５－ジメチル－２－ピリジル）メチル］スルフィニル］－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（１．４４ｇ)、トリエチルアミン（１．１６ｍＬ)、４－ジメチルアミノピリジン（０．０４９ｇ）を添加し、６０℃で６時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２、続いて１：１で溶出）で精製した。ジエチルエーテルより結晶化することにより、標題化合物（０．７２１ｇ）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）：1．25－1．34（3H，m），2．23（6H，s），3．15，3．32（合計3H，s），3．72（3H，s），3．90－4．53（9H，m），4．86（1H，d，J＝13．4Hz），4．95（1H，d，J＝13．4Hz），6．79（1H，d，J＝8．7Hz），7．95（1H，d，J＝8．7Hz），8．22（1H，s）．

実施例14



2－［［［5－メトキシ－2－［［（4－メトキシ－3，5－ジメチル－2－ピリジル）メチル］スルフィニル］－3H－イミダゾ［4，5－b］ピリジン－3－イル］カルボニル］（メチル）アミノ］エチル　アセテート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（0．582g）のテトラヒドロフラン溶液（20mL）に氷冷下、ピリジン（0．485mL）のテトラヒドロフラン溶液（1mL）を滴下した。氷冷下、30分間撹拌後、参考例4で得られた2－（メチルアミノ）エチル　アセテート塩酸塩（0．922g）を添加した。トリエチルアミン（0．84mL）のテトラヒドロフラン溶液（1mL）を滴下後、室温で2時間撹拌した。減圧濃縮後、残留物に水（30mL）を加え、酢酸エチル（80mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（10mL）に溶解した。特開昭63－146882に記載の方法で合成した5－メトキシ－2－［［（4－メトキシ－3，5－ジメチル－2－ピリジル）メチル］スルフィニル］－1H－イミダゾ［4，5－b］ピリジン（0．85g）、トリエチルアミン（0．70mL）、4－ジメチルアミノピリジン（0．025g）を添加し、60℃で5時間撹拌した。減圧濃縮後、残留物に水（30mL）を加え、酢酸エチル（90mL）で抽出した。酢酸エ

チル層を飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２、続いて１：１で溶出）で精製した。ジエチルエーテルより結晶化することにより、標題化合物（０．１７３ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：２．０４，２．０９（合計３Ｈ，ｓ），２．２４（６Ｈ，ｓ），３．１３，３．３０（合計３Ｈ，ｓ），３．４５－３．９７（２Ｈ，ｍ），３．７２（３Ｈ，ｓ），３．９７（３Ｈ，ｓ），４．１５－４．５０（２Ｈ，ｍ），４．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ），４．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ），６．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），８．２２（１Ｈ，ｓ）．

製剤例

下記処方に従い、遠心転動造粒機を用いて、白糖・でんぷん球状顆粒を、ヒドロキシプロピルセルロース溶液を噴霧しながら、残りの成分からなる散布剤をコーティングし球形顆粒を得、該球形顆粒を真空乾燥し、丸篩で篩過し顆粒を得る。

顆粒３００ｍｇ中の組成	（ｍｇ）
白糖・でんぷん球状顆粒	１１０．０
実施例１の化合物	３０．０
炭酸マグネシウム	２２．４
精製白糖	５９．８
とうもろこしでんぷん	３６．４
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	４０．０
ヒドロキシプロピルセルロース	１．４
計	３００．０

産業上の利用可能性

本発明により、含窒素複素環を有する幅広い医薬化合物の環構成窒素原子を修飾することに基づいたプロドラッグの開発が可能となった。さらに、本発明は水酸基、アミノ基あるいはアミド基等の脱離可能なプロトンを有する官能基を修飾することに基づくプロドラッグの開発にも展開可能であることから、一般にこのような脱離可能なプロトンを有する治療薬あるいは薬理作用を有する医薬化合物のプロドラッ

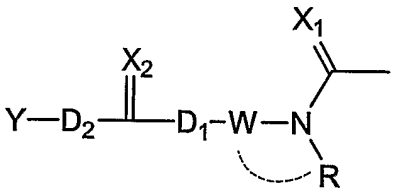
グとその手段を提供するものである。

本発明は既存治療薬あるいは薬理作用を有する医薬化合物のプロドラッグとその手段を提供するものであり、このようなプロドラッグ化により、化学的安定性の改善、吸収性の改善、薬理作用強度の調節、薬理作用の持続化、副作用の軽減、不快な味の改善、刺激性の軽減、製剤処方の選択性の拡大、投薬経路の改良、製剤の小型化、製剤の低コスト化等が可能になる。

