

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 12 月 6 日 (06.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/139150 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
 A61K 31/05 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
 A61K 31/198 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
 A61K 31/40 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)
 A61K 31/451 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
 A61K 31/7105 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
 A61K 31/711 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)
 A61K 31/713 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 38/00 (2006.01) C07D 211/76 (2006.01)

学術研究センター機能情報解析系 応用酵素・疾患代謝研究部門内 Tokushima (JP).

(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島 2 丁目 1 番 3 1 号 O R I X 堂島ビル 3 階 Osaka (JP).

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

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/060991

(22) 国際出願日: 2007 年 5 月 30 日 (30.05.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2006-149431 2006 年 5 月 30 日 (30.05.2006) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について):
国立大学法人徳島大学 (THE UNIVERSITY OF TOKUSHIMA) [JP/JP]; 〒7708501 徳島県徳島市新蔵町 2 丁目 2 4 番地 Tokushima (JP). 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

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

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 木戸 博 (KIDO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒7708503 徳島県徳島市蔵本町 3 丁目 1 8 番地の 1 5 国立大学法人徳島大学 疾患酵素

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。

(54) Title: ANTI-INFLUENZA VIRAL AGENT COMPRISING TNF- α INHIBITOR(54) 発明の名称: TNF α 阻害物質を含有してなる抗インフルエンザウイルス剤(57) Abstract: An antiviral agent comprising a TNF- α inhibitor has an action of inhibiting the growth of influenza virus, and is useful as a preventive agent for influenza virus infectious diseases or diseases, symptoms, etc. accompanied by influenza virus infection and/or a preventive agent for infection progression in animals including humans, particularly in humans. The antiviral agent comprising a TNF- α inhibitor can effectively inhibit the growth of influenza virus not only in the lung which is a main organ for growth, but also in the brain, heart and the like, which has a lethal effect when the disease becomes serious.(57) 要約: TNF α 阻害物質を含有してなる抗ウイルス剤は、インフルエンザウイルス増殖抑制作用を有し、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、インフルエンザウイルス感染症またはインフルエンザウイルス感染に伴う疾患および症状等に対する予防および/または感染進行予防剤として有用である。TNF α 阻害物質を含有してなる抗ウイルス剤は、主たる増殖臓器である肺はもとより、重症化するとき致死的な影響を及ぼす、脳、心臓等においても、効果的にインフルエンザウイルスの増殖を抑制することができる。

明 細 書

TNF α 阻害物質を含有してなる抗インフルエンザウイルス剤

技術分野

[0001] 本発明は、TNF α 阻害物質を含有してなる抗ウイルス剤、とりわけ、TNF α 阻害物質を含有してなる抗インフルエンザウイルス剤、および感染増殖様式がインフルエンザウイルスに類似の他のウイルスの抗ウイルス剤に関する。

背景技術

[0002] 近年、世界はインフルエンザの小流行期を迎え、特に呼吸器や循環器、代謝系などに基礎疾患を持った高齢者の死亡例や、乳幼児のインフルエンザ脳炎・脳症による死亡例が報告されている。特にインフルエンザウイルス感染が重症化する場合、初感染部位の気道で起こったウイルス増殖と炎症が脳や心臓等の他の臓器へも波及して、多臓器不全を起こして死に至る場合がある。なかでも多臓器不全まで広がる傾向を示すウイルスに高病原性トリインフルエンザウイルスがあり、このウイルスからの新型インフルエンザウイルスの発生が危惧されている。

[0003] インフルエンザの原因であるインフルエンザウイルスは、オルトミクソウイルス科に属するウイルスで、膜タンパク質の抗原性の違いからA、B、Cの3つの型に分類される。しかし、同じ型のウイルスであっても、ヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)の抗原性が大きく異なるため、さらに複数の亜型に分類される。インフルエンザAウイルスでは、15種類のHAと9種類のNAが報告されており、その組み合わせによってH1N1～H1N1～N16H9の合計144種(144=16×9)に分類され得る。

[0004] 現在、実用化されている抗インフルエンザ薬はアマンタジン、ザナミビル、オセルタミビルの3種類である。しかし、多量に使用されていることから耐性株が出現しており、そのために薬剤耐性ウイルスに対抗する新薬が望まれている。

[0005] 一方、腫瘍壊死因子 α (Tumor Necrosis Factor α : TNF α)は多種類の細胞に働き、それらの細胞からサイトカイン類、ホルモン類、プロスタグランジン類、活性酸素類をはじめとするさまざまな可溶性因子を放出させる作用を有するサイトカインとして知られている。

[0006] 従来、TNF α の阻害作用を有する医薬品を開発する試みは多数なされている。例えば、TNF α を直接阻害するものや、TNF α の産生あるいはそのシグナルを阻害したりするものは抗炎症薬としての開発が試みられ、そのうち幾つかは上市に到っている。

[0007] しかし、現在までにTNF α の阻害によってインフルエンザウイルスの増殖が抑制されるという報告はなく、むしろ逆にTNF α を長期に渡って阻害すると重篤な感染症の進行につながり、また、感染症の完治が難しくなるとの報告がなされている（非特許文献1）。

非特許文献1：アルスライティス&リウマチズム（Arthritis & Rheumatism）vol. 48(11), p .3013-3022 (2003)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] ウイルス感染による諸症状の発症の予防および／または感染進行予防剤は医薬品として有用であり、安全な抗ウイルス薬の開発が切望されている。このような状況に鑑みて、本発明の目的は、新規な抗ウイルス薬を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、ウイルス抑制作用を生じる化合物を見出すべく、鋭意研究を重ねた結果、「TNF α 阻害物質が、インフルエンザウイルスの感染・増殖等の阻止に著効を発揮すること」を発見した。また、「TNF α 阻害物質が、感染・増殖等の様式が該インフルエンザウイルスに近似の他種ウイルスに対しても上記と同様の著効を発揮すること」がウイルス学的に十分想到され得る。本発明は、かかる発見とウイルス学的知見に基づき完成された。ところで、上記ウイルスは、エンベロープを有する1本鎖RNA型ウイルスである。その具体例として、分節型RNAのオルトミクソウイルス科に属するA型インフルエンザウイルス、B型インフルエンザウイルス、C型インフルエンザウイルス等、非分節型RNAのパラミクソウイルス科に属するパラインフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、センダイウイルス、ムンプスウイルス、RS (respiratory syncytial) ウイルス、ジステンパーウイルス、ニューカッスル病ウイルス等、また、コロナウイルス科に属するSARS (severe acute respiratory syndrome) ウイルス、更に、ブニヤウ

イルス科、アレナウイルス科、フィロウイルス科、ラブドウイルス科に属するウイルス等々、種々のウイルスを挙げることができる。なお、上記ウイルスの分類と命名は、国際ウイルス分類委員会による2006年3月現在の報告に基づく。

[0010] すなわち本発明は、

項1. TNF α 阻害物質を含有してなる抗ウイルス剤。

[0011] 項2. ウイルスが、エンベロープを有する1本鎖RNA型のウイルスである項1記載の剤。

[0012] 項3. エンベロープを有する1本鎖RNA型のウイルスが、オルトミクソウイルス科、ブニヤウイルス科、アレナウイルス科、パラミクソウイルス科、フィロウイルス科、ラブドウイルス科、およびコロナウイルス科からなる科群から選ばれる1種の科に属するウイルスである項2記載の剤。

[0013] 項4. エンベロープを有する1本鎖RNA型のウイルスが、(1)オルトミクソウイルス科に属するインフルエンザAウイルス、インフルエンザBウイルス、又はインフルエンザCウイルス、(2)パラミクソウイルス科に属するパラインフルエンザウイルス、センダイウイルス、麻疹ウイルス、ジステンパーウイルス、ムンプスウイルス、ニューカッスル病ウイルス、またはRSウイルス、並びに(3)コロナウイルス科に属するSARSコロナウイルスからなる群から選ばれる1種のウイルスである項2記載の剤。

[0014] 項5. エンベロープを有する1本鎖RNA型のウイルスが、インフルエンザAウイルスである項4記載の剤。

[0015] 項6. インフルエンザAウイルスが、H1N1型、H2N2型、H2N8型、H3N2型、H3N8型、H5N1型、H7N2型、H7N3型、H7N7型、及びH9N2型からなる亜型群より選ばれる1種の亜型に属するウイルスである項5記載の剤。

[0016] 項7. インフルエンザウイルス増殖抑制剤である項1記載の剤。

[0017] 項8. TNF α 阻害物質が、(a)低分子化合物、(b)抗体、(c)アンチセンスオリゴヌクレオチド、(d)短鎖干渉RNA、(e)デコイ、(f)リボザイム、(g)アプタマー、(h)可溶性受容体、または(i)TNF α に対するワクチンである項1記載の剤。

[0018] 項9. TNF α 阻害物質が、PDE4阻害薬、EP4作動薬、EP2作動薬、プロテアソーム阻害薬、サリドマイド誘導体、JNK阻害薬、抗酸化薬、IKK阻害薬、TACE阻害

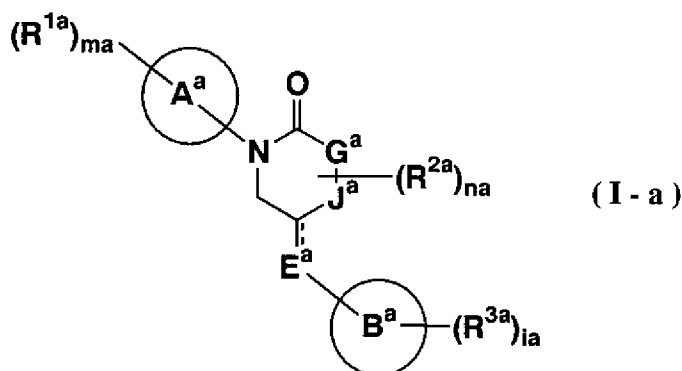
薬、HDAC阻害薬、アデノシンA3阻害薬、ERK1/2阻害薬、MEKK1阻害薬、AP-1阻害薬、CREB阻害薬、およびElk-1阻害薬からなる群より選択される1種以上の低分子化合物である項8記載の剤。

[0019] 項10. 低分子化合物が、抗酸化薬であるピロリジンジチオカーバメート、若しくはN-アセチルシステイン、又はAP-1阻害薬である1,4-ビス(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2,3-ジメチルブタンである項9記載の剤。

[0020] 項11. TNF α 阻害物質が、

一般式(I-a)

[化1]



(式中、A^a環は、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし、

R^{1a}は、(1)C1～8アルキル基、(2)C2～8アルケニル基、(3)C2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)-OR^{4a}、(6)-NR^{5a}R^{6a}、(7)-NR^{7a}COR^{8a}、(8)-CONR^{9a}R^{10a}、(9)-COOR^{11a}、(10)-SO₂NR^{12a}R^{13a}、(11)-NR^{14a}SO₂R^{15a}、(12)-SR^{16a}、(13)-S(O)R^{17a}、(14)-SO₂R^{18a}、(15)-NR^{22a}COOR^{23a}、(16)-NR^{24a}CONR^{25a}R^{26a}、(17)-COR^{27a}、(18)-NO₂、(19)-CN、(20)-CF₃、(21)-OCF₃、(22)Cyc1a、または(23)(a)ハロゲン原子、(b)-OR^{4a}、(c)-NR^{5a}R^{6a}、(d)-NR^{7a}COR^{8a}、(e)-CONR^{9a}R^{10a}、(f)-COOR^{11a}、(g)-SO₂NR^{12a}R^{13a}、(h)-NR^{14a}SO₂R^{15a}、(i)-SR^{16a}、(j)-S(O)R^{17a}、(k)-SO₂R^{18a}、(l)-NR^{22a}COOR^{23a}、(m)-NR^{24a}CONR^{25a}R^{26a}、(n)-COR^{27a}、(o)-NO₂、(p)-CN、(q)-CF₃、(r)-OCF₃ および(s)Cyc1aから任意に選ばれる1～5個の基によって置換された、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC

2～8アルキニル基を表わし、

$R^{4a} \sim R^{18a}$ および $R^{22a} \sim R^{27a}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc1a、または(4) (a) $-OR^{28a}$ 、(b) $-NR^{29a}R^{30a}$ 、(c) $-NR^{31a}COR^{32a}$ 、(d) $-CONR^{33a}R^{34a}$ 、(e) $-COOR^{35a}$ 、(f) $-SO_2NR^{36a}R^{37a}$ 、(g) $-NR^{38a}SO_2R^{39a}$ 、(h) $-CONR^{40a}NR^{41a}R^{42a}$ 、(i) $-CONR^{43a}OR^{44a}$ および(j)Cyc1aから任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$R^{28a} \sim R^{44a}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc1a、または(4) $-OR^{45a}$ 、 $-NR^{46a}R^{47a}$ およびCyc1aから任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$R^{45a} \sim R^{47a}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1aまたはCyc1aによって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc1aは、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個の R^{48a} で置換されていてもよい。)、

R^{48a} は、(1)C1～8アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3) $-NO_2$ 、(4) $-CN$ 、(5) $-OR^{49a}$ 、(6) $-NR^{50a}R^{51a}$ 、(7) $-COOR^{52a}$ 、(8) $-COR^{53a}$ 、(9) $-CONR^{54a}R^{55a}$ 、(10) $-NR^{56a}COR^{57a}$ 、(11) $-SO_2NR^{58a}R^{59a}$ 、(12) $-NR^{60a}SO_2R^{61a}$ 、(13) $-SR^{62a}$ 、(14) $-SO_2R^{63a}$ 、(15)オキシ基、(16) $-CF_3$ 、(17) $-OCF_3$ 、または(18)(a)ハロゲン原子、(b) $-NO_2$ 、(c) $-CN$ 、(d) $-OR^{49a}$ 、(e) $-NR^{50a}R^{51a}$ 、(f) $-COOR^{52a}$ 、(g) $-COR^{53a}$ 、(h) $-CONR^{54a}R^{55a}$ 、(i) $-NR^{56a}COR^{57a}$ 、(j) $-SO_2NR^{58a}R^{59a}$ 、(k) $-NR^{60a}SO_2R^{61a}$ 、(l) $-SR^{62a}$ 、(m) $-SO_2R^{63a}$ 、(n)オキシ基、(o) $-CF_3$ および(p) $-OCF_3$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$R^{49a} \sim R^{63a}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

R^{2a} は、(1)C1～8アルキル基、(2) $-OR^{20a}$ 、(3) $-NR^{64a}R^{65a}$ 、(4) $-COOR^{66a}$ 、(5) $-CONR^{67a}R^{68a}$ 、(6) $-NR^{69a}COR^{70a}$ 、(7) $-SO_2R^{71a}$ 、(8) $-SO_2NR^{72a}R^{73a}$ 、(9) $-NR^{74a}SO_2R^{75a}$ 、(10) $-NR^{76a}COOR^{77a}$ 、(11)Cyc2a、または(12)(a) $-OR^{20a}$ 、(b) $-NR^{64a}R$

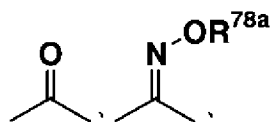
^{65a}、(c)–COOR^{66a}、(d)–CONR^{67a}R^{68a}、(e)–NR^{69a}COR^{70a}、(f)–SO₂R^{71a}、(g)–SO₂NR^{72a}R^{73a}、(h)–NR^{74a}SO₂R^{75a}、(i)–NR^{76a}COOR^{77a}および(j)Cyc2aから任意に選ばれる1～5個の基によって置換された、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

R^{20a}およびR^{64a}～R^{77a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc2aまたは(4)Cyc2aによって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc2aは、C5～6の単環炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環複素環を表わし(ただし、該炭素環および複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、–CF₃または–OCF₃で置換されていてもよい。)、

G^aおよびJ^aは、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を表わし、

E^aは、C1～4アルキレン基、C2～4アルケニレン基、–O–、–S–、–NR^{21a}–、
[化2]



–NR^{79a}SO₂–または–SO₂NR^{80a}–を表わし(ただし、C1～4アルキレン基は1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基で置換されていてもよい。)、

R^{21a}およびR^{78a}～R^{80a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc3a、(4)1～5個のCyc3aまたは水酸基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc3aは、C5～6の単環炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、–CF₃または–OCF₃で置換されていてもよい。)、

B^a環は、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複

素環を表わし、

R^{3a} は、(1)C1～8アルキル基、(2)C2～8アルケニル基、(3)C2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5) $-OR^{81a}$ 、(6) $-NR^{82a}R^{83a}$ 、(7) $-NR^{84a}COR^{85a}$ 、(8) $-CONR^{86a}R^{87a}$ 、(9) $-COOR^{88a}$ 、(10) $-SO_2NR^{89a}R^{90a}$ 、(11) $-NR^{91a}SO_2R^{92a}$ 、(12) $-SR^{93a}$ 、(13) $-S(O)R^{94a}$ 、(14) $-SO_2R^{95a}$ 、(15) $-NR^{96a}COOR^{97a}$ 、(16) $-NR^{98a}CONR^{99a}R^{100a}$ 、(17) $-OCONR^{101a}R^{102a}$ 、(18) $-NO_2$ 、(19) $-CN$ 、(20) $-CF_3$ 、(21) $-OCF_3$ 、(22)Cyc4a、または(23) (a)ハロゲン原子、(b) $-OR^{81a}$ 、(c) $-NR^{82a}R^{83a}$ 、(d) $-NR^{84a}COR^{85a}$ 、(e) $-CONR^{86a}R^{87a}$ 、(f) $-COOR^{88a}$ 、(g) $-SO_2NR^{89a}R^{90a}$ 、(h) $-NR^{91a}SO_2R^{92a}$ 、(i) $-SR^{93a}$ 、(j) $-S(O)R^{94a}$ 、(k) $-SO_2R^{95a}$ 、(l) $-NR^{96a}COOR^{97a}$ 、(m) $-NR^{98a}CONR^{99a}R^{100a}$ 、(n) $-OCONR^{101a}R^{102a}$ 、(o) $-NO_2$ 、(p) $-CN$ 、(q) $-CF_3$ 、(r) $-OCF_3$ および(s)Cyc4aから任意に選ばれる1～5個の基によって置換された、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

$R^{81a} \sim R^{102a}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc4aまたは(4)Cyc4a、 $-OR^{103a}$ 、 $-CONR^{104a}R^{105a}$ および $-COOR^{106a}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$R^{103a} \sim R^{106a}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc4aまたは(4)Cyc4aおよび $-OR^{107a}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

R^{107a} は、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc4aまたは(4)Cyc4aによって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc4aは、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-CF_3$ または $-OCF_3$ で置換されていてもよい。)、

maは、0または1～5の整数を表わし、

naは、0または1～7の整数を表わし、

iaは、0または1～12の整数を表わす。

ただし、

- (1) ma が2以上を表わすとき、複数の R^{1a} は同じでも異なってもよく、
- (2) na が2以上を表わすとき、複数の R^{2a} は同じでも異なってもよく、
- (3) ia が2以上を表わすとき、複数の R^{3a} は同じでも異なってもよく、
- (4) E^a がC1～4アルキレン基を表わす場合、

[化3]

==

は、一重結合または二重結合を表わし、

- (5) E^a がC1～4アルキレン基以外を表わす場合、

[化4]

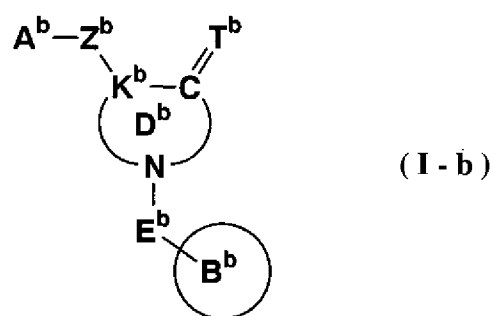
==

は、一重結合を表わす。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、及びそれらのプロドラッグ；

一般式(I-b)

[化5]



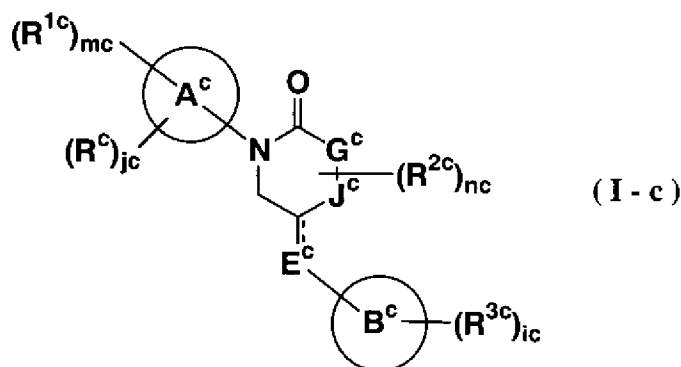
(式中、 A^b は水素原子、置換基を有していてもよい環状基、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または保護されていてもよいアミノ基を表わし、環 B^b は置換基を有していてもよい環状基を表わし、 E^b は主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わし、 K^b は炭素原子または窒素原子を表わし、 Z^b は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{Zb}$ または $-N(SO_2 R^{ZZb})-$ を表わし、 R^{Zb} は水素原子、置換基を有していてもよい環状基または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、 R^{ZZb} は置換基を有していてもよい環状基または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わ

し、 $-C(=T^b)-$ は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ または置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、環 D^b はさらに置換基を有していてもよい少なくとも一つの窒素原子を含む複素環を表わす。）

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、及びそれらのプロドラッグ；

一般式(I-c)

[化6]



(式中、環 A^c および環 B^c は、それぞれ独立して、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし、

R^c は、C1～8アルキル基またはハロゲン原子を表わし、

R^{1c} は、(1) $-NR^{201c}R^{202c}$ 、(2) $-NR^{203c}COCOOR^{204c}$ 、(3) $-NR^{205c}COCONR^{206c}$

R^{207c} 、(4) $-NR^{208c}COCONR^{209c}NR^{210c}R^{211c}$ 、(5) $-CONR^{212c}R^{213c}$ 、(6) $-CON$

$R^{214c}NR^{215c}R^{216c}$ 、(7) $-CONR^{217c}NR^{218c}COR^{219c}$ 、(8) $-CR^{220c}=NOR^{221c}$ または

(9) (a) $-CONR^{222c}NR^{223c}R^{224c}$ 、(b) $-CONR^{225c}SO_2R^{226c}$ および(c) Cyc5cから

任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケ

ニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、 $R^{203c} \sim R^{211c}$ および $R^{214c} \sim R^{226c}$ は、そ

れぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc1c、(4) (a) $-OR^{28c}$

、(b) $-NR^{29c}R^{30c}$ 、(c) $-NR^{31c}COR^{32c}$ 、(d) $-CONR^{33c}R^{34c}$ 、(e) $-COOR^{35c}$ 、(f)

$-SO_2NR^{36c}R^{37c}$ 、(g) $-NR^{38c}SO_2R^{39c}$ 、(h) $-CONR^{40c}NR^{41c}R^{42c}$ 、(i) $-CONR^{43c}$

OR^{44c} 、(j) Cyc1c、(k) $-CN$ 、(l) $-SR^{227c}$ 、(m) $-S(O)R^{228c}$ 、(n) $-SO_2R^{229c}$ およ

び(o) $-COR^{230c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキ

ル基または (5) (a) $-\text{OR}^{28c}$ 、(b) $-\text{NR}^{29c}\text{R}^{30c}$ 、(c) $-\text{NR}^{31c}\text{COR}^{32c}$ 、(d) $-\text{CONR}^{33c}\text{R}^{34c}$ 、(e) $-\text{COOR}^{35c}$ 、(f) $-\text{SO}_2\text{NR}^{36c}\text{R}^{37c}$ 、(g) $-\text{NR}^{38c}\text{SO}_2\text{R}^{39c}$ 、(h) $-\text{CONR}^{40c}\text{NR}^{41c}\text{R}^{42c}$ 、(i) $-\text{CONR}^{43c}\text{OR}^{44c}$ 、(j) Cyc1c、(k) $-\text{CN}$ 、(l) $-\text{SR}^{227c}$ 、(m) $-\text{S(O)}\text{R}^{228c}$ 、(n) $-\text{SO}_2\text{R}^{229c}$ および (o) $-\text{COR}^{230c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されていてもよいC2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、 $\text{R}^{28c}\sim\text{R}^{44c}$ および $\text{R}^{227c}\sim\text{R}^{230c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc1c または (4) $-\text{OR}^{45c}$ 、 $-\text{NR}^{46c}\text{R}^{47c}$ および Cyc1c から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、 $\text{R}^{45c}\sim\text{R}^{47c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc1c または (4) Cyc1c によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc1c は、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は1～5個の R^{48c} で置換されていてもよい。)、

R^{48c} は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) $-\text{NO}_2$ 、(4) $-\text{CN}$ 、(5) $-\text{OR}^{49c}$ 、(6) $-\text{NR}^{50c}\text{R}^{51c}$ 、(7) $-\text{COOR}^{52c}$ 、(8) $-\text{COR}^{53c}$ 、(9) $-\text{CONR}^{54c}\text{R}^{55c}$ 、(10) $-\text{NR}^{56c}\text{COR}^{57c}$ 、(11) $-\text{SO}_2\text{NR}^{58c}\text{R}^{59c}$ 、(12) $-\text{NR}^{60c}\text{SO}_2\text{R}^{61c}$ 、(13) $-\text{SR}^{62c}$ 、(14) $-\text{SO}_2\text{R}^{63c}$ 、(15) オキシ基、(16) $-\text{CF}_3$ 、(17) $-\text{OCF}_3$ 、(18) $=\text{NOR}^{78c}$ または (19) (a) ハロゲン原子、(b) $-\text{NO}_2$ 、(c) $-\text{CN}$ 、(d) $-\text{OR}^{49c}$ 、(e) $-\text{NR}^{50c}\text{R}^{51c}$ 、(f) $-\text{COOR}^{52c}$ 、(g) $-\text{COR}^{53c}$ 、(h) $-\text{CONR}^{54c}\text{R}^{55c}$ 、(i) $-\text{NR}^{56c}\text{COR}^{57c}$ 、(j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{58c}\text{R}^{59c}$ 、(k) $-\text{NR}^{60c}\text{SO}_2\text{R}^{61c}$ 、(l) $-\text{SR}^{62c}$ 、(m) $-\text{SO}_2\text{R}^{63c}$ 、(n) オキシ基、(o) $-\text{CF}_3$ および (p) $-\text{OCF}_3$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^{49c}\sim\text{R}^{63c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) フェニル基または (4) フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc5c は、1～5個の $=\text{NOR}^{78c}$ で置換された、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし、

R^{201c} 、 R^{202c} 、 R^{212c} および R^{213c} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) (a) $-\text{CN}$ 、(b) $-\text{SR}^{227c}$ 、(c) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{228c}$ 、(d) $-\text{SO}_2\text{R}^{229c}$ および(e) $-\text{COR}^{230c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基または、(3) (a) $-\text{OR}^{28c}$ 、(b) $-\text{NR}^{29c}\text{R}^{30c}$ 、(c) $-\text{NR}^{31c}\text{COR}^{32c}$ 、(d) $-\text{CONR}^{33c}\text{R}^{34c}$ 、(e) $-\text{COOR}^{35c}$ 、(f) $-\text{SO}_2\text{NR}^{36c}\text{R}^{37c}$ 、(g) $-\text{NR}^{38c}\text{SO}_2\text{R}^{39c}$ 、(h) $-\text{CONR}^{40c}\text{NR}^{41c}\text{R}^{42c}$ 、(i) $-\text{CONR}^{43c}\text{OR}^{44c}$ 、(j) Cyc1c 、(k) $-\text{CN}$ 、(l) $-\text{SR}^{227c}$ 、(m) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{228c}$ 、(n) $-\text{SO}_2\text{R}^{229c}$ および(o) $-\text{COR}^{230c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されていてもよいC2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

R^{2c} は、(1) C1～8アルキル基、(2) $-\text{OR}^{20c}$ 、(3) $-\text{NR}^{64c}\text{R}^{65c}$ 、(4) $-\text{COOR}^{66c}$ 、(5) $-\text{CONR}^{67c}\text{R}^{68c}$ 、(6) $-\text{NR}^{69c}\text{COR}^{70c}$ 、(7) $-\text{SO}_2\text{R}^{71c}$ 、(8) $-\text{SO}_2\text{NR}^{72c}\text{R}^{73c}$ 、(9) $-\text{NR}^{74c}\text{SO}_2\text{R}^{75c}$ 、(10) $-\text{NR}^{76c}\text{COOR}^{77c}$ 、(11) Cyc2c または(12) (a) $-\text{OR}^{20c}$ 、(b) $-\text{NR}^{64c}\text{R}^{65c}$ 、(c) $-\text{COOR}^{66c}$ 、(d) $-\text{CONR}^{67c}\text{R}^{68c}$ 、(e) $-\text{NR}^{69c}\text{COR}^{70c}$ 、(f) $-\text{SO}_2\text{R}^{71c}$ 、(g) $-\text{SO}_2\text{NR}^{72c}\text{R}^{73c}$ 、(h) $-\text{NR}^{74c}\text{SO}_2\text{R}^{75c}$ 、(i) $-\text{NR}^{76c}\text{COOR}^{77c}$ および(j) Cyc2c から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

R^{20c} および $R^{64c} \sim R^{77c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc2c または(4) Cyc2c によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc2c は、C5～6の単環式炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環を表わし(ただし、該炭素環および複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{CF}_3$ および／または $-\text{OCF}_3$ で置換されていてもよい。)、

G^c および J^c は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、

E^c は、C1～4アルキレン基、C2～4アルケニレン基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{21c}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{78c})-$ 、 $-\text{NR}^{79c}\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{80c}-$ を表わし(ただし、C1～4アルキレン基は1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子および／または水酸基で置換されていてもよい。)、

R^{21c} および $R^{78c} \sim R^{80c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、

(3) Cyc3cまたは(4) 1～5個のCyc3cおよび／または水酸基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc3cは、C5～6の単環式炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{CF}_3$ および／または $-\text{OCF}_3$ で置換されていてもよい。)、

R^{3c} は、(1) C1～8アルキル基、(2) C2～8アルケニル基、(3) C2～8アルキニル基、(4) ハロゲン原子、(5) $-\text{OR}^{81c}$ 、(6) $-\text{NR}^{82c}\text{R}^{83c}$ 、(7) $-\text{NR}^{84c}\text{COR}^{85c}$ 、(8) $-\text{CONR}^{86c}\text{R}^{87c}$ 、(9) $-\text{COOR}^{88c}$ 、(10) $-\text{SO}_2\text{NR}^{89c}\text{R}^{90c}$ 、(11) $-\text{NR}^{91c}\text{SO}_2\text{R}^{92c}$ 、(12) $-\text{SR}^{93c}$ 、(13) $-\text{S(O)}\text{R}^{94c}$ 、(14) $-\text{SO}_2\text{R}^{95c}$ 、(15) $-\text{NR}^{96c}\text{COOR}^{97c}$ 、(16) $-\text{NR}^{98c}\text{CONR}^{99c}\text{R}^{100c}$ 、(17) $-\text{OCONR}^{101c}\text{R}^{102c}$ 、(18) $-\text{NO}_2$ 、(19) $-\text{CN}$ 、(20) $-\text{CF}_3$ 、(21) $-\text{OCF}_3$ 、(22) Cyc4cまたは(23) (a) ハロゲン原子、(b) $-\text{OR}^{81c}$ 、(c) $-\text{NR}^{82c}\text{R}^{83c}$ 、(d) $-\text{NR}^{84c}\text{COR}^{85c}$ 、(e) $-\text{CONR}^{86c}\text{R}^{87c}$ 、(f) $-\text{COOR}^{88c}$ 、(g) $-\text{SO}_2\text{NR}^{89c}\text{R}^{90c}$ 、(h) $-\text{NR}^{91c}\text{SO}_2\text{R}^{92c}$ 、(i) $-\text{SR}^{93c}$ 、(j) $-\text{S(O)}\text{R}^{94c}$ 、(k) $-\text{SO}_2\text{R}^{95c}$ 、(l) $-\text{NR}^{96c}\text{COOR}^{97c}$ 、(m) $-\text{NR}^{98c}\text{CONR}^{99c}\text{R}^{100c}$ 、(n) $-\text{OCONR}^{101c}\text{R}^{102c}$ 、(o) $-\text{NO}_2$ 、(p) $-\text{CN}$ 、(q) $-\text{CF}_3$ 、(r) $-\text{OCF}_3$ および(s) Cyc4cから任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

$\text{R}^{81c}\sim\text{R}^{102c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc4cまたは(4) Cyc4c、 $-\text{OR}^{103c}$ 、 $-\text{CONR}^{104c}\text{R}^{105c}$ および $-\text{COOR}^{106c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^{103c}\sim\text{R}^{106c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc4cまたは(4) Cyc4cおよび $-\text{OR}^{107c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

R^{107c} は、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc4cまたは(4) Cyc4cによって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc4cは、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式

複素環を表し(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{CF}_3$ および／または $-\text{OCF}_3$ で置換されているもよい。)、

mcは、1～3の整数を表わし、

ncは、0または1～7の整数を表わし、

icは、0または1～12の整数を表わし、

jcは、0または1～2の整数を表わす。

ただし、(1) mcが2以上を表わすとき、複数の R^{1c} は同じでも異なってもよく、

(2) ncが2以上を表わすとき、複数の R^{2c} は同じでも異なってもよく、

(3) icが2以上を表わすとき、複数の R^{3c} は同じでも異なってもよく、

(4) jcが2を表わすとき、複数の R^c は同じでも異なってもよく、

(5) E^c がC1～4アルキレン基を表わす場合、

[化7]

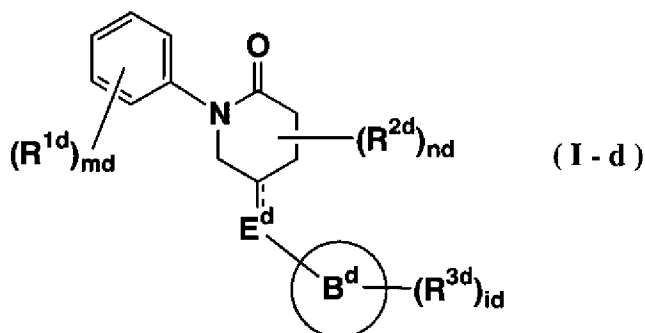
は一重結合または二重結合を表わし、(6) E^c がC1～4アルキレン基以外を表わす場合、

[化8]

は一重結合を表わし、(7) R^{201c} と R^{202c} は同時に水素原子をとらず、(8) R^{212c} と R^{213c} は同時に水素原子をとらないものとする。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ、一般式(I-d)

[化9]



(式中、 R^{1d} は、(1) C1～8アルキル基、(2) C2～8アルケニル基、(3) C2～8アルキニル基、(4) ハロゲン原子、(5) $-OR^{4d}$ 、(6) $-NR^{5d}R^{6d}$ 、(7) $-NR^{7d}COR^{8d}$ 、(8) $-CONR^{9d}R^{10d}$ 、(9) $-COOR^{11d}$ 、(10) $-SO_2NR^{12d}R^{13d}$ 、(11) $-NR^{14d}SO_2R^{15d}$ 、(12) $-NR^{16d}COOR^{17d}$ 、(13) $-COR^{18d}$ 、(14) $-CN$ 、(15) Cyc1d、または(16) (a) $-OR^{4d}$ 、(b) $-NR^{5d}R^{6d}$ 、(c) $-NR^{7d}COR^{8d}$ 、(d) $-CONR^{9d}R^{10d}$ 、(e) $-COOR^{11d}$ 、(f) $-SO_2NR^{12d}R^{13d}$ 、(g) $-NR^{14d}SO_2R^{15d}$ 、(h) $-NR^{16d}COOR^{17d}$ 、(i) $-COR^{18d}$ および(j) Cyc1dから任意に選ばれる1～5個の基によって置換された、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

$R^{4d} \sim R^{18d}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc1d、または(4) (a) $-OR^{19d}$ 、(b) $-NR^{20d}R^{21d}$ 、(c) $-NR^{22d}COR^{23d}$ 、(d) $-CONR^{24d}R^{25d}$ 、(e) $-COOR^{26d}$ 、(f) $-CONR^{27d}NR^{28d}R^{29d}$ および(g) Cyc1dから任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$R^{19d} \sim R^{29d}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、または(3) Cyc1dを表わし、

Cyc1dは、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個の R^{30d} で置換されていてもよい。)、

R^{30d} は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) $-NR^{31d}R^{32d}$ 、(4) $-COOR^{33d}$ 、(5) $-COR^{34d}$ 、(6) $-CONR^{35d}R^{36d}$ 、(7) $-NR^{37d}COR^{38d}$ 、(8) $-SO_2NR^{39d}R^{40d}$ 、(9) $-NR^{41d}SO_2R^{42d}$ 、(10) $-SO_2R^{43d}$ 、(11) オキシ基、(12) モルホリノ基、(13) フェニル基、または(14) (a) ハロゲン原子、(b) $-NR^{31d}R^{32d}$ 、(c) $-COOR^{33d}$ および(d) フェニル基から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$R^{31d} \sim R^{43d}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、

