(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004 年1 月8 日 (08.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/002530 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 45/00, 31/4406, A61P 3/04, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 11/06, 13/08, 13/12, 17/00, 17/04, 29/00, 43/00, C07D 213/40

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/006679

(22) 国際出願日: 2003 年5 月28 日 (28.05.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-185542 2002 年6 月26 日 (26.06.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町２丁目１番５号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中出 眞嗣 (NAKADE,Shinji) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井３丁目１番１号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 巾下 広 (HABASHITA,Hiromu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井３丁目１番１号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 世古 卓哉 (SEKO,Takuya) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町２丁目１番５号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

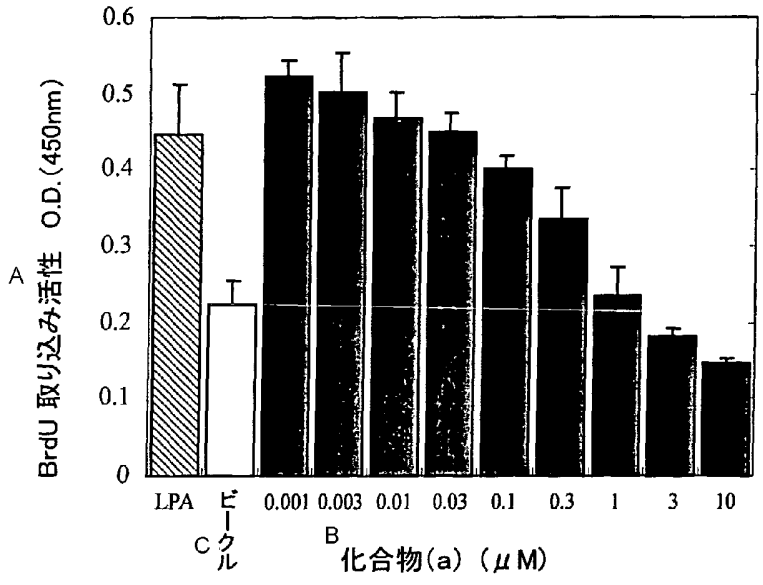
(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町２丁目２番６号 堀口第２ビル７階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,

[続葉有]

(54) Title: REMEDY FOR CHRONIC DISEASE

(54) 発明の名称: 慢性疾患治療剤



A...ACTIVITY OF UPTAKING BrdU O.D. (450 nm)
B...COMPOUND (a) (μM)
C...BEAGLE

(57) Abstract: A remedy and/or a preventive for a chronic disease which contains an EDG-2 antagonist. Because of binding to a subtype EDG-2 of LPA receptor, an EDG-2 antagonist is useful in treating and/or preventing chronic diseases (for example, chronic asthma, glomerular nephritis, obesity, diseases caused by the progress of arteriosclerosis, rheumatoid and atopic diseases) induced and made chronic by tissue cells the proliferation of which is accelerated by LPA mediated by EDG-2.

[続葉有]

WO 2004/002530 A1

NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

(57) 要約: EDG-2アンタゴニストを含有してなる慢性疾患治療および/または予防剤。EDG-2アンタゴニストはLPA受容体サブタイプのEDG-2に結合するため、EDG-2を介してLPAにより増殖が亢進する組織細胞によって引き起こされ慢性化する疾患、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、動脈硬化の進行によって起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎等の慢性疾患の治療および/または予防に有用である。

明 細 書

慢性疾患治療剤

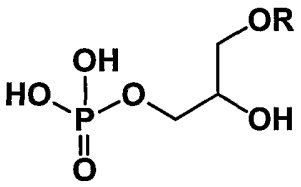
技術分野

本発明は、ＥＤＧ（Endothelial differentiation gene）－２アンタゴニストを有効成分として含有する慢性疾患の治療および／または予防剤に関する。さらに詳しく言えば、ＥＤＧ－２アンタゴニストを含有してなる、細胞の増殖亢進により引き起こされ慢性化する慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行によって起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎等から選ばれる慢性疾患の治療および／または予防剤に関する。

背景技術

細胞膜よりホスフォリパーゼの働きによりエイコサノイド、血小板活性化因子（Platelet activating factor；ＰＡＦ）など様々な脂質メディエーターが産生されることが知られている。

一般式



（式中、Ｒはアシル基、アルケニル基またはアルキル基を表わす。）で示されるリゾホスファチジン酸は細胞膜または血中で産生され、情報伝達物質として作用し、細胞内に様々なシグナルを伝えることのできる脂質である。その中で、天然に存在するものはＬ－α－ＬＰＡである。また、式中のＲは２位の水酸基へ転位することが知られている。

最近、ＬＰＡ受容体として３種の遺伝子が同定され、ＬＰＡの様々な生理作用がこれらＬＰＡ受容体を介していることが分かってきた。３種のＬＰＡ受容体はＥＤＧ－２、４、７（LPA_1、LPA_2、LPA_3）と呼ばれており、スフィンゴシン－１リン酸受容体のＥＤＧ－１、３、５、６、８（$S1P_1$、$S1P_3$、$S1P_2$、$S1P_4$、$S1P_5$）と共にＥＤＧ受容体ファミリーを形成している。なお、ＥＤＧ－２はLPA_1、ＶＺＧ－１とも呼ばれている［Mol Pharmacol Dec; 58(6), 1188-96(2000)］。ＬＰＡはＬＰＡ受容体であるＥＤＧ－２、４または７と結合し、同受容体にカップリングしたＧタンパク質を介して細胞内にシグナルを伝える。ＬＰＡ受容体に結合し得るＧタンパク質としてはＧｓ、Ｇｉ、Ｇｑ、$G_{12/13}$などが知られており、この多様性がＬＰＡの作用機構に深く関わっている。また、ＥＤＧ－２、４および７は生体中、広範囲に分布しているが、サブタイプによって局在様式が異なることから、それぞれの受容体の役割は組織により異なると考えられている。しかし、未だ各組織に局在する受容体サブタイプの種類は特定されていない。

気道平滑筋細胞、メサンギウム細胞、脂肪細胞および血管平滑筋の増殖にＬＰＡが関与していることは知られている［Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002 282(1) : L91; Clin. Science 1999 96, 431 ; J.Clin.Invest. 1998 101, 1431; Am. J. Physiol. (267 Cell Physiol. 36) : C204, 1994］。また、樹状細胞の活性化にＬＰＡが関与することが知られている（J Immunol 2002 Oct 15 ; 169(8), 4129)。しかし、ＬＰＡ受容体のうちどのサブタイプを介してその作用が引き起こされているのかまでは明らかにされていなかった。

WO01/60819 号明細書には、ＬＰＡ受容体拮抗作用を有する化合物が脳腫瘍細胞および卵巣癌細胞の増殖を抑制することが記載されている。しかし、該明細書中では、癌細胞を用いたその増殖抑制の実験しか行なわれていない。癌細胞は分化した細胞の本来の表現型が失われて、永久に分裂を繰り返す増殖能を持った細胞であり、正常組織由来の培養細胞株とは性質が異なる。従

って、これらの癌細胞での増殖抑制の結果から、正常組織由来の培養細胞株においても同様の結果が得られるとは限らず、それらの結果は容易に、かつ一義的に結びつけられるものではない。

発明の開示

本発明者らは気道平滑筋細胞、メサンギウム細胞および脂肪細胞以外のＬＰＡが関与する細胞について種々検討した結果、前駆脂肪細胞、前立腺ストローマ細胞、冠動脈平滑筋細胞、滑膜細胞、樹状細胞等がＬＰＡによりその増殖が亢進されていることを見出した。

ＬＰＡとの関与が知られていた気道平滑筋細胞、メサンギウム細胞および脂肪細胞においていずれのＬＰＡ受容体サブタイプを介してその増殖が亢進しているのかは全く解明されていなかったし、今回ＬＰＡとの関係が明らかになった上記細胞においても、その解明はもちろんされていなかった。

本発明者らは上記組織培養細胞株において、ＬＰＡがその受容体のうちどのサブタイプを介して作用を引き起こしているのかを解明すべく種々検討を行なった結果、それがＥＤＧ－２であることを見出した。本発明者らは、これらの細胞の増殖促進が、ＬＰＡ受容体サブタイプのＥＤＧ－２を介していることを今回初めて明らかにした。これらのことは従来技術から全く予期できないことであり、今回、本発明者等が実験によって初めて確認したことである。このことより、ＥＤＧ－２を介してＬＰＡの作用が組織細胞に伝わる結果、その細胞の増殖が亢進されることよって引き起こされ慢性化する疾患に、ＥＤＧ－２アンタゴニストが有効であると考えられる。本発明者らは、ＥＤＧ－２アンタゴニストが慢性疾患、具体的には慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎等の治療および／または予防に有効であることを見出し本発明を完成した。

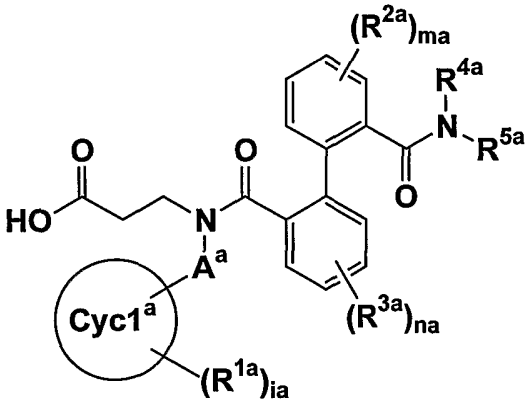
本発明は、

1．ＥＤＧ－２アンタゴニストを含有してなる慢性疾患の治療および／または予防剤、

2．慢性疾患が、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチまたはアトピー性皮膚炎である前記１記載の治療および／または予防剤、

3．慢性疾患が、前立腺肥大症である前記２記載の治療および／または予防剤、

4．ＥＤＧ－２アンタゴニストが、一般式（Ｉ）



(I)

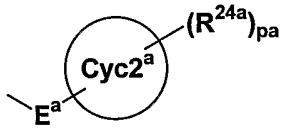
（式中、A^aは、(1)Ｃ１～６アルキレン、(2)Ｃ２～６アルケニレン、または(3)Ｃ２～６アルキニレンを表わし（ただし、A^aは１～３個のＣ１～４アルキルによって置換されてもよい。）、Ｃｙｃ１^{a}は、(1)Ｃ３～１５の炭素環、または(2)１～４個の窒素原子、１～２個の酸素原子および／または１～２個の硫黄原子を含む３～１５員の複素環を表わし、

R^{1a}は、(1)Ｃ１～４アルキル、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ、(4)トリハロメチル、(5)－OR^{6a}、(6)－SR^{7a}、(7)－$NR^{8a}R^{9a}$、(8)ニトロ、(9)－$COOR^{10a}$、(10)－$CONR^{11a}R^{12a}$、(11)－$NR^{13a}COR^{14a}$、(12)－$SO_2NR^{15a}R^{16a}$、(13)－$NR^{17a}SO_2R^{18a}$、(14)－Ｓ（Ｏ）R^{19a}、または(15)－SO_2R^{20a}を表わし、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^1

^{5a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}およびR^{20a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)Ｃ１～４アルキルを表わし、

R^{2a}およびR^{3a}は、それぞれ独立して、(1)Ｃ１～４アルキル、(2)Ｃ１～４アルコキシ、または(3)ハロゲン原子を表わし、

R^{4a}およびR^{5a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)Ｃ１～４アルキル、(3)Ｃ２～４アルケニル、(4)Ｃ２～４アルキニル、(5)－OR^{21a}によって置換されたＣ１～４アルキル、(6)－$NR^{22a}R^{23a}$によって置換されたＣ１～４アルキル、または

(7) 

を表わすか、

R^{4a}とR^{5a}はそれらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１５員の単環、二環式または三環式複素環（ただし、該複素環は少なくとも一つの窒素原子を含有し、－OR^{25a}によって置換されたＣ１～４アルキルによって置換されてもよい。）を表わし、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}およびR^{25a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)Ｃ１～４アルキル、(3)Ｃ２～６アシル、または(4)トリハロアセチルを表わし、E^aは、(1)単結合、(2)Ｃ１～６アルキレン、(3)Ｃ２～６アルケニレン、または(4)Ｃ２～６アルキニレンを表わし（ただし、E^aは１～３個の(1)Ｃ１～４アルキル、または(2)－OR^{26a}によって置換されたＣ１～４アルキルによって置換されてもよい。）、R^{26a}は、(1)水素原子、(2)Ｃ１～４アルキル、(3)Ｃ２～６アシル、または(4)トリハロアセチルを表わし、Ｃｙｃ２^{a}は、(1)Ｃ３～１５の炭素環、または(2)１～４個の窒素原子、１～２個の酸素原子および／または１～２個の硫黄原子を含む３～１５員の複素環を表わし、R^{24a}は、(1)Ｃ１～４アルキル、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ、(4)トリハロメチル、(5)－OR^{27a}、(6)－SR^{28a}、(7)－$NR^{29a}R^{30a}$、(8)ニトロ、(9)－$COOR^{31a}$、(10)－$CONR^{32a}R^{33a}$、(11)－$NR^{34a}COR^{35a}$、(12)－SO_2NR^{36a}

R^{37a}、(13)－$NR^{38a}SO_2R^{39a}$、(14)－S（O）R^{40a}、または(15)－SO_2R^{41a}を表わし、R^{27a}、R^{28a}、R^{29a}、R^{30a}、R^{31a}、R^{32a}、R^{33a}、R^{34a}、R^{35a}、R^{36a}、R^{37a}、R^{38a}、R^{39a}、R^{40a}およびR^{41a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)Ｃ１～４アルキルを表わし、

ｉａは、０または１～５の整数を表わし、

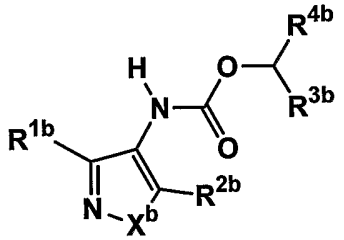
ｍａは、０または１～４の整数を表わし、

ｎａは、０または１～４の整数を表わし、

ｐａは、０または１～５の整数を表わす。

ただし、ｉａが２以上を表わすとき、複数のR^{1a}は各々同じでも異なってもよく、ｍａが２以上を表わすとき、複数のR^{2a}は各々同じでも異なってもよく、ｎａが２以上を表わすとき、複数のR^{3a}は各々同じでも異なってもよく、ｐａが２以上を表わすとき、複数のR^{24a}は各々同じでも異なってもよい。］で示されるβ－アラニン誘導体、それらのプロドラッグまたはそれらの塩である前記１記載の治療および／または予防剤、

５．ＥＤＧ－２アンタゴニストが、一般式（II）



(II)

（式中、R^{1b}は、置換基を有してもよいＣ１～２０アルキル、アリール、複素環、アルキルオキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、またはハロゲン原子を表わし、

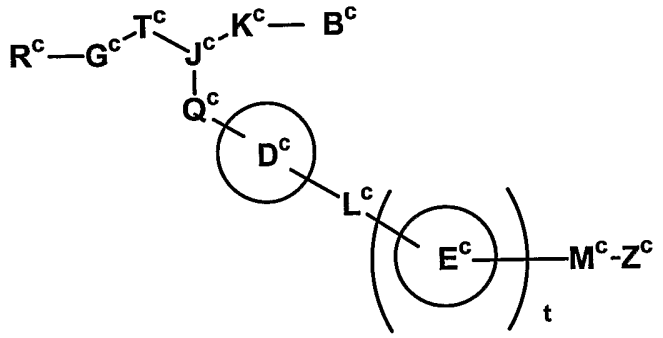
R^{2b}は、置換基を有してもよいアルキル、アリール、複素環、アルキルオキシ、アリールオキシ、またはハロゲン原子を表わし、

R^{3b}は、水素原子、低級アルキルまたはハロゲン化アルキルを表わし、

R^{4b}は、（ａ）置換基を有してもよいフェニル、アリール、または複素環、（ｂ）置換あるいは無置換のアルキル、および（ｃ）置換あるいは無置換のアルケニルからなる群から選択される基を表わし、X^{b}は酸素原子または硫黄原子を表わす。

ただし、R^{3b}とR^{4b}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって５～１０員の環を形成してもよく、また、R^{3b}が水素原子である場合、R^{4b}はメチル基を除く基を表わす。）で示される化合物、またはその塩である前記１記載の治療および／または予防剤、

６．ＥＤＧ－２アンタゴニストが、一般式（III）



(III)

[式中、R^{c}は置換され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わし、

G^{c}は、結合手または主鎖の原子数１～８個のスペーサーを表わし、

T^{c}は－CH_2－または置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有する主鎖の原子数１個のスペーサーを表わし、

J^{c}は、窒素原子または炭素原子を表わし、

B^{c}は置換され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わし、

K^{c}は、（１）結合手または（２）R^{c}の環状基の置換基、環D^{c}もしくは環D^{c}の置換基と一緒になって環を形成していてもよい主鎖の原子数１～８個のス

ペーサーを表わし、

Q^{c}は、（1）結合手または（2）R^{c}の環状基、R^{c}の環状基の置換基もしくはK^{c}と一緒になって環を形成していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、

環D^{c}は、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、

L^{c}は結合手または主鎖の原子数1～3個のスペーサーを表わし、

環E^{c}は、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、

M^{c}は、結合手または主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、

Z^{c}は酸性基を表わし、

tは0または1を表わす。］で示される化合物またはそれらの塩である前記1記載の治療および／または予防剤、

7．EDG－2アンタゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする慢性疾患の治療および／または予防方法、

8．慢性疾患の治療および／または予防剤を製造するためのEDG－2アンタゴニストの使用、および

9．EDG－2アンタゴニストと、LPA受容体拮抗剤、抗アンドロゲン剤、α1受容体遮断薬、5α－リダクターゼ阻害剤から選ばれる1種または2種以上の剤を組み合わせてなる前記3記載の治療および／または予防剤に関する。

詳細な説明

一般式（I）中、C1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

一般式（I）中、C1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

一般式（Ｉ）中、Ｃ２～４アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル基およびそれらの異性体である。

一般式（Ｉ）中、Ｃ２～４アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル基およびそれらの異性体である。

一般式（Ｉ）中、Ｃ１～４アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体である。

一般式（Ｉ）中、Ｃ１～６アルキレン基とは、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それらの異性体である。

一般式（Ｉ）中、Ｃ２～６アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基およびそれらの異性体である。

一般式（Ｉ）中、Ｃ２～６アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン基およびそれらの異性体である。

一般式（Ｉ）中、Ｃ２～６アシル基とは、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル基およびそれらの異性体である。

一般式（Ｉ）中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

一般式（Ｉ）中、トリハロメチル基とは、３個のハロゲン原子で置換されたメチル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル基が挙げられる。

一般式（Ｉ）中、トリハロアセチル基とは、３個のハロゲン原子で置換されたアセチル基を意味し、例えば、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、トリブロモアセチル、トリヨードアセチル基が挙げられる。

一般式（Ｉ）中、Ｃ３～１５の炭素環には、Ｃ３～１５の単環、二環また

は三環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、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、スピロ［４．４］ノナン、スピロ［４．５］デカン、スピロ［５．５］ウンデカン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクター２－エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

一般式（Ｉ）中、１～４個の窒素原子、１～２個の酸素原子および／または１～２個の硫黄原子を含む３～１５員の複素環には、１～４個の窒素原子、１～２個の酸素原子および／または１～２個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式不飽和複素環、およびその一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキ

サゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、βーカルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエ

ピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベン

ゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

一般式（Ｉ）中、R^{4a}とR^{5a}が結合する窒素原子と一緒になって表わす３～１５員の単環、二環式または三環式複素環には、少なくとも一つの窒素原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式不飽和複素環、およびその一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。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、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、１，２，３，４－テトラヒドロ－β－カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジ

ン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、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）、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、パーヒドロオキサゼピン、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）、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、パーヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾ

アゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン環等が挙げられる。

一般式（III）中、R°によって表わされる「置換され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、「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基」が挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルキル基」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、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の直鎖状または分枝状Ｃ１～１０アルキル基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルケニル基」としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル基等の直鎖状または分枝状Ｃ２～１０アルケニル基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジイニル、デシニル、デカジイニル基等の直鎖状または分枝状Ｃ２～１０アルキニル基等が挙げられる。

R°によって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環または複素環が挙げられる。

該炭素環としては、例えば、Ｃ３～１５の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した二環式炭素環または架橋した二環式炭素環等が挙げられる。

Ｃ３～１５の単環、二環または三環式炭素環には、Ｃ３～１５の単環、二環または三環式炭素環不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、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、スピロ［４．４］ノナン、スピロ［４．５］デカン、スピロ［５．５］ウンデカン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［３．２．１］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクター２－エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。これらのうち、Ｃ３～１５の単環、二環または三環式芳香族炭素環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。

該複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式複素環、スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む３～１５員の単環、二環または三環式複素環には、

酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む３～１５員の単環、二環または三環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラ

ヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリ

ン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

スピロ結合した二環式複素環としては、例えば、アザスピロ［4．4］ノナン、アザスピロ［4．5］デカン、アザスピロ［5．5］ウンデカン環等が挙げられる。

架橋した二環式複素環としては、例えば、アザビシクロ［2．2．1］ヘプタン、アザビシクロ［3．1．1］ヘプタン、アザビシクロ［3．2．1］オクタン、アザビシクロ［2．2．2］オクタン環等が挙げられる。これらのうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個

のヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式芳香族複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

R°によって表わされる「置換され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」における「置換基」としては、例えば(a)置換されていてもよいアルキル基、(b)置換されていてもよいアルケニル基、(c)置換されていてもよいアルキニル基、(d)置換基を有していてもよい炭素環基、(e)置換基を有していてもよい複素環基、(f)置換されていてもよい水酸基、(g)置換されていてもよいチオール基、(h)置換されていてもよいアミノ基、（ｉ）置換されていてもよいカルバモイル基、(j)置換されていてもよいスルファモイル基、(k)カルボキシ基、(l)アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル等のＣ１～６アルコキシカルボニル基等）、(m)スルホ基（－ＳＯ$_3$Ｈ）、(n)スルフィノ基、(o)ホスホノ基、(p)ニトロ基、(q)オキソ基、(r)チオキソ基、(s)シアノ基、(t)アミジノ基、(u)イミノ基、(v)－Ｂ（ＯＨ）$_2$基、(w)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(x)アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のＣ１～６アルキルスルフィニル基等）、

(y)アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル等のＣ６～１０アリールスルフィニル基等）、(z)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のＣ１～６アルキルスルホニル基等）、(aa)アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のＣ６～１０アリールスルホニル基等）、(bb)アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のＣ１～６アルカノイル基、例えばベンゾイル等のＣ６～１０アリールカルボニル基等）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。置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における「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、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の直鎖状または分枝状のＣ１～１０アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジーＣ１～６アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、Ｃ１～６アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、Ｃ１～６アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、フェニル基およびハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）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１～４個置換していてもよい。置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル基等の直鎖状または分枝状のＣ２～１０アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置

換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」における「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、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジイニル、デシニル、デカジイニル基等の直鎖状または分枝状のＣ２～１０アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表わす。ここで炭素環の置換基としては、例えば、直鎖状または分枝状のＣ１～１０アルキル基（前記「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状Ｃ２～１０アルケニル基（前記「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状Ｃ２～１０アルキニル基（前記「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基と同じ意味を表わす。）、水酸基、Ｃ１～６アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tertーブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、チオール基、Ｃ１～６アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tertーブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、アミノ基、モノーまたはジーＣ１～６アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tertーブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、Ｎーメチルー Ｎーエチルアミノ等）、ハロゲン原子（前記したものと同じ意味を表わす。）、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフ

ルオロメトキシ基等が挙げられ、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。置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表わす。ここで複素環の置換基は前記した「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」および「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」としては、例えば、(i)置換されていてもよいアルキル基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(ii)置換されていてもよいアルケニル基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(iii)置換されていてもよいアルキニル基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(iv)置換基を有していてもよい炭素環基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(v)置換基を有していてもよい複素環基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(vi)アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等のＣ１～６アルカノイル基またはそれらの異性体基等、例えば、ベンゾイル等のＣ６～１０芳香族炭素環カルボニル等）、(vii)置換されていてもよいカルバモイル基（後記したものと同じ意味を表わす。）、(viii)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のＣ１～６アルキルスルホニル基等）、(ix)アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のＣ６～１０アリールスルホニル基等）等が挙げられる。置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、Ｎ－モノ－Ｃ１～６アルキルカルバモイル（例えば、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ－プロピルカルバモイル、Ｎ－イソプロピルカルバモイル、Ｎ－ブチルカルバモイル、Ｎ－イソブチルカルバモイル、Ｎ－（tert－ブチル）カルバモイル、Ｎ－ペンチルカルバモイル、Ｎ－ヘキシルカルバモイル等）、Ｎ－フェニルカルバモイル等のＮ－モノ－Ｃ６～１０ア

リールカルバモイル、N，Nージ C 1～6アルキルカルバモイル（例えば、N，Nージメチルカルバモイル、N，Nージエチルカルバモイル、N，Nージプロピルカルバモイル、N，Nージブチルカルバモイル、N，Nージペンチルカルバモイル、N，Nージヘキシルカルバモイル、Nーメチルー Nーエチルカルバモイル等）、N，Nージフェニルカルバモイル等のNージー C 6～10アリールカルバモイル、N－C 6～10アリールーN－C 1～6アルキルカルバモイル（例えば、Nーフェニルー Nーメチルカルバモイル、Nーフェニルー Nーエチルカルバモイル、Nーフェニルー Nープロピルカルバモイル、Nーフェニルー Nーブチルカルバモイル、Nーフェニルー Nーペンチルカルバモイル、Nーフェニルー Nーヘキシルカルバモイル等）等が挙げられる。置換基としての「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、Nーモノー C 1～6アルキルスルファモイル（例えば、Nーメチルスルファモイル、Nーエチルスルファモイル、Nープロピルスルファモイル、Nーイソプロピルスルファモイル、Nーブチルスルファモイル、Nーイソブチルスルファモイル、N－（tertーブチル）スルファモイル、Nーペンチルスルファモイル、Nーヘキシルスルファモイル等）、Nーフェニルスルファモイル等のNーモノー C 6～10アリールスルファモイル、N，Nージ C 1～6アルキルスルファモイル（例えば、N，Nージメチルスルファモイル、N，Nージエチルスルファモイル、N，Nージプロピルスルファモイル、N，Nージブチルスルファモイル、N，Nージペンチルスルファモイル、N，Nージヘキシルスルファモイル、Nーメチルー Nーエチルスルファモイル等）、N，Nージフェニルスルファモイル等のNージー C 6～10アリールスルファモイル、N－C 6～10アリールーN－C 1～6アルキルスルファモイル（例えば、Nーフェニルー Nーメチルスルファモイル、Nーフェニルー Nーエチルスルファモイル、Nーフェニルー Nープロピルスルファモイル、Nーフェニルー Nーブチルスルファモイル、Nーフェニルー N

－ペンチルスルファモイル、Ｎ－フェニル－Ｎ－ヘキシルスルファモイル等）等が挙げられる。

Ｇ°によって表わされる「主鎖の原子数１～８個のスペーサー」は、原子が１～８個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。Ｇ°によって表わされる「主鎖の原子数１～８個のスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいＣ１～８アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等）、置換基を有していてもよいＣ２～８アルケニレン基（例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン等）、置換基を有していてもよいＣ２～８アルキニレン基（例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン等）等が挙げられる。ここでＣ１～８アルキレン基、Ｃ２～８アルケニレン基およびＣ２～８アルキニレン基の炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、Ｓ、ＳＯ、SO_2等）または置換されていてもよい窒素原子［置換基としては、(i)置換されていてもよいアルキル基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(ii)置換基を有していてもよい炭素環基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(iii)置換基を有していてもよい複素環基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(iv)アシル基（前記したものと同じ意味を表わす。）等が挙げられる。］に置き換わっていてもよい。ここで「置換基を有していてもよいＣ１～８アルキレン基」、「置換基を有していてもよいＣ２～８アルケニレン基」および「置換基を有していてもよいＣ２～８アルキニレン基」としての「置換基」としては、例えば、置換されていてもよ

いアルキル基（前記したものと同じ意味を表わす。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、置換されていてもよい水酸基（前記したものと同じ意味を表わす。）、置換されていてもよいアミノ基（前記したものと同じ意味を表わす。）、オキソ基、置換されていてもよいイミノ基（例えば、Ｃ１～６アルキルイミノ基、ヒドロキシイミノ基、Ｃ１～６アルコキシイミノ基、シアノイミノ基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１～３個置換していてもよい。

Ｔ^{c}によって表わされる「置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有する主鎖の原子数１個のスペーサー」における「水素結合受容基」は、非共有電子対を有する原子を含有する基であればよい。原子が１個の間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有する主鎖の原子数１個のスペーサー」としては、例えば、カルボニル基（例えば、－ＣＯ－等）、チオカルボニル基（例えば、－ＣＳ－等）、置換されていてもよいイミノ基（前記したものと同じ意味を表わす。）、スルホニル基（例えば、－ＳＯ$_2$－等）、スルフィニル基（例えば、－ＳＯ－等）、水酸基で置換されたメチレン基（例えば、－ＣＨＯＨ－等）等が挙げられる。

Ｂ^{c}によって表わされる「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」は、前記した「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。Ｂ^{c}によって表される「置換基を有していてもよい環状基」は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

Ｋによって表わされる「Ｒ^{c}の環状基の置換基、環Ｄ^{c}もしくは環Ｄ^{c}の置換基と一緒になって環を形成していてもよい主鎖の原子数１～８個のスペーサー」における「主鎖の原子数１～８個のスペーサー」は、前記した「主鎖の原子数１～８個のスペーサー」と同じ意味を表わす。Ｋ^{c}によって表わされる「Ｒ^{c}の環状基の置換基、環Ｄ^{c}もしくは環Ｄ^{c}の置換基と一緒になって環を形

成していてもよい主鎖の原子数１～８個のスペーサー」におけるＲ^{c}の環状基の置換基、環Ｄ^{c}もしくは環Ｄ^{c}の置換基と一緒になって形成される環は、前記した「環状基」と同じ意味を表わす。

Ｑ^{c}によって表わされる「Ｒ^{c}の環状基、Ｒ^{c}の環状基の置換基もしくはＫ^{c}と一緒になって環を形成していてもよい主鎖の原子数１～８個のスペーサー」における「主鎖の原子数１～８個のスペーサー」は、前記した「主鎖の原子数１～８個のスペーサー」と同じ意味を表わす。Ｑ^{c}によって表わされる「Ｒ^{c}の環状基、Ｒ^{c}の環状基の置換基もしくはＫと一緒になって環を形成していてもよい主鎖の原子数１～８個のスペーサー」におけるＲ^{c}の環状基、Ｒ^{c}の環状基の置換基もしくはＫ^{c}と一緒になって形成される環は、前記した「環状基」と同じ意味を表わす。

環Ｄ^{c}によって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

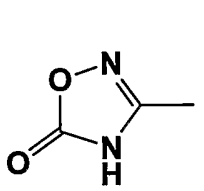
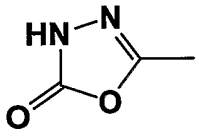
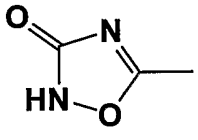
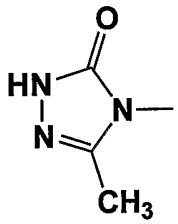
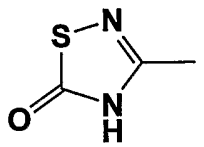
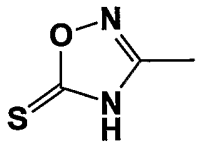
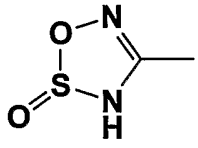
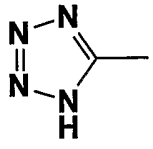
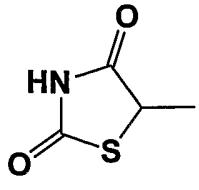
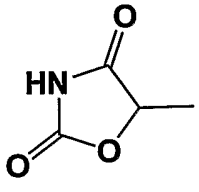
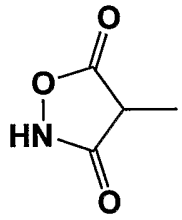
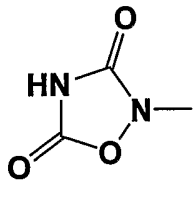
Ｌ^{c}によって表わされる「主鎖の原子数１～３個のスペーサー」は、原子が１～３個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。Ｌ^{c}によって表わされる「主鎖の原子数１～３のスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいＣ１～３アルキレン基（例えば、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、等）、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、$-SO_2-$、$-NR^{6c}-$、$-CONR^{6c}-$、$-NR^{6c}CO-$、$-SO_2NR^{6c}-$、$-NR^{6c}SO_2-$、$-NR^{6c}CONR^{7c}-$［基中、Ｒ^{6c}およびＲ^{7c}はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基（前記したものと同じ意味を表わす。）または置換基を有していてもよい環状基（前記したものと同じ意味を表わす。）を表わす。］等が挙げられる。ここでＣ１～３アルキレン基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ基、オキソ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１～

3個置換していてもよい。

環E°によって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

M°によって表わされる「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」は、前記した「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」と同じ意味を表わす。

Z°によって表わされる「酸性基」としては、例えば、－COOR^{5c}（R^{5c}は水素原子、置換され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わす。）、スルホ基（－SO_3H）、－SO_2NHR^{5c}基（R^{5c}は前記と同じ意味を表わす。）－$NHSO_2R^{5c}$基（R^{5c}は前記と同じ意味を表わす。）、ホスホノ基（－PO（OH）$_2$）、フェノール（－C_6H_4OH）または脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種ブレンステッド酸を表わす。「ブレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば、


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


等が挙げられる。

R^{5c}によって表わされる「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」は、前記した「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。R^{5c}によって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

一般式（III）中、R^{c}として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよい環状基等であり、より好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいシクロペンタン、置換基を有していてもよいシクロペンテン、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ナフタレン、置換基を有していてもよいフラン、置換基を有していてもよいイソオキサゾール、置換基を有していてもよいチオフェン、置換基を有していてもよい１，２，３－チアジアゾール、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいピラゾール、置換基を有していてもよいベンゾチオフェン、置換基を有していてもよいインドール、置換基を有していてもよい１，３－ジオキサインダン、置換基を有していてもよいピリジン、置換基を有していてもよいシンノリン環等である。

さらに、好ましい置換基を有していてもよい環状基としては、例えば、置換基を有していてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む３～１５員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいＣ５～６の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む５～６員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、とりわけ好ましく

は、例えば、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ピリジン環等である。ここでの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいスルファモイル基、カルボキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、アルキルスルホニル基、アシル基等であり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子等であり、最も好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ基、水酸基等である。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く、好ましくは、０または１～３個の置換である。

Ｇ'として好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよいＣ１～８アルキレン基、置換基を有していてもよいＣ２～８アルケニレン等であり、より好ましくは、結合手、主鎖の原子数が１～４個のスペーサー（例えば、置換基を有していてもよいＣ１～４アルキレン基、置換基を有していてもよいＣ２～４アルケニレン等）等であり、特に好ましくは、結合手、置換基を有していてもよいメチレン、置換基を有していてもよいエチレン、置換基を有していてもよいエテニレン等であり、ここでの炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、Ｓ、ＳＯ、SO_2等）または置換されていてもよい窒素原子に置き換わっていてもよく、好ましくは、例えば、置換されていてもよい窒素原子等に置き換わっていてもよく、より好ましくは、例えば、－ＮＨ－等である。Ｇ'中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子、置換されていてもよい水酸基、オキソ基等であり、より好ましくは、例えば、メチル、エチル、フッ素原子、メトキシ基、オキソ基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に１～３個置換していてもよく、好ましくは、例えば、１または２個置換したも

の等である。とりわけ好ましいG°としては、例えば、結合手等である。

T°として好ましくは、例えば、－ＣＯ－、－ＣＳ－、置換されていてもよいイミノ基、－SO_2－、－ＳＯ－、－ＣＨＯＨ－等であり、より好ましくは、例えば、－ＣＨＯＨ－または－ＣＯ－等である。

J°として好ましくは、例えば、窒素原子または炭素原子等である。

K°として好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよいＣ１～８アルキレン基または置換基を有していてもよいＣ２～８アルケニレン基等であり、より好ましくは、例えば、結合手、主鎖の原子数が１～４個のスペーサー（例えば、置換基を有していてもよいＣ１～４アルキレン基、置換基を有していてもよいＣ２～４アルケニレン等）等であり、特に好ましくは、例えば、結合手、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、エテニレン、プロペニレン等であり、ここでの炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、Ｓ、ＳＯ、SO_2等）または置換されていてもよい窒素原子に置き換わっていてもよく、好ましくは、例えば、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、Ｓ、ＳＯ、SO_2等）等であり、より好ましくは、例えば、酸素原子または硫黄原子等である。K°中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子、置換されていてもよい水酸基、オキソ基等であり、より好ましくは、例えば、メチル、フッ素原子、水酸基、オキソ基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に１～３個置換していてもよく、好ましくは、１または２個置換したものである。とりわけ好ましいK°としては、例えば、トリメチレン基、１，１－ジフルオロトリメチレン基等である。

B°として好ましくは、例えば、置換されていてもよいＣ１～６アルキル基または置換基を有していてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または

三環式複素環等であり、より好ましくは、置換されていてもよいプロピル基、置換基を有していてもよいシクロヘキサン、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インダン、置換基を有していてもよいテトラヒドロナフタレン、置換基を有していてもよいナフタレン、置換基を有していてもよいピロリジン、置換基を有していてもよいピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、置換基を有していてもよいモルホリン、置換基を有していてもよいピリジン、置換基を有していてもよいチアゾール、置換基を有していてもよいイミダゾール、置換基を有していてもよいインドール、置換基を有していてもよいチオフェン環等である。さらに、好ましいB°としては、例えば、置換基を有していてもよいC３～１５の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む３～１５員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC５～６の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される選択される１～５個のヘテロ原子を含む５～６員の単環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、例えば、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チオフェン環等である。ここでの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換されていてもよい水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、オキソ基等であり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子等であり、最も好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子等である。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く、好ましくは、０または１～２個の置換である。

Q°として好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよいC１～８アルキレン基または置換基を有していてもよいC２～８アルケニレン基等

であり、より好ましくは、例えば、結合手、主鎖の原子数が１～４個のスペーサー（例えば、置換基を有していてもよいＣ１～４アルキレン基、置換基を有していてもよいＣ２～４アルケニレン等）等であり、特に好ましくは、例えば、結合手、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等であり、ここでの炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、Ｓ、ＳＯ、SO_2等）または置換されていてもよい窒素原子に置き換わっていてもよく、好ましくは、例えば、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、Ｓ、ＳＯ、SO_2等）等であり、より好ましくは、例えば、酸素原子または硫黄原子等である。Ｑ'中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基であり、より好ましくは、例えば、メチル基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に１～３個置換していてもよく、好ましくは、１個置換したものである。とりわけ好ましいＱ'としては、例えば、メチレン基等である。

環Ｄ'として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、より好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいシクロヘキサン、置換基を有していてもよいピペリジン、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいピラゾール、置換基を有していてもよいピリジン、置換基を有していてもよい１，３，４－オキサジアゾール、置換基を有していてもよいチアゾール、置換基を有していてもよいジヒドロベンゾオキサジン、置換基を有していてもよいインドール環等である。さらに好ましい環Ｄ'は、例えば、置換基を有していてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を

含む３～１５員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、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ピロール、置換基を有していてもよいインドール環等である。ここでの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子等であり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子等であり、最も好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子等である。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く、好ましくは、０または１個の置換である。

L°として好ましくは、例えば、結合手、－CH_2－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－または－ＮＨ－等であり、より好ましくは、結合手、－Ｏ－、－Ｓ－である。

環E°として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、より好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピペリジン、置換基を有していてもよいイソオキサゾール、置換基を有していてもよいピラゾール、置換基を有していてもよいピリジン、置換基を有していてもよいチアゾール、置換基を有していてもよいイミダゾール、置換基を有していてもよいチオフェン、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいピロリジン環等である。さらに好ましい環E°は、例えば、置換基を有していてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む３～１５員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有し

ていてもよいＣ５～６の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から任意に選択される１～５個のヘテロ原子を含む５～６員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン環等である。ここでの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子等であり、より好ましくは、例えば、メチル基、塩素原子、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基等である。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く、好ましくは、０または１個の置換である。

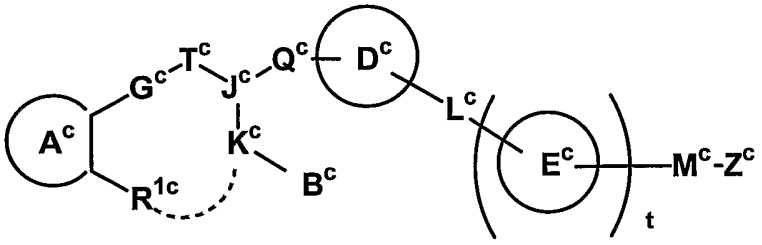
ｔとして好ましくは、０または１である。

M^cとして好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよいＣ１～８アルキレン基または置換基を有していてもよいＣ２～８アルケニレン基等であり、より好ましくは、例えば、結合手、主鎖の原子数が１～４個のスペーサー（例えば、置換基を有していてもよいＣ１～４アルキレン基、置換基を有していてもよいＣ２～４アルケニレン等）等であり、特に好ましくは、例えば、結合手、メチレン、エチレン、トリメチレン等であり、M^c中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基であり、より好ましくは、例えば、メチル基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に１～３個置換していてもよく、好ましくは、１～２個置換したものである。とりわけ好ましいM^cとしては、例えば、結合手またはメチレン基等である。

Z^cとして好ましくは、例えば、－ＣＯＯR^{5c}またはテトラゾール基等である。

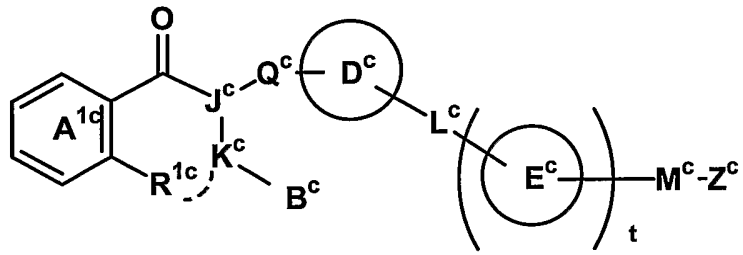
R^{5c}として好ましくは、例えば、水素原子またはＣ１～８アルキル基等であり、より好ましくは、例えば、水素原子またはＣ１～４アルキル基等であり、特に好ましくは、例えば、水素原子、メチルまたはエチル基等である。

K^cによって表わされるR^cの環状基の置換基と一緒になって形成する環としては、環状基であり、好ましくは、例えば、一般式（III－J）



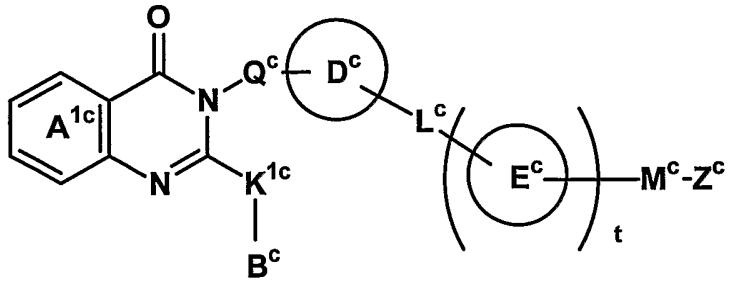
(III-J)

（式中、環A^cはR^c基中の置換基を有していてもよい環状基を表わし、R^{1c}はR^c基中の環状基の置換基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物等であり、より好ましくは、例えば、一般式（III－J－1）



(III-J-1)

（式中、環A^{1c}は環A^cと同じ意味を表わす。ただし、置換基を有していてもよいベンゼン環を表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物等であり、特に好ましくは、例えば、一般式（III－J－1－1）

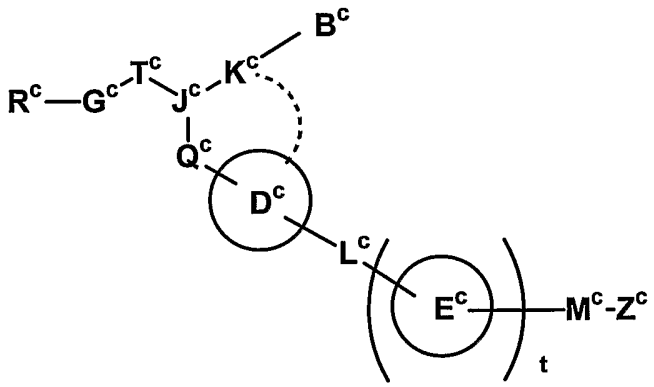


(III-J-1-1)

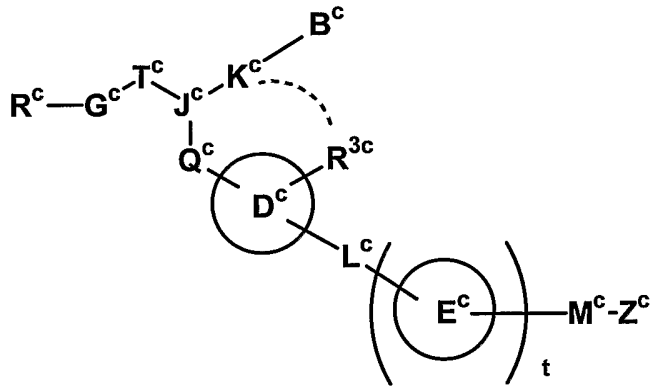
（K^{1c}は、K^cと同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数１～７個のスペーサーを表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物等である。

K°によって表わされる環D°または環D°の置換基と一緒になって形成する環としては、環状基であり、好ましくは、例えば、一般式（III－K）または（III－N）



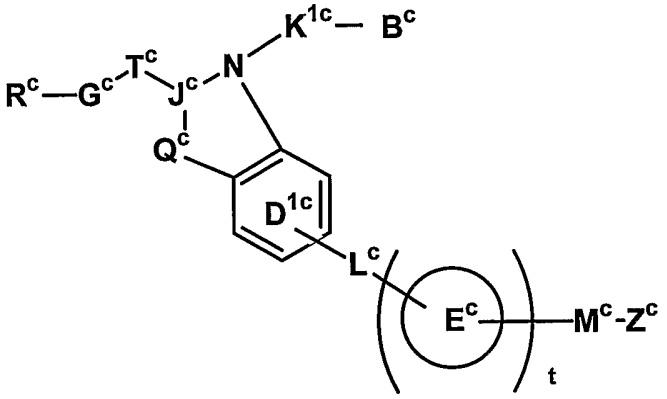
(III-K)



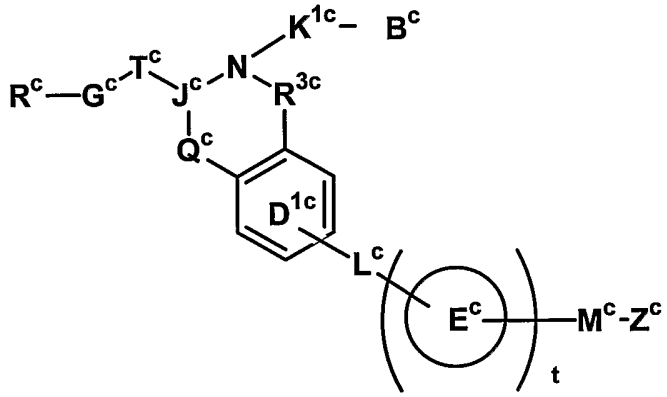
(III-N)

