

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年12月7日 (07.12.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/129679 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/499 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
 A61K 31/527 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
 A61P 1/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 1/16 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01) A61P 27/16 (2006.01)
 A61P 9/10 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 A61P 11/00 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
 A61P 11/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 13/12 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
 A61P 17/00 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/310814

(22) 国際出願日: 2006年5月30日 (30.05.2006)

(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2005-160566 2005年5月31日 (31.05.2005) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒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): 巾下 広
(HABASHITA, Hiromu) [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: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府
大阪市北区堂島2丁目1番31号 O R I X堂島ビル
3階 Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

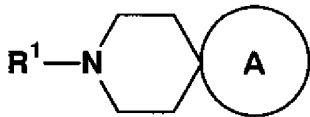
規則4.17に規定する申立て:

- 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する
申立て (規則4.17(ii))
- 発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

[続葉有]

(54) Title: SPIROPIPERIDINE COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: スピロピペリジン化合物およびその医薬用途



(I)

(57) Abstract: The invention is directed to a CXCR3 antagonist comprising a compound represented by the general formula (I) (wherein all the symbols have the same meaning as defined in the description), a salt thereof, a quaternary ammonium salt thereof, an N-oxide form thereof or a solvate thereof, or a prodrug thereof. This antagonist is useful

as a preventive, therapeutic and/or progression-suppressing agent for a CXCR3-mediated disease such as an immune or allergic disease [e.g., an atopic disease, an autoimmune disease (e.g., multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, type I diabetes, glomerulonephritis, Sjogren's syndrome or the like), systemic inflammatory response syndrome (SIRS), rejection response to transplanted organ, tissue and/or cell or the like], a gastrointestinal disease [e.g., an inflammatory bowel disease or the like], or a respiratory disease [e.g., asthma, a chronic obstructive lung disease or the like].

(57) 要約: 本発明は、一般式 (I) [式中、全ての記号は明細書中に記載の通り。] で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなるCXCR3拮抗剤である。本拮抗剤は、CXCR3介在性疾患、例えば、免疫・アレルギー疾患 [例えば、アトピー性疾患、自己免疫疾患 (例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、糸球体腎炎、シェーグレン症候群等)、全身性炎症反応症候群 (SIRS)、臓器、組織および/または細胞の移植に対する拒絶反応等]、消化器疾患 [例えば、炎症性腸疾患等]、呼吸器疾患 [例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患等] 等に対する予防、治療および/または進展抑制剤として有用である。



WO 2006/129679 A1



(51) 国際特許分類 [続葉有]:

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 221/20 (2006.01)

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。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

スピロピペリジン化合物およびその医薬用途

技術分野

- [0001] 本発明は、医薬品として有用なスピロピペリジン化合物およびそれらを有効成分として含有してなるCXCR3拮抗剤に関する。

背景技術

- [0002] ケモカインは、白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い内因性塩基性タンパク質として知られている。現在、ケモカインは炎症ならびに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思われている。
- [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、成熟など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] ケモカインは、Gタンパク質共役型7回膜貫通型受容体に属する特異的細胞表面レセプターに結合する。これらはケモカイン受容体と称される。ケモカインは、ケモカイン受容体と結合することにより、会合した複合Gタンパク質を通じて細胞内情報伝達系を活性化する。その結果、細胞形状における変化、細胞内遊離カルシウムイオン濃度の一過性の上昇、顆粒球開口分泌、インテグリンの発現上昇、生理活性脂質（例えば、ロイコトリエン）の産生、およびロイコトリエン活性化に関連する呼吸器系障害等の細胞、組織または器官の機能変化をもたらす。ケモカイン受容体（例えば、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CX₃CR1およびXCR1等）は、炎症性疾患および免疫調節系の障害に起因する疾患（喘息およびアレルギー性疾患、自己免疫疾患（例えば、関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化）、ならびに臓器移植時の移植片の拒絶反応等）の重要なメディエーターとして関連づ

けられている。

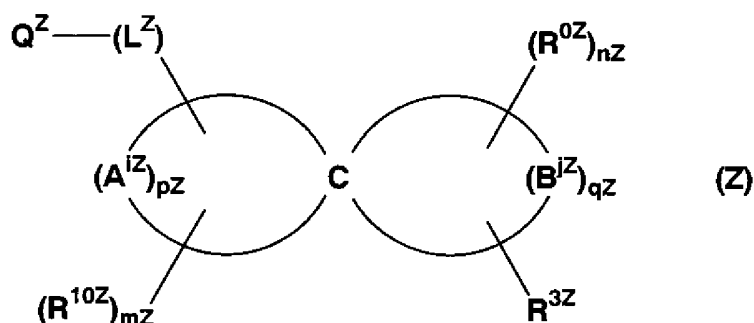
[0005] ケモカイン受容体の一種であるCXCR3は、IFN- γ により誘導される3種のケモカイン(IP-10、MigおよびI-TAC)で活性化される。そのうち、IP-10はT細胞が浸潤する種々の炎症の場において大量に発現している。また、CXCR3は、T細胞(特にTh1細胞)、B細胞、NK細胞などに発現している。T細胞は、多発性硬化症、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症またはI型糖尿病のような自己免疫疾患に関与している。また、乾癬のような免疫性炎症性疾患においてもT細胞の浸潤が起こる。さらに気管支喘息のようなアレルギー性疾患や移植臓器の拒絶反応にもT細胞が関与している。すなわち、CXCR3拮抗剤は、CXCR3を介したT細胞の遊走を阻害し、T細胞の集積を抑制することができるため、上記の疾患に有効である。また、腫瘍、とくにB細胞系悪性腫瘍にCXCR3が発現することが報告されている。そのため、CXCR3拮抗剤は、癌の免疫治療、特に癌転移抑制に有効である。

[0006] 以上のことから、CXCR3拮抗作用を有する化合物は、免疫・アレルギー疾患[例えば、アトピー性疾患、アナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様反応、自己免疫疾患(例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、糸球体腎炎、シェーグレン症候群等)、全身性炎症反応症候群(SIRS)、臓器、組織および／または細胞の移植に対する拒絶反応、アレルギー性血管炎、鼻炎、関節炎、炎症性眼疾患(例えば、結膜炎等)等]、消化器疾患[例えば、炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、好酸球性胃腸症等)、肝炎、腎炎、腎症、膵炎等]、呼吸器疾患[例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、肺過敏症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等]、脳・神経疾患[例えば、脳血管疾患(例えば、動脈硬化症、血栓症、虚血／再灌流障害、再狭窄、梗塞等)等]、皮膚疾患[例えば、皮膚炎(例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、掻痒症等)等]、代謝・内分泌疾患(例えば、糖尿病等)、癌疾患[例えば、悪性新生物(例えば、白血病、固形癌および癌転移等)等]、感染症または感染に伴う疾患[例えば、ウイルス性疾患(例えば、後天性免疫不全症候群(エイズ)、SARS等)、エイズによる認知症(痴呆)等]等に対する予防、治療および／または進展抑制剤としての利用が挙げられる。

[0007] 現在までにCXCR3拮抗作用を有する低分子化合物としていくつかの化合物が報告されているが、スピロ結合を有するピペリジン誘導体がCXCR3拮抗作用を有するとの報告はない(特許文献1～6参照)。

[0008] 一方、一般式(Z)

[化1]

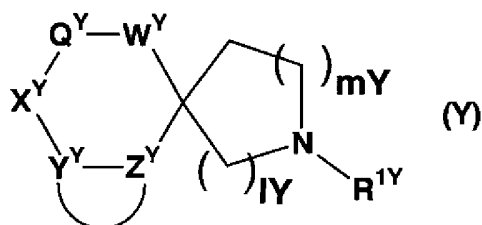


[式中、 A^{iZ} および B^{jZ} はそれぞれ独立して炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれ(ただし、 A^{iZ} の少なくとも1個の原子は炭素であり、かつ B^{jZ} の少なくとも1個の原子は炭素である。); A^{iZ} および B^{jZ} によって形成されるスピロ二環はそれぞれ場合によって部分的に不飽和であってもよく; pZ および qZ はそれぞれ独立して2から6までの数であり; mZ は0から pZ までの数であり; R^{10Z} は同じかまたは異なっており、水素原子、アルキル基、ハロ置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞれ独立して選ばれる非干渉性置換基であり; nZ は0から qZ までの数であり; R^{0Z} は同じかまたは異なっており、水素原子、アルキル基、ハロ置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞれ独立して選ばれる非干渉性置換基であり; $-(L^Z)-$ は結合手であるか、または炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個から10個の原子からなる二価の置換もしくは非置換鎖であり; Q^Z は1個またはそれ以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり; かつ R^{3Z} は1個またはそれ以上の酸性ラジカルを含む酸性基である(必要な部分のみ抜粋)。]

で示される化合物、その薬学的に許容な塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグが血小板凝集抑制に有用である旨の記載がある(例えば、特許文献7参照)。

[0009] また、一般式(Y)

[化2]

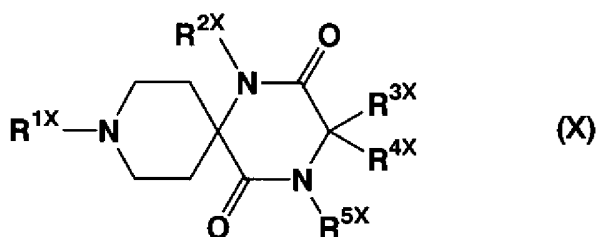


[式中、 $1Y$ および mY はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4または5を表し; R^{1Y} は水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基等から選ばれ; W^Y は結合手、C1～3アルキル基、オキシ等で置換されたC1～3アルキル基等から選ばれ; Q^Y は $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-SO_2-$ から選ばれ; X^Y は結合手、C1～3アルキル基、オキシ等で置換されたC1～3アルキル基等から選ばれ; Y^Y-Z^Y 環はフェニル、ナフチル、ヘテロアリアルを表す(必要な部分のみ抜粋)。
]

で示される化合物およびその薬学的に許容な塩がケモカイン受容体モジュレーターとして有用である旨の記載がある(例えば、特許文献8参照)。

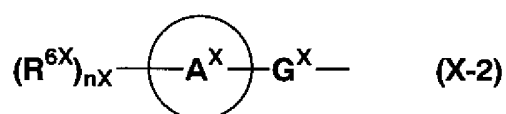
[0010] さらに、一般式(X)

[化3]



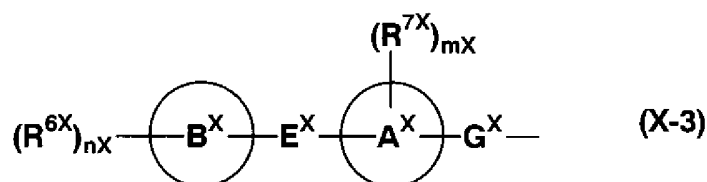
[式中、 R^{1X} は式(X-2)

[化4]



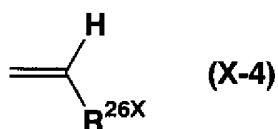
または式(X-3)

[化5]



を表し; R^{2X} はアルキル基、アルキニル基等を表し; R^{3X} および R^{4X} は水素原子、アルキル基、置換アルキル基等を表すか、または R^{3X} と R^{4X} とで式(X-4)

[化6]



を表し; R^{5X} は水素原子またはアルキル基を表す(必要な部分のみ抜粋)。]

で示されるトリアザスピロ[5. 5]ウンデカン誘導体化合物が、ケモカイン／ケモカイン受容体の相互作用を制御することで、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、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、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血／再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器の拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤に有用である旨の記載があるが、該化合物のCXCR3に対する作用については具体的な記載も示唆も全くなされていない(例えば、特許文献9参照)。

[0011] また、一般式(W)

[化7]



[式中、 R^{1W} 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または置換基を有していてもよい環状基を表し、環 A^W は置換基を有していてもよい5～8員の環状基(ただし、3位でスピロ結合した2, 5-ジケトピペラジン環を除く。)を表し、環 A^W はさらに環 B^W と縮合していてもよく、環 B^W は置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環を表す(必要な部分のみ抜粋)。]

で示されるスピロペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグが、ケモカイン受容体拮抗作用を有し、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー性疾患等の免疫疾患またはHIV感染の予防および／または治療に有用である旨の記載があるが、該化合物のCXCR3に対する作用については具体的な記載も示唆も全くなされていない(特許文献10参照)。

[0012] さらに、9-ベンジル-1-メチル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オンおよび9-ベンジル-1, 3-ジメチル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オンがアドレナリン α_{2C} 拮抗薬の製造中間体として知られているが、これらの化合物のCXCR3に対する作用については具体的な記載も示唆も全くなされていない(特許文献11参照)。

[0013] 特許文献1:国際公開第02/85862号パンフレット
特許文献2:国際公開第02/83143号パンフレット
特許文献3:国際公開第01/16114号パンフレット
特許文献4:国際公開第03/70242号パンフレット
特許文献5:国際公開第2004/94381号パンフレット
特許文献6:国際公開第2005/3127号パンフレット
特許文献7:国際公開第97/11940号パンフレット
特許文献8:国際公開第98/25605号パンフレット
特許文献9:国際公開第02/74770号パンフレット
特許文献10:国際公開第2004/92169号パンフレット
特許文献11:国際公開第2003/28732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

- [0014] 全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、I型糖尿病、乾癬、アトピー性皮膚炎等の免疫・アレルギー疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患ならびに炎症性腸疾患等の消化器疾患、癌疾患、臓器移植時の移植片の拒絶反応等の予防、治療および／または進展抑制剤は医薬品として有用であり、安全なCXCR3拮抗剤の開発が切望されている。

課題を解決するための手段

- [0015] 本発明者らは、CXCR3拮抗作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究した結果、一般式(I)で示される化合物、とりわけ一般式(II)で示される化合物が、優れたCXCR3拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。
- [0016] すなわち本発明は、

[1] 一般式(I)

[化8]



(式中、環Aは置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環と縮合していてもよい、さらに置換基を有していてもよい5～8員の環状基を表し、R¹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または置換基を有していてもよい環状基を表す。)

で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなるCXCR3拮抗剤；

[2] 一般式(I)

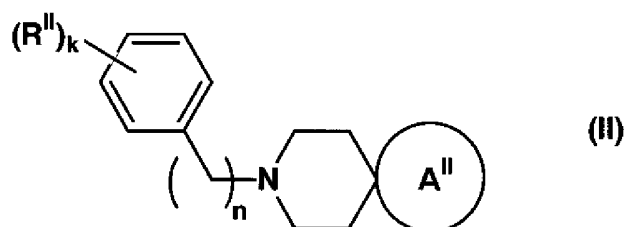
[化9]



(式中、全ての記号は前項[1]記載と同じ意味を表す。)

で示される化合物が、一般式(II)

[化10]



(式中、環A^{II}は置換基を有していてもよい6員の単環式炭素環または置換基を有していてもよい6員の単環式複素環を表し、nは1～4の整数を表し、R^{II}は置換基を表し、kは0または1～5の整数を表し、kが2以上のとき複数のR^{II}は同じでも異なってもよい。)

で示される化合物である前項[1]記載のCXCR3拮抗剤；

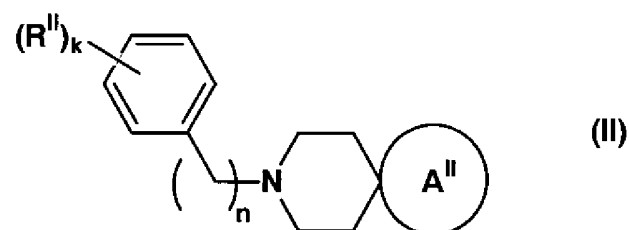
[3] nが1である前項[2]記載のCXCR3拮抗剤；

[4] 環A^{II}が置換基を有していてもよいシクロヘキサン環、置換基を有していてもよいピペラジン環、置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジン環、置換基を有していてもよいパーヒドロピリジン環、置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジン環、または置換基を有していてもよいピペリジン環である前項[2]記載のCXCR3拮抗剤；

[5] R^{II}が塩素原子、置換基を有していてもよいベンゼン環、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基である前項[2]記載のCXCR3拮抗剤；

[6] 一般式(II)

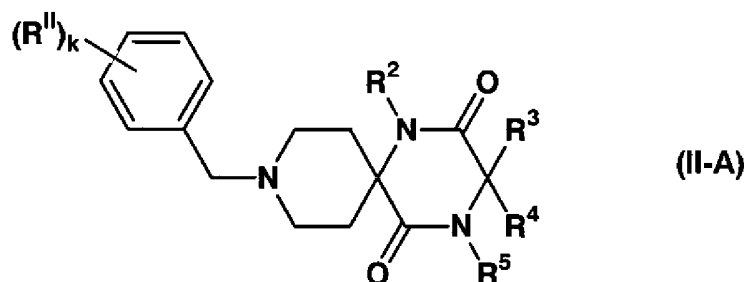
[化11]



(式中、全ての記号は前項[2]記載と同じ意味を表す。)

で示される化合物が、一般式(II-A)

[化12]



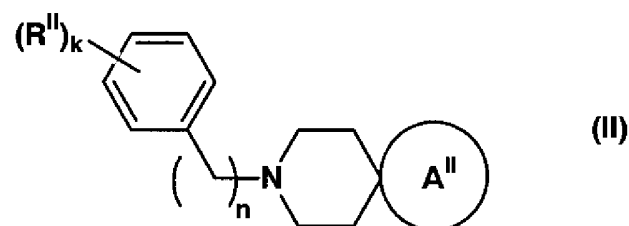
(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表し、その他の記号は前項[2]記載と同じ意味を表す。)

で示される化合物である前項[2]記載のCXCR3拮抗剤；

[7] R^{II} が塩素原子、置換基を有していてもよいベンゼン環、メチル基、メトキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基であって、 R^2 がプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であって、 R^3 が置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいピリジルメチル基または置換基を有していてもよいインドリルメチル基であって、 R^4 が水素原子であって、 R^5 が水素原子である前項[6]記載のCXCR3拮抗剤；

[8] 一般式(II)

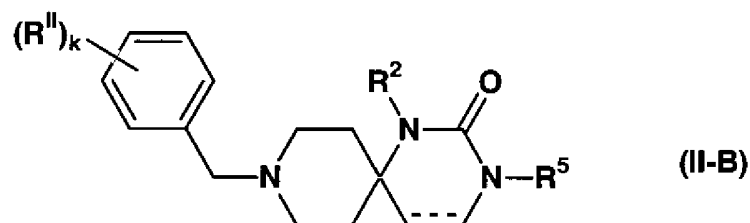
[化13]



(式中、全ての記号は前項[2]記載と同じ意味を表す。)

で示される化合物が、一般式(II-B)

[化14]



(式中、

[化15]

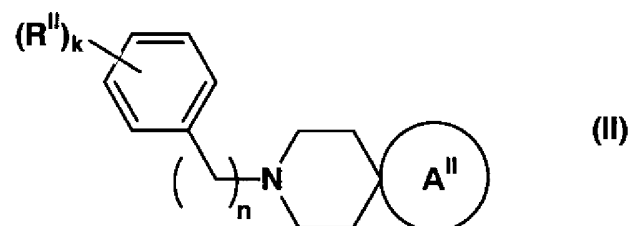
は、一重結合または二重結合を表し、その他の記号は前項[2]および[6]記載と同じ意味を表す。)

で示される化合物である前項[2]記載のCXCR3拮抗剤；

[9] R'' が塩素原子、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基であって、 R^2 がプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であって、 R^5 が置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいフェニルエチル基またはブチル基である前項[8]記載のCXC R3拮抗剤；

[10] 一般式(II)

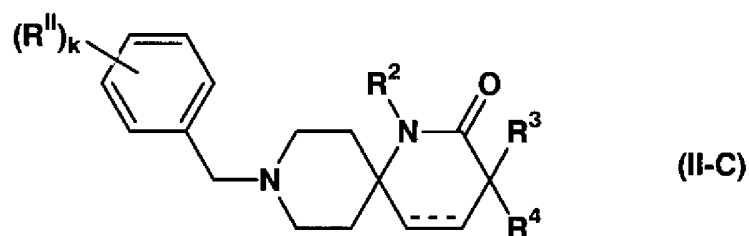
[化16]



(式中、全ての記号は前項[2]記載と同じ意味を表す。)

で示される化合物が、一般式(II-C)

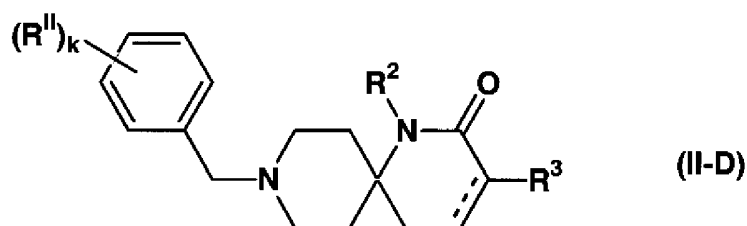
[化17]



(式中、全ての記号は前項[2]、[6]および[8]記載と同じ意味を表す。)

または一般式(II-D)

[化18]



(式中、全ての記号は前項[2]、[6]および[8]記載と同じ意味を表す。)

で示される化合物である前項[2]記載のCXCR3拮抗剤；

[11] R^{II}が塩素原子、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基であって、R²がプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であって、R³が置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいピリジルメチル基または置換基を有していてもよいインドリルメチル基であって、R⁴が水素原子である前項[10]記載のCXCR3拮抗剤；