R^{2d} は、C1～8アルキル基を表わし、

[化10]

$\text{--E}^d\text{--}$

は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $=\text{CH}-$ 、 $=\text{C}(\text{OH})-$ 、 $-\text{NR}^{44\text{d}}-$ 、 $-\text{CO}-$ または
は $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{45\text{d}})-$ を表わし、

$\text{R}^{44\text{d}}$ および $\text{R}^{45\text{d}}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1～5個の水酸基によって
置換されたC1～8アルキル基、(3) $-\text{COOR}^{46\text{d}}$ 、または(4) アセチル基を表わし、

$\text{R}^{46\text{d}}$ は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、

環 B^{d} は、ベンゼン、ナフタレンまたはピリジン環を表わし、

$\text{R}^{3\text{d}}$ は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) $-\text{NR}^{47\text{d}}\text{CONR}^{48\text{d}}\text{R}^{49\text{d}}$ 、または
(4) (a) ハロゲン原子および(b) $-\text{NR}^{47\text{d}}\text{CONR}^{48\text{d}}\text{R}^{49\text{d}}$ から任意に選ばれる1～5個の
基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^{47\text{d}}\sim\text{R}^{49\text{d}}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子または(2) Cyc2dを表わし、

Cyc2dは、1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子
を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし(ただし、該複素環は、1～5個
のC1～8アルキル基または4-メチルフェニル基で置換されていてもよい。)、

mdは、1～5の整数を表わし、

ndは、0または1～3の整数を表わし、

idは、0または1～5の整数を表わす。

ただし、

(1) mdが2以上を表わすとき、複数の $\text{R}^{1\text{d}}$ は同じでも異なってもよく、

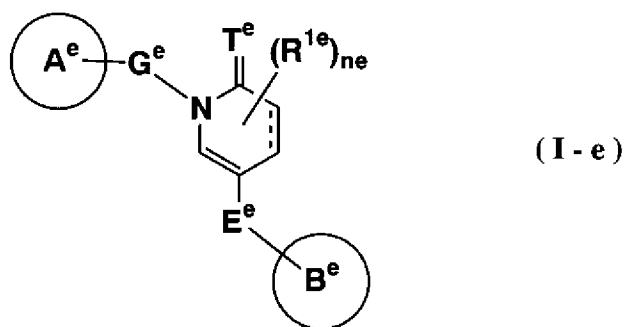
(2) ndが2以上を表わすとき、複数の $\text{R}^{2\text{d}}$ は同じでも異なってもよく、

(3) idが2以上を表わすとき、複数の $\text{R}^{3\text{d}}$ は同じでも異なってもよい。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、及びそれらのプロ
ドラッグ；

一般式(I-e)

[化11]



(式中、環 A^e または環 B^e はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を、 E^e は主鎖の原子数1～4のスペーサーを、 G^e は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいメチレン基を、 R^{1e} は置換基を、 T^e は酸素原子または硫黄原子を、

[化12]

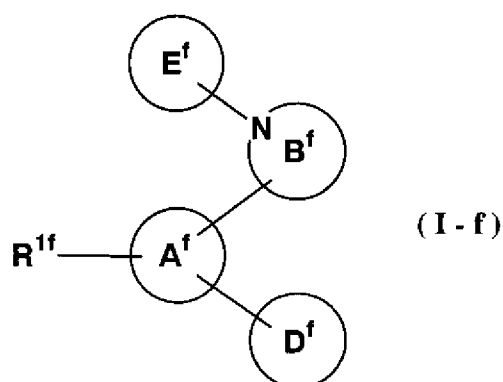
===

は、一重結合または二重結合を、 ne は0または1～5の整数を表わし、 ne が2以上を表わすとき、複数の R^{1e} は同じでも異なってもよい。))

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、及びそれらのプロドラッグ;並びに

一般式(I-f)

[化13]



(式中、環 A^f はさらに置換基を有していてもよい、異原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし3個の原子を含む5員の単環式複素環を表わし、環 B^f は置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環を表わし、環 D^f は置換基を有していてもよい環状基を表わし、環 E^f は置換基を有していて

ニル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、1 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 5 - {5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル} - 2(1H) - ピリジノン、4 - [(3R, 5R) - 5 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル] - 3, 5 - ジメチルベンズアルデヒド O - [2 - (ジメチルアミノ)エチル]オキシム、(3R, 5R) - 1 - {4 - [(1E) - 4 - (ジメチルアミノ)ブタ - 1 - エニル] - 2, 6 - ジメチルフェニル} - 5 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - メチルピペリジン - 2 - オン、(3R, 5R) - 1 - {4 - [(1E) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロペニル] - 2, 6 - ジメチルフェニル} - 5 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 2 - ピペリジンオン、N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - N' - {2 - メチル - 4 - [(4 - {4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル)メチル]ベンゾイル} - 1 - ピペラジニル)メチル]フェニル}ウレア、(3R, 5R) - 1 - {4 - [(1E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ヒドロキシブタンイミドイル] - 2, 6 - ジメチルフェニル} - 5 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - メチルピペリジン - 2 - オン、N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - N' - {2 - メチル - 4 - [(1 - {4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル)メチル]ベンゾイル} - 4 - ピペリジニル)オキシ]フェニル}ウレア、5 - [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 1 - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、または、1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - ((E) - (2, 4 - ジフルオロフェニル)) {[(1 - メチル - 4 - ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル) - 2(1H) - ピリジノンである項11記載の剤。

[0022] 項13. TNF α 阻害物質が、サリドマイド、XPro-1595、ジアセレイン、PMI-006、AM-3、CDP-571、シンバスタチン、PD-168787、OPC-8212、POL-641、AM-87、ロリプラム、レナリドミド、TBC-16011、CC-4047、Genz-34940、CC-10004、AD-GL0001

、BLX-1002、WP9QY、RDP-58、PG-8395、シパムフィリン、AGIX-4207、PMI-001、B
B-2983、CTI-01、MDL-201112、TAK-715、CLX-1205、AN-0128、CLX-1100、AG
T-1、BMS-182123、IP-751、CP-353164、タラクトフェリン α 、PLR-14、YSTH2、BA
Y-11-7083、YSIL6、DWP-205297、CC-11006、L-0042、CC-7085、FR-143430、SS
R-150106、ZNC-2381、オグレミラスト、F4CC-1104、UR-12746、タクロリムス、TAQ-5
88、PX-811013、CC-1080、Y-40138、CC-1069、UR-1505、RP-55778、STA-6292、
PX-101、CDC-801、OM-294DP、HP-228、VT-346、ITF-2357、LMP-420、KB-R77
85、LMP-160、メラニンアナログ、CC-5079、キシロアデノシン、REN-1654、M-PGA、
AGI-2048、NCS-700、S5、CLX-0921、CC-11050、PMS-601、NBE-P2、KRX-211、
BKT-104、CDC-998、ESBA-105、NPI-1302a-3、CEP-11004、RDP-59、PMI-005、
ENMD-0995、Genz-29155、ENMD-0997、NIBR-0071、SPV-30、ZK-192、FR-13360
5、QR-440、MDL-201449A、ABX-0402、IDDB39389、ABX-0401、RWJ-67657、PS-
826957、BB-1101、アガローオリゴサッカライド、E-5531、N-2733、F-11105、IRFI-04
2、レネルセプト、CJ-15336、AMR-69、S-7701、メクロプラミド、POL-647、ロキニメッ
クス、TP-4、RGH-0206、CR-1、CC-10015、CC-10062、CC-10095、CC-12025、CC
-4059、CC-5022、CC-5031、CC-5098、IMiD-2、CC-3052、VX-702、SCIO-469、A
XD-455、SB-242235、PS-540446、SCIO-323、KC-706、Ro-320-1195、AMG-548、
SC-80036、SD-282、R-130823、ARQ-101、SD-31145、RPR-203494、LOC-7590、L
P-7708、AZD-6703、SCR-0335215、TA-5493、SB-203580、VX-745、AVE-9940、H
EP-689、SB-281832、R-132811、CC-8866、RPR-200765A、SB-239065、SB-239063
、JX-401、CGH-2466、EO-1606、CP-64131、SB-238039、BIRB-796、SC-XX906、S
C-040、SB-210313アナログ、FR-167653、EO-1428、SB-220025、T-5224、RX-0183
、SP-100030、K-1115-A、SP-600042、IPL-400からなる群より選ばれる少なくとも1種
の低分子化合物、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、又はそれら
のプロドラッグである項8記載の剤。

[0023] 項14. TNF α 阻害物質が、アダリムマブ、インフリキシマブ、CroFab、CNT0148
、アフエリモマブ、AME-527、Dom-0100、Dom-0200、Ab 19246、CDP-571、CDP-87
0、CDP-146、及びCytoFabからなる群より選ばれる少なくとも1種の抗体である項8記

載の剤。

[0024] 項15. TNF α 阻害物質が、ME-101、及びCYT007-TNFQbからなる群より選ばれる少なくとも1種の、TNF α に対するワクチンである項8記載の剤。

[0025] 項16. TNF α 阻害物質が、エタネルセプト、及びtgAAC-94からなる群より選ばれる少なくとも1種の可溶性受容体である項8記載の剤。

[0026] 項17. さらに、気管拡張薬、鎮咳薬、血管収縮薬、抗アレルギー薬、解熱鎮痛薬、抗生物質、合成抗菌薬、および抗ウイルス薬から選択される1種以上を組み合わせる項1記載の剤。

[0027] 項18. ウイルス感染の予防および／または感染進行予防剤である項1記載の剤。

[0028] 項19. TNF α 阻害物質の1回当たりの投与量が約50 μ g～約5000mgである項1記載の剤。

[0029] 項20. TNF α 阻害物質の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするウイルス抑制方法。

[0030] 項21. 哺乳動物におけるウイルス感染の予防および／または感染進行予防方法である項20記載の方法。

[0031] 項22. 抗ウイルス剤を製造するための、TNF α 阻害物質の使用。
等に関する。

[0032] 本発明において、「ウイルス感染の予防および／または感染進行予防」における「感染進行予防」とは、ウイルス感染の進行の抑制、ウイルス感染による諸症状発症の予防、ウイルス感染による諸症状の進展抑制を意味する。また、「感染の進行」とは、体内におけるウイルスの増殖を意味する。ここで、「ウイルス感染による諸症状」とは、ウイルス感染に伴って引き起こされる急性疾患（例えば、発熱、炎症、呼吸器疾患等）、循環器疾患、消化器症状（下痢、嘔吐等）、脳疾患（脳炎、脳症等）等を意味し、「進展抑制」とは、症状の進展・増悪を抑制し、病態の進行を留めることを意味する。

[0033] 本発明において、「ウイルス抑制」とは、ウイルス感染の抑制、ウイルス増殖の抑制、ウイルスの増殖による諸症状の発症抑制、ウイルスの増殖による諸症状の進展抑制を意味する。ここで「ウイルスの増殖による諸症状」とは、前記「ウイルス感染による諸症状」と同じ意味を表わす。

本発明において、「ウイルス」として好ましくは、エンベロープを有する1本鎖RNA型ウイルスである。

[0034] 「エンベロープを有する1本鎖RNA型ウイルス」には、エンベロープを有するマイナス(−)鎖の1本鎖RNA型ウイルス、エンベロープを有するプラス(+)鎖の1本鎖RNA型ウイルス等が含まれる。「エンベロープを有するマイナス(−)鎖の1本鎖RNA型ウイルス」として好ましくは、オルトミクソウイルス科、パラミクソウイルス科、ブニヤウイルス科、アレナウイルス科、フィロウイルス科、およびラブドウイルス科等に属するウイルスである。「エンベロープを有するプラス(+)鎖の1本鎖RNA型ウイルス」として好ましくは、コロナウイルス科等に属するウイルスである。

[0035] オルトミクソウイルス科に属するウイルスとしては、インフルエンザウイルス属、トゴウイルス属、イサウイルス属に属するウイルスが含まれる。オルトミクソウイルス科に属するウイルスとして、好ましくは、インフルエンザウイルス属に属するウイルスである。インフルエンザウイルス属に属するウイルスとして好ましくは、インフルエンザウイルスである。インフルエンザウイルスとして、好ましくは、A型インフルエンザウイルス、B型インフルエンザウイルス、またはC型インフルエンザウイルスである。A型インフルエンザウイルスとして、好ましくは、H1N1型、H2N2型、H2N8型、H3N2型、H3N8型、H5N1型、またはH9N2型である。ここで「亜型」とはウイルスの表面抗原のうち、HA抗原(H)とNA抗原(N)の各抗原性の違いとこれ等両者(HとN)の組み合わせの違いによって分類されたグループを意味する。上記の亜型には、その他のウイルス表面抗原、エンベロープ抗原、M1タンパク抗原、及びM2タンパク抗原の変異を伴った同一亜型ウイルスも含まれる。

[0036] パラミクソウイルス科に属するウイルスとしては、レスピロウイルス属、モルビリウイルス属、ルブラウイルス属、アブラウイルス属、ニューモウイルス属、メタニューモウイルス属、ヘニパウイルス属に属するウイルスが含まれる。レスピロウイルス属に属するウイルスとして好ましくは、パラインフルエンザウイルス、またはセンダイウイルスであり、特に好ましくは、パラインフルエンザである。モルビリウイルス属に属するウイルスとして好ましくは、麻疹ウイルス、またはジステンパーウイルスである。ルブラウイルス属に属するウイルスとして好ましくは、ムンプスウイルスである。アブラウイルス属に属する

ウイルスとして好ましくは、ニューカッスル病ウイルスである。ニューモウイルス属に属するウイルスとして好ましくは、RSウイルスである。パラインフルエンザウイルスとして、好ましくは1型パラインフルエンザウイルス、2型パラインフルエンザウイルス、または3型パラインフルエンザウイルスである。パラミクソウイルス科に属するウイルスとして、好ましくはレスピロウイルス属である。

[0037] ブニヤウイルス科に属するウイルスとしては、オルトブニヤウイルス属、ハンタウイルス属、ナイロウイルス属、トスポウイルス属、フレボウイルス属に属するウイルスが含まれる。

アレナウイルス科に属するウイルスとしては、アレナウイルス属に属するウイルスが含まれる。

[0038] フィロウイルス科に属するウイルスとしては、エボラウイルス属、マールブルグウイルス属に属するウイルスが含まれる。

ラブドウイルス科に属するウイルスとしては、ベシクロウイルス属、リッサウイルス属、エファメロウイルス属、ノビラブドウイルス属、サイトラブドウイルス属、ヌクレオラブドウイルス属に属するウイルスが含まれる。

[0039] コロナウイルス科に属するウイルスとしては、コロナウイルス属、トロウイルス属に属するウイルスが含まれる。コロナウイルス科に属するウイルスとして、好ましくは、コロナウイルス属に属するウイルスであり、コロナウイルス属に属するウイルスとして、好ましくは、SARSウイルスである。

本発明においては、エンベロープを有するマイナス(−)鎖の1本鎖RNA型ウイルスがより好適な対象であり、中でもオルトミクソウイルス科に属するウイルスがより好適な対象である。

[0040] 本発明において、「TNF α 阻害物質を含有してなる抗ウイルス剤」(以下、本発明の剤と略記する場合がある。)における「TNF α 阻害物質」としては、TNF α を阻害する物質であればどのようなものであってもよい。すなわち、TNF α の産生を促すシグナル伝達を阻害する物質、TNF α の産生の誘導因子を阻害する物質、TNF α とその受容体との結合を阻害するような物質、またはTNF α 自体のシグナル伝達を阻害する物質であってもよい。このような物質としては、例えば、(a)低分子化合物、(b)抗

体、(c)アンチセンスオリゴヌクレオチド、(d)短鎖干渉RNA、(e)デコイ、(f)リボザイム、(g)アプタマー、(h)可溶性受容体、または(i)TNF α に対するワクチン等が挙げられる。

[0041] 本発明において、TNF α 阻害物質のうち「抗体」としては、例えば、抗TNF α 抗体、抗TNF α 受容体抗体等が挙げられる。例えば、抗TNF α 抗体は、TNF α を認識し得る抗体であればよく、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の何れであってもよい。これらの抗体は、(1)TNF α 、(2)TNF α とキャリアタンパク質との複合体、あるいは(3)アミノ基やカルボキシル基をTNF α の側鎖に有する誘導体とキャリアタンパク質との複合体等を抗原として用いて、公知の抗体もしくは抗血清の製造法に従って製造することができる。具体的な方法について、以下に一例を示す。

[0042] [モノクローナル抗体の作製]

(a)モノクローナル抗体産生細胞の作製

前記抗原は、単独で、または担体や希釈剤とともに哺乳動物に対して投与される。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを投与してもよい。投与は通常2週乃至6週毎に1回ずつ、計2回乃至10回程度行なわれる。用いられる哺乳動物としては、例えば、サル、ウサギ、イヌ、モルモット、マウス、ラット、ヒツジ、ヤギ等が挙げられるが、マウスおよびラットが好ましく用いられる。また、投与部位は特に限定されず、抗体産生が可能な部位であればよい。モノクローナル抗体産生細胞の作製は、抗原を免疫された哺乳動物、例えば、マウスから抗体価の認められた個体を選択し、最終免疫の2日乃至5日後に脾臓またはリンパ節を採取し、それらに含まれる抗体産生細胞を骨髓腫細胞と融合させることにより、モノクローナル抗体産生ハイブリドーマを調製することができる。抗血清中の抗体価の測定は、例えば、TNF α と抗血清とを反応させたのち、抗体に結合した標識物質の活性を測定することにより行なうことができる。骨髓腫細胞との融合操作は公知の方法、例えば、ケーラーとミルスタインの方法 (Nature, vol. 256, p.495, (1975)) に従って行うことができる。融合を促進するために、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)やセンダイウイルス等(好ましくは、PEG等)が用いられる。ここで、骨髓腫細胞としては、例えば、NS-1、P3U1、SP2/O等が挙げられるが、P3U1が好ましい。用いられる抗体産生細胞(脾臓細胞)数と骨髓腫細胞数との好ましい比率は1:1

乃至20:1程度であり、PEG (好ましくは、PEG1000乃至PEG6000)が10%乃至80%程度の濃度で添加され、約20℃乃至約40℃、好ましくは約30℃乃至約37℃で約1分乃至約10分間インキュベートすることにより効率よく細胞融合を実施できる。

[0043] モノクローナル抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングには種々の方法が使用できるが、例えば、抗原、すなわちTNF α を直接あるいは担体とともに吸着させた固相 (例えば、マイクロプレート等)にハイブリドーマ培養上清を添加し、次に放射性物質や酵素等で標識した抗免疫グロブリン抗体 (細胞融合に用いられる細胞がマウスの場合、抗マウス免疫グロブリン抗体が用いられる) またはプロテインAを加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体またはプロテインAを吸着させた固相にハイブリドーマ培養上清を添加し、放射性物質や酵素等で標識したレセプタータンパク質を加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法等が挙げられる。モノクローナル抗体の選別は、公知あるいはそれに準じる方法に従って行なうことができるが、通常はHAT (ヒポキサンチン、アミノプテリン、チミジン) を添加した動物細胞用培地等で行なうことができる。選別および育種用培地としては、ハイブリドーマが生育できるものならばどのような培地を用いてもよい。例えば、1%乃至20%、好ましくは10%乃至20%の牛胎児血清を含むRPMI-1640培地、1%乃至10%の牛胎児血清を含むGIT培地 (和光純薬製) またはハイブリドーマ培養用無血清培地 (SFM-101、日水製薬製) 等を用いることができる。培養温度は、通常20℃乃至40℃、好ましくは約37℃である。培養時間は、通常5日乃至3週間、好ましくは1週間乃至2週間である。培養は、通常5%炭酸ガス下で行なうことができる。ハイブリドーマ培養上清の抗体価は、上記の抗血清中の抗体価の測定と同様に行うことができる。

[0044] (b)モノクローナル抗体の精製

モノクローナル抗体の分離精製は、通常のポリクローナル抗体の分離精製と同様に免疫グロブリンの分離精製法に従って行なうことができる。このような精製法としては、例えば、塩析法、アルコール沈殿法、等電点沈殿法、電気泳動法、イオン交換体 (例えば、DEAE等) による吸脱着法、超遠心法、ゲルろ過法、抗原結合固相、またはプロテインAあるいはプロテインG等の活性吸着剤により抗体のみを採取し、結合を解

離させて抗体を得る特異的精製法等が挙げられる。

[0045] [ポリクローナル抗体の作製]

ポリクローナル抗体は、公知の方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。例えば、免疫抗原であるTNF α とキャリアタンパク質との複合体を作成し、前記のモノクローナル抗体の製造法と同様に哺乳動物に免疫を行ない、かかる免疫動物からTNF α に対する抗体を含有するものを採取して、抗体の分離精製を行なうことによって製造することができる。哺乳動物を免疫するために用いられる免疫抗原とキャリアタンパク質との複合体において、キャリアタンパク質の種類およびキャリアとハプテンとの混合比は、キャリアに架橋させて免疫したハプテンに対して抗体が効率良く作成できるものであれば、どのようなものをどのような比率で架橋させてもよいが、例えば、ウシ血清アルブミン、ウシサイログロブリン、キーホール・リンペット・ヘモシアニン等を、重量比でハプテン1に対し、約0.1乃至約20、好ましくは約1乃至約5の割合でカップルさせる方法が用いられる。また、ハプテンとキャリアのカップリングには、種々の縮合剤を用いることができるが、グルタルアルデヒドやカルボジイミド、マレイミド活性エステル、チオール基、ジチオピリジル基を含有する活性エステル試薬等が好適に用いられる。縮合生成物は、単独で、または担体や希釈剤とともに哺乳動物に対して投与される。また、投与部位は特に限定されず、抗体産生が可能な部位であればよい。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを投与してもよい。投与は通常2週乃至6週毎に1回ずつ、計2回乃至10回程度行なわれる。ポリクローナル抗体は、前記の免疫された哺乳動物の血液、腹水等、好ましくは血液から採取することができる。抗血清中のポリクローナル抗体価の測定は、上記の血清中の抗体価の測定と同様にして測定することができる。ポリクローナル抗体の分離精製は、上記のモノクローナル抗体の分離精製と同様の免疫グロブリンの分離精製法に従って行なうことができる。

[0046] 「抗体」の具体的な例としては、例えば、アダリムマブ、インフリキシマブ、CroFab、C NTO148、アフエリモマブ、AME-527、Dom-0100、Dom-0200、Ab 19246、CDP-571、CDP-870、CDP-146、CytoFab等の抗TNF α 抗体が挙げられる。

本発明において、TNF α 阻害物質のうち「アンチセンスオリゴヌクレオチド」としては

、例えば、TNF α のDNA塩基配列に相補的な、または実質的に相補的な塩基配列またはその一部を含有し、該DNAの発現を抑制し得る作用を有するものであればどのようなものであってもよく、例えば、RNA、DNA、または修飾された核酸(RNA、DNA)等であってもよい。修飾された核酸の具体例としては、例えば、核酸の硫黄誘導体、チオホスフェート誘導体、ポリヌクレオシドアミドやオリゴヌクレオシドアミドといった分解に抵抗性のもの等が挙げられる。TNF α のDNAに実質的に相補的な塩基配列とは、例えば、TNF α のDNAに相補的な塩基配列(すなわち、TNF α のDNAの相補鎖)の全塩基配列あるいは部分塩基配列と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、特に好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列等が挙げられる。特に、TNF α のDNAの相補鎖の全塩基配列のうち、(A)翻訳阻害を指向したアンチセンスオリゴヌクレオチドの場合は、TNF α のタンパク質のN末端部位をコードする部分の塩基配列(例えば、開始コドン付近の塩基配列等)の相補鎖と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、特に好ましくは約95%以上の相同性を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドが、(B)RNaseHによるRNA分解を指向するアンチセンスオリゴヌクレオチドの場合は、イントロンを含むTNF α のDNAの全塩基配列の相補鎖と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、特に好ましくは約95%以上の相同性を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドがそれぞれ好適である。

- [0047] アンチセンスオリゴヌクレオチドは通常、10個乃至40個程度、好ましくは15個乃至30個程度の塩基から構成される。本発明で用いられるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、ヌクレアーゼ等の加水分解酵素による分解を防ぐために、アンチセンスオリゴヌクレオチドを構成する各ヌクレオチドのリン酸残基(ホスフェート)は、例えば、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、ホスホロジチオネート等の化学修飾リン酸残基に置換されていてもよい。また、各ヌクレオチドの糖(デオキシリボース)は、2'-O-メチル化等の化学修飾糖構造に置換されていてもよいし、塩基部分(ピリミジン、プリン)も化学修飾を受けたものであってもよい。勿論これら以外にも、細胞内でのアンチセンスオリゴヌクレオチドをより安定なものにする、アンチセンスオリゴヌクレオチドの細胞透過性をより高める、目標とするセンス鎖に対する親和性をより大きなものに

する、また、もし毒性があるような場合はアンチセンスオリゴヌクレオチドの毒性をより小さなものにする、等の目的のために種々の修飾を施してもよい。このような修飾は、例えば、Pharm Tech Japan, vol. 8, p.247, (1992)、Antisense Research and Applications, CRC Press, (1993)等で数多く報告されている。これらのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、公知のDNA合成装置等を用いて製造することができる。

[0048] 本発明において、TNF α 阻害物質のうち「短鎖干渉RNA」としては、例えば、TNF α をコードするRNAの一部とそれに相補的なRNAとを含有する二重鎖RNA等が挙げられる。かかる短鎖干渉RNAは、公知の方法 (Nature, vol. 411, p.494, (2001)) 等に準じて、TNF α をコードするRNAの配列を基に設計して製造することができる。

[0049] 本発明において、TNF α 阻害物質のうち「デコイ」としては、例えば、TNF α の遺伝子発現を調節するタンパク質 (例えば、転写因子等) のような因子が結合する、核酸上の部位を模倣する短い二本鎖核酸 (それ自体上に“フォールバック”するように設計された一本鎖核酸を含む) 等が挙げられる。このようなデコイは該タンパク質 (例えば、転写因子等) を競合的に阻害するので、TNF α の遺伝子発現を抑えることができる。デコイを同定し、構築する方法は、例えば、米国特許第5716780号等に記載されている。

[0050] 本発明において、TNF α 阻害物質のうち「リボザイム」としては、例えば、TNF α の mRNA に対し、高度に特異的なエンドリボヌクレアーゼ活性を触媒する合成RNA分子とその誘導体等が挙げられる。このようなリボザイムは、公知の方法 (TRENDS in Molecular Medicine, vol. 7, p221, (2001)) 等に準じて、TNF α をコードするRNAの配列を基に設計して製造することができる。例えば、公知のリボザイムの配列の一部を、TNF α をコードするRNAの一部に置換することによって製造することができる。TNF α をコードするRNAの一部としては、公知のリボザイムによって切断され得るコンセンサス配列 N^RUX^R (式中、 N^R はすべての塩基 (すなわち、A (アデニン)、C (シトシン)、G (グアニン)、U (ウラシル)) を、 X^R はG (グアニン) 以外の塩基を示す。) の近傍の配列等が挙げられる。

[0051] 本発明において、TNF α 阻害物質のうち「アプタマー」としては、例えば、TNF α 、あるいはそのシグナル伝達に関係するタンパク質分子に対し、特異的に結合する一

本鎖オリゴヌクレオチド等が挙げられる。

本発明において、TNF α 阻害物質のうち「可溶性受容体」としては、可溶性TNF α 受容体が挙げられる。「可溶性受容体」の具体例としては、例えば、エタネルセプト、tgAAC-94等が挙げられる。

[0052] 本発明において、TNF α 阻害物質のうち「TNF α に対するワクチン」としては、例えば、TNF α の抗原性部位を標的細胞内で発現させるDNAワクチン等が挙げられる。このようなDNAワクチンは公知の方法 (Proc Natl Acad Sci U S A. vol. 90, (9), p. 4156, (1993)) 等に準じて、TNF α をコードする塩基配列を基に設計することができる。「TNF α に対するワクチン」の具体例としては、例えば、ME-101、CYT007-TNFQb等が挙げられる。

[0053] 本発明において、TNF α 阻害物質のうち「低分子化合物」としては、分子量が50～1000であるものが挙げられる。低分子化合物の分子量として、好ましくは150～700であり、より好ましくは200～600である。

本発明において、TNF α 阻害物質のうち「低分子化合物」としては、例えば、TNF α に直接結合し、拮抗作用を示す低分子化合物、TNF α 受容体に結合してシグナル伝達を阻害する低分子化合物、TNF α の産生を誘導する因子を阻害する低分子化合物、TNF α 自体のシグナル伝達を阻害する低分子化合物等が挙げられる。

[0054] TNF α 阻害物質のうち「低分子化合物」としては、TNF α 拮抗薬、PDE4阻害薬、EP4作動薬、EP2作動薬、JNK阻害薬、HDAC阻害薬、TACE阻害薬、IKK阻害薬、抗酸化薬、MEKK1阻害薬、プロテアソーム阻害薬、サリドマイド誘導体、アデノシンA3阻害薬、ERK1/2阻害薬、AP-1阻害薬、CREB阻害薬、Elk-1阻害薬等が挙げられ、これらの低分子化合物は、同種群および異種群から任意に1種または2種以上を任意の割合で、適宜組み合わせ用いてもよい。また、一つの化合物が上記の複数の機能を有する場合もある。

[0055] PDE4阻害薬としては、例えば、イブジラスト(ibudilast)、テオフィリン(theophylline)、ドキシフィリン(doxofylline)、ホスホサル(fosfosal)、ロピリノン(loprinone)、トリフルサル(triflusal)、シロミラスト(cilomilast)、テトミラスト(tetomilast)、ロフルミラスト(roflumilast)、アロフィリン(arofylline)、オグレミラスト(oglemilast)、MN-001、CC-10004、

ONO-6126、メソプラム (mesopram)、IC-485、プマフェントリン (pumafentrine)、BAY-19-8004、842470、CG-1088、シパムフィリン (cipamfylline)、ND-1251、MEM-1414、YM-976、HT-0712、LAS-37779、BAY-61-9987、CC-7085、アトピック (Atopik)、EH T-202、GPD-1116等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。上記した化合物の他に、PDE4阻害薬としてはさらに、国際公開第2005/007161号、国際公開第2003/066591号、国際公開第2003/066590号、国際公開第02/014280号パンフレットに記載された化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグも好ましい。

[0056] EP4作動薬としては、例えば、ONO-4819CD、CMP-1、ASO2等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。EP4作動薬としてはさらに、国際公開第2006/016695号パンフレットに記載された一般式(I)、一般式(IA)、一般式(IB)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物も好ましい。

[0057] EP2作動薬としては、例えば、AC-100、NV-52、ディノプロストン (dinoprostone)、C P-533536、MB-28767、AH-13205アナログ、SC-56551、ONO-8815Ly、ONO-AE-1329、アルバプロスチル (arbaprostil)、エンプロスチル (enprostil)、ノクロプロスト (nocloprost)等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグを挙げることができる。

[0058] JNK阻害薬としては、例えば、CC-401、AXD-455、KRX-0401、XG-102、AS-601245、SP-600125、PMI-002、AEG-33783、JNK-9359、CEP-11004、PYC-36S、SPC-9766、CEP-1347、JSP1阻害薬、AS-602801、BF-67192等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。上記した化合物の他に、JNK阻害薬としてはさらに、国際公開第2005/118543号パンフレットに記載された化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグも好ましい。

[0059] HDAC阻害薬としては、例えば、タセジナリン (tacedinaline)、ピバロイルオキシメチルブチラート (pivaloyloxymethyl butyrate)、MGCD-0103、PXD-101、FK-228、ボリノ

スタット(vorinostat)、MS-275、バルプロ酸、LBH-589、CRA-024781、VX-563、ダシノスタット(dacinostat)、ITF-2357、CHR-2797、MKC-1704、CS-055、CHR-2504、FR-135313、JNJ-16241199、CG-1521、ピロキサミド(pyroxamide)、K-32、スピルコスタチンB(spiruchostatin B)等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。HDAC阻害薬としてはさらに、国際公開番号第01/021583号パンフレット、国際公開番号第02/074296号パンフレット、国際公開番号第02/074298号パンフレットに記載された化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグも好ましい。

[0060] MEKK1阻害薬としては、例えば、PD-0325901、PD-184352、ARRY-142886等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。

TACE阻害薬としては、例えば、BMS-561392、FYK-1388、マリマスタットアナログ(marimastat analogue)、アプラタスタット(apratastat)等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。

[0061] サリドマイド誘導体としては、例えば、サリドマイド(thalidomide)、CC-10004、CC-11006、CC-10015、CC-10062、CC-10095、CC-12025、CC-4059、CC-5022、CC-5031、CC-5098、IMiD-2、CC-3052、CC-10036、CC-10083、CC-110007、CC-110036、CC-110037、CC-110038、CC-110049、CC-110052、CC-110083、CC-11050、CC-11069、CC-111050、CC-13039、CC-14046、CC-17034、CC-17035、CC-17075、CC-17085、CC-18062、CC-7075、IDDB20354、CC-4047、レナリドミド(lenalidomide)、EM-12等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。

[0062] プロテアソーム阻害薬としては、例えば、ZLLLal、ボルテゾミブ(bortezomib)、MLN-519、NPI-0052、PR-171、ラクタシスチン(lactacystin)等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。

IKK阻害薬としては、例えば、AVE-8680、MLN-0415、GRO-29A、RTA-402等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。

[0063] 抗酸化薬としては、例えば、エダラボン(edaravone)、AEOL-10150、ラキシソフェラスト(raxofelast)、ニカラベン(nicaraven)、EGb-761、IdB-1016、NV-04、P-54、ストバジン(stobadine)、VUF-5434、メトロニダゾール(metronidazole)、チンザパリン(tinzaparin)、カベルゴリン(cabergoline)、オメガ-3酸(omega-3 acid)、カルベジロール(carvedilol)、イデベノン(idebenone)、ピロリジンジチオカーバメート(PDTC)、N-アセチルシステイン(NAC)等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。

[0064] アデノシンA3阻害薬としては、例えば、VUF-5574、L-249313、ジヒドロピリジン、MRS-1067、MRS-1097、MRS-1222、SSR-161421、SEP-42960等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。

ERK1/2阻害薬としては、例えば、DA-9601、SRN-003-556、ERK1-624、ERK1-2067、ERK1-23211等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。

[0065] AP-1阻害薬としては、例えば、T-5224、RX-0183、SP-100030、K-1115-A、SP-600042、IPL-400、1, 4-ビス(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-2, 3-ジメチルブタン(NDGA)等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。

CREB阻害薬としては、例えば、RTA-401、GS-39783、ST-1346等、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等を挙げることができる。

[0066] また、上記以外の低分子化合物としては、例えば、サリドマイド(thalidomide)、XPro-1595、ジアセレイン(diacerein)、PMI-006、AM-3、CDP-571、シンバスタチン(simvastatin)、PD-168787、OPC-8212、POL-641、AM-87、ロリプラム(rolipram)、レナリドミド(lenalidomide)、TBC-16011、CC-4047、Genz-34940、CC-10004、AD-GL0001、BLX-1002、WP9QY、RDP-58、PG-8395、シパムフィリン(cipamfylline)、AGIX-4207、PMI-001、BB-2983、CTI-01、MDL-201112、TAK-715、CLX-1205、AN-0128、CLX-1100、AGT-1、BMS-182123、IP-751、CP-353164、タラクトフェリン α (talactoferrin)

in alfa)、PLR-14、YSTH2、BAY-11-7083、YSIL6、DWP-205297、CC-11006、L-0042、CC-7085、FR-143430、SSR-150106、ZNC-2381、オグレミラスト(oglemilast)、F4C C-1104、UR-12746、タクロリムス(tacrolimus)、TAQ-588、PX-811013、CC-1080、Y-40138、CC-1069、UR-1505、RP-55778、STA-6292、PX-101、CDC-801、OM-294 DP、HP-228、VT-346、ITF-2357、LMP-420、KB-R7785、LMP-160、メラニンアナログ(melanin analogues)、CC-5079、キシロアデノシン(xyloadenosine)、REN-1654、M-PGA、AGI-2048、NCS-700、S5、CLX-0921、CC-11050、PMS-601、NBE-P2、KRX-211、BKT-104、CDC-998、ESBA-105、NPI-1302a-3、CEP-11004、RDP-59、PMI-005、ENMD-0995、Genz-29155、ENMD-0997、NIBR-0071、SPV-30、ZK-192、FR-133605、QR-440、MDL-201449A、ABX-0402、IDDB39389、ABX-0401、RWJ-67657、PS-826957、BB-1101、アガローオリゴサッカライド(agaroligosaccharide)、E-5531、N-2733、F-11105、IRFI-042、レネルセプト(lenercept)、CJ-15336、AMR-69、S-701、メトクロプラミド(metoclopramide)、POL-647、ロキニメックス(roquinimex)、TP-4、RGH-0206、CR-1、CC-10015、CC-10062、CC-10095、CC-12025、CC-4059、CC-5022、CC-5031、CC-5098、IMiD-2、CC-3052、VX-702、SCIO-469、AXD-455、SB-242235、PS-540446、SCIO-323、KC-706、Ro-320-1195、AMG-548、SC-80036、SD-282、R-130823、ARQ-101、SD-31145、RPR-203494、LOC-7590、LP-7708、AZD-6703、SCR-0335215、TA-5493、SB-203580、VX-745、AVE-9940、HEP-689、SB-281832、R-132811、CC-8866、RPR-200765A、SB-239065、SB-239063、JX-401、CGH-2466、EO-1606、CP-64131、SB-238039、BIRB-796、SC-XX906、SC-040、SB-210313アナログ、FR-167653、EO-1428、SB-220025、T-5224、RX-0183、SP-100030、K-1115-A、SP-600042、IPL-400、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