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

から選択される化合物等であり、より好ましくは、一般式（III-K-1）または一般式（III-N-1）



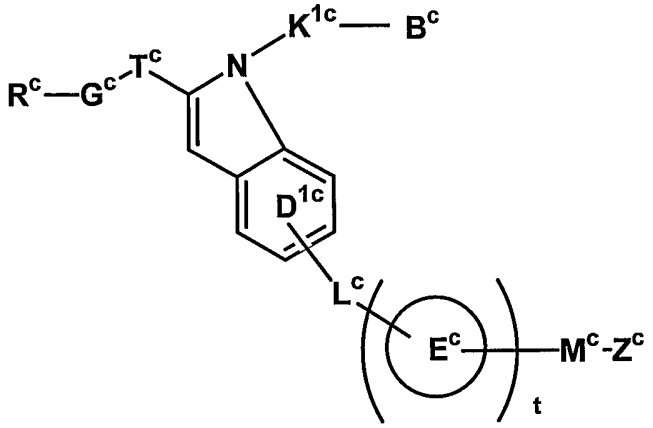
(III-K-1)



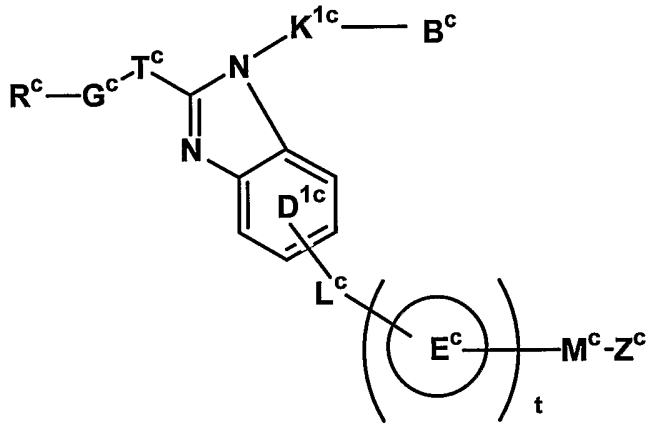
(III-N-1)

（式中、環D^{1c}は、環D^{c}と同じ意味を表わす。ただし、置換基を有していてもよいベンゼン環を表わすものとし、R^{3c}は、環D^{c}の置換基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

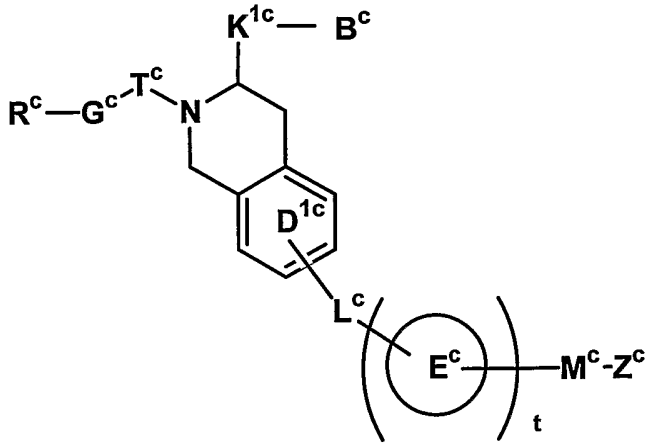
から選択される化合物等であり、特に好ましくは、例えば、以下一般式（III-K-1-1）、一般式（III-K-1-2）または一般式（III-N-1-1）



(III-K-1-1)



(III-K-1-2)



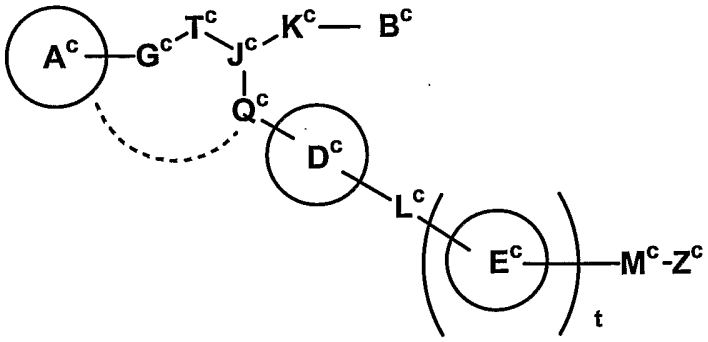
(III-N-1-1)

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

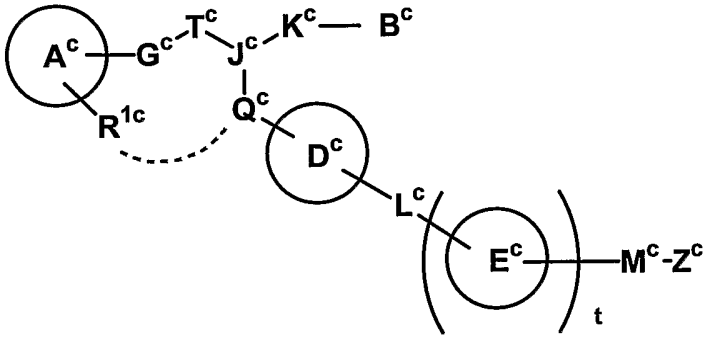
から選択される化合物等である。

Q^{c}によって表わされるR^{c}の環状基またはR^{c}の環状基の置換基と一緒に

なって形成する環としては、環状基であり、好ましくは、例えば、一般式（III－L）または一般式（III－O）



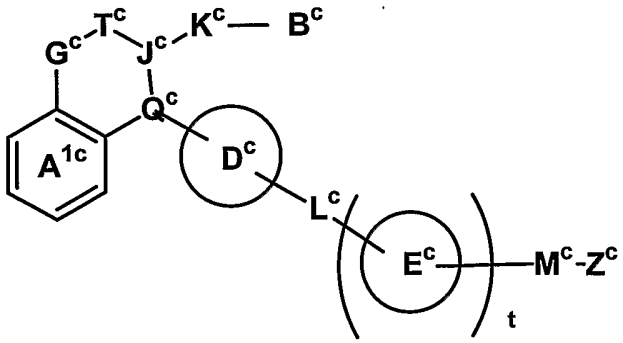
(III-L)



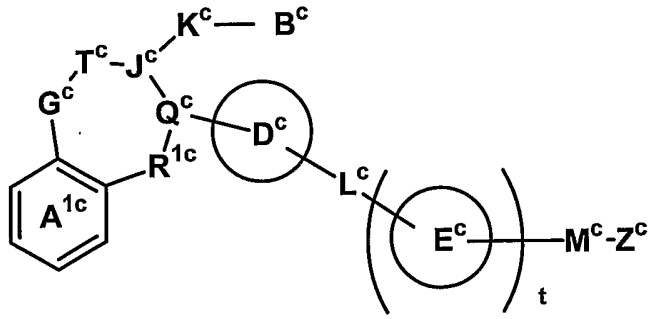
(III-O)

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

から選択される化合物等であり、より好ましくは、一般式（III-L-1）または一般式（III-O-1）



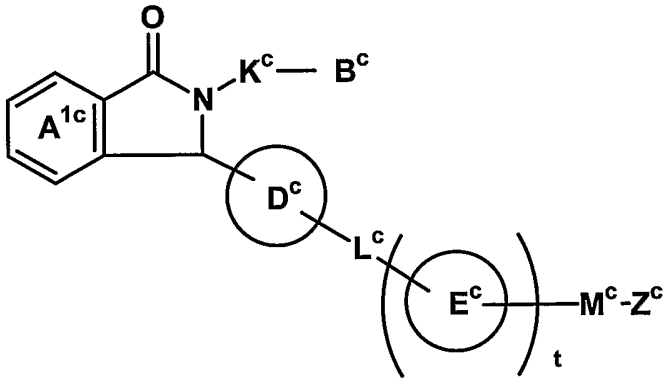
(III-L-1)



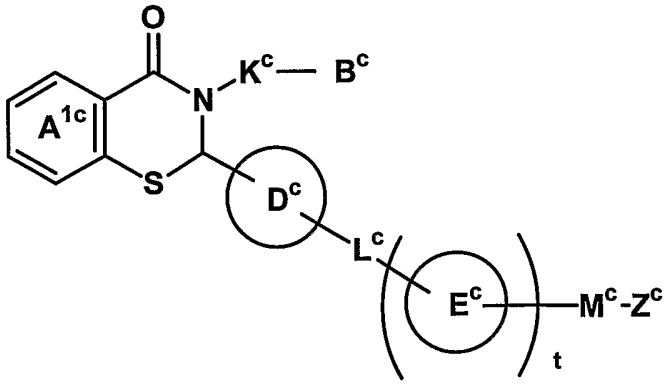
(III-O-1)

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

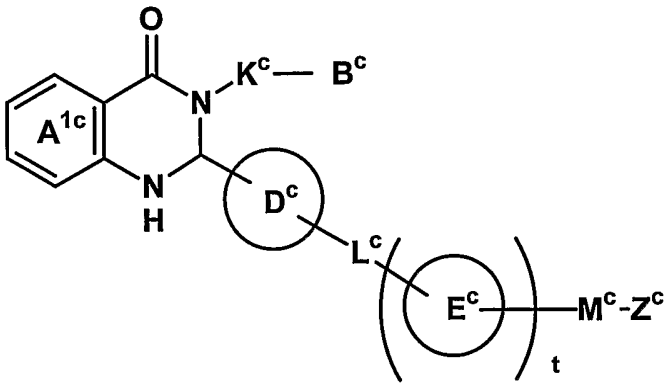
から選択される化合物等であり、特に好ましくは、例えば、以下一般式（III-L-1-1）、一般式（III-O-1-1）、一般式（III-O-1-2）、一般式（III-O-1-3）、一般式（III-O-1-4）または一般式（III-O-1-5）



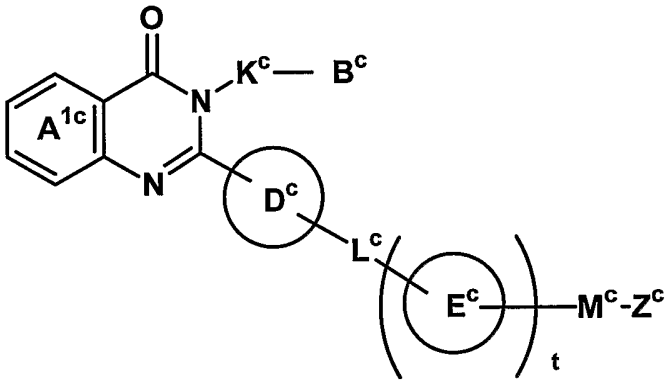
(III-L-1-1)



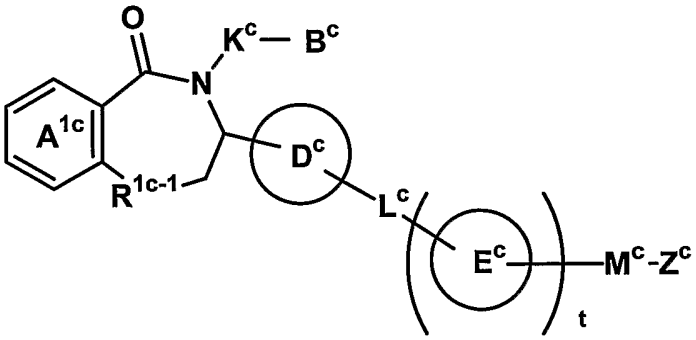
(III-O-1-1)



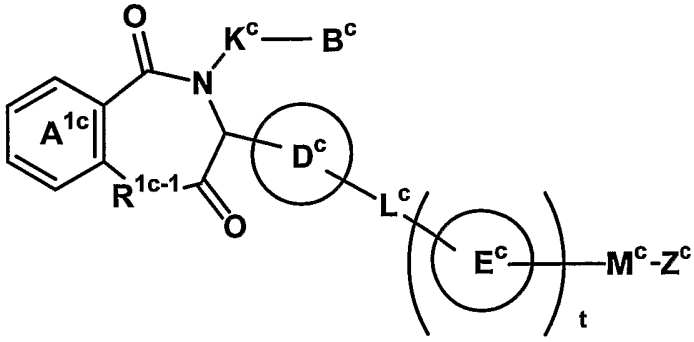
(III-O-1-2)



(III-O-1-3)



(III-O-1-4)

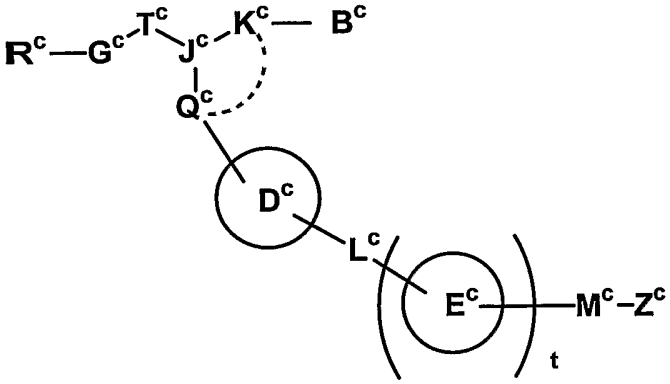


(III-O-1-5)

（式中、R^{1c-1}は、－CH_2－、－O－、－S－、－NH－を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

から選択される化合物等である。

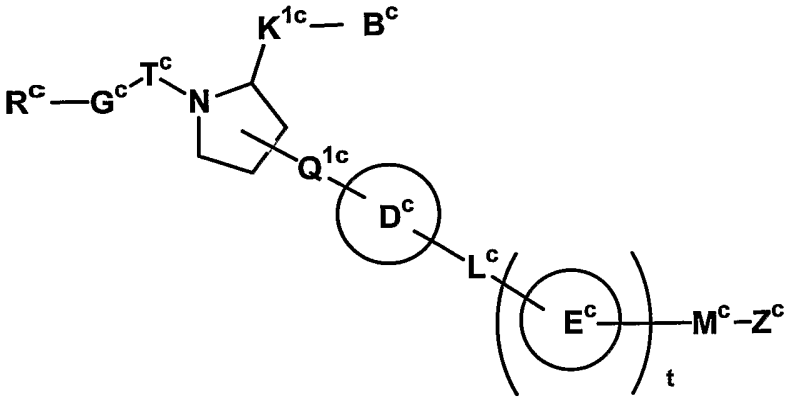
Ｑｃによって表わされるＫｃと一緒になって形成する環としては、環状基であり、好ましくは、例えば、一般式（III－M）



(III-M)

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

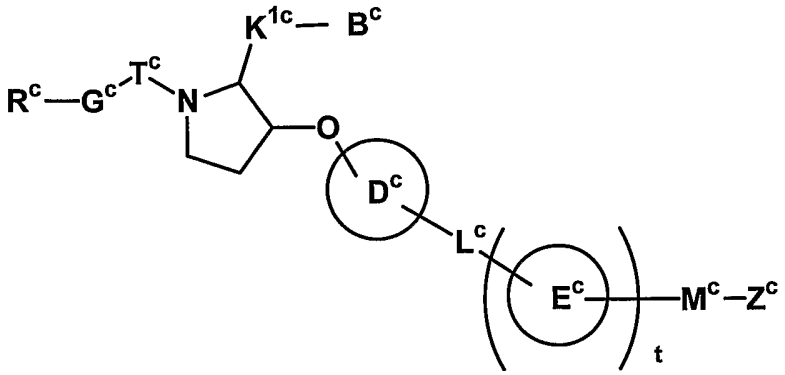
で示される化合物等であり、より好ましくは、例えば、一般式（III-M－１）



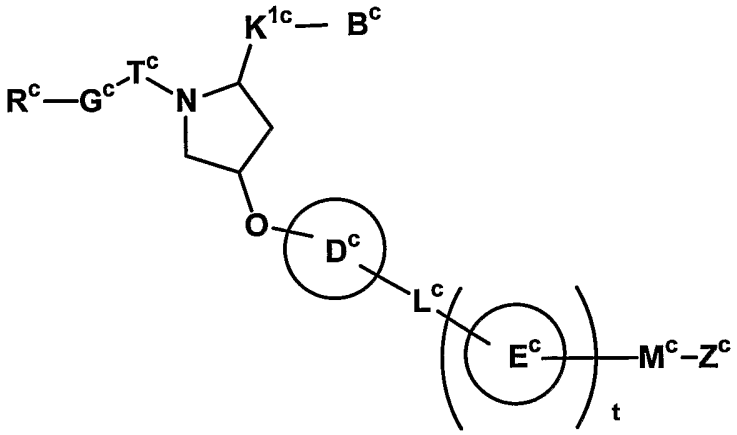
(III-M-1)

（Q^{1c}は、Q^cと同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数１～７個のスペーサーを表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

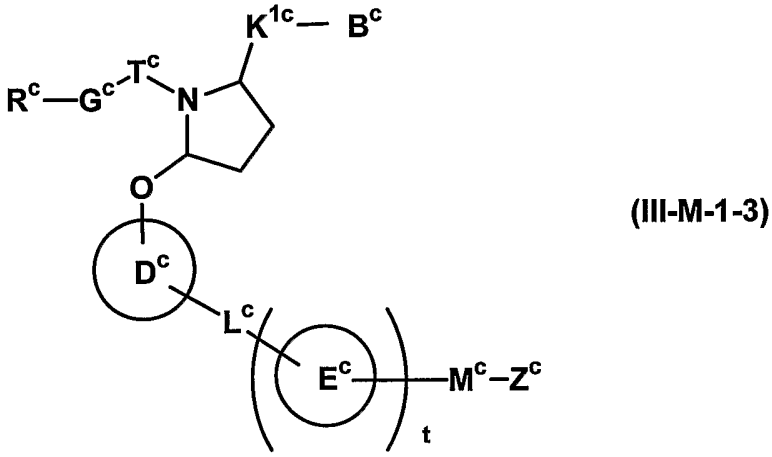
で示される化合物等であり、特に好ましくは、一般式（III-M－１－１）、一般式（III-M－１－２）または一般式（III-M－１－３）



(III-M-1-1)



(III-M-1-2)



(III-M-1-3)

(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

から選択される化合物等である。

本発明で使用するＥＤＧ－２アンタゴニストとしては、ＥＤＧ－２に作用

し、ＥＤＧ－２を不活性化するものであれば何でも構わない。例えば、一般式（Ｉ）、(II) および (III) で示される化合物が好適に用いられる。

一般式（Ｉ）、(II) および (III) で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は薬理学的に許容され、水溶性のものが好ましい。

本発明化合物の塩としては、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。

本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。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）等の溶媒和物が挙げられる。

一般式（Ｉ）または (III) で示される化合物中、好ましい化合物としては以下のものが挙げられる。

(1) ３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フ

エニル）フェニル）カルボニル）－N－（２－（２－メトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(2) ３－（N－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（２－（２，４－ジクロロフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(3) ３－（N－（（２－（２－（（（１R）－１－（４－メチルフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（２－（２，４－ジクロロフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(4) ３－（N－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（２－（４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(5) ３－（N－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（２－（４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(6) ３－（N－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（２－（２－メチルフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(7) ３－（N－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(8) ３－（N－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(9) ３－（N－（（２－（２－（（４－メトキシベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(10) 3－（N－（（2－（2－（（4－メチルベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（2，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(11) 3－（N－（（2－（2－（（N－（1－メチルエチル）－N－ベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（2，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(12) 3－（N－（（2－（2－（（4－（tert-ブチル）ベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（2，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(13) 3－（N－（（2－（2－（（3－フルオロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（2，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(14) 3－（N－（（2－（2－（（2－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（2，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(15) 3－（N－（（2－（2－（（4－フルオロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（2，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(16) 3－（N－（（2－（2－（（3－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（2，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(17) 3－（N－（（2－（2－（（（1R）－1－（4－メチルフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（2，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(18) 3－（N－（（2－（2－（（1－（4－フルオロフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（2，5

－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(19) 3－（N－（（2－（2－（（ピリジン－3－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3－エトキシ－4－メトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(20) 3－（N－（（2－（2－（（ピリジン－3－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3－メトキシ－4－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(21) 3－（N－（（2－（2－（（4－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3－メトキシ－4－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(22) 3－（N－（（2－（2－（（4－メトキシベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3－メトキシ－4－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(23) 3－（N－（（2－（2－（（4－メチルベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3－メトキシ－4－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(24) 3－（N－（（2－（2－（（4－フルオロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3－メトキシ－4－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(25) 3－（N－（（2－（2－（（（1R）－1－（4－メチルフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3－メトキシ－4－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(26) 3－（N－（（2－（2－（（1－（4－フルオロフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3－メトキシ－4－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(27) 3－（N－（（2－（2－（（ピリジン－3－イルメチルアミノ）カルボ

ニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(28) 3－（N－（（2－（2－（（4－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(29) 3－（N－（（2－（2－（（（1R）－1－（4－メチルフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3，5－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(30) 3－（N－（（2－（2－（（4－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（2－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(31) 3－（N－（（2－（2－（（4－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（3－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(32) 3－（N－（（2－（2－（（（1S）－1－フェニル－2－ヒドロキシエチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（ベンジル）アミノ）プロパン酸、

(33) 3－（N－（（2－（2－（（4－メチルベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－N－（2－（4－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸、

(34) 3－｛[（2'－｛[（3－クロロベンジル）アミノ]カルボニル｝－2－ビフェニリル）カルボニル]［2－（4－エトキシ－3－メトキシフェニル）エチル]アミノ｝プロパン酸、

(35) N－［2－（4－エトキシフェニル）エチル］－N－［（2'－｛[（ピリジン－3－イルメチル）アミノ］カルボニル｝ビフェニル－2－イル）カルボニル］－β－アラニン、

(36) 2－（3，5－ジメチル－4－{[(3－フェニルプロピル)（2－プロピルペンタノイル）アミノ］メチル}－1H－ピラゾール－1－イル）安息香酸・塩酸塩、

(37) （4'－{[(3－フェニルプロピル)（3，4，5－トリメトキシベンゾイル）アミノ］メチル}－2－ビフェニリル）酢酸、

(38) 2－（4－{[(3，5－ジメトキシベンゾイル)（3－フェニルプロピル）アミノ］メチル}フェノキシ）安息香酸、

(39) 4'－{[(3－フェニルプロピル)（3，4，5－トリメトキシベンゾイル）アミノ］メチル}－2－ビフェニルカルボン酸、

(40) 4'－({(2，5－ジクロロベンゾイル)［3－（4－メトキシフェニル）プロピル］アミノ}メチル）－2－ビフェニルカルボン酸、

(41) 4'－{[(3，5－ジメトキシベンジル)（3－フェニルプロパノイル）アミノ］メチル}－2－ビフェニルカルボン酸、

(42) 4'－{[(3，5－ジクロロベンジル)（3－フェニルプロパノイル）アミノ］メチル}－2－ビフェニルカルボン酸、

(43) 4'－{[(3，5－ジメトキシベンジル)（3－フェニルプロピル）アミノ］カルボニル}－2－ビフェニルカルボン酸、

(44) 4'－{[(2，5－ジクロロベンジル)（3－フェニルプロピル）アミノ］カルボニル}－2－ビフェニルカルボン酸、

(45) （4－{[(3，5－ジメトキシ－4－メチルベンゾイル)（3－フェニルプロピル）アミノ］メチル}フェニル）酢酸、

(46) 2－（4－{[(3，5－ジメトキシ－4－メチルベンゾイル)（3－フェニルプロピル）アミノ］メチル}フェノキシ）－4－メチル安息香酸、

(47) 2－［2－（3，5－ジメトキシベンゾイル）－1－（2－フェニルエチル）－1H－ベンズイミダゾール－6－イル］安息香酸、

(48) 2－{[2－（3，5－ジメトキシベンゾイル）－1－（2－フェニルエ

チル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル］オキシ｝安息香酸、

前記(1)～(48)の化合物のプロドラッグ、またはそれらの塩。

一般式（II）で示される化合物に関しては、WO01/60819 号明細書に詳細に記載されている。一般式（II）で示される化合物中、好ましい化合物としてはWO01/60819 号明細書の実施例に記載されている化合物が挙げられる。