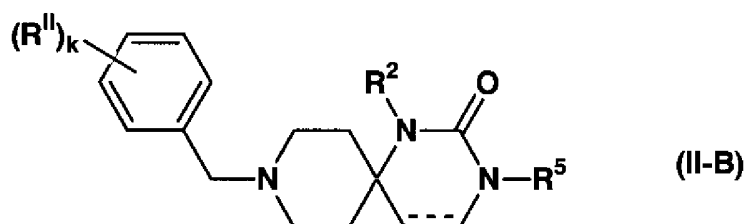
[12] CXCR3介在性疾患の予防、治療および／または進展抑制剤である前項[1]記載のCXCR3拮抗剤；

[13] CXCR3介在性疾患が臓器、組織および／または細胞の移植に対する拒絶反応、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性腸疾患および／または呼吸器疾患である前項[12]記載のCXCR3拮抗剤；

[14] 自己免疫疾患が全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、I型糖尿病および／または乾癬であり、アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎であり、呼吸器疾患が慢性閉塞性肺疾患である前項[13]記載のCXCR3拮抗剤；

[15] 一般式(II-B)

[化19]



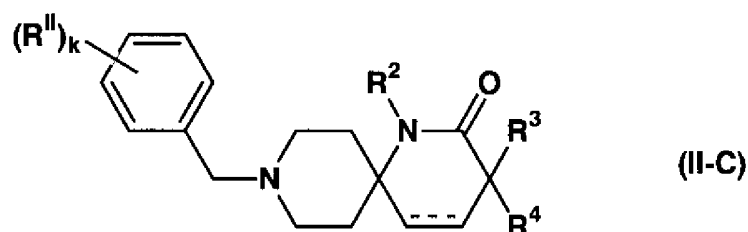
(式中、全ての記号は前項[2]、[6]および[8]記載と同じ意味を表す。)

で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[16] R^{II}が塩素原子、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基であって、R²がプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であって、R⁵が置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいフェニルエチル基またはブチル基であって、kが1～5の整数である前項[15]記載の化合物；

[17] 一般式(II-C)

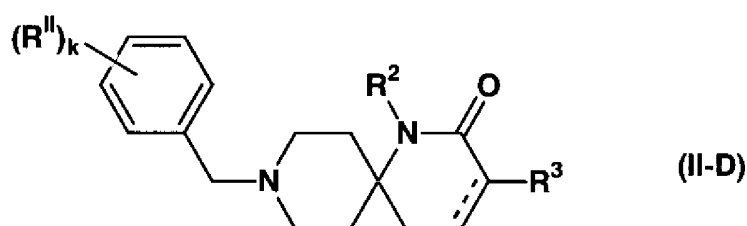
[化20]



(式中、全ての記号は前項[2]、[6]および[8]記載と同じ意味を表す。)

または一般式(II-D)

[化21]



(式中、全ての記号は前項[2]、[6]および[8]記載と同じ意味を表す。)

で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[18] R^{II}が塩素原子、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基であって、R²がプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であって、R³が置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいピリジルメチル基または置換基を有していてもよいインドリルメチル基であって、R⁴が水素原子であって、kが1～5の整数である前項[17]記載の化合物；

[19] (3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3S)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-3-(3-ピリジニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-(3-ピリジニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(3-ピリジニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-(3-ピリジニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、

ルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R) - 9- (4-クロロベンジル) - 3- (1H-インドール-3-イルメチル) - 1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R) - 9- (4-クロロベンジル) - 1- (シクロプロピルメチル) - 3- (1H-インドール-3-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R) - 9- (4-クロロベンジル) - 1-シクロブチル-3- (1H-インドール-3-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、3-ベンジル-9- (ビフェニル-4-イルメチル) - 1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、9- [4- (アリルオキシ) ベンジル] - 3-ベンジル-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、3- [4- (プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ベンジル] - 3-アザスピロ[5. 5]ウンデカン、9- (4-クロロベンジル) - 3- (2-フェニルエチル) - 1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ベンジル-9- (4-クロロベンジル) - 1- (シクロプロピルメチル) - 1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ベンジル-9- (4-クロロベンジル) - 1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、9- (4-クロロベンジル) - 1- (シクロプロピルメチル) - 3- (2-フェニルエチル) - 1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、9- (4-クロロベンジル) - 1-シクロブチル-3- (2-フェニルエチル) - 1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ブチル-9- (4-クロロベンジル) - 1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ブチル-9- (4-クロロベンジル) - 1- (シクロプロピルメチル) - 1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ブチル-9- (4-クロロベンジル) - 1-シクロペンチル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、9- (4-クロロベンジル) - 3- (2-フェニルエチル) - 1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、9- (4-クロロベンジル) - 1-シクロブチル-3- (2-フェニルエチル) - 1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、9- (4-クロロ

ロベンジル)－1－シクロペンチル－3－(2－フェニルエチル)－1, 3, 9－トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2－オン、3－ブチル－9－(4－クロロベンジル)－1－(シクロプロピルメチル)－1, 3, 9－トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2－オン、3－ブチル－9－(4－クロロベンジル)－1－シクロブチル－1, 3, 9－トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2－オン、3－ベンジル－9－(4－クロロベンジル)－1－(シクロプロピルメチル)－1, 9－ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2－オン、または3－ベンジル－9－(4－クロロベンジル)－1－プロピル－1, 9－ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2－オン、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN－オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[20] 前項[15]記載の一般式(II－B)で示される化合物、前項[17]記載の一般式(II－C)で示される化合物、前項[17]記載の一般式(II－D)で示される化合物、あるいは前項[19]記載の化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN－オキシド体、またはその溶媒和物、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] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN－オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞活性抑制薬、TNF α 阻害薬、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL－1阻害薬、IL－6阻害薬、インターフェロン γ 作動薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬およびケモカイン受容体拮抗薬から選択される1種以上を組み合わせる医薬；

[22] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN－オキシド体、またはその溶媒和物、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CXCR3を拮抗する方法；

[23] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN－オキシド体、またはその溶媒和物、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CXCR3介在性疾患の

予防、治療および／または進展抑制方法；

[24] CXCR3拮抗剤を製造するための、前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用；および

[25] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの製造方法等に関する。

- [0017] 本明細書中、自己免疫疾患としては、例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、I型糖尿病、乾癬、乾癬性関節炎、橋本甲状腺炎、グッドパスチャー症候群、天疱瘡、受容体自己免疫(グレーブス病、重症筋無力症、インスリン抵抗性)、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病、抗コラーゲン抗体を伴う強皮症、混合結合組織病、多発性筋炎、悪性貧血、特発性アジソン病、糸球体腎炎、水疱性類天疱瘡、シェーグレン症候群、アテローム性動脈硬化、アドレナリン作動薬耐性(一部は喘息または嚢胞性線維症を伴う)、慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、白斑、血管炎、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、喘息等が挙げられる。自己免疫疾患として好ましくは、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、I型糖尿病、乾癬が挙げられる。
- [0018] 本明細書中、アレルギー疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性血管炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性眼疾患、食物性アレルギーと不耐性、アレルギー性肺疾患、アナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様反応等が挙げられる。アレルギー疾患として好ましくは、アトピー性皮膚炎が挙げられる。
- [0019] 本明細書中でいう拒絶反応には、3ヶ月以内に起こる急性拒絶反応およびそれ以降に起こる慢性拒絶反応、ならびに移植片対宿主病を含む。
- [0020] 本明細書中、移植片とは、移植臓器(例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、小腸等)、移植組織(例えば、皮膚(例えば、全層皮膚移植片、表皮移植片、真皮移植片、ダーヴィス移植片等)、角膜、血管、腱、骨、胎児組織等)または、移植細胞(例えば、骨髄細胞、造血幹細胞、末梢血幹細胞、臍帯血幹細胞、臍島細胞、その一部であるラ

ンゲルハンス島細胞、肝細胞、神経細胞、腸管上皮細胞等)をいう。臓器として好ましくは、腎臓、肝臓、心臓、肺が挙げられる。組織として好ましくは、皮膚、角膜、血管、腱、骨が挙げられる。細胞として好ましくは、骨髄細胞、神経細胞、膵島細胞が挙げられる。

[0021] 本明細書中、炎症性腸疾患としては、例えば、クローン病、潰瘍性大腸等が挙げられる。

[0022] 本明細書中、呼吸器疾患としては、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、肺過敏症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等が挙げられる。呼吸器疾患として好ましくは、慢性閉塞性肺疾患が挙げられる。

[0023] 本明細書中、癌疾患としては、例えば、白血病、固形癌および癌転移等が挙げられる。

[0024] 本明細書中、 R^1 で示される「置換基を有してもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「直鎖状または分枝状のC1~18炭化水素基」等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のC1~18炭化水素基」としては、例えば、C1~18アルキル基、C2~18アルケニル基およびC2~18アルキニル基等が挙げられる。ここで、C1~18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、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、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。C2~18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、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、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、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、

ル、ヘキサデカトリエニル、ヘプタデカトリエニル、オクタデカトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。C2～18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、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、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、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペンタデカジイニル、ヘキサデカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリデカトリイニル、テトラデカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデカトリイニル、ヘプタデカトリイニル、オクタデカトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

[0025] 本明細書中、 R^1 で示される「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」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a) 下記第一群から選択される置換基、(b) 下記第二群から選択される置換基および(c) 置換基を有していてもよい環状基等が挙げられ、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。

[0026] <第一群>

(1) ハロゲン原子(塩素、臭素、フッ素またはヨウ素原子)、(2) ニトロ基、(3) トリフルオロメチル基、(4) トリフルオロメキシ基、(5) シアノ基、(6) オキソ基

[0027] <第二群>

(1) $-SR^{a1}$ 、(2) $-SO_2R^{a1}$ 、(3) $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$ 、(4) $-S(O)R^{a1}$ 、(5) $-OR^{a1}$ 、(6) $-OCOR^{a1}$ 、(7) $-NR^{a1}SO_2R^{a2}$ 、(8) $-NR^{b1}R^{b2}$ 、(9) $-NR^{a1}COR^{a2}$ 、(10) $-NR^{a1}COOR^{a2}$ 、(11) $-NR^{a1}CONR^{b1}R^{b2}$ 、(12) $-N(SO_2R^{a1})_2$ 、(13) $-COR^{a1}$ 、(14) $-COOR^{a1}$ 、(15) $-CONR^{b1}R^{b2}$ 、(16) $-CONR^{a1}COR^{a2}$ 、(17) $-COCOOR^{a1}$ 、(18) $-B(OR^{a1})_2$

[基中、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{b1} および R^{b2} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい環状基(環1)または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表すか、 R

^{b1}とR^{b2}は一緒になって、(1)－C2～6アルキレン－、(2)－(C2～6アルキレン)－O－(C2～6アルキレン)－、(3)－(C2～6アルキレン)－S－(C2～6アルキレン)－、(4)－(C2～6アルキレン)－NR^{N1}－(C2～6アルキレン)－(基中、C2～6アルキレンとは、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、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等を表し、R^{N1}は、水素原子、置換基を有していてもよい環状基(環1)または「置換基を有していてもよい環状基(環1)」によって置換されていてもよいC1～8アルキル基(基中、C1～8アルキル基とは後記と同じ意味を表す。)を表す。)を表す。]

[0028] ここで、R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}およびR^{b2}で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のC1～8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。ここで、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。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、オクタデニル、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。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。また、R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}およびR^{b2}で示される「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」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい環状基(環1)および(b)下記第三群から選択される置換基が挙げられ、これら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。

[0029] <第三群>

(1)ハロゲン原子(前記と同じ意味を表す。)、(2) $-OR^{c1}$ 、(3) $-SR^{c1}$ 、(4) $-NR^{d1}R^{d2}$ 、(5) $-COOR^{c1}$ 、(6) $-CONR^{d1}R^{d2}$ 、(7) $-NR^{c1}COR^{c2}$ 、(8) $-NR^{c1}SO_2R^{c2}$ 、(9) $-N(SO_2R^{c1})_2$

[基中、 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{d1} および R^{d2} は、それぞれ、前記 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{b1} および R^{b2} と同じ意味を表す。ただし、 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{d1} および R^{d2} は、いずれも本群(第三群)から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表さないものとする。]

[0030] 本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基(環1)」における「環状基」としては、例えば、炭素環および複素環等が挙げられる。

[0031] 炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環または多環式炭素環アリール等が挙げられる。ここで、「一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環または多環式炭素環アリール」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、アントラセン環等が挙げられる。また、「一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環または多環式炭素環アリール」にはスピロ結合した多環式炭素環、および架橋した多環式炭素環も含まれ、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、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[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。

[0032] 一方、複素環としては、例えば、1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/または1~3個の硫黄原子を含む3~15員の単環または多環式複素環アリール、そ

の一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した多環式複素環および架橋した多環式複素環等が挙げられる。ここで、「1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環または多環式複素環アリアル」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チアイン(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、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、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、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサアゼピン、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、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン環等が挙げられる。また、「1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環または多環式(縮合またはスピロ)複素環」のうち、一部または全部飽和されているものとしては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、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、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、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン(ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン(テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、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、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソ

チアゾール、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、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、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、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、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、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、2, 4, 6-トリオキサスピロ[3. 3. 0]オクタン-3, 1'-シクロヘキサン]、1, 3-ジオキサラノ[4, 5-g]クロメン、2-オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン環等が挙げられる。

- [0033] 本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基(環1)」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a) 置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(b) 置換基を有していてもよい環状基(環2)、(c) 前記第一群から選択される置換基および(d) 下記第四群から選択される置換基等が

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。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表す。「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」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい環状基(環2)、(b)前記第一群から選択される置換基および(c)下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0034] <第四群>

(1) $-SR^{e1}$ 、(2) $-SO_2R^{e1}$ 、(3) $-SO_2NR^{f1}R^{f2}$ 、(4) $-S(O)R^{e1}$ 、(5) $-OR^{e1}$ 、(6) $-OCOR^{e1}$ 、(7) $-NR^{e1}SO_2R^{e2}$ 、(8) $-NR^{f1}R^{f2}$ 、(9) $-NR^{e1}COR^{e2}$ 、(10) $-NR^{e1}COOR^{e2}$ 、(11) $-NR^{e1}CONR^{f1}R^{f2}$ 、(12) $-N(SO_2R^{e1})_2$ 、(13) $-COR^{e1}$ 、(14) $-COOR^{e1}$ 、(15) $-CONR^{f1}R^{f2}$ 、(16) $-CONR^{e1}COR^{e2}$ 、(17) $-COCOOR^{e1}$ 、(18) $-B(OR^{e1})_2$

[基中、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{f1} および R^{f2} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい環状基(環2)または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表すか、 R^{f1} と R^{f2} は一緒になって、(1) $-C2\sim6$ アルキレン-、(2) $-(C2\sim6$ アルキレン) $-O$ $-(C2\sim6$ アルキレン) $-$ 、(3) $-(C2\sim6$ アルキレン) $-S$ $-(C2\sim6$ アルキレン) $-$ 、(4) $-(C2\sim6$ アルキレン) $-NR^{N2}$ $-(C2\sim6$ アルキレン) $-$ (基中、 $C2\sim6$ アルキレンは前記と同じ意味を表し、 R^{N2} は、水素原子、フェニル基またはフェニル基によって置換されていてもよいC1～8アルキル基(基中、C1～8アルキル基は前記と同じ意味を表す。))を表す。)]

ここで、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{f1} および R^{f2} で示される「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「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表す。また、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{f1} および R^{f2} で示される「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」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい環状基(環2)および(b)下記第五群から選択される置換基が挙げられ、これら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。

[0035] <第五群>

(1)ハロゲン原子(前記と同じ意味を表す。)、(2) $-OR^{g1}$ 、(3) $-SR^{g1}$ 、(4) $-NR^{h1}R^{h2}$ 、(5) $-COOR^{g1}$ 、(6) $-CONR^{h1}R^{h2}$ 、(7) $-NR^{g1}COR^{g2}$ 、(8) $-NR^{g1}SO_2R^{g2}$ 、(9) $-N(SO_2R^{g1})_2$ 、(10) $-SO_2NR^{h1}R^{h2}$

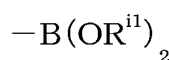
[基中、 R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{h1} および R^{h2} は、それぞれ、前記 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{f1} および R^{f2} と同じ意味を表す。ただし、 R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{h1} および R^{h2} は、いずれも本群(第五群)から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表さないものとする。]

[0036] 本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基(環2)」における「環状基」は、前記「置換基を有していてもよい環状基(環1)」における「環状基」と同じ意味を表す。

[0037] 本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基(環2)」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(b)置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環、(c)前記第一群から選択される置換基および(d)下記第六群から選択される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。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表す。「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」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環、(b)前記第一群から選択される置換基および(c)下記第六群から選択される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。

[0038] <第六群>

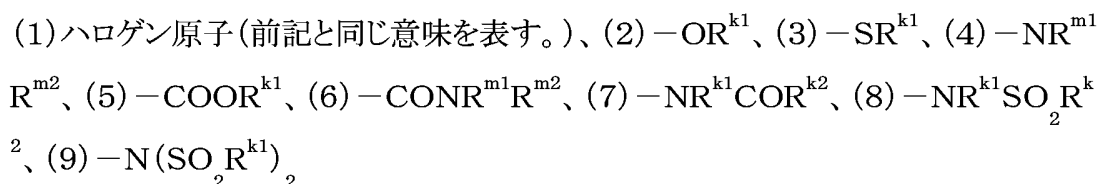
(1) $-SR^{i1}$ 、(2) $-SO_2R^{i1}$ 、(3) $-SO_2NR^{j1}R^{j2}$ 、(4) $-S(O)R^{i1}$ 、(5) $-OR^{i1}$ 、(6) $-OCOR^{i1}$ 、(7) $-NR^{i1}SO_2R^{i2}$ 、(8) $-NR^{j1}R^{j2}$ 、(9) $-NR^{i1}COR^{i2}$ 、(10) $-NR^{i1}COOR^{i2}$ 、(11) $-NR^{i1}CONR^{j1}R^{j2}$ 、(12) $-N(SO_2R^{i1})_2$ 、(13) $-COR^{i1}$ 、(14) $-COOR^{i1}$ 、(15) $-CONR^{j1}R^{j2}$ 、(16) $-CONR^{i1}COR^{i2}$ 、(17) $-COCOOR^{i1}$ 、(18)



[基中、 R^{i1} 、 R^{i2} 、 R^{j1} および R^{j2} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環、置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表すか、 R^{j1} と R^{j2} は一緒になって、(1)－C2～6アルキレン－、(2)－(C2～6アルキレン)－O－(C2～6アルキレン)－、(3)－(C2～6アルキレン)－S－(C2～6アルキレン)－、(4)－(C2～6アルキレン)－NR^{N2}－(C2～6アルキレン)－(基中、C2～6アルキレンは前記と同じ意味を表し、R^{N2}は前記と同じ意味を表す。)を表す。]

[0039] ここで、 R^{i1} 、 R^{i2} 、 R^{j1} および R^{j2} で示される「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「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表す。 R^{i1} 、 R^{i2} 、 R^{j1} および R^{j2} で示される「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」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環および(b)下記第七群から選択される置換基が挙げられ、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。

[0040] <第七群>



[基中、 R^{k1} 、 R^{k2} 、 R^{m1} および R^{m2} は、それぞれ、前記 R^{i1} 、 R^{i2} 、 R^{j1} および R^{j2} と同じ意味を表す。ただし、 R^{k1} 、 R^{k2} 、 R^{m1} および R^{m2} は、いずれも本群(第七群)から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表さないものとする。]

[0041] 本明細書中、「置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環」における「C3～8の単環式炭素環または3～8員の単環式複素環」としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよいC3～8の単環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール、その一部ま

たは全部が飽和されている複素環等が挙げられる。

[0042] 「一部または全部が飽和されていてもよいC3～8の単環式炭素環アリール」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。また、「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール」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、チアジアゼピン環等が挙げられる。「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール」のうち、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、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。

[0043] 本明細書中、「置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a) C1～8アルキル基(前記と同じ意味を表す。)、(b) 前記第一群から選択される置換基および(c) 下記第八群から選択される置換基等が挙げられる。

[0044] <第八群>

(1) $-OR^{n1}$ 、(2) $-NR^{o1}R^{o2}$ 、(3) $-COOR^{n1}$ 、(4) $-SR^{n1}$ 、(5) $-CONR^{o1}R^{o2}$

[基中、 R^{n1} 、 R^{o1} および R^{o2} はそれぞれ独立して水素原子、フェニル基またはフェニル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基を表すか、 R^{o1} と R^{o2} は一緒になって、(1) $-C2\sim6$ アルキレンー、(2) $-(C2\sim6$ アルキレン) $-O-(C2\sim6$ アルキレン) $-$ 、(3) $-(C2\sim6$ アルキレン) $-S-(C2\sim6$ アルキレン) $-$ 、(4) $-(C2\sim6$ アルキレン) $-NR^{N2}-(C2\sim6$ アルキレン) $-($ 基中、C1～8アルキル基、C2～6アルキレンおよび R^{N2} は、前記と同じ意味を表す。) $]$ を表す。]

[0045] 本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基」は、前記「置換基を有していてもよい環状基(環1)」と同じ意味を表す。

