

明 細 書

発明の名称：

カロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類

技術分野

[0001] 本発明は、優れた水溶性を有し、医薬として有用なカロテノイド誘導体に関する。

背景技術

[0002] 酸素呼吸によってエネルギーを産生する生体内では、その過程において種々の活性酸素が生じる。活性酸素は、大気中の酸素よりも反応性の高い化学種であり、スーパーオキシドアニオン、ヒドロキシラジカル、一重項酸素、過酸化水素、ヒドロペルオキシラジカル等が知られている。細胞内で発生した過剰な活性酸素は、核酸、タンパク質、脂質等の生体内分子と非特異的に反応して細胞を損傷し、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化のようなメタボリックシンドローム症候群、肝臓疾患、消化器系疾患、脳機能障害疾患、心血管系疾患、心機能低下、癌、アトピー性皮膚炎等、様々な疾病に関与することが知られている。このため、好氣的生物の生命の維持には、過剰な活性酸素を除去することが不可欠であり、抗酸化酵素や抗酸化物質を用いた酸化防御機構が存在している。抗酸化酵素は、特定の活性酸素を除去する酵素であり、スーパーオキシドディスムターゼ（SOD）、ペルオキシダーゼ、カタラーゼ等が知られる。抗酸化物質は、自らが酸化されることによって活性酸素を無害化する（一重項酸素の消去はエネルギー移動を伴うものもある。）物質であり、アスタキサンチン、ゼアキサンチン、カンタキサンチン、ルテイン、 β -カロテン等のカロテノイド、ビタミンC、ビタミンE等のビタミン類、 α -リポ酸、及びグルタチオン等が知られている。

[0003] カロテノイドの中でも、特に優れた抗酸化活性を有するアスタキサンチンは、光障害疾患領域、眼科疾患領域、皮膚科疾患領域、炎症性疾患領域、免

疫疾患領域、心臓疾患領域、悪性腫瘍疾患領域、肝臓疾患領域、腎臓疾患領域、神経変性疾患領域、中毒性疾患領域、アレルギー性疾患領域、インスリン抵抗性疾患領域、糖尿病疾患領域、高脂血症疾患領域、心機能疾患領域、血管系疾患領域等に、有用であることが知られ（非特許文献1及び2）、例えば、網膜症（糖尿病性網膜症を含む。）、（加齢）黄斑変性症、白内障、ドライアイのような眼疾患、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化のようなメタボリックシンドローム症候群、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪肝（NASH）、ウィルス性或いは薬剤性肝疾患、脂肪肝のような肝臓疾患、糸球体腎炎、腎不全、糖尿病性腎症のような腎臓疾患、逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、炎症性腸疾患のような消化器系疾患、脳血管障害、認知症のような脳機能障害疾患、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈、心筋炎のような心血管系疾患、心機能低下、癌、アトピー性皮膚炎、創傷、褥瘡のような皮膚疾患、筋萎縮側索硬化症、アルツハイマー症、パーキンソン症候群、糖尿病性神経症のような神経変性疾患、サルコペニア等、活性酸素の関与する様々な疾病の治療剤及び予防剤等として有用である。

- [0004] 一方、アスタキサンチンの消化管吸収は、非常に低く、生物学的利用能は数%程度であることが知られている。例えば、ヘマトコッカス藻由来のアスタキサンチン（脂肪酸のエステルが主成分）をヒトに9mg/日（アスタキサンチンのフリー体換算）投与した場合、血漿中でのC_{max}は77.15ng/mLであり、AUC(0-72h)は1683ng・h/mLである（非特許文献3）。これは、アスタキサンチンなどのカロテノイドは、疎水性が極めて高く、水溶性に欠けることが要因の1つと考えられている。このことは、アスタキサンチンの温血動物（特に、ヒト）への投与形態が限られる原因でもある。そのために、水溶性を付加したアスタキサンチン誘導体が有用であると考えられ、それらの製造が報告されている（特許文献1及び2）。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第2004/011423号

特許文献2：国際公開第2003／066583号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Alternative Medicine Review, 2000, 16(4), 355－364

非特許文献2：Trends in Biotechnology, 2003, 21(5), 210－216

非特許文献3：臨床医薬, 2011, 27(4), 297－303

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、前記アスタキサンチン誘導体の水溶性及び経口吸収性は十分満足できるものではなかった。

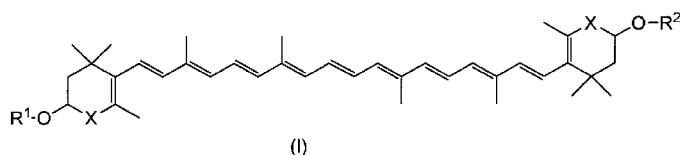
従って、本発明の課題は、さらに水溶性及び経口吸収性が向上し、かつ抗炎症作用などの優れた薬理活性を有するアスタキサンチン誘導体、これを含む組成物及びその製造法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、一連のカロテノイド誘導体の合成について検討してきた結果、新規な側鎖構造を有するカロテノイド誘導体が優れた水溶性及び経口吸収性を有し、経口投与に加え、例えば、注射剤或いは点眼剤などの液剤、軟膏剤などの外用剤等を含む広い投与方法に適用可能となることを見出し、本発明を完成した。

[0009] 本発明は、一般式（I）

[0010] [化1]



[0011] [式中、Xはカルボニル基又はメチレン基を示し、

R¹及びR²の少なくとも一方は以下の（a）及び（b）から選ばれる基を示し、残余は以下の一般式（a）、（b）、（c）及び水素原子から選ばれる基を示し、

[0012] (a) : $-CO-A-B-D$

{式中、Aは下記(i)乃至(xi)から選ばれる1種以上の基の1個乃至10個で構成される二価の基(但し、酸素原子はそれ自体隣り合って結合することはない。)を示し:(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(ii) C_2-C_{10} アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(iii) C_2-C_{10} アルキニレン基(該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(iv) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)、(v)酸素原子、(vi)カルボニル基、(vii a)式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)、(viii)後述する置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、(ix)後述する置換分 α を1乃至4個有していてもよい C_5-C_{10} の2価の飽和環状炭化水素基、(x)後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(xi)後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、

Bは(vii b)式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。)又は(xii)式 $-NR^4CONR^5-$ (式中、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10}

アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)を示し、また、 R^4 及び R^5 は一緒になって、エチレン基、プロピレン基、或いは基 $-COCH_2-$ を示し〔但し、 B が上記、 $(v\ i\ i\ b)$ 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。)の場合、 B と結合する A の結合部位は炭素原子である。〕、

D は以下の (i) 乃至 $(x\ i)$ から選ばれる1種以上の基の0個乃至10個と $(x\ i\ i\ i)$ 乃至 $(x\ x\ i\ v)$ から選ばれる基とで構成される一価の基を示し： (i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、後述する置換分 α を有していてもよい。)、 $(i\ i)$ C_2-C_{10} アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、 $(i\ i\ i)$ C_2-C_{10} アルキニレン基(該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、 $(i\ v)$ 式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は $(a\ 1)$ 水素原子、 $(b\ 1)$ C_1-C_6 アルキル基、 $(c\ 1)$ 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、 $(d\ 1)$ アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、 (v) 酸素原子、 $(v\ i)$ カルボニル基、 $(v\ i\ i\ b)$ 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。)を有する基、 $(v\ i\ i\ i)$ 後述する置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、 $(i\ x)$ 後述する置換分 α を1乃至4個有していてもよい C_5-C_{10} の2価の飽和環状炭化水素基、 (x) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び $(x\ i)$ 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、並びに $(x\ i\ i\ i)$ 水素原子、 $(x\ i\ v)$ C_1-C_6 アルキル基(該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、 $(x\ v)$ C_1-C_6 ハロゲノアルキル基(該アル

キル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。
)、(x v i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x v i i a) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x v i i i) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基、(x i x) 式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ (式中、 R^{a1} は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(x x) ヒドロキシ基、(x x i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、(x x i v) ホスホ基、
 (また、DはBにおける $-NR^5-$ と一緒にあって窒素原子を含む複素環を形成してもよい。)を示す。}、

[0013] (b) : $-CO-E-F$

{式中、Eは下記(i)乃至(xi)から選ばれる1種以上の基の1個乃至10個で構成される二価の基(但し、酸素原子はそれ自体隣り合って結合することはない。)を示し：(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(i i) C_2-C_{10} アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(i i i) C_2-C_{10} アルキニレン基(該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(i v) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)、
 (v) 酸素原子、(v i) カルボニル基、(v i i a) 式 $-S(O)_n-$ (

式中 n は 0 又は 2 の整数を表す。)、 $(v i i i)$ 後述する置換分 β を 1 乃至 4 個有していてもよい $C_6 - C_{10}$ の 2 価のアリーレン基、 $(i x)$ 後述する置換分 α を 1 乃至 4 個有していてもよい $C_5 - C_{10}$ の 2 価の飽和環状炭化水素基、 (x) 後述する置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環ヘテロアリーレン基、及び $(x i)$ 後述する置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環飽和複素環基、