中でも特に実施例１１５に記載の、メチル　３－（｛４－［４－（｛［１－（２－クロロフェニル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）－３－メチル－５－イソキサゾリル］ベンジル｝スルファニル）プロパノエートが好ましい。

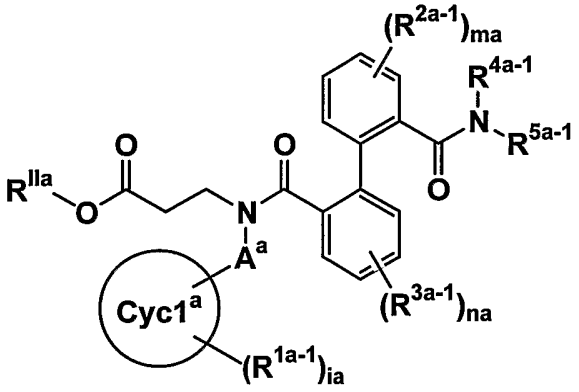
本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（Ｅ、Ｚ、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体（Ｒ、Ｓ体、α、β配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体（Ｄ、Ｌ、ｄ、ｌ体)、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

ＥＤＧ－２を介するＬＰＡの作用により、気道平滑筋細胞、メサンギウム細胞、脂肪細胞、前立腺ストローマ細胞、冠動脈平滑筋細胞、滑膜細胞、樹状細胞等の増殖が亢進され、その結果、種々の慢性疾患が引き起こされる。具体的には、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患（例えば、動脈硬化、心不全、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、大動脈瘤、腎梗塞等)、リウマチ、アトピー性皮膚炎等が引き起こされる。よって、ＥＤＧ－２アンタゴニストは慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行によって起こる疾患（例えば、動脈硬化、心不全、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、大動脈瘤、腎梗塞

等)、リウマチおよびアトピー性皮膚炎等の慢性疾患の治療および／または予防に有用である。従って、ＥＤＧ－２アンタゴニスト作用を有する一般式（Ｉ）、（II）および（III）で示される化合物は慢性疾患、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行によって起こる疾患（例えば、動脈硬化、心不全、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、大動脈瘤、腎梗塞等)、リウマチおよびアトピー性皮膚炎等の治療および／または予防に有用である。

一般式（Ｉ）で示される化合物およびそのプロドラッグは、以下の方法により製造することができる。

一般式（Ｉ）で示される化合物は、一般式（Ｉ－１）



(I-1)

(式中、R^{IIa}はカルボキシル基の保護基を表わし、R^{1a-1}、R^{2a-1}、R^{3a-1}、R^{4a-1}、およびR^{5a-1}は、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、およびR^{5a}と同じ意味を表わすが、R^{1a-1}、R^{2a-1}、R^{3a-1}、R^{4a-1}、およびR^{5a-1}によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物をカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、アリル基、ｔ－ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル（Ｂｎ）基、フェナシル

基、ｐ－メトキシベンジル基、トリチル基、２－クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

カルボキシル基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

（１）アルカリ加水分解による脱保護反応、

（２）酸性条件下における脱保護反応、

（３）加水素分解による脱保護反応、

（４）金属を用いる脱保護反応、

（５）金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

（１）アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、０～４０℃の温度で行なわれる。

（２）酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ｐ－トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、０～１００℃の温度で行なわれる。

（３）加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの２以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム－炭素、パラジウム黒、

水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、０～２００℃の温度で行なわれる。

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

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

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

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

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル（ＭＯＭ）基、１－エトキシエチル（ＥＥ）基、メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）基、２－テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）基、トリメチルシリル

（ＴＭＳ）基、トリエチルシリル（ＴＥＳ）基、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）基、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）基、アセチル（Ａｃ）基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル（Ｂｎ）基、ｐ－メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）基、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル（Ｔｒｏｃ）基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）基、１－メチル－１－（４－ビフェニル）エトキシカルボニル（Ｂｐｏｃ）基、トリフルオロアセチル基、９－フルオレニルメトキシカルボニル基（Ｆｍｏｃ）、ベンジル（Ｂｎ）基、ｐ－メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）基、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭ）基等が挙げられる。

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

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

水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

（１）アルカリ加水分解による脱保護反応、

（２）酸性条件下における脱保護反応、

（３）加水素分解による脱保護反応、

（４）シリル基の脱保護反応、

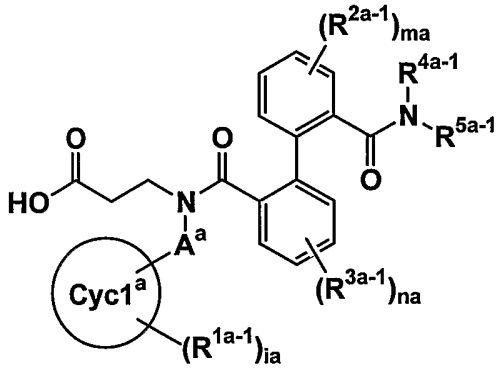
（５）金属を用いる脱保護反応、

（６）金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

（１）～（３）、（５）および（６）の方法は前記した方法と同様に行なわれる。

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

一般式（Ｉ）で示される化合物のプロドラッグである一般式（IA）で示される化合物は、一般式（IA－１）



(IA-1)

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、

一般式（IV）

$$R^{42a-1}—OH \quad (IV)$$

（式中、R^{42a-1}は、R^{42a}と同じ意味を表わすが、R^{42a-1}によって表わされる基に含まれる水酸基、またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物をエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

エステル化反応は公知であり、例えば、

（１）酸ハライドを用いる方法、

（２）混合酸無水物を用いる方法、

（３）縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

（１）酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と－２０℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、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、アルコールと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、０～４０℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと０～４０℃で反応させることにより行なうこともできる。

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

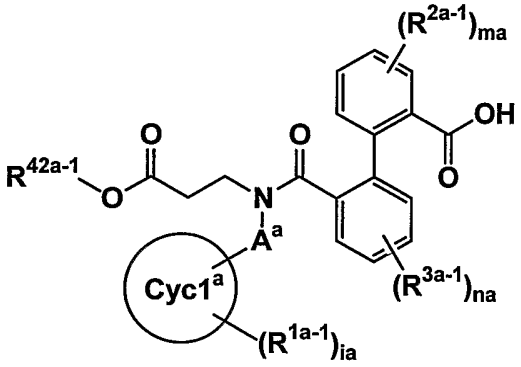
（３）縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、ト

リエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－エチル－３－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］カルボジイミド（ＥＤＣ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、２－クロロ－１－メチルピリジニウムヨウ素、１－プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、ＰＰＡ）等）を用い、１－ヒドロキシベンズトリアゾール（ＨＯＢｔ）を用いるか用いないで、０～４０℃で反応させることにより行なわれる。

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

水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

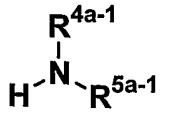
一般式（IA）で示される化合物は、一般式（IC－１）



(IC-1)

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、

一般式（Ｖ）



(V)

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物をアミ

ド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

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。

これらの方法を具体的に説明すると、

（1）酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と－２０℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、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、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、０～４０℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと０～４０℃で反応させることにより行なうこともできる。

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

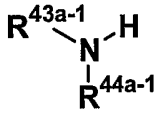
０℃で反応させることにより行なわれる。

（３）縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－エチル－３－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］カルボジイミド（ＥＤＣ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、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（ＰＰＡ）等）を用い、１－ヒドロキシベンズトリアゾール（ＨＯＢｔ）を用いるか用いないで、０～４０℃で反応させることにより行なわれる。

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

水酸基またはアミノ基の保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式（Ｉ）で示される化合物のプロドラッグである一般式（IB）で示される化合物は、一般式（IA－１）で示される化合物と、一般式（VI）



(VI)

（式中、R^{43a-1}およびR^{44a-1}は、R^{43a}およびR^{44a}と同じ意味を表わすが、R^{43a-1}およびR^{44a-1}によって表わされる基に含まれる水酸基、またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式（Ｉ）で示される化合物のプロドラッグである一般式（IC）で示される化合物は、一般式（IA－１）で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この還元反応は公知であり、例えば、（１）カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等）の存在下または非存在下、酸ハライド（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）、酸無水物（無水酢酸等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、－２０～６０℃で反応させ、得られた化合物を溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、水等）中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム、水素化ホウ素カルシウム等）と０～６０℃で反応させることにより行なわれるか、（２）カルボン酸を有機溶媒（テトラヒドロフラン、トルエン等）中、還元剤（ジボラン、ボラン・ピリジン錯体、ボラン・メチルスルフィド錯体、水素化ジイソブチルアルミニウム等）と－８０～０℃で反応させることにより行なわれる。

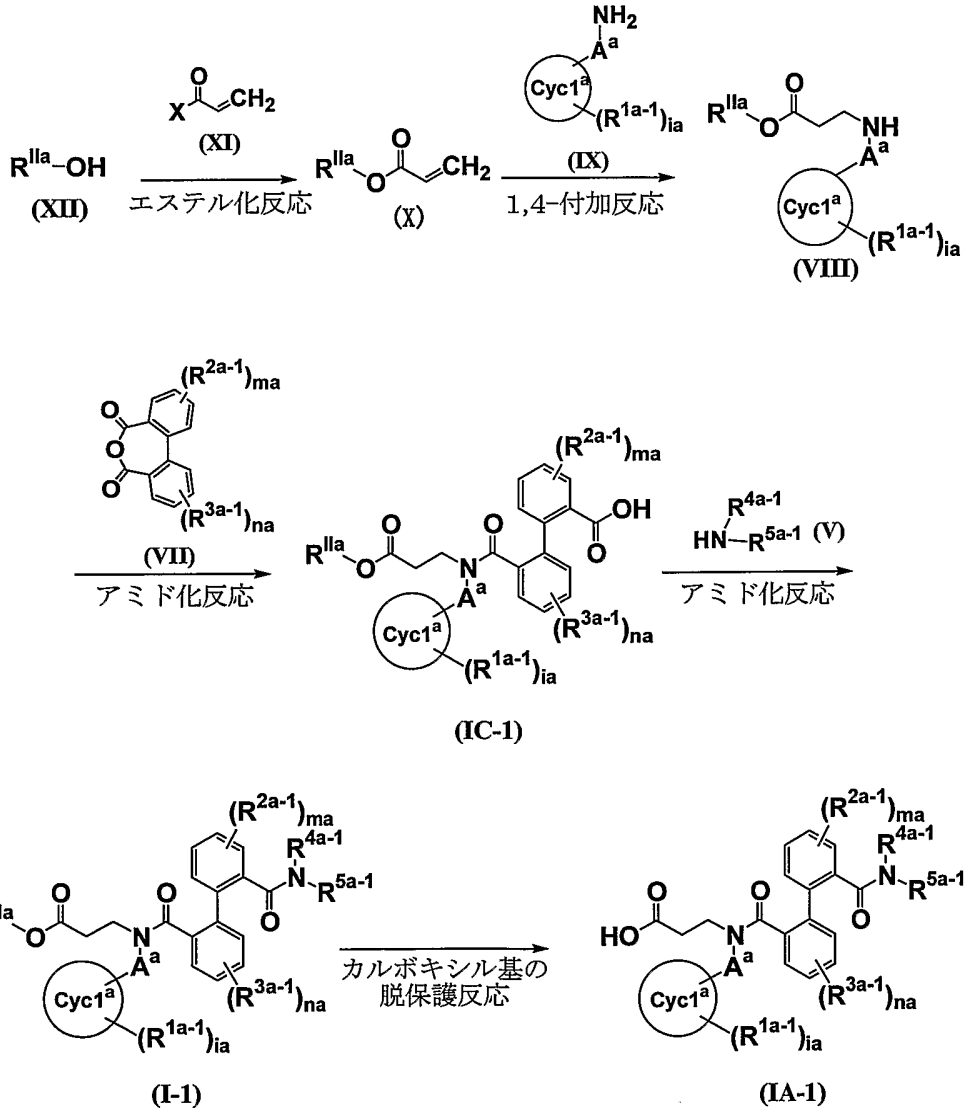
水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式（Ｉ－１）、（IA－１）および（IC－１）で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。例えば、以下の反応工程式１で示される方法により製造することができる。

反応工程式中、Ｘは脱離基（脱離基とは、ハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等を意味する。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を

表わす。

反応工程式１

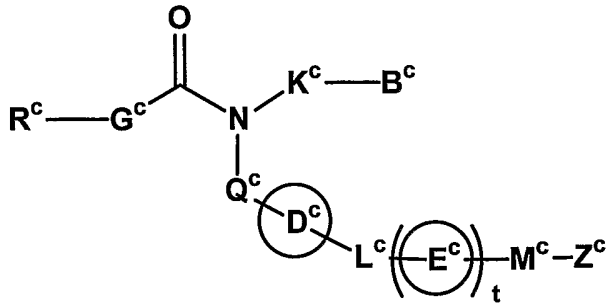


反応工程式１中、出発原料または試薬として用いる化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

一般式（III）で示される化合物は、自体公知の方法、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示す方法によって製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いても

よい。このような塩としては、前記した一般式（III）の塩として記載したものが用いられる。

一般式（III）で示される化合物のうち、T^{c}がカルボニル基、J^{c}が窒素原子を表わす化合物、すなわち、一般式（III－１）

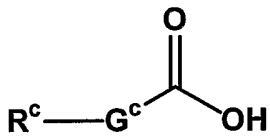


(III-1)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

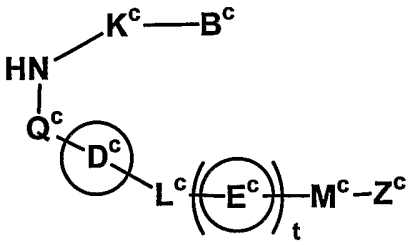
一般式（III－１）で示される化合物は、一般式（２）



(2)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式（３）



(3)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

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。

これらの方法を具体的に説明すると、

（1）酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロリド、チオニルクロリド、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン等）と－２０℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－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）の存在下または非存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、－２０～４０℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、アルカリ水溶液（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－２０～４０℃で反応させることにより行なうこともできる。

（2）混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、

－２０～４０℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、アミンと－２０～４０℃で反応させることにより行なわれる。

（３）縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－エチル－３－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］カルボジイミド（ＥＤＣ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、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）、ポリマーサポートカルボジイミド等）を用い、１－ヒドロキシベンズトリアゾール（ＨＯＢｔ）を用いるか用いないで、０～４０℃で反応させることにより行なわれる。

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

上記以外にも、例えば、「Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John, Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法によってもアミド化反応を行なうことができる。

一般式（III－１）中の少なくとも１つの基が、カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物は、各基が保護基によって保護された化合物を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、アリル

基、ｔ－ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル（Ｂｎ）基、フェナシル基等が挙げられる。

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

アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）基、１－メチル－１－（４－ビフェニル）エトキシカルボニル（Ｂｐｏｃ）基、トリフルオロアセチル基、９－フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル（Ｂｎ）基、ｐ－メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）基、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭ）基等が挙げられる。

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

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

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

（１）アルカリ加水分解、

（２）酸性条件下における脱保護反応、

（３）加水素分解による脱保護反応、

（４）シリル基の脱保護反応、

（５）金属を用いた脱保護反応、

（６）有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

（１）アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、０～４０℃の温度で行なわれる。

（２）酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、１，４－ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、０～１００℃の温度で行なわれる。

（３）加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの２以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム－炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の

存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、０～２００℃の温度で行なわれる。

（４）シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和し得る有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、０～４０℃の温度で行なわれる。

（５）金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、ｐH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、０～４０℃の温度で行なわれる。

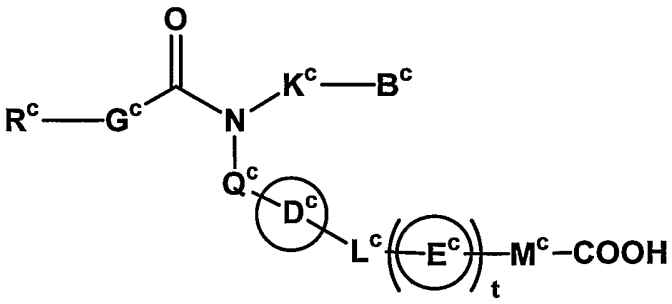
（６）金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、１，４－ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、２－エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（２－エチルヘキサン酸ナトリウム、２－エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（Ｉ）等）を用いて、０～４０℃の温度で行なわれる。

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

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

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

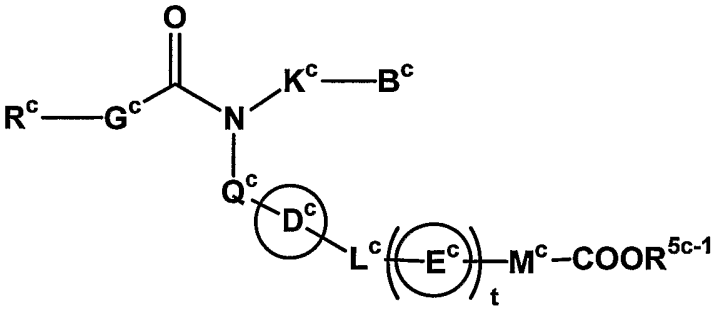
一般式（III－１）で示される化合物のうち、Ｚ^{c}が－ＣＯＯＲ^{5c}を表わし、かつＲ^{5c}が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式（III-１-２）



(III-1-2)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、Ｚ^{c}が－ＣＯＯＲ^{5c}を表わし、Ｒ^{5c}が水素原子を表わさない化合物、すなわち、一般式（III-１-１）



(III-1-1)

[式中、Ｒ$^{5c-1}$はＲ^{5c}と同じ意味を表わす。ただし、水素原子は表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示された化合物をカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じてその他の保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、アリル基、ｔ－ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル（Ｂｎ）基、フェナシル

基、ｐ－メトキシベンジル基、トリチル基、２－クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

カルボキシル基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

（１）アルカリ加水分解、

（２）酸性条件下における脱保護反応、

（３）加水素分解による脱保護反応、

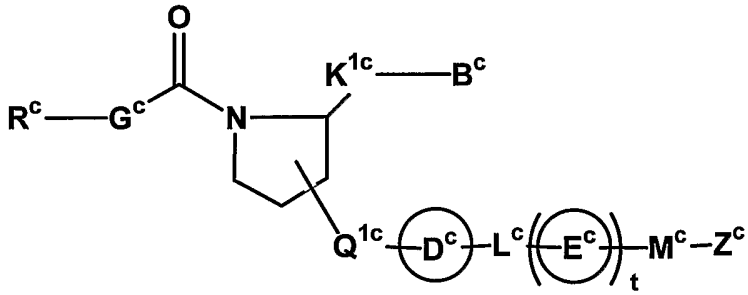
（４）金属を用いた脱保護反応、

（５）有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらは、前記した方法により行なわれる。

これら保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

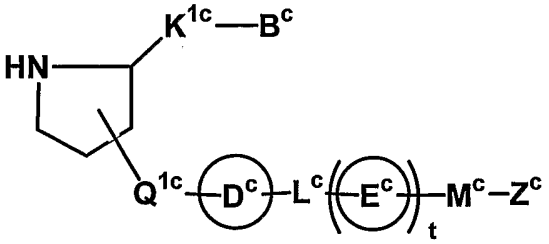
一般式（III）で示される化合物のうち、Ｔ^{c}がカルボニル基、Ｊ^{c}が窒素原子を表わし、Ｑ^{c}の一部がＫ^{c}と一緒になって五員環を形成する化合物、すなわち、一般式（III－２）



(III-2)

[式中、K^{1c}は、Ｋ^{c}と同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数１～７個のスペーサーを表わすものとし、Q^{1c}は、Ｑ^{c}と同じ意味を表わす。ただし、主鎖の原子数１～７個のスペーサーを表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、前記一般式（２）で示される化合物と一般式（４）



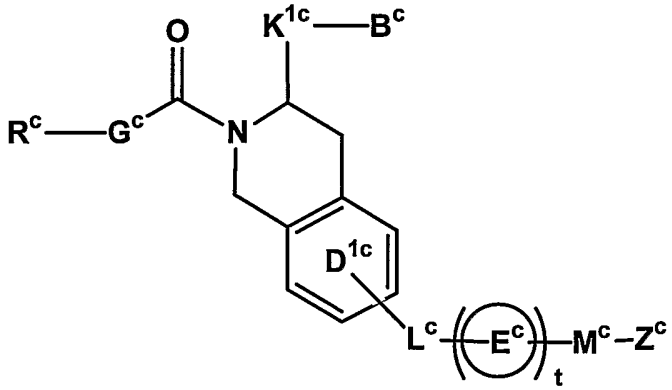
(4)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応および保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

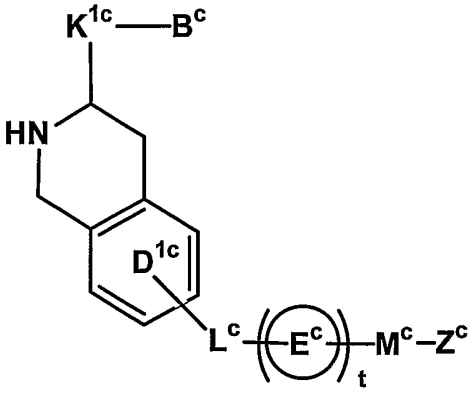
一般式（III）で示される化合物のうち、Ｔ^{c}がカルボニル基、Ｊ^{c}が窒素原子、Ｑ^{c}がメチレン基を表わし、かつ、Ｋ^{c}の一部が環Ｄ^{c}の置換基と一緒になってテトラヒドロイソキノリン環を形成する化合物、すなわち、一般式（III－３）



(III-3)

[式中、環Ｄ^{1c}は環Ｄ^{c}と同じ意味を表わす。ただし、置換基を有していてもよいベンゼン環を表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、前記一般式（２）で示される化合物と一般式（５）



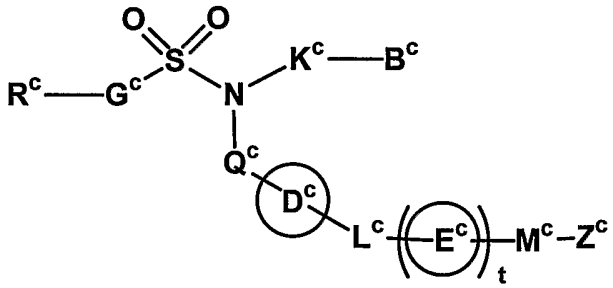
(5)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応および保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

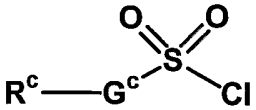
一般式（III）で示される化合物のうち、T°がスルホニル基、J°が窒素原子を表わす化合物、すなわち、一般式（III－４）



(III-4)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、一般式（６）



(6)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

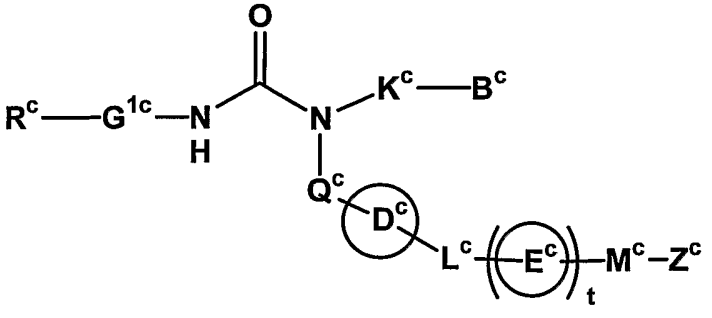
で示される化合物と前記一般式（３）で示される化合物をスルホンアミド化

反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホニルクロリドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－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）の存在下または非存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、０～４０℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、スルホニルクロリドを有機溶媒（１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、アルカリ水溶液（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０～４０℃で反応させることにより行なうこともできる。さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。また上記以外にも、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用いることによってもスルホンアミド化を行なうことができる。