[0046] 本明細書中、 R^{II} で示される「置換基」は、前記「置換基を有していてもよい環状基(環1)」における「置換基」と同じ意味を表す。

[0047] 本明細書中、環Aは置換基を有していてもよい5～8員の環状基を表し、この「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。具体的には、後記する R^2 、 R^3 、 R^4 および

R⁵で示される基やオキシ基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～8個置換していてもよい。また、環Aはさらに、縮合可能な位置で後記する置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環と縮合していてもよい。

- [0048] 本明細書中、環Aで示される「置換基を有していてもよい5～8員の環状基」における「5～8員の環状基」としては、例えば、C5～8の炭素環および5～8員の複素環等が挙げられる。
- [0049] C5～8の炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されたC5～8の単環式炭素環アリール等が挙げられる。「一部または全部が飽和されたC5～8の単環式炭素環アリール」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、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環等が挙げられる。また、「一部または全部が飽和されたC5～8の単環式炭素環アリール」には架橋した炭素環も含まれ、例えば、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アダマンタン環等が挙げられる。
- [0050] 一方、5～8員の複素環としては、例えば、窒素原子を少なくとも1個含む「5～8員の含窒素複素環」と窒素原子を含まない「5～8員の非含窒素複素環」等が挙げられる。「5～8員の含窒素複素環」としては、例えば、少なくとも1個の窒素原子を含み、所望によってさらに窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～8員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。「少なくとも1個の窒素原子を含み、所望によってさらに窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～8員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部飽和されている複素環」としては、例えば、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、オキサジナン、チアジナン、ジオキサジン、オキサゼパン、テトラヒドロオキサゼピン環等が挙げられる。「5～8員の非含窒素複素環」としては、例えば、酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～8員の単環式複素環アリアルールのうち、一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。「酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～8員の単環式複素環アリアルールのうち、一部または全部飽和されている複素環」としては、例えば、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、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、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、オキサチオラン環等が挙げられる。

- [0051] 本明細書中、環A^{II}で示される「置換基を有していてもよい6員の単環式炭素環」または「置換基を有していてもよい6員の単環式複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。具体的には、後記するR²、R³、R⁴およびR⁵で示される基やオキシ基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～8個置換していてもよい

。

[0052] 本明細書中、環A^{II}で示される「置換基を有していてもよい6員の単環式炭素環」にける「6員の単環式炭素環」としては、例えば、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン環等が挙げられる。

[0053] 本明細書中、環A^{II}で示される「置換基を有していてもよい6員の単環式複素環」における「6員の単環式複素環」としては、例えば、窒素原子を少なくとも1個含む「6員の含窒素複素環」と窒素原子を含まない「6員の非含窒素複素環」等が挙げられる。「6員の含窒素複素環」としては、例えば、少なくとも1個の窒素原子を含み、所望によってさらに窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含んでいてもよい6員の単環式複素環が挙げられる。「少なくとも1個の窒素原子を含み、所望によってさらに窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含んでいてもよい6員の単環式複素環」としては、例えば、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、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。「6員の非含窒素複素環」としては、例えば、酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～6個のヘテロ原子を含む6員の単環式複素環が挙げられる。「酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～6個のヘテロ原子を含む6員の単環式複素環」としては、例えば、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。

[0054] 本明細書中、R²、R³、R⁴およびR⁵で示される「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「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表す。「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」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)前記第一群から選択される置換基、(b)前記第二群から選択される置換基ま

たは(c)置換基を有していてもよい環状基等が挙げられ、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。ここで、置換基としての「置換基を有していてもよい環状基」は、前記「置換基を有していてもよい環状基(環1)」と同じ意味を表す。

[0055] 本明細書中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 で示される、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基は、それぞれ前記第二群に挙げられた、 $-OR^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-CONR^{b1}R^{b2}$ [基中の記号は前記と同じ意味を表す。]と同じ意味を表す。

[0056] 本明細書中、環Aと縮合していてもよい「置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環」における「C3～8の単環式炭素環または3～8員の単環式複素環」は、前記 R^{i1} 、 R^{i2} 、 R^{j1} および R^{j2} で示される「置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環」における「C3～8の単環式炭素環または3～8員の単環式複素環」と同じ意味を表す。また、環Aと縮合していてもよい「置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環」における「置換基」は、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表す。

[0057] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{II} 、環Aおよび環A^{II}が表すそれぞれの基はいずれも好ましい。特に実施例に記載されたものが好ましい。

[0058] 本発明において、 R^1 として好ましくは、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、「置換基を有していてもよい環状基(環1)」を置換基として有していてもよい脂肪族炭化水素基である。ここで、「脂肪族炭化水素基」として好ましくは、例えば、C1～10の脂肪族炭化水素基等であり、より好ましくは、例えば、C1～6のアルキル基およびC2～6のアルケニル基等であり、特に好ましくは、例えば、C1～6のアルキル基等である。とりわけ、C1～5のアルキル基が好ましく、メチル基およびペンチル基がより好ましい。また、「置換基を有していてもよい環状基(環1)」における「環状基」として好ましくは、例えば、3～10員の単環または多環式の環状基等であり、より好ましくは、例えば、C3～6シクロアルキル、C4～6シクロアルケニル、

ベンゼン、ピラゾール、チアゾール、フラン、チオフェン、キノリン、ベンゾジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾフラン、イミダゾール、イソチアゾール、ジヒドロピラゾール、ピリジン、テトラヒドロピラン、トリアゾール、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール環等であり、特に好ましくは、例えば、シクロヘキセン、ベンゼン、フラン環等であり、とりわけ、ベンゼン環が好ましい。「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、置換基を有していてもよいC1～6アルキル、シアノ基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいベンゼン、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基であり、より好ましくは、例えば、フェニル基、シアノ基、フッ素原子、塩素原子、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基であり、最も好ましくは、塩素原子である。

[0059] 本発明において、 R^I として好ましい、より具体的な基としては、例えば、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいベンゼン)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいC4～6シクロアルケニル)、－(C1～6アルキル基)－(置換基を有していてもよいフラン)等が挙げられ、より好ましくは、例えば、－(C1～4アルキル)－(置換基を有していてもよいベンゼン)等が挙げられ、特に好ましくは、ベンジル基、クロロベンジル基、フルオロベンジル基、シアノベンジル基、メキシベンジル基、アリルオキシベンジル基、プロパルギルオキシベンジル基等が挙げられる。

[0060] 本発明において、 R^{II} として好ましくは、ハロゲン原子、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、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシまたはシアノ基であり、より好ましくは、塩素原子、ベンゼン環、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基である。

[0061] 本発明において、「置換基を有していてもよい環状基(環1)」における「環状基」として好ましくは、例えば、3～10員の単環または多環式の環状基等であり、より好ましくは、例えば、シクロプロパン、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、ジヒドロピラゾール、キノリン、ベンゾジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾフラン、ピリジン、テトラヒドロピラン、トリアゾール、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール環等

であり、特に好ましくは、例えば、シクロプロパン、ベンゼン、ピリジン環等であり、とりわけ、ベンゼンが好ましい。

[0062] 本発明において、「置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環」における「C3～8の単環式炭素環または3～8員の単環式複素環」として好ましくは、5～6員の環状基であり、より好ましくは、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チオフェン、ピロール、チアゾール、イミダゾール環であり、特に好ましくは、ベンゼン環である。

[0063] 本発明において、 R^2 として好ましくは、置換基を有していてもよいC4～6の炭素環および置換基を有していてもよいC1～6の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、－（置換基を有していてもよいC1～6アルキル）、－（置換基を有していてもよいC2～6アルケニル）、－（置換基を有していてもよいC2～6アルキニル）、－（置換基を有していてもよいベンゼン）、－（置換基を有していてもよいC4～6シクロアルキル）、－（C1～6アルキル）－（置換基を有していてもよいC3～6シクロアルキル）であり、特に好ましくは、－（C1～6アルキル）、－（C4～6シクロアルキル）、－（C1～6アルキル）－（C3～6シクロアルキル）である。とりわけ、プロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロプロピルメチル基が好ましい。

[0064] 本発明において、 R^3 または R^4 として好ましくは、それぞれ、水素原子、置換基を有していてもよいC4～6の炭素環および置換基を有していてもよいC1～6の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、水素原子、－（置換基を有していてもよいC1～6アルキル）、－（置換基を有していてもよいベンゼン）、－（C1～6アルキル）－（置換基を有していてもよいC4～6シクロアルキル）、－（C1～6アルキル）－（置換基を有していてもよい環状基）であり、特に好ましくは、水素原子、－（C1～6アルキル）、－（C1～4アルキル）－（置換基を有していてもよいベンゼン）、－（C1～4アルキル）－（置換基を有していてもよいナフタレン）、－（C1～4アルキル）－（置換基を有していてもよいピリジン）、－（C1～4アルキル）－（置換基を有していてもよいインドール）である。とりわけ、水素原子、置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいナフチルメチル基、置換基を有していてもよいピリジルメチル基、置換基を有

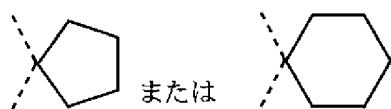
していてもよいインドリルメチル基が好ましい。

[0065] 本発明において、 R^5 として好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよいC4～6の炭素環および置換基を有していてもよいC1～6の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、水素原子、－(置換基を有していてもよいC1～6アルキル)、－(置換基を有していてもよいベンゼン)、－(C1～6アルキル)－(置換基を有していてもよい環状基)であり、特に好ましくは、水素原子、－(C1～6アルキル)、－(置換基を有していてもよいベンジル)基、－(置換基を有していてもよいフェニルエチル)基である。

[0066] 本発明において、環Aとして好ましくは、置換基を有していてもよいC5～8の単環式炭素環、および置換基を有していてもよい5～8員の複素環であり、より好ましくは置換基を有していてもよい5～8員の含窒素複素環であり、特に好ましくは置換基を有していてもよい6員の含窒素複素環である。

[0067] 本発明において、環Aで示される「C5～8の炭素環」として好ましくは、一部または全部が飽和されたC5～6の単環式炭素環アリールであり、具体的には、例えば、

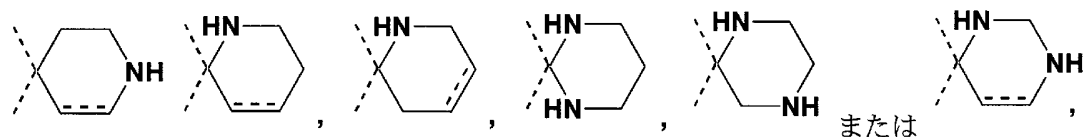
[化22]



等が挙げられる。

[0068] 本発明において、環Aで示される「5～8員の含窒素複素環」として好ましくは、1～2個の窒素原子を含み、さらに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5～8員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部が飽和されたものであり、具体的には、例えば、

[化23]



[式中、

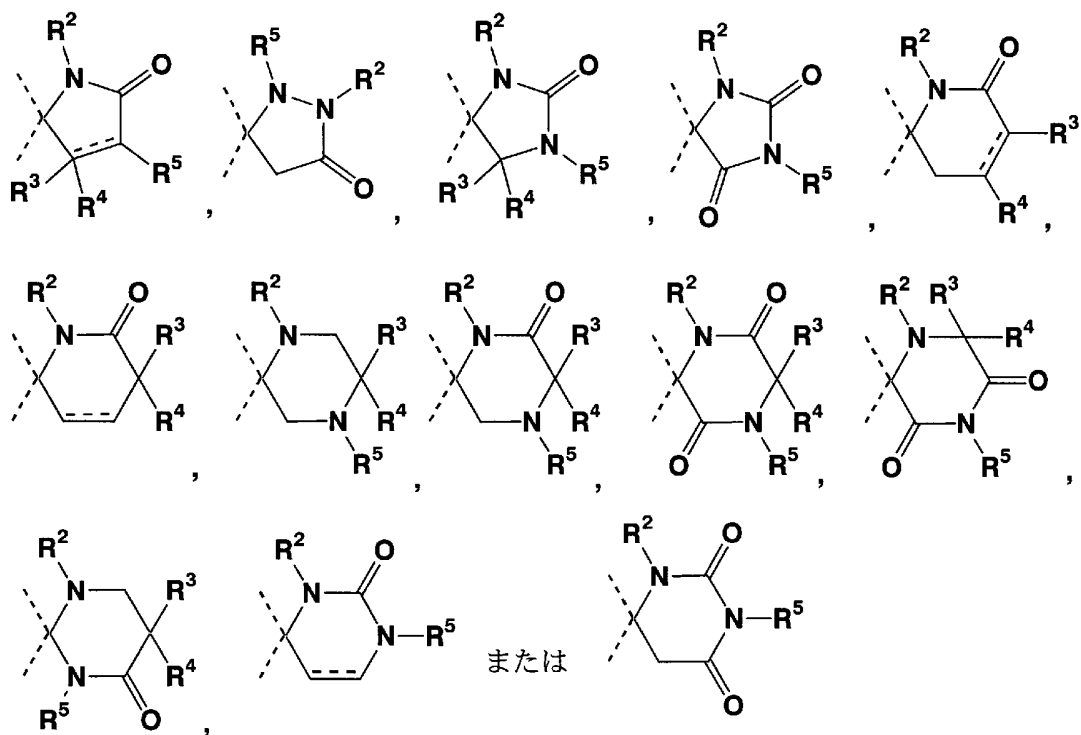
[化24]

は、一重結合または二重結合を表す。]

等が挙げられる。

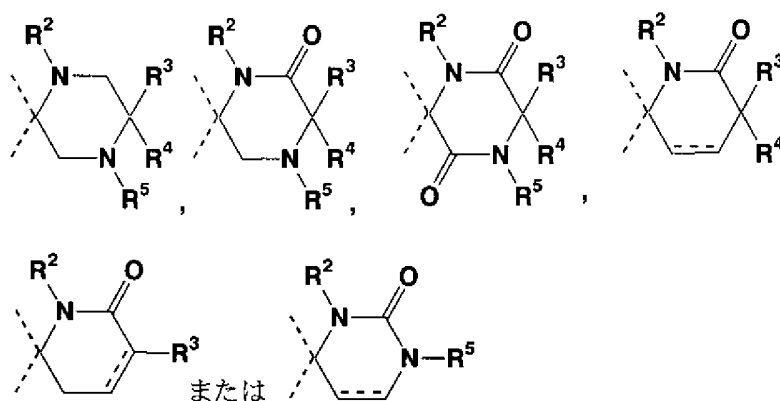
[0069] 本発明において、「置換基を有していてもよい5～8員の含窒素複素環」として好ましくは、置換基を有していてもよいイミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、パーヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン環であり、より好ましくは、

[化25]



[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]であり、特に好ましくは、

[化26]



[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]である。

[0070] 本発明において、環Aは置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環と縮合しないものが好ましい。

[0071] 本発明において、環A^{II}で示される「6員の炭素環」として好ましくは、具体的には、例えば、

[化27]

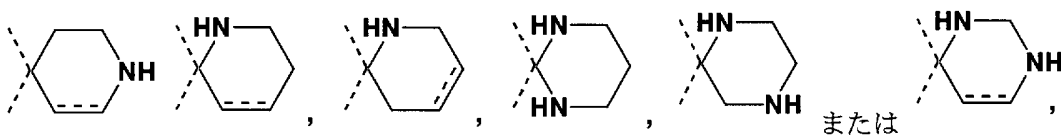


等が挙げられる。

[0072] 本発明において、環A^{II}として好ましくは、置換基を有していてもよい6員の複素環である。

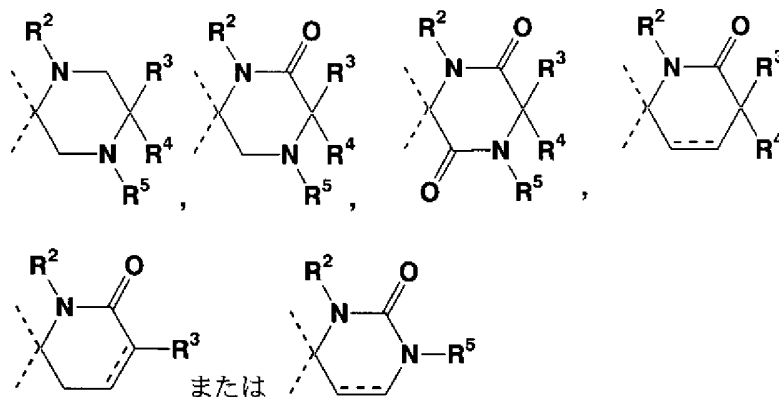
[0073] 本発明において、環A^{II}で示される「置換基を有していてもよい6員の含窒素複素環」として好ましくは、置換基を有していてもよい、ピペラジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、パーヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン環であり、具体的には、例えば、

[化28]



等であり、より好ましくは、

[化29]



[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]である。

[0074] 本発明において、nとしては1が好ましい。

[0075] 本発明において、好ましい基、好ましい環として上に列挙した組み合わせを含む一般式(I)で示される化合物は全て好ましく、とりわけ好ましい基、好ましい環として上に列挙した組み合わせを含む一般式(II)で示される化合物が好ましい。

[0076] 本発明において、実施例に記載された化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは全て好ましい。より好ましくは、具体的には、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3S)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-3-(3-ピリジニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-(3-ピリジニルメチル)

-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(3-ピリジニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-(3-ピリジニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン、3-ベンジル-9-(ビフェニル-4-イルメチル)-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン、9-[4-(アリルオキシ)ベンジル]-3-ベンジル-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン、3-[4-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ベンジル]-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン、3-ベンジル-9-(3-メチルベンジル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-1-(2-フリルメチル)-9-(3-メチルベンジル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-メトキシベンジル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-メトキシベンジル)-1-(3-フェニルプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-1-(2-フリルメチル)-9-(4-メトキシベンジル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(2-フリルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-ヘキシル-1-(2-メトキシエチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-1-(2-フリルメチル)-9-ヘキシル

—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、3—ベンジル—9—ヘキシ
ル—1—プロピル—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、(3R)—9—
—(4—クロロベンジル)—3—(4—ヒドロキシベンジル)—1—プロピル—1,4,9—トリ
アザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、(3R)—9—(4—クロロベンジル)—3—(
1—ナフチルメチル)—1—プロピル—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—
ジオン、(3S)—3—(2—クロロベンジル)—9—(4—クロロベンジル)—1—プロピ
ル—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、(3R)—9—(4—クロ
ロベンジル)—3—(4—メトキシベンジル)—1—プロピル—1,4,9—トリアザスピロ[5.5
]ウンデカン—2,5—ジオン、3—ベンジル—9—[2—(4—クロロフェニル)エチル]—
1—プロピル—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、3—ベンジル
—9—[2—(4—クロロフェニル)エチル]—1—(2—フリルメチル)—1,4,9—トリアザ
スピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、3—ベンジル—9—(4—クロロベンジル)—1—
—シクロヘキシル—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、3—ベン
ジル—9—(4—クロロベンジル)—1—[2—(1H—イミダゾール—4—イル)エチル]
—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、3—ベンジル—9—(4—ク
ロロベンジル)—1—(テトラヒドロ—2—フラニルメチル)—1,4,9—トリアザスピロ[5.5
]ウンデカン—2,5—ジオン、3—ベンジル—9—(4—クロロベンジル)—1—[2—(2—
—ピリジニル)エチル]—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、3—
ベンジル—9—(4—クロロベンジル)—1—(3—ピリジニルメチル)—1,4,9—トリアザ
スピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、3—ベンジル—9—(4—クロロベンジル)—1—
—(2—メトキシ—1—メチルエチル)—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—
ジオン、3—ベンジル—1—sec—ブチル—9—(4—クロロベンジル)—1,4,9—トリ
アザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、3—ベンジル—9—(4—クロロベンジル)
—1—(1—エチルプロピル)—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン
、3—ベンジル—9—(4—クロロベンジル)—1—(1—メチルブチル)—1,4,9—トリア
ザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオン、3—ベンジル—9—(4—クロロベンジル)—
1—(2,2—ジメチルプロピル)—1,4,9—トリアザスピロ[5.5]ウンデカン—2,5—ジオ
ン、3—ベンジル—9—(4—クロロベンジル)—1—(2—フルオロエチル)—1,4,9—ト

リアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-エチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-[3-(メチルチオ)プロピル]-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-イソプロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(2-プロピン-1-イル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(3-メトキシプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(2-チエニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、9-(4-クロロベンジル)-3-(2-フェニルエチル)-1-プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-(2-フェニルエチル)-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(2-フェニルエチル)-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-1-プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-イソプロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、3-ベンジル-9-(4-クロロ

ベンジル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル) - 3 - (2-フェニルエチル) - 1 - プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル) - 1 - シクロブチル-3 - (2-フェニルエチル) - 1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル) - 1 - シクロペンチル-3 - (2-フェニルエチル) - 1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル) - 3 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 1 - プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル) - 3 - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 1 - プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル) - 1 - シクロブチル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル) - 3 - イソプロピル-1 - プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1,9-ジアスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル) - 1 - プロピル-1,9-ジアスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが挙げられ、とりわけ好ましくは、(3R) - 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル) - 1 - プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R) - 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R) - 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル) - 1 - シクロブチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3R) - 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル) - 1 - シクロペンチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン、(3S) - 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル) - 1 - シクロブチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5