F は $(x x i i i)$ スルホ基を示す。} を示し、

[0014] (c) : $-CO-G$

{式中、G は下記 (i) 乃至 $(x i)$ から選ばれる 1 種以上の基の 0 個乃至 10 個と $(x i i i)$ 乃至 $(x x i v)$ から選ばれる基とで構成される一価の基 (但し、酸素原子はそれ自体隣り合って結合することはない。) を示し: (i) $C_1 - C_{10}$ アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、下記に示す置換分 α を有していてもよい。)、 $(i i)$ $C_2 - C_{10}$ アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、下記に示す置換分 α を有していてもよい。)、 $(i i i)$ $C_2 - C_{10}$ アルキニレン基 (該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、下記に示す置換分 α を有していてもよい。)、 $(i v)$ 式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は $(a 1)$ 水素原子、 $(b 1)$ $C_1 - C_6$ アルキル基、 $(c 1)$ 後述する置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール基、 $(d 1)$ アリール部分に、後述する置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい、 $C_6 - C_{10}$ アリール $C_1 - C_6$ アルキル基を示す。) を有する基、 (v) 酸素原子、 $(v i)$ カルボニル基、 $(v i i a)$ 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は 0 又は 2 の整数を示す。) を有する基、 $(v i i i)$ 後述する置換分 β を 1 乃至 4 個有していてもよい $C_6 - C_{10}$ の 2 価のアリーレン基、 $(i x)$ 後述する置換分 α を 1 乃至 4 個有していてもよい $C_5 - C_{10}$ の 2 価の飽和

環状炭化水素基、(x) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(x i) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、並びに(x i i i) 水素原子、(x i v) C_1-C_6 アルキル基（該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、下記に示す置換分 α を有していてもよい。）、(x v) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基（該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、下記に示す置換分 α を有していてもよい。）、(x v i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x v i i a) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x v i i i) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基、(x i x) 式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ （式中、 R^{a1} は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。）を有する基、(x x) ヒドロキシ基、(x x i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び(x x i v) ホスホ基を示す。} を示し、

[0015] 置換分 α は、以下の(x v i i b) ~ (x x x) : (x v i i b) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、 C_3-C_{10} モノシクロ或いはビシクロアルキル基及び／或いは C_3-C_{10} モノシクロ或いはビシクロアルケニル基、(x v i i i) 後述する置換分 β を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至10員環ヘテロアリール基、(x i x) 式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ （式中、 R^{a1} は(a 1) 水素原子、

(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(xx) ヒドロキシ基、(x xi) ホルミル基、(x x ii) カルボキシ基、(x x iii) スルホ基、(x x iv) ホスホ基、(x xv) C_1-C_6 アルコキシ基、(x x vi) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基、(x x vii) C_1-C_6 アルキルチオ基、(x x viii) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリールチオ基、(x x ix) カルバモイル基、又は(x xx) グアニジル基を示し、

[0016] 置換分 β は、以下の(x iv)、(x v)、(x vii a)、(xx) ~ (x x ii)、(x xv)、(x x vi)、(x x ix) 又は(x x xi) ~ (x x x vii) : (x iv) C_1-C_6 アルキル基、(x v) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(x vii a) 後述する置換分 γ を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(xx) ヒドロキシ基、(x xi) ホルミル基、(x x ii) カルボキシ基、(x xv) C_1-C_6 アルコキシ基、(x x vi) 後述する置換分 γ を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基、(x x ix) カルバモイル基、(x x xi) ハロゲン原子、(x x x ii) シアノ基、(x x x iii) ニトロ基、(x x x iv) アリール部分に、後述する置換分 γ を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基、(x x x v) アミノ基、(x x x vi) アリール部分に、後述する置換分 γ の1乃至5個を有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルコキシ基、又は(x x x vii) C_1-C_6 アルコキシカルボニル基を示し、

[0017] 置換分 γ は、以下の(x iv)、(x v)、(xx) ~ (x x ii)、(x xv)、(x x xi)、又は(x x x v) : (x iv) C_1-C_6 アルキル基、(x v) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(xx) ヒドロキシ基、(x x

i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x v) C₁ - C₆ アルコキシ基、(x x x i) ハロゲン原子、又は (x x x v) アミノ基を示す。] で表されるカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類を提供するものである。

[0018] また、本発明は、一般式 (I) で表されるカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類を有効成分として含有する医薬組成物；医薬組成物を製造するための、一般式 (I) を有するカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類の使用；医薬組成物としての、一般式 (I) を有するカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類の使用；活性酸素がかかわる疾病を治療するための、一般式 (I) で表されるカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類；及び一般式 (I) を有するカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類の有効量を温血動物（特に、ヒト）に投与することからなる、活性酸素がかかわる疾病の治療方法又は予防方法を提供するものである。

発明の効果

[0019] 本発明のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類は、特異な化学構造を有し、優れた水溶性及び経口吸収性を有する。そのため、経口剤の他、注射剤、点眼剤及び外用剤など水溶性活性成分の剤型の医薬組成物に適している。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]試験例 (2) のラットに経口投与した時のアスタキサンチンの血中濃度の変化を示す。

[図2]試験例 (3) の RAW 264.7 細胞に LPS を添加した時の IL-1 β の遺伝子発現度を示す。

[図3]試験例 (4) のラットに LPS を腹腔注射した時の TNF- α の血漿中

H_2- 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(n-C_3H_7)-$ 、
 $-CH(i-C_3H_7)-$ 、 $-CH(n-C_4H_9)-$ 、 $-CH(i-C_4H_9)-$ 、 $-CH(s-C_4H_9)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、
 $-CH_2CH(i-C_4H_9)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2)CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、
 であり、最も好適には、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、
 $-CH(i-C_3H_7)-$ 、 $-CH(n-C_4H_9)-$ 、 $-CH(i-C_4H_9)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(i-C_4H_9)CH_2-$ 、
 又は $-CH_2C(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2)CH_2-$ である。

[0023] 「置換分 α を有している C_1-C_{10} アルキレン基」は上記「 C_1-C_{10} アルキレン基」に上記置換基 α の群から選ばれる基を1ないし3個有したものであり、例えば、 $-CH(CH_2SMe)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2SMe)-$ 、
 $-CH(CH_2Phenyl)-$ 、 $-CH[CH_2(4-hydroxyphenyl)]-$ 、 $-CH[CH_2(4-imidazolyl)]-$ 、 $-CH(CH_2CONH_2)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CONH_2)-$ 、 $-CH(CH_2OH)-$ 、 $-CH[CHOH(CH_3)]-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_2NH_2)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2)-$ 、 $-CH[CH_2CH_2CH_2(NHC(=NH)NH_2)]-$ 、 $-CH(CH_2CO_2H)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CO_2H)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(COOH)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(COOH)-$ 、 $-CH_2CH(CH_2OCH_3)-$ 、 $-CH_2CH[O-(4-trifluoromethylphenyl)]CH_2-$ 、
 $-CH_2CH(CHO)-$ 、 $-CH_2CH(3-chlorophenyl)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、又は $-CH(OH)CH_2CH(OH)-$ であり得、好適には $-CH(CH_2SMe)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2SMe)-$ 、
 $-CH(CH_2Phenyl)-$ 、 $-CH[CH_2(4-hydroxyphenyl)]-$ 、 $-CH[CH_2(4-imidazolyl)]-$ 、 $-CH(CH_2CONH_2)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CONH_2)-$ 、 $-CH(CH_2OH)-$ 、 $-CH[CHOH(CH_3)]-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_2NH_2)-$

—、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-$ 、 $-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$ である。

[0024] A、D、E、G等の「 C_2-C_{10} アルケニレン基」は炭素数2乃至10個の直鎖又は分枝鎖アルケニレン基であり、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、であり得、好適には、 C_2-C_5 アルケニレン基であり、更に好適には、 C_2-C_4 アルケニレン基であり、更により好適には、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、であり、最も好適には、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ である。

[0025] 「置換分 α を有している C_2-C_{10} アルケニレン基」は上記「 C_1-C_{10} アルケニレン基」に上記置換基 α の群から選ばれる基を1ないし3個有したものであり、例えば、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_2\text{COOH})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{COOH})-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{COOH})=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}(\text{NH}_2)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_2\text{COOH})=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}(\text{Cl})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{Ph})$

CHCH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{NHCH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{NMe}_2)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}[\text{CH}_2\text{NMe}(\text{CH}_2\text{Ph})]-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{Ph})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(3\text{-pyridyl})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{SPh})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{OPh})-$ 等、である。

[0026] A、D、E、G等の「 C_2-C_{10} アルキニレン基」は炭素数2乃至10個の直鎖又は分枝鎖アルキニレン基であり、例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2-$ 、 $-C\equiv CC\equiv C-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)C\equiv CCH_2CH_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)C\equiv CCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)C\equiv CCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)C\equiv CCH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH=CHCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C\equiv CCH=CHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、又は $-CH(CH(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_2C\equiv CCH_2-$ 、であり得、好適には、 C_2-C_5 アルキニレン基であり、更に好適には、 C_2-C_4 アルキニレン基であり、更により好適には、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$ 、又は $-CH_2C\equiv CCH_2-$ 、であり、最も好適には、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$ である。