保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式（III）で示される化合物のうち、G^{c}が窒素原子、T^{c}がカルボニル基、J^{c}が窒素原子を表わす化合物、すなわち、一般式（III－５）



(III-5)

［式中、G^{1c}はG^cと同じ意味を表わす。ただし、結合手または主鎖の原子数１～７個のスペーサーを表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。］

で示される化合物は、一般式（７）

$$R^c——G^{1c}—NCO \qquad (7)$$

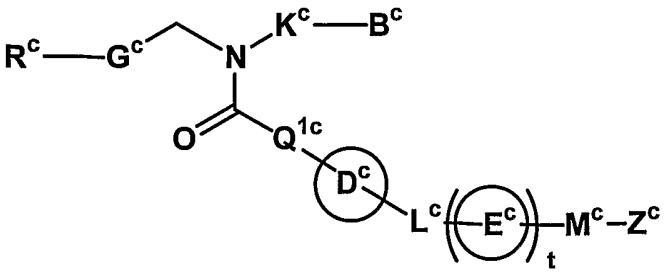
［式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。］

で示される化合物と前記一般式（３）で示される化合物をウレア形成反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

ウレア形成反応は公知であり、例えば、イソシアナート誘導体を塩基（ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－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）の存在下または非存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、０～１３０℃の温度で反応させることにより行なわれる。さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

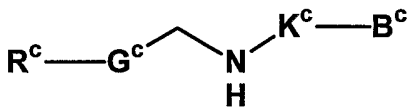
一般式（III）で示される化合物のうち、T^cがメチレン基、J^cが窒素原子、Q^cがカルボニルを含む基を表わす化合物（ただし、そのカルボニル基はJ^cと結合するものとする）、すなわち、一般式（III－６）



(III-6)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

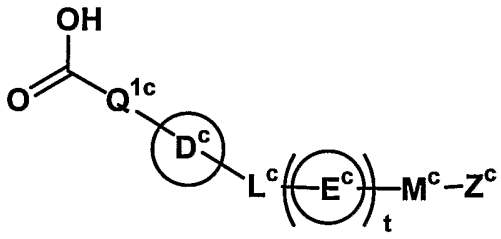
で示される化合物は、一般式（８）



(8)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式（９）



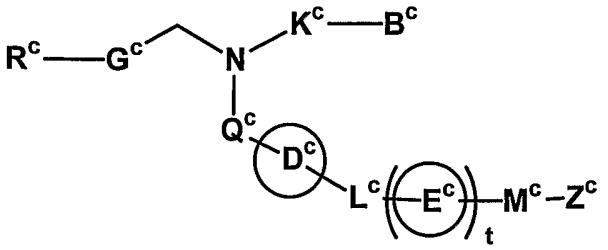
(9)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応および保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

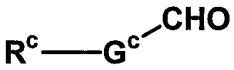
一般式（III）で示される化合物のうち、Ｔ°がメチレン基、Ｊ°が窒素原子を表わす化合物、すなわち、一般式（III－７）



(III-7)

［式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。］

で示される化合物は、一般式（１０）



(10)

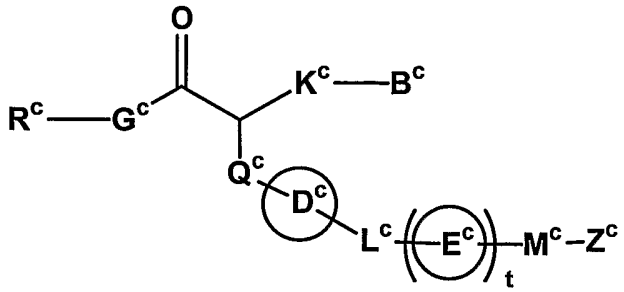
［式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。］

と前記一般式（３）で示される化合物を、還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、有機酸（酢酸など）存在下または非存在下あるいは、塩基（トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウムなど）存在下または非存在下、還元剤（トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等）を用いて、０～１００℃の温度で反応させることにより行なわれる。さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

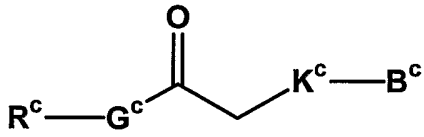
一般式（III）で示される化合物のうち、Ｔ°がカルボニル基、Ｊ°が炭素原子を表わす化合物、すなわち、一般式（III－８）



(III-8)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

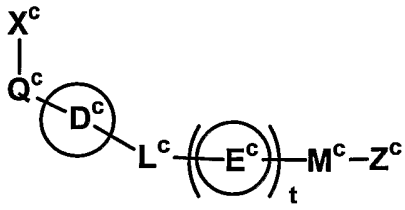
で示される化合物は、一般式（１１）



(11)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式（１２）



(12)

[式中、Ｘ^{c}は脱離基（脱離基とは、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基（ＯＭｓ基）、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基（ＯＴｓ基）、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基（ＯＴｆ基）等を意味する。）を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

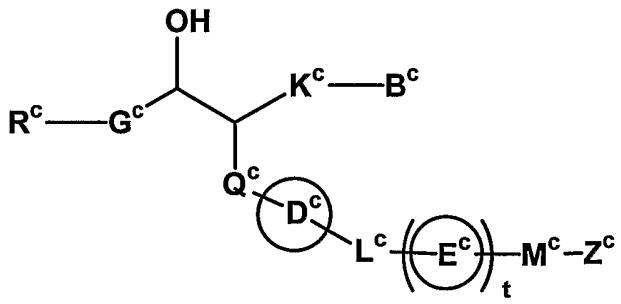
で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、塩基（リチウム

ジイソプロピルアミン（必要に応じてアミン（N，N，N'，N''，N''ーペンタメチルジエチレントリアミン、N，N，N'，N'ーテトラメチルエチレンジアミン等）存在下で行なわれる。）炭酸カリウム、炭酸セシウム等）存在下、－７８～４０℃で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式（III）で示される化合物のうち、Ｔ^{c}が－ＣＨＯＨ－、Ｊ^{c}が炭素原子を表わす化合物、すなわち、一般式（III-８-３）



(III-8-3)

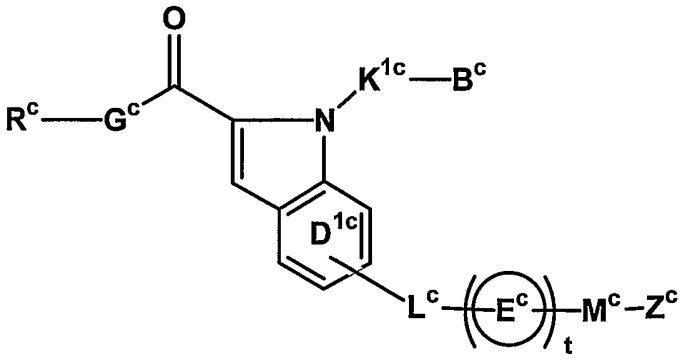
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、前記した一般式（III－８）で示された化合物のカルボニル基を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

カルボニル基の還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、あるいはそれらの混合溶媒等）中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等）を用いて、０～１００℃の温度で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

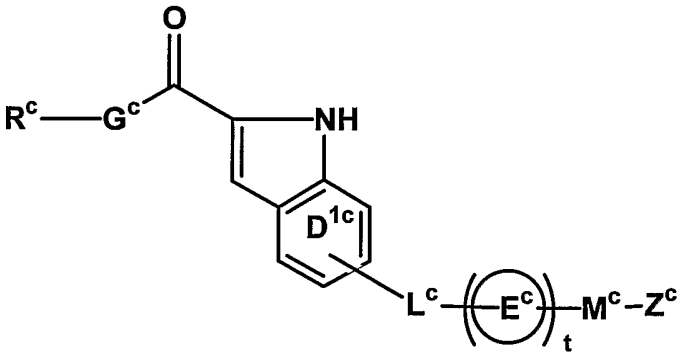
一般式（III）で示される化合物のうち、Ｔ^{c}がカルボニル基、Ｊ^{c}が炭素原子、Ｑ^{c}が炭素原子を表わし、かつ環Ｄ^{c}がＫ^{c}と一緒になってインドール環を形成する化合物、すなわち、一般式（III－９）



(III-9)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

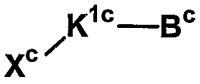
で示される化合物は、一般式（１３）



(13)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式（１４）



(14)

[式中、X^cは脱離基（脱離基とは、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基（ＯＭｓ基）、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基（ＯＴｓ基）、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基（ＯＴｆ基）等を意味する。）を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

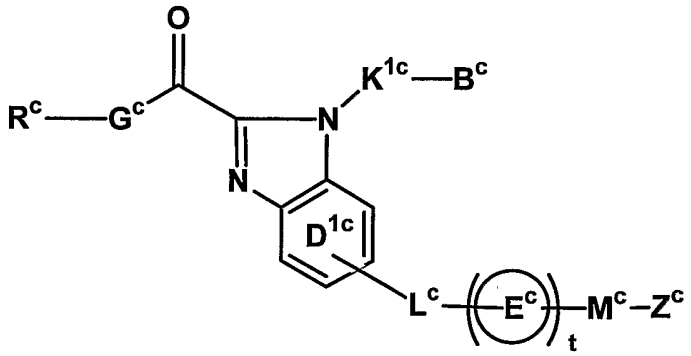
で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチ

ルエーテル、N，N－ジメチルホルムアミド等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、塩基（リチウムジイソプロピルアミン（必要に応じてアミン（N，N，N'，N''，N''－ペンタメチルジエチレントリアミン、N，N，N'，N'－テトラメチルエチレンジアミン等）存在下で行なわれる。）水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）存在下、－７８～４０℃で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

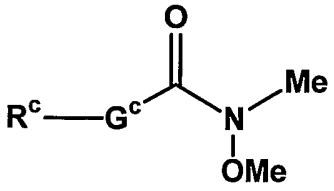
一般式（III）で示される化合物のうち、T^{c}がカルボニル基、J^{c}が炭素原子、Q^{c}が窒素原子を表わし、かつ環D^{c}がK^{c}と一緒になってベンズイミダゾール環を形成する化合物、すなわち、一般式（III－１０）



(III-10)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

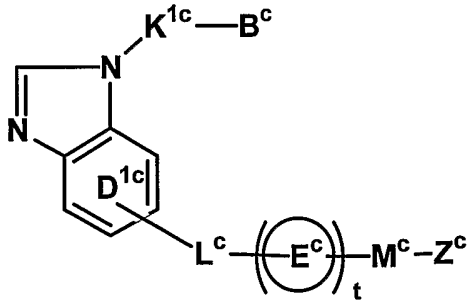
で示される化合物は、一般式（１５）



(15)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式（１６）



(16)

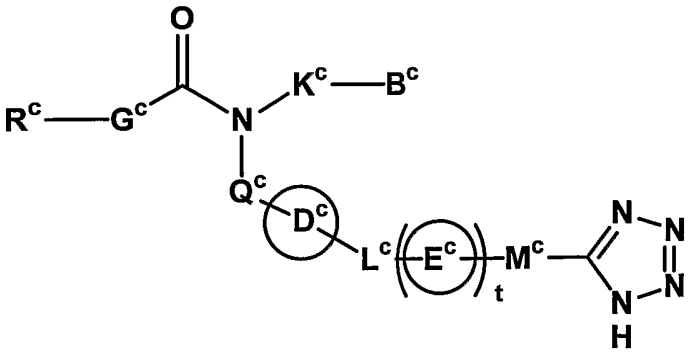
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、塩基（リチウムジイソプロピルアミン（必要に応じてアミン（N，N，N'，N''，N''－ペンタメチルジエチレントリアミン、N，N，N'，N'－テトラメチルエチレンジアミン等）存在下で行なわれる。）ｎ－ブチルリチウム等）存在下、－７８～４０℃で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

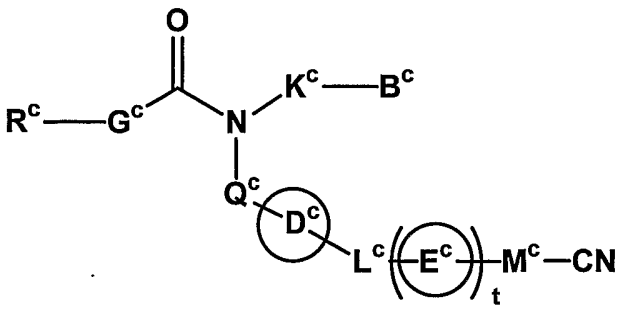
一般式（III）で示される化合物のうち、Ｚ°がテトラゾール基を表わす化合物、すなわち、一般式（III－１１）



(III-11)

（すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物は、一般式（１７）



(17)

（すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物とアジド化合物とを反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、水あるいは有機溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、イソプロパノール等）単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒中、添加剤（例えば、臭化亜鉛、塩化リチウム、塩化アンモニウム、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリエチルアミン、ピリジン等）存在下または非存在下、アジド化合物（例えば、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、トリメチルシリルアジド、トリメチルスズアジド、トリブチルスズアジド等）と、２０～１５０℃で反応させることにより行なわれる。

出発原料または試薬として用いる一般式（２）～（１７）で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformation : 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用いることにより容易に製造することができる。

一般式（III）で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された製造実施例、あるいは公知の方法、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、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

一般式（II）で示される化合物は、WO01/60819 号明細書に記載の方法により製造することができる。

［毒性］

本発明に用いられる化合物の毒性は低いものであり、医薬として使用するために十分に安全である。

産業上の利用可能性

［医薬品への適用］

本発明で使用されるＥＤＧ－２アンタゴニストは、ＥＤＧ－２に結合し拮抗作用を示すため、ＥＤＧ－２を介するＬＰＡの作用による細胞の増殖亢進により引き起こされ慢性化する疾患、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行によって起こる疾患（例えば、動脈硬化、心不全、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、大動脈瘤、腎梗塞等）、リウマチおよびアトピー性皮膚炎等の慢性疾患の治療および／または予防に有用である。

本発明に用いられるＥＤＧ－２アンタゴニスト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。

さらに、本発明においては、ＥＤＧ－２アンタゴニストは、以下の１）～３）の目的で他の薬剤と組み合わせた併用剤として投与してもよい。

１）ＥＤＧ－２アンタゴニストの慢性疾患の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

２）ＥＤＧ－２アンタゴニストの動態・吸収改善、投与量の低減、

３）ＥＤＧ－２アンタゴニストの副作用の軽減。

ＥＤＧ－２アンタゴニスト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による投与が含まれる。また、時間差による投与は、ＥＤＧ－２アンタゴニストを先に投与し、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、ＥＤＧ－２アンタゴニストを後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

ＥＤＧ－２アンタゴニストの慢性喘息に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、ステロイド剤、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剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA_2受容体拮抗剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、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剤、エラスターゼ阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

ＥＤＧ－２アンタゴニストの前立腺肥大症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、ＬＰＡ受容体拮抗剤、抗アンドロゲン剤、α１受容体遮断薬、５α－リダクターゼ阻害剤等が挙げられる。

ＥＤＧ－２アンタゴニストの動脈硬化の進行によって起こる疾患に対する

予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤、フィブラート系製剤、プロブコール製剤、陰イオン交換樹脂、ＥＰＡ製剤、ニコチン酸製剤、ＭＴＰ（Microsomal Triglyceride Transfer Protein）阻害剤、ＰＰＡＲアゴニスト製剤、その他の抗高コレステロール薬が挙げられる。

ＥＤＧ－２アンタゴニストのリウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ剤（遅効性抗リウマチ剤）、ステロイド剤、免疫抑制剤、消炎酵素剤、軟骨保護剤、Ｔ細胞阻害剤、ＴＮＦα阻害剤（抗ＴＮＦα抗体等の蛋白質製剤を含む）、プロスタグランジン合成酵素阻害剤、ＩＬ－６阻害剤（抗ＩＬ－６受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）、インターフェロンγ作動薬、ＩＬ－１阻害剤、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤等が挙げられる。

ＥＤＧ－２アンタゴニストのアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症薬、免疫抑制剤、プロスタグランジン類、抗アレルギー剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、ＮＦ－κＢなどのデコイ製剤、カンナビノイド－２受容体刺激剤等が挙げられる。

ステロイド剤としては、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、プロピオン酸デプ

ロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

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、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、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、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

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、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、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剤としては、例えば、プランルカスト水和物、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。

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、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。

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

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。

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、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。

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

抗コリン剤としては、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。

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。

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。

ホスホジエステラーゼ阻害剤としては、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等が挙げられる。

エラスターゼ阻害剤としては、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。

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、塩酸アンブロキソール、塩酸アンブロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸Ｌ－エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

抗アンドロゲン薬としては、例えば、オキセンドロン、酢酸オサテロン、ビカルタミド等が挙げられる。

α１受容体遮断薬としては、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、ウラピジ

ル、塩酸タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プラゾシン、インドラミン、ナフトピジル、塩酸アルフゾシン、ＡＩＯ－８５０７Ｌ等が挙げられる。

５α－リダクターゼ阻害剤としては、例えば、フィナステリド、ＧＩ－９９８７４５等が挙げられる。

ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤としては、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンが挙げられる。

フィブラート系製剤としては、フェノフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、シンフィブラート、ベザフィブラートが挙げられる。

プロブコール製剤としては、プロブコールが挙げられる。

ニコチン酸製剤としては、ニコチン酸トコフェロール、ニコモール、ニセリトロールが挙げられる。

その他の抗高コレステロール薬としては、コレスチラミン、ソイステロール、コレスチミドが挙げられる。

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、ピリン系薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系薬等が挙げられる。

疾患修飾性抗リウマチ剤（遅効性抗リウマチ剤）としては、例えば、金製剤（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ーペニシラミン製剤、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等が挙げられる。

軟骨保護剤としては、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。

プロスタグランジン合成酵素阻害剤としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、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。

併用するＥＤＧ－２アンタゴニストと他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の２種以上を組み合わせて投与してもよい。

また、ＥＤＧ－２アンタゴニストの予防および／または治療効果を補完お

よび／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

ＥＤＧ－２アンタゴニスト、またはＥＤＧ－２アンタゴニストと他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、0.01ｍｇから 1000ｍｇ、好ましくは 0.1ｍｇから５００ｍｇ、さらに好ましくは 0.1ｍｇから３００ｍｇの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.01ｍｇから５００ｍｇ、好ましくは 0.1ｍｇから１００ｍｇ、さらに好ましくは0.1ｍｇから５０ｍｇの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日１時間から２４時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記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。

ＥＤＧ－２アンタゴニスト、またはＥＤＧ－２アンタゴニストと他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤（例えば、皮膚外用剤、経皮剤、経粘膜吸収剤等）、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

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

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素

グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また２以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

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

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール（セタノール、

ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

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

剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

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

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

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

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

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

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

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。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（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート８０（商品名）、ステアリン酸ポリオキシル４０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等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滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

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

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

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

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

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

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

図面の簡単な説明

図１は、ＬＰＡによる正常ヒト前立腺ストローマ細胞の増殖作用を表わす。

図２は、３－（Ｎ－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸・塩酸塩（化合物（ａ））がＬＰＡによる正常ヒト前立腺ストローマ細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制することを示す。

図３は、メチル　３－（{４－［４－（{[１－（２－クロロフェニル）エトキシ］カルボニル}アミノ）－３－メチル－５－イソキサゾリル］ベンジル}スルファニル）プロパノエート（化合物（ｂ））がＬＰＡによる正常ヒト前立腺ストローマ細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制することを示す。

図４は、（４’－{[（３－フェニルプロピル）（３，４，５－トリメトキシベンゾイル）アミノ］メチル}－２－ビフェニリル）酢酸（化合物（ｃ））がＬＰＡによる正常ヒト前立腺ストローマ細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制することを示す。

図５は、ＬＰＡによる正常ヒト気道平滑筋細胞の増殖作用を表わす。

図６は、化合物（ａ）がＬＰＡによる正常ヒト気道平滑筋細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制することを示す。

図７は、化合物（ｂ）がＬＰＡによる正常ヒト気道平滑筋細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制することを示す。

図８は、ＬＰＡによる正常ヒト冠動脈平滑筋細胞の増殖作用を表わす。

図９は、化合物（ｂ）がＬＰＡによる正常マウス前駆脂肪細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制することを示す。

図１０は、化合物（ｃ）がＬＰＡによる正常マウス前駆脂肪細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制することを示す。

図１１は、化合物（ｂ）がＬＰＡによる正常ヒト滑膜細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制することを示す。

図１２は、化合物（ｃ）がＬＰＡによる正常ヒト滑膜細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制することを示す。

発明を実施するための最良の形態

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

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

本明細書に記載の化合物の命名法について以下に説明する。

本明細書で用いた命名法は、ＩＵＰＡＣの規則に準じた方法または一般的にＩＵＰＡＣの規則の命名を発生させるコンピュータ化されたシステム、ACD/Name（登録商標）（バージョン 6.00、Advanced Chemistry Development Inc. 社製）に基づいて行なった。

参考例１

３－（２－（４－エトキシフェニル）エチル）アミノプロパン酸エチルエステル・塩酸塩

４－エトキシフェネチルアミン（2.2ｇ）とアクリル酸エチル（1.5ｇ）をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、室温にて３日間撹拌した。減圧下エタノールを除去し、得られた残渣に４Ｎ塩化水素　酢酸エチル溶液を加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物（4.0ｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.89（クロロホルム：メタノール＝９：１）；

ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 9.10 (brs, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40-3.00 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

参考例２

３－（Ｎ－（（２－（２－カルボキシフェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸エチルエス

テル

参考例１で製造した化合物（６００ｍｇ）、ジフェン酸無水物（５３８ｍｇ）およびトリエチルアミン（0.85ｍｌ）を塩化メチレン（１０ｍｌ）に溶解し、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと１Ｎ塩酸の混合液に加え、水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物（８３７ｍｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.50（クロロホルム：メタノール＝９：１）；

NMR(DMSO-d_6)：δ 7.90-7.15 (m, 8H), 7.00-6.70 (m, 4H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.80-3.00 (m, 4H), 2.60-2.00 (m, 4H), 1.35-1.05 (m, 6H)。

製造実施例１

３－（Ｎ－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸エチルエステル

参考例２で製造した化合物（１５０ｍｇ）、３－ピコリルアミン（５０ｍｇ）および１－エチル－３－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］カルボジイミド塩酸塩（１８０ｍｇ）を塩化メチレン（５ｍｌ）に溶解し、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと１Ｎ塩酸の混合溶媒に加え、水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄した後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝１：２）にて精製して、以下の物性値を有する化合物（１４７ｍｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.20（クロロホルム：酢酸エチル＝３：２）；

NMR(DMSO-d_6)：δ 9.00-8.10 (m, 2H), 7.60-6.75 (m, 17H), 4.40-3.90 (m, 4H), 3.80-3.10 (m, 4H), 2.80-2.05 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 3H)。

製造実施例２

Ｎ－［２－（４－エトキシフェニル）エチル］－Ｎ－［(２'－{[(ピリジン－３－イルメチル）アミノ］カルボニル}ビフェニル－２－イル）カルボニル］－β－アラニン（化合物(35)）

製造実施例１で製造した化合物（１１０ｍｇ）と１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（0.5ｍｌ）をエタノール（１ｍｌ）とテトラヒドロフラン（２ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、室温にて２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと１Ｎ塩酸の混合溶媒に加え、水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄した後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する化合物（７７ｍｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.36（クロロホルム：メタノール＝９：１）；