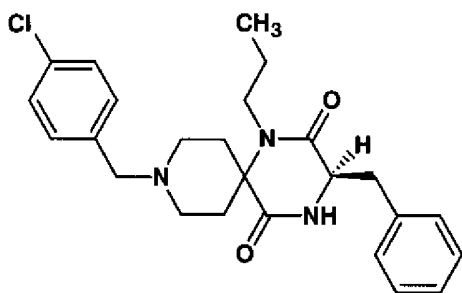
ージオン、(3R)ー9ー(4ークロロベンジル)ー1ープロピルー3ー(3ーピリジニルメチル)ー1, 4, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカンー2, 5ージオン、(3R)ー9ー(4ークロロベンジル)ー1ー(シクロプロピルメチル)ー3ー(3ーピリジニルメチル)ー1, 4, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカンー2, 5ージオン、(3R)ー9ー(4ークロロベンジル)ー1ーシクロブチルー3ー(3ーピリジニルメチル)ー1, 4, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカンー2, 5ージオン、(3R)ー9ー(4ークロロベンジル)ー1ーシクロペンチルー3ー(3ーピリジニルメチル)ー1, 4, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカンー2, 5ージオン、(3R)ー9ー(4ークロロベンジル)ー3ー(1Hーインドールー3ーイルメチル)ー1ープロピルー1, 4, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカンー2, 5ージオン、(3R)ー9ー(4ークロロベンジル)ー1ー(シクロプロピルメチル)ー3ー(1Hーインドールー3ーイルメチル)ー1, 4, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカンー2, 5ージオン、(3R)ー9ー(4ークロロベンジル)ー1ーシクロブチルー3ー(1Hーインドールー3ーイルメチル)ー1, 4, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカンー2, 5ージオン、(3R)ー9ー(4ークロロベンジル)ー1ーシクロペンチルー3ー(1Hーインドールー3ーイルメチル)ー1, 4, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカンー2, 5ージオン、3ーベンジルー9ー(ビフェニルー4ーイルメチル)ー1ープロピルー1, 4, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカンー2, 5ージオン、9ー[4ー(アリルオキシ)ベンジル]ー3ーベンジルー1ープロピルー1, 4, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカンー2, 5ージオン、3ー[4ー(プロパー2ーインー1ーイルオキシ)ベンジル]ー3ーアザスピロ[5. 5]ウンデカン、9ー(4ークロロベンジル)ー3ー(2ーフェニルエチル)ー1ープロピルー1, 3, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカー4ーエンー2ーオン、3ーベンジルー9ー(4ークロロベンジル)ー1ー(シクロプロピルメチル)ー1, 3, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカー4ーエンー2ーオン、3ーベンジルー9ー(4ークロロベンジル)ー1ープロピルー1, 3, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカー4ーエンー2ーオン、9ー(4ークロロベンジル)ー1ー(シクロプロピルメチル)ー3ー(2ーフェニルエチル)ー1, 3, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカー4ーエンー2ーオン、9ー(4ークロロベンジル)ー1ーシクロブチルー3ー(2ーフェニルエチル)ー1, 3, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカー4ーエンー2ーオン、3ーブチルー9ー(4ークロロベンジル)ー1ープロピルー1, 3, 9ートリアザスピロ[5. 5]ウンデカー4ーエンー

2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-3-(2-フェニルエチル)-1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(2-フェニルエチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-(2-フェニルエチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、または3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0077] 本発明における化合物の命名について以下に示す。

[0078] 本明細書中に用いた化合物名は、IUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Nameパッチ(登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製)を用いるか、またはIUPAC命名法に基づいて命名し、日本語名への翻訳は「化合物命名法(日本化学会編)」に準拠して行なった。例えば、

[化30]



で示される化合物は、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピ

ルー 1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオンと命名された。

[0079] 本発明においては、特記しない限り、当業者にとって明らかなように記号

[化31]



は α -配置に結合していることを表し、

[化32]



は β -配置に結合していることを表し、

[化33]



は α -配置、 β -配置またはそれらの混合物であることを表す。

[0080] [異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれを全て包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレ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、全て本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性による異性体も全て包含する。

[0081] [塩および溶媒和物]

本発明において、一般式(I)で示される化合物の塩には、非毒性塩や薬理学的に許容される塩等全てが含まれる。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は、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。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(エタノール等)の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は毒性が低く、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、酸付加物塩等の溶媒和物も含まれる。本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩や薬理学的に許容される塩に変換される。

[0082] さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。一般式(I)で示される化合物の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アルキル基を表す。)によって四級化されたものを表す。

[0083] また塩には、N-オキシド体も含まれる。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。一般式(I)で示される化合物の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す。

[0084] [プロドラッグ]

本発明において、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換される化合物をいう。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)で示され

る化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)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、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(I)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基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合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溶媒和物であってもよい。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、生理的条件下で一般式(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 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)で標識されていてもよい。

- [0085] 本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、溶解性および経口吸収性に優れ、しかも薬物代謝酵素の阻害が弱く、毒性も低い化合物である。これらの性質は医薬品として開発するにあたって要求される重要な物理的、化学的、薬学的性質であり、大変優れた医薬品となる可能性を有している[ザ・メルク・マニュアル・オブ・ダイアグノシス・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., Inc., Kenilworth, NJ, USA, 2006)]。

d Therapy (17th Ed.), Merck & Co.) 参照]。

[0086] [本発明化合物の製造方法]

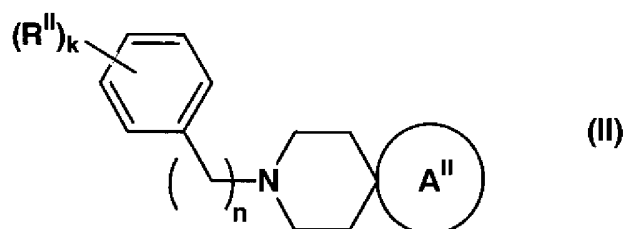
一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば、前記した一般式(I)の塩として記載したものが挙げられる。

[0087] 一般式(I)で示される本発明化合物は、WO01/40227号、WO02/74770号およびWO2004/92169号に記載の方法と同様の方法、公知の方法、またはこれらの方法を適宜改良した方法によっても製造することができる。なお、以下の各製造法において、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)で示される本発明化合物の塩として記載したものが用いられる。

[0088] 一般式(II)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、これらに準ずる方法、または実施例に記載した方法あるいは、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。

[0089] 一般式(II)

[化34]

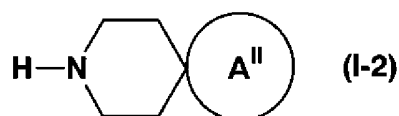


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、例えば、一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 R^1 が水素原子を表し、環Aが置換基を有していてもよい6員の単環式炭素環または置換基を

有していてもよい6員の単環式複素環を表す化合物、すなわち一般式(I-2)

[化35]

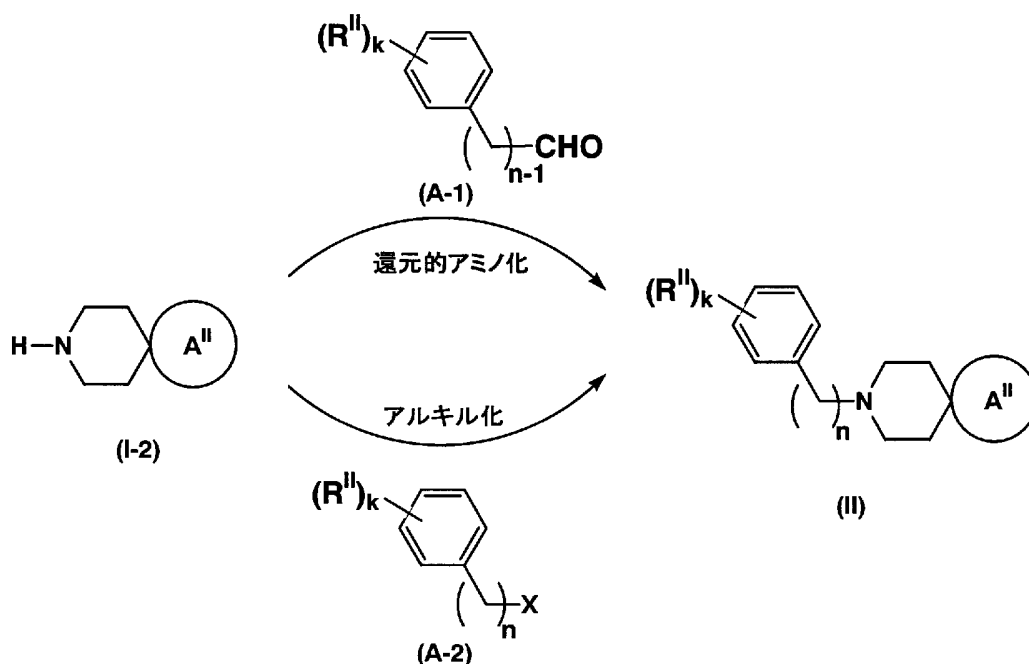


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を用いて以下の反応工程式に記載の方法によって製造することができる。また、この反応以外にもWO02/74770号およびWO2004/92169号に詳述された方法、公知の方法、またはこれらの方法を適宜改良した方法によっても製造することができる。

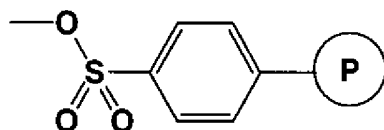
[化36]

反応工程式



[0090] 反応工程式中、Xは脱離基(例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、式:

[化37]



で示される基(基中、

[化38]



はポリスチレン樹脂(例えば、1～10%ジビニルベンゼン共重合体等)を表す。)等
を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。

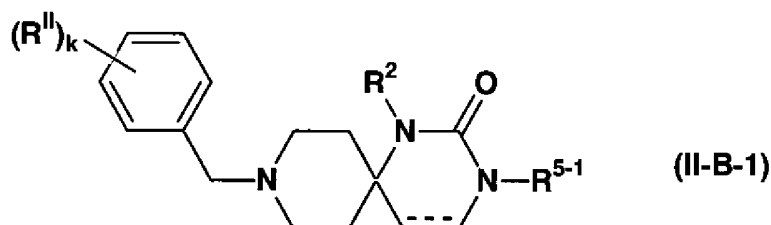
- [0091] 反応工程式中の還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等)中、還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下、約0～40℃の温度で行なわれる。
- [0092] また、反応工程式中のアルキル化反応は公知であり、例えば、アミンを有機溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えば、アセトニトリル等のニトリル類、例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の酸アミド類、例えば、酢酸エチル等のエステル類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、約1:1～1:10の割合で混合して用いてもよい。)中、塩基(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、例えば、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類、例えば、ナトリウムメキ

シド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属等の無機塩基、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン-7)等の有機塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシルアジド、ポタシウムヘキサメチルジシルアジド、ソディウムヘキサメチルジシルアジド等の金属アミド等)、脱離基を有する化合物を加え、約-78~100℃で反応させることにより行われる。

[0093] また、一般式(I-2)で示される本発明化合物は、WO01/40227号、WO02/74770号およびWO2004/92169号に記載の方法と同様の方法、公知の方法、またはこれらの方法を適宜改良した方法によって製造することができる。

[0094] 一般式(II-B)で示される化合物のうち、 R^5 が水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表す化合物、すなわち、一般式(II-B-1)

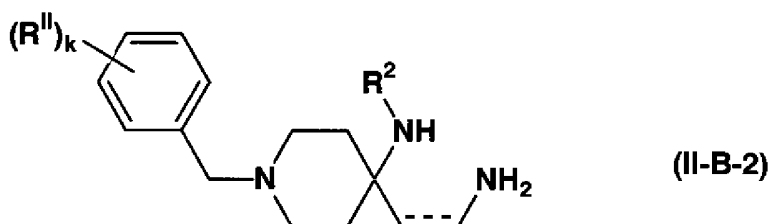
[化39]



(式中、 R^{5-1} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される本発明化合物は、一般式(II-B-2)

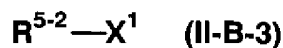
[化40]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を、環化反応に付し、さらに所望により一般式(II-B-3)

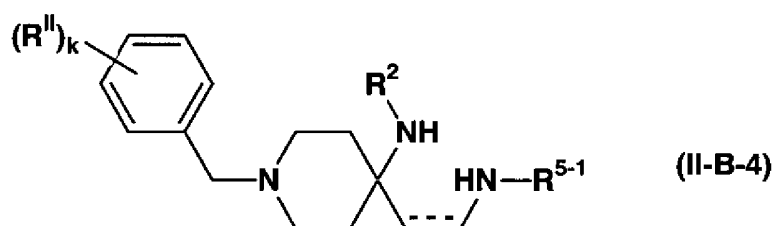
[化41]



(式中、 R^{5-2} は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表し、 X^1 は、脱離基(例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、p-トルエンスルホンルオキシ基、メタンスルホンルオキシ基、トリフルオロメタンスルホンルオキシ基等)を表す。)

で示される化合物との反応に付すか、一般式(II-B-4)

[化42]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を環化反応に付すことにより製造することができる。

[0095] この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、酢酸エチル、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、ベンゼン、トルエン等)中または無溶媒で、塩基(例えば、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、例えば、ホスゲン化合物(ホスゲン、トリホスゲン(ビス(トリクロロメチル)カーボネート)等)やイミダゾール化合物(例えば、CDI(カルボニルジイミダゾール)等)等を用いて、約 -20°C ～還流温度で反応させることによって製造することができる。

[0096] 一般式(II-B-2)で示される化合物の環化生成物と一般式(II-B-3)で示される化合物との反応は公知であり、当業者には容易に理解できることではあるが、それぞれの R^{5-2} 基によって反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。例えば、

1) R^{5-2} の X^1 に隣接する炭素原子がカルボニル基を表さない場合は、アルキル化反応、

2) R^{5-2} の X^1 に隣接する炭素原子がカルボニル基を表す場合は、アミド化反応、等に付すことにより、製造することができる。

[0097] また、上記以外にも、例えば、Richard C. Larock著「Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition」John Wiley & Sons Inc, 1999に記載された方法によって、窒素原子と R^{5-2} 基の結合形成反応を行なうことにより、一般式(II-B-1)で示される本発明化合物を製造することができる。

[0098] 1) アルキル化反応は公知であり、例えば、アミンを有機溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えば、アセトニトリル等のニトリル類、例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の酸アミド類、例えば、酢酸エチル等のエステル類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、約1:1~1:10の割合で混合して用いてもよい。)中、塩基(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、例えば、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属のアルコキサイド、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属等の無機塩基、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン-7)等の有機塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシルアジド、ポタシウムヘキサメチルジシルアジド、ソディウムヘキサメチルジシルアジド等の金属アミド等)、脱離基を有する化合物を加え、約-7

8～100℃で反応させることにより行われる。

[0099] 2) アミド化反応は公知であり、例えば

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

[0100] 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（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等）が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、約1:1～1:10の割合で混合して用いてもよい。）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（例えば、オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等）と約－20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン等の芳香族アミン類等）の存在下、アミンと約0～40℃で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等）が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、約1:1～1:10の割合で混合して用いてもよい。）中、アルカリ水溶液（例えば、炭酸水素ナトリウム水溶液または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと約0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

[0101] (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（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類）が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、約1:1～1:10の割合で混合して用いてもよい。）中または無溶媒で、塩基（例えば、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(例えば、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(例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、約0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等)が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、約1:1～1:10の割合で混合して用いてもよい。)中、アミンと約0～40℃で反応させることにより行なわれる。

[0102] (3)縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等)が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、約1:1～1:10の割合で混合して用いてもよい。)中、または無溶媒で、塩基(例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類等)の存在下または非存在下、縮合剤(例えば、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)、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otリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、アミンと約0～40℃で反応させることにより行なわれる。

[0103] 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。

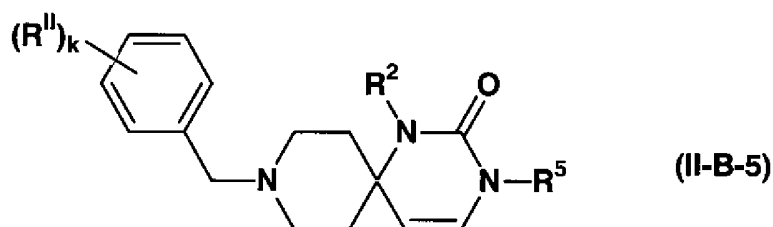
[0104] また、一般式(II-B)で示される化合物のうち、

[化43]

=====

が、二重結合を表す化合物、すなわち一般式(II-B-5)

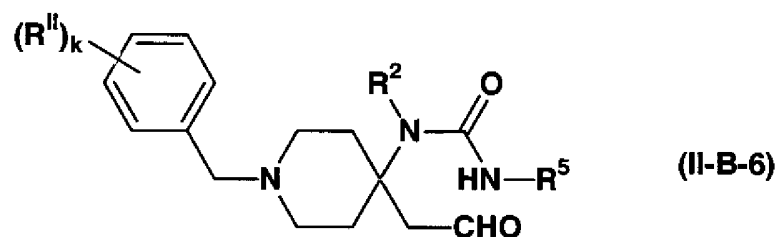
[化44]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される本発明化合物は、一般式(II-B-6)

[化45]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を環化反応に付すことにより製造することができる。

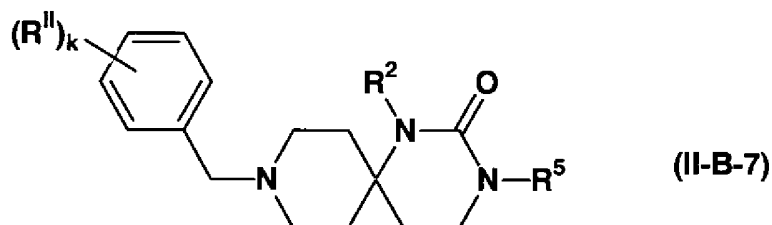
[0105] この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等)中または無溶媒で、酸(例えば、トリフルオロ酢酸、三フッ素化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、硫酸等)の存在下、約-20℃～還流温度で反応させることによって製造することができる。

[0106] また、一般式(II-B)で示される化合物のうち、

[化46]

が、一重結合を表す化合物、すなわち一般式(II-B-7)

[化47]



[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される本発明化合物は、前記した一般式(II-B-6)で示される化合物を環化反応に付すことにより製造することができる。

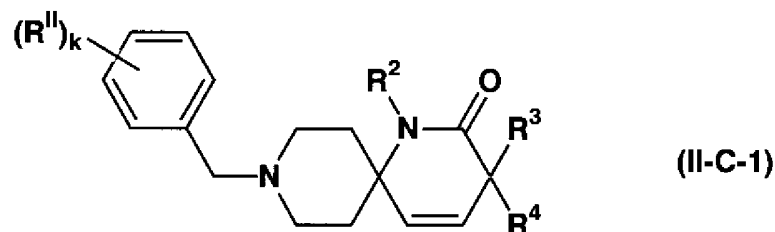
[0107] この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等)中または無溶媒で、酸(例えば、トリフルオロ酢酸、三フッ素化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、硫酸等)およびケイ素化合物(例えば、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン等)の存在下、約-20℃～還流温度で反応させることによって製造することができる。

[0108] 一般式(II-C)で示される本発明化合物のうち、

[化48]

が、二重結合を表す化合物、すなわち一般式(II-C-1)

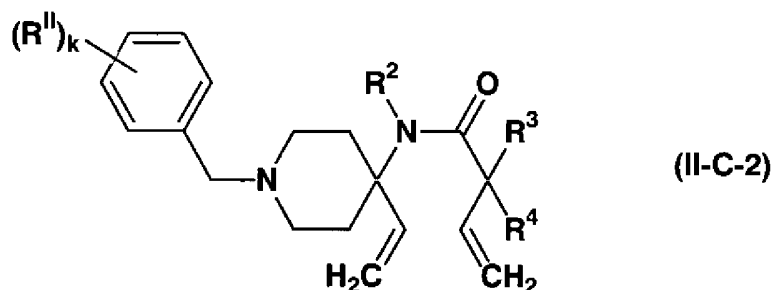
[化49]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式(II-C-2)

[化50]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を環化(メタセシス)反応に付すことによって製造することができる。

[0109] この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、トルエンおよびこれらの混合物等)中、Grubbs' 触媒(例えば、ベンジリデン[1, 3-ビス(メシチレン)-2-イミダゾリジニリデン]トリシクロヘキシルホスフィン ルテニウム(IV) ジクロリド等)の存在下、室温～約100℃で反応させることにより行われる。

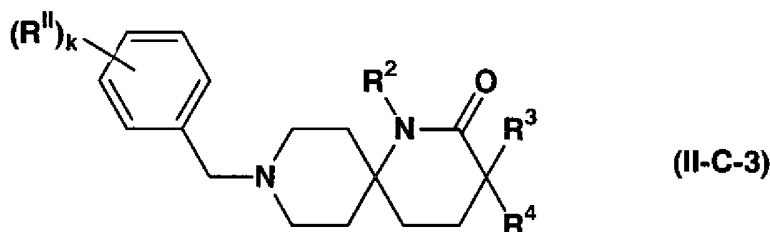
[0110] 一般式(II-C)で示される本発明化合物のうち、

[化51]



が、一重結合を表す化合物、すなわち一般式(II-C-3)