本出願は、日本で出願された特願２００２－１７５０８６および特願２００３－０４１０８５を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1．プロドラッグから脱離する修飾基として、式：



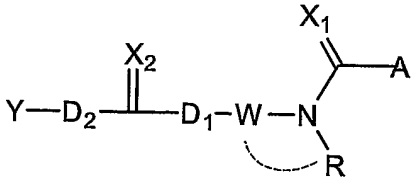
〔式中、X_1、X_2はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を、Wは置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基、あるいは式：

$$--W_1--Z--W_2--$$

（式中、W_1、W_2はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基または結合手を示し、Zは置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基、置換基を有していてもよい二価の複素環基、酸素原子、SO_n（式中、nは0、1または2を示す）または＞N－E（式中、Eは水素原子、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複素環基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、チオカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、モノ－低級アルキルスルファモイル基、ジ－低級アルキルスルファモイル基、アリールスルファモイル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アリールカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す）を示し、Zが酸素原子、SO_nまたは＞N－Eである場合、W_1、W_2はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基を示す）で表わされる二価の基を、Rは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、また、Rが水素原子でない場合、RはWと結合していてもよく、D_1、D_2はそれぞれ結合手、酸素原子、硫黄原子または＞NR_1（式中、R_1は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）（但し、D_1およびD_2が共に結合手である場合を除く）を、Yは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕

で表わされる基を有するプロドラッグ化合物。

2．一般式(I)：



(I)

〔式中、Ａはプロドラッグの脱離可能な修飾基の炭素原子と炭素－酸素結合、炭素－硫黄結合あるいは炭素－窒素結合を介して結合し得る基を有するプロドラッグの親化合物Ｈ－Ａから水素が脱離した残りの基を示し、その他の記号は請求項１の定義と同意義を示す。〕

で表わされる化合物またはその塩である請求項１記載の化合物。

３．Ｒが置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である請求項１記載の化合物。

４．Ｚが置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基または置換基を有していてもよい二価の複素環基である請求項１記載の化合物。

５．X_1およびX_2が酸素原子である請求項１記載の化合物。

６．D_1、D_2がそれぞれ結合手または酸素原子（但し、D_1およびD_2が共に結合手である場合を除く）である請求項１記載の化合物。

７．Ｗが置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基である請求項１記載の化合物。

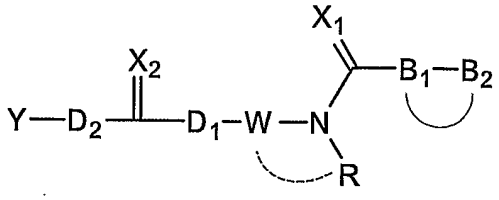
８．Ｗがエチレン基である請求項１記載の化合物。

９．Ｒが置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基である請求項１記載の化合物。

１０．Ｙが置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基、または置換基を有していてもよく、環構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含有する飽和複素環基である請求項１記載の化合物。

１１．X_1およびX_2が酸素原子であり、D_1およびD_2がそれぞれ結合手または酸素原子であり（但し、D_1およびD_2が共に結合手である場合を除く）、Ｗがエチレン基であり、ＲがC_{1-6}アルキル基であり、Ｙが置換基を有していてもよいC_{1-6}炭化水素基、または置換基を有していてもよく、環構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子をさらに１ないし３個含有していてもよい飽和含酸素複素環基である請求項１記載の化合物。

１２．一般式(II)　：



(II)

〔式中、$-B_1-B_2$は、医薬化合物$H-B_1-B_2$（式中、$H-B_1-$は水酸基、チオール基、アミド基または置換基を有していてもよく、環が縮合していてもよい含窒素複素環を示す）から水素が脱離した残りの基を示し、プロドラッグの脱離可能な修飾基の炭素原子と炭素－酸素結合、炭素－硫黄結合あるいは炭素－窒素結合を介して結合し得る基を示し、その他の記号は請求項１の定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩である請求項１記載の化合物。

１３．B_1が、プロドラッグの脱離可能な修飾基の炭素原子と炭素－窒素結合を介して結合し得る、置換基を有していてもよく、環が縮合していてもよい含窒素複素環基である請求項１２記載の化合物。