[0067] さらに、例えば、前記一般式(I-a)乃至一般式(I-f)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等も、低分子化合物として用いることができる。

本発明において「TNF α 阻害物質」としては、低分子化合物の形態をとるものであることが好ましい。低分子化合物の中でも特に、前記一般式(I-a)乃至一般式(I-f

)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグが好ましい。

[0068] 一般式(I-a)において、C1～8アルキル基としては、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、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

一般式(I-a)において、C2～8アルケニル基としては、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、オクタジエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

[0069] 一般式(I-a)において、C2～8アルキニル基としては、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、オクタジイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

一般式(I-a)において、C1～8アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

一般式(I-a)において、C1～4アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

[0070] 一般式(I-a)において、C2～4アルケニレン基としては、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

一般式(I-a)において、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

一般式(I-a)において、C5～10の単環または二環式炭素環としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、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

フタレン環等が挙げられる。

- [0071] 一般式(I-a)において、C5～6の単環炭素環としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

一般式(I-a)において、1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環には、1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環複素環、1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の二環式複素環が含まれる。

- [0072] 1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環複素環とは、1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環複素環アリアル、またはその一部または全部が飽和したものである。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、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テ

トラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン環等が挙げられる。

- [0073] 1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の二環式複素環とは、1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の二環式複素環アリール、またはその一部または全部が飽和したものである。例えば、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、

ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン環等が挙げられる。

- [0074] 一般式(I-a)において、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環複素環とは、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環複素環アリール、またはその一部または全部が飽和したものである。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、フラン、ピラン、チオフエン、チオピラン、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、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、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、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(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、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン環等が挙げられる。

[0075] 一般式(I-b)において、 A^b で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。該「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「C1～8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、該「C1～8の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基等が挙げられる。C1～8アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体等が挙げられる。C2～8アルケニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体等が挙げられる。C2～8アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体等が挙げられる。

[0076] 一般式(I-b)において、 A^b で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第一B群から選択される置換基、(2) 置換基を有していてもよい5～10員の炭素環、または(3) 置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、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。

[0077] <第一B群>

(a) ハロゲン原子(例えば、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子)、(b) $-OR^{a1B}$ 、(c) $-NR^{a1B}R^{a2B}$ 、(d) $-NR^{a1B}COR^{a2B}$ 、(e) $-CONR^{a1B}R^{a2B}$ 、(f) $-COOR^{a1B}$ 、(g) $-SO_2NR^{a1B}R^{a2B}$ 、(h) $-NR^{a1B}SO_2R^{a2B}$ 、(i) $-SR^{a1B}$ 、(j) $-S(O)R^{a1B}$ 、(k) $-SO_2R^{a1B}$ 、(l) $-NR^{a1B}COOR^{a2B}$ 、(m) $-NR^{a1B}CONR^{a2B}R^{a3B}$ 、(n) $-COR^{a1B}$ 、(o) $-NO_2$ 、(p) $-CN$ 、(q) $-CF_3$ 、(r) $-OCF_3$ 、(s) $-OCONR^{a1B}R^{a2B}$ および(t) オキシ基[基中、 R^{a1B} 、 R^{a2B} および R^{a3B} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または置換

基を有していてもよい5～10員の複素環を表わす。]。

[0078] ここで、 R^{a1B} 、 R^{a2B} および R^{a3B} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、一般式(I-b)において定義したものと同一意味を表わす。 R^{a1B} 、 R^{a2B} および R^{a3B} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第二B群から選択される置換基、(2) 置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または(3) 置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、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。

[0079] <第二B群>

(a) $-OR^{b1B}$ 、(b) $-NR^{b1B}R^{b2B}$ 、(c) $-NR^{b1B}COR^{b2B}$ 、(d) $-CONR^{b1B}R^{b2B}$ 、(e) $-COOR^{b1B}$ 、(f) $-SO_2NR^{b1B}R^{b2B}$ 、(g) $-NR^{b1B}SO_2R^{b2B}$ 、(h) $-CONR^{b1B}NR^{b2B}R^{b3B}$ および (i) $-CONR^{b1B}OR^{b2B}$ [基中、 R^{b1B} 、 R^{b2B} および R^{b3B} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または置換基を有していてもよい5～10員の複素環を表わす。]。

[0080] ここで、 R^{b1B} 、 R^{b2B} および R^{b3B} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、一般式(I-b)において定義したものと同一意味を表わす。 R^{b1B} 、 R^{b2B} および R^{b3B} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第三B群から選択される置換基、(2) 置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または(3) 置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、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。

[0081] <第三B群>

(a) $-OR^{c1B}$ および (b) $-NR^{c1B}R^{c2B}$ [基中、 R^{c1B} および R^{c2B} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または置換基を有していてもよい5～10員の複素環を表わす。]。

[0082] ここで、 R^{c1B} および R^{c2B} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」

における「C1～8アルキル基」は、一般式(I-b)において定義したものと同一意味を表わす。 R^{c1B} および R^{c2B} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または(2) 置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、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。

[0083] 一般式(I-b)において、「置換基を有していてもよい5～10員の炭素環」における「5～10員の炭素環」としては、例えば、「5～10員の単環または二環式の炭素環」等が挙げられる。該「5～10員の単環または二環式の炭素環」としては、例えば、「一部または全部が飽和されていてもよいC5～10の単環または二環式炭素環アリール」等が挙げられ、該「一部または全部が飽和されていてもよいC5～10の単環または二環式炭素環アリール」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、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環等が挙げられる。また、該「一部または全部が飽和されていてもよいC5～10の単環または二環式炭素環アリール」には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も含まれ、例えば、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

一般式(I-b)において、「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「5～10員の複素環」としては、例えば、「5～10員の単環または二環式の複素環」等が挙げられる。該「5～10員の単環または二環式の複素環」としては、例えば、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環

、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」等が挙げられ、該「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」のうち、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環アリール」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール環等が挙げられる。また、該「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環アリール」のうち、一部または全部が飽和されているものとしては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロ

イソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン環等が挙げられる。さらに、該「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」のうち、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環としては、例えば、アザスピロ[4.4]ノナン、オ

キサザスピロ[4. 4]ノナン、ジオキサスピロ[4. 4]ノナン、アザスピロ[4. 5]デカン、チアスピロ[4. 5]デカン、ジチアスピロ[4. 5]デカン、ジオキサスピロ[4. 5]デカン、オキサザスピロ[4. 5]デカン、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、オキサビシクロ[3. 2. 1]オクタン、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン環等が挙げられる。

[0084] 一般式(I-b)において、「置換基を有していてもよい5～10員の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第四B群から選択される置換基、または(2) 下記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0085] <第四B群>

(a) C1～8アルキル基、(b) ハロゲン原子、(c) $-\text{NO}_2$ 、(d) $-\text{CN}$ 、(e) $-\text{OR}^{\text{d1B}}$ 、(f) $-\text{NR}^{\text{d1B}}\text{R}^{\text{d2B}}$ 、(g) $-\text{COOR}^{\text{d1B}}$ 、(h) $-\text{COR}^{\text{d1B}}$ 、(i) $-\text{CONR}^{\text{d1B}}\text{R}^{\text{d2B}}$ 、(j) $-\text{NR}^{\text{d1B}}\text{C}(\text{OR}^{\text{d2B}})_2$ 、(k) $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{d1B}}\text{R}^{\text{d2B}}$ 、(l) $-\text{NR}^{\text{d1B}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{d2B}}$ 、(m) $-\text{SR}^{\text{d1B}}$ 、(n) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{d1B}}$ 、(o) オキシ基および(p) チオキシ基[基中、 R^{d1B} および R^{d2B} はそれぞれ独立して水素原子またはC1～8アルキル基(一般式(I-b)において定義したものと同一意味を表わす。)を表わす。]

[0086] 一般式(I-b)において、「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」における「5～6員の環状基」としては、例えば、「5～6員の単環式炭素環」、「5～6員の単環式複素環」等が挙げられる。該「5～6員の単環式炭素環」としては、例えば、「一部または全部が飽和されていてもよいC5～6の単環式炭素環アリール」等が挙げられ、該「一部または全部が飽和されていてもよいC5～6の単環式炭素環アリール」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン環等が挙げられる。一方、「5～6員の単環式複素環」としては、例えば、「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環」等が挙げられ、該「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原

子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環」のうち、「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環アリール」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフエン、チオピラン、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、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン環等が挙げられる。また、該「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環アリール」のうち、一部または全部が飽和されているものとしては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、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、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(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、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン環等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) C1～8アルキル基、(2) C1～8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

、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体基等)、(3) ハロゲン原子、(4) $-\text{CF}_3$ 、(5) $-\text{OCF}_3$ 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。

[0087] 一般式(I-b)において、 A^b および環 B^b で表される「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等が挙げられる。該「炭素環」としては、例えば、一般式(I-b)の「置換基を有していてもよい5～10員の炭素環」における「5～10員の炭素環」として例示したもの等が挙げられ、また該「複素環」としては、例えば、一般式(I-b)の「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「5～10員の複素環」として例示したもの等が挙げられる。

[0088] 一般式(I-b)において、 A^b および環 B^b で表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」、(2) 一般式(I-b)において定義した第一B群から選択される置換基、(3) 一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよい5～10員の炭素環」または(4) 一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」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1～12個、好ましくは1～3個置換していてもよい。

[0089] 一般式(I-b)において、 A^b で表される「保護されていてもよいアミノ基」は、水素原子の1個または2個が、任意の置換基によって置換されていてもよいアミノ基を表わし、該「置換基」としては、例えば、(1) 一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよい環状基」、(2) 一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。

一般式(I-b)において、 E^b で表される「主鎖の原子数1～4のスペーサー」は、主鎖の原子が1～4個連なっている間隔を意味する。ここで「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば、1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。

[0090] 該「主鎖の原子数1～4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C1～4アルキレン基(例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 等)、置換基を有していてもよいC2～4アルケニレン基(例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 等)、置換基を有していてもよいC2～4アルキニレン基(例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 等)等が挙げられる。また、上記C1～4アルキレン基、C2～4アルケニレン基およびC2～4アルキニレン基の基中の任意の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子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窒素原子」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 水酸基、(2) 一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0091] 一般式(I-b)において、 E^b で表される「主鎖の原子数1～4のスペーサー」としての、「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アルケニレン基」および「置換基を有していてもよいC2～4アルキニレン基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) C1～8アルキル基、(2) C1～8アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) 水酸基、(5) オキシ基、(6) チオキシ基、(7) アミノ基、(8) $=\text{N}-\text{OR}^{\text{nb}}$ [基中、 R^{nb} は水素原子、または一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよい窒素原子」における「置換基」と同じ意味を表わす。]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。

[0092] 一般式(I-b)において、 Z^b が結合手であるとは、 A^b と K^b が直接結合していることを表わす。

一般式(I-b)において、 R^{zb} および R^{zzb} で表される「置換基を有していてもよい環状基」は、 A^b で表される「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(I-b)において、 R^{Zb} および R^{ZZb} で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」は、 A^b で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0093] 一般式(I-b)において、 $-C(=T^b)-$ で表される「置換基を有していてもよいメチレン基」における「置換基」とは、一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」と同じ意味を表わす。

一般式(I-b)において、環 D^b で表される「さらに置換基を有していてもよい少なくとも一つの窒素原子を含む複素環」における「少なくとも一つの窒素原子を含む複素環」は、環の構成に寄与する原子のうち、1原子が E^b と結合する窒素原子であり、1原子が「 $=T^b$ 基が結合する炭素原子」であり、さらに1原子が該「 $=T^b$ 基が結合する炭素原子」に隣接する K^b (すなわち、窒素原子または炭素原子)であれば、環の構成に寄与する残りの原子は限定されない。該「少なくとも一つの窒素原子を含む複素環」としては、例えば、「少なくとも一つの窒素原子を含む5～10員の単環式複素環」等が挙げられる。 K^b が窒素原子を表わす場合、該「少なくとも一つの窒素原子を含む5～10員の単環式複素環」としては、例えば、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、ピラゾリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロフラザン、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アジン、パーヒドロオキサジアゼピン、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アジン、パーヒドロチアジアゼピン環等が挙げられる。また、 K^b が炭素原子を表わす場合、該「少なくとも一つの窒素原子を含む5～10員の単環式複素環」としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、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、テトラヒドロオキサジン、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、テトラヒドロチアジン、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、チオモルホリン環等が挙げられる。

[0094] 一般式(I-b)において、環D^bで表される「さらに置換基を有していてもよい少なくとも一つの窒素原子を含む複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、(2) 一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」、(3) 下記第五B群から選択される置換基、(4) オキシ基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～9個、好ましくは1～3個置換していてもよい。ここで、環D^bの「置換基」としての「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における置換基は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」、または(2) 下記第五B群から選択される置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0095] <第五B群>

(a) $-OR^{e1B}$ 、(b) $-NR^{e1B}R^{e2B}$ 、(c) $-COOR^{e1B}$ 、(d) $-CONR^{e1B}R^{e2B}$ 、(e) $-NR^{e1B}COR^{e2B}$ 、(f) $-SO_2R^{e1B}$ 、(g) $-SO_2NR^{e1B}R^{e2B}$ 、(h) $-NR^{e1B}SO_2R^{e2B}$ および (i) $-NR^{e1B}COOR^{e2B}$ [基中、 R^{e1B} および R^{e2B} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよいC1～8アルキル基を表わす。]。

ここで、 R^{e1B} および R^{e2B} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、一般式(I-b)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0096] 一般式(I-c)において、環A^cで表される「C5～10の単環または二環式炭素環」とは、例えば、「一部または全部が飽和されていてもよいC5～10の単環または二環式炭素環アリール」等が挙げられ、該「一部または全部が飽和されていてもよいC5～1

0の単環または二環式炭素環アリール」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、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環等が挙げられる。また、該「一部または全部が飽和されていてもよいC5～10の単環または二環式炭素環アリール」には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も含まれ、例えば、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

[0097] 一般式(I-c)において、環A^cで表される「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環」とは、例えば、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」等が挙げられ、該「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」のうち、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環アリール」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、

イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール環等が挙げられる。また、該「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環アリール」のうち、一部または全部が飽和されているものとしては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、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、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン環等が挙げられる。さらに、該「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」のうち、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環としては、例えば、アザスピロ[4. 4]ノナン、オキサザスピロ[4. 4]ノナン、ジオキサスピロ[4. 4]ノナン、アザスピロ[4. 5]デカン、チアスピロ[4. 5]デカン、ジチアスピロ[4. 5]デカン、ジオキサスピロ[4. 5]デカン、オキサザスピロ[4. 5]デカン、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、オキサビシクロ[3. 2. 1]オクタン、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン環等が挙げられる。

[0098] 一般式(I-c)において、環B^cで表される「C5～10の単環または二環式炭素環」は、環A^cで表される「C5～10の単環または二環式炭素環」と同じ意味を表わす。

一般式(I-c)において、環B^cで表される「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環」は、環A^cで表される「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環」と同じ意味を表わす。

[0099] 一般式(I-c)において、Cyc1cで表される「C5～10の単環または二環式炭素環」は、環A^cで表される「C5～10の単環または二環式炭素環」と同じ意味を表わす。

一般式(I-c)において、Cyc1cで表される「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環」は、環A^cで表される「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環」と同じ意味を表わす。

[0100] 一般式(I-c)において、Cyc2cで表される「C5～6の単環式炭素環」とは、例えば、「一部または全部が飽和されていてもよいC5～6の単環式炭素環アリール」等が挙げられ、該「一部または全部が飽和されていてもよいC5～6の単環式炭素環アリール」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

[0101] 一般式(I-c)において、Cyc2cで表される「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環」とは、例えば、「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環」等が挙げられ、該「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環」のうち、「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環アリール」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チオピラン、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、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン環等が挙げられる。また、該「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環アリール」のうち、一部または全部が飽和されているものとしては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、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、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(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、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン環等が挙げられる。

[0102] 一般式(I-c)において、Cyc3cで表される「C5～6の単環式炭素環」は、一般式(I-c)のCyc2cで表される「C5～6の単環式炭素環」と同じ意味を表わす。

一般式(I-c)において、Cyc3cで表される「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環」は、一般式(I-c)のCyc2で表される「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環」と同じ意味を表わす。

[0103] 一般式(I-c)において、Cyc4cで表される「C5～10の単環または二環式炭素環」は、環A°で表される「C5～10の単環または二環式炭素環」と同じ意味を表わす。

一般式(I-c)において、Cyc4cで表される「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環」は、環A°で表される「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環」と同じ意味を表わす。

[0104] 一般式(I-c)において、Cyc5cで表される「C5～10の単環または二環式炭素環」は、環A°で表される「C5～10の単環または二環式炭素環」と同じ意味を表わす。

一般式(I-c)において、Cyc5cで表される「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環」は

、環A[°]で表される「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環」と同じ意味を表わす。

[0105] 一般式(I-c)において、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、オクチル基またはその異性体を表わす。

一般式(I-c)において、C2～8アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基またはその異性体を表わす。

一般式(I-c)において、C2～8アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基またはその異性体を表わす。

[0106] 一般式(I-c)において、C1～8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、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基またはその異性体を表わす。

一般式(I-c)において、C1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基またはその異性体を表わす。

一般式(I-c)において、C2～4アルケニレン基とは、エテン、プロペニレン、ブテニレン基またはその異性体を表わす。

一般式(I-c)において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を表わす。

[0107] 一般式(I-d)において、C5～10の単環または二環式炭素環とは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、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環等が挙げられる。

[0108] 一般式(I-d)において、1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環とは、例えば、ピロール

、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、
ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラ
ン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザ
ン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピ
ン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドー
ル、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、
イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラ
ジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾ
ール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチア
ジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリ
アゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロ
ピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペ
ラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジ
ン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン
、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピ
ン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセ
ピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチ
オフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチ
エピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサ
ゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン
)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール
、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン
、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒ
ドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ
アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒ
ドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジ
ヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジ
ン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチア

ゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、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、ジオキサラン、ジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン環等が挙げられる。

[0109] 一般式(I-d)において、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、オクチル基またはその異性体を表わす。

一般式(I-d)において、C2～8アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基またはその異性体を表わす。

[0110] 一般式(I-d)において、C2～8アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基またはその異性体を表わす。

一般式(I-d)において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を表わす。

[0111] 一般式(I-e)において、環A°または環B°で表される「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等が挙げられる。該

「炭素環」としては、炭素環であればよく、環の員数に限定されない。好ましい炭素環としては、例えば、「C5～10の単環または多環式炭素環」等が挙げられ、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、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またはパーヒドロナフタレン環等が挙げられる。また、該「C5～10の単環または多環式炭素環」にはスピロ結合した多環式炭素環および架橋した多環式炭素環も含まれ、例えば、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクター-2-エン、アダマンタンまたはノルアダマンタン環等が挙げられる。また、該「複素環」としては、複素環であればよく、環の員数に限定されない。好ましい複素環としては、例えば、「5～10員の単環または多環式複素環」が挙げられる。該「5～10員の単環または多環式複素環」としては、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または多環式複素環、スピロ結合した多環式複素環および架橋した多環式複素環」等が挙げられ、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テ

トラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロ

シンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、アザスピロ[4. 4]ノナン、オキサザスピロ[4. 4]ノナン、ジオキサスピロ[4. 4]ノナン、アザスピロ[4. 5]デカン、チアスピロ[4. 5]デカン、ジチアスピロ[4. 5]デカン、ジオキサスピロ[4. 5]デカン、オキサザスピロ[4. 5]デカン、アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、オキサビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、アザビスクロ[3. 2. 1]オクタン、オキサビスクロ[3. 2. 1]オクタン、アザビスクロ[2. 2. 2]オクタンまたはジアザビスクロ[2. 2. 2]オクタン環等が挙げられる。これらのうち、「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または多環式芳香族複素環」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またはベンゾトリアゾール環等が挙げられる。

[0112] 一般式(I-e)において、環A^oまたは環B^oで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」、(2)下記第一E群から選択される置換基、(3)「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」または(4)「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」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1～12個、好ましくは1～3個置換していてもよい。

[0113] 「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「

置換基」としては、例えば、(1) 下記第一E群から選択される置換基または(2) 下記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0114] 「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「C1～8の直鎖状または分枝状脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、該「C1～8の直鎖状または分枝状脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基等が挙げられる。C1～8アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等が挙げられる。C2～8アルケニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基等が挙げられる。C2～8アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基等が挙げられる。

[0115] 「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第一E群から選択される置換基、(2) 置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または(3) 置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、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。該「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第一E群から選択される置換基または(2) 下記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0116] <第一E群>

(a) ハロゲン原子(塩素原子、臭素原子、フッ素原子またはヨウ素原子)、(b) $-OR^{a1}$

^E、(c) $-\text{NR}^{\text{a1E}}\text{R}^{\text{a2E}}$ 、(d) $-\text{NR}^{\text{a1E}}\text{COR}^{\text{a2E}}$ 、(e) $-\text{CONR}^{\text{a1E}}\text{R}^{\text{a2E}}$ 、(f) $-\text{COOR}^{\text{a1E}}$ 、
 (g) $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a1E}}\text{R}^{\text{a2E}}$ 、(h) $-\text{NR}^{\text{a1E}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a2E}}$ 、(i) $-\text{SR}^{\text{a1E}}$ 、(j) $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1E}}$ 、(k) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a1E}}$ 、(l) $-\text{NR}^{\text{a1E}}\text{COOR}^{\text{a2E}}$ 、(m) $-\text{NR}^{\text{a1E}}\text{CONR}^{\text{a2E}}\text{R}^{\text{a3E}}$ 、(n) $-\text{COR}^{\text{a1E}}$ 、(o) $-\text{NO}_2$ 、(p) $-\text{CN}$ 、(q) $-\text{CF}_3$ 、(r) $-\text{OCF}_3$ 、(s) $-\text{OCONR}^{\text{a1E}}\text{R}^{\text{a2E}}$ 、(t) $-\text{CONR}^{\text{a1E}}\text{NR}^{\text{a2E}}\text{R}^{\text{a3E}}$ および (u) オキシ基 [基中、 R^{a1E} 、 R^{a2E} および R^{a3E} はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい C1～8 アルキル基、置換基を有していてもよい C5～10 の炭素環または置換基を有していてもよい 5～10 員の複素環を表わす。]。
 ここで、 R^{a1E} 、 R^{a2E} および R^{a3E} で表される「置換基を有していてもよい C1～8 アルキル基」における「C1～8 アルキル基」は、一般式 (I-e) において定義したものと同一意味を表わす。また、 R^{a1E} 、 R^{a2E} および R^{a3E} で表される「置換基を有していてもよい C1～8 アルキル基」、「置換基を有していてもよい C5～10 の炭素環」および「置換基を有していてもよい 5～10 員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第二 E 群から選択される置換基、(2) 置換基を有していてもよい C5～10 の炭素環または (3) 置換基を有していてもよい 5～10 員の複素環等が挙げられ、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。該「置換基を有していてもよい C5～10 の炭素環」、または「置換基を有していてもよい 5～10 員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第二 E 群から選択される置換基または (2) 下記「置換基を有していてもよい 5～6 員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1～5 個置換していてもよい。

[0117] < 第二 E 群 >

(a) $-\text{OR}^{\text{b1E}}$ 、(b) $-\text{NR}^{\text{b1E}}\text{R}^{\text{b2E}}$ 、(c) $-\text{NR}^{\text{b1E}}\text{COR}^{\text{b2E}}$ 、(d) $-\text{CONR}^{\text{b1E}}\text{R}^{\text{b2E}}$ 、(e) $-\text{COOR}^{\text{b1E}}$ 、(f) $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b1E}}\text{R}^{\text{b2E}}$ 、(g) $-\text{NR}^{\text{b1E}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b2E}}$ 、(h) $-\text{CONR}^{\text{b1E}}\text{NR}^{\text{b2E}}\text{R}^{\text{b3E}}$ および (i) $-\text{CONR}^{\text{b1E}}\text{OR}^{\text{b2E}}$ [基中、 R^{b1E} 、 R^{b2E} および R^{b3E} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C1～8 アルキル基、置換基を有していてもよい C5～10 の炭素環または置換基を有していてもよい 5～10 員の複素環を表わす。]。ここで、 R^{b1E} 、 R^{b2E} および R^{b3E} で表される「置換基を有していてもよい C1～8 アルキル基」における「C1～8 アルキル基」は、一般式 (I-e) において定義したものと同一意味を

表わす。また、 R^{b1E} 、 R^{b2E} および R^{b3E} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第三E群から選択される置換基、(2) 置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または(3) 置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、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。該「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第三E群から選択される置換基または(2) 下記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0118] <第三E群>

(a) $-OR^{c1E}$ 、(b) $-NR^{c1E}R^{c2E}$ [基中、 R^{c1E} および R^{c2E} はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または置換基を有していてもよい5～10員の複素環を表わす。]。ここで、 R^{c1E} および R^{c2E} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、一般式(I-e)において定義したものと同一意味を表わす。また、 R^{c1E} および R^{c2E} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または(2) 置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、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。該「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第四E群から選択される置換基または(2) 下記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0119] 環A°または環B°の「置換基」中の「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」における「C5～10の炭素環」は、一般式(I-e)において定義した「C5～10の単環または多環式炭素環」と同一意味を表わす。また、「置換基を有していてもよい5～10

員の複素環」における「5～10員の複素環」は、一般式(I-e)において定義した「5～10員の単環または多環式複素環」と同じ意味を表わす。

[0120] <第四E群>

(a) C1～8アルキル基(一般式(I-e)において定義したものと同一意味を表わす。)、
(b) ハロゲン原子(一般式(I-e)において定義したものと同一意味を表わす。)、(c)
)-NO₂、(d) -CN、(e) -OR^{d1E}、(f) -NR^{d1E}R^{d2E}、(g) -COOR^{d1E}、(h) -COR^{d1E}、
(i) -CONR^{d1E}R^{d2E}、(j) -NR^{d1E}COR^{d2E}、(k) -SO₂NR^{d1E}R^{d2E}、(l) -NR^{d1E}
SO₂R^{d2E}、(m) -SR^{d1E}、(n) -SO₂R^{d1E}、(o) オキシ基および(p) チオキシ基[基中、
R^{d1E}およびR^{d2E}はそれぞれ独立して水素原子またはC1～8アルキル基(一般式(I-e)
において定義したものと同一意味を表わす。)を表わす。]

[0121] 環A°または環B°の「置換基」中の「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」における「5～6員の環状基」としては、例えば、「C5～6の単環式炭素環」または「5～6員の単環式複素環」等が挙げられる。該「C5～6の単環式炭素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエンまたはベンゼン環等が挙げられる。一方、「5～6員の単環式複素環」としては、例えば、「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環」等が挙げられ、該「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフエン、チオピラン、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、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、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、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、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、

ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(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、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソランまたはジオキサン環等が挙げられる。

[0122] 環A°または環B°の「置換基」中の「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)C1～8アルキル基(一般式(I-d)において定義したものと同一意味を表わす。)、(2)C1～8アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基等)、(3)ハロゲン原子(一般式(I-d)において定義したものと同一意味を表わす。)、(4) $-\text{CF}_3$ または (5) $-\text{OCF}_3$ 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。

[0123] 一般式(I-e)において、R^{1°}で表される「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、(2)一般式(I-e)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」または(3)下記第五E群から選択される置換基が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は一般式(I-e)において定義したものと同一意味を表わす。また「置換基」としての「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における置換基は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)一般式(I-e)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」または(2)下記第五E群から選択される置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0124] <第五E群>

(a) $-OR^{e1E}$ 、(b) $-NR^{e1E}R^{e2E}$ 、(c) $-COOR^{e1E}$ 、(d) $-CONR^{e1E}R^{e2E}$ 、(e) $-NR^{e1E}COR^{e2E}$ 、(f) $-SO_2R^{e1E}$ 、(g) $-SO_2NR^{e1E}R^{e2E}$ 、(h) $-NR^{e1E}SO_2R^{e2E}$ および (i) $-NR^{e1E}COOR^{e2E}$ [基中、 R^{e1E} および R^{e2E} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよいC1～8アルキル基を表わす。]。ここで、 R^{e1E} および R^{e2E} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は前記と同じ意味を表わす。また、 R^{e1E} および R^{e2E} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、一般式(I-e)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

一般式(I-e)において、 E^e で表される「主鎖の原子数1～4のスペーサー」は、主鎖の原子が1～4個連なっている間隔を意味する。ここで「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。該「主鎖の原子数1～4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C1～4アルキレン基、置換基を有していてもよいC2～4アルケニレン基または置換基を有していてもよいC2～4アルキニレン基等が挙げられる。ここで、「C1～4アルキレン基」としては、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ または $-(\text{CH}_2)_4-$ 等が挙げられ、「C2～4アルケニレン基」としては、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 等が挙げられ、「C2～4アルキニレン基」としては、例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。また、上記C1～4アルキレン基、C2～4アルケニレン基およびC2～4アルキニレン基の基中の任意の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子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窒素原子」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、前記と同じ意味を表わす。また、「置換基を有していてもよい

C1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)水酸基、(2)一般式(I-e)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」または(3)保護されていてもよいアミノ基(基中、「保護されていてもよいアミノ基」は、水素原子の1個または2個が、任意の置換基によって置換されていてもよいアミノ基を表わし、該「置換基」としては、例えば、(1)一般式(I-e)において定義した「置換基を有していてもよい環状基」または(2)一般式(I-e)において定義した「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。)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。

- [0125] 一般式(I-e)において、E^oで表される「主鎖の原子数1～4のスペーサー」としての、「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アルケニレン基」および「置換基を有していてもよいC2～4アルキニレン基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)C1～8アルキル基(一般式(I-e)において定義したものと同一意味を表わす。)、(2)C1～8アルコキシ基(一般式(I-e)において定義したものと同一意味を表わす。)、(3)ハロゲン原子(一般式(I-e)において定義したものと同一意味を表わす。)、(4)水酸基、(5)オキシ基、(6)チオキシ基、(7)アミノ基、(8)=N-CN、(9)=N-OR^{2o}[基中、R^{2o}は水素原子または置換基を表わし、R^{2o}で表される「置換基」は、一般式(I-e)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同一意味を表わす。]、(10)=CR^{4o}R^{5o}[基中、R^{4o}およびR^{5o}はそれぞれ独立して、水素原子、一般式(I-e)における「保護されていてもよいアミノ基」によって置換されていてもよいC1～8アルキル基(一般式(I-e)において定義したものと同一意味を表わす。)またはC1～8アルコキシ基(一般式(I-e)において定義したものと同一意味を表わす。)を表わすか、あるいはR^{4o}およびR^{5o}はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよいシクロヘキサン環または置換基を有していてもよいピペリジン環を表わす。「置換基を有していてもよいシクロヘキサン環」または「置換基を有していてもよいピペリジン環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(a)一般式(I-e)における「置換基を有していてもよ

い5～6員の環状基」または(b)一般式(I-e)における「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」によって置換されていてもよいC1～8アルキル基を表わす。]または(11) = N-NR^{6e}R^{7e}[基中、R^{6e}およびR^{7e}はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC1～8アルキル基(基中、「C1～8アルキル基」は一般式(I-e)において定義したものと同一意味を表わし、「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、一般式(I-e)の「置換基を有していてもよい窒素原子」における「置換基」と同じ意味を表わす。)を表わす。]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。

一般式(I-e)において、G^eで表される「置換基を有していてもよいメチレン基」における「置換基」は、一般式(I-e)の「置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

- [0126] 一般式(I-f)において、環D^fおよび環E^fで表される「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等が挙げられる。該「炭素環」としては、炭素環であればよく、環の員数に限定されない。好ましい炭素環としては、例えば、「5～10員の単環または多環式炭素環」等が挙げられる。該「5～10員の単環または多環式炭素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、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環等が挙げられる。また、該「5～10員の単環または多環式炭素環」にはスピロ結合した多環式炭素環および架橋した多環式炭素環も含まれ、例えば、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エン、ビスシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスシクロ[3. 1. 1]ヘプター2-エン、ビスシクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスシクロ[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。また、該「複素環」としては、複素環であればよく、環の員数に限定されない。好ましい複素環としては、例えば、「5～10員の単環または多環式複素環」等が挙げられる。

該「5～10員の単環または多環式複素環」としては、例えば、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または多環式複素環、スピロ結合した多環式複素環および架橋した多環式複素環」等が挙げられる。該「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または多環式複素環、スピロ結合した多環式複素環および架橋した多環式複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロ

オキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、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、ジオキサラン、ジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン環等が挙げられる。さらに、該「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または多環式複素環、スピロ結合した多環式複素環および架橋した多環式複素環」のうち、スピロ結合した多環式複素環および架橋した多環式複素環としては、例えば、アザスピロ[4. 4]ノナン、オキサザスピロ[4. 4]ノナン、ジオキサスピロ[4. 4]ノナン、アザスピロ[4. 5]デカン、チアスピロ[4. 5]デカン、ジチアスピロ[4. 5]デカン、ジオキサスピロ[4. 5]デカン、オキサザスピロ[4. 5]デカン、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ア

ザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、オキサビシクロ[3. 2. 1]オクタン、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン環等が挙げられる。これらのうち、「異原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または多環式芳香族複素環」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環等が挙げられる。

[0127] 一般式(I-f)において、環D^fおよび環E^fで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)下記第一F群から選択される置換基、(3)置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または(4)置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～12個、好ましくは1～3個置換していてもよい。

[0128] 「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。該「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「C1～8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、該「C1～8の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基等が挙げられる。C1～8アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。C2～8アルケニル基としては、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。C2～8

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

[0129] 「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)下記第一F群から選択される置換基、(2)置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または(3)置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、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。

[0130] <第一F群>

(a)ハロゲン原子(例えば、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子)、(b) $-OR^{a1F}$ 、(c) $-NR^{a1F}R^{a2F}$ 、(d) $-NR^{a1F}COR^{a2F}$ 、(e) $-CONR^{a1F}R^{a2F}$ 、(f) $-COOR^{a1F}$ 、(g) $-SO_2NR^{a1F}R^{a2F}$ 、(h) $-NR^{a1F}SO_2R^{a2F}$ 、(i) $-SR^{a1F}$ 、(j) $-S(O)R^{a1F}$ 、(k) $-SO_2R^{a1F}$ 、(l) $-COR^{a1F}$ 、(m) $-NO_2$ 、(n) $-CN$ 、(o) $-CF_3$ 、(r) $-OCF_3$ および (s) $-C=(NO R^{a1F})R^{a2F}$ [基中、 R^{a1F} および R^{a2F} はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または置換基を有していてもよい5～10員の複素環を表わす。]。

[0131] ここで、 R^{a1F} および R^{a2F} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。また、 R^{a1F} および R^{a2F} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)下記第二F群から選択される置換基、(2)置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または(3)置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、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。

[0132] <第二F群>

(a) $-OR^{b1F}$ 、(b) $-NR^{b1F}R^{b2F}$ 、(c) $-NR^{b1F}COR^{b2F}$ 、(d) $-CONR^{b1F}R^{b2F}$ 、(e) $-COOR^{b1F}$ 、(f) $-SO_2NR^{b1F}R^{b2F}$ 、(g) $-NR^{b1F}SO_2R^{b2F}$ 、(h) $-CONR^{b1F}NR^{b2F}R^{b3F}$ および (i) $-CONR^{b1F}OR^{b2F}$ [基中、 R^{b1F} 、 R^{b2F} および R^{b3F} はそれぞれ独立して水素原子、置

換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または置換基を有していてもよい5～10員の複素環を表わす。】。

[0133] ここで、 R^{b1F} 、 R^{b2F} および R^{b3F} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。また、 R^{b1F} 、 R^{b2F} および R^{b3F} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)下記第三F群から選択される置換基、(2)置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または(3)置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、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。