[0027] 「置換分 α を有している C_2-C_{10} アルキニレン基」は上記「 C_2-C_{10} アルキニレン基」に上記置換基 α の群から選ばれる基を1ないし3個有したものであり、例えば、 $-C\equiv CCH(Ph)-$ 、 $-C\equiv CCH(OMe)CH_2-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH(CH_2COOH)-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2CH(CH_2COOH)-$ 、 $-CH(CH_2OH)CH_2C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_2CH_2CH(CH_2OH)-$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_2CH_2CH(CH_2NHPh)-$ 、等である。

[0028] R^3 、 R^4 、 R^5 、 D 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 G 、置換分 α 、置換分 β 、置換

分 γ 等の「 C_1-C_6 アルキル基」、「 C_1-C_6 アルコキシ基」、「 C_1-C_6 アルキルチオ基」、「 C_1-C_6 ハロゲノアルキル基」、「置換分 β を1乃至5個を有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基」、「置換分 γ を1乃至5個を有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルコキシ基」、又は「 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基」等における、「 C_1-C_6 アルキル」部分は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、s-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、又は2-エチルブチル基であり得、好適には、 C_1-C_5 アルキル基であり、更に好適には、 C_1-C_4 アルキル基であり、更により好適には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、又はイソブチル基であり、最も好適には、メチル基、エチル基、又はプロピル基である。

[0029] R^3 、 R^4 、 R^5 、D、 R^{a1} 、 R^{a3} 、G、置換分 α 等の「置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基」、又は置換分 β 等の「置換分 γ を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基」、又は R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{a1} 、 R^{a3} 等の「置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基」等における「置換分 β (γ) の1乃至5個を有していてもよい C_6-C_{10} アリール」部分は、置換分 β (γ) の1乃至5個を有していてもよい、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基であり、例えば、置換分 β (γ) の1乃至5個を有していてもよい、フェニル、インデニル、又は1-若しくは2-ナフチル基であり得、好適には、置換分 β (γ) の1乃至3個を有していてもよい、フェニル基又は1-若しくは2-ナフチル基であり、最も好適には、置換分 β (γ) を有していてもよいフェニル基である。

- [0030] D、G、置換分 β 、置換分 γ 等の「 C_1-C_6 ハロゲノアルキル基」は上記「 C_1-C_6 アルキル基」にハロゲン原子が置換したものであり、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-クロロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2, 2-ジブロモエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、又は6-ヨードヘキシル基であり得、好適には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジクロロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-クロロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、又は6-ヨードヘキシル基であり、更に好適には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-クロロプロピル、又は4-フルオロブチル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。
- [0031] D、G等の「 C_3-C_{10} シクロアルキル基」は、縮環していてもよい、3乃至10員飽和環状炭化水素基であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、又はアダマンチル基であり得、好適には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はノルボルニル基であり、更に好適には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル基であり、最も好適には、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロヘキシル基である。
- [0032] 置換分 β 、置換分 γ 等の「ハロゲン原子」、又はD、G、置換分 β 、置換分 γ 等の「 C_1-C_6 ハロゲノアルキル基」等における「ハロゲン」部分は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子、又は沃素原子であり得、好適には、弗素原子、塩素原子、又は臭素原子であり、更に好適には、弗素原子、又は塩素原子である。

- [0033] A、D、E、Gに含まれる「置換分 α を1乃至4個有していてもよいC₅–C₁₀の2価の飽和環状炭化水素基」における環は、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、ビスクロ[4, 4, 0]デカン、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタンであり、好適には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンである。
- [0034] A、D、E、Gに含まれる「置換分 β を1乃至4個有していてもよいC₆–C₁₀の2価のアリーレン基」における環は、例えばベンゼン、ナフタレンであり、好適には、ベンゼンである。
- [0035] A、D、E、Gに含まれる「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基」における複素環は、例えばフラン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、であり、好適にはピロール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジンであり、最も好適には、イミダゾール、ピリジン、ピラジンである。
- [0036] A、D、E、Gに含まれる「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」における複素環は、例えばテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ヘキサメチレンオキシド、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、ヘキサメチレンスルフィド、モルフォリン、1, 2-オキサチオラン、1, 4-ジオキサン、ピペラジン、であり得、好適にはテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、テトラヒドロチオフェン、モルフォリン、1, 4-ジオキサン、ピペラジンであり得、更により好適には、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、1, 4-ジオキサン、ピペラジン、であり得、最も好適には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンである。

。

- [0037] D、G、置換分 α に含まれる「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」における複素環は、例えばフラン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジンであり、更に好適には、フラン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジンであり、更により好適には、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジンであり、最も好適には、イミダゾール、ピリジン、ピラジンである。
- [0038] D、G、置換分 α に含まれる「式-N(R^{a1})(R^{a2}) (式中、R^{a1}は(a1)水素原子、(b1)C₁-C₆アルキル基、(c1)置換分 β を1乃至5個有していてもよいC₆-C₁₀アリール基、又は(d1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、C₆-C₁₀アリールC₁-C₆アルキル基を示し、R^{a2}は水素原子又はC₁-C₆アルキル基を示す。)を有する基」は、例えば、-NH₂、-NHCH₃、-NHC₂H₅、-NH(n-C₃H₇)、-NH(i-C₃H₇)、-NH(n-C₄H₉)、-NH(i-C₄H₉)、-NH(s-C₄H₉)、-NH(n-C₅H₁₁)、-NH(n-C₆H₁₃)、-N(C₂H₅)₂、-NH(Ph)、-NCH₃(Ph)、-NC₂H₅(CH₂Ph)、-NH(3,5-di-Methyl-4-hydroxyphenyl)、-NH(3-Chlorophenyl)、等である。
- [0039] Dに含まれる「DはBにおける-NR⁵-と一緒に窒素原子を含む複素環を形成してもよい」における複素環基は不飽和又は飽和の複素環基であり、例えば、イミダゾリル基、ピロール基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基であり、好適には、イミダゾリル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基である。
- [0040] 本発明のカロテノイド誘導体(I)の特徴の1つは、R¹又はR²の一方又は両方に、-S(O)_n- (式中、nは0又は2の整数を示す。)、-NR⁴CONR⁵- (式中、R⁴及びR⁵は前述と同じである。)、-SO₃Hの基のい

ずれかを1つ以上有することである。これら基の存在場所は、具体的には「 $(a) - CO - A - B - D$ 」のB及び／又はD、「 $(b) - CO - E - F$ 」のF、「 $(c) - CO - G$ 」のGなどである（但し、Gは含んでいても、含んでいなくてもよい。）。

[0041] 本発明において、「 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は(a)及び(b)から選ばれる基を示し、残余は(a)、(b)、(c)及び水素原子から選ばれる基を示し」とは、 R^1 及び R^2 がそれぞれ(c)と(c)、(c)とH、HとHの組み合わせを含まず、具体的には、 R^1 及び R^2 が、それぞれ(a)と(a)、(a)と(b)、(a)と(c)、(a)とH、(b)と(b)、(b)と(c)、(b)とHの組み合わせから構成されることを意味する。

[0042] (R-1) : R^1 及び R^2 の少なくとも一方は、(a) : $-CO - A - B - D$ 、又は(b) : $-CO - E - F$ であり、残余は(a) : $-CO - A - B - D$ 、(b) : $-CO - E - F$ 、(c) : $-CO - G$ 又は水素原子である。

[0043] 好適には、

(R-2) : R^1 及び R^2 の少なくとも一方は、(a) : $-CO - A - B - D$ 、又は(b) : $-CO - E - F$ であり、残余は水素原子である。

[0044] 更に好適には、

(R-3) : R^1 及び R^2 は同一又は異なって、(a) : $-CO - A - B - D$ 、又は(b) : $-CO - E - F$ である。

最も好適には、

(R-4) : R^1 及び R^2 は同一で、(a) : $-CO - A - B - D$ 、又は(b) : $-CO - E - F$ である。

[0045] (X-1) : Xはカルボニル基或いはメチレン基であり、好適には、(X-2) : Xはカルボニル基である。

[0046] 「(a) : $-CO - A - B - D$ 」のAにおいて、「(i)乃至(x i)から選ばれる1種以上の基の1個乃至10個で構成される二価の基」とは、二価の基である(i)～(x i)より選ばれる1種又は2種以上の基からなり、(i)～(x i)の基の合計数が1個乃至10個であり、(i)～(x i)

)の基で直鎖状に構成される二価の基を意味する。

[0047] 「(a) : $-CO-A-B-D$ 」に含まれるAは、

(A-1) : (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、前記の置換分 α を有していてもよい。)」、(ii) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。)」、(iii) 「 C_2-C_{10} アルキニレン基 (該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。)」、(iv) 「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は (a1) 水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(vii a) 「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)」、(viii) 「前記の置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基」、(ix) 「前記の置換分 α を1乃至4個有していてもよい C_5-C_{10} の2価の飽和環状炭化水素基」、(x) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基」、(xi) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」、から選ばれる1種以上の1個乃至6個の基から構成される二価の基である。

[0048] 好適には、

(A-2) : (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)」、(ii) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよ

い。）」、(iv)「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。))」、(v)「酸素原子」、(vi)「カルボニル基」、(vii a)「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。))」、(viii)「前記の置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基」、(x)「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基」、(xi)「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」、から選ばれる1種以上の1個乃至6個の基から構成される二価の基である。