[化52]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、前記した一般式(II-C-1)で示される化合物を二重結合の

還元反応に付すことによって製造することができる。

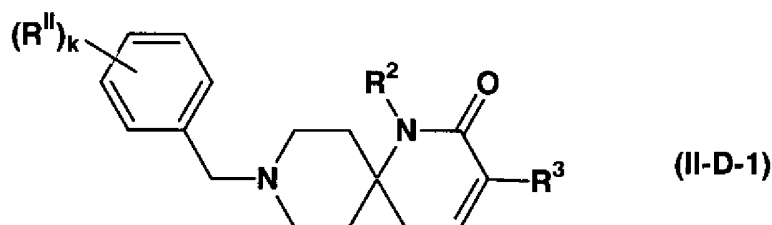
[0111] この還元反応は公知であり、例えば溶媒(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、金属触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、白金-炭素、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム等)の存在下、酸(塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等)の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、ギ酸アンモニウム存在下またはヒドラジン存在下、約0～200℃の温度で行なわれる。

[0112] 一般式(II-D)で示される本発明化合物のうち、

[化53]

が、二重結合を表す化合物、すなわち一般式(II-D-1)

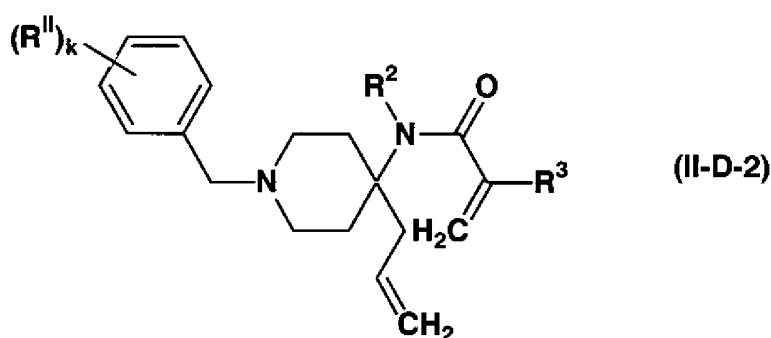
[化54]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式(II-D-2)

[化55]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を環化(メタセシス)反応に付すことによって製造することができる。

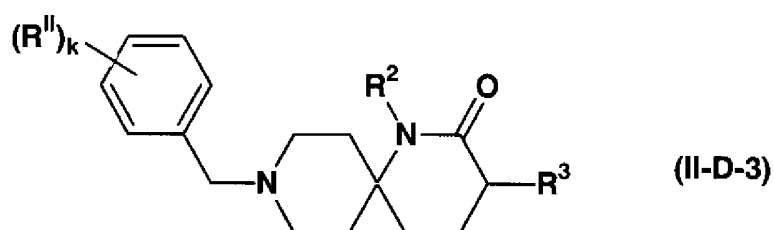
この環化反応は公知であり、例えば、前記した一般式(II-C-2)で示される化合物から一般式(II-C-1)で示される化合物を製造する際に用いた方法と同様の環化反応に付すことで行なわれる。

一般式(II-D)で示される本発明化合物のうち、

[化56]

が、一重結合を表す化合物、すなわち一般式(II-D-3)

[化57]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、前記した一般式(II-D-1)で示される化合物を二重結合の還元反応に付すことによって製造することができる。

[0113] この還元反応は公知であり、例えば溶媒(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等)中、塩基(L-Selectride等)の存在下、約-78~100℃の温度で行

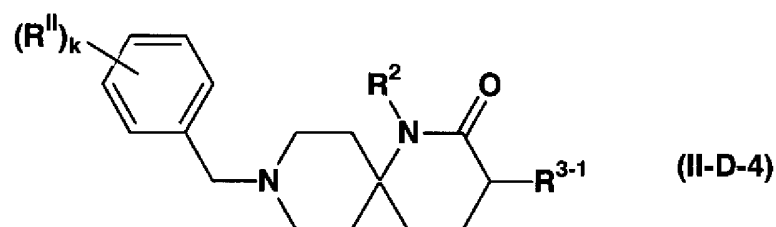
なわれる。

[0114] 一般式(II-D)で示される化合物のうち、 R^3 が置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表し、かつ

[化58]

が、一重結合を表す化合物、すなわち一般式(II-D-4)

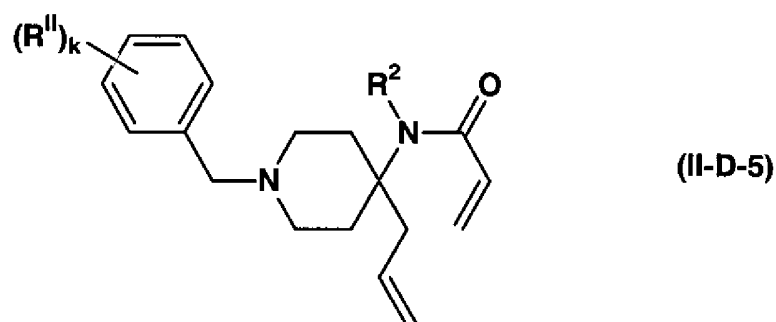
[化59]



(式中、 R^{3-1} は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式(II-D-5)

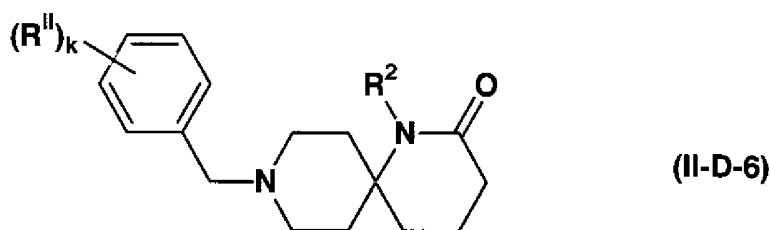
[化60]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を、前記と同様の環化反応に付し、さらに前記と同様の二重結合の還元反応に付すことによって製造することができる一般式(II-D-6)

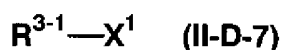
[化61]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を、一般式(II-D-7)

[化62]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物とのC-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。

[0115] このC-アルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中で、塩基(例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等)の存在下、脱離基を有する化合物を加え、約-78~100℃で反応させることにより行われる。

反応工程式中、原料または試薬として用いる一般式(A-1)、一般式(A-2)、一般式(II-B-2)、一般式(II-B-3)、一般式(II-B-4)、一般式(II-B-6)、一般式(II-C-2))、一般式(II-D-2)、一般式(II-D-5)または一般式(II-D-7)で示される化合物については、公知の方法、例えば「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

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。

[0116] 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。

[0117] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶など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。

[0118] [毒性]

一般式(I)で示される本発明化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ(以下、本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物と略記することがある。)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。

[0119] [医薬品への適応]

本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物はCXCR3拮抗作用を有するため、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、免疫・アレルギー疾患[例えば、アトピー性疾患、アナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様反応、自己免疫疾患(例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、糸球体腎炎、シェーグレン症候群等)、全身性炎症反応症候群(SIRS)、臓器、組織および／または細胞の移植に対する拒絶反応、アレルギー性血管炎、鼻炎、関節炎、炎症性眼疾患(例えば、結膜炎等)等]、消化器疾患[例えば、炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、好酸球性胃腸症等)、肝炎、腎炎、腎症、膵炎等]、呼吸器疾患[例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、肺過敏症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等]、脳・神経疾患[例えば、脳血管疾患(例えば、動脈硬化症、血栓症、虚血／再灌流障害、再狭窄、梗塞等)等]、皮膚疾患[例えば、皮膚炎(例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、掻痒症等)等]、代謝・内分泌疾患(例えば、糖尿病等)、癌疾患[例えば、悪性新生物(例えば、白血病、固形癌および癌転移等)等]、感染症または感染に伴う疾患[例えば、ウィルス性疾患(例えば、後天性免疫不全症候群(エイズ)、SARS等)、エイズによる認知症(痴呆)等]等に対する予防、治療および／または進展抑制に有用であ

ると考えられる。

- [0120] 本明細書中、「治療」とは、病態を治癒の方向へ導くことを意味し、「進展抑制」とは、症状の進展・増悪を抑制し病態の進行をとどめることを意味する。
- [0121] 本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物は、安全で低毒性であるので、例えば、ヒトや哺乳動物(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。
- [0122] 本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物は、
- (1) 該本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物の予防、治療および／または進展抑制効果の補完および／または増強、
 - (2) 該本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
 - (3) 該本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる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。
- [0123] また、併用する他の薬剤の、
- (1) 予防、治療および／または進展抑制効果の補完および／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
- のために本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物を組み合わせて併用剤として投与してもよい。
- [0124] 本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる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。この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をおいての投与が含まれる。時間差をおいての投与では、本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる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、本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。
- [0125] 該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子のタンパク、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、ま

たはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物1重量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100重量部用いればよい。他の薬剤は以下に示す同種群および異種群から任意に選択される1種または2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。

[0126] 上記併用剤により、予防、治療および／または進展抑制効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物の予防、治療および／または進展抑制効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

[0127] 本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物と組み合わせて用いられる他の薬剤の例としては、例えば自己免疫疾患の予防、治療および／または進展抑制に用いるものとしては、例えば非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs、遅効性抗リウマチ薬)、ステロイド薬、免疫抑制薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞活性抑制薬、TNF α 阻害薬(抗TNF α 抗体等のタンパク質製剤を含む)、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬(抗IL-6受容体抗体等のタンパク質製剤を含む)、インターフェロン γ 作動薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬、ケモカイン受容体拮抗薬等が挙げられる。

[0128] 乾癬の予防、治療および／または進展抑制に用いるものとしては、例えば、ステロイド薬、ビタミンD₃製剤、エトレチナート等が挙げられる。

[0129] 移植の拒絶反応の予防、治療および／または進展抑制に用いるものとして、例えば、免疫抑制薬やケモカイン受容体拮抗薬等が挙げられる。

[0130] 虚血性疾患の予防、治療および／または進展抑制に用いるものとしては、例えば、ラジカルスカベンジャー、アストロサイトモジュレーター、N-メチル-D-アスパルタート(N-methyl D-aspartate; NMDA)拮抗薬、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオナート(alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate; AMPA)拮抗薬、抗血栓薬、血栓溶解薬、免疫抑制薬、細胞間接

着因子阻害薬、一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害薬、神経栄養因子、インターロイキン-8拮抗薬等が挙げられる。

- [0131] アレルギー性疾患の予防、治療および／または進展抑制に用いるものとしては、例えば喘息であれば、ステロイド薬、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、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、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、エラスターゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬、ケモカイン受容体拮抗薬、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。
- [0132] ケモカイン受容体拮抗薬としては、例えば、ケモカインレセプターの内因性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。
- [0133] ケモカインレセプターの内因性リガンドとしては、例えば、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン(Eotaxin)、MDC等が挙げられる。
- [0134] ケモカインレセプターの内因性リガンドの誘導体としては、例えば、AOP-RANTES、Met-SDF-1 α 、Met-SDF-1 β 等が挙げられる。
- [0135] ケモカイン受容体拮抗薬としての非ペプチド性低分子化合物としては、例えば、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4受容体拮抗薬または該受容体作動薬が挙げられる。
- [0136] CCR2拮抗薬としては、具体的には、WO99/07351号、WO99/40913号、WO00/46195号、WO00/46196号、WO00/46197号、WO00/46198号、WO00/46199号、WO00/69432号、WO00/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000) に記載された化合物等が挙げられる。
- [0137] CCR3拮抗薬としては、例えば、DE19837386号、WO99/55324号、WO99/55330号、WO00/04003号、WO00/27800号、WO00/27835号、WO00/27843号、WO00/29377号、WO00/31032号、WO00/31033号、WO00/34278号、WO00/35449号、WO00/35451号、WO00/35452号、WO00/35453号、WO00/35454号、WO00/35876号、

WO00/35877号、WO00/41685号、WO00/51607号、WO00/51608号、WO00/51609号、WO00/51610号、WO00/53172号、WO00/53600号、WO00/58305号、WO00/59497号、WO00/59498号、WO00/59502号、WO00/59503号、WO00/62814号、WO00/73327号またはWO01/09088号に記載された化合物等が挙げられる。

[0138] CCR5拮抗薬としては、例えばTAK-779、SCH-351125(SCH-C)、SCH-417690(SCH-D)、UK-427857、GW873140A(ONO-4128)、TAK-220等が挙げられる。さらに、例えばWO99/17773号、WO99/32100号、WO00/06085号、WO00/06146号、WO00/10965号、WO00/06153号、WO00/21916号、WO00/37455号、EP1013276号、WO00/38680号、WO00/39125号、WO00/40239号、WO00/42045号、WO00/53175号、WO00/42852号、WO00/66551号、WO00/66558号、WO00/66559号、WO00/66141号、WO00/68203号、JP2000309598号、WO00/51607号、WO00/51608号、WO00/51609号、WO00/51610号、WO00/56729号、WO00/59497号、WO00/59498号、WO00/59502号、WO00/59503号、WO00/76933号、WO98/25605号、WO99/04794号、WO99/38514号、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803(2000)またはBioorg. Med. Chem. Lett., 11, 2263(2003)に記載された化合物等が挙げられる。

[0139] CXCR3拮抗薬としては、例えば、WO01/16114号、WO02/083143号、WO02/085862号、US6469002号、WO03/101970号、WO04/094381号またはWO05/003127号に記載された化合物等が挙げられる。

[0140] 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またはWO00/66112号、WO2004/24697号に記載された化合物などが挙げられる。

[0141] ケモカインレセプターの抗体としては、例えば、Pro-140等が挙げられる。

ステロイド薬としては、例えば、外用薬として、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、プロピオン酸デブロン、吉草酸酢酸プレドニゾン、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る。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、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、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、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。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、デキサメタゾンパロミチオネート、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、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

- [0142] 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、ミコフェレートモフェチル、シクロフォスファミド等が挙げられる。
- [0143] ビタミンD₃製剤としては、例えば、カルシトリオール、タカルシトール、マキサカルシトール等が挙げられる。
- [0144] β_2 アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルプレナリン、エビネフリン、塩酸トリメキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、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、R, R-フォルモテロール、KUR-1246

、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、برانلカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

[0145] 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。

[0146] トロンボキサン A_2 受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

[0147] メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

[0148] 抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、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、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、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。

[0149] キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

[0150] 抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、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。

[0151] 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(商品名アイピーディ)等が挙げられる。

[0152] プロスタグランジン類(以下、PGと略記する。)としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、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。

- [0153] ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害剤であるロリプラム、シロミラスト(商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト(BY-217)、シパムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485、ONO-6126等が挙げられる。
- [0154] エラスターゼ阻害薬としては、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763等が挙げられる。
- [0155] 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、塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキシール、塩酸アンブロキシール徐放剤、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。
- [0156] 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。
- [0157] 疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs、遅効性抗リウマチ薬)としては、例えば、金

チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、レフルノミド等が挙げられる。

[0158] 軟骨保護薬としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

[0159] プロスタグランジン合成酵素阻害薬としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オルサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェン等が挙げられる。

[0160] ラジカルスカベンジャーとしては、例えば、ラジカット等が挙げられる。

アストロサイトモジュレーターとしては、例えば、ONO-2506等が挙げられる。

抗血栓薬としては、例えば、カタクロット、アルガトロバン、アスピリン等が挙げられる。

[0161] 血栓溶解薬としては、例えば、ヒト組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)、ウロキナーゼ、ヘパリン等が挙げられる。

[0162] 消炎酵素薬としては、例えば、塩化リゾチーム、プロメライン、プロナーゼ、セラペプターゼ、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ配合剤等が挙げられる。

[0163] TNF α 阻害薬(抗TNF α 抗体等のタンパク質製剤を含む)としては、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト等が挙げられる。

[0164] IL-6阻害薬(抗IL-6受容体抗体等のタンパク質製剤を含む)としては、例えば、MRA等が挙げられる。

[0165] IL-1阻害薬(ヒトIL-1レセプターアンタゴニスト等のタンパク質製剤を含む)としては、例えば、アナキンラ等が挙げられる。

[0166] 抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシ

ン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシ
ル等が挙げられる。吸入の抗生剤としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイ
シン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシ
ル等が挙げられる。

- [0167] また、本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物の予防、治療および／または
進展抑制効果を補完および／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。
- [0168] 本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物、または本発明のCXCR3拮抗剤に
用いられる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。
- [0169] 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、1回につき、0.1mgから1000mgの範囲で一日1回から数
回経口投与されるか、または成人一人当たり、1回につき、50 μ gから500mgの範囲
で一日1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。
- [0170] 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。
- [0171] 本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物、または本発明のCXCR3拮抗剤に
用いられる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
、例えば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、吸入剤等として用いられる。
- [0172] 経口投与のための内服用固形剤には、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆
粒剤等が挙げられる。カプセル剤には、例えばハードカプセルおよびソフトカプセル
等が挙げられる。
- [0173] このような内服用固形剤においては、例えば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（例えば、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（例えば、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（例えば、繊維素グリコール酸

カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(例えば、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(例えば、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。

[0174] 経口投与のための内服用液剤には、例えば薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(例えば、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。

[0175] 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば外用液剤、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、点鼻剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。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。

[0176] 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混和、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(例えば、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(例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレンシン等)、界面活性剤(例えば、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(例えば、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(例えば、ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(例えば、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(例えば、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(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0177] 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(例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(例えば、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(例えば、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(例えば、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、着香剤等を含んでもよい。

[0178] 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(例えば、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(例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(例えば、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、着香剤等を含んでもよい。

[0179] 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(例えば、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(例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(例えば、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、着香剤等を含んでもよい。

[0180] 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0181] 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（例えば、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、着香剤等を含んでもよい。

[0182] 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。

[0183] 非経口投与のための注射剤としては、全ての注射剤を含み、点滴剤をも包含する。例えば、筋肉への注射剤、皮下への注射剤、皮内への注射剤、動脈内への注射剤、静脈内への注射剤、腹腔内への注射剤、脊髄腔への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

[0184] 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（例えば、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製造される。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。

[0185] 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。

[0186] これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。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（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（例えば、ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（例えば、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等など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。

[0187] 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。

[0188] これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

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

[0189] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

[0190] 吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー

等)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。

発明の効果

- [0191] 本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物は、CXCR3拮抗作用を有するので、CXCR3介在性疾患の予防、治療および／または進展抑制剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0192] 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。

[製造実施例]

クロマトグラフィーによる分離の箇所および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、割合は体積比を表す。NMRの箇所に示した数値は特記した場合を除いて重クロロホルムを測定溶媒として用いた時の¹H-NMRの測定値である。

- [0193] HPLC保持時間を測定するための逆相高速液体クロマトグラフィー分析条件は以下の通りである。

- [0194] <条件A>

HPLC装置:Hewlett

Packard社製HP1100 HPLC

質量分析計:Perkin-Elmer社製Sciex API150 spectrometer

カラム:Phenomenex社製Gemini 5 μ m C18 column (50 x 4.6 mm)

カラム温度:40°C

流速:2mL/分

移動相A:0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

移動相B:0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

LC-MS/ELS

Gradient:

時間(分) %A %B

0. 00 99 1

4. 50 20 80

5. 50 20 80

[0195] <条件B>

HPLC装置:島津製作所製LC-10ADvpシリーズHPCLポンプ+二波長UV検出器+
ギルソン社製215オートサンプラー

ELSD検出器:Sedex社製75 ELS detector

質量分析器:PE/Sciex社製API 150EX mass spectrometer

カラム:Phenomenex社製Gemini 5 μ m C18 column (50 x 4.6 mm)

カラム温度:40°C

流速:2mL/分

移動相A:10mM炭酸アンモニウム水溶液

移動相B:アセトニトリル

導入量:5 μ L

LC-MS/ELS

Gradient:

時間(分)	%A	%B
-------	----	----

0. 00	95	5
-------	----	---

3. 00	5	95
-------	---	----

3. 80	5	95
-------	---	----

4. 00	95	5
-------	----	---

5. 00	95	5
-------	----	---

[0196] <条件C>

カラム:Phenomenex社製Gemini 5 μ m C18 column (50 x 4.6 mm)

カラム温度:室温

流速:2mL/分

移動相A:0.05%ギ酸水溶液

移動相B:0.05%ギ酸-アセトニトリル溶液

LC-MS/ELS

Gradient:

時間(分)	%A	%B
0.00	95	5
3.00	0	100

[0197] <条件D>

カラム: Xterra (登録商標)

MS C₁₈ 5 μ m, 4.6 $\times$ 50mm I.D.