[0134] <第三F群>

(a) $-OR^{c1F}$ および (b) $-NR^{c1F}R^{c2F}$ [基中、 R^{c1F} および R^{c2F} はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または置換基を有していてもよい5～10員の複素環を表わす。】。

ここで、 R^{c1F} および R^{c2F} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。また、 R^{c1F} および R^{c2F} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)置換基を有していてもよい5～10員の炭素環または(2)置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0135] 環 D^f または環 E^f の「置換基」中の「置換基を有していてもよい5～10員の炭素環」における「5～10員の炭素環」は、一般式(I-f)において定義した「5～10員の単環または多環式炭素環」と同一意味を表わす。また、「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「5～10員の複素環」は、一般式(I-f)において定義した「5～10員の単環または多環式複素環」と同一意味を表わす。さらに、「置換基を有していてもよい5～10員の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例

えば、(1)下記第四F群から選択される置換基、および(2)「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0136] <第四F群>

(a)C1～8アルキル基(一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。)、(b)ハロゲン原子(一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。)、(c) NO_2 、(d) CN 、(e) OR^{d1F} 、(f) $\text{NR}^{\text{d1F}}\text{R}^{\text{d2F}}$ 、(g) COOR^{d1F} 、(h) COR^{d1F} 、(i) $\text{CONR}^{\text{d1F}}\text{R}^{\text{d2F}}$ 、(j) $\text{NR}^{\text{d1F}}\text{COR}^{\text{d2F}}$ 、(k) $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{d1F}}\text{R}^{\text{d2F}}$ 、(l) $\text{NR}^{\text{d1F}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{d2F}}$ 、(m) SR^{d1F} 、(n) $\text{SO}_2\text{R}^{\text{d1F}}$ 、(o)オキソ基および(p)チオキソ基[基中、 R^{d1F} および R^{d2F} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～8アルキル基(一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。)を表わす。]

[0137] 環 D^{f} または環 E^{f} の「置換基」中の「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」における「5～6員の環状基」としては、例えば、「5～6員の単環式炭素環」、「5～6員の単環式複素環」等が挙げられる。該「5～6員の単環式炭素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン環等が挙げられる。一方、「5～6員の単環式複素環」としては、例えば、「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環」等が挙げられ、該「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフエン、チオピラン、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、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、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、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオ

フェン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、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、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン環等が挙げられる。

[0138] 環D^fまたは環E^fの「置換基」中の「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)C1～8アルキル基(一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。)、(2)C1～8アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体基等)、(3)ハロゲン原子(一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。)、(4)-CF₃基、(5)-OCF₃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。

[0139] 一般式(I-f)において、環A^fで表される「さらに置換基を有していてもよい、異原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし3個の原子を含む5員の単環式複素環」における「異原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし3個の原子を含む5員の単環式複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラン、チオフエン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、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、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール

ル、ジオキソラン、ジチオラン環等が挙げられる。これらのうち、「異原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし3個の原子を含む5員の単環式芳香族複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール環等が挙げられる。

[0140] 一般式(I-f)において、環A^fで表される「さらに置換基を有していてもよい、異原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし3個の原子を含む5員の複素環」における「置換基」としては、置換基であれば特に限定されず、その置換基はNHの窒素原子に置換していてもよい。該「置換基」としては、例えば、(1) 一般式(I-f)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」、(2) 下記第五F群から選択される置換基、(3) 置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1または2個置換していてもよい。

[0141] <第五F群>

(a) $-OR^{e1F}$ 、(b) $-NR^{e1F}R^{e2F}$ 、(c) $-COOR^{e1F}$ 、(d) $-CONR^{e1F}R^{e2F}$ 、(e) $-NR^{e1F}CO$
 R^{e2F} 、(f) $-SO_2R^{e1F}$ 、(g) $-SO_2NR^{e1F}R^{e2F}$ 、(h) $-NR^{e1F}SO_2R^{e2F}$ 、(i) $-SR^{e1F}$ 、(j) $-S(O)R^{e1F}$ 、(k) $-COR^{e1F}$ 、(l) $-C=(NOR^{e1F})R^{e2F}$ 、(m) $-NO_2$ 、(n) $-CN$ 、(o) $-CF_3$ 、
 (p) $-OCF_3$ [基中、 R^{e1F} および R^{e2F} はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基を表わす。]。

ここで、 R^{e1F} および R^{e2F} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。また、 R^{e1F} および R^{e2F} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、一般式(I-f)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意な置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0142] 「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、環D^fまたは環E^fの「置換基」において定義した「置換基を有していてもよい脂

肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)一般式(I-f)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」、(2)下記第六F群から選択される置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0143] <第六F群>

(a) $-OR^{f1F}$ 、(b) $-NR^{f1F}R^{f2F}$ 、(c) $-COOR^{f1F}$ 、(d) $-CONR^{f1F}R^{f2F}$ 、(e) $-NR^{f1F}COR^{f2F}$ 、(f) $-SO_2R^{f1F}$ 、(g) $-SO_2NR^{f1F}R^{f2F}$ 、(h) $-NR^{f1F}SO_2R^{f2F}$ および (i) $-NR^{f1F}COOR^{f2F}$ [基中、 R^{f1F} および R^{f2F} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよいC1～8アルキル基を表わす。]。

[0144] ここで、 R^{f1F} および R^{f2F} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。また、 R^{f1F} および R^{f2F} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、一般式(I-f)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0145] 一般式(I-f)において、環 B^f で表される「置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」における「少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」としては、環の構成に寄与する原子のうち、1原子が環 E^f と結合する窒素原子であれば、環の構成に寄与する残りの原子は限定されない。該「少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」としては、例えば、「少なくとも1個の窒素原子を含む5～10員の単環式または多環式複素環」等が挙げられる。該「少なくとも1個の窒素原子を含む5～10員の単環式または多環式複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、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、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、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環等が挙げられる。

- [0146] 一般式(I-f)において、環B^fで表される「置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)一般式(I-f)において定義した置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、(2)一般式(I-f)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」、(3)一般式(I-f)において定義した第五F群から選択される置換基、(4)オキシ基、(5)チオ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1～9個、好ましくは1～3個置換していてもよい。ここで、環B^fの「置換基」としての「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における置換基は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)一般式(I-f)において定義した「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」、または(2)一般式(I-f)において定義した第六F群から選択される置換基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

- [0147] 一般式(I-f)において、R^{1f}で表される「塩基性を有する窒素原子を含有する置換基」としては、例えば、(1)「置換基を有していてもよい少なくとも1個の塩基性窒素原子を含む複素環」、(2)「置換基を有していてもよいアミノ基」、(3)「置換基を有していてもよいアミノ基で置換された脂肪族炭化水素基」、または(4)「置換基を有していてもよい少なくとも1個の塩基性窒素原子を含む複素環で置換された脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい少なくとも1個の塩基性窒素原子を含む複素環」または「置換基を有していてもよい少なくとも1個の塩基性窒素原子を含む複素環で置換された脂肪族炭化水素基」における「少なくとも1個の塩基性窒素原子を含む複素環」としては、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、ジアゼピン、ピラゾリン、チアゾリン、イソチアゾリン、オキサゾリン、イソオキサゾリン、イミダゾリン、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、1, 3, 5-または1, 2, 4-トリアジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロキノリン、

インドリン、イソインドリン、キナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾオキサゾリン、ベンゾチアゾリン、ベンゾイミダゾリン環等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい少なくとも1個の塩基性窒素原子を含む複素環」または「置換基を有していてもよい少なくとも1個の塩基性窒素原子を含む複素環で置換された脂肪族炭化水素基」における「置換基」とは、環B^fの「置換基」において定義した「置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」における「置換基」と同じ意味を表わす。

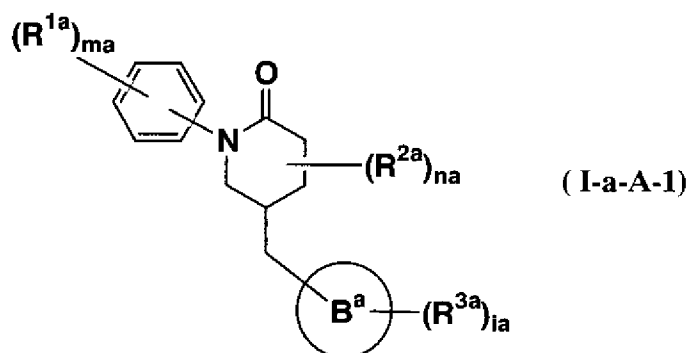
- [0148] 該「置換基を有していてもよいアミノ基」または「置換基を有していてもよいアミノ基で置換された脂肪族炭化水素基」における「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、「置換基を1または2個有していてもよいアミノ基」等が挙げられる。該「置換基を1または2個有していてもよいアミノ基」における「置換基」としては、例えば、(1)置換基を有していてもよいC1～8アルキル基(一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。)、(2)置換基を有していてもよい5～6員の環状基(一般式(I-f)において定義したものと同一意味を表わす。)等が挙げられる。「置換基を1または2個有していてもよいアミノ基」として詳しくは、例えば、N-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-イソプロピルアミノ基、N-ブチルアミノ基、N-イソブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基、N-ペンチルアミノ基、N-ヘキシルアミノ基、N-ベンジルアミノ基、N-シクロプロピルアミノ基、N-シクロペンチルアミノ基、N-シクロヘキシルアミノ基、N-フェニルアミノ基、N-(ジメチルアミノ)エチル基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N,N-ジプロピルアミノ基、N,N-ジブチルアミノ基、N,N-ジペンチルアミノ基、N,N-ジヘキシルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N,N-ジベンジルアミノ基、N-ベンジル-N-メチルアミノ基、N-ベンジル-N-エチルアミノ基、N,N-ジフェニルアミノ基、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基等が挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノ基で置換された脂肪族炭化水素基」、または「置換基を有していてもよい少なくとも1個の塩基性窒素原子を含む複素環で置換された脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」とは、環D^fおよび環E^fの「置換基」において定義した「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「

脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。

[0149] 一般式(I-a)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、

一般式(I-a-A-1)

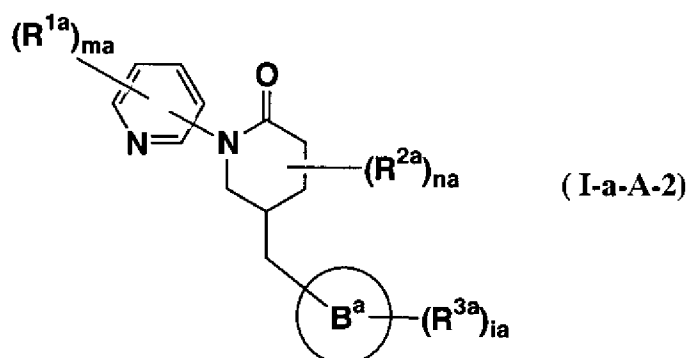
[化14]



(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、

一般式(I-a-A-2)

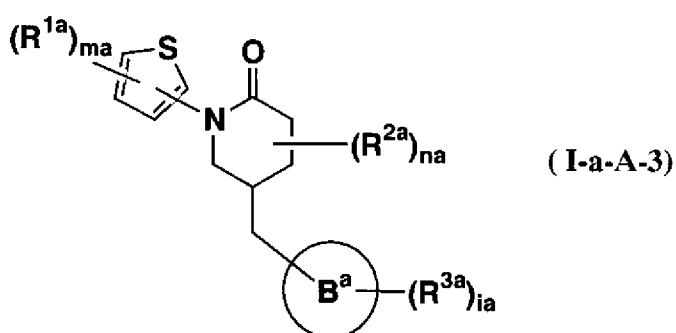
[化15]



(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、

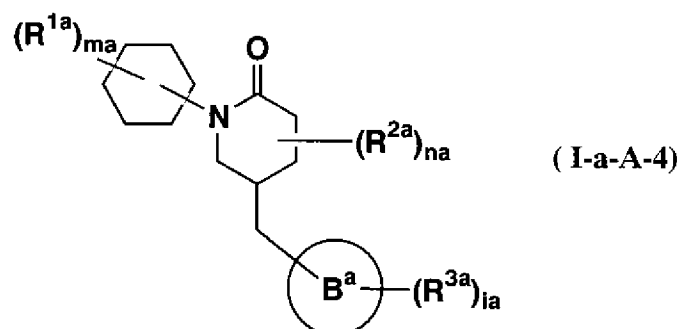
一般式(I-a-A-3)

[化16]



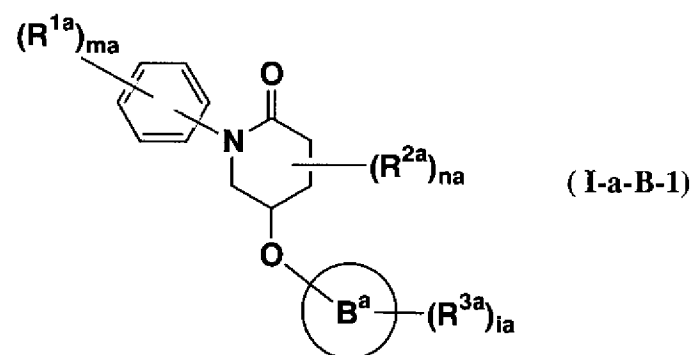
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式(I-a-A-4)

[化17]



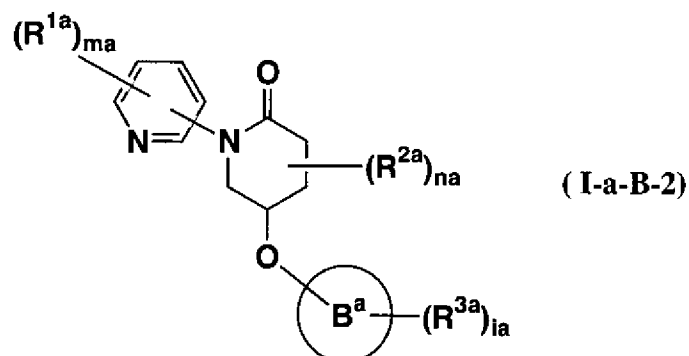
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式(I-a-B-1)

[化18]



(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、
一般式(I-a-B-2)

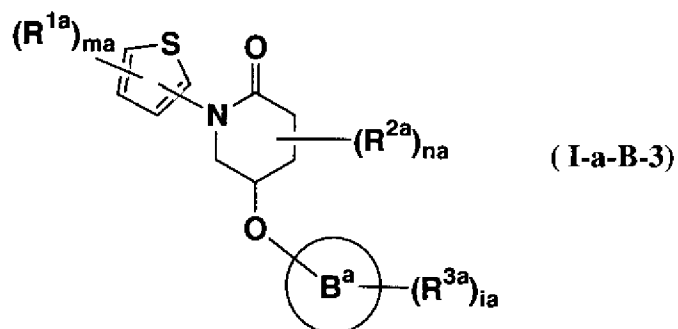
[化19]



(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、

一般式(I-a-B-3)

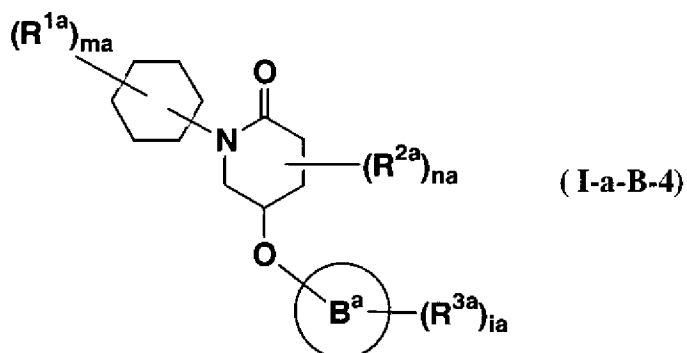
[化20]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、

一般式(I-a-B-4)

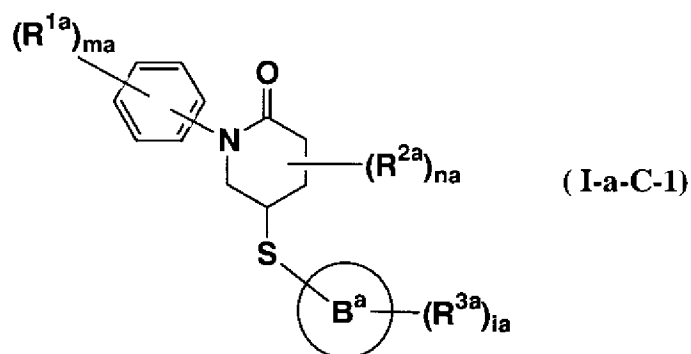
[化21]



(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、

一般式(I-a-C-1)

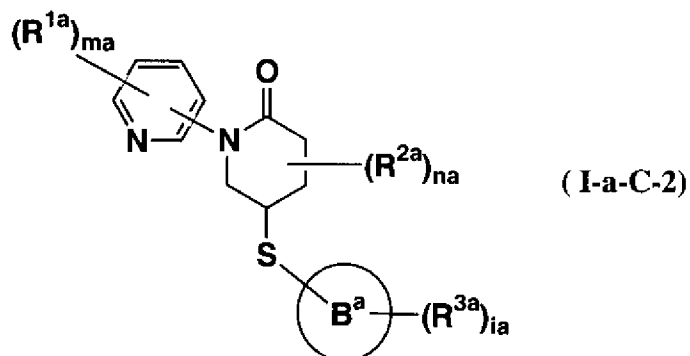
[化22]



(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、

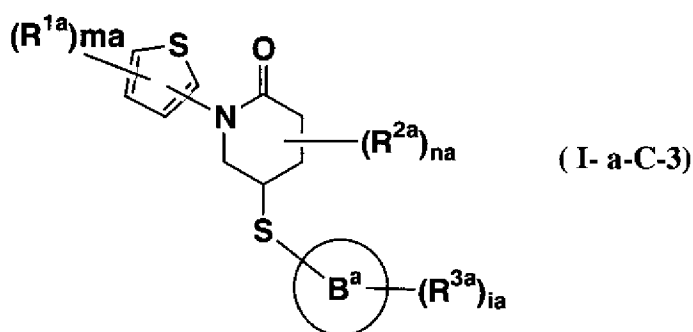
一般式(I-a-C-2)

[化23]



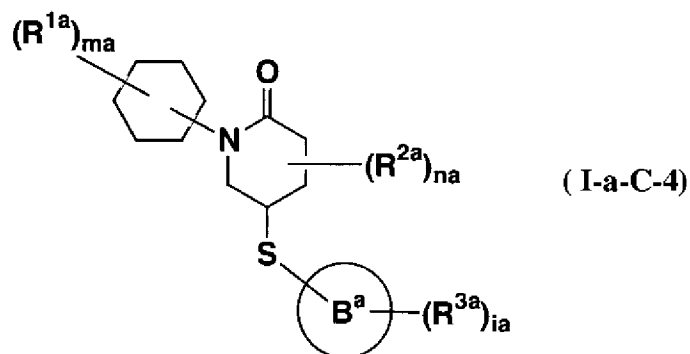
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式(I-a-C-3)

[化24]



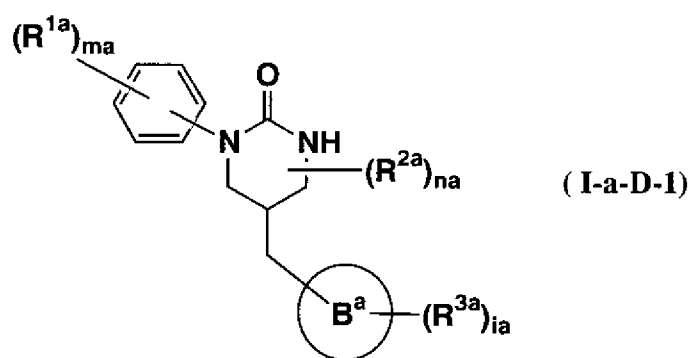
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式(I-a-C-4)

[化25]



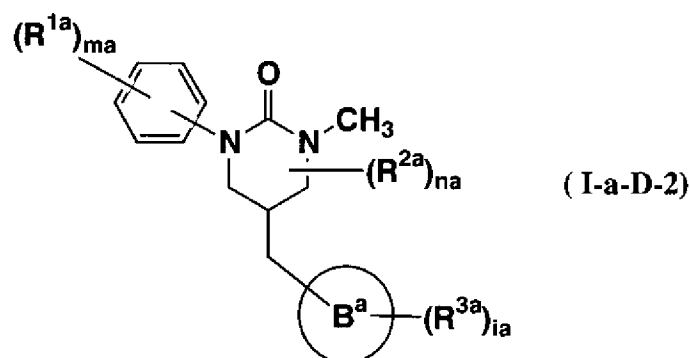
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式(I-a-D-1)

[化26]



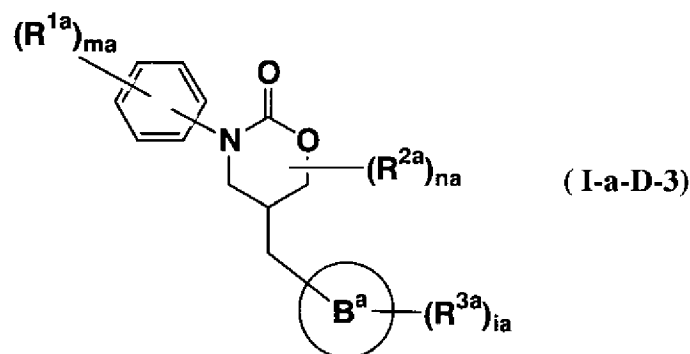
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式(I-a-D-2)

[化27]



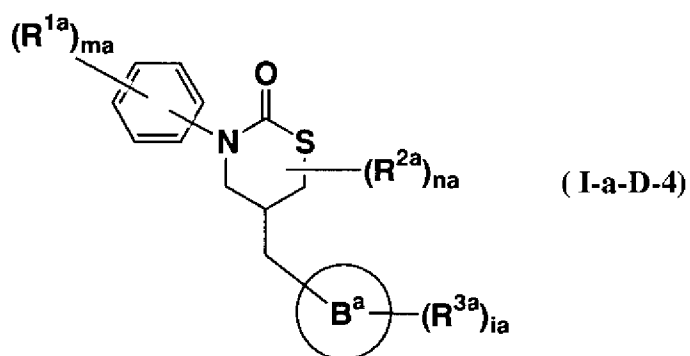
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式(I-a-D-3)

[化28]



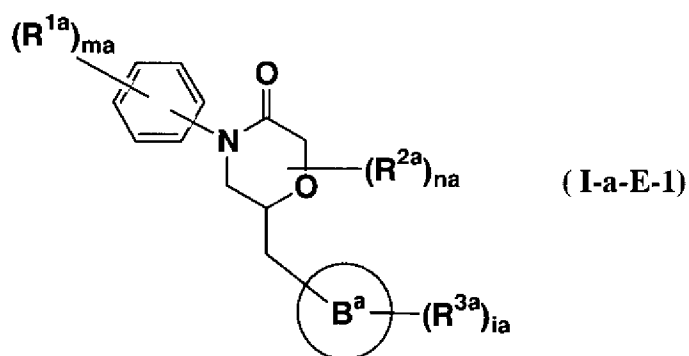
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式(I-a-D-4)

[化29]



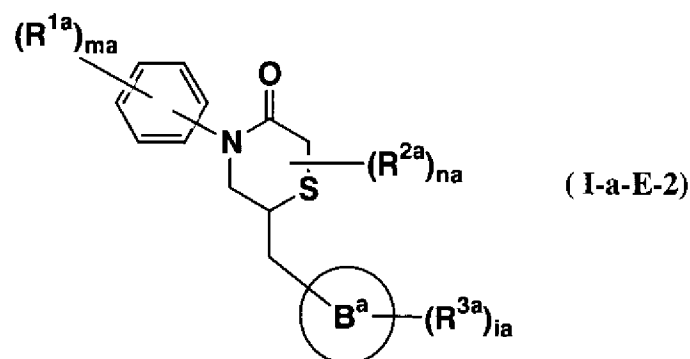
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式(I-a-E-1)

[化30]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物および
一般式(I-a-E-2)

[化31]



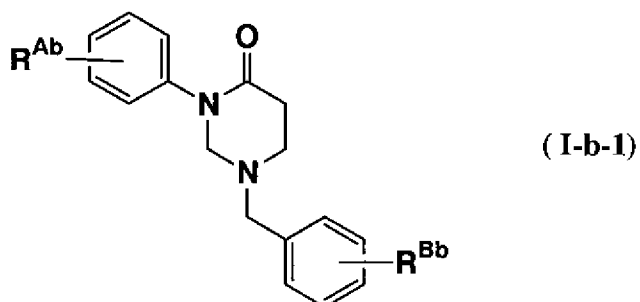
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。
。

[0150] ここで、一般式(I-a-A-1)乃至一般式(I-a-A-4)、一般式(I-a-B-1)
乃至一般式(I-a-B-4)、一般式(I-a-C-1)乃至一般式(I-a-C-4)、一

般式(I-a-D-1)乃至一般式(I-a-D-4)、一般式(I-a-E-1)、および一般式(I-a-E-2)における、好ましい基や好ましい化合物としては、例えば、国際公開第2003/043988号パンフレット記載のそれと同様のもの、および実施例に記載されたものを挙げることができる。

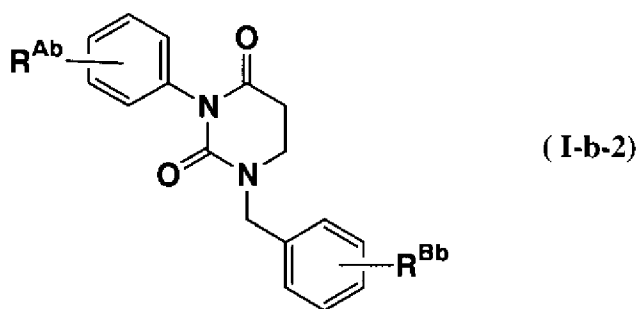
[0151] 一般式(I-b)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば、一般式(I-b-1)

[化32]



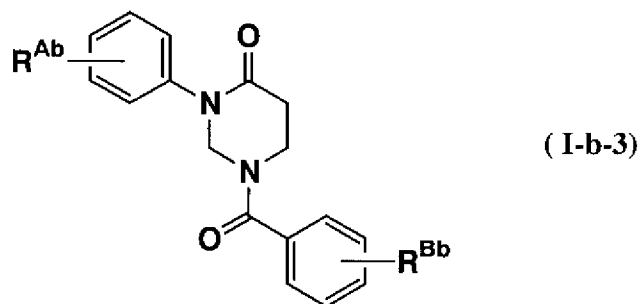
(式中、 R^{Ab} および R^{Bb} は、前記一般式(I-b)における「置換基を有していてもよい環状基」の「置換基」と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-2)

[化33]



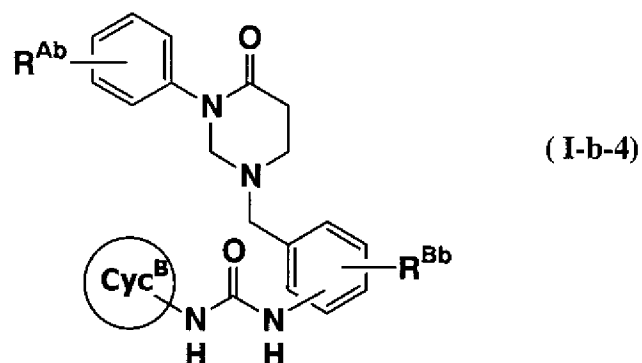
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-3)

[化34]



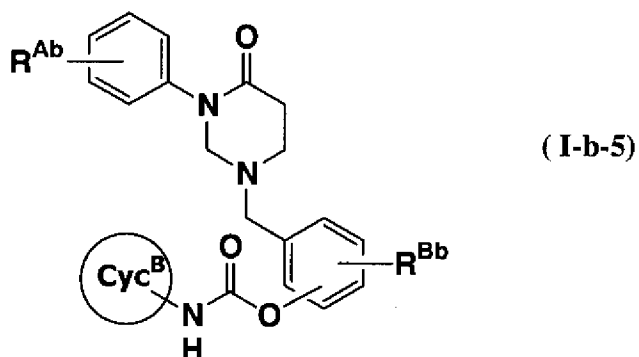
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-4)

[化35]



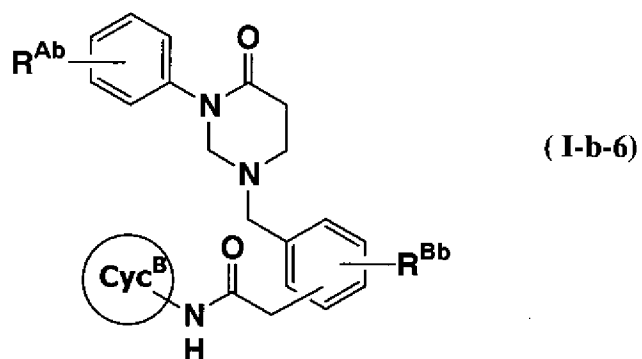
(式中、Cyc^Bは、前記一般式(I-b)における「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-5)

[化36]



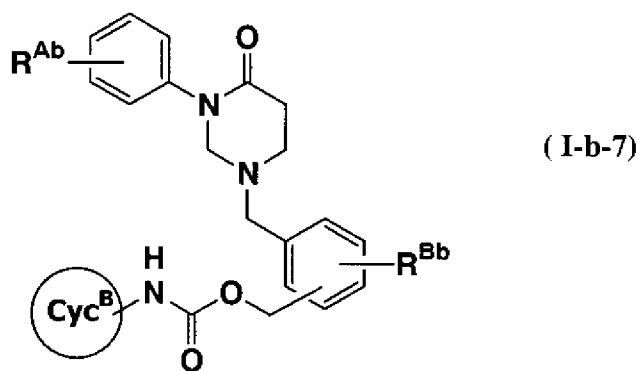
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-6)

[化37]



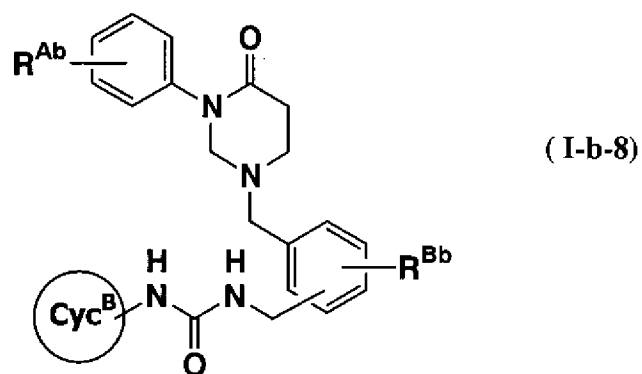
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-7)

[化38]



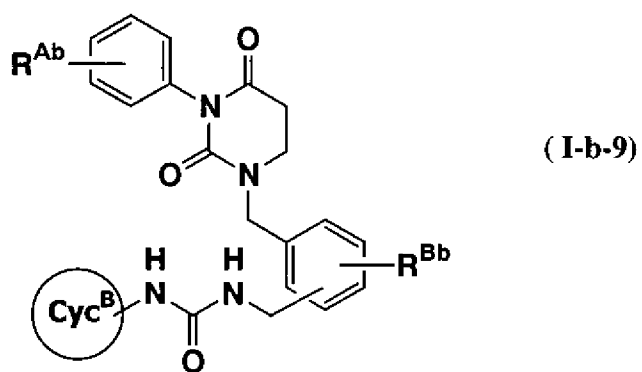
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-8)

[化39]



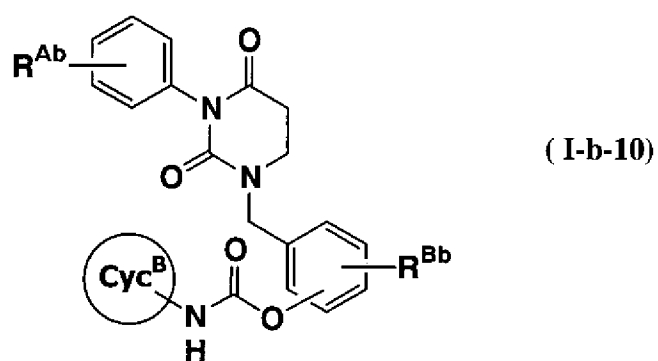
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-9)

[化40]



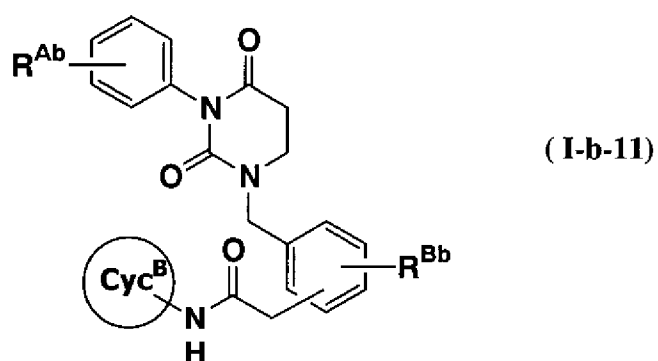
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-10)

[化41]



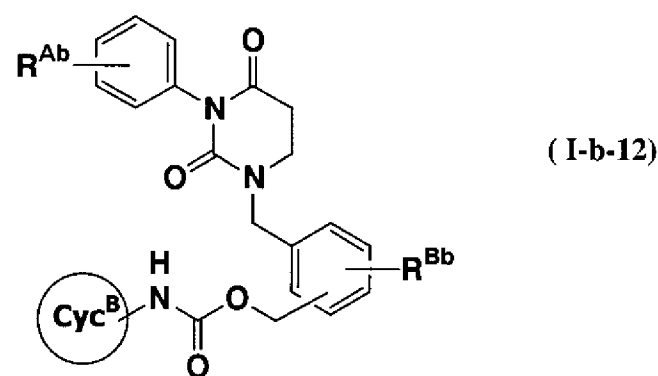
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-11)

[化42]



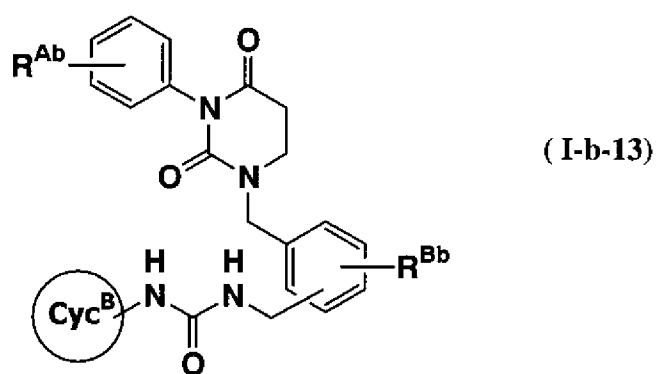
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-12)

[化43]



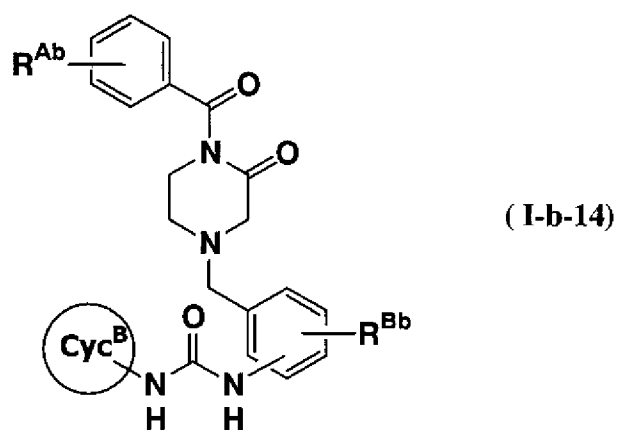
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-13)

[化44]



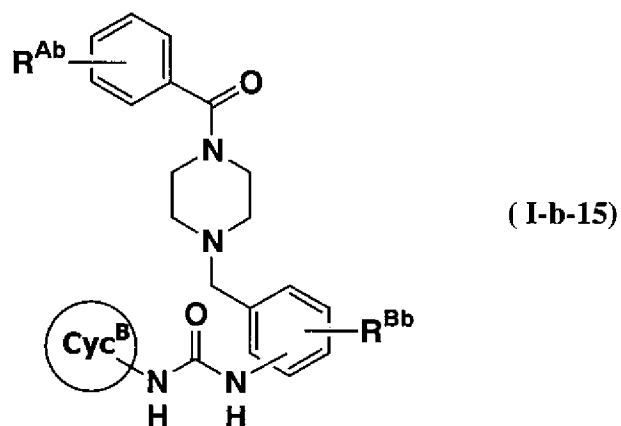
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-14)

[化45]