[0049] より好適には、

(A-3) : (i)「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。))」、(ii)「 C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。))」、(iv)「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。))」、(v)「酸素原子」、(vi)「カルボニル基」、(vii a)「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。))」、(xi)「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」、から選ばれる1種以上の1個乃至6個から構成され

る二価の基である。

[0050] 更に好適には、

(A-4) : (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)」、(iv) 「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は (a1) 水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(vii a) 「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)」、(xi) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」、から選ばれる1種以上の1個乃至6個から構成される二価の基である。

[0051] 最も好適には、

(A-5) : (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)」、(iv) 「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は (a1) 水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)」、(vi) 「カルボニル基」、(vii a) 「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)」、(xi) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」、から選ばれる1種以上の1個乃至6個から構成される二価の基である。

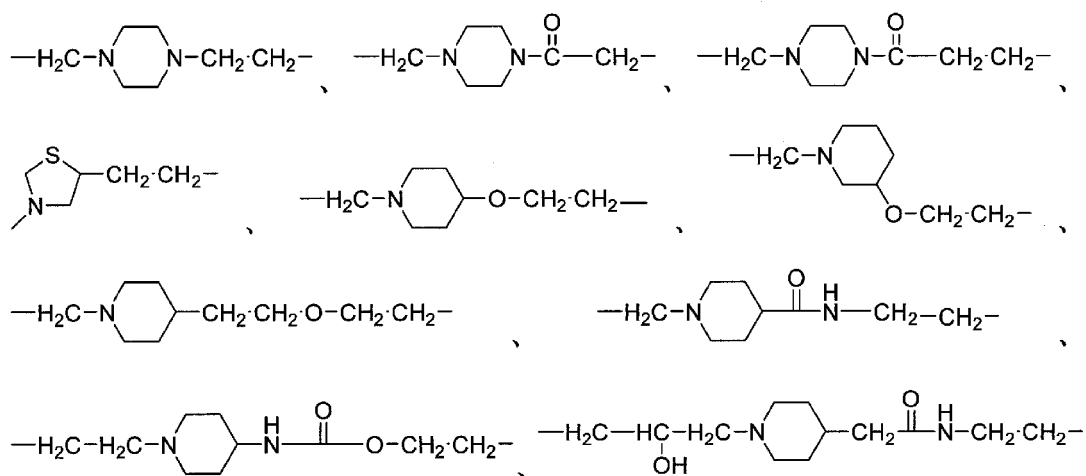
[0052] Aとして例えば、

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{i-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}(\text{s-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-6-\text{CH}_2-3\text{-ethylbicyclo}[3, 2, 0]\text{hept-3-ene-6-yl}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Phenyl})-$, $-\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-hydroxyphenyl})]-$, $-\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}[\text{CHOH}(\text{CH}_3)]-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-$, $-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{But})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{But})-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{COOH})-$, $-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-n-hexyl})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2-2\text{-imidazolyl})-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}$

$\text{H}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(4\text{-Methoxyphenyl})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(4\text{-Cl-Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(4\text{-Cl-3-CH}_3\text{-Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph})-$, $-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{i}-\text{C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{N}(\text{s}-\text{C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{N}(\text{Ph})-$, $-\text{N}(3\text{-Bromo-Ph})-$, $-\text{N}(3\text{-Nitro-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Ethyl-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Butyl-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Chloro-Ph})-$, $-\text{N}(3\text{-Chloro-Ph})-$, $-\text{N}(2\text{-Chloro-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Fluoro-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Benzyl-Ph})-$, $-\text{N}(2,4\text{-Dichloro-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Trifluoromethyl-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Hydroxy-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Cyano-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Ph-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-CHO-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Carbamoyl-Ph})-$, $-\text{N}(4\text{-Amino-Ph})-$, $-\text{N}(3- ($

N, N-Dimethylamino) -Ph) -, -N (4-Me-Ph-Ph) -, -N (4-Benzoyloxy-Ph) -, -N (4-Ethoxycarbonyl-Ph) -, -N (4-Carboxy-Ph) -, -N (3-Carboxy-Ph) -, -N (2-Carboxy-Ph) -, -N (CH₂Ph) -, -N (4-Carboxyphenylmethyl) -,

[0053] [化2]



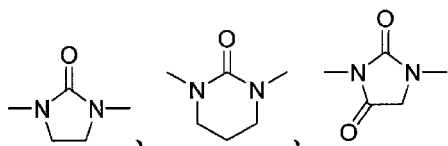
[0054] $\text{--NHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--N(CH}_2\text{Ph)CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--NHCH}_2\text{CON(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{COCH}_2\text{SCH}_2\text{--}$, $\text{--CH(CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3\text{)CONHCH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)--}$, $\text{--NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(COOH)--}$, $\text{--NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(COOH)--}$, $\text{--NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH(COOC}_2\text{H}_5\text{)--}$, $\text{--NHC}_2\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(COOC}_2\text{H}_5\text{)--}$, 等である。

[0055] 「(a) : --CO--A--B--D 」に含まれるBは、例えば、

(B-1) : --S-- , --S(O)-- , $\text{--S(O)}_2\text{--}$, --NHCONH-- , $\text{--N(CH}_3\text{)CONH--}$, $\text{--NHCON(CH}_3\text{)--}$, $\text{--N(CH}_3\text{)CON(CH}_3\text{)--}$, $\text{--N(C}_2\text{H}_5\text{)CONH--}$, $\text{--N(n-C}_3\text{H}_7\text{)CONH--}$, $\text{--N(i-C}_3\text{H}_7\text{)CONH--}$, $\text{--N(n-C}_4\text{H}_9\text{)CONH--}$, --N(n-

C_6H_{13}) CONH—、—N($n-C_4H_9$) CON(CH₃)—、—N(Ph) CONH—、—NHCON(4-Chlorophenyl)—、—NHCON(CH₂Phenyl)—、—N($i-C_3H_7$) CON(4-Methoxyphenyl)—、—N(4-Chlorophenyl) CON(4-Methoxyphenyl)—及び下記基等である。

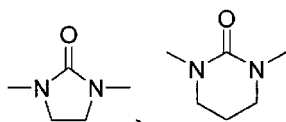
[0056] [化3]



[0057] 好適には、

(B-2) : —S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—NHCONH—、—N(CH₃) CONH—、—NHCON(CH₃)—、—N(CH₃) CON(CH₃)—、—N(C₂H₅) CONH—、—N($n-C_3H_7$) CONH—、—N($i-C_3H_7$) CONH—、—N($n-C_4H_9$) CONH—、—N($n-C_6H_{13}$) CONH—、—N($n-C_4H_9$) CON(CH₃)—及び下記基等である。

[0058] [化4]



[0059] より好適には、

(B-3) : —S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—NHCONH—、—N(CH₃) CONH—、—NHCON(CH₃)—、—N(C₂H₅) CONH—、—N($n-C_3H_7$) CONH—、—N($i-C_3H_7$) CONH—等である。

[0060] 最も好適には

(B-4) : —S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—NHCONH—、—N(CH₃) CONH—、—NHCON(CH₃)—、—N(C₂H₅) CON

H-等である。

[0061] 「(a) : -CO-A-B-D」のDにおいて、「(i) 乃至 (xi) から選ばれる1種以上の基の0個乃至10個と (xiii) 乃至 (xiv) から選ばれる基とで構成される一価の基」とは、結合手に (xiii) 乃至 (xiv) から選ばれる一価の基、又は二価の基である (i) ~ (xi) より選ばれる1種又は2種以上の基からなり、(i) ~ (xi) の基の合計数が1個乃至10個であり、(i) ~ (xi) の基で直鎖状に構成される二価の基の末端に、一価の基である (xiii) 乃至 (xiv) から選ばれる基が結合して構成される一価の基、を意味する。

[0062] 「(a) : -CO-A-B-D」に含まれるDは、
 (D-1) : 前記 (i) 「C₁-C₁₀アルキレン基」、(ii) 「C₂-C₁₀アルケニレン基」、(iii) 「C₂-C₁₀アルキニレン基」、(iv) 「式-NR³-」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(vii b) 「式-S(O)_n- (式中、nは0乃至2の整数を示す。）」、(viii i) 「置換分βを1乃至4個有していてもよいC₆-C₁₀の2価のアリーレン基」、(ix) 「置換分αを1乃至4個有していてもよいC₅-C₁₀の2価の飽和環状炭化水素基」、(x) 「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基」及び、(xi) 「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」、から選ばれる1種以上の基の10個乃至6個から構成される二価の基と、(xiii i) 水素原子、(xiv) 前述の「C₁-C₆アルキル基」で述べたアルキル基、(xv) 「C₁-C₆ハロゲノアルキル基」で述べたハロゲノアルキル基、(xvi i) 「C₃-C₁₀シクロアルキル基」で述べたシクロアルキル基、(xvii a) 「置換分βを1乃至5個有していてもよいC₆-C₁₀アリール基」で述べたアリール基、(xviii i) 「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子が

らなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、 $(x\ i\ x)$ 「式-N(R^{a1})(R^{a2})を有する基」で述べたアミノ基、 $(x\ x)$ ヒドロキシ基、 $(x\ x\ i)$ ホルミル基、 $(x\ x\ i\ i)$ カルボキシ基、 $(x\ x\ i\ i\ i)$ スルホ基、及び $(x\ x\ i\ v)$ ホスホ基から選ばれる基から構成される一価の基であり、例えば、A(A-1)で示した二価の基の末端に、 $(x\ i\ i\ i)$ 水素原子、 $(x\ i\ v)$ 「 C_1-C_6 アルキル基」で述べたアルキル基、 $(x\ v)$ 「 C_1-C_6 ハロゲノアルキル基」で述べたハロゲノアルキル基、 $(x\ v\ i)$ 「 C_3-C_{10} シクロアルキル基」で述べたシクロアルキル基、 $(x\ v\ i\ i\ a)$ 「置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基」で述べたアリール基、 $(x\ v\ i\ i\ i)$ 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、 $(x\ i\ x)$ 「式-N(R^{a1})(R^{a2})を有する基」で述べたアミノ基、 $(x\ x)$ ヒドロキシ基(但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。)、 $(x\ x\ i)$ ホルミル基、 $(x\ x\ i\ i)$ カルボキシ基、 $(x\ x\ i\ i\ i)$ スルホ基、及び $(x\ x\ i\ v)$ ホスホ基から選ばれる1個の基とで、構成される一価の基があげられる。

[0063] 好適には、

(D-2): (i)「 C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)」、(ii)「 C_2-C_{10} アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。)」、(iv)「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。))」、(v)「酸素原子」、(vi)「カルボニル基」、(vii a)「式

$-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。))、 $(v i i i)$ 「前記の置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基」、 (x) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基」、 $(x i)$ 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個の基から構成される二価の基と、 $(x i i i)$ 水素原子、 $(x i v)$ 「 C_1-C_6 アルキル基」で述べたアルキル基、 $(x v i i i)$ 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、 $(x i x)$ 「式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ を有する基」で述べたアミノ基、 $(x x)$ ヒドロキシ基(但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。)、 $(x x i)$ ホルミル基、 $(x x i i)$ カルボキシ基、 $(x x i i i)$ スルホ基、及び $(x x i v)$ ホスホ基から選ばれる基とで、構成される一価の基である。

[0064] より好適には、

$(D-3) : (i)$ 「 C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。))」、 $(i i)$ 「 C_2-C_{10} アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。))」、 $(i v)$ 「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。))」、 (v) 「酸素原子」、 $(v i)$ 「カルボニル基」、 $(v i i a)$ 「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。))」、 $(x i)$ 「前記の

置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x i v) 「 C_1-C_6 アルキル基」で述べたアルキル基、(x v i i i) 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(x i x) 「式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ を有する基」で述べたアミノ基、(x x) ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び(x x i v) ホスホ基から選ばれる基とで、構成される一価の基である。

[0065] 更に好適には、

(D-4) : (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）」、(i v) 「 $-NR^3-$ （式中、 R^3 は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。）」、(v) 「酸素原子」、(v i) 「カルボニル基」、(v i i a) 「式 $-S(O)_n-$ （式中、 n は0又は2の整数を表す。）」、(x i) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x v i i i) 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(x i x) 「式 $-N$ （

R^{a1}) (R^{a2}) を有する基」で述べたアミノ基、(xx) ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）、(xxii) カルボキシ基、(xxiii) スルホ基、及び (xxiv) ホスホ基から選ばれる基とで、構成される一価の基である。

[0066] 最も好適には、

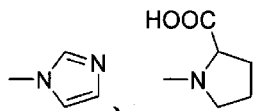
(D-5) : (i) 「C₁-C₁₀アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）」、(iv) 「-NR³-（式中、R³は(a1)水素原子、(b1) C₁-C₆アルキル基、(c1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよいC₆-C₁₀アリール基、又は(d1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、C₆-C₁₀アリールC₁-C₆アルキル基を示す。）」、(vi) 「カルボニル基」、(viii a) 「式-S(O)_n-（式中、nは0又は2の整数を表す。）」、(xi) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(xiii) 水素原子、(xix) 「式-N(R^{a1})(R^{a2})を有する基」で述べたアミノ基、(xx) ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）、(xxii) カルボキシ基、(xxiii) スルホ基、及び (xxiv) ホスホ基から選ばれる基とで、構成される一価の基である。

[0067] Dとして例えば、水素原子、-CH₂COOH、-CH₂CH₂COOH、-CH₂CH₂CH₂COOH、-CH₂CH(i-C₄H₉)CH₂COOH、-CH₂CH(i-C₄H₉)CH₂CONHCH₂CH(i-C₄H₉)CH₂COOH、-CH₂C(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂COOH、-CH₂C(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂CONHCH₂C(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂COOH、-CH(CH₂SCH₃)COOH、-CH(CH₂C

H_2SCH_3) COOH , $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Phenyl})\text{COOH}$, $-\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-hydroxyphenyl})]\text{COOH}$, $-\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{COOH}$, $-\text{CH}[\text{CHOH}(\text{CH}_3)]\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t)\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$, $-6\text{-CH}_2\text{-3-ethylbicyclo}[3, 2, 0]\text{hepta-3-ene-6-yl-CH}_2\text{COOH}$,

及びBにおける $-NR^5-$ と一緒に下記基等である。

[0068] [化5]



[0069] 「(b) : $-CO-E-F$ 」のEにおいて、「(i) 乃至 (xi) から選ばれる1種以上の基の1個乃至10個基で構成される二価の基」とは、二価の基である(i) ~ (xi) からより選ばれる1種又は2種以上の基からなり、(i) ~ (xi) の基の合計数が1個乃至10個であり、(i) ~ (xi) の基の分岐なしで直鎖状に構成される二価の基を意味する。

[0070] 「(b) : $-CO-E-F$ 」に含まれるEは、

(E-1) : (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでもよく、置換分 α を有していてもよい。)」、(ii) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。)」、(iii) 「 C_2-C_{10} アルキニレン基 (該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。)」、(iv) 「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は (a1) 水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(vii a) 「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)」、(viii) 「前記の置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基」、(ix) 「前記の置換分 α を1乃至4個有していてもよい C_5-C_{10} の2価の飽和環状炭化水素基」、(x) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基」、及び (xi) 「前

記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基から構成される二価の基、である。

[0071] 好適には、

(E-2) : (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)」、(ii) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。)」、(iv) 「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は (a1) 水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(viii) 「 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)」、(viii) 「前記の置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基」、(x) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基」、及び (xi) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基から構成される二価の基である。

[0072] より好適には、

(E-3) ; (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)」、(ii) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよ

い。）」、(i v) 「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d 1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。）」、(v) 「酸素原子」、(v i) 「カルボニル基」、(v i i a) 「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。))」、及び(x i) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基から構成される二価の基である。

[0073] 更に好適には、

(E-4) : (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。))」、(i v) 「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d 1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。))」、(v) 「酸素原子」、(v i) 「カルボニル基」、(v i i a) 「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。))」、及び(x i) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基から構成される二価の基である。

[0074] 最も好適には、

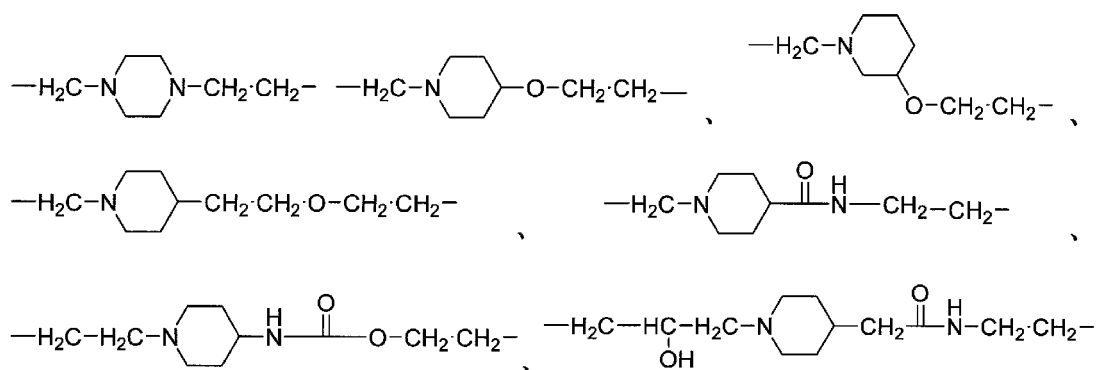
(E-5) : (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。))」、(i v) 「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を1乃至5個有

していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)、(v i)「カルボニル基」、及び(x i)「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個のから構成される二価の基である。

[0075] Eとして例えば、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(n-C_3H_7)-$ 、 $-CH(i-C_3H_7)-$ 、 $-CH(n-C_4H_9)-$ 、 $-CH(i-C_4H_9)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(i-C_4H_9)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-6-CH_2-3-ethylbicyclo[3, 2, 0]hepta-3-ene-6-yl-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2SCH_3)-$ 、 $-CH(CH_2Phenyl)-$ 、 $-CH[CH_2(4-hydroxyphenyl)]-$ 、 $-CH[CH_2(4-imidazolyl)]-$ 、 $-CH(CH_2CONH_2)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CONH_2)-$ 、 $-CH(CH_2OH)-$ 、 $-CH[CHOH(CH_3)]-$ 、 $-CH(CH_2CO_2H)-$ 、 $-CH(COOH)CH_2-$ 、 $-CH(CH_2SCH_3)-$ 、 $-CH(C$