流速: 3mL/分

移動相A: 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

移動相B: 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

LC-MS/ELS

Gradient:

測定開始後0.5分間はAとBの混合比を95/5に固定した。その後2.5分間でAとBの混合比を0/100に直線的に変えた。その後0.5分間AとBの混合比を0/100に固定した。その後0.01分間でAとBの混合比を95/5に直線的に変えた。

[0198] 実施例1(1): (3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン

[0199] 別途調製したイソニトリルレジン(400mg、調製方法は後述)をテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)混合溶液(4.5mL)に膨潤させ、N-(4-クロロベンジル)-4-ピペリドン(233mg、1.04mmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニン(276mg、1.04mmol)およびプロピルアミン(61mg、1.04mmol)を加え、60°Cで24時間攪拌した。反応液をろ過し、得られたレジンをテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)混合溶液、メタノールおよびジクロロメタンにて順次洗浄した。得られたレジンをトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン(1:1)混合溶液に加え、室温で30分間攪拌した。反応液をろ過し、得られたレジンをジクロロメタン、5%ジイソプロピルエチルアミン/ジクロロメタン溶液およびトルエンにて順次洗浄した。得られたレジンをトルエンに加え、60°Cで16時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、ろ過し、得られたレジンをテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)混合溶液およびメタノールにて順次洗浄し、得られたろ液

および洗液を合し濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(22mg)を得た。

TLC:Rf0.45(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 7.60–7.74(m, 1H), 7.40–7.60(m, 2H), 7.13–7.40(m, 6H), 5.51–5.63(m, 1H), 4.13–4.26(m, 1H), 3.18–3.57(m, 5H), 2.60–3.00(m, 4H), 2.41–2.60(m, 1H), 1.73–2.08(m, 3H), 1.37–1.66(m, 3H), 0.94(t, J=7.40Hz, 3H)。

[0200] 反応に用いたイソニトリルレジンの調製方法:市販のアミノメチルレジン塩酸塩(20g、導用量:0.52mmol/g)を5%ジイソプロピルエチルアミン/N,N-ジメチルホルムアミド溶液およびN,N-ジメチルホルムアミドにて順次洗浄後、N,N-ジメチルホルムアミド(80mL)に膨潤させ、ここにギ酸エチル(120mL)を加え、115℃で24時間攪拌した。反応液をろ過し、得られたレジンをN,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノールおよびジクロロメタンにて順次洗浄した。得られたレジンをジクロロメタン(200mL)に懸濁させ、トリフェニルホスフィン(13.64g)、トリエチルアミン(7.24mL)および四塩化炭素(5.02mL)を加え、60℃にて90分攪拌した。反応液をろ過し、得られたレジンをジクロロメタン、メタノールおよびジクロロメタンにて順次洗浄後、乾燥し、目的とするイソニトリルレジンを(20.7g)を得た。

[0201] 実施例1(2)～実施例1(16)

N-(4-クロロベンジル)-4-ピペリドンの代わりに相当するピペリドン化合物を、N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニンの代わりに相当するアミノ酸化合物を、プロピルアミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例1(1)と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0202] 実施例1(2):(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン

TLC:Rf0.45(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 7.60–7.76(m, 1H), 7.41–7.61(m, 2H), 7.10–7.41(m, 6H), 5.53–5.59(m, 1H), 4.15–4.27(m, 1H), 3.44–3.55(m, 3H), 3.42(d, J=6.80Hz, 2H), 2.76–2.94(m, 2H), 2.63–2.76(m, 2H), 2.38–2.52(m, 1H), 1.96–2.14(m, 2H), 1.82–1.94(m, 1H), 1.54–

1.73(m, 1H), 0.87–1.06(m, 1H), 0.35–0.61(m, 4H)。

- [0203] 実施例1(3):(3R)–3–ベンジル–9–(4–クロロベンジル)–1–シクロブチル–1, 4, 9–トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン–2, 5–ジオン

TLC:Rf0.45(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 7.61–7.74(m, 1H), 7.39–7.61(m, 2H), 7.09–7.38(m, 6H), 5.57–5.70(m, 1H), 4.13–4.25(m, 1H), 3.85–4.05(m, 1H), 3.48(d, J=13.40Hz, 1H), 3.43(d, J=13.40Hz, 1H), 3.05–3.29(m, 4H), 2.40–2.80(m, 4H), 1.82–2.15(m, 4H), 1.54–1.83(m, 3H), 0.68–0.80(m, 1H)。

- [0204] 実施例1(4):(3R)–3–ベンジル–9–(4–クロロベンジル)–1–シクロペンチル–1, 4, 9–トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン–2, 5–ジオン

TLC:Rf0.45(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 7.60–7.76(m, 1H), 7.37–7.61(m, 2H), 7.07–7.39(m, 6H), 5.57–5.72(m, 1H), 4.16(td, J=5.60, 1.90Hz, 1H), 3.58–3.75(m, 1H), 3.49(d, J=13.20Hz, 1H), 3.44(d, J=13.20Hz, 1H), 3.11(d, J=5.30Hz, 2H), 2.40–2.84(m, 5H), 1.88–2.35(m, 5H), 1.44–1.85(m, 5H), 0.74–0.86(m, 1H)。

- [0205] 実施例1(5):(3S)–3–ベンジル–9–(4–クロロベンジル)–1–シクロブチル–1, 4, 9–トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン–2, 5–ジオン

TLC:Rf0.45(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 7.60–7.72(m, 1H), 7.39–7.58(m, 2H), 7.08–7.35(m, 6H), 5.56–5.68(m, 1H), 4.13–4.25(m, 1H), 3.84–4.04(m, 1H), 3.48(d, J=13.40Hz, 1H), 3.42(d, J=13.40Hz, 1H), 3.03–3.30(m, 4H), 2.39–2.80(m, 4H), 1.86–2.14(m, 4H), 1.54–1.81(m, 3H), 0.69–0.81(m, 1H)。

- [0206] 実施例1(6):(3R)–9–(4–クロロベンジル)–1–プロピル–3–(3–ピリジニルメチル)–1, 4, 9–トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン–2, 5–ジオン

TLC:Rf0.20(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 8.53(dd, J=4.80, 1.70Hz, 1H), 8.49(d, J=1.70Hz, 1H), 7.51–7.58(m, 1H), 7.18–7.32(m, 5H), 5.73–5.83(m, 1H), 4.22–4.32(m, 1H), 3.47(s, 2H), 3.20–3.44(m, 3H), 3.09(dd, J=14.00, 7.40Hz, 1H), 2.49–2.81(m, 4H), 1.75–2.08(m, 3H), 1.44

-1.62(m, 2H), 1.25-1.37(m, 1H), 0.92(t, J=7.30Hz, 3H)。

[0207] 実施例1(7): (3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-(3-ピリジニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン
TLC: Rf0.20 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 8.52(dd, J=4.80, 1.50Hz, 1H), 8.50(d, J=1.50Hz, 1H), 7.52-7.59(m, 1H), 7.17-7.33(m, 5H), 5.68-5.77(m, 1H), 4.23-4.33(m, 1H), 3.47(s, 2H), 3.29-3.44(m, 3H), 3.07(dd, J=14.40, 8.00Hz, 1H), 2.63-2.86(m, 3H), 2.42-2.55(m, 1H), 1.97-2.13(m, 2H), 1.82-1.93(m, 1H), 1.49-1.59(m, 1H), 0.85-1.01(m, 1H), 0.48-0.57(m, 2H), 0.36-0.45(m, 2H)。

[0208] 実施例1(8): (3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(3-ピリジニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン
TLC: Rf0.20 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 8.49(d, J=4.80Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.52(d, J=7.90Hz, 1H), 7.15-7.34(m, 5H), 6.01-6.18(m, 1H), 4.22-4.32(m, 1H), 3.83-4.02(m, 1H), 3.48(d, J=13.50Hz, 1H), 3.42(d, J=13.50Hz, 1H), 3.29(dd, J=13.90, 5.50Hz, 1H), 3.09-3.23(m, 2H), 3.00(dd, J=13.90, 3.80Hz, 1H), 2.43-2.76(m, 4H), 1.86-2.14(m, 4H), 1.55-1.82(m, 3H), 0.56-0.71(m, 1H)。

[0209] 実施例1(9): (3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-(3-ピリジニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン
TLC: Rf0.20 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 8.50(dd, J=4.80, 1.70Hz, 1H), 8.45(d, J=1.70Hz, 1H), 7.48-7.55(m, 1H), 7.16-7.30(m, 5H), 6.05-6.13(m, 1H), 4.20-4.28(m, 1H), 3.54-3.72(m, 1H), 3.49(d, J=13.40Hz, 1H), 3.44(d, J=13.40Hz, 1H), 3.26(dd, J=14.10, 5.30Hz, 1H), 2.98(d, J=14.10, 4.30Hz, 1H), 2.44-2.81(m, 4H), 1.87-2.29(m, 5H), 1.45-1.81(m, 6H), 0.62-0.74(m, 1H)。

[0210] 実施例1(10): (3R)-9-(4-クロロベンジル)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン
TLC: Rf0.20 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 8.17(s, 1H), 6.98–7.76(m, 9H), 5.57–5.74(m, 1H), 4.24(dd, J=9.8, 3.0Hz, 1H), 3.69(dd, J=14.8, 3.0Hz, 1H), 3.37–3.57(m, 3H), 3.19–3.37(m, 1H), 2.98(dd, J=14.8, 9.8Hz, 1H), 2.76–2.91(m, 1H), 2.58–2.76(m, 2H), 2.29–2.52(m, 1H), 1.87–2.08(m, 2H), 1.76–1.88(m, 1H), 1.65–1.76(m, 1H), 1.45–1.65(m, 2H), 0.94(t, J=7.4Hz, 3H)。

[0211] 実施例1(11): (3R)–9–(4–クロロベンジル)–1–(シクロプロピルメチル)–3–(1H–インドール–3–イルメチル)–1, 4, 9–トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン–2, 5–ジオン

TLC: Rf0.20(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 8.12–8.25(m, 1H), 7.02–7.73(m, 9H), 5.62–5.73(m, 1H), 4.26(dd, J=10.00, 3.60Hz, 1H), 3.73(dd, J=14.60, 3.60Hz, 1H), 3.32–3.53(m, 4H), 2.81–3.04(m, 2H), 2.59–2.80(m, 2H), 2.25–2.40(m, 1H), 1.94–2.20(m, 2H), 1.80–1.93(m, 2H), 0.90–1.05(m, 1H), 0.37–0.59(m, 4H)。

[0212] 実施例1(12): (3R)–9–(4–クロロベンジル)–1–シクロブチル–3–(1H–インドール–3–イルメチル)–1, 4, 9–トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン–2, 5–ジオン

TLC: Rf0.20(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 8.06–8.20(m, 1H), 6.99–7.75(m, 9H), 5.54–5.69(m, 1H), 4.14–4.27(m, 1H), 3.86–4.08(m, 1H), 3.35–3.56(m, 3H), 3.01–3.26(m, 3H), 2.42–2.80(m, 4H), 1.84–2.16(m, 4H), 1.48–1.85(m, 3H), 1.11–1.31(m, 1H)。

[0213] 実施例1(13): (3R)–9–(4–クロロベンジル)–1–シクロペンチル–3–(1H–インドール–3–イルメチル)–1, 4, 9–トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン–2, 5–ジオン

TLC: Rf0.20(クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR: δ 8.08–8.29(m, 1H), 6.99–7.76(m, 9H), 5.55–5.78(m, 1H), 4.06–4.28(m, 1H), 3.60–3.83(m, 1H), 3.34–3.62(m, 3H), 3.05(dd, J=14.40, 8.90Hz, 1H), 2.50–2.83(m, 4H), 1.44–2.34(m, 11H), 1.22–1.37(m, 1H)。

[0214] 実施例1(14): 3–ベンジル–9–(ビフェニル–4–イルメチル)–1–プロピル–

1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

TLC:Rf0.49(クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.54-7.69(m, 4H), 7.38-7.48(m, 4H), 7.29-7.37(m, 1H), 7.19-7.29(m, 3H), 7.10-7.17(m, 2H), 4.30-4.35(m, 1H), 3.84(s, 2H), 3.19-3.35(m, 3H), 2.99-3.18(m, 2H), 2.83-2.99(m, 2H), 2.67-2.80(m, 1H), 2.07-2.26(m, 1H), 1.76-1.91(m, 1H), 1.55-1.72(m, 1H), 1.38-1.56(m, 2H), 0.87(t, J=7.41Hz, 3H), 0.03-0.15(m, 1H)。

[0215] 実施例1(15):9-[4-(アリルオキシ)ベンジル]-3-ベンジル-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

TLC:Rf0.54(クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.05-7.34(m, 7H), 6.81-6.97(m, 2H), 5.92-6.15(m, 1H), 5.30-5.47(m, 1H), 5.15-5.29(m, 1H), 4.44-4.64(m, 2H), 4.31(t, J=4.12Hz, 1H), 3.52-3.70(m, 2H), 3.19-3.35(m, 2H), 2.99-3.19(m, 2H), 2.82-2.98(m, 2H), 2.65-2.78(m, 1H), 2.53-2.64(m, 1H), 1.98-2.17(m, 1H), 1.73-1.85(m, 1H), 1.40-1.65(m, 3H), 0.88(t, J=7.32Hz, 3H), 0.01-0.16(m, 1H)。

[0216] 実施例1(16):9-(4-シアノベンジル)-3-ベンジル-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

TLC:Rf0.22(クロロホルム:メタノール=30:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.68(d, J=8.42Hz, 2H), 7.48(d, J=8.42Hz, 2H), 7.08-7.30(m, 5H), 4.31(t, J=4.21Hz, 1H), 3.54-3.65(m, 2H), 3.20-3.28(m, 1H), 3.06-3.19(m, 1H), 2.82-3.00(m, 2H), 2.65-2.78(m, 1H), 2.51-2.64(m, 1H), 2.38-2.47(m, 1H), 1.97-2.12(m, 2H), 1.70-1.80(m, 1H), 1.39-1.60(m, 3H), 0.89(t, J=7.41Hz, 3H), 0.07-0.16(m, 1H)。

[0217] 実施例2:1, 1-シクロヘキサンジエタノール

1, 1-シクロヘキサン二酢酸(CAS No.4355-11-7、1.00g)のN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に、炭酸カリウム(2.07g)およびヨウ化メチル(0.78mL)を加えて室温で2日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)混合溶媒にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られたエステ

ル体(1.06g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に水素化リチウムアルミニウム(569mg)を加え、0℃で3時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウムを加え不溶物をセライト(商品名)にてろ過後、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(821mg)を得た。
TLC:Rf0.26(クロロホルム:メタノール=10:1)。

[0218] 実施例3:3-ベンジル-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン

実施例2で製造した化合物(790mg)のジクロロメタン(15mL)溶液に、トリエチルアミン(224mL)およびメシルクロリド(0.85mL)を加えて0℃で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られたジメシル体(1.41g)のうち、700mgをベンジルアミン(0.70mL)と混和し、40℃で4時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:3)にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(220mg)を得た。

TLC:Rf0.25(クロロホルム:メタノール=10:1)；

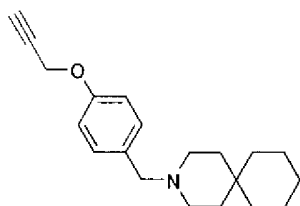
NMR: δ 7.20–7.35(m, 5H), 3.50(s, 2H), 2.37(t, J=5.5Hz, 4H), 1.46(t, J=5.5Hz, 4H), 1.35–1.43(m, 6H), 1.27–1.35(m, 4H)。

[0219] 実施例4:3-アザスピロ[5.5]ウンデカン

実施例3で製造した化合物(100mg)のメタノール(2mL)溶液に、水酸化パラジウム(20%wet、20mg)を加えて水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をセライト(商品名)ろ過後、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(53mg)を得た。
TLC:Rf0.32(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:20:2)。

[0220] 実施例5:3-[4-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ベンジル]-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン

[化63]



- [0221] 実施例4で製造した化合物(30mg)のジクロロメタン(1mL)溶液に、酢酸(0.01mL)、4-(プロパー2-イニルオキシ)ベンズアルデヒド(41mg)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(62mg)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:2)にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(35mg)を得た。
TLC:Rf0.45(クロロホルム:メタノール=10:1);
NMR: δ 7.25(d, J=8.6Hz, 2H), 6.92(d, J=8.6Hz, 2H), 4.68(d, J=2.4Hz, 2H), 3.46(s, 2H), 2.52(t, J=2.4Hz, 1H), 2.37(t, J=5.5Hz, 4H), 1.46(t, J=5.5Hz, 4H), 1.35-1.43(m, 6H), 1.25-1.35(m, 4H)。
- [0222] 実施例6(1)～実施例6(35)
N-(4-クロロベンジル)-4-ピペリドンの代わりに相当するピペリドン化合物を、N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニンの代わりに相当するアミノ酸化合物を、プロピルアミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例1(1)と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- [0223] 実施例6(1):3-ベンジル-9-(3-メチルベンジル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン
HPLC保持時間(分):3.27(条件D);
MS(LC-MS, ESI, Pos., 20V):420(M+H)⁺。
- [0224] 実施例6(2):3-ベンジル-1-(2-フリルメチル)-9-(3-メチルベンジル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン
HPLC保持時間(分):3.31(条件D);
MS(LC-MS, ESI, Pos., 20V):458(M+H)⁺。
- [0225] 実施例6(3):3-ベンジル-9-(4-メトキシベンジル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン
HPLC保持時間(分):3.20(条件D);
MS(LC-MS, ESI, Pos., 20V):436(M+H)⁺。
- [0226] 実施例6(4):3-ベンジル-9-(4-メトキシベンジル)-1-(3-フェニルプロピル)

ル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 44(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 512(M+H)⁺。

[0227] 実施例6(5): 3-ベンジル-1-(2-フリルメチル)-9-(4-メトキシベンジル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 24(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 474(M+H)⁺。

[0228] 実施例6(6): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(2-フリルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 31(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 480, 478(M+H)⁺。

[0229] 実施例6(7): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 21(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 458, 456(M+H)⁺。

[0230] 実施例6(8): 3-ベンジル-9-ヘキシル-1-(2-メトキシエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 23(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 416(M+H)⁺。

[0231] 実施例6(9): 3-ベンジル-1-(2-フリルメチル)-9-ヘキシル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 35(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 438(M+H)⁺。

[0232] 実施例6(10): 3-ベンジル-9-ヘキシル-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 30(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 400(M+H)⁺。

[0233] 実施例6(11): (3R)-9-(4-クロロベンジル)-3-(4-ヒドロキシベンジル)-

1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 09(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 458, 456(M+H)⁺。

[0234] 実施例6(12): (3R)-9-(4-クロロベンジル)-3-(1-ナフチルメチル)-1-
プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 41(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 492, 490(M+H)⁺。

[0235] 実施例6(13): (3S)-3-(2-クロロベンジル)-9-(4-クロロベンジル)-1-
プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 32(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 478, 476, 474(M+H)⁺。

[0236] 実施例6(14): (3R)-9-(4-クロロベンジル)-3-(4-メトキシベンジル)-1-
プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 24(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 472, 470(M+H)⁺。

[0237] 実施例6(15): 3-ベンジル-9-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-1-プロピ
ル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 32(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 456, 454(M+H)⁺。

[0238] 実施例6(16): 3-ベンジル-9-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-1-(2-フ
リルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 37(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 494, 492(M+H)⁺。

[0239] 実施例6(17): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロヘキシル-1,
4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 40(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 482, 480(M+H)⁺。

[0240] 実施例6(18): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-[2-(1H-イミダゾ

- ール-4-イル)エチル]-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン
HPLC保持時間(分):3. 01(条件D);
MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V):494, 492(M+H)⁺。
- [0241] 実施例6(19):3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(テトラヒドロ-2-フ
ラニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン
HPLC保持時間(分):3. 24(条件D);
MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V):484, 482(M+H)⁺。
- [0242] 実施例6(20):3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-[2-(2-ピリジニル
)エチル]-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン
HPLC保持時間(分):3. 03(条件D);
MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V):505, 503(M+H)⁺。
- [0243] 実施例6(21):3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(3-ピリジニルメチ
ル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン
HPLC保持時間(分):3. 00(条件D);
MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V):491, 489(M+H)⁺。
- [0244] 実施例6(22):3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(2-メトキシ-1-メ
チルエチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン
HPLC保持時間(分):3. 23(条件D);
MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V):472, 470(M+H)⁺。
- [0245] 実施例6(23):3-ベンジル-1-sec-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1, 4,
9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン
HPLC保持時間(分):3. 31(条件D);
MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V):456, 454(M+H)⁺。
- [0246] 実施例6(24):3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(1-エチルプロピル
) -1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン
HPLC保持時間(分):3. 38(条件D);
MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V):470, 468(M+H)⁺。
- [0247] 実施例6(25):3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(1-メチルブチル)

－1, 4, 9－トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2, 5－ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 40(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 470, 468(M+H)⁺。

[0248] 実施例6(26): 3－ベンジル－9－(4－クロロベンジル)－1－(2, 2－ジメチルプロピル)－1, 4, 9－トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2, 5－ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 43(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 470, 468(M+H)⁺。

[0249] 実施例6(27): 3－ベンジル－9－(4－クロロベンジル)－1－(2－フルオロエチル)－1, 4, 9－トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2, 5－ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 21(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 446, 444(M+H)⁺。

[0250] 実施例6(28): 3－ベンジル－9－(4－クロロベンジル)－1－(2－メキシエチル)－1, 4, 9－トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2, 5－ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 18(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 458, 456(M+H)⁺。

[0251] 実施例6(29): 3－ベンジル－9－(4－クロロベンジル)－1－(シクロプロピルメチル)－1, 4, 9－トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2, 5－ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 30(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 454, 452(M+H)⁺。

[0252] 実施例6(30): 3－ベンジル－9－(4－クロロベンジル)－1－エチル－1, 4, 9－トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2, 5－ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 17(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 428, 426(M+H)⁺。