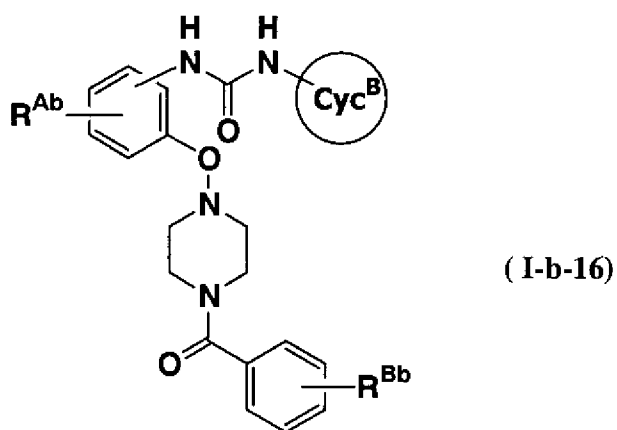
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-15)

[化46]



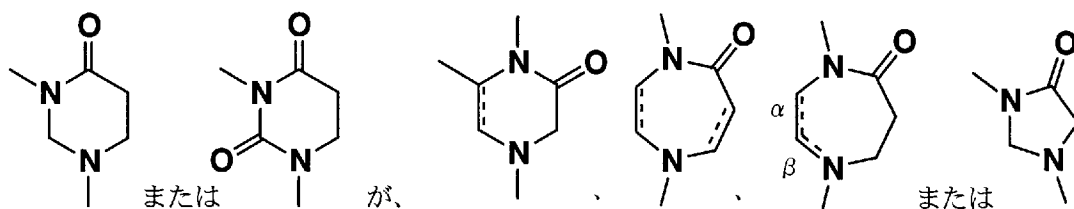
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b-16)

[化47]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。また、上記の一般式(I-b-2)～(I-b-13)において、一般式(I-b)の環D^bに相当する環、すなわち、

[化48]



(基中、

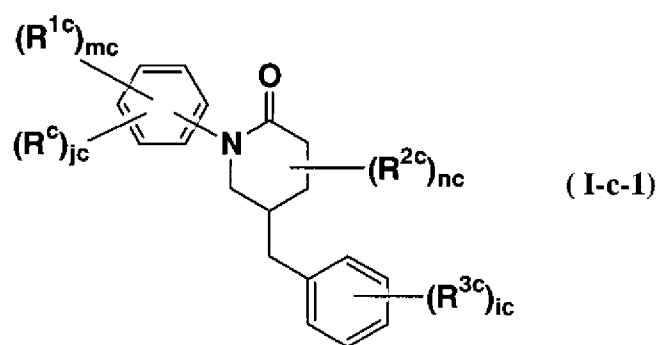
[化49]

は一重結合または二重結合を表わすが、 α および β で表される結合は同時に二重結合を表わさない。)に置き換わった化合物も好ましい。

[0152] ここで、一般式(I-b-1)乃至一般式(I-b-16)における、好ましい基や好ましい化合物としては、例えば、国際公開第2004/101529号パンフレット記載のそれと同様のもの、および実施例に記載されたものを挙げることができる。

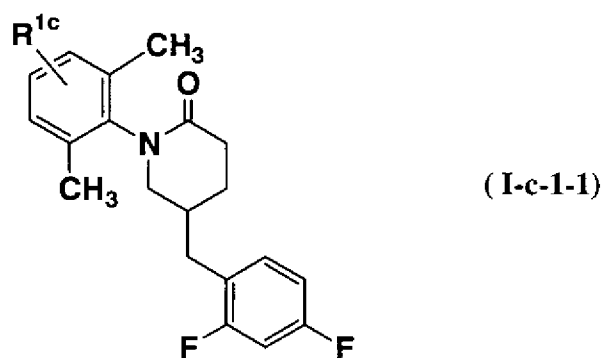
[0153] 一般式(I-c)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば、一般式(I-c-1)

[化50]



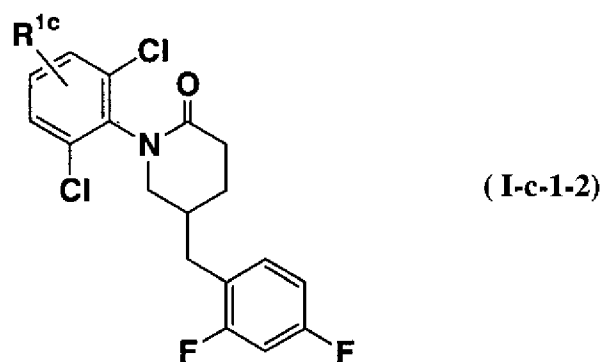
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物であり、最も好ましくは一般式(I-c-1-1)

[化51]



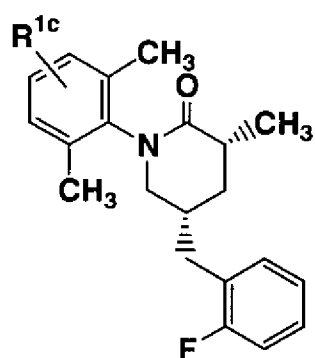
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)または一般式(I-c-1-2)

[化52]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)または一般式(I-c-1-3)

[化53]



(I-c-1-3)

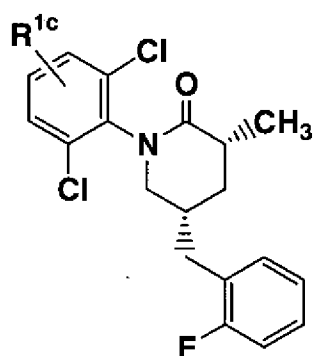
(式中、

[化54]



は紙面の向こう側(すなわち α -配置)に結合していることを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)または一般式(I-c-1-4)

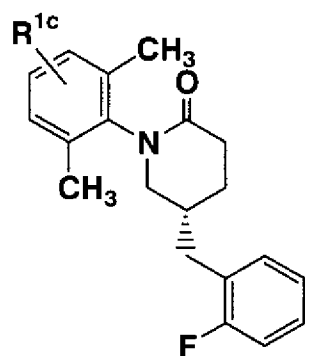
[化55]



(I-c-1-4)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)または一般式(I-c-1-5)

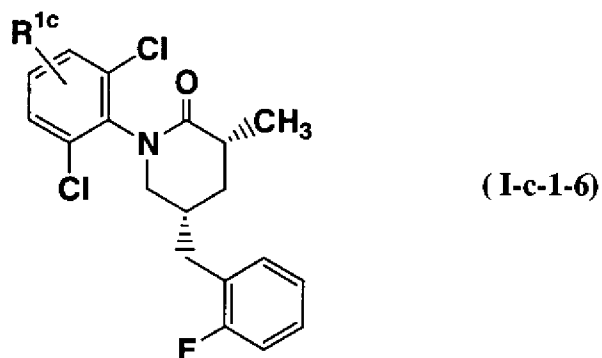
[化56]



(I-c-1-5)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)または一般式(I-c-1-6)

[化57]

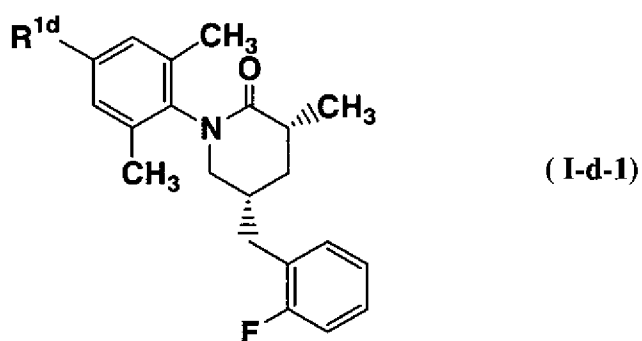


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物である。

[0154] ここで、一般式(I-c-1)、および一般式(I-c-1-1)乃至一般式(I-c-1-6)における、好ましい基や好ましい化合物としては、例えば、特開2005-239670号公報記載のそれと同様のもの、および実施例に記載されたものを挙げることができる。

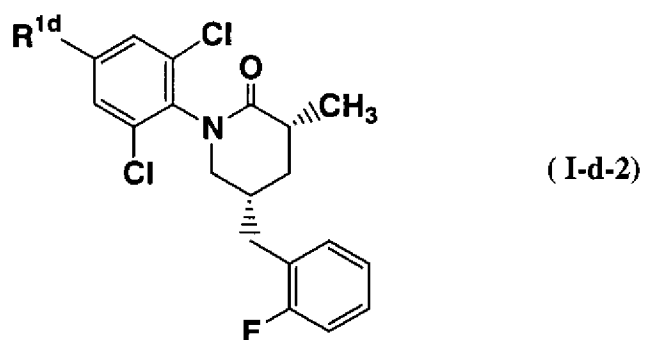
[0155] 一般式(I-d)のうち、好ましい化合物としては、例えば、一般式(I-d-1)

[化58]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)または一般式(I-d-2)

[化59]

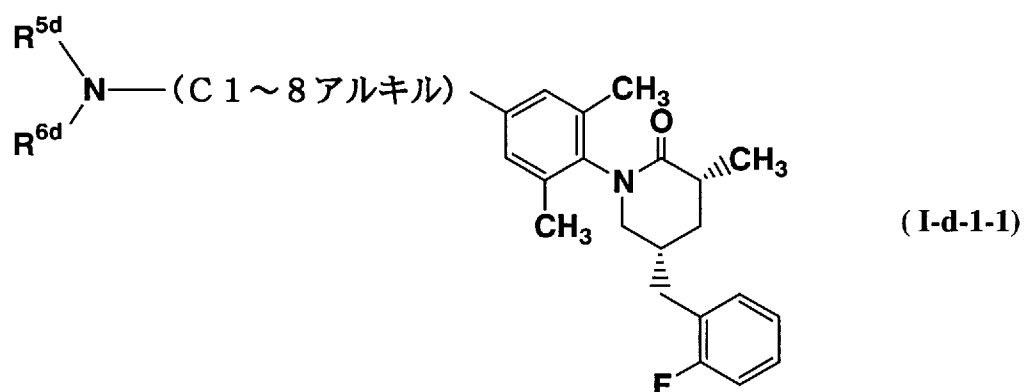


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物である。

さらに好ましくは、一般式(I-d-1-1)

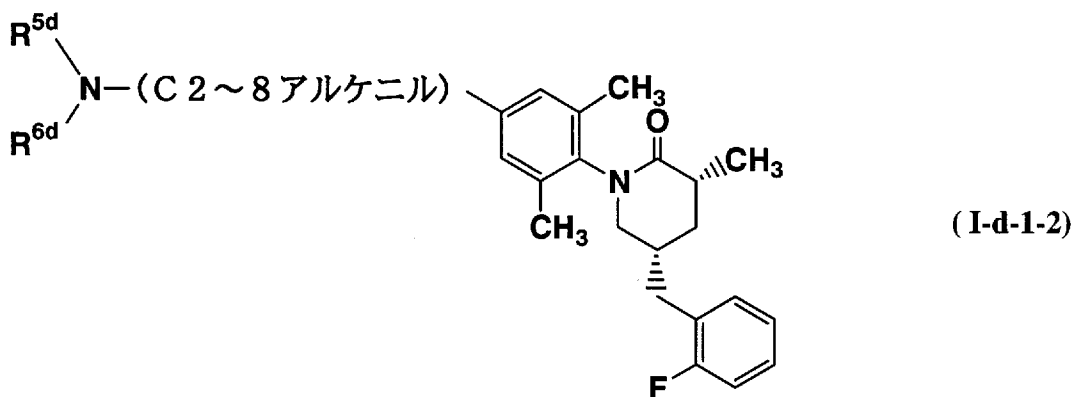
[化60]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(I-d-1-2)

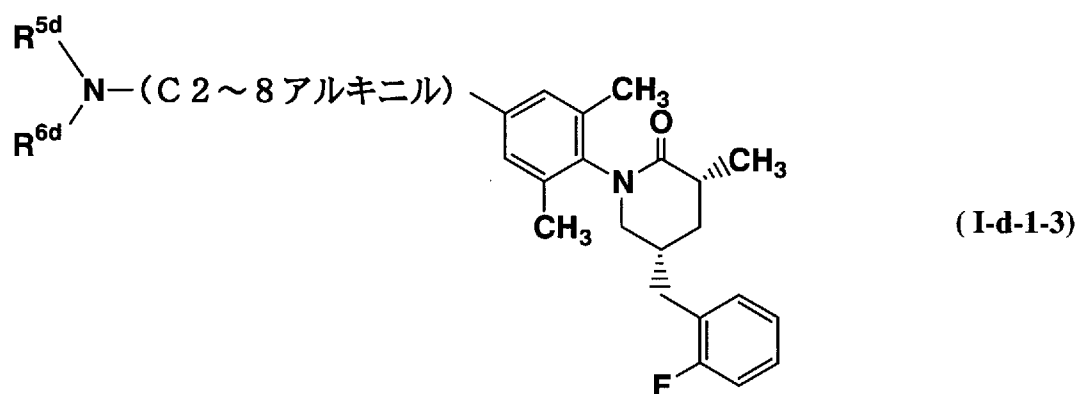
[化61]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(I-d-1-3)

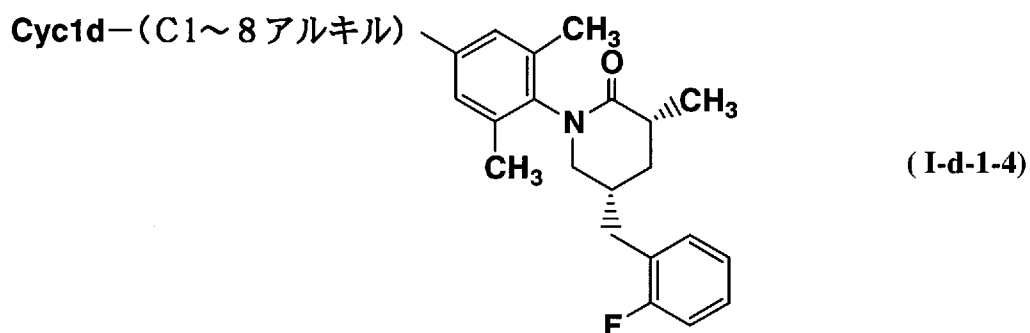
[化62]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(I-d-1-4)

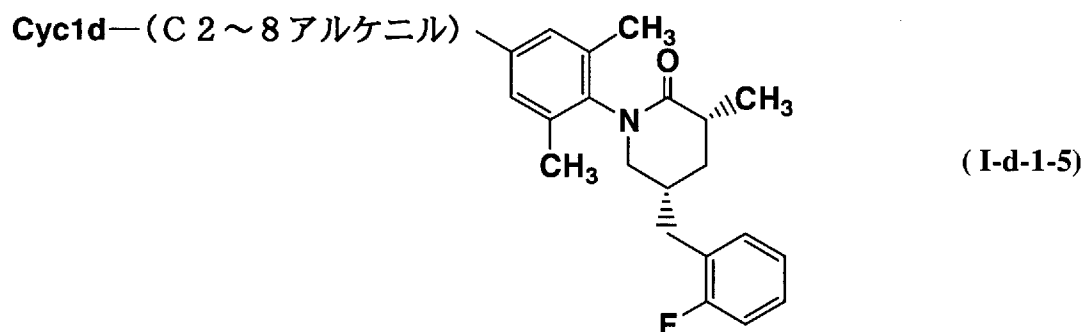
[化63]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(I-d-1-5)

[化64]

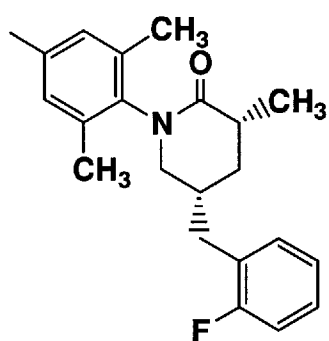


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(I-d-1-6)

[化65]

Cyc1d—(C 2～8 アルキニル)

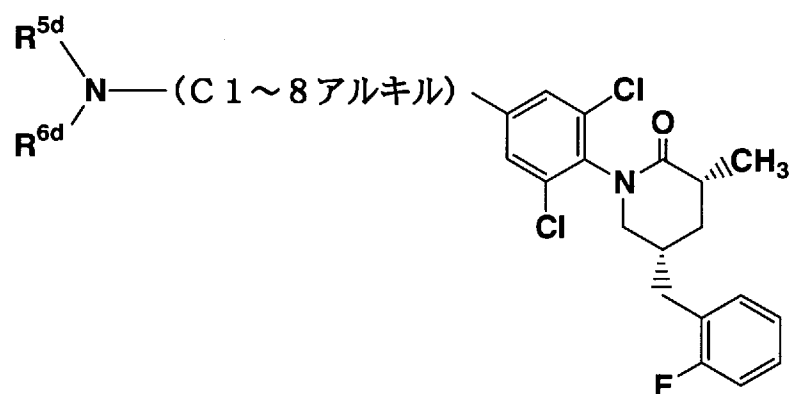


(I-d-1-6)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(I-d-2-1)

[化66]

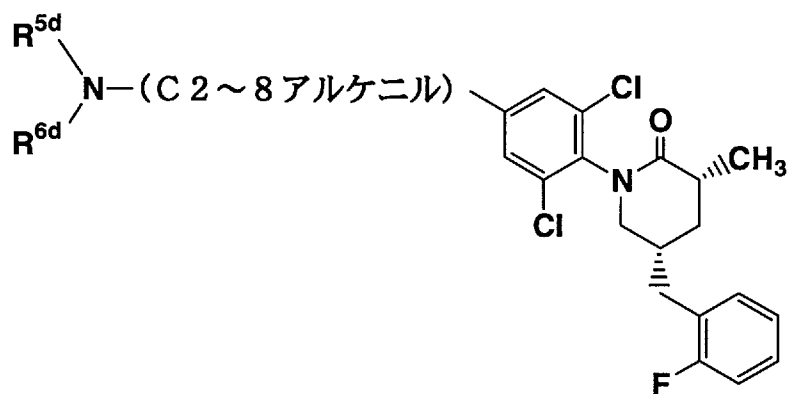


(I-d-2-1)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(I-d-2-2)

[化67]

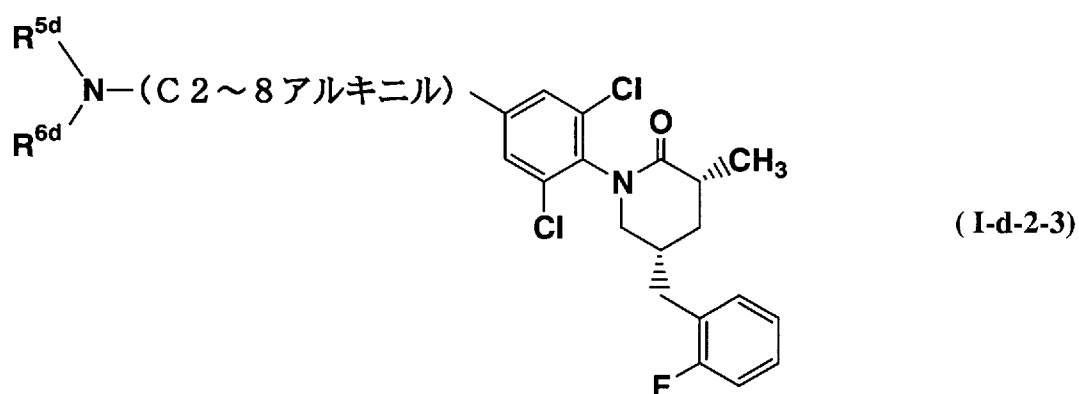


(I-d-2-2)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(I-d-2-3)

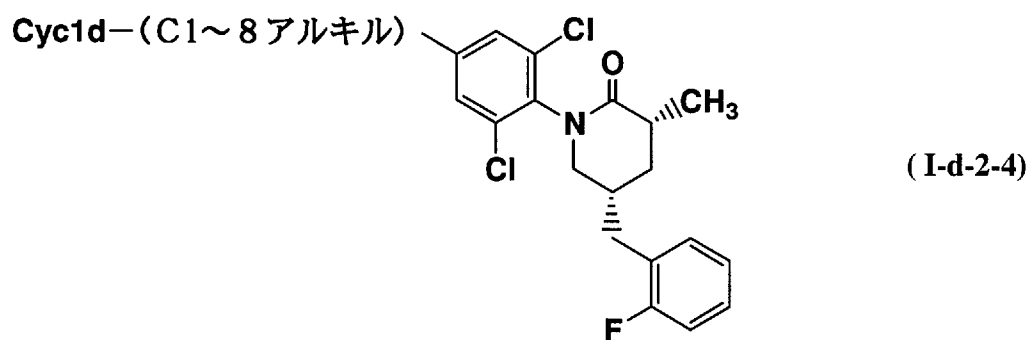
[化68]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(I-d-2-4)

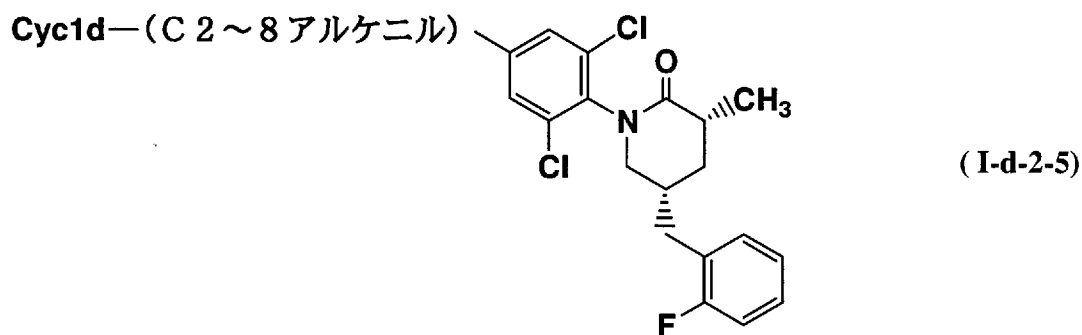
[化69]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(I-d-2-5)

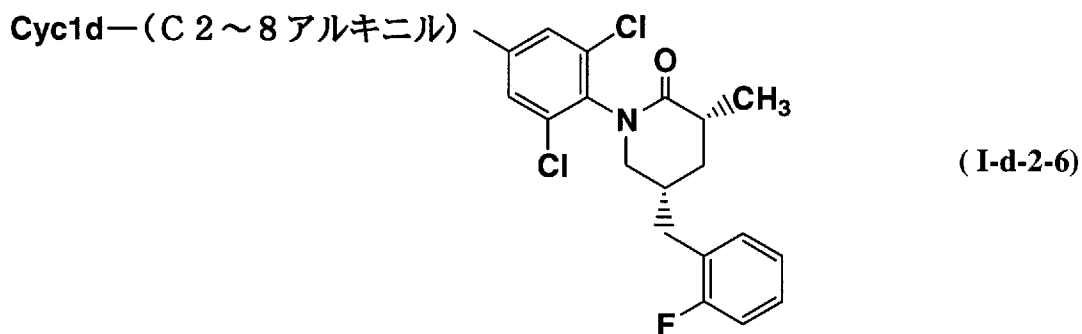
[化70]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、または

一般式(I-d-2-6)

[化71]



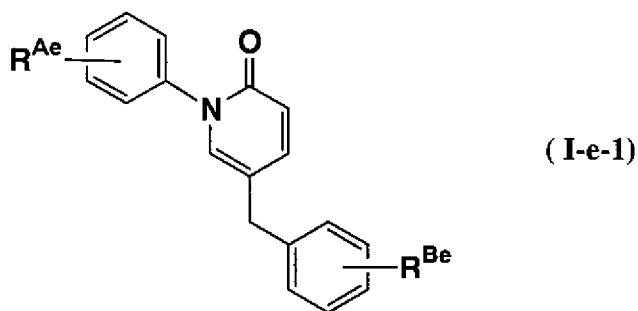
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物である。

[0156] 一般式(I-d)、一般式(I-d-1)、一般式(I-d-2)、一般式(I-d-1-1)乃至一般式(I-d-1-6)、および一般式(I-d-2-1)乃至一般式(I-d-2-6)で示される化合物として好ましくは、例えば、特開2005-272321号公報に記載のそれと同様のもの、および実施例に記載されたものを挙げることができる。

[0157] 一般式(I-e)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば、一般式(I-e-1)

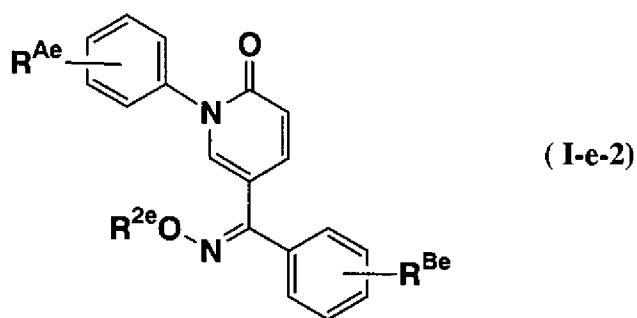
[化72]



(式中、 R^{Ae} および R^{Be} は、一般式(I-e)における環 A° または環 B° で表わされる「置換基を有していてもよい環状基」の「置換基」と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-2)

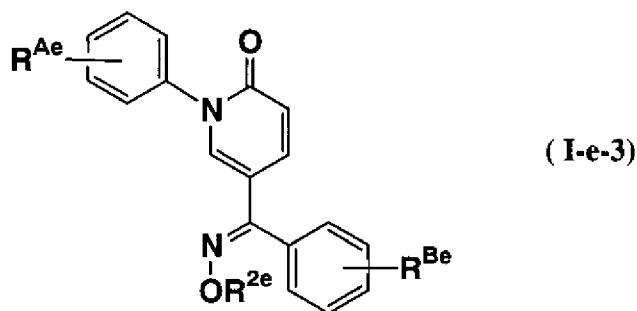
[化73]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-3)

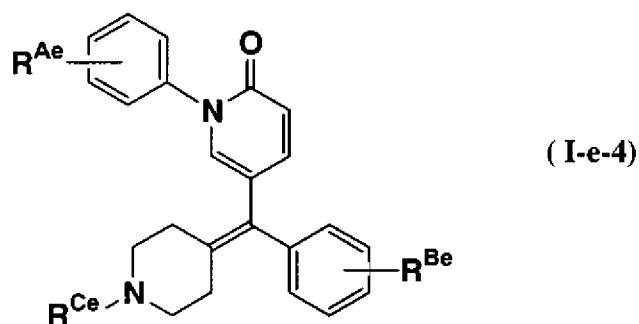
[化74]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-4)

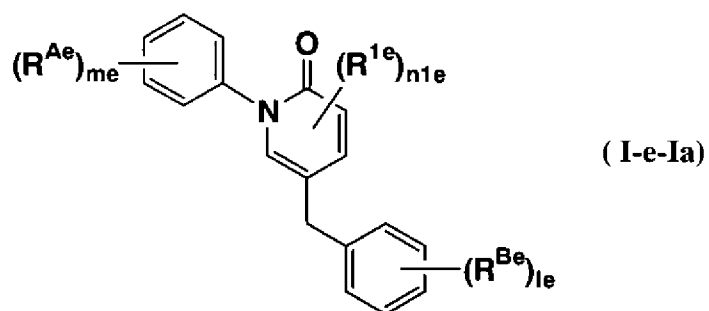
[化75]



(式中、 R^{Ce} は、 R^{4e} および R^{5e} がそれらが結合する炭素原子と一緒に表わす「置換基を有しているよいピペリジン環」における「置換基」と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-Ia)

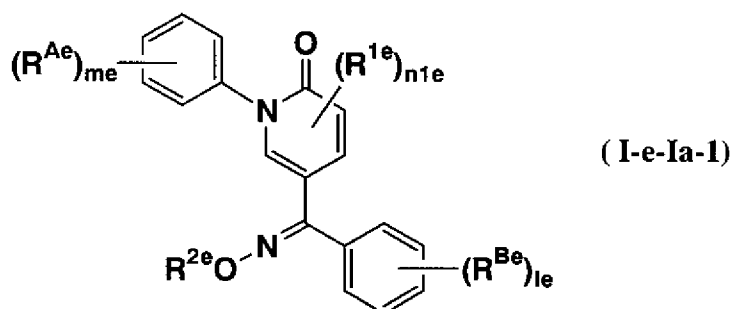
[化76]



(式中、 n_{1e} は0または1～3の整数を表わし、 n_{1e} が2以上のとき、それぞれの R^{1e} は同じでも異なってもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-Ia-1)

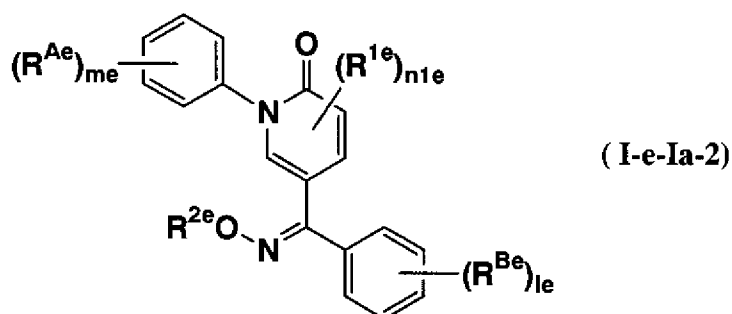
[化77]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-Ia-2)

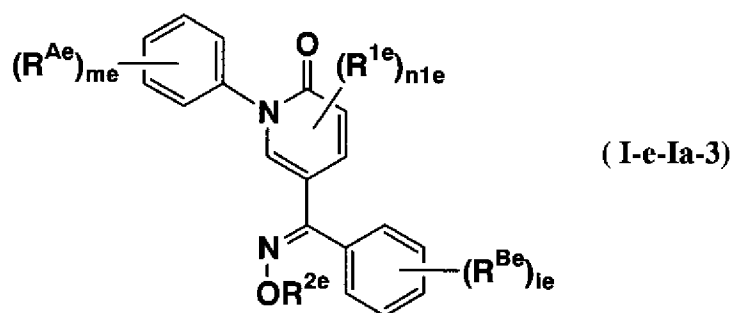
[化78]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-Ia-3)

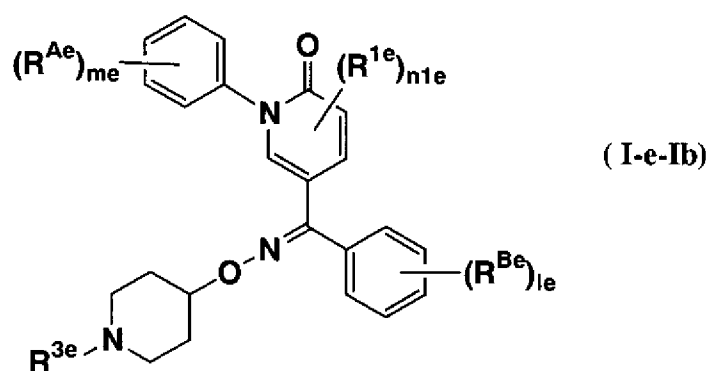
[化79]



(式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-Ib)

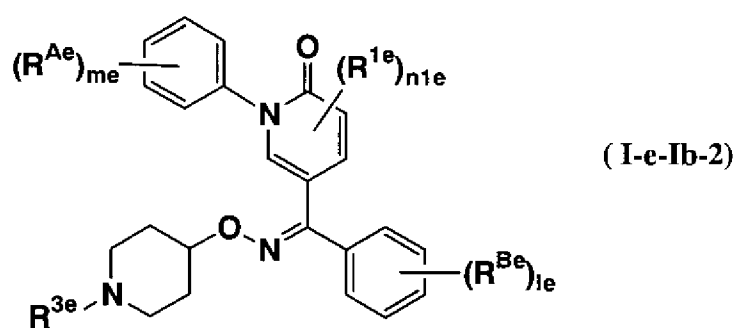
[化80]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-Ib-2)

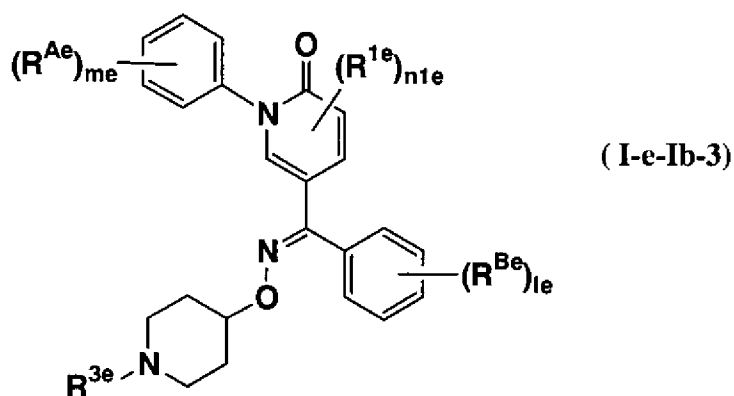
[化81]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-Ib-3)

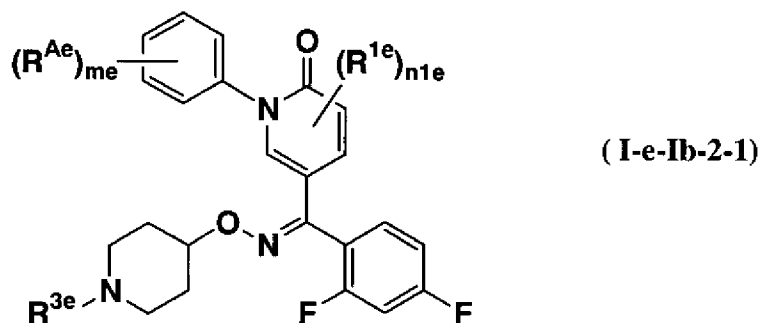
[化82]



(式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-e-Ib-2-1)

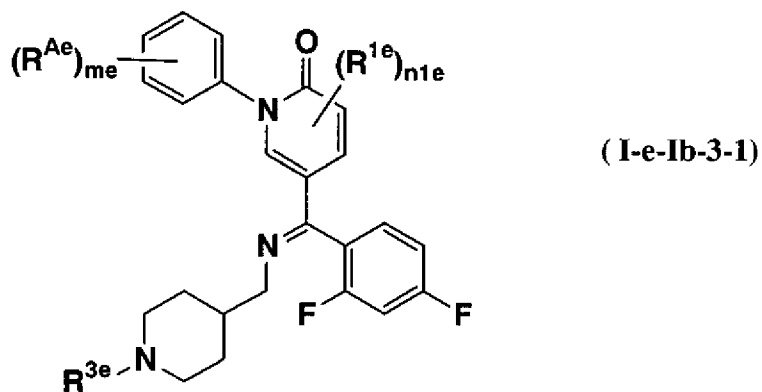
[化83]



(式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)

または一般式(I-e-Ib-3-1)

[化84]



(式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)

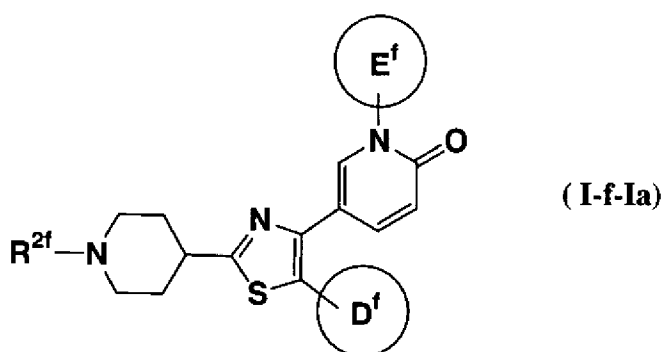
で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等が挙げられ、とりわけ好ましくは、例えば前記した一般式(I-e-2)、(I-

e-3)、(I-e-Ia-1)、(I-e-Ia-2)、(I-e-Ia-3)、(I-e-Ib)、(I-e-Ib-2)、(I-e-Ib-3)、(I-e-Ib-2-1)または(I-e-Ib-3-1)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等が挙げられ、最も好ましくは、例えば前記した一般式(I-e-3)、(I-e-Ia-3)、(I-e-Ib-3)または(I-e-Ib-3-1)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

ここで、一般式(I-e-1)、一般式(I-e-2)、一般式(I-e-3)、一般式(I-e-4)、一般式(I-e-Ia)、一般式(I-e-Ia-1)、一般式(I-e-Ia-2)、一般式(I-e-Ia-3)、一般式(I-e-Ib)、一般式(I-e-Ib-2)、一般式(I-e-Ib-3)、一般式(I-e-Ib-2-1)または一般式(I-e-Ib-3-1)における、好ましい基や好ましい化合物としては、例えば、国際公開第2005/105743号パンフレットに記載のそれと同様のもの、および実施例に記載されたものを挙げることができる。

[0158] 一般式(I-f)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば、一般式(I-f-Ia)

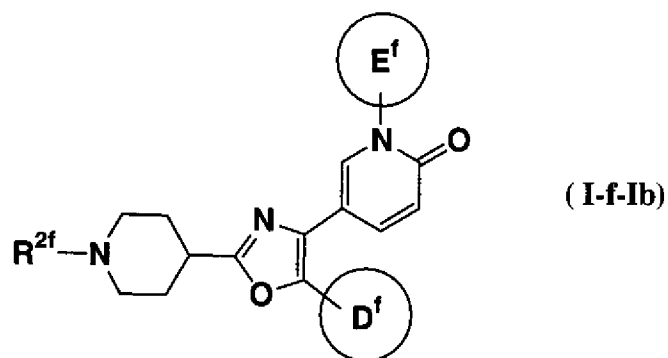
[化85]