$\text{H}_2\text{S}-n\text{-hexyl})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(i\text{-C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(4\text{-Methoxyphenyl})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(i\text{-C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(4\text{-Cl-Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(4\text{-Cl-3-CH}_3\text{-Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{COCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2-$ 、

[0076] [化6]



[0077] $-\text{NHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 、等である。

[0078] 「(c) : -CO-G」のGにおいて、「(i) 乃至 (xi) から選ばれる1種以上の基の0個乃至10個と (xiii) 乃至 (xiv) から選ばれる基とで構成される一価の基」とは、結合手に (xiii) 乃至 (xiv) から選ばれる1個の基、又は二価の基である (i) ~ (xi) より選ばれる1種又は2種以上の基からなり、(i) ~ (xi) の基の合計数が1個乃至10個であり、(i) ~ (xi) の基で直鎖状に構成される二価の基の末端に、一価の基である (xiii) 乃至 (xiv) から選ばれる1個の基が結合した一価の基、選ばれるを意味する。

[0079] 「(c) : -CO-G」に含まれるGは、

(G-1) : 前記 (i) 「C₁-C₁₀アルキレン基」、(ii) 「C₂-C₁₀アルケニレン基」、(iii) 「C₂-C₁₀アルキニレン基」、(iv) 「式-NR³-」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(vii a) 「式-S(O)_n- (式中、nは0又は2の整数を表す。）」、(viii) 「置換分βを1乃至4個有していてもよいC₆-C₁₀の2価のアリーレン基」、(ix) 「置換分αを1乃至4個有していてもよいC₅-C₁₀の2価の飽和環状炭化水素基」、(x) 「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基」、及び (xi) 「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(xiii) 水素原子、(xiv) 前述の「C₁-C₆アルキル基」で述べたアルキル基、(xv) 「C₁-C₆ハロゲノアルキル基」で述べたハロゲノアルキル基、(xvi) 「C₃-C₁₀シクロアルキル基」で述べたシクロアルキル基、(xvii a) 「置換分βを1乃至5個有していてもよいC₆-C₁₀アリール基」で述べたアリール基、(xviii) 「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテ

ロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(x i x)「式-N(R^{a1})(R^{a2})を有する基」で述べたアミノ基、(x x)ヒドロキシ基、(x x i)ホルミル基、(x x i i)カルボキシ基、(x x i i i)スルホ基、及び(x x i v)ホスホ基から選ばれる基とから構成される一価の基である。

[0080] 好適には、

(G-2) : 前記(i)「C₁-C₁₀アルキレン基」、(i i)「C₂-C₁₀アルケニレン基」、(i i i)「C₂-C₁₀アルキニレン基」、(i v)「式-NR³-」、(v)「酸素原子」、(v i)「カルボニル基」、(v i i a)「式-S(O)_n- (式中、nは0又は2の整数を表す。))」、(v i i i)「置換分βを1乃至4個有していてもよいC₆-C₁₀の2価のアリーレン基」、(i x)「置換分αを1乃至4個有していてもよいC₅-C₁₀の2価の飽和環状炭化水素基」、(x)「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基」、及び(x i)「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i)水素原子、(x i v)「C₁-C₆アルキル基」で述べたアルキル基、(x v i)「C₃-C₁₀シクロアルキル基」で述べたシクロアルキル基、(x v i i a)「置換分βを1乃至5個有していてもよいC₆-C₁₀アリール基」で述べたアリール基、(x v i i i)「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(x i x)「式-N(R^{a1})(R^{a2})を有する基」で述べたアミノ基、(x x)ヒドロキシ基、(x x i)ホルミル基、(x x i i)カルボキシ基、(x x i i i)スルホ基、及び(x x i v)ホスホ基から選ばれる基とから構成される一価の基である。

[0081] より好適には、

(G-3) : 前記 (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基」、(ii) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基」、(iv) 「式- NR^3 -」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(vii a) 「式- $S(O)_n$ - (式中、 n は0又は2の整数を表す。))」、(viii i) 「置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基」、及び (xi) 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(xiii i) 水素原子、(xiv) 「 C_1-C_6 アルキル基」で述べたアルキル基、(xvii i a) 「置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基」で述べたアリール基、(xviii i i) 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(xix) 「式- $N(R^{a1})(R^{a2})$ を有する基」で述べたアミノ基、(xx) ヒドロキシ基、(xxi) ホルミル基、(xxii) カルボキシ基、(xxiii i) スルホ基、及び (xxiv) ホスホ基から選ばれる基とから構成される一価の基である。

[0082] 更に好適には、

(G-4) : 前記 (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基」、(iv) 「式- NR^3 -」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(vii i a) 「式- $S(O)_n$ - (式中、 n は0又は2の整数を表す。))」、及び (xi) 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(xiii i i) 水素原子、(xiv) 「 C_1-C_6 アルキル基」で述べたアルキル基、(xvii i a) 「置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基」で述べたアリール基、(xviii i i i) 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる

群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(x i x)「式-N(R^{a1})(R^{a2})を有する基」で述べたアミノ基、(x x)ヒドロキシ基、(x x i)ホルミル基、(x x i i)カルボキシ基、(x x i i i)スルホ基、及び(x x i v)ホスホ基から選ばれる基とから構成される一価の基である。

[0083] 更により好適には、

(G-5) : 前記(i)「C₁-C₁₀アルキレン基」、(i v)「式-NR³-」、(v i)「カルボニル基」、(v i i a)「式-S(O)_n- (式中、nは0又は2の整数を表す。))」、(x i)「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i)水素原子、(x i v)「C₁-C₆アルキル基」で述べたアルキル基、(x v i i i)「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(x i x)「式-N(R^{a1})(R^{a2})を有する基」で述べたアミノ基、(x x)ヒドロキシ基、(x x i)ホルミル基、(x x i i)カルボキシ基、(x x i i i)スルホ基、及び(x x i v)ホスホ基から選ばれる基とから構成される一価の基である。

[0084] 最も好適には、

(G-6) : 前記(i)「C₁-C₁₀アルキレン基」、(i v)「式-NR³-」、(v i)「カルボニル基」、(x i)「置換分γを1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i)水素原子、(x i v)「C₁-C₆アルキル基」で述べたアルキル基、(x i x)「式-N(R^{a1})(R^{a2})を有する基」で述べたアミノ基、(x x)

ヒドロキシ基、(x x i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び(x x i v) ホスホ基から選ばれる基とから構成される一価の基である。

[0085] 本発明のカロテノイド誘導体(1)は、分子内に、酸性基(例えば、カルボキシ基、スルホ基、ホスホ基等)及び／又は塩基性基(例えば、アミノ基、グアニジル基、ウレイド基等)を有する場合には、常法に従って、酸及び／又は塩基を作用させ、薬学上許容される塩にすることができる。そのような塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N*, *N'*-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジル-*N*-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のようなアミン塩；リジン塩、オルニチン塩、アルギニン塩のようなアミノ酸塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩；過塩素酸塩；硫酸塩；燐酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロ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、*p*-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩のようなカルボン酸塩；又はグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得、好適には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アミン塩、ハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、燐酸塩、スルホン酸塩、カルボン酸塩、又はアミノ酸塩であり、更に好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩；カルシウム塩、マグネシウム塩；アンモニウム塩、モルホリン塩、グル

コサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、テトラメチルアンモニウム塩；リジン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩；硝酸塩；硫酸塩；リン酸塩；メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩；オルニチン酸塩、グルタミン酸塩、又はアスパラギン酸塩である。また、分子中にアミノ基が存在する場合には、常法に従ってアルキル化することによって4級アンモニウム塩にすることが出来、本発明のカロテノイド誘導体(1)にはこのような4級アンモニウム塩も包含される。

[0086] 本発明のカロテノイド誘導体(1)がカルボキシ基を有する場合、常法(カルボン酸類とアルコール体若しくはアミン体の縮合反応)に従って、化合物(1)又はその活性誘導体(例えば、酸クロリド、混合酸無水物等)を相当するアルコール体(例えば、 C_1-C_6 アルコール等)と反応させるか若しくはその活性誘導体(例えば、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル体、(ピバロイルオキシ)メチル体、フタリジル体、(イソプロポキシカルボニル)オキシメチル体等)、又はアンモニア若しくは相当するアミン体(モノ-若しくはジ- C_1-C_6 アルキルアミン等)と反応させるか；化合物(1)のエステル体を相当するアルコール体(例えば、 C_1-C_6 アルコール等)と反応させるか(エステル交換反応)、又はアンモニア若しくは相当するアミン体(モノ-若しくはジ- C_1-C_6 アルキルアミン等)と反応させるか(アミド化反応)；又は化合物(1)のアルカリ金属塩を相当するハライド体(例えば、 C_1-C_6 アルキルクロリド若しくはブロミド、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルクロリド若しくはブロミド、(ピバロイルオキシ)メチルクロリド若しくはブロミド、フタリジルクロリド若しくはブロミド、[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチルクロリド若しくはブロミド等)と反応させることにより、薬学上許容されるエステル類又はアミド類にすることができる。