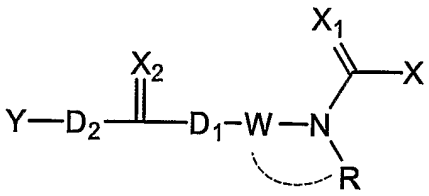
１４．B_1で表される該含窒素複素環基が、窒素を１ないし４個含有する５または６員芳香族複素環基である請求項１３記載の化合物。

１５．B_1で表される窒素を１ないし４個含有する５または６員芳香族複素環基中の芳香族複素環が、イミダゾール、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾールまたはトリアゾールである請求項１４記載の化合物。

１６．（１）式(III)：

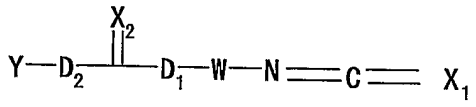
H—A (III)

で表わされる脱離可能なプロトン（H）を有する医薬化合物またはその塩と、式(IV)：



(IV)

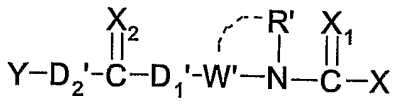
〔式中、Xは脱離基を示し、その他の記号は請求項１の定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩、あるいは式(V)：



(V)

〔式中、各記号は請求項１の定義と同意義を示す。〕である化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項２記載の化合物の製造方法。

１７．一般式(VI)：



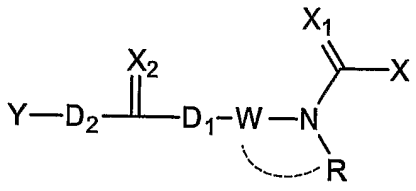
(VI)

〔式中、X_1、X_2はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を、W'は置換基を有していてもよい炭素数２以上の二価の鎖状炭化水素基、あるいは式：

$$-W_1'-Z'-W_2'-$$

（式中、W_1'、W_2'はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基または結合手を示し、Z'は置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基または置換基を有していてもよい二価の複素環基を示す）で表わされる二価の基を、R'は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、また、R'はW'と結合していてもよく、D_1'は酸素原子もしくは硫黄原子およびD_2'は酸素原子を示すか、またはD_1'は硫黄原子およびD_2'は結合手を示し、Yは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは脱離基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩。

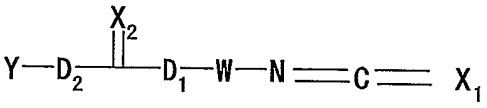
１８．プロドラッグ化合物またはその塩製造のための一般式(IV)：



(IV)

〔式中、Xは脱離基を示し、その他の記号は請求項１の定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物の使用。

１９．プロドラッグ化合物またはその塩製造のための一般式(V)：



(V)

〔式中、各記号は請求項１の定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/07545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D233/54, 401/12, 405/04, 405/14, 471/04, A61K31/4439, 31/506, 31/513//A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07D233/54, 401/12, 405/04, 405/14, 471/04, A61K31/4439, 31/506, 31/513

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/067801 A (UNIVERSITY OF KENTUCKY RESEARCH FOUNDATION), 16 November, 2000 (16.11.00), & EP 1233789 A & JP 2003-513884 A	1-19
A	WO 00/61577 A (BASF AG.), 19 October, 2000 (19.10.00), & EP 1169318 A & JP 2002-541254 A	1-19
A	US 5614549 A (ENZON INC.), 25 March, 1997 (25.03.97), & WO 98/07713 A & EP 923566 A & JP 12-517304 A	1-19

☐ 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 document 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
24 July, 2003 (24.07.03)	05 August, 2003 (05.08.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０７５４５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷ C07D233/54, 401/12, 405/04, 405/14, 471/04, A61K31/4439, 31/506, 31/513 //A61P43/00

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．Ｃｌ⁷ C07D233/54, 401/12, 405/04, 405/14, 471/04, A61K31/4439, 31/506, 31/513

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

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）
CA(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	WO 00/067801 A(UNIVERSITY OF KENTUCKY RESEARCH FOUNDATION), 2000.11.16 & EP 1233789 A & JP 2003-513884 A	1-19
A	WO 00/61577 A(BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 2000.10.19 & EP 1169318 A & JP 2002-541254 A	1-19
A	US 5614549 A(ENZON INC.), 1997.3.25 & WO 98/07713 A & EP 923566 A & JP 12-517304 A	1-19

☐ 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
２４．０７．０３	05.08.03

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）		
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	弘實　謙二　印	４Ｐ	７４３３
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２		