(式中、 R^{2f} は、「水素原子または置換基」を表わし、該「置換基」は、前記 R^{1f} で表される「塩基性を有する窒素原子を含有する置換基」として定義した「置換基を有しているもよい少なくとも1個の塩基性窒素原子を含む複素環」または「置換基を有しているもよい少なくとも1個の塩基性窒素原子を含む複素環で置換された脂肪族炭化水素基」における「置換基」と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-f-Ib)

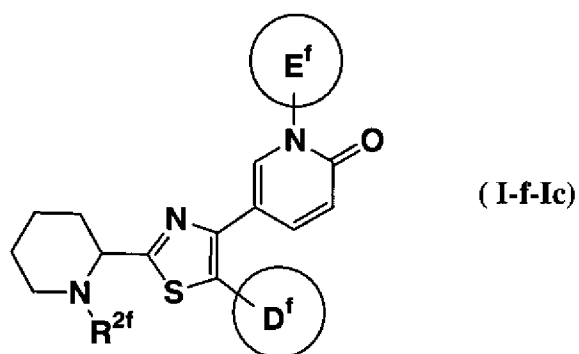
[化86]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-f-Ic)

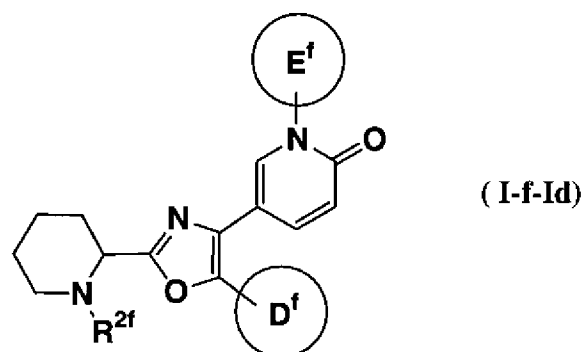
[化87]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

または、一般式(I-f-Id)

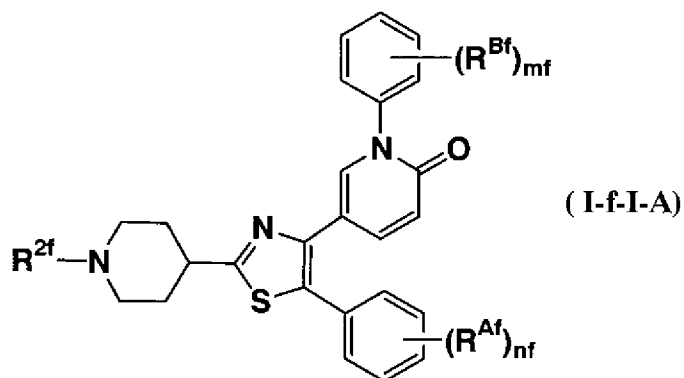
[化88]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ等であり、特に好ましくは、例えば、一般式(I-f-I-A)

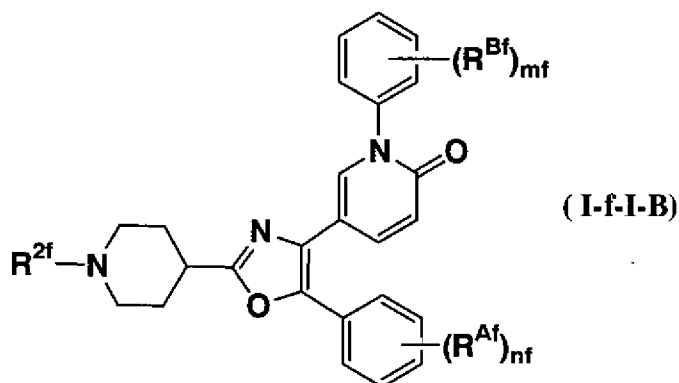
[化89]



(式中、 R^{Af} および R^{Bf} は、一般式(I-f)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」を表わし、 nf は0または1～5の整数を表わし、 mf は0または1～5の整数を表わし、(ただし、 nf が2以上のとき、 R^{Af} は同じでも異なってもよく、 mf が2以上のとき R^{Bf} は同じでも異なってもよい。)、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-f-I-B)

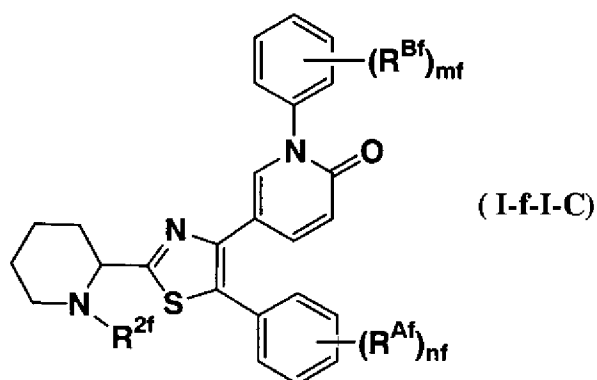
[化90]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

、一般式(I-f-I-C)

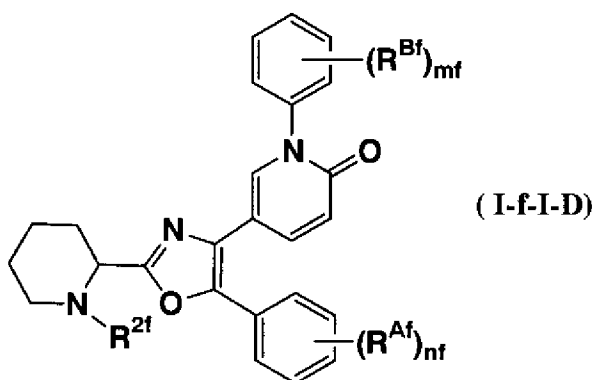
[化91]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

または、一般式(I-f-I-D)

[化92]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグである。

[0159] ここで、一般式(I-f-Ia)乃至一般式(I-f-Id)、および一般式(I-f-I-A)乃至一般式(I-f-I-D)における、好ましい基や好ましい化合物としては、例えば、国際公開第2006/051826号パンフレットに記載のそれと同様のもの、および実施例に記載されたものを挙げることができる。

[0160] また、本発明において、一般式(I-a)乃至一般式(I-f)で示される化合物のうち、とりわけ好ましくは、例えば、N-[3-tert-ブチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-(2-メチル-4-{[4-(2-メチルベンゾイル)-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ウレア、N-[3-tert-ブチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-(2,6-ジメチル-4-{[4-(2

ーメチルベンゾイル)ー1ーピペラジニル]メチル}フェニル)ウレア、Nー[3ーtertーブチルー1ー(4ーメチルフェニル)ー1Hーピラゾールー5ーイル]ーN'ー(2ーメチルー5ー{[4ー(2ーメチルベンゾイル)ー1ーピペラジニル]メチル}フェニル)ウレア、Nー[3ーtertーブチルー1ー(4ーメチルフェニル)ー1Hーピラゾールー5ーイル]ーN'ー(2ーフルオロー5ー{[4ー(2ーメチルベンゾイル)ー1ーピペラジニル]メチル}フェニル)ウレア、5ー[(E)ー[(ベンジルオキシ)イミノ](2,4ージフルオロフェニル)メチル]ー1ー(2,6ージクロロフェニル)ー2(1H)ーピリジノン、5ー{(E)ー(2ークロロー4ーフルオロフェニル)[(3ーヒドロキシプロポキシ)イミノ]メチル}ー1ー(2,6ージクロロフェニル)ー2(1H)ーピリジノン、1ー(2,6ージクロロフェニル)ー5ー{(E)ー(2,4ージフルオロフェニル)[(4ーピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}ー2(1H)ーピリジノン、5ー[5ー(2,4ージフルオロフェニル)ー2ー(1ーメチルー4ーピペリジニル)ー1,3ーオキサゾールー4ーイル]ー1ー(2,6ージメチルフェニル)ー2(1H)ーピリジノン、1ー(2,6ージフルオロフェニル)ー5ー[5ー(2,4ージフルオロフェニル)ー2ー(1ーメチルー4ーピペリジニル)ー1,3ーオキサゾールー4ーイル]ー2(1H)ーピリジノン、1ー(2ークロロー6ーメチルフェニル)ー5ー[5ー(2,4ージフルオロフェニル)ー2ー(1ーメチルー4ーピペリジニル)ー1,3ーオキサゾールー4ーイル]ー2(1H)ーピリジノン、5ー[5ー(2,4ージフルオロフェニル)ー2ー(1ーメチルー4ーピペリジニル)ー1,3ーオキサゾールー4ーイル]ー1ー(2,4,6ートリフルオロフェニル)ー2(1H)ーピリジノン、5ー[5ー(2,4ージフルオロフェニル)ー2ー(1ーメチルー4ーピペリジニル)ー1,3ーオキサゾールー4ーイル]ー1ー(2,3,6ートリフルオロフェニル)ー2(1H)ーピリジノン、5ー[5ー(2,4ージフルオロフェニル)ー2ー(1ーメチルー4ーピペリジニル)ー1,3ーオキサゾールー4ーイル]ー1ー(2,3,6ートリフルオロフェニル)ー2(1H)ーピリジノン、5ー[5ー(2,4ージフルオロフェニル)ー2ー(1ーメチルー4ーピペリジニル)ー1,3ーオキサゾールー4ーイル]ー1ー(2ーフルオロー6ーメチルフェニル)ー2(1H)ーピリジノン、5ー[5ー(2,4ージフルオロフェニル)ー2ー(1ーメチルー4ーピペリジニル)ー1,3ーチアゾールー4ーイル]ー1ー(2ーフルオロフェニル)ー2(1H)ーピリジノン、1ー(4ークロロー2,6ージメチルフェニル)ー5ー{5ー(2,4ージフルオロフェニル)ー2ー[1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーピペリジニル]ー1,3ーオキサゾールー4ーイル}ー2(1H)ーピリジノン、4ー[(3R,5R)ー5ー(2ーフルオロベンジル)ー3ーメチルー2ーオキソー1ーピペリジニル]ー3,5ージメ

チルベンズアルデヒド O-[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシム、(3R, 5R)-1-{4-[(1E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-1-エニル]-2, 6-ジメチルフェニル}-5-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-2-オン、(3R, 5R)-1-{4-[(1E)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロペニル]-2, 6-ジメチルフェニル}-5-(2-フルオロベンジル)-3-メチル-2-ピペリジンオン、または、N-[3-tert-ブチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-{2-メチル-4-[(4-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}ウレア、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

中でも、(3R, 5R)-1-{4-[(1E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-1-エニル]-2, 6-ジメチルフェニル}-5-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-2-オンが好ましい。

[0161] [異性体]

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

[0162] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

[化93]



は紙面の向こう側(すなわち α -配置)に結合していることを表わし、

[化94]



は紙面の手前側(すなわち β - 配置)に結合していることを表わし、

[化95]

／

は、 α - 配置、 β - 配置、または α - 配置と β - 配置の任意の比率の混合物であることを表わす。

[0163] [塩および溶媒和物]

本発明において、TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物の塩には、非毒性塩や薬理学的に許容される塩等すべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の低い、水溶性のものが好ましい。TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物の適当な塩としては、例えば、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、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。

[0164] TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(エタノール等)の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は毒性が低く、水溶性であることが好ましい。またTNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物の溶媒和物には、上記アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩等の溶媒和物も含まれる。TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物は、公知の方法で非毒性塩や薬理学的に許容される塩に変換される。

[0165] また塩には、N-オキシド体も含まれる。TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物は任意の方法でN-オキシド体にすることができる。TNF α 阻害物質として

用いられる低分子化合物のN-オキシド体とは、TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

[0166] [プロドラッグ]

本発明において、TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応によりTNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物に変換される化合物をいう。TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物のプロドラッグとしては、例えばTNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等); TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等); TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、1-{(エトキシカルボニル)オキシ}エチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、1-{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物のプロドラッグは溶媒和物であってもよい。さらに、TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物のプロドラッグは、「医薬品の開発」第7巻「分子設計」、163~198頁、廣川書店(1990年)に記載されているような、生理的条

件でTNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物に変化するものであってもよい。さらに、TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物は同位元素(例えば ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)で標識されていてもよい。

[0167] TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグで示される化合物は、実質的に純粋で単一な物質であるものに限定されず、不純物(例えば、製造工程に由来する副生成物、溶媒、原料等、または分解物等)を、医薬品原薬として許容される範囲であれば含有していてもよい。医薬品原薬として許容される不純物の含有量は、何れの化合物を用いるかでも異なるし、また医薬品としての投与形態(例えば、静脈内投与、経口投与、経皮投与等)によっても異なるので、適宜有効性と毒性を評価しつつその量を定めることが好ましい。

[0168] [本発明で用いられる化合物の製造方法]

本発明で用いられる化合物は、いずれも公知の方法で製造することができる。

例えば、一般式(I-a)で示される化合物は、国際公開第2003/043988号パンフレットに記載されている製造方法およびその実施例に記載の製造方法により製造することができる。

[0169] 例えば、一般式(I-b)で示される化合物は、国際公開第2004/101529号パンフレットに記載されている製造方法およびその実施例に記載の製造方法により製造することができる。

例えば、一般式(I-c)で示される化合物は、特開2005-239670号公報に記載されている製造方法およびその実施例に記載の製造方法により製造することができる。

例えば、一般式(I-d)で示される化合物は、特開2005-272321号公報に記載されている製造方法およびその実施例に記載の製造方法により製造することができる。

[0170] 例えば、一般式(I-e)で示される化合物は、国際公開第2005/105743号パンフレットに記載されている製造方法およびその実施例に記載の製造方法により製造することができる。

例えば、一般式(I-f)で示される化合物は、国際公開第2006/051826号パンフレットに記載されている製造方法およびその実施例に記載の製造方法により製造するこ

とができる。

[0171] さらに、一般式(I-a)乃至一般式(I-f)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグは、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)),または Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc, (1999))に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせることによっても製造することができる。なお、上記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TNF α 阻害物質として用いられる低分子化合物の塩として記載したものが用いられる。

[0172] 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー(例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等)に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の最終反応の生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、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。

[0173] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本発明で用いられるTNF α 阻害物質は、

- (1) 該本発明で用いられるTNF α 阻害物質のウイルス感染に対する予防および／または感染進行予防効果の補完および／または増強、
 - (2) 該本発明で用いられるTNF α 阻害物質の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
 - (3) 該本発明で用いられるTNF α 阻害物質の副作用の軽減
- のために他の薬剤と組み合わせて併用剤として投与してもよい。

また、併用する他の薬剤の、

(1)ウイルス感染に対する予防および／または感染進行予防効果の補完および／または増強、

(2)動態・吸収改善、投与量の低減、および／または

(3)副作用の低減

のために本発明で用いられるTNF α 阻害物質を組み合わせる併用剤として投与してもよい。

[0174] 本発明で用いられるTNF α 阻害物質と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差をおいての投与が含まれる。時間差をおいての投与では、本発明で用いられるTNF α 阻害物質を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明で用いられるTNF α 阻害物質を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

[0175] 該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子のタンパク質、ポリペプチド、またはポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明で用いられるTNF α 阻害物質と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、TNF α 阻害物質として低分子化合物を用いるのであれば、低分子化合物1重量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100重量部用いればよい。他の薬剤は以下に示す同種群および異種群から任意に選択される1種または2種以上を任意の割合で組み合わせる併用剤として投与してもよい。

[0176] 本発明で用いられる化合物と組み合わせる併用剤の例としては、例えば、気管拡張薬、鎮咳薬、血管収縮薬、抗アレルギー薬、解熱鎮痛薬、抗生物質、合成抗菌薬、抗ウイルス薬等が挙げられる。

抗アレルギー薬としては、抗喘息薬、吸入ステロイド、吸入 β 2刺激薬、メチルキサンチン系喘息薬、抗炎症薬、抗コリン薬、トロンボキサン拮抗薬、ロイコトリエン拮抗薬、LTD4拮抗薬、PAF拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、 β 2作動薬、ステロイド

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

[0177] 抗喘息薬としては、例えば、テオフィリン、プロカテロール、ケチフェン、アゼラスチン等が挙げられる。

吸入ステロイドとしては、例えば、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソナイド等が挙げられる。

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

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、ケチフェン、テルフェナジン、アゼラスチン、エピナスチン、スプラタスト、クロモグリク酸ナトリウム等が挙げられる。

[0178] 抗炎症薬としては、例えば、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシン等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化チオトロピウム等が挙げられる。

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

[0179] ロイコトリエン拮抗薬としては、例えば、プランルカスト、モンテルカスト、ザフィルルカスト、ザイリュートン等が挙げられる。

マクロライド系抗生物質としては、例えば、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン等が挙げられる。

免疫抑制薬としては、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、FTY720等が挙げられる。

解熱鎮痛薬には、ピリン系解熱鎮痛薬、非ピリン系解熱鎮痛薬等が含まれる。

[0180] 解熱鎮痛薬のうち、ピリン系解熱鎮痛薬としては、例えば、アンチピリン、スルピリン、イソプロピルアンチピリン、スルフィンピラゾン等が挙げられる。

解熱鎮痛薬のうち、非ピリン系解熱鎮痛薬としては、例えば、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、アスピリン、フェナセチン等が挙げられる。

気管支拡張薬としては、例えば、キサンチン誘導体、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬等が挙げられる。

- [0181] 気管支拡張薬のうち、キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、コリンテオフィリン等が挙げられる。
- [0182] 気管支拡張薬のうち、交感神経刺激薬としては、例えば、エピネフリン、塩酸エフェドリン、dl-塩酸メチルエフェドリン、塩酸メキシフェナミン、硫酸イソプロテレノール、塩酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレナリン、塩酸トリメキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソプレナリン、塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、臭化水素酸フェノテロール、フマル酸フォルモテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、キシナホ酸サルメテロール、R, R-フォルモテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。
- [0183] 気管支拡張薬のうち、副交感神経遮断薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。
- 抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。このうち、吸入で用いられる抗生物質としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。
- [0184] 抗ウイルス薬としては、例えば、アマンタジン、リマンタジン、オセルタミビル、ザナミビル等が挙げられる。
- 合成抗菌薬には、キノロン系抗菌薬、サルファ薬、ST合剤が含まれる。
- 合成抗菌薬のうち、キノロン系抗菌薬としては、例えば、ノルフロキサシン、エノキサシン、塩酸シプロフロキサシン、オフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシン、レボフロキサシンが挙げられる。
- [0185] 合成抗菌薬のうち、サルファ剤としては、例えば、ジメキシム、スルキシム、スルファ

ジメトキシシンが挙げられる。

合成抗菌薬のうち、ST合剤としては、例えば、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤、セプテリン錠、バクタ錠、バクタミンが挙げられる。

鎮咳薬としては、例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、オキシメテバノール、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸ペントキシベリン、リン酸ジメモルファン、クエン酸オキセラジン、クロペラスチン、リン酸ベンプロペリン、塩酸クロフェダノール、塩酸ホミノベン、ノスカピン、ヒベンズ酸チペミジン、塩酸エブラジノン、シャゼンソウエキス等が挙げられる。

- [0186] 上記併用剤により、予防および／または感染進行予防効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明で用いられるTNF α 阻害物質のウイルスの感染に対する予防および／または感染進行予防効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

また、本発明で用いられるTNF α 阻害物質のウイルス感染に対する予防および／または感染進行予防効果を補完および／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。

- [0187] 本発明で用いられるTNF α 阻害物質、または本発明で用いられるTNF α 阻害物質と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物（以下、本発明の医薬組成物と略記する場合がある。）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、1回につき、0.1mgから1000mgの範囲で一日1回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、1回につき、50 μ gから5000mgの範囲で一日1回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- [0188] TNF α 阻害物質が低分子化合物である場合、投与量は、通常成人一人当たり、1回につき、0.1mgから5000mgの範囲で一日1回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、1回につき、50 μ gから1000mgの範囲で一日1回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

TNF α 阻害物質が抗体である場合、投与量は、通常成人一人当たり、1回につき、体重1kg当たり0.1mgから300mgの範囲で一日1回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- [0189] TNF α 阻害物質が可溶性受容体である場合、投与量は、通常成人一人当たり、1回につき、0.5mgから100mgの範囲で、一日1回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

TNF α 阻害物質がアンチセンスオリゴヌクレオチドである場合、投与量は、通常成人一人当たり、体重1kg当たり、1回につき、10 μ gから10mgの範囲で一日1回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

TNF α 阻害物質が短鎖干渉RNAである場合、投与量は、通常成人一人当たり、一日あたり、50 μ gから1gの範囲で一日1回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- [0190] TNF α 阻害物質がデコイである場合、投与量は、通常成人一人当たり、一日あたり、5 μ gから10mgの範囲で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。

TNF α 阻害物質がアプタマーである場合、投与量は、通常成人一人当たり、1回につき、0.1mgから10mgの範囲で一日1回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- [0191] TNF α 阻害物質がTNF α に対するワクチンである場合、投与量は、通常成人一人当たり、1回につき、10 μ Lから1mLの範囲で一日1回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

TNF α 阻害物質がリボザイムである場合、投与量は、通常成人一人当たり、1回につき、10mgから1000mg、より好ましくは100mgから500mgの範囲で一日1回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

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。

[0192] また、本発明の医薬組成物の用量および投与形態は、ヒト以外の脊椎動物(哺乳動物、鳥類、魚類等)のウイルス感染の予防および／または感染進行予防においても望ましい。

本発明の医薬組成物のうち、低分子化合物を哺乳動物に投与する場合、医薬組成物の形態としては、例えば経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および非経口投与のための注射剤、外用剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、点鼻剤等が挙げられる。

[0193] 経口投与のための内服用固形剤には、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。カプセル剤には、例えばハードカプセルおよびソフトカプセル等が挙げられる。

このような内服用固形剤においては、例えばひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

[0194] 経口投与のための内服用液剤には、例えば薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば外用液剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤等が含まれる。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。

[0195] 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に混和、または溶解させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(例えば、ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0196] ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0197] クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基

剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0198] 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0199] 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

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

[0200] 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。

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

- [0201] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。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。

- [0202] 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(例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、着色剤、緩衝化剤(例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、増粘剤(例えば、カリボキシビニルポリマー等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- [0203] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤(例えば、ステアリン酸およびその塩等)、結合剤(例えば、デンプン、デキストリン等)、賦形剤(例えば、乳糖、セルロース等)、着色剤、防腐剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

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

使用される。

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

[0204] その他の非経口投与用製剤についても、公知の処方に準じて製造することができる。

また例えば、抗体を哺乳動物に投与する場合、医薬組成物の形態としては、例えば、注射剤（点滴を含む）、坐剤、経鼻剤、舌下剤、経皮吸収剤等が挙げられる。モノクローナル抗体やポリクローナル抗体は高分子タンパク質であることから、バイアル瓶等のガラス容器や注射筒等への吸着が著しい上に不安定であり、種々の物理化学的因子、例えば、熱、pHおよび湿度等により容易に失活することが予想される。従って、安定な形で製剤化するために、安定化剤、pH調整剤、緩衝剤、可溶化剤、界面活性剤等を添加することが好ましい。安定化剤としては、例えば、グリシン、アラニン等のアミノ酸類、デキストラン40およびマンノース等の糖類、ソルビトール、マンニトール、キシリトール等の糖アルコール等が挙げられ、またこれらの二種以上を組み合わせ使用してもよい。これらの安定化剤の添加量は、抗体の重量に対して概ね0.01倍乃至100倍、特に0.1倍乃至10倍程度添加することが好ましい。これら安定化剤を加えることにより、液状製剤あるいは凍結乾燥製剤の保存安定性を向上することができる。緩衝剤としては、例えば、リン酸バッファー、クエン酸バッファー等が挙げられる。緩衝剤は、液状製剤あるいは凍結乾燥製剤の再溶解後の水溶液のpHを調整し、抗体の安定性、溶解性を向上することができる。緩衝剤の添加量は、例えば、液状製剤あるいは凍結乾燥製剤を再溶解した後の液量に対して概ね1mM乃至10mM程度とすることが好ましい。界面活性剤としては、例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート80、プルロニックF-68、ポリエチレングリコール等を用いることが好ましく、特にポリソルベート80等を用いることが好ましい。またこれらの二種以上を組み合わせ使用してもよい。前記したように、抗体のような高分子タンパク質は容器の材質であるガラスや樹脂等に吸着しやすい。従って、界面活性剤を添加することによって、液状製剤あるいは凍結乾燥製剤の再溶解後の抗体の、容器への吸着を防止すること

ができる。界面活性剤の添加量は、例えば、液状製剤あるいは凍結乾燥製剤を再溶解した後の液の重量に対して概ね0.001%乃至1.0%程度添加することが好ましい。以上のような安定化剤、緩衝剤、あるいは吸着防止剤を加えることで、前記抗体の製剤を調製することができるが、特に医療用または動物用注射剤として用いる場合は、浸透圧として許容される浸透圧比は1乃至2が好ましい。浸透圧比は、製剤化に際して塩化ナトリウムの増減により調製することができる。製剤中の抗体含量は、適用疾患、適用投与経路などに応じて適宜調整することができる。例えば、前記抗体をヒトに対して投与する際には、約0.1mg/kg乃至100mg/kgを1日乃至30日間に1回投与すればよい。

[0205] また例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、短鎖干渉RNA、デコイ、リボザイム、アプタマー等の、いわゆる核酸分子を哺乳動物に投与する場合、望ましい薬効を得るために、種々の公知文献に記載されているような医薬組成物を用いることが好ましい。

例えば、核酸分子を投与する方法は、Trends Cell Biol., vol. 2, p.139, (1992) および Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics (ed. khtar, 1995) 等に詳しく記載されている。特に、RNA分子を用いる方法については、国際公開第94/02595号パンフレットにも詳しく記載されている。これらの文献は、リポソームへの封入、イオントフォレーシス、あるいは、他の媒体(例えば、ヒドロゲル、シクロデキストリン、生分解性ナノカプセル、生体接着性小球体等)への組込み等について記載するものであるが、本発明で用いる核酸分子を投与する方法は、これらに限定されるものではない。例えば、核酸分子とこれら媒体の組み合わせを、あるいは核酸分子そのものを、細胞または組織に ex vivo で投与することもできるし、静脈内等に直接注入したり、カテーテルや注入ポンプ、ステント等を用いて投与することもできる。

[0206] その他の投与方法や投与経路、それに用いる医薬組成物の形態等については、例えば、国際公開第93/23569号パンフレット、国際公開第99/05094号パンフレット、国際公開第99/04819号パンフレット、国際公開第94/02595号パンフレット等に詳しく記載されているので、これらを準用することができる。

これらの医薬組成物を、ウイルス感染による諸症状の発症の予防および／または感

染進行予防剤として使用する場合、その医薬組成物の投薬期間は、例えば予防効果を期待するものであれば実質的にウイルス感染による諸症状の発症が抑制されるまで、例えば感染進行予防効果を期待するものであれば感染の進行が実質的に抑制されるまでの何れの期間であってもよい。本発明の剤における具体的な投薬期間としては、例えば、通常ウイルスが体内で増殖すると推定される期間が好ましい。ウイルスが体内で増殖すると推定される期間としては、好ましくは7日間、より好ましくは4日間である。また所望によって適当な休薬期間をおいて、間歇的に投薬しても構わない。間歇的投与では、休薬期間は1日以上2日以下であることが好ましい。

[0207] 本発明の剤における具体的な投薬期間としては、例えば経口的な投与であれば、1日乃至1ヶ月間等、より好ましくは1日乃至10日間等、特に好ましくは1日乃至5日間等が挙げられる。また例えば、静脈内投与であれば、1日乃至1ヶ月等、好ましくは1日乃至10日間等、より好ましくは1日乃至5日間等が挙げられる。

これらの投薬期間中における1日あたりの投薬回数としては、経口的な投与や静脈内投与の投与形態では、例えば、1回乃至5回等、好ましくは1回乃至3回等、より好ましくは1回乃至2回等、最も好ましくは1回等が挙げられる。

[0208] [毒性]

本発明で用いられるTNF α 阻害物質、特に一般式(I-a)乃至一般式(I-f)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグの毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[0209] [医薬品への適応]

本発明で用いられるTNF α 阻害物質はインフルエンザウイルス増殖抑制作用を有するため、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、インフルエンザウイルス感染症またはインフルエンザウイルス感染に伴う疾患等に対する予防および／または感染進行予防剤に有用であると考えられる。

本発明で用いられるTNF α 阻害物質は、安全で低毒性であるので、例えば、ヒトやヒト以外の脊椎動物(哺乳動物(例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サル、フェレット等)、鳥類(例えば、ニワトリ、インコ等)、魚類等)に対して投与することができる。インフルエンザに罹患しているヒトを含む脊椎動物や、インフル

エンザに罹患し易い状態(体調や環境)にあるヒトを含む脊椎動物が好適な投与対象である。

発明の効果

- [0210] 本発明で用いられるTNF α 阻害物質は、ウイルス、特にインフルエンザウイルス抑制作用を有し、インフルエンザウイルス感染による諸症状の発症の予防および／または感染進行予防剤として有用であり、その効果は、主たる増殖臓器である肺はもとより、重症化するときに致死的な影響を及ぼす、脳、心臓などにおいても、極めて効果的にウイルス増殖と炎症の広がりを抑制することができる。

図面の簡単な説明

- [0211] [図1]TNF α 阻害物質の前処置の有無によるインフルエンザA/WSN/33感染マウスの生存率の違い(エーテル麻酔を用いた感染実験)
[図2]TNF α 阻害物質の前処置の有無によるインフルエンザA/WSN/33感染マウスの生存率の違い(ケタラール麻酔を用いた感染実験)

発明を実施するための最良の形態

- [0212] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0213] [生物学的実施例]

本発明において、TNF α 阻害物質が、インフルエンザウイルス増殖抑制活性を有することは、例えば、以下の実験で証明される。以下に詳細な実験方法を示した。

[0214] 生物学的実験例1:

(1) インフルエンザウイルス感染の条件

実験に用いたインフルエンザウイルスは、ウイルス実験プロトコール(メジカルビュー社、永田恭介、(1995年))記載の方法に従って、発育鶏卵あるいはMDCK細胞で増殖させた。この実験で使用したインフルエンザA/Aichi/68(H3N2)株とインフルエンザA/WSN/33(H1N1)株は、定法に従って48時間、35.5℃、鶏卵漿尿腔内で増殖させた。得られた漿尿腔液は1500×gで15分間遠心し、その上清をウイルス原液とした。得られた原液は、 1×10^8 plaque forming unit (PFU)/mLであった。この原液をさらに生理食塩水で1.5倍に希釈し、エーテル麻酔下で両鼻腔にそれぞれ3 μ L

ずつ、生後7-8日目のC57BL/6Jマウス(体重:4-4.2 g)に経鼻感染した。非感染マウスに対しては、媒体である生理食塩水のみを両鼻腔にそれぞれ3 μ Lずつ経鼻投与した。

[0215] (2) インフルエンザウイルス感染マウスの生存率、および体重変化に与えるTNF α 阻害物質の効果

ピロリジンジチオカーバメート(PDTC; DojinDo社製、Cat#345-07281; 800 μ g/mL)、N-アセチルシステイン(NAC; SIGMA社製、Cat# A4099; 800 μ g/mL)、(3R, 5R)-1-{4-[(1E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-1-エニル]-2, 6-ジメチルフェニル}-5-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-2-オン 塩酸塩(化合物1と略記することがある; 80-200 μ g/mL)、またはTNF α 抗体(Santa Cruz Biotechnology社製、Cat#SC-12744; 64 μ g/mL)を生理食塩水に溶解した。1, 4-ビス(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-2, 3-ジメチルブタン(NDGA; SIGMA社製、Cat# N5023)は、ジメチルスルホキシド(DMSO)で20 mg/mLに溶解した後、生理食塩水で最終濃度200 μ g/mLに希釈した。これらをインフルエンザウイルス経鼻感染の1時間前に、C57BL/6Jマウス(1群12匹)の背部皮下に注射(50 μ L)し、その後24時間おきに1日1回投与した。PDTC、NAC、化合物1、TNF α 抗体、およびNDGAの投与量は、それぞれ1日に10 mg/kg、10 mg/kg、2.5 mg/kg、0.8 mg/kg、2.5 mg/kgとした。コントロール群(12匹)では、媒体としての生理食塩水か、1% DMSOを含む生理食塩水を投与した。その後、(1)に記載した方法で両群のマウスに、インフルエンザA/WSN/33(H1N1) 4×10^5 PFUを経鼻感染させ生存率と体重変化を経日的に測定した。

[0216] <結果>

図1に示すようにウイルスを感染させた媒体群(図中、WSNとして記載する。)では、感染4-5日目に生存率が40-50%にまで減少したが、PDTC、NAC、化合物1、TNF α 抗体、およびNDGAの投与群(それぞれ図中では、WSN-PDTC、WSN-NAC、WSN-化合物1、WSN-TNF Ab、およびWSN-NDGAとして記載する。)では100%の生存率を示し、顕著な生存率の改善効果を示した。同様にウイルスの感染していないマウスにPDTC、NAC、化合物1、TNF α 抗体、またはNDGAを投与したが、これらの化合物は非感染マウス(図中、Controlとして記載する。)の生存率には影響を与えなかつ

た。

[0217] また、体重変化については、下記の表1に示したように、ウイルスを感染させたマウスでは、非感染マウスで認められる0.6-0.8 g/日の体重増加が見られず、感染4日後に体重の減少するマウスも見られた。一方、PDTC、NAC、化合物1、TNF α 抗体、またはNDGAを投与した非感染マウスは、いずれの群においても正常と同様0.6-0.8 g/日の体重増加が認められ、体重減少は見られなかった。またこれらのTNF α 阻害物質を投与した感染マウスは、いずれもインフルエンザウイルス感染によって誘発される体重減少が認められなかった。

[0218] [表1]ウイルス感染後の体重の推移

[表1]

サンプル	ウイルス感染後の体重の推移 (g)				
	0日	1日	2日	3日	4日
Control + Vehicle	4.25 $\pm$ 0.25	4.90 $\pm$ 0.27	5.50 $\pm$ 0.20	6.30 $\pm$ 0.23	6.90 $\pm$ 0.40
WSN + Vehicle	4.32 $\pm$ 0.14	4.80 $\pm$ 0.38	4.87 $\pm$ 0.33	5.00 $\pm$ 0.65	5.20 $\pm$ 0.42
WSN + NAC	4.24 $\pm$ 0.24	4.80 $\pm$ 0.39	5.37 $\pm$ 0.43	6.29 $\pm$ 0.35	6.59 $\pm$ 0.41
NAC	4.24 $\pm$ 0.22	4.95 $\pm$ 0.25	5.50 $\pm$ 0.18	6.31 $\pm$ 0.21	6.91 $\pm$ 0.30
WSN + PDTC	4.21 $\pm$ 0.21	5.00 $\pm$ 0.28	5.29 $\pm$ 0.18	5.79 $\pm$ 0.20	6.43 $\pm$ 0.28
PDTC	4.22 $\pm$ 0.28	4.97 $\pm$ 0.25	5.29 $\pm$ 0.26	6.18 $\pm$ 0.22	6.50 $\pm$ 0.20
WSN+ TNF Ab	4.24 $\pm$ 0.28	5.10 $\pm$ 0.25	5.37 $\pm$ 0.27	6.28 $\pm$ 0.25	6.80 $\pm$ 0.21
TNF Ab	4.25 $\pm$ 0.24	5.11 $\pm$ 0.28	5.48 $\pm$ 0.23	6.30 $\pm$ 0.33	6.85 $\pm$ 0.35
WSN + 化合物1	4.24 $\pm$ 0.22	5.10 $\pm$ 0.23	5.36 $\pm$ 0.27	6.31 $\pm$ 0.28	6.84 $\pm$ 0.33
化合物1	4.25 $\pm$ 0.30	5.15 $\pm$ 0.30	5.39 $\pm$ 0.25	6.29 $\pm$ 0.32	6.81 $\pm$ 0.33
WSN + NDGA	4.25 $\pm$ 0.28	4.88 $\pm$ 0.32	5.38 $\pm$ 0.32	6.27 $\pm$ 0.33	6.82 $\pm$ 0.33
NDGA	4.25 $\pm$ 0.22	4.89 $\pm$ 0.31	5.39 $\pm$ 0.26	6.28 $\pm$ 0.45	6.84 $\pm$ 0.32

(平均値 $\pm$ 標準誤差)

Control + Vehicle: 媒体を投与した非感染マウス;

WSN + Vehicle: 媒体を投与したインフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染マウス;

WSN + NAC: NACを投与したインフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染マウス;

NAC: NACを投与した非感染マウス;

WSN+ PDTC: PDTCを投与したインフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染マウス;

PDTC: PDTCを投与した非感染マウス;

WSN+ TNF Ab: TNF α 抗体を投与したインフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染マウス;