[0253] 実施例6(31): 3－ベンジル－9－(4－クロロベンジル)－1－[3－(メチルチオ)プロピル]－1, 4, 9－トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン－2, 5－ジオン

HPLC保持時間(分): 3. 30(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 488, 486(M+H)⁺。

[0254] 実施例6(32): 3－ベンジル－9－(4－クロロベンジル)－1－イソプロピル－1, 4

, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.25(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos., 20V): 442, 440(M+H)⁺。

[0255] 実施例6(33): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(2-プロピン-1-イル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.19(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos., 20V): 438, 436(M+H)⁺。

[0256] 実施例6(34): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(3-メキシプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.19(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos., 20V): 472, 470(M+H)⁺。

[0257] 実施例6(35): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(2-チエニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2, 5-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.36(条件D);

MS(LC-MS, ESI, Pos., 20V): 496, 494(M+H)⁺。

[0258] 実施例7: 1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-オン

4-クロロベンジルクロライド(40.3g)と4-ピペリドン塩酸塩一水和物(42.2g)と炭酸カリウム(138g)のアセトニトリル溶液(600mL)を60°Cで一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、ろ過した。ろ取した固形物をアセトニトリルで洗浄した。ろ液と洗浄液を併せて減圧濃縮した。得られた残さを酢酸エチルに溶解し、水および食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液を濃縮することで以下の物性値を有する標題化合物(55.7g)を得た。

NMR: δ 7.31(s, 4H), 3.58(s, 2H), 2.73(d, J=6.1Hz, 4H), 2.49(d, J=6.1Hz, 4H);

MS(LC-MS, ESI, Pos., 20V): 226, 224(M+H)⁺。

[0259] 実施例8: 4-アリル-1-(4-クロロベンジル)-4-プロピルアミノピペリジン

活性化モリキュラーシーブス4A(8g)と1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-オン(8.95g)とn-プロピルアミン(2.96g)のトルエン(80mL)溶液を80°Cで攪拌した。22時間後、さらにn-プロピルアミン(1.64mL)とモリキュラーシーブス4A(2g)を加えた。

2時間後、室温まで冷却した。反応液をセライトろ過し、ろ取物を乾燥トルエンで洗浄した。ろ液と洗浄液を併せて減圧濃縮した。得られた残さを乾燥トルエン(80mL)に溶解した。得られた溶液にアリルマグネシウムブロミドエーテル溶液(1.0M, 48mL)を氷冷下20分かけて滴下した。反応液を室温まで30分かけて昇温した後、再度氷浴で冷却した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで希釈した。有機層を塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、1Mリン酸二水素ナトリウム水溶液で抽出した。得られた酸性抽出物を4M水酸化ナトリウム水溶液でpH10以上にした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することで以下の物性値を有する標題化合物(8.63g)を得た。

HPLC保持時間(分): 1.96(条件A);

NMR: δ 7.28–7.23(m, 4H), 5.79(ddt, $J=9.9, 17.1, 7.4$ Hz, 1H), 5.09(d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.04(d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.45(s, 2H), 2.47–2.33(m, 4H), 2.42(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.16(d, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.59–1.50(m, 4H), 1.44(m, 2H), 1.40–1.00(m, 1H), 0.93(t, $J=7.4$ Hz, 3H);

MS (LC-MS, ESI, Pos., 20V): 309, 307(M+H)⁺。

[0260] 実施例9: 9-(4-クロロベンジル)-3-(2-フェニルエチル)-1-プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン

実施例8で製造した化合物のジクロロエタン溶液(0.62M, 0.80mL)に2-フェニルエチルイソシアナートのジクロロエタン溶液(1.0M, 0.55mL)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した後、さらに50℃で6–8日間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。得られた残さをアセトニトリル(4.3mL)に溶解した後、酢酸(0.143mL)とN-メチルモルホリン N-オキシド(0.25Mアセトニトリル溶液, 3.0mL)と四酸化オスミウム(0.080M水溶液, 0.090mL)を加え混合した。混合物を室温で16時間放置した後、0.5M過ヨウ素酸ナトリウム(1.5mL)を加えた。混合物を40分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-クロロホルム混合液に加えた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。得られたろ液にトリフルオロ酢酸(0.19mL)を加えた。反応液を室温で一晩放置した後、減圧濃縮した。得られた残さをクロロホルムに溶解した後、減圧濃縮した。得られた残さを逆相HPLC (Phenomenex社製Gemini C18 colu

mn 20 X 50mm, アセトニトリル-10mM炭酸アンモニウム水溶液のグラディエント)で精製することにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

HPLC保持時間(分): 3.35(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos., 20V): 875(2M+H)⁺, 440, 438(M+H)⁺。

[0261] 実施例9(1)～実施例9(8)

プロピルアミンの代わりに相当するアミン化合物を、2-フェニルエチルイソシアナートの代わりに相当するイソシアナート化合物を用いて、実施例8→実施例9と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0262] 実施例9(1): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン

HPLC保持時間(分): 3.34(条件B);

MS (LC-MS, ESI, Pos., 20V): 871(2M+H)⁺, 438, 436(M+H)⁺。

[0263] 実施例9(2): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン

HPLC保持時間(分): 3.30(条件B);

MS (LC-MS, ESI, Pos., 20V): 847(2M+H)⁺, 426, 424(M+H)⁺。

[0264] 実施例9(3): 9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-(2-フェニルエチル)-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン

HPLC保持時間(分): 3.34(条件B);

MS (LC-MS, ESI, Pos., 20V): 871(2M+H)⁺, 438, 436(M+H)⁺。

[0265] 実施例9(4): 9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(2-フェニルエチル)-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン

HPLC保持時間(分): 3.41(条件B);

MS (LC-MS, ESI, Pos., 20V): 452, 450(M+H)⁺。

[0266] 実施例9(5): 3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン

HPLC保持時間(分): 3.27(条件B);

MS (LC-MS, ESI, Pos., 20V): 781, 779(2M+H)⁺, 392, 390(M+H)⁺。

- [0267] 実施例9(6): 9-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン

HPLC保持時間(分): 3. 16(条件B);

MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 378, 376(M+H)⁺。

- [0268] 実施例9(7): 9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-イソプロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン

HPLC保持時間(分): 3. 18(条件B);

MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 777, 775 (2M+H)⁺, 390, 388 (M+H)⁺。

- [0269] 実施例9(8): 3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン

HPLC保持時間(分): 3. 29(条件B);

MS(LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 805, 803(2M+H)⁺, 404, 402(M+H)⁺。

- [0270] 実施例10: 4-アリル-1-(4-クロロベンジル)-4-シクロペンチルアミノピペリジン

活性化モレキュラーシーブス4A(8g)と1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-オン(8.95g)とシクロペンチルアミン(4.26g)のトルエン(80mL)溶液を80℃で24時間攪拌した後、さらに100℃で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過し、ろ取物を乾燥トルエンで洗浄した。ろ液と洗浄液を併せて減圧濃縮した。得られた残さを乾燥トルエン(80mL)に溶解した。得られた溶液にアリルマグネシウムブロミド-エーテル溶液(1.0M, 48mL)を氷冷下20分かけて滴下した。反応液を室温まで1時間かけて昇温した後、再度氷浴で冷却した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで希釈した。有機層を塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、1Mリン酸二水素ナトリウム水溶液で抽出した。得られた酸性抽出物を4M水酸化ナトリウム水溶液でpH10以上にした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することで以下の物性値を有する標題化合物(8.92g)を得た。

- [0271] HPLC保持時間(分): 2. 11(条件A);

NMR: δ 7.31-7.22(m, 4H), 5.81(ddt, J=10.0, 17.1, 7.3Hz, 1H), 5.09(d, J=10.0H

z, 1H), 5.04(d, J=17.1Hz, 1H), 3.44(s, 2H), 3.08(m, 1H), 2.48-2.33(m, 4H), 2.21(d, J=7.3Hz, 2H), 1.88-1.78(m, 2H), 1.72-1.61(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.53-1.43(m, 2H), 1.29-1.19(m, 2H), 1.40-0.95(m, 1H);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V) : 335, 333(M+H)⁺.

[0272] 実施例11: 3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン

実施例10で製造した化合物のジクロロエタン溶液(0.62M, 0.80mL)にn-ブチルイソシアナートのジクロロエタン溶液(1.0M, 0.55mL)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した後、さらに50℃で6-8日間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。得られた残さをアセトニトリル(4.3mL)に溶解した後、酢酸(0.143mL)とN-メチルモルホリン N-オキシド(0.25Mアセトニトリル溶液, 3.0mL)と四酸化オスミウム(0.080M水溶液, 0.090mL)を加え混合した。混合物を室温で16時間放置した後、0.5M過ヨウ素酸ナトリウム(1.5mL)を加えた。混合物を40分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-クロロホルム混合液に加えた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。得られたろ液にトリフルオロ酢酸(0.19mL)を加えた。反応液を室温で一晩放置した後、減圧濃縮した。得られた残さをクロロホルム(4mL)に溶解した。得られた溶液にトリフルオロ酢酸(0.19mL)とトリエチルシラン(0.40mL)を加え、一晩室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残さを逆相HPLC (Phenomenex 社製Gemini C18 column 20 X 50mm, アセトニトリル-10mM炭酸アンモニウム水溶液のグラディエント)で精製することにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

HPLC保持時間(分): 3. 28(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V) : 418(M+H)⁺.

[0273] 実施例11(1)～実施例11(11)

シクロペンチルアミンの代わりに相当するアミン化合物を、n-ブチルイソシアナートの代わりに相当するイソシアナート化合物を用いて、実施例10→実施例11と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0274] 実施例11(1): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチ

- ル) - 1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン
HPLC保持時間(分): 3. 24(条件B);
MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 875(2M+H)⁺, 438(M+H)⁺.
- [0275] 実施例11(2): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン
HPLC保持時間(分): 3. 25(条件B);
MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 875(2M+H)⁺, 440, 438(M+H)⁺.
- [0276] 実施例11(3): 9-(4-クロロベンジル)-3-(2-フェニルエチル)-1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン
HPLC保持時間(分): 3. 25(条件B);
MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 879(2M+H)⁺, 442, 440(M+H)⁺.
- [0277] 実施例11(4): 9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(2-フェニルエチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン
HPLC保持時間(分): 3. 32(条件B);
MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 454, 452(M+H)⁺.
- [0278] 実施例11(5): 9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-(2-フェニルエチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン
HPLC保持時間(分): 3. 37(条件B);
MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 468, 466(M+H)⁺.
- [0279] 実施例11(6): 9-(4-クロロベンジル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]-1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン
HPLC保持時間(分): 3. 24(条件B);
MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 879(2M+H)⁺, 442, 440(M+H)⁺.
- [0280] 実施例11(7): 9-(4-クロロベンジル)-3-[(1S)-1-フェニルエチル]-1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン
HPLC保持時間(分): 3. 26(条件B);
MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 881, 879(2M+H)⁺, 442, 440(M+H)⁺.
- [0281] 実施例11(8): 3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)

—1, 3, 9—トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン—2—オン

HPLC保持時間(分): 3. 20(条件B);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 406, 404(M+H)⁺。

[0282] 実施例11(9): 9—(4—クロロベンジル)—1—(シクロプロピルメチル)—3—[(1S)

—1—フェニルエチル]—1, 3, 9—トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン—2—オン

HPLC保持時間(分): 3. 29(条件B);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 905, 903(2M+H)⁺, 454, 452(M+H)⁺。

[0283] 実施例11(10): 3—ブチル—9—(4—クロロベンジル)—1—シクロブチル—1, 3

, 9—トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン—2—オン

HPLC保持時間(分): 3. 24(条件B);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 406, 404(M+H)⁺。

[0284] 実施例11(11): 9—(4—クロロベンジル)—3—イソプロピル—1—プロピル—1, 3

, 9—トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン—2—オン

HPLC保持時間(分): 3. 06(条件B);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V): 380, 378(M+H)⁺。

[0285] 実施例12: 4—アリル—1—(4—クロロベンジル)—4—(シクロプロピルメチルアミノ)
)ピペリジン

活性化モレキュラーシーブス4A (8g)と1—(4—クロロベンジル)ピペリジン—4—オン(8.95g)とシクロプロピルメチルアミン(3.56g)のトルエン(80mL)溶液を80℃で22時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却した。反応液をセライトろ過し、ろ取物を乾燥トルエンで洗浄した。ろ液と洗浄液を併せて減圧濃縮した。得られた残さを乾燥トルエン(80mL)に溶解した。得られた溶液にアリルマグネシウムブロミド—エーテル溶液(1.0M, 48mL)を氷冷下20分かけて滴下した。反応液を室温まで30分かけて昇温した後、再度氷浴で冷却した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで希釈した。有機層を塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、1Mリン酸二水素ナトリウム水溶液で抽出した。得られた酸性抽出物を4M水酸化ナトリウム水溶液でpH10以上にした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することで以下の物性値を有する標題化合物(8.82

g)を得た。

NMR: δ 7.31–7.23(m, 4H), 5.80(ddt, $J=10.1, 17.1, 7.4$ Hz, 1H), 5.09(d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.03(d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.45(s, 2H), 2.48–2.32(m, 4H), 2.32(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.14(d, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.59–1.48(m, 4H), 1.50–0.95(m, 1H), 0.97–0.85(m, 1H), 0.50–0.41(m, 2H), 0.08(m, 2H);

MS (LC–MS, ESI, Pos. , 20V): 321, 319(M+H)⁺。

[0286] 実施例13: N–(4–アリル–1–(4–クロロベンジル)ピペリジン–4–イル)–N–(シクロプロピルメチル)アクリルアミド

実施例12で製造した化合物(290mg)の塩化メチレン(10mL)溶液に氷冷下トリエチルアミン(1.0mL)とアクリロイルクロライド(0.22mL)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン→0.5%メタノール–塩化メチレン混合液)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(231mg)を得た。

HPLC保持時間(分): 1.44(条件A);

MS (LC–MS, ESI, Pos. , 20V): 374, 372(M+H)⁺。

[0287] 実施例14: 9–(4–クロロベンジル)–1–(シクロプロピルメチル)–1,9–ジアザスピロ[5.5]ウンデカ–3–エン–2–オン

実施例13で製造した化合物(105mg)の塩化メチレン(20mL)溶液にアルゴン雰囲気下テトライソプロポキシチタニウム(0.168mL)を加えた。反応液を1時間還流した後、室温まで冷却した。反応液にベンジリデン–ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ジクロロルテニウム(Grubbsルテニウム触媒, 23mg)を加えた後、混合物をアルゴン雰囲気下一晩還流した。反応液を室温で冷却した後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノール–塩化メチレン混合液→2%メタノール–塩化メチレン混合液)で精製することにより、以下の物性値を有する本発明化合物(75mg)を得た。

HPLC保持時間(分): 1.51(条件A);

NMR: δ 7.29–7.20(m, 4H), 6.40–6.34(m, 1H), 5.95(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.47(s, 2H)

, 3.38(d, J=6.6Hz, 2H), 2.76(d, J=9.0Hz, 2H), 2.49(m, 2H), 2.06(m, 4H), 1.79(d, J=10.0Hz, 2H), 0.98(m, 1H), 0.51-0.37(m, 4H);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V) : 347, 345(M+H)⁺.

[0288] 実施例15: 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン

実施例14で製造した化合物(80mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に氷冷下L-セレクトライド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 0.255mL)を加えた。混合物を室温で15分攪拌した。混合物に臭化ベンジル(0.030mL)を室温に加え、さらにリチウムヘキサメチルジシラジド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 0.24mL)を0℃で加えた。混合物を室温で10分間攪拌した後、1.0M炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン→1%メタノール-塩化メチレン)で精製することにより、以下の物性値を有する本発明化合物(17mg)を得た。

HPLC保持時間(分): 3. 32(条件D);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V) : 875, 873(2M+H)⁺, 439, 437(M+H)⁺.

[0289] 実施例15(1): 3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン

シクロプロピルメチルアミンの代わりにn-プロピルアミンを用いて、実施例12→実施例13→実施例14→実施例15と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

HPLC保持時間(分): 3. 31(条件C);

MS (LC-MS, ESI, Pos. , 20V) : 851, 849(2M+H)⁺, 427, 425(M+H)⁺.

[0290] [生物学的実施例]

本発明化合物がCXCR3拮抗作用およびそれに基づくエフェクター細胞の機能阻害作用を有することは、例えば、以下の実験によって証明された。

全体の操作は、基本的な生物学的手法に基づき、常法となっている方法を活用した。また、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。

[0291] 生物学的实施例1:IP-10とCXCR3の結合(IP-10のCa²⁺イオン(Ca²⁺)一過性上昇誘導活性)に対する阻害実験

ヒトCXCR3を安定過剰発現したCHO細胞(CXCR3/CHO細胞)を、Ham's F-12培地およびFBS(10%)に懸濁し、96穴プレートに 3.0×10^4 細胞/穴となるように巻き込んだ。37°Cで1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12培地(Fura-2A M(5 μM)、Probenecid(2.5mM)およびHEPES(20mM;pH7.4)含有)を80 μl/穴添加し、遮光状態で、37°Cで1時間インキュベートした。1×Hanks/HEPES(20mM;pH7.4)溶液で2回洗浄した後、同溶液を100 μl/穴添加した。このFura-2AMを取り込んだCXCR3/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks/HEPES(20mM;pH7.4)溶液で希釈した組み換えヒトIP-10(PeproTech)を、最終濃度30nM添加した。ヒトIP-10によって誘導される細胞内Ca²⁺濃度の一過性上昇を、96穴用Ca²⁺検出器(浜松ホトニクス)を用いて測定し、試験化合物の阻害率(%)を以下の計算式により算出した。

[数1]

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

Ec:IP-10によるCa²⁺一過性上昇の測定値

Ea:試験化合物を添加した時のIP-10によるCa²⁺一過性上昇の測定値

[0292] その結果、本発明の化合物は、IP-10によるCa²⁺一過性上昇誘導活性を10 μMで50%以上の阻害を示した。例えば、実施例1(1)で製造した化合物、実施例5で製造した化合物、実施例9で製造した化合物、実施例11で製造した化合物、および実施例15で製造した化合物のIC₅₀値は、それぞれ、0.14、3.2、3.4、2.1、および1.1 μMであった。

[0293] 生物学的实施例2:ヒトTh1様分化細胞を用いたIP-10またはI-TACによる細胞遊走促進作用に対する効果

2-1:細胞調製

ヒト健常人ボランティアよりヘパリン加採血し、末梢血単核球(PBMC)を遠心管(リ

ンフォプレップチューブ:Lympho prep tube (Nycomed Pharma))を用いた密度勾配遠心分離法により単離した。PBMCから、ヒトT細胞CD4サブセットカラムキット (Human T Cell CD4 Subset Column Kit)を用いたネガティブセクション法によりヒトCD4陽性T細胞を単離した。この細胞を用いて以降の実験を行なった。

- [0294] 抗CD3抗体 ($2 \mu\text{g/mL}$) でプレコートした24穴プレートにヒトCD4陽性T細胞を 3×10^6 cells/2mL/wellの細胞密度で播種し、抗CD28抗体 ($1 \mu\text{g/mL}$)、IL-2 (4ng/mL)、IL-12 (5ng/mL) および抗IL-4抗体 ($1 \mu\text{g/mL}$) の存在下で 37°C 、 CO_2 インキュベーターにて3日間培養した。ここで用いた抗ヒトCD3抗体でコートした24穴プレートは、 37°C で2時間、抗ヒトCD3抗体であるOKT-3 ($2 \mu\text{g/mL}$) でコートすることにより作成した。細胞を回収洗浄した後、10vol%ウシ胎児血清含有RPMI1640培地 (10mmol/L HEPES/1vol%, Antibiotic-Antimycotic) に懸濁した。抗CD3抗体でコートしていないウェルに細胞を 3×10^6 cells/2mL/wellの細胞密度で移し、IL-2 (1ng/mL) 存在下で 37°C 、 CO_2 インキュベーターにて5日間培養し、ヒトTh1様分化細胞を調製した。この一連の刺激は数回繰り返してもよい。

- [0295] 2-2: In vitro細胞遊走

トランスウェルの下室にIP-10またはI-TAC含有溶液 (30nmol/L) を含む上記培地 $300 \mu\text{L}$ 、最終濃度の2倍濃度の被験薬溶液 (DMSO終濃度0.3%) を含む上記培地 $300 \mu\text{L}$ の計 $600 \mu\text{L}$ を添加し、フィルターを装着した。コントロール群は、ケモカイン非含有溶液 (DMSO終濃度0.3%) を含む上記培地 $300 \mu\text{L}$ を添加した。上室には調製したヒトTh1様分化細胞 (1×10^6 cells/well) $50 \mu\text{L}$ と最終濃度の2倍濃度の被験薬溶液を含む上記培地 $50 \mu\text{L}$ の計 $100 \mu\text{L}$ を添加し、 37°C 、 CO_2 インキュベーターにて90分静置した。反応後、上室の細胞液を吸引除去し $20 \mu\text{mol/L}$ エチレンジアミン四酢酸ナトリウム/リン酸緩衝生理食塩液を $100 \mu\text{L}$ 添加して、 4°C で30分間反応させた。次に1000rpmで5分間遠心してフィルターの下面に接着していた細胞を下室に落した後、フィルターを取り外して下室液 $600 \mu\text{L}$ を別の容器に移してFACS Calibur (商品名、ベクトン・ディッキンソン社製) を用いて解析を行い、細胞数をカウントした。化合物無添加群のカウント数からコントロール (ケモカイン非含有溶液) 群を差し引いた値を100%とし、化合物の遊走阻害活性を評価した。