NMR(DMSO-d_6)：δ9.00-8.30 (m, 2H), 7.60-6.70 (m, 15H), 4.60-4.10 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.90-3.00 (m, 4H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 3H)。

参考例３

固相担持アクリル酸エステル

アルゴン雰囲気下、Lantern PS-Wang（登録商標）（ミモトープス社製、コード番号 SPPSLHMP）（16.0μｍｏｌ／ランターン、1000本）を塩化メチレン（１９８ｍｌ）に加え、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（77.9ｍｌ）とアクリル酸クロリド（24.4ｍｌ）を－７８℃にて加えた。反応混合物を室温にて１５時間撹拌した。反応混合物から固相担体を濾取し、塩化メチレン（１５０ｍｌ×５）にて洗浄後風乾して、固相担持アクリル酸エステルを得た。

参考例４

固相担持３－ベンジルアミノプロパン酸エステル

参考例３で製造した化合物（４５本、0.72ｍｍｏｌ）をベンジルアミンのＮ－メチル－２－ピロリドン溶液（1.0M、１５ｍｌ）溶液に加え、室温にて１６時間撹拌した。反応混合物から固相担体を濾取し、Ｎ－メチル－２－ピロリドン（２０ｍｌ×４）にて洗浄して、固相担持３－ベンジルアミノプロパン酸エステルを得た。

参考例５

固相担持３－（Ｎ－（（２－（２－カルボキシフェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（ベンジル）アミノ）プロパン酸エステル

参考例４で製造した化合物（1350 本、21.6ｍｍｏｌ）をＮ－メチル－２－ピロリドン（５００ｍｌ）に加え、ジフェン酸無水物（48.4ｇ）を加えた。反応混合物を５０℃にて６０時間撹拌した。反応混合物から固相担体をろ取し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５００ｍｌ×４）および塩化メチレン（５００ｍｌ×３）にて洗浄した。得られた固相担体を風乾して、固相担持３－（Ｎ－（（２－（２－カルボキシフェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（ベンジル）アミノ）プロパン酸エステルを得た。

参考例６

固相担持３－（Ｎ－（（２－（２－（（３－メチルベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（ベンジル）アミノ）プロパン酸エステル

参考例５で製造した化合物（３０本、0.48ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に加え、３－メチルベンジルアミン（2.40ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンズトリアゾール一水和物（３６８ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルカルボジイミド（0.376ｍｌ）を加えた。反応混合物を室温に

て１６時間撹拌した。反応混合物から固相担体を濾取し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ×３）および塩化メチレン（１０ｍｌ×３）にて洗浄した。得られた固相担体を風乾して、固相担持３－（Ｎ－（（２－（２－（（３－メチルベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（ベンジル）アミノ）プロパン酸エステルを得た。

製造実施例３

３－（Ｎ－（（２－（２－（（３－メチルベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（ベンジル）アミノ）プロパン酸

参考例６で製造した化合物（１本、0.016ｍｍｏｌ）をトリフルオロ酢酸（0.5ｍｌ）に加え、室温にて１時間処理した。固相担体を取り出し、トリフルオロ酢酸（0.5ｍｌ）で洗浄した。洗浄液を合わせ、減圧下濃縮して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いた分析条件を以下に示す。

使用したカラム：Xterra（登録商標） MS C_{18}, 4.6×50mm I.D., 5 μm, 100Å

使用した流速：３ｍＬ／ｍｉｎ

使用した溶媒

Ａ液：0.1％トリフルオロ酢酸水溶液

Ｂ液：0.1％トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液

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

ＨＰＬＣ保持時間：3.84 分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：507 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１）～（３４）

ベンジルアミンの代わりに相当するアミンを用いて、参考例４→参考例５で示される方法と同様に操作し、さらに３－メチルベンジルアミンの代わりに相当するアミンを用いて、参考例６→製造実施例３で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た。

ＨＰＬＣ条件

使用したカラム：Xterra（登録商標） MS C_{18}, 4.6×50mm I.D., 5 μm, 100Å

使用した流速：３ｍＬ／ｍｉｎ

使用した溶媒

Ａ液：0.1％トリフルオロ酢酸水溶液

Ｂ液：0.1％トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液

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

製造実施例３（１）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(1)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.99 分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：571 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，４－ジクロロフェニル）

エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(2)）

ＨＰＬＣ保持時間：4.17分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：609 $(M+H)^+$。

製造実施例３（３）

３－（Ｎ－（(２－（２－（(((１Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，４－ジクロロフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(3)）

ＨＰＬＣ保持時間：4.22分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：603 $(M+H)^+$。

製造実施例３（４）

３－（Ｎ－（(２－（２－（(ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(4)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.25分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：552 $(M+H)^+$。

製造実施例３（５）

３－（Ｎ－（(２－（２－（(４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(5)）

ＨＰＬＣ保持時間：4.02分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：585 $(M+H)^+$。

製造実施例３（６）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２－メチルフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(6)）

ＨＰＬＣ保持時間：4.02分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：555 $(M+H)^+$。

製造実施例３（７）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(7)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.20分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：568 $(M+H)^+$。

製造実施例３（８）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(8)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.97分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：601 $(M+H)^+$。

製造実施例３（９）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－メトキシベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(9)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.80分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：597 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１０）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－メチルベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(10)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.91分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：581 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１１）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（Ｎ－（１－メチルエチル）－Ｎ－ベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(11)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.97分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：609 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１２）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－（tert-ブチル）ベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(12)）

ＨＰＬＣ保持時間：4.13分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：623 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１３）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（３－フルオロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(13)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.84 分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：585 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１４）

3－（Ｎ－（（２－（２－（（２－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(14)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.93 分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：601 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１５）

3－（Ｎ－（（２－（２－（（４－フルオロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(15)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.84 分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：585 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１６）

3－（Ｎ－（（２－（２－（（３－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(16)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.95 分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：601 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１７）

3－（Ｎ－（（２－（２－（（（１Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）エチルア

ミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(17)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.97分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：595 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１８）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(18)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.93分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：599 $(M+H)^+$。

製造実施例３（１９）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３－エトキシ－４－メトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(19)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.14分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：582 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２０）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３－メトキシ－４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(20)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.16分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：582 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２１）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３－メトキシ－４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(21)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.89分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：615 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２２）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－メトキシベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３－メトキシ－４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(22)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.75分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：611 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２３）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－メチルベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３－メトキシ－４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(23)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.86分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：595 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２４）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－フルオロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３－メトキシ－４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(24)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.78分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：599 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２５）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（（１Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３－メトキシー４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(25)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.91分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：609 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２６）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３－メトキシー４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(26)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.86分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：613 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２７）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(27)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.20分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：568 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２８）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３，５－ジメトキシフェニル）

エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(28)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.93分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：601 $(M+H)^+$。

製造実施例３（２９）

３－（Ｎ－（(２－（２－（((１Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）エチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(29)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.95分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：595 $(M+H)^+$。

製造実施例３（３０）

３－（Ｎ－（(２－（２－（(４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(30)）

ＨＰＬＣ保持時間：4.10分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：585 $(M+H)^+$。

製造実施例３（３１）

３－（Ｎ－（(２－（２－（(４－クロロベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（３－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(31)）

ＨＰＬＣ保持時間：4.04分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：585 $(M+H)^+$。

製造実施例３（３２）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（（１Ｓ）－１－フェニル－２－ヒドロキシエチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（ベンジル）アミノ）プロパン酸（化合物(32)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.58分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：523 $(M+H)^+$。

製造実施例３（３３）

３－（Ｎ－（（２－（２－（（４－メチルベンジルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（４－エトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸（化合物(33)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.99分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：565 $(M+H)^+$。

製造実施例３（３４）

３－｛[(2'－｛[(３－クロロベンジル）アミノ]カルボニル｝－２－ビフェニリル）カルボニル][２－（４－エトキシ－３－メトキシフェニル）エチル]アミノ｝プロパン酸（化合物(34)）

ＨＰＬＣ保持時間：3.88分；

ＭＡＳＳデータ（ESI, Pos., 20V）：615 $(M+H)^+$。

参考例７

２－（４－ホルミルフェニル）安息香酸メチルエステル

４－ホルミルフェニルホウ酸（6.7ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍｌ）溶液に、アルゴン雰囲気下、２－ブロモ安息香酸メチルエステル（6.5ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム［Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$］（1.0ｇ）、リン酸三カリウム（２３ｇ）を加えた。反応混合物を７５℃

で５時間撹拌した。反応混合物をろ過し、濃縮した。残渣に１Ｎ塩酸および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝９：１）によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物（4.1ｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.50（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）；

NMR ($CDCl_3$)：δ 10.07 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.63-7.34 (m, 5H), 3.66 (s, 3H)。

参考例８

２－（４－（３－フェニルプロピルアミノメチル）フェニル）安息香酸メチルエステル

参考例７で製造した化合物（1.2ｇ）の酢酸（４ｍｌ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３６ｍｌ）溶液に３－フェニルプロピルアミン（１ｇ）、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.6ｇ）を加えた。反応混合物を室温で2.5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（1.8ｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.59（ジクロロメタン：メタノール＝９：１）。

製造実施例４

２－（４－（Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニルカルボニル）－Ｎ－（３－フェニルプロピル）アミノメチル）フェニル）安息香酸メチルエステル

３，４，５－トリメトキシ安息香酸（３６８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）溶液に参考例８で製造した化合物（４１６ｍｇ）、１－エチル－３－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］カルボジイミド・塩酸塩（４６１ｍｇ）、１－ヒドロキシベンズトリアゾール・水和物（２６０ｍｇ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物に１Ｎ塩酸および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）によって精製し、以下の物性値を有する化合物（２７３ｍｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.33（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

ＮＭＲ ($CDCl_3$)：δ 8.20-7.00 (m, 13H), 6.64 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 4.00-3.20 (m, 14H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H)。

製造実施例５

４'－{[(３－フェニルプロピル)（３，４，５－トリメトキシベンゾイル)アミノ］メチル}－２－ビフェニルカルボン酸（化合物(39)）

製造実施例４で製造した化合物（２７０ｍｇ）のメタノール（２ｍｌ）とテトラヒドロフラン（４ｍｌ）溶液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２ｍｌ）を加えた。反応混合物を４時間還流した。反応混合物に１Ｎ塩酸および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する化合物（２４６ｍｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.56（ジクロロメタン：メタノール＝９：１）；

ＮＭＲ ($DMSO\text{-}d_6$)：δ 7.75-7.00 (m, 13H), 6.65 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.90-3.50 (m, 9H), 3.50-3.10 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

製造実施例５（１）～５（５）

参考例７で製造した化合物の代わりに相当するアルデヒド化合物、および３－フェニル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、参考例８→製造実施例４→製造実施例５と同様の操作をし、以下に示す化合物を得た。

製造実施例５（１）

（4'－{[（３－フェニルプロピル）（３，４，５－トリメトキシベンゾイル）アミノ］メチル}－２－ビフェニリル）酢酸（化合物(37)）

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.80（ジクロロメタン：メタノール＝９：２）；

ＮＭＲ (DMSO-d_6)：δ 7.40-6.90 (m, 15H), 6.66 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.90-3.10 (m, 11H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

製造実施例５（２）

４'－{[（３，５－ジメトキシベンジル）（３－フェニルプロピル）アミノ］カルボニル}－２－ビフェニルカルボン酸（化合物(43)）

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.57（ジクロロメタン：メタノール＝９：１）；

ＮＭＲ (DMSO-d_6)：δ 12.8 (s,1H), 7.80-6.95 (m,13H), 6.58-6.25 (m,3H), 4.75-4.40 (m,2H), 3.72 (s,6H), 3.45-3.10 (m,2H), 2.65-2.35 (m,2H), 1.98-1.72 (m,2H)。

製造実施例５（３）

４'－{[（２，５－ジクロロベンジル）（３－フェニルプロピル）アミノ］カルボニル}－２－ビフェニルカルボン酸（化合物(44)）

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.53（ジクロロメタン：メタノール＝９：１）；

ＮＭＲ (DMSO-d_6) : δ 12.8 (s,1H), 7.80-7.00 (m,16H), 4.80-4.50 (m,2H), 3.45-3.20 (m,2H), 2.65-2.35 (m,2H), 1.83(m,2H)。

製造実施例５（４）

（４－｛[（３，５－ジメトキシ－４－メチルベンゾイル）（３－フェニルプロピル）アミノ］メチル｝フェニル）酢酸（化合物(45)）

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.61（ジクロロメタン：メタノール＝９：１）；

NMR ($CDCl_3$): δ 7.34-6.90 (m, 9H), 6.52 (s, 2H), 4.70, 4.50 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.63, 3.19 (s, 2H), 2.65, 2.41 (s, 2H), 2.13-1.78 (m, 5H)。

製造実施例５（５）

２－（４－｛[（３，５－ジメトキシ－４－メチルベンゾイル）（３－フェニルプロピル）アミノ］メチル｝フェノキシ）－４－メチル安息香酸（化合物(46)）

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.54（ジクロロメタン：メタノール＝９：１）；

NMR ($CDCl_3$): δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40-6.90 (m, 10H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.81-4.45 (m, 2H), 3.90-3.65 (m, 6H), 3.61-3.15 (m, 2H), 2.78-2.36 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18-1.79 (m, 5H)。

製造実施例６（１）～６（５）

参考例７で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物、および３－フェニルプロピルアミンまたは相当するアミン化合物を用いて、参考例８→製造実施例４→製造実施例５と同様の操作をし、以下に示す化合物を得た。

製造実施例６（１）

２－（３，５－ジメチル－４－｛[（３－フェニルプロピル）（２－プロピルペンタノイル）アミノ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）安息香酸・

塩酸塩（化合物(36)）

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.35（クロロホルム：メタノール＝１０：１）；

NMR ($CDCl_3$): δ 11.39 (br s,1H), 7.89 (d,J=7.5Hz,1H), 7.70 (t,J=7.5Hz,1H), 7.60 (t,J=7.5Hz,1H), 7.40 (d,J=7.5Hz,1H), 7.37-7.10 (m,5H), 4.46 (s,2H), 3.11 (m,2H), 2.56 (t,J=6.5Hz,2H), 2.46 (m,1H), 2.05 (s,3H), 1.96 (s,3H), 1.85-1.60 (m,2H), 1.60-1.35 (m,2H), 1.35-1.00 (m,6H), 0.80 (t,J=7.0Hz,6H)。

製造実施例６（２）

２－（４－{[(３，５－ジメトキシベンゾイル)（３－フェニルプロピル）アミノ]メチル}フェノキシ）安息香酸（化合物(38)）

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.50（ジクロロメタン：メタノール＝９：１）；

NMR (DMSO-d_6)：δ 7.85-6.40 (m, 16H), 4.70-4.30 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H)。

製造実施例６（３）

４'－({(２，５－ジクロロベンゾイル)［３－（４－メトキシフェニル）プロピル］アミノ}メチル）－２－ビフェニルカルボン酸（化合物(40)）

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.50（ジクロロメタン：メタノール＝１５：１）；

NMR (DMSO-d_6)：δ 7.80-7.10 (m, 12H), 6.85-6.65 (m, 3H), 5.00-4.30 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 3H), 3.20-2.80 (m, 2H), 2.60-2.20 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 2H)。

製造実施例６（４）

４'－{[(３，５－ジメトキシベンジル)（３－フェニルプロパノイル）アミノ]メチル}－２－ビフェニルカルボン酸（化合物(41)）

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.42（ジクロロメタン：メタノール＝９：１）；

NMR ($CDCl_3$)：δ 7.93 (dd, J = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35

(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.02 (m, 9H), 6.36(s, 2H), 6.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.72 (m, 2H)。

製造実施例６（５）

4'－{[(３，５－ジクロロベンジル)（３－フェニルプロパノイル）アミノ]メチル}－２－ビフェニルカルボン酸（化合物(42)）

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.44（ジクロロメタン：メタノール＝９：１）；

ＮＭＲ ($CDCl_3$)：δ 7.94 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45-6.90 (m, 14H), 4.62-4.25 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.80-2.56 (m, 2H)。

製造実施例７

２－［２－（３，５－ジメトキシベンゾイル）－１－（２－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル］安息香酸（化合物(47)）

２－［１－（２－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル］安息香酸とＮ，３，５－トリメトキシ－Ｎ－メチルベンズアミドをリチウムジイソプロピルアミド存在下反応させ、以下の物性値を有する化合物を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.35（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）；

ＮＭＲ ($CDCl_3$)：δ 8.73 (d,J=1.0Hz,1H), 8.16 (dd,J=8.5,1.5Hz,1H), 7.42 (d,J=8.5Hz,1H), 7.38 (d,J=2.5Hz,2H), 7.24-7.08 (m,5H), 6.74 (t,J=2.5Hz,1H), 4.84 (t,J=7.5Hz,2H), 3.87 (s,6H), 3.21 (t,J=7.5Hz,2H)。

製造実施例７（１）

２－{[２－（３，５－ジメトキシベンゾイル）－１－（２－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル］オキシ}安息香酸（化合物(48)）

２－［１－（２－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル］安息香酸のかわりに２－｛［１－（２－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル］オキシ｝安息香酸を用いて、製造実施例７と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.42（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）；

NMR ($CDCl_3$)：δ 8.27 (dd,J=8.0,1.5Hz,1H), 7.92 (d,J=9.0Hz,1H), 7.50 (m,1H), 7.40 (d,J=2.0Hz,2H), 7.30-7.02 (m,7H), 6.95 (d,J=2.0Hz,1H), 6.78 (m,1H), 6.74 (t,J=2.0Hz,1H), 4.76 (t,J=7.5Hz,2H), 3.87 (s,6H), 3.18 (t,J=7.5Hz,2H)。

実施例１：細胞内カルシウムイオンの濃度変化をモニターすることによるＥＤＧ－２拮抗活性の評価

ヒトＥＤＧ－２遺伝子を過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー（ＣＨＯ）細胞を、１０％ＦＢＳ（ウシ胎児血清）、ペニシリン／ストレプトマイシンおよびブラスチサイジン（５μｇ／ｍｌ）含有の Ham's F12 培地（GIBCO BRL 社製）で培養した。培養した細胞を Fura2（５μM）－AM溶液［ＦＢＳ（１０％）、HEPES 緩衝液（２０mM，ｐH7.4）、プロベネシド (2.5 mM) 含有 Ham's F12 培地］中で、３７℃、６０分間インキュベーションした。次に、HEPES 緩衝液（２０mM，ｐH7.4）およびプロベネシド (2.5mM) を含むハンクス (Hanks) 液で１回洗浄し、同液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステムにプレートをセットし、３０秒間無刺激で細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を測定した。被験薬（終濃度：１nM～１０μM、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）溶液）を添加した５分後に、ＬＰＡ（終濃度：１００nM）を添加し、ＬＰＡ添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を３秒間隔で測定した（励起波長３４０nmおよび３８０nm、蛍光波長５００nm）。ＬＰＡとしては、1—オレオイル（１８：１）－ＬＰＡ (Sigma)、または１－リノレノイル（１８：３）－ＬＰＡを使用した。１－リノレノイ

ル（１８：３）－ＬＰＡは、以下の２通りのいずれかの方法で合成し、精製したものを用いた。(i)１８：３－ＬＰＣ（リノレノイル（１８：３）－リゾホスファチジルコリン）（Sedary 社製）よりＰＬＤ（ホスホリパーゼ Ｄ）により合成する方法、または(ii)１８：３－ＰＣ（リノレノイル（１８：３）－ホスファチジルコリン）（Avanti Polar Lipids 社製）より`PLA2により１８：３－ＬＰＣ（リノレノイル（１８：３）－リゾホスファチジルコリン）をまず合成し、その後ＰＬＤ（ホスホリパーゼ Ｄ）によりＬＰＡを合成する方法である。

ＥＤＧ－２拮抗活性は、被験薬の代わりにＤＭＳＯを添加したウェルでのＬＰＡ（終濃度：１００ｎＭ）によるピーク値をコントロール値（Ａ）とし、被験薬を処置した細胞でのＬＰＡ投与後の上昇値（Ｂ）とを比較し、抑制率（％）を以下の式により算出した。

抑制率（％）＝［（Ａ－Ｂ）／Ａ］×１００

IC_{50}値は、抑制率５０％を示す被験薬の濃度として算出した。

その結果、本発明中の化合物はＥＤＧ－２拮抗活性を有することがわかった。例えば、３－（Ｎ－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸・塩酸塩［以下、化合物（ａ）と略記する］、メチル　３－（｛４－［４－（｛［１－（２－クロロフェニル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）－３－メチル－５－イソキサゾリル］ベンジル｝スルファニル）プロパノエート［以下、化合物（ｂ）と略記する］、および（４’－｛［（３－フェニルプロピル）（３，４，５－トリメトキシベンゾイル）アミノ］メチル｝－２－ビフェニリル）酢酸［以下、化合物（ｃ）と略記する］のIC_{50}値は、それぞれ0.78μＭ、1.5μＭ、0.19μＭであった。

実施例２：ヒト前立腺ストローマ細胞のＬＰＡ依存性増殖作用

正常ヒト前立腺ストローマ細胞（PrSC 5685；Clonetics 社）を用いてＬＰＡによる増殖活性をデオキシブロモウリジン（ＢｒｄＵ）取り込み活性を指標として測定した。

１０％ＦＢＳ（ウシ胎児血清)、ゲンタマイシン（５０μｇ／ｍＬ)、アムフォテルシンＢ（５０ｎｇ／ｍＬ）およびヒトｂＦＧＦ、ヒトインスリン含有のＭＥＭ－α培地（GIBCO 社）に１×１０^{4}cells／well の濃度で PrSC 5685 を９６ウエルプレートに播き、２４時間培養した。その後、ハンクス（Hanks）液で２回洗浄し、無血清培地（ゲンタマイシン（５０μｇ／ｍＬ）およびアムフォテルシンＢ（５０ｎｇ／ｍＬ）含有のＭＥＭ－α）に交換し、さらに２４時間培養した。ＬＰＡ（終濃度：１ｎＭ～１０μM）を添加し、それと同時にＢｒｄＵを加え、２４時間培養した。また、コントロールとしてＬＰＡの替わりに生理食塩水を同量加えた。

ＢｒｄＵ取り込みは、細胞増殖（Cell proliferation）ELISA キット（Amersham 社）を用いて測定した。詳しくは、細胞をＢｒｄＵで処理した後、培養上清を捨て、各 Well に細胞固定・ＤＮＡ変性溶液（１５０μＬ）を加え、３０分間放置した。細胞固定・ＤＮＡ変性溶液を取り除き、ブロッキング・バッファー（Blocking buffer）（１５０μＬ）を加え、さらに３０分間放置した。次にブロッキング・バッファー（Blocking buffer）を取り除き、ペルオキシダーゼでラベルした抗ＢｒｄＵ抗体溶液（１００μＬ）を加え、３０分間放置した。次に抗体溶液を取り除き、洗浄バッファー（Wash buffer）（PBS(-)；１５０μＬ）で３回洗浄し、タッピングで充分に水分を取り除いた後、反応基質溶液（3,3',5,5',-tetramethylbenzidine、TMB in １５％ＤＭＳＯ溶液；１００μＬ）を加えた。２Ｎ硫酸溶液（２５μＬ）を加え、マイクロプレートリーダー SPECTRAMAXPRO によって４５０ｎｍの吸光度を測定した。図１に結果を示す。

実施例３：ＥＤＧ－２アンタゴニストによるヒト前立腺ストローマ細胞のＬＰＡ依存性増殖作用の阻害効果

実施例２で示した方法でヒト前立腺ストローマ細胞を培養し、ＬＰＡを加える直前に被験薬（終濃度：１ｎＭ～１０μＭ）を加えた。被験薬としては前記した化合物（ａ）、化合物（ｂ）および化合物（ｃ）を用いた。ＬＰＡの刺激濃度は１μＭとした。ＬＰＡを加えた後にＢｒｄＵを加え、さらに２４時間培養してＢｒｄＵ取りこみ活性を測定した。