TNF Ab: TNF α 抗体を投与した非感染マウス;

WSN + 化合物1: 化合物1を投与したインフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染マウス;

化合物1: 化合物1を投与した非感染マウス;

WSN+ NDGA: NDGAを投与したインフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染マウス;

NDGA: NDGAを投与した非感染マウス

[0219] インフルエンザA/WSN/33(H1N1)の代わりにインフルエンザA/Aichi/68(H3N2)を用いて同様の実験を行った結果、感染4-5日後の生存率は30-40%であったが、PDTC、NAC、化合物1、TNF α 抗体、またはNDGA投与群では生存率100%

を示した。

(3)野生型マウスとTNF α ノックアウトマウスの各種臓器におけるインフルエンザウイルスの増殖性の違い

[0220] 野生型C57BL/6JマウスおよびTNF α ノックアウトマウスに対し、インフルエンザA/WSN/33(H1N1)を 4×10^5 PFU/ 6μ Lの生理食塩水で経鼻感染させた。コントロール実験として、野生型C57BL/6JマウスおよびTNF α ノックアウトマウスに、 6μ Lの生理食塩水を上記の方法に従って経鼻投与を行った。感染3日後、肺、脳、心臓、腎臓、肝臓、および脾臓を採取し、氷冷下細切した。それぞれの重量の3倍量の緩衝液(50 mM Tris-HCl、(pH 8.0)、100 mM NaCl、2.5 mM CaCl_2)を加えて組織破壊液を調製し、 $25000 \times g$ で20分間遠心した。それぞれの上清中のタンパク量をBradford法(Bradford, M: Anal. Biochem. 72, 248-254, 1976)で定量し、それぞれ 10μ gを定法に従って、ウェスタンイムノブロッティングに供した。一次抗体としてはモノクローナルマウス抗ヒトインフルエンザウイルスH1、H2、およびH3抗体(Takara社製、Cat#M147)を、二次抗体としてはヤギ抗マウスIgG抗体(ZYMED社製、Cat#50799481)を用い、反応産物をECLプラスウェスタンブロッティング検出試薬(Amersham Biosciences社製)にて検出した。反応産物のシグナルはImageJプログラムを用いて定量した。

[0221] <結果>

表2に示すように、ウイルスは肺で最も増殖し、他の臓器でも増殖した。ヘマグルチニン(HA)は、肺、心臓、脾臓の順に多く検出され、脳や肝臓においても肺の5分の1から7分の1程度検出された。一方、TNF α ノックアウトマウスに対し、同様の条件でインフルエンザA/WSN/33(H1N1)を感染させた結果、各臓器のウイルス増殖は野生型に比べて6分の1～3分の1と軽微であった。

[0222] [表2]ウイルス外膜糖タンパク質HAの定量

[表2]

サンプル	野生型マウス	TNF α ノックアウトマウス
脳	8.1 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 0.7
肺	44.9 $\pm$ 2.8	15.6 $\pm$ 2.1
心臓	31.2 $\pm$ 2.4	5.6 $\pm$ 0.6
脾臓	18.6 $\pm$ 2.3	4.3 $\pm$ 0.4
腎臓	12.2 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 0.2
肝臓	6.7 $\pm$ 0.8	1.5 $\pm$ 0.1

(平均値 $\pm$ 標準誤差)

インフルエンザA/WSN/33(H1N1)の代わりに、インフルエンザA/Aichi/68(H3N2)を用いて、同様の実験を行った結果、同様にTNF α ノックアウトマウスではウイルスの増殖は野生型に比べて軽微であった。

(4) 各種臓器内でインフルエンザウイルスの増殖に与えるTNF α 阻害物質の抑制効果

- [0223] (2)で記載した方法に従って、インフルエンザA/WSN/33(H1N1) 4×10^5 PFU、またはインフルエンザA/Aichi/68(H3N2) 4×10^5 PFUを経鼻感染させ、各種臓器内で複製されるインフルエンザウイルスRNAの増加に与えるTNF α 阻害物質の効果を検討した。PDTC、NAC、化合物1、およびNDGAは、経鼻感染の1時間前と感染後24時間おきに(1日1回)、それぞれ10 mg/kg、10 mg/kg、2.5 mg/kg、2.5 mg/kg量を50 μ L溶液としてC57BL/6Jマウス(各群3-6匹)の背部皮下に注射した。コントロール群は媒体である生理食塩水50 μ Lを投与した。インフルエンザウイルスの感染3日後、肺、心臓、および脳から定法に従ってTotal RNAを抽出した。得られた0.5 μ gのTotal RNAを用いて公知の方法に従ってcDNAを合成し、Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)を行った。PCRには全てのA型インフルエンザウイルスゲノムの3'末端に共通する配列に対するプライマー Uni 12 (Arch. Virol. vol. 146, p.2275-2289, (2001))を用いた。

Uni 12 5' - AGCGAAAGCAGG - 3' (配列番号1)

- [0224] 得られたcDNAを用い、定法に従ってReal Time PCRを行い、ウイルスゲノム量を定量した。この反応で用いたプライマーを以下に示す。

インフルエンザA/WSN/33(H1N1)のNS1のコード領域に対するプライマーを以下に示す。

- [0225] NS1-F 5' - CAGCACTCTCGGTCTGGACAT - 3' (配列番号2)

NS1-R 5' - TCCTTCAGAATCCGCTCCACTA - 3' (配列番号3)

インフルエンザA/Aichi/68(H3N2)定法に従ってReal Time PCRを行い、ウイルスゲノム量を定量した。用いたプライマーを以下に示す。

P1: 5' - TGAAGTGACTAATGCTACTG - 3' (配列番号4)

P2: 5' - ACAGACCCCTTACCCAGGGT - 3' (配列番号5)

をFirst PCR(35サイクル)に使用し、

P3: 5'-GCAACTGTTACCCTTATGAT-3' (配列番号6)

P4: 5'-TCATTGTTTGGCATAGTCAC-3' (配列番号7)

をSecond PCR(25サイクル)に使用した。

Real Time PCRには、

P5: 5'-TCTGGCTCTCGGCCAAGA-3' (配列番号8)

P6: 5'-TTGGCACCGCATGATGTC-3' (配列番号9)

と、Taq Man Probe:

5'-(FAM)TTCCAGGAAATGA-CAACAGCACAGCAA-(TRMRA)
-3' (配列番号10)を用いた。

検量線にはインフルエンザA/WSN/33(H1N1)のNS1のcDNAをpGEM-T Easy Vector System I (Promega社製、Cat#A1360)に入れたプラスミドを用いた。

[0226] <結果>

表3に示したように、インフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染後3日目の肺でウイルスは最も多く複製されていた。脳と心臓ではそれぞれ肺に比べて約600分の1～1000分の1量のウイルスRNAが検出された。なお同一条件での血液細胞からのウイルスRNAは検出限界以下であり、脳と心臓で検出されたウイルスRNAは血液に由来するものではない事が推定された。感染前1時間と1日1回、化合物1、NAC、PDTC、またはNDGAを皮下注射で投与すると、これらのTNF α 阻害物質はいずれも、肺、脳、および心臓におけるインフルエンザウイルスの複製を抑制し、特に肺での効果は顕著であった。またTNF α 阻害物質の中では、NDGA、次いで化合物1が低濃度で顕著な抑制効果を示した。

[0227] [表3]感染3日後におけるインフルエンザウイルスの増加量

[表3]

	インフルエンザRNAコピー数/Total RNA(μ g)				
	コントロール	化合物1(2.5mg)	NAC(10mg)	PDCT(10mg)	NDGA(2.5mg)
脳	$(1.4 \pm 0.1) \times 10^4$	$(6.5 \pm 1.3) \times 10^2$	$(1.4 \pm 0.6) \times 10^2$	$(3.1 \pm 0.9) \times 10^2$	$(2.0 \pm 1.1) \times 10^2$
肺	$(8.0 \pm 2.1) \times 10^6$	$(6.4 \pm 1.8) \times 10^2$	$(3.0 \pm 1.5) \times 10^2$	$(3.2 \pm 1.0) \times 10^3$	$(8.0 \pm 1.3) \times 10^2$
心臓	$(6.8 \pm 1.6) \times 10^3$	$(1.0 \pm 0.4) \times 10^2$	$(3.9 \pm 1.1) \times 10^2$	$(2.5 \pm 0.5) \times 10^3$	$(1.2 \pm 0.3) \times 10^2$

(平均値 $\pm$ 標準誤差)

インフルエンザA/Aichi/68(H3N2)についても同様の実験を行った結果、インフルエンザA/WSN/33(H1N1)と同様の結果を得た。

[0228] 生物学的実験例2:

実験例1においては、マウスがくしゃみをすることによって生じる個体差をなくすために多量のウイルスを投与する必要があった。そこで実験例2では、少量のウイルス量でも個体差の少ないデータが得られるよう、麻酔剤としてケタラールを、さらに筋弛緩作用を示すセラクタールも同時に投与した。

[0229] (1) インフルエンザウイルス感染の条件

実験例1(1)と同様にして、ウイルス原液を作製した。この原液を生理食塩水で 1×10^4 plaque forming unit(PFU)/mLとなるように希釈し、生後3週目のC57BL/6Jマウス(体重:9.7-12.9 g)の両鼻腔に各7.5 μ Lずつ、ケタラール(62.6mg/kg)およびセラクタール(12.4mg/kg)麻酔下で経鼻投与した。非感染マウスに対しては、媒体である生理食塩水のみを両鼻腔に各7.5 μ Lずつ経鼻投与した。

[0230] (2) インフルエンザウイルス感染マウスの生存率、および体重変化に与えるTNF α 阻害物質の効果

化合物1とTNF α 抗体の投与溶液の調製は実験例1(2)と同様に調製を行なった。化合物1の投与量は1回あたり2.5mg/kgで、生理食塩水に溶解し、溶液100 μ Lを感染前日、感染1時間前、3日後に腹腔内投与した。TNF α 抗体の投与量は、1回あたり10mg/kgで、感染前日、感染1時間前、2日後、4日後、および6日後に腹腔内投与した。コントロール群では、媒体としての生理食塩水を投与した。その後、実験例2(1)に記載した方法で両群のマウスに、インフルエンザA/WSN/33(H1N1)を経鼻感染させ生存率と体重変化を経日的に測定した。感染に用いたインフルエンザウイルス量は、TNF α 抗体投与群では1匹当たり150PFU、化合物1投与群では1匹当たり175PFUとし、化合物1を投与した群は8匹、それ以外の群では各10匹のマウスを実験に供した。

[0231] <結果>

図2に示すようにウイルスを感染させた媒体群(図中、WSNとして記載する。)では、感染8-9日目に生存率が50-60%にまで減少したが、TNF α 抗体および化合物1投

与群(それぞれ図中では、WSN-TNF AbおよびWSN-化合物1として記載する。)では顕著な生存率の改善効果を示した。

また、体重変化については、下記の表4および表5に示したように、TNF α 抗体または化合物1を投与した感染マウスは、媒体を投与した感染マウス(表中では、WSN+Vehicleとして記載する。)と比べて、いずれもインフルエンザウイルス感染によって誘発される体重減少を改善する傾向が見られた。

[0232] [表4]ウイルス感染後の体重の推移(TNF α 抗体投与群)

[表4]

サンプル	ウイルス感染後の体重の推移 (g)						
	0日	1日	2日	3日	4日	5日	6日
Control + Vehicle	11.4 $\pm$ 3.6	12.1 $\pm$ 3.8	12.6 $\pm$ 4.0	13.5 $\pm$ 4.3	14.0 $\pm$ 4.4	14.4 $\pm$ 4.6	14.8 $\pm$ 4.7
WSN + Vehicle	11.9 $\pm$ 3.7	11.8 $\pm$ 3.7	12.7 $\pm$ 4.0	13.0 $\pm$ 4.1	12.9 $\pm$ 4.1	12.3 $\pm$ 3.9	11.1 $\pm$ 3.5
WSN + 化合物1	10.7 $\pm$ 3.8	11.6 $\pm$ 4.1	12.1 $\pm$ 4.3	12.8 $\pm$ 4.5	13.2 $\pm$ 4.7	13.0 $\pm$ 4.6	12.3 $\pm$ 4.3

サンプル	ウイルス感染後の体重の推移 (g)					
	7日	8日	9日	10日	11日	12日
Control + Vehicle	15.1 $\pm$ 4.8	15.1 $\pm$ 4.8	15.7 $\pm$ 5.0	16.0 $\pm$ 5.1	16.3 $\pm$ 5.1	16.7 $\pm$ 5.3
WSN + Vehicle	10.2 $\pm$ 3.2	9.8 $\pm$ 4.4	9.0 $\pm$ 5.2	8.1	—	—
WSN + 化合物1	11.4 $\pm$ 4.0	10.9 $\pm$ 4.1	10.9 $\pm$ 4.9	11.0 $\pm$ 4.9	12.2 $\pm$ 6.1	13.1 $\pm$ 3.6

(平均値 $\pm$ 標準誤差)

Control + Vehicle: 媒体を投与した非感染マウス;

WSN + Vehicle: 媒体を投与したインフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染マウス;

WSN+ TNF Ab: TNF α 抗体を投与したインフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染マウス

WSN + Vehicle群では感染10日後に生存マウスが1匹となった。11日後にはすべて死亡したため測定不能(表中:—)で示した。

[0233] [表5]ウイルス感染後の体重の推移(化合物1投与群)

[表5]

サンプル	ウイルス感染後の体重の推移 (g)						
	0日	1日	2日	3日	4日	5日	6日
Control + Vehicle	11.4 $\pm$ 3.6	12.1 $\pm$ 3.8	12.6 $\pm$ 4.0	13.5 $\pm$ 4.3	14.0 $\pm$ 4.4	14.4 $\pm$ 4.6	14.8 $\pm$ 4.7
WSN + Vehicle	11.9 $\pm$ 3.7	11.8 $\pm$ 3.7	12.7 $\pm$ 4.0	13.0 $\pm$ 4.1	12.9 $\pm$ 4.1	12.3 $\pm$ 3.9	11.1 $\pm$ 3.5
WSN + 化合物1	10.7 $\pm$ 3.8	11.6 $\pm$ 4.1	12.1 $\pm$ 4.3	12.8 $\pm$ 4.5	13.2 $\pm$ 4.7	13.0 $\pm$ 4.6	12.3 $\pm$ 4.3

サンプル	ウイルス感染後の体重の推移 (g)					
	7日	8日	9日	10日	11日	12日
Control + Vehicle	15.1 $\pm$ 4.8	15.1 $\pm$ 4.8	15.7 $\pm$ 5.0	16.0 $\pm$ 5.1	16.3 $\pm$ 5.1	16.7 $\pm$ 5.3
WSN + Vehicle	10.2 $\pm$ 3.2	9.8 $\pm$ 4.4	9.0 $\pm$ 5.2	8.1	—	—
WSN + 化合物1	11.4 $\pm$ 4.0	10.9 $\pm$ 4.1	10.9 $\pm$ 4.9	11.0 $\pm$ 4.9	12.2 $\pm$ 6.1	13.1 $\pm$ 3.6

(平均値 $\pm$ 標準誤差)

Control + Vehicle: 媒体を投与した非感染マウス;

WSN + Vehicle: 媒体を投与したインフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染マウス;

WSN+ TNF Ab: TNF α 抗体を投与したインフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染マウス

WSN + Vehicle群では感染10日後に生存マウスが1匹となった。11日後にはすべて死亡したため測定不能(表中:—)で示した。

[0234] (3) 各種臓器内でインフルエンザウイルスの増殖に与えるTNF α 阻害物質の抑制効果

(2)で記載した方法に従って、インフルエンザA/WSN/33(H1N1) 4×10^5 PFU を経鼻感染させ、各種臓器内で複製されるインフルエンザウイルスRNAの増加に与えるTNF α 阻害物質の効果を検討した。化合物1の投与量は1回あたり1mg/kgまたは2.5mg/kgで感染前日、感染1時間前、3日後に、2.5mg/kg量を50 μ L溶液としてC57BL/6Jマウス(各群4-7匹)のに注射した。コントロール群は媒体である生理食塩水50 mLを投与した。インフルエンザウイルスの感染4日後、脳、肺、心臓から定法に従ってTotalRNAを抽出し、実験例1(3)と同様にしてRT-PCRを行なった。

[0235] <結果>

表6に示したように、インフルエンザA/WSN/33(H1N1)感染後4日目において、化合物1は肺、脳、および心臓におけるインフルエンザウイルスの複製を抑制することがわかった。

[0236] [表6]感染4日後におけるインフルエンザウイルスの増加量

[表6]

	インフルエンザRNAコピー数 /Total RNA (μ g)	
	コントロール	化合物1(2.5mg)
脳	4.5 $\pm$ 0.1	6.5 $\pm$ 1.3
肺	(4.5 $\pm$ 1.7) $\times 10^6$	(2.9 $\pm$ 1.1) $\times 10^6$
心臓	23.0 $\pm$ 6.1	4.4 $\pm$ 1.1

(平均値 $\pm$ 標準誤差)

[0237] [製剤例]

製剤例1:

(3R, 5R) - 1 - {4 - [(1E) - 4 - (ジメチルアミノ)ブター1 - エニル] - 2, 6 - ジメチルフェニル} - 5 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - メチルピペリジン - 2 - オン 塩酸塩(100 g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(20.0 g)、ステアリン酸マグネシウム(10.0 g)および微結晶セルロース(870 g)を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

[0238] 製剤例2:

(3R, 5R) - 1 - {4 - [(1E) - 4 - (ジメチルアミノ)ブター1 - エニル] - 2, 6 - ジメチルフェニル} - 5 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - メチルピペリジン - 2 - オン 塩酸塩(200 g)、マンニトール(2 kg)および蒸留水(50L)を常法により混合した後、除塵

フィルターでろ過し、5mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

産業上の利用可能性

- [0239] TNF α 阻害物質は、ウイルス、特にインフルエンザウイルス抑制作用を有することから、インフルエンザウイルス感染による疾患および症状の発症の予防および／または感染進行予防剤として有用である。そのため、TNF α 阻害物質は、医薬品として利用可能である。

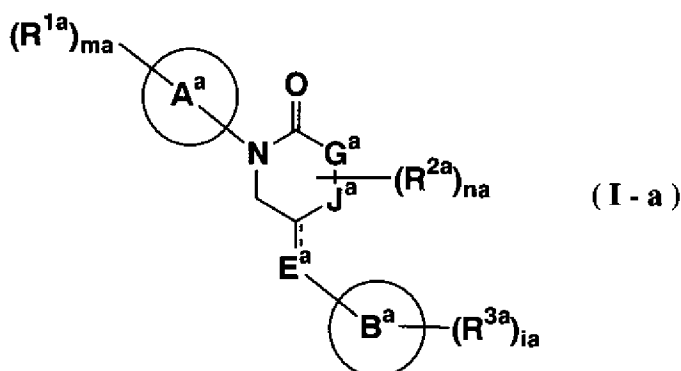
請求の範囲

- [1] TNF α 阻害物質を含有してなる抗ウイルス剤。
- [2] ウイルスが、エンベロープを有する1本鎖RNA型のウイルスである請求の範囲第1項記載の剤。
- [3] エンベロープを有する1本鎖RNA型のウイルスが、オルトミクソウイルス科、ブニヤウイルス科、アレナウイルス科、パラミクソウイルス科、フィロウイルス科、ラブドウイルス科、およびコロナウイルス科からなる科群から選ばれる1種の科に属するウイルスである請求の範囲第2項記載の剤。
- [4] エンベロープを有する1本鎖RNA型のウイルスが、(1)オルトミクソウイルス科に属するインフルエンザAウイルス、インフルエンザBウイルス、又はインフルエンザCウイルス、(2)パラミクソウイルス科に属するパラインフルエンザウイルス、センダイウイルス、麻疹ウイルス、ジステンパーウイルス、ムンプスウイルス、ニューカッスル病ウイルス、またはRSウイルス、並びに(3)コロナウイルス科に属するSARSコロナウイルスからなる群から選ばれる1種のウイルスである請求の範囲第2項記載の剤。
- [5] エンベロープを有する1本鎖RNA型のウイルスが、インフルエンザAウイルスである請求の範囲第4項記載の剤。
- [6] インフルエンザAウイルスが、H1N1型、H2N2型、H2N8型、H3N2型、H3N8型、H5N1型、H7N2型、H7N3型、H7N7型、及びH9N2型からなる亜型群より選ばれる1種の亜型に属するウイルスである請求の範囲第5項記載の剤。
- [7] インフルエンザウイルス増殖抑制剤である請求の範囲第1項記載の剤。
- [8] TNF α 阻害物質が、(a)低分子化合物、(b)抗体、(c)アンチセンスオリゴヌクレオチド、(d)短鎖干渉RNA、(e)デコイ、(f)リボザイム、(g)アプタマー、(h)可溶性受容体、または(i)TNF α に対するワクチンである請求の範囲第1項記載の剤。
- [9] TNF α 阻害物質が、PDE4阻害薬、EP4作動薬、EP2作動薬、プロテアソーム阻害薬、サリドマイド誘導体、JNK阻害薬、抗酸化薬、IKK阻害薬、TACE阻害薬、HDAC阻害薬、アデノシンA3阻害薬、ERK1/2阻害薬、MEKK1阻害薬、AP-1阻害薬、CREB阻害薬、およびElk-1阻害薬からなる群より選択される1種以上の低分子化合物である請求の範囲第8項記載の剤。

[10] 低分子化合物が、抗酸化薬であるピロリジンジチオカーバメート、若しくはN-アセチルシステイン、又はAP-1阻害薬である1, 4-ビス(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-2, 3-ジメチルブタンである請求の範囲第9項記載の剤。

[11] TNF α 阻害物質が、
一般式(I-a)

[化1]



(式中、A^a環は、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし、

R^{1a}は、(1)C1～8アルキル基、(2)C2～8アルケニル基、(3)C2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)-OR^{4a}、(6)-NR^{5a}R^{6a}、(7)-NR^{7a}COR^{8a}、(8)-CONR^{9a}R^{10a}、(9)-COOR^{11a}、(10)-SO₂NR^{12a}R^{13a}、(11)-NR^{14a}SO₂R^{15a}、(12)-SR^{16a}、(13)-S(O)R^{17a}、(14)-SO₂R^{18a}、(15)-NR^{22a}COOR^{23a}、(16)-NR^{24a}CONR^{25a}R^{26a}、(17)-COR^{27a}、(18)-NO₂、(19)-CN、(20)-CF₃、(21)-OCF₃、(22)Cyc1a、または(23)(a)ハロゲン原子、(b)-OR^{4a}、(c)-NR^{5a}R^{6a}、(d)-NR^{7a}COR^{8a}、(e)-CONR^{9a}R^{10a}、(f)-COOR^{11a}、(g)-SO₂NR^{12a}R^{13a}、(h)-NR^{14a}SO₂R^{15a}、(i)-SR^{16a}、(j)-S(O)R^{17a}、(k)-SO₂R^{18a}、(l)-NR^{22a}COOR^{23a}、(m)-NR^{24a}CONR^{25a}R^{26a}、(n)-COR^{27a}、(o)-NO₂、(p)-CN、(q)-CF₃、(r)-OCF₃ および(s)Cyc1aから任意に選ばれる1～5個の基によって置換された、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

R^{4a}～R^{18a}およびR^{22a}～R^{27a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc1a、または(4)(a)-OR^{28a}、(b)-NR^{29a}R^{30a}、(c)-NR^{31a}COR^{32a}、(d)-C

$\text{ONR}^{33a}\text{R}^{34a}$ 、(e) $-\text{COOR}^{35a}$ 、(f) $-\text{SO}_2\text{NR}^{36a}\text{R}^{37a}$ 、(g) $-\text{NR}^{38a}\text{SO}_2\text{R}^{39a}$ 、(h) $-\text{CONR}^{40a}\text{NR}^{41a}\text{R}^{42a}$ 、(i) $-\text{CONR}^{43a}\text{OR}^{44a}$ および (j) Cyc1a から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^{28a} \sim \text{R}^{44a}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc1a、または(4) $-\text{OR}^{45a}$ 、 $-\text{NR}^{46a}\text{R}^{47a}$ および Cyc1a から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^{45a} \sim \text{R}^{47a}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1a または Cyc1a によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc1a は、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個の R^{48a} で置換されていてもよい。)、

R^{48a} は、(1)C1～8アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3) $-\text{NO}_2$ 、(4) $-\text{CN}$ 、(5) $-\text{OR}^{49a}$ 、(6) $-\text{NR}^{50a}\text{R}^{51a}$ 、(7) $-\text{COOR}^{52a}$ 、(8) $-\text{COR}^{53a}$ 、(9) $-\text{CONR}^{54a}\text{R}^{55a}$ 、(10) $-\text{NR}^{56a}\text{COR}^{57a}$ 、(11) $-\text{SO}_2\text{NR}^{58a}\text{R}^{59a}$ 、(12) $-\text{NR}^{60a}\text{SO}_2\text{R}^{61a}$ 、(13) $-\text{SR}^{62a}$ 、(14) $-\text{SO}_2\text{R}^{63a}$ 、(15)オキシ基、(16) $-\text{CF}_3$ 、(17) $-\text{OCF}_3$ 、または(18)(a)ハロゲン原子、(b) $-\text{NO}_2$ 、(c) $-\text{CN}$ 、(d) $-\text{OR}^{49a}$ 、(e) $-\text{NR}^{50a}\text{R}^{51a}$ 、(f) $-\text{COOR}^{52a}$ 、(g) $-\text{COR}^{53a}$ 、(h) $-\text{CONR}^{54a}\text{R}^{55a}$ 、(i) $-\text{NR}^{56a}\text{COR}^{57a}$ 、(j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{58a}\text{R}^{59a}$ 、(k) $-\text{NR}^{60a}\text{SO}_2\text{R}^{61a}$ 、(l) $-\text{SR}^{62a}$ 、(m) $-\text{SO}_2\text{R}^{63a}$ 、(n)オキシ基、(o) $-\text{CF}_3$ および (p) $-\text{OCF}_3$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^{49a} \sim \text{R}^{63a}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

R^{2a} は、(1)C1～8アルキル基、(2) $-\text{OR}^{20a}$ 、(3) $-\text{NR}^{64a}\text{R}^{65a}$ 、(4) $-\text{COOR}^{66a}$ 、(5) $-\text{CONR}^{67a}\text{R}^{68a}$ 、(6) $-\text{NR}^{69a}\text{COR}^{70a}$ 、(7) $-\text{SO}_2\text{R}^{71a}$ 、(8) $-\text{SO}_2\text{NR}^{72a}\text{R}^{73a}$ 、(9) $-\text{NR}^{74a}\text{SO}_2\text{R}^{75a}$ 、(10) $-\text{NR}^{76a}\text{COOR}^{77a}$ 、(11)Cyc2a、または(12)(a) $-\text{OR}^{20a}$ 、(b) $-\text{NR}^{64a}\text{R}^{65a}$ 、(c) $-\text{COOR}^{66a}$ 、(d) $-\text{CONR}^{67a}\text{R}^{68a}$ 、(e) $-\text{NR}^{69a}\text{COR}^{70a}$ 、(f) $-\text{SO}_2\text{R}^{71a}$ 、(g) $-\text{SO}_2\text{NR}^{72a}\text{R}^{73a}$ 、(h) $-\text{NR}^{74a}\text{SO}_2\text{R}^{75a}$ 、(i) $-\text{NR}^{76a}\text{COOR}^{77a}$ および (j)Cyc2a から任意に選ばれる1～5個の基によって置換された、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル

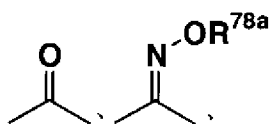
基またはC2～8アルキニル基を表わし、

R^{20a} および $R^{64a} \sim R^{77a}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc2aまたは(4)Cyc2aによって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc2aは、C5～6の単環炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環複素環を表わし(ただし、該炭素環および複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{CF}_3$ または $-\text{OCF}_3$ で置換されていてもよい。)、

G^a および J^a は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を表わし、

E^a は、C1～4アルキレン基、C2～4アルケニレン基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{21a}-$ 、
[化2]



$-\text{NR}^{79a}\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{80a}-$ を表わし(ただし、C1～4アルキレン基は1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基で置換されていてもよい。)、

R^{21a} および $R^{78a} \sim R^{80a}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc3a、(4)1～5個のCyc3aまたは水酸基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc3aは、C5～6の単環炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{CF}_3$ または $-\text{OCF}_3$ で置換されていてもよい。)、

B^a 環は、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし、

R^{3a} は、(1)C1～8アルキル基、(2)C2～8アルケニル基、(3)C2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5) $-\text{OR}^{81a}$ 、(6) $-\text{NR}^{82a}\text{R}^{83a}$ 、(7) $-\text{NR}^{84a}\text{COR}^{85a}$ 、(8) $-\text{CONR}^{86a}\text{R}^{87a}$

^{7a}、(9)–COOR^{88a}、(10)–SO₂NR^{89a}R^{90a}、(11)–NR^{91a}SO₂R^{92a}、(12)–SR^{93a}、(13)–S(O)R^{94a}、(14)–SO₂R^{95a}、(15)–NR^{96a}COOR^{97a}、(16)–NR^{98a}CONR^{99a}R^{100a}、(17)–OCONR^{101a}R^{102a}、(18)–NO₂、(19)–CN、(20)–CF₃、(21)–OCF₃、(22)Cyc4a、または(23)(a)ハロゲン原子、(b)–OR^{81a}、(c)–NR^{82a}R^{83a}、(d)–NR^{84a}CO R^{85a}、(e)–CONR^{86a}R^{87a}、(f)–COOR^{88a}、(g)–SO₂NR^{89a}R^{90a}、(h)–NR^{91a}SO₂R^{92a}、(i)–SR^{93a}、(j)–S(O)R^{94a}、(k)–SO₂R^{95a}、(l)–NR^{96a}COOR^{97a}、(m)–NR^{98a}CONR^{99a}R^{100a}、(n)–OCONR^{101a}R^{102a}、(o)–NO₂、(p)–CN、(q)–CF₃、(r)–OCF₃および(s)Cyc4aから任意に選ばれる1～5個の基によって置換された、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

R^{81a}～R^{102a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc4aまたは(4)Cyc4a、–OR^{103a}、–CONR^{104a}R^{105a}および–COOR^{106a}から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

R^{103a}～R^{106a}は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc4aまたは(4)Cyc4aおよび–OR^{107a}から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

R^{107a}は、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)Cyc4aまたは(4)Cyc4aによって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc4aは、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、–CF₃または–OCF₃で置換されていてもよい。)、

maは、0または1～5の整数を表わし、

naは、0または1～7の整数を表わし、

iaは、0または1～12の整数を表わす。

ただし、

(1)maが2以上を表わすとき、複数のR^{1a}は同じでも異なってもよく、

(2)naが2以上を表わすとき、複数のR^{2a}は同じでも異なってもよく、

(3) iaが2以上を表わすとき、複数の R^{3a} は同じでも異なってもよく、

(4) E^a がC1～4アルキレン基を表わす場合、

[化3]

===

は、一重結合または二重結合を表わし、

(5) E^a がC1～4アルキレン基以外を表わす場合、

[化4]

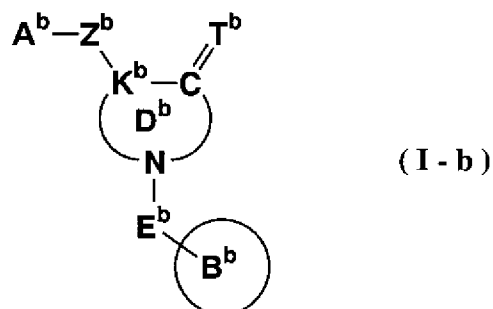
===

は、一重結合を表わす。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、及びそれらのプロドラッグ;

一般式(I-b)

[化5]

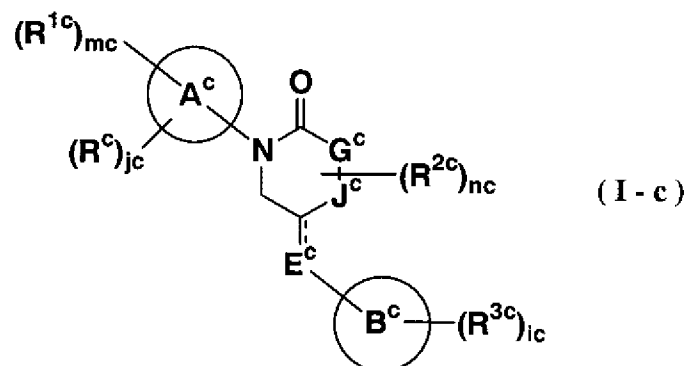


(式中、 A^b は水素原子、置換基を有していてもよい環状基、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または保護されていてもよいアミノ基を表わし、環 B^b は置換基を有していてもよい環状基を表わし、 E^b は主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わし、 K^b は炭素原子または窒素原子を表わし、 Z^b は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{Zb}$ または $-N(SO_2 R^{ZZb})-$ を表わし、 R^{Zb} は水素原子、置換基を有していてもよい環状基または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、 R^{ZZb} は置換基を有していてもよい環状基または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、 $-C(=T^b)-$ は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ または置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、環 D^b はさらに置換基を有していてもよい少なくとも一つの窒素原子を含む複素環を表わす。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、及びそれらのプロドラッグ;

一般式(I-c)

[化6]



(式中、環A^cおよび環B^cは、それぞれ独立して、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし、

R^cは、C1～8アルキル基またはハロゲン原子を表わし、

R^{1c}は、(1) -NR^{201c}R^{202c}、(2) -NR^{203c}COCOOR^{204c}、(3) -NR^{205c}COCONR^{206c}R^{207c}、(4) -NR^{208c}COCONR^{209c}NR^{210c}R^{211c}、(5) -CONR^{212c}R^{213c}、(6) -CONR^{214c}NR^{215c}R^{216c}、(7) -CONR^{217c}NR^{218c}COR^{219c}、(8) -CR^{220c}=NOR^{221c}または

(9) (a) -CONR^{222c}NR^{223c}R^{224c}、(b) -CONR^{225c}SO₂R^{226c}および(c) Cyc5cから任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、R^{203c}～R^{211c}およびR^{214c}～R^{226c}は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc1c、(4) (a) -OR^{28c}、(b) -NR^{29c}R^{30c}、(c) -NR^{31c}COR^{32c}、(d) -CONR^{33c}R^{34c}、(e) -COOR^{35c}、(f) -SO₂NR^{36c}R^{37c}、(g) -NR^{38c}SO₂R^{39c}、(h) -CONR^{40c}NR^{41c}R^{42c}、(i) -CONR^{43c}OR^{44c}、(j) Cyc1c、(k) -CN、(l) -SR^{227c}、(m) -S(O)R^{228c}、(n) -SO₂R^{229c}および(o) -COR^{230c}から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基または (5) (a) -OR^{28c}、(b) -NR^{29c}R^{30c}、(c) -NR^{31c}COR^{32c}、(d) -CONR^{33c}R^{34c}、(e) -COOR^{35c}、(f) -SO₂NR^{36c}R^{37c}、(g) -NR^{38c}SO₂R^{39c}、(h) -CONR^{40c}NR^{41c}R^{42c}、(i) -CONR^{43c}OR^{44c}、(j) Cyc1c、(k) -CN、(l) -SR^{227c}、(m) -S(O)

R^{228c} 、 $(n) - SO_2 R^{229c}$ および $(o) - COR^{230c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されていてもよいC2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、 $R^{28c} \sim R^{44c}$ および $R^{227c} \sim R^{230c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc1cまたは(4) $-OR^{45c}$ 、 $-NR^{46c}R^{47c}$ およびCyc1cから任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$R^{45c} \sim R^{47c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc1cまたは(4) Cyc1cによって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc1cは、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は1～5個の R^{48c} で置換されていてもよい。)、

R^{48c} は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) $-NO_2$ 、(4) $-CN$ 、(5) $-OR^{49c}$ 、(6) $-NR^{50c}R^{51c}$ 、(7) $-COOR^{52c}$ 、(8) $-COR^{53c}$ 、(9) $-CONR^{54c}R^{55c}$ 、(10) $-NR^{56c}COR^{57c}$ 、(11) $-SO_2 NR^{58c}R^{59c}$ 、(12) $-NR^{60c}SO_2 R^{61c}$ 、(13) $-SR^{62c}$ 、(14) $-SO_2 R^{63c}$ 、(15) オキシ基、(16) $-CF_3$ 、(17) $-OCF_3$ 、(18) $=NOR^{78c}$ または (19) (a) ハロゲン原子、(b) $-NO_2$ 、(c) $-CN$ 、(d) $-OR^{49c}$ 、(e) $-NR^{50c}R^{51c}$ 、(f) $-COOR^{52c}$ 、(g) $-COR^{53c}$ 、(h) $-CONR^{54c}R^{55c}$ 、(i) $-NR^{56c}COR^{57c}$ 、(j) $-SO_2 NR^{58c}R^{59c}$ 、(k) $-NR^{60c}SO_2 R^{61c}$ 、(l) $-SR^{62c}$ 、(m) $-SO_2 R^{63c}$ 、(n) オキシ基、(o) $-CF_3$ および (p) $-OCF_3$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$R^{49c} \sim R^{63c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) フェニル基または(4) フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc5cは、1～5個の $=NOR^{78c}$ で置換された、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし、