その結果、本発明化合物は、 $30\ \mu\text{M}$ で50%以上の阻害活性を示した。

[0296] [製剤例]

製剤例1:

(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン(100g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(20.0g)、ステアリン酸マグネシウム(10.0g)および微結晶セルロース(870g)を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

[0297] 製剤例2:

(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン(200g)、マンニトール(2kg)および蒸留水(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20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

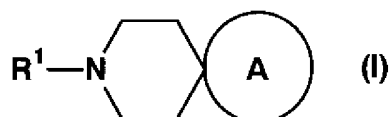
産業上の利用可能性

[0298] 本発明のCXCR3拮抗剤に用いられる化合物は、CXCR3拮抗作用を有することから、CXCR3が関与する疾患、すなわちCXCR3介在性疾患の予防、治療および／または進展抑制剤として有用である。そのため、本発明は、医薬として有用である。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



[式中、環Aは置換基を有していてもよいC3～8の単環式炭素環または置換基を有していてもよい3～8員の単環式複素環と縮合していてもよい、さらに置換基を有していてもよい5～8員の環状基を表し、 R^1 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または置換基を有していてもよい環状基を表す。]

で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなるCXCR3拮抗剤。

[2] 一般式(I)

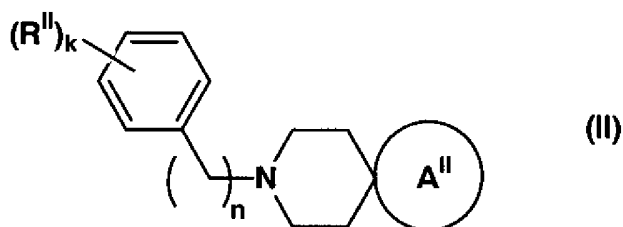
[化2]



[式中、全ての記号は請求の範囲第1項記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物が、一般式(II)

[化3]



[式中、環 A'' は置換基を有していてもよい6員の単環式炭素環または置換基を有していてもよい6員の単環式複素環を表し、 n は1～4の整数を表し、 R^{II} は置換基を表し

、 k は0または1～5の整数を表し、 k が2以上のとき複数の R^{II} は同じでも異なっているもよい。]

で示される化合物である請求の範囲第1項記載のCXCR3拮抗剤。

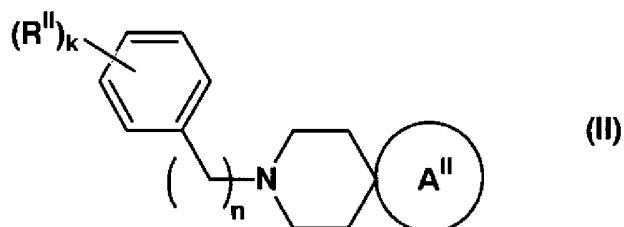
[3] n が1である請求の範囲第2項記載のCXCR3拮抗剤。

[4] 環 A^{II} が置換基を有しているもよいシクロヘキサン環、置換基を有しているもよいピペラジン環、置換基を有しているもよいテトラヒドロピリミジン環、置換基を有しているもよいパーヒドロピリミジン環、置換基を有しているもよいテトラヒドロピリジン環、または置換基を有しているもよいピペリジン環である請求の範囲第2項記載のCXCR3拮抗剤。

[5] R^{II} が塩素原子、置換基を有しているもよいベンゼン環、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基である請求の範囲第2項記載のCXCR3拮抗剤。

[6] 一般式(II)

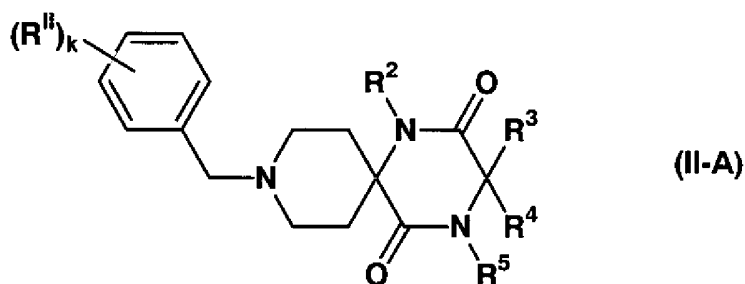
[化4]



[式中、全ての記号は請求の範囲第2項記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物が、一般式(II-A)

[化5]



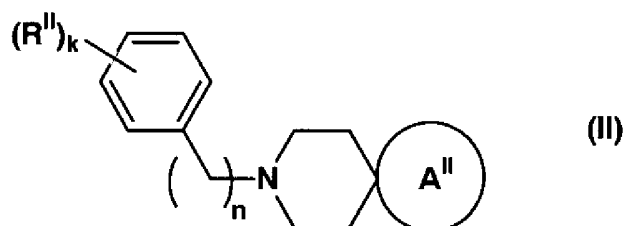
[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表し、その他の記号は請求の範囲第2項記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物である請求の範囲第2項記載のCXCR3拮抗剤。

- [7] R^{II} が塩素原子、置換基を有していてもよいベンゼン環、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基であって、 R^2 がプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であって、 R^3 が置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいピリジルメチル基または置換基を有していてもよいインドリルメチル基であって、 R^4 が水素原子であって、 R^5 が水素原子である請求の範囲第6項記載のCXCR3拮抗剤。

- [8] 一般式(II)

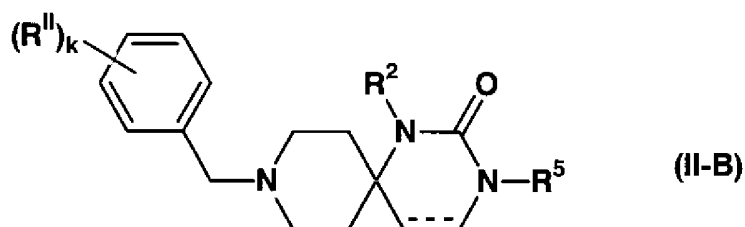
[化6]



[式中、全ての記号は請求の範囲第2項記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物が、一般式(II-B)

[化7]



[式中、

[化8]

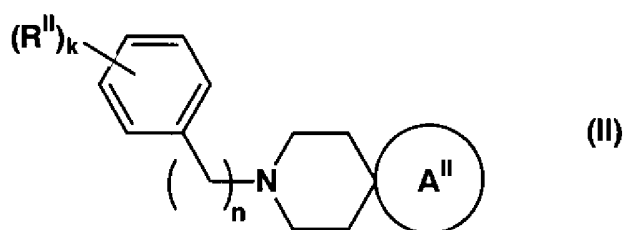
は、一重結合または二重結合を表し、その他の記号は請求の範囲第2項および第6項記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物である請求の範囲第2項記載のCXCR3拮抗剤。

- [9] R^{II} が塩素原子、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基であって、 R^2 がプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であって、 R^5 が置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいフェニルエチル基またはブチル基である請求の範囲第8項記載のCXCR3拮抗剤。

- [10] 一般式(II)

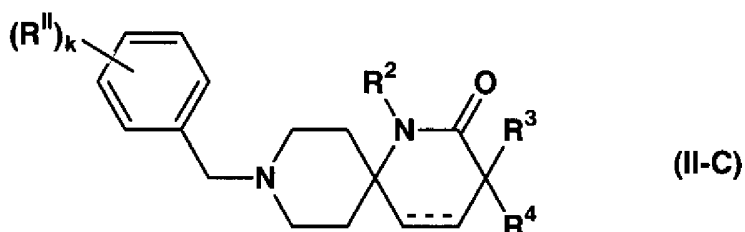
[化9]



[式中、全ての記号は請求の範囲第2項記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物が、一般式(II-C)

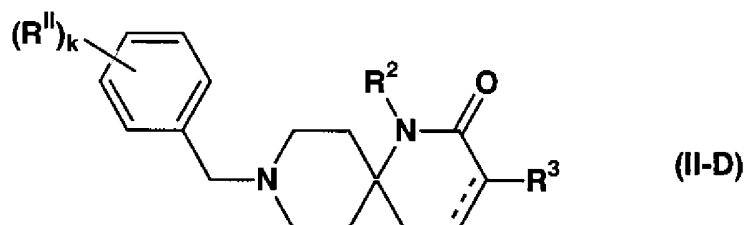
[化10]



[式中、全ての記号は請求の範囲第2項、第6項および第8項記載と同じ意味を表す。]

または一般式(II-D)

[化11]

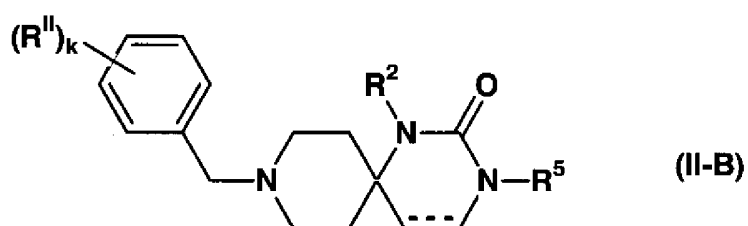


[式中、全ての記号は請求の範囲第2項、第6項および第8項記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物である請求の範囲第2項記載のCXCR3拮抗剤。

- [11] R^{II} が塩素原子、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基であって、 R^2 がプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であって、 R^3 が置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいピリジルメチル基または置換基を有していてもよいインドリルメチル基であって、 R^4 が水素原子である請求の範囲第10項記載のCXCR3拮抗剤。
- [12] CXCR3介在性疾患の予防、治療および／または進展抑制剤である請求の範囲第1項記載のCXCR3拮抗剤。
- [13] CXCR3介在性疾患が臓器、組織および／または細胞の移植に対する拒絶反応、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性腸疾患および／または呼吸器疾患である請求の範囲第12項記載のCXCR3拮抗剤。
- [14] 自己免疫疾患が全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、I型糖尿病および／または乾癬であり、アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎であり、呼吸器疾患が慢性閉塞性肺疾患である請求の範囲第13項記載のCXCR3拮抗剤。
- [15] 一般式(II-B)

[化12]



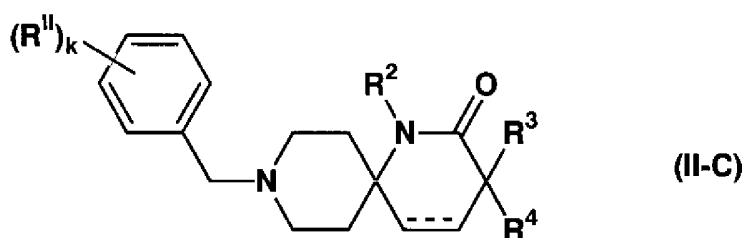
[式中、全ての記号は請求の範囲第2項、第6項および第8項記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

- [16] R^{II} が塩素原子、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基であって、 R^2 がプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であって、 R^5 が置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいフェニルエチル基またはブチル基であって、 k が1～5の整数である請求の範囲第15項記載の化合物。

- [17] 一般式(II-C)

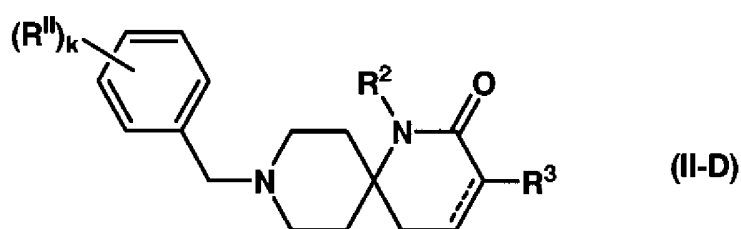
[化13]



[式中、全ての記号は請求の範囲第2項、第6項および第8項記載と同じ意味を表す。]

または一般式(II-D)

[化14]



[式中、全ての記号は請求の範囲第2項、第6項および第8項記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

- [18] R^{II} が塩素原子、メチル基、メキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基またはシアノ基であって、 R^2 がプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であって、 R^3 が置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいピリジルメチル基または置換基を有していてもよいインドリルメチル基であって、 R^4 が水素原子であって、 k が1~5の整数である請求の範囲第17項記載の化合物。
- [19] (3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3S)-3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-3-(3-ピリジニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-(3-ピリジニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(3-ピリジニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン

ン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-(3-ピリジニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、(3R)-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-(1H-インドール-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、3-ベンジル-9-(ビフェニル-4-イルメチル)-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、9-[4-(アリルオキシ)ベンジル]-3-ベンジル-1-プロピル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン、3-[4-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ベンジル]-3-アザスピロ[5. 5]ウンデカン、9-(4-クロロベンジル)-3-(2-フェニルエチル)-1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-(2-フェニルエチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(2-フェニルエチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカ-4-エン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-3-(2-フェニルエチル)-1-プロピル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル)-1-シクロブチル-3-(2-フェニル

エチル) - 1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、9-(4-クロロベンジル) - 1-シクロペンチル-3-(2-フェニルエチル) - 1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル) - 1-(シクロプロピルメチル) - 1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、3-ブチル-9-(4-クロロベンジル) - 1-シクロブチル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル) - 1-(シクロプロピルメチル) - 1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、または3-ベンジル-9-(4-クロロベンジル) - 1-プロピル-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-2-オン、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

- [20] 請求の範囲第15項記載の一般式(II-B)で示される化合物、請求の範囲第17項記載の一般式(II-C)で示される化合物、請求の範囲第17項記載の一般式(II-D)で示される化合物、あるいは請求の範囲第19項記載の化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、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] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞活性抑制薬、TNF α 阻害薬、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬、インターフェロン γ 作動薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬およびケモカイン受容体拮抗薬から選択される1種以上を組み合わせる医薬。
- [22] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、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とを特徴とする哺乳動物におけるCXCR3を拮抗する方法。
- [23] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、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とを特徴とする哺乳動物におけるCXCR3を拮抗する方法。

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CXCR3介在性疾患の予防、治療および／または進展抑制方法。

- [24] CXCR3拮抗剤を製造するための、請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシド体、またはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/499(2006.01), **A61K31/527**(2006.01), **A61P1/04**(2006.01), **A61P1/16**(2006.01), **A61P3/10**(2006.01), **A61P9/10**(2006.01), **A61P11/00**(2006.01), **A61P11/06**(2006.01), **A61P13/12**(2006.01), **A61P17/00**(2006.01), **A61P17/06**(2006.01),
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)

A61K31/499, A61K31/527, A61P1/04, A61P1/16, A61P3/10, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/06, A61P13/12, A61P17/00, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/00, A61P27/02, A61P27/16, A61P29/00, A61P31/18, A61P35/00, A61P37/06, A61P37/08, 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 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

CAOLD (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/035534 A1 (ONO PHARM CO., LTD., JP), 21 April, 2005 (21.04.05), Y Pages 2, 36, 48, 118 (Family: none)	1, 12-14, 21, 24 2-11, 15-20
X	US 5962462 A (MERCK & CO., INC.), 05 October, 1999 (05.10.99), Y Full text & WO 98/25605 A1 & AU 9858033 A	1, 12-14, 21, 24 2-11, 15-20
X	WO 2004/092169 A1 (ONO PHARM CO., LTD., JP), Y 28 October, 2004 (28.10.04), Pages 7, 74, 75, 120 to 126 & EP 1619193 A1	15, 20, 21 1-14, 16-19, 24

☒ 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
14 June, 2006 (14.06.06)

Date of mailing of the international search report
27 June, 2006 (27.06.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310814

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/028732 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 10 April, 2003 (10.04.03), Pages 121, 122 & US 2004/110826 A1 & EP 1430898 A1 & KR 2004038899 A & AU 2002338040 A1 & JP 2003-532064 A	15
Y	GAO, P., The unique target specificity of a nonpeptide chemokine receptor antagonist: selective blockade of two Th1 chemokine receptors CCR5 and CXCR3., J.Leukoc.Biol., (2003), Vol.73, No.2, pages 273 to 280	1-21,24
Y	MAHAD, D.J., Longitudinal study of chemokine receptor expression on peripheral lymphocytes in multiple sclerosis: CXCR3 upregulation is associated with relapse. Mult.Scler., (2003), Vol.9, No.2, pages 189 to 198	1-21,24
P,A	WO 2006/004925 A1 (AMGEN SF LLC, US), 12 January, 2006 (12.01.06), & US 2006/069106 A1	1-21,24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310814

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P19/02(2006.01), **A61P25/00**(2006.01), **A61P27/02**(2006.01), **A61P27/16**
(2006.01), **A61P29/00**(2006.01), **A61P31/18**(2006.01), **A61P35/00**(2006.01),
A61P37/06(2006.01), **A61P37/08**(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C07D221/20**
(2006.01), **C07D471/10**(2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D221/20, C07D471/10

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310814

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22, 23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 22 and 23 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310814

(Concerning the subject to be searched)

The general formula (I) described in claim 1 includes extremely wide variety of compounds, however, what is disclosed in the description within the meaning of PCT Article 5 is only a small portion of the general formula (I), therefore, it is recognized that the support by the disclosure of the description within the meaning of PCT Article 6 is lacking.

Further, in the claims, there is a description of such as "may be substituted", "prodrug" or the like, which makes what compounds with what structure are included unclear, therefore, it is practically impossible to perform presentation upon close inspection of all the documents describing these compounds.

Further, the invention according to claims 1-14, 20, 21 and 24 is an invention of a medicinal use or the like, however, what is recognized to be supported and disclosed in the description is only compounds described as compounds 5, 9, 11 and 15.

Accordingly, in this International Search, the search was made within the range of rational effort based on the compounds specifically described in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K31/499 (2006.01), A61K31/527 (2006.01), A61P1/04 (2006.01), A61P1/16 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P11/00 (2006.01), A61P11/06 (2006.01), A61P13/12 (2006.01), A61P17/00 (2006.01), A61P17/06 (2006.01), A61P19/02 (2006.01), 続きあり			
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. A61K 31/499, A61K 31/527, A61P 1/04, A61P 1/16, A61P 3/10, A61P 9/10, A61P 11/00, A61P 11/06, A61P 13/12, A61P 17/00, A61P 17/06, A61P 19/02, A61P 25/00, A61P 27/02, A61P 27/16, A61P 29/00, A61P 31/18, A61P 35/00, A61P 37/06, A61P 37/08, A61P 43/00, C07D 221/20, C07D 471/10			
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 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006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)			
CAOLD(STN), CPlus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X Y	WO 2005/035534 A1 (ONO PHARM CO LTD, JP) 2005.04.21, 第2, 36, 48, 118 頁等参照 (ファミリーなし)	1, 12-14, 21, 24 2-11, 15-20	
X Y	US 5962462 A (MERCK & CO INC) 1999.10.05, 全文参照 & WO 98/25605 A1 & AU 9858033 A	1, 12-14, 21, 24 2-11, 15-20	
☒ 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 14.06.2006		国際調査報告の発送日 27.06.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世 電話番号 03-3581-1101 内線 3491	4 P 9837

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 Y	WO 2004/092169 A1 (ONO PHARM CO LTD, JP) 2004. 10. 28, 第 7, 74, 75, 120-126 頁等参照 & EP 1619193 A1	15, 20, 21 1-14, 16-19, 24
X	WO 2003/028732 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 2003. 04. 10, 第 121, 122 頁等参照 & US 2004/110826 A1 & EP 1430898 A1 & KR 2004038899 A & AU 2002338040 A1 & JP 2003-532064 A	15
Y	GAO, P., The unique target specificity of a nonpeptide chemokine receptor antagonist: selective blockade of two Th1 chemokine receptors CCR5 and CXCR3., J. Leukoc. Biol. (2003), Vol. 73, No. 2, pp. 273-280	1-21, 24
Y	MAHAD, D.J., Longitudinal study of chemokine receptor expression on peripheral lymphocytes in multiple sclerosis: CXCR3 upregulation is associated with relapse. Mult. Scler. (2003), Vol. 9, No. 2, pp. 189-198	1-21, 24
P, A	WO 2006/004925 A1 (AMGEN SF LLC, US) 2006. 01. 12 & US 2006/069106 A1	1-21, 24

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. **A61P25/00** (2006.01), **A61P27/02** (2006.01), **A61P27/16** (2006.01), **A61P29/00** (2006.01), **A61P31/18** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01), **A61P37/06** (2006.01), **A61P37/08** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D221/20** (2006.01), **C07D471/10** (2006.01)

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（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 2 2, 2 3 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 2 2, 2 3 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 1 7 条(2)(a) (i)及びPCT 規則 3 9. 1 (iv)の規定により、この国際調査機関が国際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ろの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

〈調査の範囲について〉

請求の範囲 1 に記載された一般式 (I) は極めて広範な化合物を含むものであるが、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは一般式 (I) のごく僅かな部分に過ぎず、特許協力条約第 6 条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、請求の範囲には「置換されていてもよい」「プロドラッグ」等の、いかなる構造の化合物までを包含するものであるかを不明確にする記載があり、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは實際上不可能である。

そして、請求の範囲 1－14, 20, 21, 24 に係る発明は、医薬用途等の発明であるが、明細書に裏付けられ、開示されていると認められるのは、化合物 5, 9, 11, 15 として記載された化合物についてのみである。

したがって、この国際調査では、明細書に具体的に記載された化合物に基づき、合理的な負担の範囲内で調査を行った。