その結果、図２、図３および図４に示すように、被験薬はＬＰＡ刺激によるヒト前立腺ストローマ細胞の増殖を濃度依存的に抑制した。

次に、遊離ＬＤＨ（Lactate dehydrogenase；乳酸脱水素酵素）を指標とした細胞毒性評価を行なった。その結果、被験薬に非特異的な細胞毒性は観察されず、被験薬はＬＰＡに拮抗して細胞増殖を抑制したことがわかった。

上記結果より、ＬＰＡはヒト前立腺ストローマ細胞の増殖を促進し、かつその担当受容体はＥＤＧ－２であることがわかった。

実施例４：ヒト気道平滑筋細胞のＬＰＡ依存性増殖作用

正常ヒト気道平滑筋細胞（ＢＳＭＣ；BioWhittaker社）を用いてＬＰＡによる増殖活性をＢｒｄＵ取り込み活性を指標として測定した。

１０％ＦＢＳ（ウシ胎児血清）、ゲンタマイシン（５０μｇ／ｍＬ）、アムフォテルシンＢ（５０ｎｇ／ｍＬ）、ヒトｂＦＧＦおよびヒトインスリン含有のＭＥＭ－α培地（GIBCO社）に1×10^{4}cells／wellの濃度でＢＳＭＣを９６ウエルプレートに播き、２４時間培養した。その後、ハンクス（Hanks）液で２回洗浄し、無血清培地（ゲンタマイシン（５０μｇ／ｍＬ）およびアムフォテルシンＢ（５０ｎｇ／ｍＬ）含有ＭＥＭ－α）に交換し、さらに２４時間培養した。ＬＰＡ（終濃度：３ｎＭ～１０μＭ）を添加し、それと同時

にＢｒｄＵを加え、さらに６時間培養した。また、コントロールとしてＬＰＡの替わりに生理食塩水を同量加えた。

ＢｒｄＵ取り込みは、細胞増殖（Cell proliferation）ELISAキット（Amersham社）を用いて測定した。詳しくは、細胞をＢｒｄＵで処理した後、培養上清を捨て、各Wellに細胞固定・ＤＮＡ変性溶液（１５０μＬ）を加えて、３０分間放置した。細胞固定・ＤＮＡ変性溶液を取り除き、ブロッキング・バッファー（Blocking buffer）（１５０μＬ）を加え、さらに３０分間放置した。次に、ブロッキング・バッファー（Blocking buffer）を取り除き、ペルオキシダーゼでラベルした抗ＢｒｄＵ抗体溶液（１００μＬ）を加え、３０分間放置した。抗体溶液を取り除き、洗浄バッファー（Wash buffer）（PBS(-)；１５０μＬ）で３回洗浄し、タッピングで充分に水分を取り除いた後、反応基質溶液（3,3',5,5',-tetramethylbenzidine、TMB in １５％ＤＭＳＯ溶液；１００μＬ）を加えた。２Ｎ硫酸溶液（２５μＬ）を加え、マイクロプレートリーダーSPECTRAMAXPROによって４５０ｎｍの吸光度を測定した。図５に結果を示す。

実施例５：ＥＤＧ－２アンタゴニストによるヒト気道平滑筋細胞のＬＰＡ依存性増殖作用の阻害効果

実施例４で示した方法でＢＳＭＣを培養し、ＬＰＡを加える直前に被験薬（終濃度：１ｎＭ～１０μＭ）を加えた。被験薬としては前記した化合物（ａ）および化合物（ｂ）を用いた。ＬＰＡの刺激濃度は３μＭとした。ＬＰＡを加えた後にＢｒｄＵを加え、さらに６時間培養してＢｒｄＵ取りこみ活性を測定した。

その結果、図６および図７に示すように、被験薬はＬＰＡ刺激によるヒト気道平滑筋細胞の増殖を濃度依存的に抑制した。

上記結果より、ＬＰＡはヒト気道平滑筋細胞の増殖を促進し、かつその担

当受容体はＥＤＧ－２であることがわかった。

実施例６：ヒト冠動脈平滑筋細胞のＬＰＡ依存性増殖作用

ヒト冠動脈平滑筋細胞（CASMC Clonetics ; lot #1F1808）を用いてＬＰＡによる増殖活性をＢｒｄＵ取り込み活性を指標として測定した。細胞を培地（ＭＥＭ－α／ＦＢＳ（５０μｇ／ｍＬ）; Gentamicin（５０ｎｇ／ｍＬ）; Amphotericin B）に懸濁し１×１０^{4}cells／well の細胞密度で９６ウエルプレートに１００μＬ／well で播き２４時間後、ハンクス液（１５０μＬ）で二回洗浄し、無血清培地（ＭＥＭ－α（５０μｇ／ｍＬ）; Gentamicin（５０ｎｇ／ｍＬ）; Amphotericin B）１００μＬ／well に交換して２４時間培養した。ＬＰＡを終濃度 0.03μＭ～１０μＭの濃度で添加し、１８時間後にＢｒｄＵを加え２４時間後、ＢｒｄＵの取りこみを測定した。結果を図８に示す。

実施例７：ＥＤＧ－２アンタゴニストによるマウス前駆脂肪細胞のＬＰＡ依存性増殖作用の阻害効果

マウス前駆脂肪細胞（３Ｔ３－Ｌ１）を用いてＬＰＡによる増殖活性をＢｒｄＵ取り込み活性を指標として測定した。細胞を血清培地（ＤＭＥＭ／１０％ＦＢＳ（５０μｇ／ｍＬ）; Gentamicin（５０ｎｇ／ｍＬ）; Amphotericin B）に懸濁し、１×１０^{4}cells／well の濃度で９６ウエルプレートに播き２４時間培養し、ハンクス液で２回洗浄し、無血清培地（ＤＭＥＭ（５０μｇ／ｍＬ）; Gentamicin（５０ｎｇ／ｍＬ ; Amphotericin B）に交換し、さらに２４時間培養した。化合物（ｂ）または化合物（ｃ）を終濃度 0.001μＭ～１０μＭの濃度で添加し、ＬＰＡを３μＭの濃度で添加して２０時間後にＢｒｄＵを加え、さらに２４時間後にＢｒｄＵの取りこみを測定した。

その結果、図９および図１０に示すように、化合物（ｂ）および化合物（ｃ）はＬＰＡ刺激によるマウス前駆脂肪細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制した。

実施例８：ＥＤＧ－２アンタゴニストによるヒト滑膜細胞のＬＰＡ依存性増殖作用の阻害効果

ヒト滑膜細胞（HFLS CELL APLICATION ; INC.）を用いてＬＰＡによる増殖活性をＢｒｄＵ取り込み活性を指標として測定した。細胞を血清培地（Synoviocyte Basal Medium / Synoviocyte Growth Supplement）に懸濁し、１×１０^{4}cells／well の細胞密度でコラーゲンコート９６ウエルプレートに１００μＬ／well で播き２４時間後、ハンクス液１５０μＬで二回洗浄し、無血清培地(Synoviocyte Basal Medium）１００μＬ／well に交換して24時間培養した。化合物（ｂ）または化合物（ｃ）の刺激濃度は0.001μＭ～１０μＭ、ＬＰＡの刺激濃度は３μＭで同時に添加し、１８時間後ＢｒｄＵを加え、２４時間後にＢｒｄＵの取りこみを測定した。

その結果、図１１および図１２に示すように、化合物（ｂ）および化合物（ｃ）はＬＰＡ刺激によるヒト滑膜細胞の増殖作用を濃度依存的に抑制した。

製剤例１：

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に５０ｍｇの活性成分を含有する錠剤１００錠を得た。

・３－（Ｎ－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸 ……５．０ｇ
・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤） ……０．２ｇ
・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤） ……０．１ｇ
・微結晶セルロース ……４．７ｇ

製剤例２：

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、５ｍｌずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、１アンプル中２０ｍｇの活性成分を含有するアンプル１００本を得た。

・３－（Ｎ－（（２－（２－（（ピリジン－３－イルメチルアミノ）カルボニル）フェニル）フェニル）カルボニル）－Ｎ－（２－（２，５－ジメトキシフェニル）エチル）アミノ）プロパン酸 ・・・・・２．０ｇ

・マンニトール ・・・・・ ２０ｇ

・蒸留水 ・・・・・１０００ｍｌ

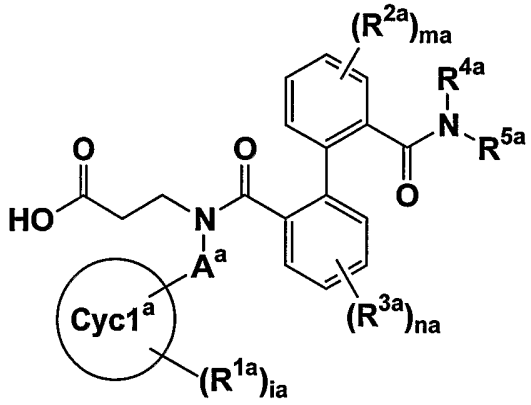
請 求 の 範 囲

1．ＥＤＧ－２アンタゴニストを含有してなる慢性疾患の治療および／または予防剤。

2．慢性疾患が、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチまたはアトピー性皮膚炎である請求の範囲１記載の治療および／または予防剤。

3．慢性疾患が、前立腺肥大症である請求の範囲２記載の治療および／または予防剤。

4．ＥＤＧ－２アンタゴニストが、一般式（Ｉ）



(I)

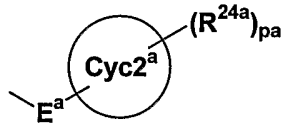
（式中、A^aは、(1)Ｃ１～６アルキレン、(2)Ｃ２～６アルケニレン、または(3)Ｃ２～６アルキニレンを表わし（ただし、A^aは１～３個のＣ１～４アルキルによって置換されてもよい。）、Ｃｙｃ１^{a}は、(1)Ｃ３～１５の炭素環、または(2)１～４個の窒素原子、１～２個の酸素原子および／または１～２個の硫黄原子を含む３～１５員の複素環を表わし、

R^{1a}は、(1)Ｃ１～４アルキル、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ、(4)トリハロメチ

ル、(5)－ＯＲ^{6a}、(6)－ＳＲ^{7a}、(7)－ＮＲ^{8a}Ｒ^{9a}、(8)ニトロ、(9)－ＣＯＯＲ^{10a}、(10)－ＣＯＮＲ^{11a}Ｒ^{12a}、(11)－ＮＲ^{13a}ＣＯＲ^{14a}、(12)－ＳＯ$_2$ＮＲ^{15a}Ｒ^{16a}、(13)－ＮＲ^{17a}ＳＯ$_2$Ｒ^{18a}、(14)－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{19a}、または(15)－ＳＯ$_2$Ｒ^{20a}を表わし、Ｒ^{6a}、Ｒ^{7a}、Ｒ^{8a}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{10a}、Ｒ^{11a}、Ｒ^{12a}、Ｒ^{13a}、Ｒ^{14a}、Ｒ^{15a}、Ｒ^{16a}、Ｒ^{17a}、Ｒ^{18a}、Ｒ^{19a}およびＲ^{20a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)Ｃ１～４アルキルを表わし、

Ｒ^{2a}およびＲ^{3a}は、それぞれ独立して、(1)Ｃ１～４アルキル、(2)Ｃ１～４アルコキシ、または(3)ハロゲン原子を表わし、

Ｒ^{4a}およびＲ^{5a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)Ｃ１～４アルキル、(3)Ｃ２～４アルケニル、(4)Ｃ２～４アルキニル、(5)－ＯＲ^{21a}によって置換されたＣ１～４アルキル、(6)－ＮＲ^{22a}Ｒ^{23a}によって置換されたＣ１～４アルキル、または

(7) 

を表わすか、

Ｒ^{4a}とＲ^{5a}はそれらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１５員の単環、二環式または三環式複素環（ただし、該複素環は少なくとも一つの窒素原子を含有し、－ＯＲ^{25a}によって置換されたＣ１～４アルキルによって置換されてもよい。）を表わし、Ｒ^{21a}、Ｒ^{22a}、Ｒ^{23a}およびＲ^{25a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)Ｃ１～４アルキル、(3)Ｃ２～６アシル、または(4)トリハロアセチルを表わし、Ｅ^{a}は、(1)単結合、(2)Ｃ１～６アルキレン、(3)Ｃ２～６アルケニレン、または(4)Ｃ２～６アルキニレンを表わし（ただし、Ｅ^{a}は１～３個の(1)Ｃ１～４アルキル、または(2)－ＯＲ^{26a}によって置換されたＣ１～４アルキルによって置換されてもよい。）、Ｒ^{26a}は、(1)水素原子、(2)Ｃ１～４アルキル、(3)Ｃ２～６アシル、または(4)トリハロアセチルを表わし、Ｃｙｃ２^{a}は、(1)Ｃ３～１５の炭素環、または(2)１～４個の窒素原子、１～２個の酸素原子および／または１～２個の硫黄原子を含む３～１５員の複素環を表わし、

R^{24a}は、(1)Ｃ１～４アルキル、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ、(4)トリハロメチル、(5)－OR^{27a}、(6)－SR^{28a}、(7)－$NR^{29a}R^{30a}$、(8)ニトロ、(9)－$COOR^{31a}$、(10)－$CONR^{32a}R^{33a}$、(11)－$NR^{34a}COR^{35a}$、(12)－$SO_2NR^{36a}R^{37a}$、(13)－$NR^{38a}SO_2R^{39a}$、(14)－Ｓ（Ｏ）R^{40a}、または(15)－SO_2R^{41a}を表わし、R^{27a}、R^{28a}、R^{29a}、R^{30a}、R^{31a}、R^{32a}、R^{33a}、R^{34a}、R^{35a}、R^{36a}、R^{37a}、R^{38a}、R^{39a}、R^{40a}およびR^{41a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)Ｃ１～４アルキルを表わし、

ｉａは、０または１～５の整数を表わし、

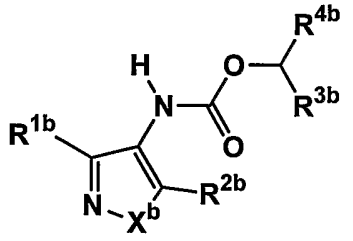
ｍａは、０または１～４の整数を表わし、

ｎａは、０または１～４の整数を表わし、

ｐａは、０または１～５の整数を表わす。

ただし、ｉａが２以上を表わすとき、複数のR^{1a}は各々同じでも異なってもよく、ｍａが２以上を表わすとき、複数のR^{2a}は各々同じでも異なってもよく、ｎａが２以上を表わすとき、複数のR^{3a}は各々同じでも異なってもよく、ｐａが２以上を表わすとき、複数のR^{24a}は各々同じでも異なってもよい。］で示されるβ－アラニン誘導体、それらのプロドラッグまたはそれらの塩である請求の範囲１記載の治療および／または予防剤。

５．ＥＤＧ－２アンタゴニストが、一般式（II）



(II)

（式中、R^{1b}は、置換基を有してもよいＣ１～２０アルキル、アリール、複素環、アルキルオキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、また

はハロゲン原子を表わし、

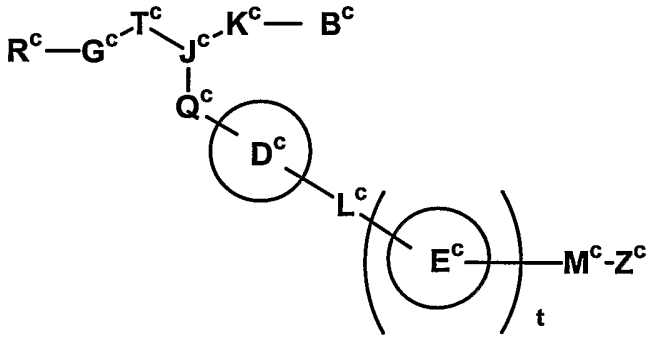
R^{2b}は、置換基を有してもよいアルキル、アリール、複素環、アルキルオキシ、アリールオキシ、またはハロゲン原子を表わし、

R^{3b}は、水素原子、低級アルキルまたはハロゲン化アルキルを表わし、

R^{4b}は、（ａ）置換基を有してもよいフェニル、アリール、または複素環、（ｂ）置換あるいは無置換のアルキル、および（ｃ）置換あるいは無置換のアルケニルからなる群から選択される基を表わし、X^bは酸素原子または硫黄原子を表わす。

ただし、R^{3b}とR^{4b}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって５～１０員の環を形成してもよく、また、R^{3b}が水素原子である場合、R^{4b}はメチル基を除く基を表わす。）で示される化合物、またはその塩である請求の範囲１記載の治療および／または予防剤。

６．ＥＤＧ－２アンタゴニストが、一般式（III）



(III)

[式中、R^cは置換され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わし、

G^cは、結合手または主鎖の原子数１～８個のスペーサーを表わし、

T^cは－CH_2－または置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有する主鎖の原子数１個のスペーサーを表わし、

Ｊ°は、窒素原子または炭素原子を表わし、

Ｂ°は置換され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わし、

Ｋ°は、（１）結合手または（２）Ｒ°の環状基の置換基、環Ｄ°もしくは環Ｄ°の置換基と一緒になって環を形成していてもよい主鎖の原子数１～８個のスペーサーを表わし、

Ｑ°は、（１）結合手または（２）Ｒ°の環状基、Ｒ°の環状基の置換基もしくはＫ°と一緒になって環を形成していてもよい主鎖の原子数１～８個のスペーサーを表わし、

環Ｄ°は、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、

Ｌ°は結合手または主鎖の原子数１～３個のスペーサーを表わし、

環Ｅ°は、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、

Ｍ°は、結合手または主鎖の原子数１～８個のスペーサーを表わし、

Ｚ°は酸性基を表わし、

ｔは０または１を表わす。］で示される化合物またはそれらの塩である請求の範囲１記載の治療および／または予防剤。

７．ＥＤＧ－２アンタゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする慢性疾患の治療および／または予防方法。

８．慢性疾患の治療および／または予防剤を製造するためのＥＤＧ－２アンタゴニストの使用。

９．ＥＤＧ－２アンタゴニストと、ＬＰＡ受容体拮抗剤、抗アンドロゲン剤、α１受容体遮断薬、５α－リダクターゼ阻害剤から選ばれる１種または２種以上の剤を組み合わせてなる前立腺肥大症の治療および／または予防剤。

図 1

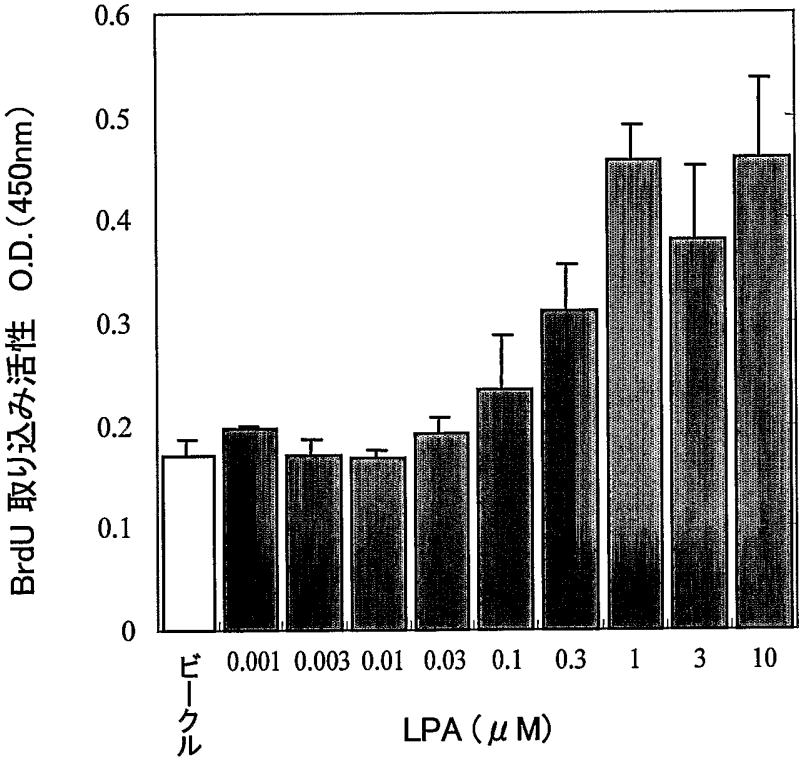

BrdU 取り込み活性 O.D.(450nm)
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
ビークル
0.001
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
LPA (μM)

図 2

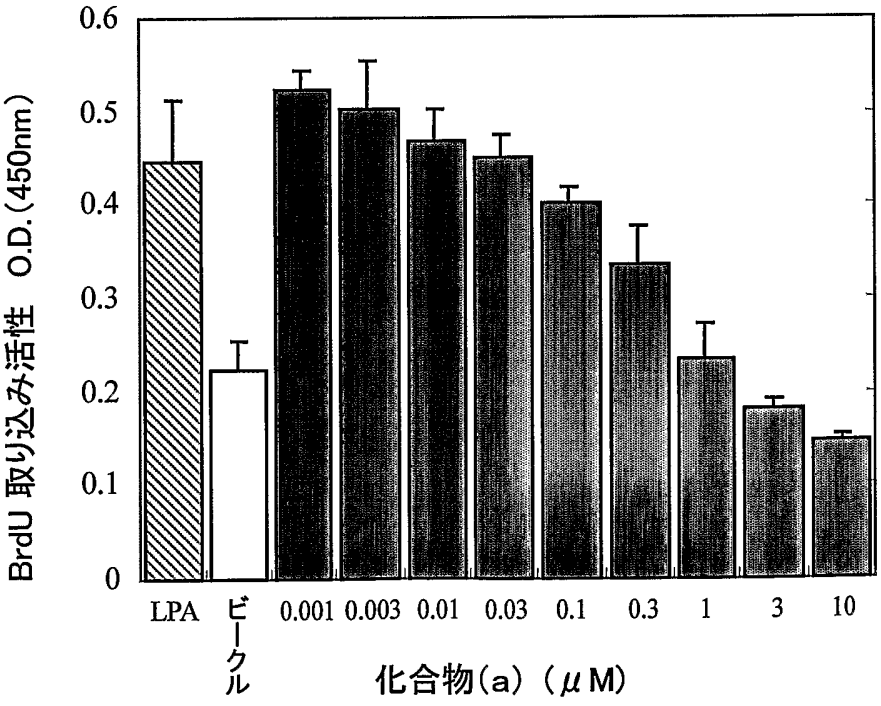

BrdU 取り込み活性 O.D.(450nm)
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
LPA
ビークル
0.001
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
化合物(a) (μM)

図 3

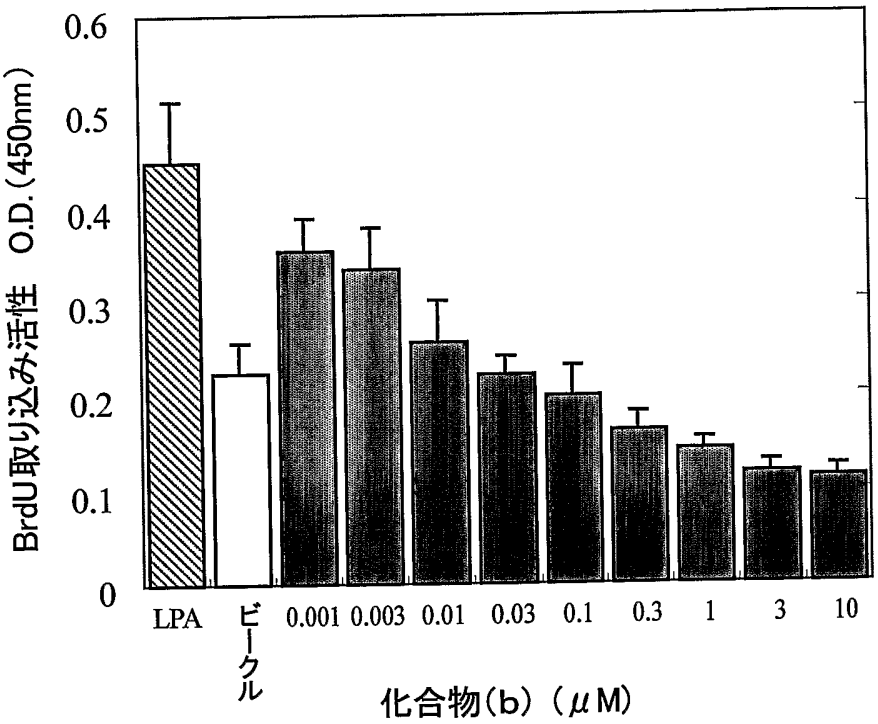

BrdU取り込み活性 O.D.(450nm)
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
LPA
ビークル
0.001
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
化合物(b)(μM)