R^{201c} 、 R^{202c} 、 R^{212c} および R^{213c} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) (a) $-CN$ 、(b) $-SR^{227c}$ 、(c) $-S(O)R^{228c}$ 、(d) $-SO_2 R^{229c}$ および (e) $-COR^{230c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基または、(3) (a) $-OR^{28c}$ 、(

b) $-\text{NR}^{29c}\text{R}^{30c}$ 、(c) $-\text{NR}^{31c}\text{COR}^{32c}$ 、(d) $-\text{CONR}^{33c}\text{R}^{34c}$ 、(e) $-\text{COOR}^{35c}$ 、(f) $-\text{SO}_2\text{NR}^{36c}\text{R}^{37c}$ 、(g) $-\text{NR}^{38c}\text{SO}_2\text{R}^{39c}$ 、(h) $-\text{CONR}^{40c}\text{NR}^{41c}\text{R}^{42c}$ 、(i) $-\text{CONR}^{43c}\text{OR}^{44c}$ 、(j) Cyc1c、(k) $-\text{CN}$ 、(l) $-\text{SR}^{227c}$ 、(m) $-\text{S(O)}\text{R}^{228c}$ 、(n) $-\text{SO}_2\text{R}^{229c}$ および (o) $-\text{COR}^{230c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されていてもよいC2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

R^{2c} は、(1) C1～8アルキル基、(2) $-\text{OR}^{20c}$ 、(3) $-\text{NR}^{64c}\text{R}^{65c}$ 、(4) $-\text{COOR}^{66c}$ 、(5) $-\text{CONR}^{67c}\text{R}^{68c}$ 、(6) $-\text{NR}^{69c}\text{COR}^{70c}$ 、(7) $-\text{SO}_2\text{R}^{71c}$ 、(8) $-\text{SO}_2\text{NR}^{72c}\text{R}^{73c}$ 、(9) $-\text{NR}^{74c}\text{SO}_2\text{R}^{75c}$ 、(10) $-\text{NR}^{76c}\text{COOR}^{77c}$ 、(11) Cyc2cまたは(12) (a) $-\text{OR}^{20c}$ 、(b) $-\text{NR}^{64c}\text{R}^{65c}$ 、(c) $-\text{COOR}^{66c}$ 、(d) $-\text{CONR}^{67c}\text{R}^{68c}$ 、(e) $-\text{NR}^{69c}\text{COR}^{70c}$ 、(f) $-\text{SO}_2\text{R}^{71c}$ 、(g) $-\text{SO}_2\text{NR}^{72c}\text{R}^{73c}$ 、(h) $-\text{NR}^{74c}\text{SO}_2\text{R}^{75c}$ 、(i) $-\text{NR}^{76c}\text{COOR}^{77c}$ および (j) Cyc2cから任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

R^{20c} および $\text{R}^{64c} \sim \text{R}^{77c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc2cまたは(4) Cyc2cによって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc2cは、C5～6の単環式炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環を表わし(ただし、該炭素環および複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{CF}_3$ および／または $-\text{OCF}_3$ で置換されていてもよい。)、

G^c および J^c は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、

E^c は、C1～4アルキレン基、C2～4アルケニレン基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{21c}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{78c})-$ 、 $-\text{NR}^{79c}\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{80c}-$ を表わし(ただし、C1～4アルキレン基は1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子および／または水酸基で置換されていてもよい。)、

R^{21c} および $\text{R}^{78c} \sim \text{R}^{80c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc3cまたは(4) 1～5個のCyc3cおよび／または水酸基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc3cは、C5～6の単環式炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原

子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{CF}_3$ および／または $-\text{OCF}_3$ で置換されていてもよい。)、

R^{3c} は、(1) C1～8アルキル基、(2) C2～8アルケニル基、(3) C2～8アルキニル基、(4) ハロゲン原子、(5) $-\text{OR}^{81c}$ 、(6) $-\text{NR}^{82c}\text{R}^{83c}$ 、(7) $-\text{NR}^{84c}\text{COR}^{85c}$ 、(8) $-\text{CONR}^{86c}\text{R}^{87c}$ 、(9) $-\text{COOR}^{88c}$ 、(10) $-\text{SO}_2\text{NR}^{89c}\text{R}^{90c}$ 、(11) $-\text{NR}^{91c}\text{SO}_2\text{R}^{92c}$ 、(12) $-\text{SR}^{93c}$ 、(13) $-\text{S(O)}\text{R}^{94c}$ 、(14) $-\text{SO}_2\text{R}^{95c}$ 、(15) $-\text{NR}^{96c}\text{COOR}^{97c}$ 、(16) $-\text{NR}^{98c}\text{CONR}^{99c}\text{R}^{100c}$ 、(17) $-\text{OCONR}^{101c}\text{R}^{102c}$ 、(18) $-\text{NO}_2$ 、(19) $-\text{CN}$ 、(20) $-\text{CF}_3$ 、(21) $-\text{OCF}_3$ 、(22) Cyc4cまたは(23) (a) ハロゲン原子、(b) $-\text{OR}^{81c}$ 、(c) $-\text{NR}^{82c}\text{R}^{83c}$ 、(d) $-\text{NR}^{84c}\text{COR}^{85c}$ 、(e) $-\text{CONR}^{86c}\text{R}^{87c}$ 、(f) $-\text{COOR}^{88c}$ 、(g) $-\text{SO}_2\text{NR}^{89c}\text{R}^{90c}$ 、(h) $-\text{NR}^{91c}\text{SO}_2\text{R}^{92c}$ 、(i) $-\text{SR}^{93c}$ 、(j) $-\text{S(O)}\text{R}^{94c}$ 、(k) $-\text{SO}_2\text{R}^{95c}$ 、(l) $-\text{NR}^{96c}\text{COOR}^{97c}$ 、(m) $-\text{NR}^{98c}\text{CONR}^{99c}\text{R}^{100c}$ 、(n) $-\text{OCONR}^{101c}\text{R}^{102c}$ 、(o) $-\text{NO}_2$ 、(p) $-\text{CN}$ 、(q) $-\text{CF}_3$ 、(r) $-\text{OCF}_3$ および(s) Cyc4cから任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

$\text{R}^{81c}\sim\text{R}^{102c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc4cまたは(4) Cyc4c、 $-\text{OR}^{103c}$ 、 $-\text{CONR}^{104c}\text{R}^{105c}$ および $-\text{COOR}^{106c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^{103c}\sim\text{R}^{106c}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc4cまたは(4) Cyc4cおよび $-\text{OR}^{107c}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

R^{107c} は、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc4cまたは(4) Cyc4cによって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc4cは、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表し(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個のC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{CF}_3$ および／または $-\text{OCF}_3$ で置換されていてもよい。)、

mcは、1～3の整数を表わし、

ncは、0または1～7の整数を表わし、

icは、0または1～12の整数を表わし、

jcは、0または1～2の整数を表わす。

ただし、(1) mcが2以上を表わすとき、複数の R^{1c} は同じでも異なってもよく、

(2) ncが2以上を表わすとき、複数の R^{2c} は同じでも異なってもよく、

(3) icが2以上を表わすとき、複数の R^{3c} は同じでも異なってもよく、

(4) jcが2を表わすとき、複数の R^c は同じでも異なってもよく、

(5) E^c がC1～4アルキレン基を表わす場合、

[化7]

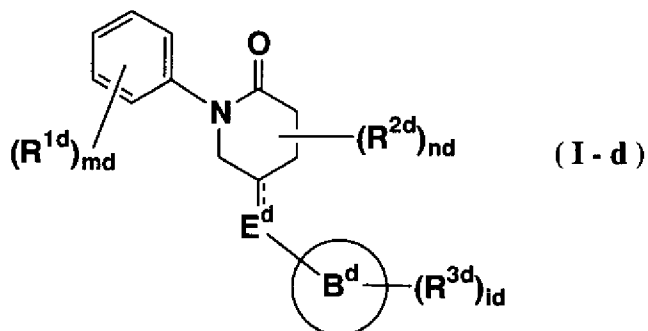
は一重結合または二重結合を表わし、(6) E^c がC1～4アルキレン基以外を表わす場合、

[化8]

は一重結合を表わし、(7) R^{201c} と R^{202c} は同時に水素原子をとらず、(8) R^{212c} と R^{213c} は同時に水素原子をとらないものとする。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ、一般式(I-d)

[化9]



(式中、 R^{1d} は、(1) C1～8アルキル基、(2) C2～8アルケニル基、(3) C2～8アルキニル基、(4) ハロゲン原子、(5) $-OR^{4d}$ 、(6) $-NR^{5d}R^{6d}$ 、(7) $-NR^{7d}COR^{8d}$ 、(8) $-CO$

$\text{NR}^{9d}\text{R}^{10d}$ 、(9) $-\text{COOR}^{11d}$ 、(10) $-\text{SO}_2\text{NR}^{12d}\text{R}^{13d}$ 、(11) $-\text{NR}^{14d}\text{SO}_2\text{R}^{15d}$ 、(12) $-\text{NR}^{16d}\text{COOR}^{17d}$ 、(13) $-\text{COR}^{18d}$ 、(14) $-\text{CN}$ 、(15) Cyc1d、または(16) (a) $-\text{OR}^{4d}$ 、(b) $-\text{NR}^{5d}\text{R}^{6d}$ 、(c) $-\text{NR}^{7d}\text{COR}^{8d}$ 、(d) $-\text{CONR}^{9d}\text{R}^{10d}$ 、(e) $-\text{COOR}^{11d}$ 、(f) $-\text{SO}_2\text{NR}^{12d}\text{R}^{13d}$ 、(g) $-\text{NR}^{14d}\text{SO}_2\text{R}^{15d}$ 、(h) $-\text{NR}^{16d}\text{COOR}^{17d}$ 、(i) $-\text{COR}^{18d}$ および(j) Cyc1dから任意に選ばれる1～5個の基によって置換された、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし、

$\text{R}^{4d}\sim\text{R}^{18d}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、(3) Cyc1d、または(4) (a) $-\text{OR}^{19d}$ 、(b) $-\text{NR}^{20d}\text{R}^{21d}$ 、(c) $-\text{NR}^{22d}\text{COR}^{23d}$ 、(d) $-\text{CONR}^{24d}\text{R}^{25d}$ 、(e) $-\text{COOR}^{26d}$ 、(f) $-\text{CONR}^{27d}\text{NR}^{28d}\text{R}^{29d}$ および(g) Cyc1dから任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^{19d}\sim\text{R}^{29d}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル基、または(3) Cyc1dを表わし、

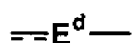
Cyc1dは、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし(ただし、該炭素環または複素環は、1～5個の R^{30d} で置換されていてもよい。)、

R^{30d} は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) $-\text{NR}^{31d}\text{R}^{32d}$ 、(4) $-\text{COOR}^{33d}$ 、(5) $-\text{COR}^{34d}$ 、(6) $-\text{CONR}^{35d}\text{R}^{36d}$ 、(7) $-\text{NR}^{37d}\text{COR}^{38d}$ 、(8) $-\text{SO}_2\text{NR}^{39d}\text{R}^{40d}$ 、(9) $-\text{NR}^{41d}\text{SO}_2\text{R}^{42d}$ 、(10) $-\text{SO}_2\text{R}^{43d}$ 、(11) オキシ基、(12) モルホリノ基、(13) フェニル基、または(14) (a) ハロゲン原子、(b) $-\text{NR}^{31d}\text{R}^{32d}$ 、(c) $-\text{COOR}^{33d}$ および(d) フェニル基から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^{31d}\sim\text{R}^{43d}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、

R^{2d} は、C1～8アルキル基を表わし、

[化10]



は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $=\text{CH}-$ 、 $=\text{C}(\text{OH})-$ 、 $-\text{NR}^{44d}-$ 、 $-\text{CO}-$ または $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{45d})-$ を表わし、

R^{44d} および R^{45d} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 1～5個の水酸基によって置換されたC1～8アルキル基、(3) $-\text{COOR}^{46d}$ 、または (4) アセチル基を表わし、

R^{46d} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、

環 B^d は、ベンゼン、ナフタレンまたはピリジン環を表わし、

R^{3d} は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) $-\text{NR}^{47d}\text{CONR}^{48d}\text{R}^{49d}$ 、または (4) (a) ハロゲン原子および(b) $-\text{NR}^{47d}\text{CONR}^{48d}\text{R}^{49d}$ から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$R^{47d} \sim R^{49d}$ は、それぞれ独立して、(1) 水素原子または (2) Cyc2dを表わし、

Cyc2dは、1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式複素環を表わし(ただし、該複素環は、1～5個のC1～8アルキル基または4-メチルフェニル基で置換されていてもよい。)、

mdは、1～5の整数を表わし、

ndは、0または1～3の整数を表わし、

idは、0または1～5の整数を表わす。

ただし、

(1) mdが2以上を表わすとき、複数の R^{1d} は同じでも異なってもよく、

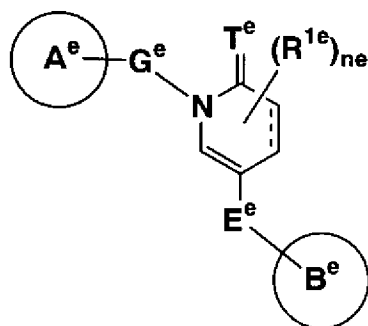
(2) ndが2以上を表わすとき、複数の R^{2d} は同じでも異なってもよく、

(3) idが2以上を表わすとき、複数の R^{3d} は同じでも異なってもよい。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、及びそれらのプロドラッグ;

一般式(I-e)

[化11]



(I - e)

(式中、環A[°]または環B[°]はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を、E[°]は主鎖の原子数1～4のスペーサーを、G[°]は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいメチレン基を、R^{1°}は置換基を、T[°]は酸素原子または硫黄原子を、

[化12]

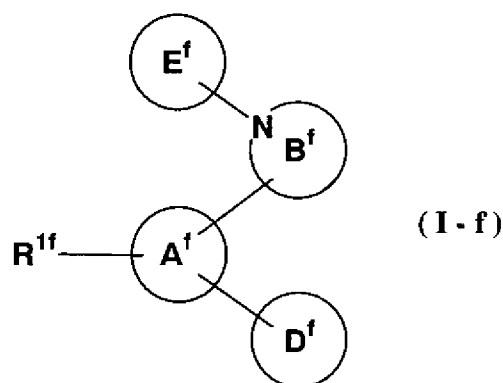
==

は、一重結合または二重結合を、neは0または1～5の整数を表わし、neが2以上を表わすとき、複数のR^{1°}は同じでも異なってもよい。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、及びそれらのプロドラッグ;並びに

一般式(I-f)

[化13]



(式中、環A^fはさらに置換基を有していてもよい、異原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし3個の原子を含む5員の単環式複素環を表わし、環B^fは置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環を表わし、環D^fは置換基を有していてもよい環状基を表わし、環E^fは置換基を有していてもよい環状基を表わし、R^{1f}は塩基性を有する窒素原子を含有する置換基を表わす。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、及びそれらのプロドラッグからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第8項記載の剤。

- [12] 化合物が、N-[3-tert-ブチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-(2-メチル-4-{[4-(2-メチルベンゾイル)-1-ピペラジニル

]メチル}フェニル)ウレア、N-[3-tert-ブチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-
 ピラゾール-5-イル]-N'-(2,6-ジメチル-4-{[4-(2-メチルベンゾイ
 ル)-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ウレア、N-[3-tert-ブチル-1-(4-
 メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-(2-メチル-5-{[4-(2-
 メチルベンゾイル)-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ウレア、N-[3-tert-ブ
 チル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-(2-フルオ
 ロ-5-{[4-(2-メチルベンゾイル)-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ウレア、
 5-[(E)-[(ベンジルオキシ)イミノ](2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2,
 6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-{(E)-(2-クロロ-4-フルオロフ
 エニル)[(3-ヒドロキシプロポキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-
 2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-{(E)-(2,4-ジフルオロ
 フェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン、5-[5-(
 2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1,3-オキサゾ
 ール-4-イル]-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-
 ジフルオロフェニル)-5-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1-メチル-
 4-ピペリジニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-2(1H)-ピリジノン、1-(2-
 クロロ-6-メチルフェニル)-5-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1-メ
 チル-4-ピペリジニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-2(1H)-ピリジノン、
 5-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1,3-
 オキサゾール-4-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2(1H)-ピリ
 ジノン、5-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1-メチル-4-ピペリジニル)
 -1,3-オキサゾール-4-イル]-1-(2,3,6-トリフルオロフェニル)-2(1H)-
 ピリジノン、5-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1-メチル-4-ピペリジ
 ニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-1-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-
 2(1H)-ピリジノン、5-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1-メチル-4-
 ピペリジニル)-1,3-チアゾール-4-イル]-1-(2-フルオロフェニル)-2(
 1H)-ピリジノン、1-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-5-{5-(2,4-ジ
 フルオロフェニル)-2-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ピペリジニル]-1,3-

オキサゾール-4-イル}-2(1H)-ピリジノン、4-[(3R, 5R)-5-(2-フルオロベンジル)-3-メチル-2-オキソ-1-ピペリジニル]-3, 5-ジメチルベンズアルデヒド O-[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシム、(3R, 5R)-1-{4-[(1E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-1-エニル]-2, 6-ジメチルフェニル}-5-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジニン-2-オン、(3R, 5R)-1-{4-[(1E)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロペニル]-2, 6-ジメチルフェニル}-5-(2-フルオロベンジル)-3-メチル-2-ピペリジニンオン、N-[3-tert-ブチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-{2-メチル-4-[(4-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル}-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}ウレア、(3R, 5R)-1-{4-[(1E)-4-(ジメチルアミノ)-N-ヒドロキシブタンイミドイル]-2, 6-ジメチルフェニル}-5-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジニン-2-オン、N-[3-tert-ブチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-{2-メチル-4-[(1-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル}-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}ウレア、5-[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]-1-(2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、または、1-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-((E)-(2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノンである請求の範囲第11項記載の剤。

- [13] TNF α 阻害物質が、サリドマイド、XPro-1595、ジアセレイン、PMI-006、AM-3、CDP-571、シンバスタチン、PD-168787、OPC-8212、POL-641、AM-87、ロリプラム、レナリドミド、TBC-16011、CC-4047、Genz-34940、CC-10004、AD-GL0001、BLX-1002、WP9QY、RDP-58、PG-8395、シパムフィリン、AGIX-4207、PMI-001、BB-2983、CTI-01、MDL-201112、TAK-715、CLX-1205、AN-0128、CLX-1100、AGT-1、BMS-182123、IP-751、CP-353164、タラクトフェリン α 、PLR-14、YSTH2、BAY-11-7083、YSIL6、DWP-205297、CC-11006、L-0042、CC-7085、FR-143430、SSR-150106、ZNC-2381、オグレミラスト、F4CC-1104、UR-12746、タクロリムス、TAQ-588、PX-811013、CC-1080、Y-40138、CC-1069、UR-1505、RP-55778、STA-6292、PX-101、C

DC-801、OM-294DP、HP-228、VT-346、ITF-2357、LMP-420、KB-R7785、LMP-160、メラニンアナログ、CC-5079、キシロアデノシン、REN-1654、M-PGA、AGI-2048、NCS-700、S5、CLX-0921、CC-11050、PMS-601、NBE-P2、KRX-211、BKT-104、CDC-998、ESBA-105、NPI-1302a-3、CEP-11004、RDP-59、PMI-005、ENMD-0995、Genz-29155、ENMD-0997、NIBR-0071、SPV-30、ZK-192、FR-133605、QR-440、MDL-201449A、ABX-0402、IDDB39389、ABX-0401、RWJ-67657、PS-826957、B-B-1101、アガローオリゴサッカライド、E-5531、N-2733、F-11105、IRFI-042、レネルセプト、CJ-15336、AMR-69、S-7701、メクロプラミド、POL-647、ロキニメックス、TP-4、RGH-0206、CR-1、CC-10015、CC-10062、CC-10095、CC-12025、CC-4059、CC-5022、CC-5031、CC-5098、IMiD-2、CC-3052、VX-702、SCIO-469、AXD-455、SB-242235、PS-540446、SCIO-323、KC-706、Ro-320-1195、AMG-548、SC-80036、SD-282、R-130823、ARQ-101、SD-31145、RPR-203494、LOC-7590、LP-7708、AZD-6703、SCR-0335215、TA-5493、SB-203580、VX-745、AVE-9940、HEP-689、SB-281832、R-132811、CC-8866、RPR-200765A、SB-239065、SB-239063、JX-401、CGH-2466、EO-1606、CP-64131、SB-238039、BIRB-796、SC-XX906、SC-040、SB-210313アナログ、FR-167653、EO-1428、SB-220025、T-5224、RX-0183、SP-100030、K-1115-A、SP-600042、IPL-400からなる群より選ばれる少なくとも1種の低分子化合物、もしくはその塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、又はそれらのプロドラッグである請求の範囲第8項記載の剤。

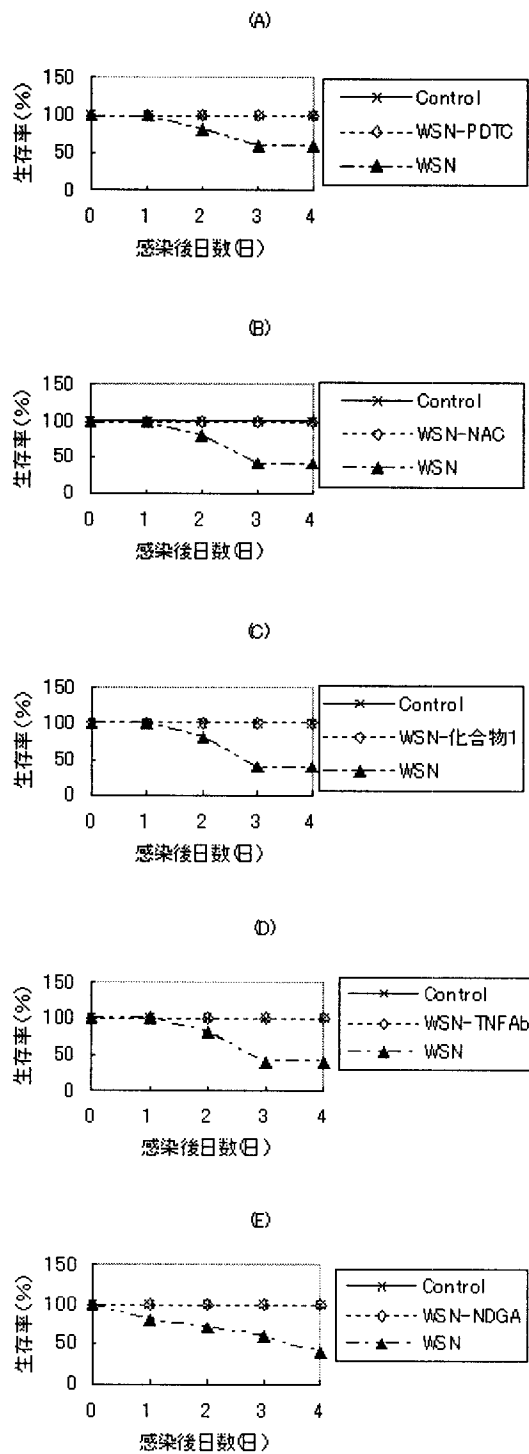
- [14] TNF α 阻害物質が、アダリムマブ、インフリキシマブ、CroFab、CNT0148、アフエリマブ、AME-527、Dom-0100、Dom-0200、Ab 19246、CDP-571、CDP-870、CDP-146、及びCytoFabからなる群より選ばれる少なくとも1種の抗体である請求の範囲第8項記載の剤。
- [15] TNF α 阻害物質が、ME-101、及びCYT007-TNFQbからなる群より選ばれる少なくとも1種の、TNF α に対するワクチンである請求の範囲第8項記載の剤。
- [16] TNF α 阻害物質が、エタネルセプト、及びtgAAC-94からなる群より選ばれる少なくとも1種の可溶性受容体である請求の範囲第8項記載の剤。
- [17] さらに、気管拡張薬、鎮咳薬、血管収縮薬、抗アレルギー薬、解熱鎮痛薬、抗生物

質、合成抗菌薬、および抗ウイルス薬から選択される1種以上を組み合わせる請求の範囲第1項記載の剤。

- [18] ウイルス感染の予防および／または感染進行予防剤である請求の範囲第1項記載の剤。
- [19] TNF α 阻害物質の1回当たりの投与量が約50 μ g～約5000mgである請求の範囲第1項記載の剤。
- [20] TNF α 阻害物質の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするウイルス抑制方法。
- [21] 哺乳動物におけるウイルス感染の予防および／または感染進行予防方法である請求の範囲第20項記載の方法。
- [22] 抗ウイルス剤を製造するための、TNF α 阻害物質の使用。

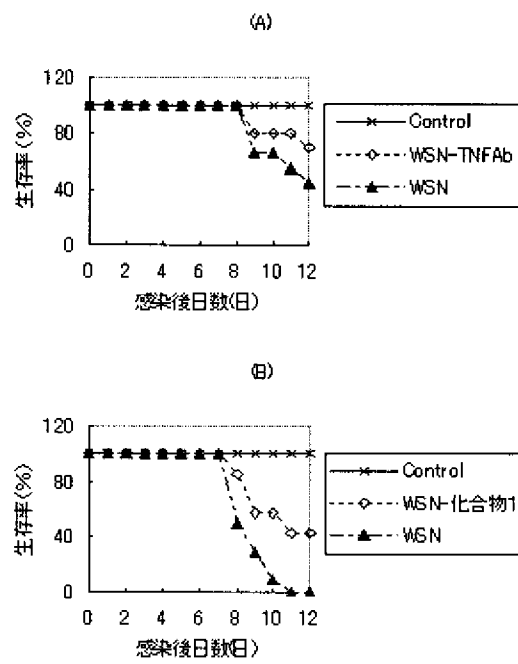
[図1]

マウスの生存曲線



[図2]

マウスの生存曲線



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/451(2006.01)i, A61K31/7105(2006.01)i, A61K31/711(2006.01)i, A61K31/713(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61K39/00(2006.01)i,

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K45/00, A61K31/05, A61K31/198, A61K31/40, A61K31/451, A61K31/7105, A61K31/711, A61K31/713, A61K38/00, A61K39/00, A61K39/395, A61K45/06, A61K48/00, A61P31/12, A61P31/14, A61P31/16, A61P43/00, C07D211/76

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

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

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	UCHIDE,N. et al., Inhibition of nfluenza-virus-induced apoptosis in chorion cells of human fetal membranes by nordihydroguaiaretic acid, Intervirology, 2005, Vol.48, No.5, p.336-340, Figs. 1.C, D	1-10,22
X	LIN,C. et al., The involvement of a stress-activated pathway in equine influenza virus-mediated apoptosis, Virology, 2001, Vol.287, No.1, p.202-213, Fig. 7, page 207, left column, lines 12 to 18	1-10,22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 July, 2007 (26.07.07)

Date of mailing of the international search report
07 August, 2007 (07.08.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060991

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	POLI, G. et al., Transforming growth factor beta suppresses human immunodeficiency virus expression and replication in infected cells of the monocyte/macrophage lineage, J. Exp. Med., 1991, Vol.173, No.3, p.589-597, Figs. 3.A, C	1-8, 17-19, 22 9, 11-16
Y	JP 2004-537569 A (ORTHO-MCNEIL PHARM. INC.), 16 December, 2004 (16.12.04), Par. No. [0014] & WO 2003/0012432 A1 & EP 1423693 A1	9, 13, 14, 16
Y	WO 2003/0043988 A1 (ONO PHARM. CO., LTD.), 30 May, 2003 (30.05.03), Full text & EP 1447401 A1 & US 2005/085509 A1	11, 12
Y	WO 2004/0101529 A1 (ONO PHARM. CO., LTD.), 25 November, 2004 (25.11.04), Full text & US 2007/010529 A1	11, 12
Y	JP 2005-239670 A (ONO PHARM. CO., LTD.), 08 September, 2005 (08.09.05), Full text (Family: none)	11, 12
Y	JP 2005-272321 A (ONO PHARM. CO., LTD.), 06 October, 2005 (06.10.05), Full text (Family: none)	11, 12
Y	WO 2005/0105743 A1 (ONO PHARM. CO., LTD.), 10 November, 2005 (10.11.05), Full text & EP 1741702 A1	11, 12
Y	WO 2006/0051826 A1 (ONO PHARM. CO., LTD.), 18 May, 2006 (18.05.06), Full text (Family: none)	11, 12
Y	MEALY, N. et al., CYT-007-TNFQb, Drugs of the Future, 2005, Vol.30, No.8, p.831, left column, lines 12 to 16	15
A	RAHMAN, A. et al., E-selectin expression in human endothelial cells by TNF-alpha-induced oxidant generation and NF-kappaB activation, Am J Physiol, 1998, Vol.275, No.3 Pt 1, p.L533-L544, Abstract	1-10, 22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060991

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AHMAD, M. et al., Role of activating protein-1 in the regulation of the vascular cell adhesion molecule-1 gene expression by tumor necrosis factor-alpha, J. Biol. Chem., 1998, Vol.273, No.8, p.4616-4621, Abstract, lines 30 to 33	1-10, 22
A	Rinji KAWANA, "Hyojun Biseibutsugaku, 6th Edition", Igaku-Shoin Ltd., ISBN 4-260-10445-4, 1996, page 367, table 7-2	3-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060991

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61K39/395(2006.01)i, A61K45/06(2006.01)i, A61K48/00(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i, A61P31/16(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D211/76(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060991

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 20, 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 20 and 21 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

(Regarding the subject of search)

Claims 1-9, 17-19 and 22 relate to an antiviral agent comprising as an active ingredient a substance defined by a desired property of "TNF- α inhibitor" such as a low molecular weight compound or a PDE4 inhibitor, and claims 1-9, 17-19 and 22 include every substance having such a property.

Further, a compound represented by the formula (I-a)-(I-f) as the TNF- α inhibitor of claim 11 includes an extremely wide range and various compounds.

However, what is supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and is disclosed within the meaning of PCT Article 5 to such an extent that a meaningful international search can be carried out is only a small part of the active ingredients of the antiviral agent included in the invention of claims 1-9, 11, 17-19 and 22.

Further, the active ingredient included in claims 12-16 is specified, however, what is supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and is disclosed within the meaning of PCT Article 5 is only a small part of the active ingredients.

Further, with regard to the "low molecular weight compound", "antibody", "antisense oligonucleotide", "siRNA", "decoy", "ribozyme", "aptamer", and "soluble receptor" of claim 8, and "pro-drug" of claims 11 and 13, the scope of the compound having such a property cannot be specified even if the technical knowledge at the time of filing is taken into consideration, therefore, they also lack the requirement of clarity under PCT Article 6.

Accordingly, an international search for claims 1-9, 11-19 and 22 was carried out based on the relationship between the TNF- α inhibitor and the antiviral agent within a reasonable range of burden. Further, a full search was carried out for claim 10.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K45/00, A61K31/05, A61K31/198, A61K31/40, A61K31/451, A61K31/7105, A61K31/711, A61K31/713, A61K38/00, A61K39/00, A61K39/395, A61K45/06, A61K48/00, A61P31/12, A61P31/14, A61P31/16, A61P43/00, C07D211/76

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 7 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 年

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

BIOSIS (STN), CAPlus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	UCHIDE, N. et al., Inhibition of influenza-virus-induced apoptosis in chorion cells of human fetal membranes by nordihydroguaiaretic acid, Intervirology, 2005, Vol. 48, No. 5, p. 336-340 Fig. 1. C. 及び D.	1-10, 22

☒ 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

2 6 . 0 7 . 2 0 0 7

国際調査報告の発送日

0 7 . 0 8 . 2 0 0 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐久 敬

4 P

3 4 3 6

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	LIN, C. et al., The involvement of a stress-activated pathway in equine influenza virus-mediated apoptosis, Virology, 2001, Vol. 287, No. 1, p. 202-213 Fig. 7.、第 207 頁左欄第 12-18 行	1-10, 22
X	POLI, G. et al., Transforming growth factor beta suppresses human immunodeficiency virus expression and replication in infected cells of the monocyte/macrophage lineage, J. Exp. Med., 1991, Vol. 173, No. 3, p. 589-597,	1-8, 17-19, 22
Y	Fig. 3. A 及び C	9, 11-16
Y	JP 2004-537569 A (ORTHO-MCNEIL PHARM. INC.) 2004. 12. 16, 【 0 0 1 4 】 & WO 2003/0012432 A1 & EP 1423693 A1	9, 13, 14, 16
Y	WO 2003/0043988 A1 (ONO PHARM. CO. LTD.) 2003. 05. 30, 全文 & EP 1447401 A1 & US 2005/085509 A1	11, 12
Y	WO 2004/0101529 A1 (ONO PHARM. CO. LTD.) 2004. 11. 25, 全文 & US 2007/010529 A1	11, 12
Y	JP 2005-239670 A (ONO PHARM. CO. LTD.) 2005. 09. 08, 全文 (ファミリーなし)	11, 12
Y	JP 2005-272321 A (ONO PHARM. CO. LTD.) 2005. 10. 06, 全文 (ファミリーなし)	11, 12
Y	WO 2005/0105743 A1 (ONO PHARM. CO. LTD.) 2005. 11. 10, 全文 & EP 1741702 A1	11, 12
Y	WO 2006/0051826 A1 (ONO PHARM. CO. LTD.) 2006. 05. 18, 全文 (ファミリーなし)	11, 12

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	MEALY, N. et al., CYT-007-TNFQb, Drugs of the Future, 2005, Vol. 30, No. 8, p. 831, 左欄第 12-16 行	15
A	RAHMAN, A. et al., E-selectin expression in human endothelial cells by TNF-alpha-induced oxidant generation and NF-kappaB activation, Am J Physiol, 1998, Vol. 275, No. 3 Pt 1, p. L533-L544, Abstract	1-10, 22
A	AHMAD, M. et al., Role of activating protein-1 in the regulation of the vascular cell adhesion molecule-1 gene expression by tumor necrosis factor-alpha, J. Biol. Chem., 1998, Vol. 273, No. 8, p. 4616-4621, Abstract 第 30-33 行	1-10, 22
A	川名林治, 標準微生物学, 第 6 版, 株式会社 医学書院, ISBN 4-260-10445-4, 1996, p. 367 表 7-2	3-7

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. b の続き）

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ

☒ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット

☐ 紙形式

☒ 電子形式

c. 提出時期

☒ 出願時の国際出願に含まれていたもの

☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

2. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20、21 は、この国際調査機関が調査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20、21は、治療による人体の処置方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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

発明の属する分野の分類

A61K45/00(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,
A61K31/451(2006.01)i, A61K31/7105(2006.01)i, A61K31/711(2006.01)i,
A61K31/713(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61K39/00(2006.01)i,
A61K39/395(2006.01)i, A61K45/06(2006.01)i, A61K48/00(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i,
A61P31/14(2006.01)i, A61P31/16(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D211/76(2006.01)i

＜調査の対象について＞

請求の範囲 1-9、17-19、22 は低分子化合物、PDE4 阻害薬等の「TNF α 阻害物質」という所望の性質により定義された物質を有効成分とする抗ウイルス剤に関するものであり、請求の範囲 1-9、17-19、22 は、そのような性質を有するあらゆる物質を包含するものである。

また、請求の範囲 11 の TNF α 阻害物質としての式(I-a)-(I-f) で表される化合物は極めて広範囲で多彩な化合物を包含する。

しかしながら、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT 第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、かつ、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、請求の範囲 1-9、11、17-19、22 に係る発明に包含される抗ウイルス剤の有効成分のうちのごくわずかな部分にすぎない。

また、請求の範囲 12-16 については、同請求の範囲に包含される有効成分が特定されるものの、やはり、PCT 第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、かつ、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、該有効成分のうちのごくわずかな部分にすぎない。

さらに、請求の範囲 8 の「低分子化合物」、「抗体」、「アンチセンスオリゴヌクレオチド」、「短鎖干渉 RNA」、「デコイ」、「リボザイム」、「アプタマー」、「可溶性受容体」、請求の範囲 11、13 の「プロドラッグ」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、PCT 第 6 条における明確性の要件も欠いている。

したがって、請求の範囲 1-9、11-19、22 についての国際調査は、TNF α 阻害剤と抗ウイルス剤との関係に基づいて、合理的な負担の範囲内で行った。また、請求の範囲 10 については完全な調査を行った。