。

[0087] 本発明のカロテノイド化合物のエステル類は、例えば、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、s-ブチルエステル、t-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルのような C_1-C_6 アルキルエステル類；シクロペンチルエステル、シクロヘキシルエステルのような C_3-C_6 シクロアルキルエステル類；フェニルエステル、ナフチルエステルのような C_6-C_{10} アリールエステル類；ベンジルエステル、フェネチルエステル、 α -メチルベンジルエステル、3-フェニルプロピルエステル、4-フェニルブチルエステル、6-フェニルヘキシルエステル、ジフェニルメチルエステル、トリフェニルメチルエステルのような C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキルエステル類；又は（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル、（ピバロイルオキシ）メチルエステル、フタリジルエステル、〔（イソプロポキシカルボニル）オキシ〕メチルエステル、〔（シクロヘキシルオキシカルボニル）オキシ〕メチルエステル、1-〔（シクロヘキシルオキシカルボニル）オキシ〕エチルエステルのような生体内で、加水分解されるエステル類であり得る。

[0088] 好適には、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、ヘキシルエステル；シクロペンチルエステル、シクロヘキシルエステル、ジフェニルメチルエステル；（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル、（ピバロイルオキシ）メチルエステル、フタリジルエステル、〔（イソプロポキシカルボニル）オキシ〕メチルエステル、〔（シクロヘキシルオキシカルボニル）オキシ〕メチルエステル、又は1-〔（シクロヘキシルオキシカルボニル）オキシ〕エチルエステルである。

[0089] より好適には、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル、（ピバロイルオキシ）メチルエステル、フタリジルエステル、〔（イソ

プロポキシカルボニル) オキシ] メチルエステル、 [(シクロヘキシルオキシカルボニル) オキシ] メチルエステル、又は 1 - [(シクロヘキシルオキシカルボニル) オキシ] エチルエステルである。

[0090] 更に好適には、メチルエステル、エチルエステル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル、[(シクロヘキシルオキシカルボニル) オキシ] メチルエステル、又は 1 - [(シクロヘキシルオキシカルボニル) オキシ] エチルエステルである。

[0091] 最も好適には、メチルエステル、エチルエステル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル、又は 1 - [(シクロヘキシルオキシカルボニル) オキシ] エチルエステルである。

[0092] 本発明のカロテノイド化合物のアミド類は、例えば、アミド ($-CONH_2$) ; N-メチルアミド、N-エチルアミド、N-プロピルアミド、N-イソプロピルアミド、N-ブチルアミド、N-s-ブチルアミド、N-t-ブチルアミド、N-ペンチルアミド、N-ヘキシルアミド、N-シクロプロピルアミド、N-シクロペンチルアミド、N-シクロヘキシルアミドのようなモノ- C_1-C_6 アルキルアミド若しくはモノ- C_3-C_6 シクロアルキルアミド ; 又はN, N-ジメチルアミド、N, N-ジエチルアミド、N, N-ジプロピルアミド、N, N-ジイソプロピルアミド、N-メチル-N-エチルアミド、N-メチル-N-プロピルアミド、N-メチル-N-ブチルアミド、N-エチル-N-プロピルアミド、N-エチル-N-ブチルアミド、N-ブチル-N-シクロペンチルアミド、N-エチル-N-シクロプロピルアミド、N, N-ジシクロヘキシルアミドのようなジ- C_1-C_6 アルキルアミド、N- C_1-C_6 アルキル-N- C_3-C_6 シクロアルキルアミド若しくはジ- C_3-C_6 シクロアルキルアミドであり得る。

[0093] 好適には、アミド ($-CONH_2$) ; N-メチルアミド、N-エチルアミド、N-プロピルアミド、N-イソプロピルアミド、N-ブチルアミド、N-シクロペンチルアミド ; N, N-ジメチルアミド、N, N-ジエチルアミド、N, N-ジプロピルアミド、N-メチル-N-エチルアミド、N-メチル

ーNープロピルアミドである。

[0094] 更に好適には、アミド ($-\text{CONH}_2$)、Nーメチルアミド、Nーエチルアミド、N, Nージメチルアミド、N, Nージエチルアミド、NーメチルーNーエチルアミド、又はNーメチルーNープロピルアミドである。

最も好適には、アミド ($-\text{CONH}_2$)、Nーメチルアミド、Nーエチルアミド、N, Nージメチルアミド、又はN, Nージエチルアミドである。

[0095] 本発明の化合物 (I) の溶媒和物、溶媒吸着物、及び溶媒の表面付着物も本発明に含まれる。このような物質は、大気中での放置、溶液からの乾燥や再結晶などによって形成され得る。溶媒としては、アルコール、アセトン及びヘキサンなどの有機溶媒、水などが挙げられる。

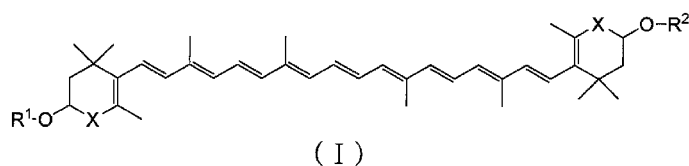
[0096] また、結晶析出や再結晶などにより種々の結晶形を示す場合、そのような全ての結晶形及び非晶質 (アモルファス) も本発明に包含される。また、非晶質を形成しやすくするために、医薬品で通常使用されるポリマーや有機化合物を一部含むものも本発明に含まれる。

更に、生体内において代謝されて本発明の化合物 (I) 又はその薬学上許容される塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグも全て本発明に包含される。

[0097] 更にまた、本発明の化合物 (I) は、光学異性体を有する。即ち、不斉炭素原子又はスルホキシド基を有する場合、R配位又はS配位である立体異性体が存在する。また、不飽和二重結合に基づく、シス体又はトランス体である幾何異性体が存在する。その各々又はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。本発明の化合物 (I) の光学異性体及び／又は立体異性体は、生体内でのリガンド作用に差異を及ぼす場合、任意に選択できる。そのような立体異性体は、光学分割された原料化合物を用いて化合物 (I) を合成するか又は合成した化合物 (I) を所望により通常の光学分割法若しくは分離法を用いて光学分割することができる。

[0098] 本発明の化合物 (I) の好ましい化合物を以下に示す。

[化7]



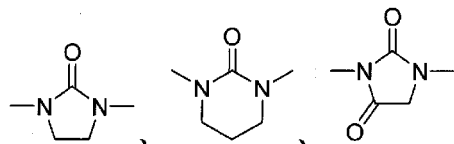
[0099] 本発明の化合物 (I) において、好適には、(T-1) :

(X-1) : Xはカルボニル基或いはメチレン基であり、
 (R-1) : R¹及びR²の少なくとも一方が (a) : -CO-A-B-D、
 又は (b) : -CO-E-F 又は (c) : -CO-G であり、残余が (a)
 、 (b)、(c) 又は水素原子であり、残余は (a) : -Z-CO-A-B
 -U、(b) : -CO-E-F、(c) : -CO-G 又は水素原子であり、
 (A-1) : Aは、(i) C₁-C₁₀アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状
 又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置
 換分 α を有していてもよい。)、(ii) C₂-C₁₀アルケニレン基 (該アル
 ケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよ
 い。)、(iii) C₂-C₁₀アルキニレン基 (該アルキニレン基は直鎖状又
 は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。)、(iv) -N
 R³- (式中、R³は (a1) 水素原子、(b1) C₁-C₆アルキル基、(c
 1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよいC₆-C₁₀アリール基、又
 は (d1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい
 、C₆-C₁₀アリールC₁-C₆アルキル基を示す。)、(v) 酸素原子、(v
 i) カルボニル基、(vii a) 式-S(O)_n- (式中、nは0又は2の整
 数を表す。)、(viii i) 前記の置換分 β を1乃至4個有していてもよい
 C₆-C₁₀の2価のアリーレン基、(ix) 前記の置換分 α を1乃至4個有し
 ていてもよいC₅-C₁₀の2価の飽和環状炭化水素基、(x) 前記の置換分 γ
 を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる
 群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘ
 テロアリーレン基、及び (xi) 前記の置換分 γ を1乃至2個有していても

よく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基を組み合わせる二価の基であり、

[0100] (B-1) : Bは、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-N(CH_3)CONH-$ 、 $-NHCON(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)CON(CH_3)-$ 、 $-N(C_2H_5)CONH-$ 、 $-N(n-C_3H_7)CONH-$ 、 $-N(i-C_3H_7)CONH-$ 、 $-N(n-C_4H_9)CONH-$ 、 $-N(n-C_6H_{13})CONH-$ 、 $-N(n-C_4H_9)CON(CH_3)-$ 、 $-N(Ph)CONH-$ 、 $-NHCON(4-Chlorophenyl)-$ 、 $-NHCON(CH_2Phenyl)-$ 、 $-N(i-C_3H_7)CON(4-Methoxyphenyl)-$ 、 $-N(4-Chlorophenyl)CON(4-Methoxyphenyl)-$ 、又は下記基から選ばれる基であり、

[0101] [化8]