図 4

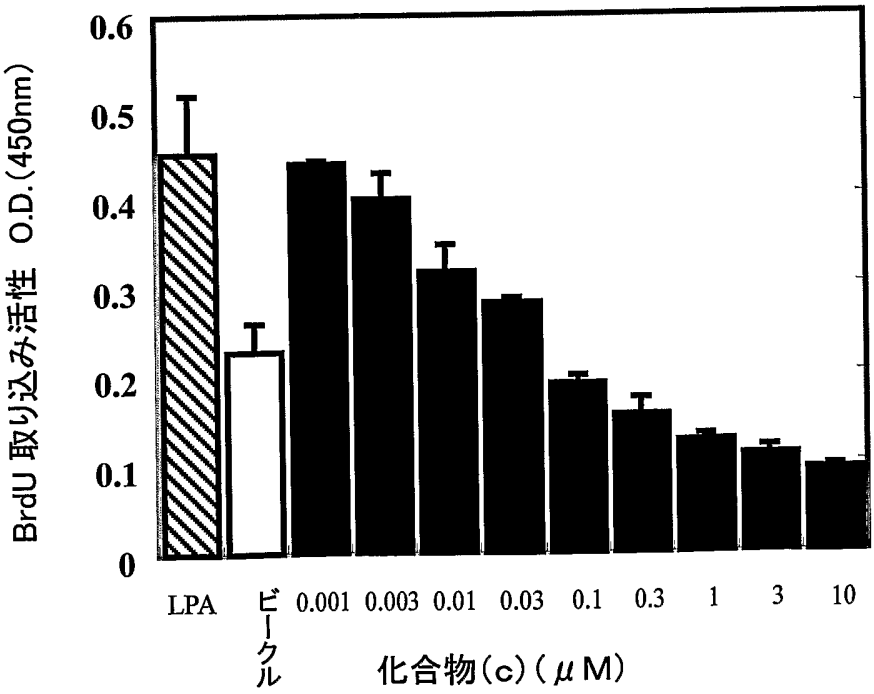

BrdU 取り込み活性 O.D.(450nm)
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
LPA
ビークル
0.001
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
化合物(c)(μM)

図 5

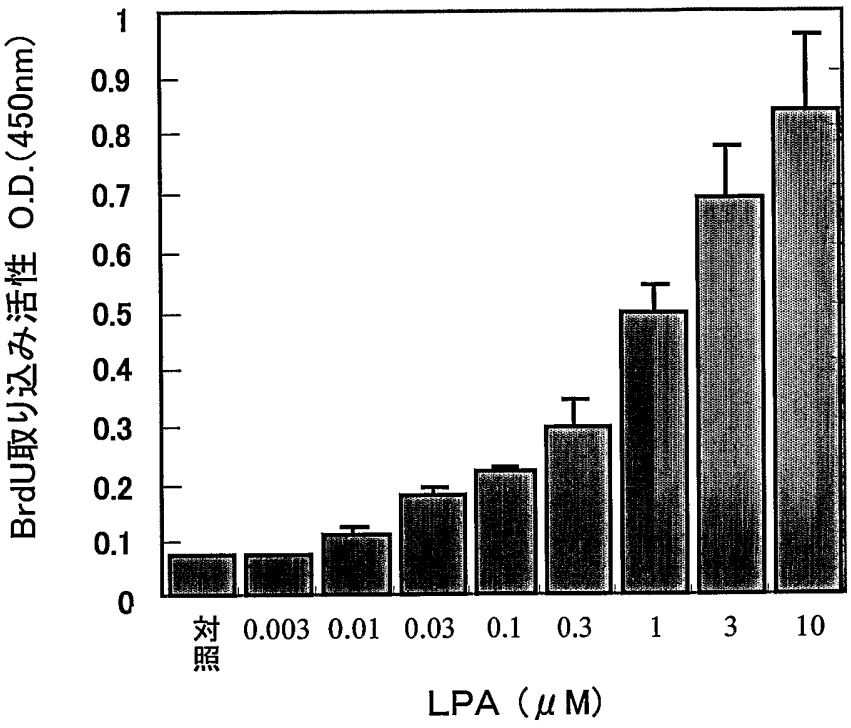

BrdU取り込み活性 O.D.(450nm)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
対照
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
LPA（μM）

図 6

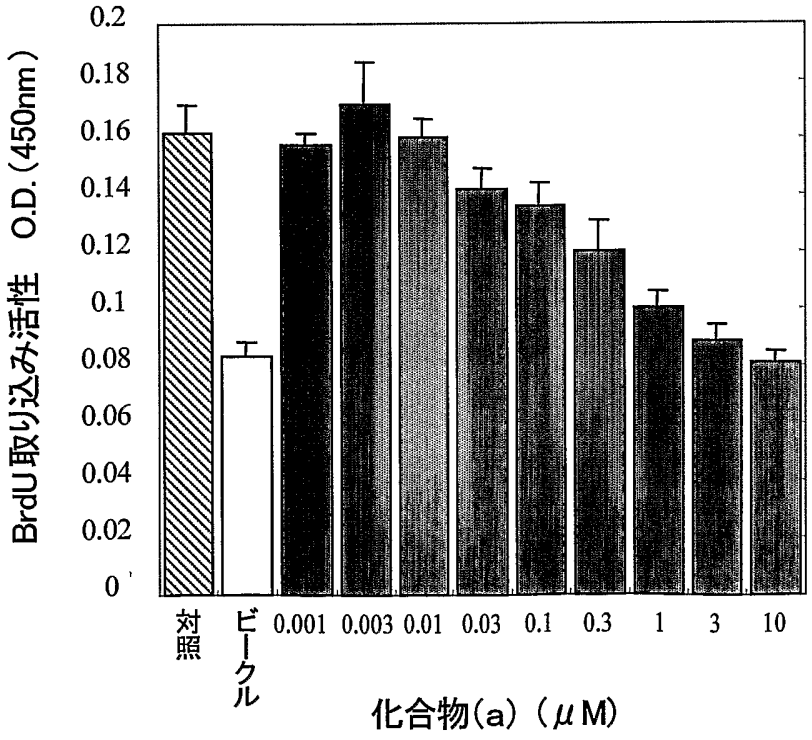

BrdU取り込み活性 O.D.(450nm)
0.2
0.18
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
対照
ビークル
0.001
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
化合物(a)（μM）

図 7

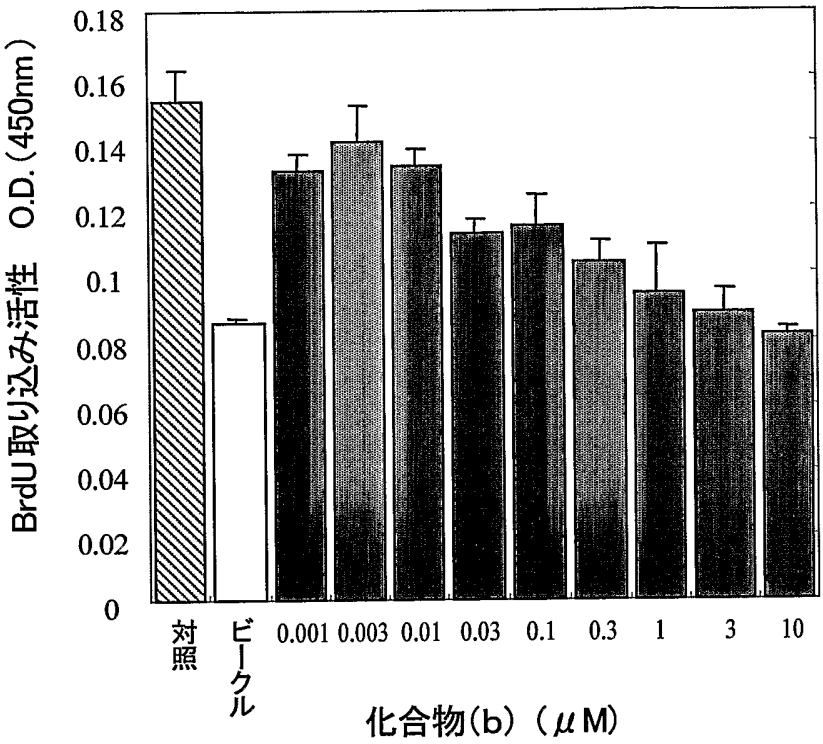

BrdU取り込み活性 O.D.(450nm)
0.18
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
対照
ビークル
0.001
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
化合物(b)（μM）

図 8

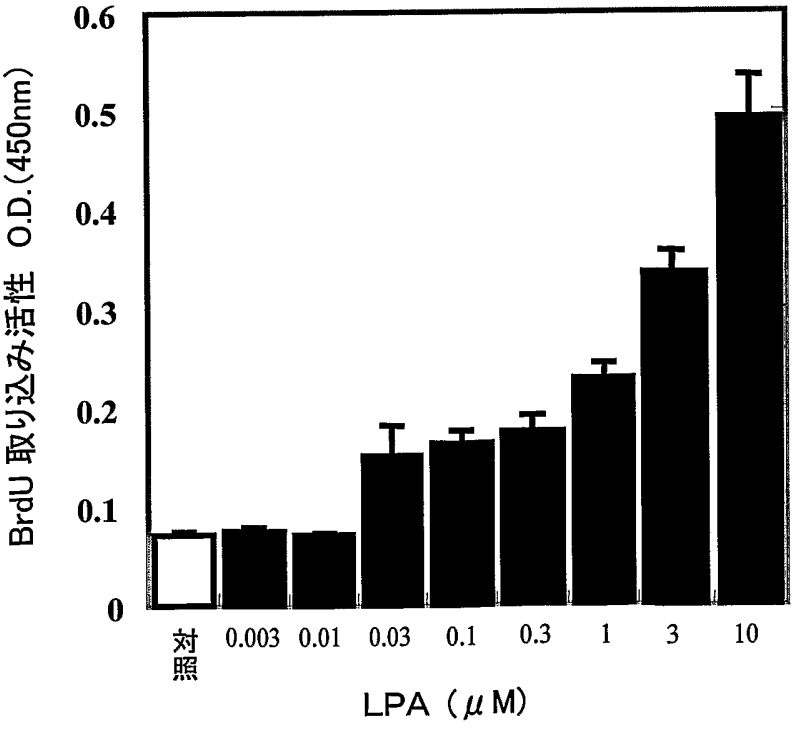

BrdU 取り込み活性 O.D.(450nm)
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
対照
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
LPA（μM）

図 9

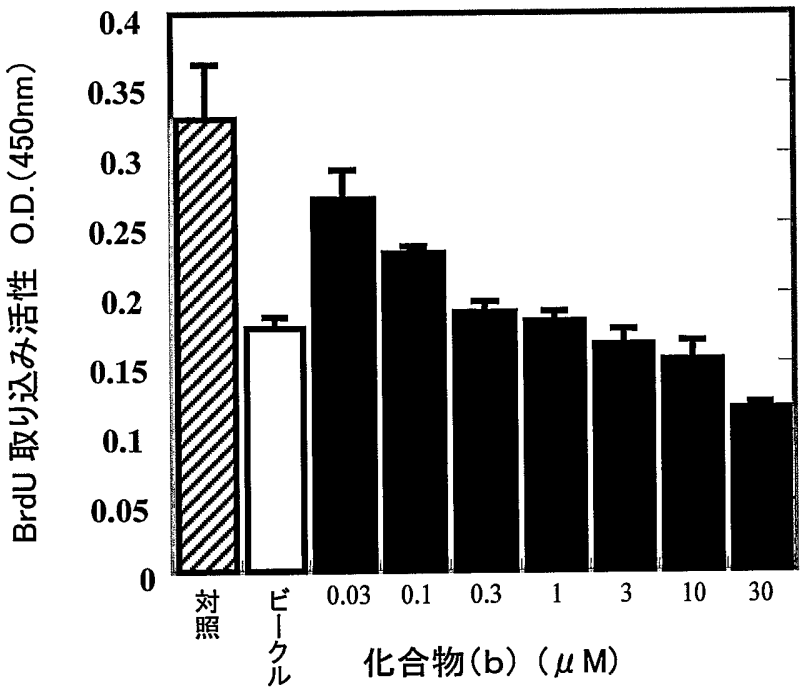

BrdU 取り込み活性 O.D.(450nm)
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
対照
ビークル
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
化合物(b)（μM)

図１０

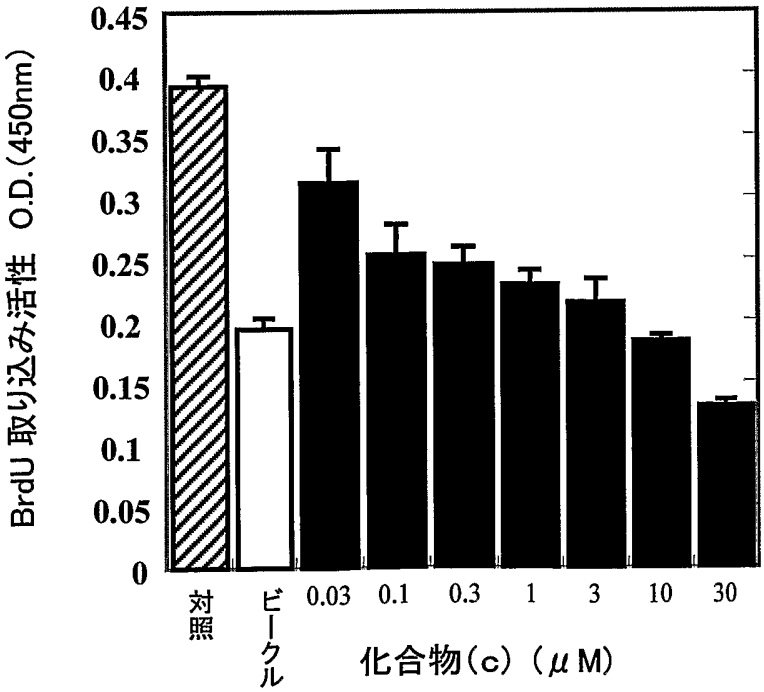

BrdU 取り込み活性 O.D.(450nm)
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
対照
ビークル
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
化合物(c)（μM)

図１１

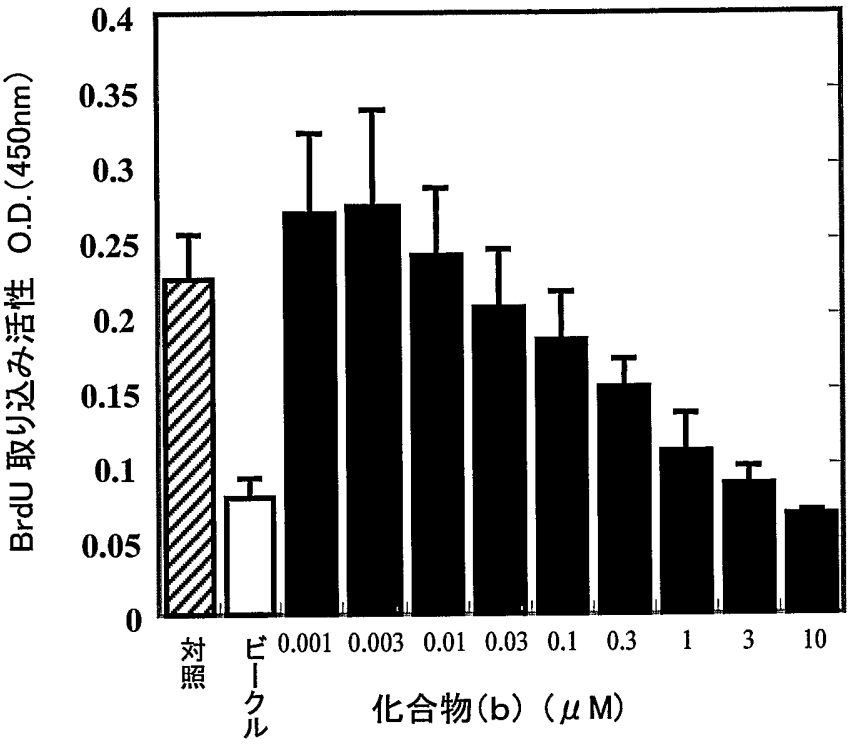
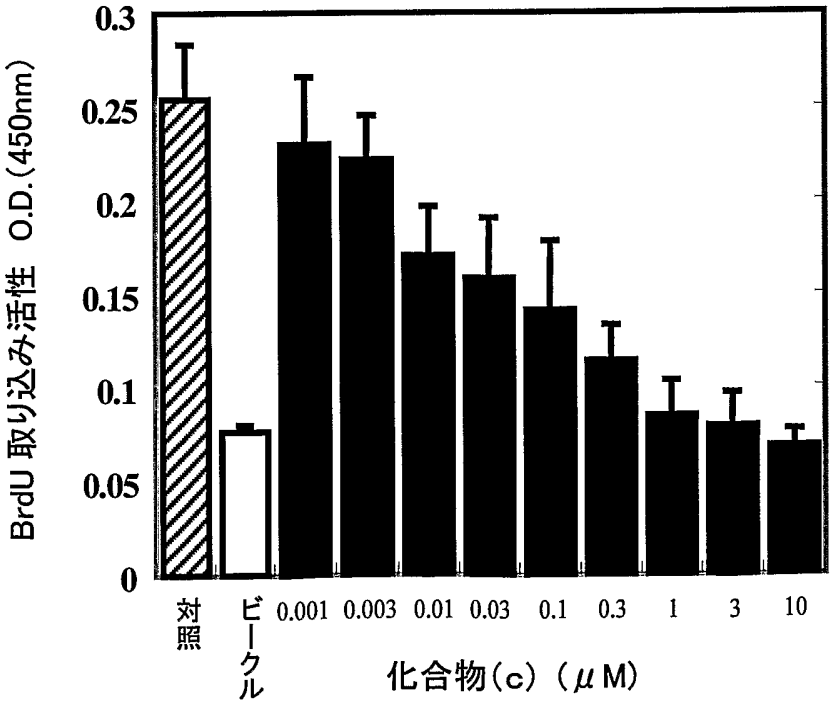

BrdU 取り込み活性 O.D.(450nm)
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
対照
ビークル
0.001
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
化合物(b)（μM）

図１２


BrdU 取り込み活性 O.D.(450nm)
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
対照
ビークル
0.001
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
化合物(c)（μM）

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/06679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K45/00, 31/4406, A61P3/04, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 11/06, 13/08, 13/12, 17/00, 17/04, 29/00, 43/00, C07D213/40

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] A61K45/00, 31/4406, A61P3/04, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 11/06, 13/08, 13/12, 17/00, 17/04, 29/00, 43/00, C07D213/40

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(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 01/60819 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 23 August, 2001 (23.08.01), Full text & EP 1258484 A1	1,2,5,8
A	SVETLOV, S.I. et al., EDG receptors and hepatic pathophysiology of LPA and S1P:EDG-ology of liver injury., Biochim.Biophys.Acta., 23 May, 2002 (23.05.02), 1582(1-3):251-6., ISSN: 0006-3002	1-6,8,9
A	WO 01/71022 A2 (The University of Tennessee Research Corp.), 27 September, 2001 (27.09.01), Full text & AU 4926301 A	1-6,8,9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 July, 2003 (15.07.03)	29 July, 2003 (29.07.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/06679

Box I Observations where certain claims were found unsearchable(Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. [X] Claims Nos.: 7

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

Claim 7 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates 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. [X] Claims Nos.: 1-3, 6, 8, 9

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:

(See extra sheet)

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/06679

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

<Subject of search>

Claims 1 to 3, 8 and 9 relate to a remedy and/or a preventive for a chronic disease containing as the active ingredient a compound which is defined by a desired property of "an EDG-2 antagonist". Although claims 1 to 3, 8 and 9 involve any compounds having this property, only part of the claimed compounds are disclosed in the meaning as described in PCT Article 5 and it is therefore recognized that these claims are not fully supported by the disclosure of the description in the meaning as defined in PCT Article 6.

Although the common technical knowledge at the point of the application is considered, the scope of "an EDG-2 antagonist" cannot be specified. Thus, claims 1 to 3, 8 and 9 fail to fulfill the requirement of clearness as described in PCT Article 6 too.

Such being the case, the search was made on the relationship between an EDG-2 antagonist and chronic diseases and preventives/remedies for chronic diseases containing the compounds specified in claims 4 and 5 as the active ingredient.

Claim 6 involves a great number of compounds in its scope. However, only part of the claimed compounds are disclosed in the meaning as described in PCT Article 5 and it is therefore recognized that this claim is not fully supported by the disclosure of the description in the meaning as defined in PCT Article 6.

Such being the case, the search was made on the part disclosed in the description and supported thereby, i.e., the compound (c).

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０６６７９

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ａ６１Ｋ４５／００，３１／４４０６，Ａ６１Ｐ３／０４，９／００，９／０４，９／１０，１１／００，１１／０６，１３／０８，１３／１２，１７／００，１７／０４，２９／００，４３／００，Ｃ０７Ｄ２１３／４０

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ａ６１Ｋ４５／００，３１／４４０６，Ａ６１Ｐ３／０４，９／００，９／０４，９／１０，１１／００，１１／０６，１３／０８，１３／１２，１７／００，１７／０４，２９／００，４３／００，Ｃ０７Ｄ２１３／４０

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN) MEDLINE(STN) EMBASE(STN) BIOSIS(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	WO　０１／６０８１９　Ａ１（麒麟麦酒株式会社）２００１．０８．２３，全文　＆　ＥＰ　１２５８４８４　Ａ１	1,2,5,8
A	SVETLOV, S.I. et al., EDG receptors and hepatic pathophysiology of LPA and S1P: EDG-ology of liver injury.,Biochim Biophys Acta. 2002 May 23;1582(1-3):251-6., ISSN: 0006-3002	1-6,8,9
A	WO　０１／７１０２２　Ａ２（The University of Tennessee Research Corporation）　２００１．０９．２７，全文　＆　ＡＵ　４９２６３０１　Ａ	1-6,8,9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１５．０７．０３	29.07.03

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	９８２９
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	川口　裕美子　印 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０６６７９

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．[X] 請求の範囲 7 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７は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2．[X] 請求の範囲 1-3, 6, 8, 9 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、

特別ページ参照。

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Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．[ ] 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

[ ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

[ ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

＜調査の対象について＞

請求の範囲１－３，８，９は、「ＥＤＧ－２アンタゴニスト」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする慢性疾患の治療および／または予防剤に関するものである。そして、請求の範囲１－３，８，９は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT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、「ＥＤＧ－２アンタゴニスト」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲１－３，８，９は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、ＥＤＧ－２アンタゴニストと慢性疾患との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求の範囲４，５に特定されている化合物を有効成分とする慢性疾患のの治療および／または予防剤について行った。

請求の範囲６は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、**PCT** 第 **5** 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、**PCT** 第 **6** 条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、すなわち、化合物（ｃ）について行った。