[0102] (D-1) : Dは、(i) C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）、(ii) C_2-C_{10} アルケニレン基（該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(iii) C_2-C_{10} アルキニレン基（該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(iv) 式 $-N(R^{a3})-$ （式中、 R^{a3} は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。）を有する基、(v) 酸素原子、(vi) カルボニル基、(vii) 式 $-S(O)_n-$ （式中、 n は0乃至2の整数を示す。

) を有する基、(v i i i) 置換分 β を 1 乃至 4 個有していてもよい C_6-C_{10} の 2 価のアリーレン基、(i x) 置換分 α を 1 乃至 4 個有していてもよい C_5-C_{10} の 2 価の飽和環状炭化水素基、(x) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環ヘテロアリーレン基、及び (x i) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環飽和複素環基から選ばれる 0 又は 1 個乃至 6 個の二価の基、から選ばれる 1 種以上の基の 10 個乃至 6 個から構成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x i v) C_1-C_6 アルキル基（該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(x v) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基（該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(x v i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x v i i a) 置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x v i i i) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 5 乃至 7 員環ヘテロアリール基、(x i x) 式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ （式中、 R^{a1} は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d 1) アリール部分に、置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。）を有する基、(x x) ヒドロキシ基、(x x i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び (x x i v) ホスホ基から選ばれる一価の基とを、組み合わせてなる一価の基（また、D は B における $-NR^5-$ と一緒になって窒素原子を含む複素環を形成してもよい。）であり、

[0103] (E-1) : E は (i) C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状又は環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）、(i i) C_2-C_{10} アルケニレン基（該アルケニレン基は

直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(i i i) C_2-C_{10} アルキニレン基(該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(i v) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)、(v) 酸素原子、(v i) カルボニル基、(v i i a) 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)、(v i i i) 置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、(i x) 置換分 α を1乃至4個有していてもよい C_5-C_{10} の2価の飽和環状炭化水素基、(x) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(x i) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基を組み合わせる二価の基、であり、

Fは(x x i i i) スルホ基であり、

- [0104] (G-1) : Gは(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(i i) C_2-C_{10} アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(i i i) C_2-C_{10} アルキニレン基(該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(i v) 式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d 1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(v) 酸素原子、(v i) カルボニ

ル基、(v i i a) 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は 0 又は 2 の整数を示す。) を有する基、(v i i i) 置換分 β を 1 乃至 4 個有していてもよい C_6-C_{10} の 2 価のアリーレン基、(i x) 置換分 α を 1 乃至 4 個有していてもよい C_5-C_{10} の 2 価の飽和環状炭化水素基、(x) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環ヘテロアリーレン基、及び (x i) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環飽和複素環基、から選ばれる 1 種以上の基の 0 個乃至 6 個を組み合わせる二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x i v) C_1-C_6 アルキル基 (該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(x v) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基 (該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(x v i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x v i i a) 置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x v i i i) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 5 乃至 7 員環ヘテロアリール基、(x i x) 式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ (式中、 R^{a1} は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d 1) アリール部分に、置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。) を有する基、(x x) ヒドロキシ基、(x x i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び (x x i v) ホスホ基から選ばれる一価の基とを組み合わせる一価の基である。

[0105] 更に好適には、(T-2) :

(X-2) : X はカルボニル基であり、

(R-1) : R^1 及び R^2 の少なくとも一方が (a) : $-CO-A-B-D$ 又

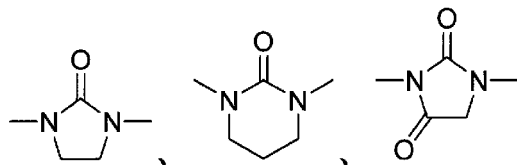
は (b) : $-\text{CO}-\text{E}-\text{F}$ であり、残余が (a) : $-\text{CO}-\text{A}-\text{B}-\text{D}$ 、(b) : $-\text{CO}-\text{E}-\text{F}$ 、(c) : $-\text{CO}-\text{G}$ 又は水素原子であり、

(A-2) : A は、(i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)」、(ii) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。)」、(iv) 「 $-\text{NR}^3-$ (式中、 R^3 は (a1) 水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 前記の置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d1) アリール部分に、置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(viii) 「 $-\text{S}(\text{O})_n-$ (式中、 n は 0 又は 2 の整数を表す。)」、(viii) 「前記の置換分 β を 1 乃至 4 個有していてもよい C_6-C_{10} の 2 価のアリーレン基」、(x) 「前記の置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環ヘテロアリーレン基」、(xi) 「前記の置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環飽和複素環基」から選ばれる 1 種以上の基の 1 個乃至 6 個の基を組み合わせる二価の基であり、

[0106] (B-1) : B は、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7)\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{n}-\text{C}_6\text{H}_{13})\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)\text{CON}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{Ph})\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCON}(4\text{-Chlorophenyl})-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{CH}_2\text{Phenyl})-$ 、 $-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)\text{CON}(4\text{-Methoxyphenyl})-$ 、 $-\text{N}(4\text{-Chlorophenyl})\text{C}$

ON (4-Methoxyphenyl) -、又は下記基であり、

[0107] [化9]



[0108] (D-2) : Dは、上記-A (A-2) -B (B-1) -で示した二価の基の末端に (i) C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、 (ii) C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、 (iv) 式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は (a1) 水素原子、 (b1) C_1-C_6 アルキル基、 (c1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、 (d1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。) を有する基、 (v) 酸素原子、 (vi) カルボニル基、 (vii) 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。) を有する基、 (viii) 置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、 (x) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び (xi) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の10個乃至6個から構成される二価の基と、 (xiii) 水素原子、 (xiv) 「 C_1-C_6 アルキル基」で述べたアルキル基、 (xviii) 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリーレン基」で述べたヘテロアリーレン基、 (xix) 「式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ を

有する基」で述べたアミノ基、(xx) ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）
)、(x xi) ホルミル基、(x x ii) カルボキシ基、(x x iii) スルホ基、及び (x x iv) ホスホ基、から選ばれる基を組み合わせる一価の基、

[0109] (E-2) : Eは (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）」、(ii) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基（該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。）」、(iv) 「 $-NR^3-$ （式中、 R^3 は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d 1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。）」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(v i i a) 「式 $-S(O)_n-$ （式中、 n は0又は2の整数を表す。）」、(v i i i) 「前記の置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基」、(x) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基」、(xi) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個を組み合わせる二価の基であり、

Fは (x x i i i) スルホ基であり、

[0110] (G-2) : Gは前記 (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基」、(ii) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基」、(iv) 「式 $-NR^3-$ 」、(v) 「酸素原子」、(vi) 「カルボニル基」、(v i i a) 「式 $-S(O)_n-$ 」、(v i i i) 「前記の置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレ

ン基」、及び (x i) 「前記の置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環飽和複素環基」から選ばれる 1 種以上の基の 0 個乃至 6 個から構成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x i v) 「 C_1-C_6 アルキル基」で述べたアルキル基、(x v i i a) 「前記の置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基」で述べたアリール基、(x v i i i) 「前記の置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 5 乃至 7 員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(x i x) 「式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ を有する基」で述べたアミノ基、(x x) ヒドロキシ基、(x x i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び (x x i v) ホスホ基等とを組み合わせる一価の基である。

[0111] 更により好適には、(T-3) :

(X-2) : X はカルボニル基であり、

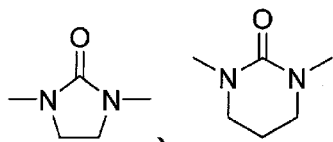
(R-2) : R^1 及び R^2 の少なくとも一方が (a) : $-CO-A-B-D$ 、又は (b) : $-CO-E-F$ であり、残余が (a) : $-CO-A-B-D$ 、(b) : $-CO-E-F$ 又は水素原子であり、

(A-3) ; A は (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)」、(i i) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。)」、(i v) 「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 前記の置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d 1) アリール部分に、前記の置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)」、(v) 「酸素原子」、(v i) 「カルボニル基」、(v i i a) 「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は 0 又は 2 の整数を表す。)」、(x i) 「前

記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個を組み合わせてなる二価の基であり、

(B-2) : Bは、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-N(CH_3)CONH-$ 、 $-NHCON(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)CON(CH_3)-$ 、 $-N(C_2H_5)CONH-$ 、 $-N(n-C_3H_7)CONH-$ 、 $-N(i-C_3H_7)CONH-$ 、 $-N(n-C_4H_9)CONH-$ 、 $-N(n-C_6H_{13})CONH-$ 、 $-N(n-C_4H_9)CON(CH_3)-$ 、又は下記基であり、

[0112] [化10]



[0113] (D-3) : Dは上記A (A-3) とB (B-2) と同様に構成される二価の基の末端に、(i) C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(ii) C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(iv) 式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。) を有する基、(v) 酸素原子、(vi) カルボニル基、(vii b) 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。) を有する基、及び(xi) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(

(x i i i) 水素原子、(x i v) 「 C_1-C_6 アルキル基」で述べたアルキル基、(x v i i i) 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(x i x) 「式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ を有する基」で述べたアミノ基、(x x) ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び(x x i v) ホスホ基から選ばれる基とを組み合わせる一価の基、

(E-3) ; Eは(i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）」、(i i) 「 C_2-C_{10} アルケニレン基（該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、前記の置換分 α を有していてもよい。）」、(i v) 「 $-NR^3-$ （式中、 R^3 は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。）」、(v) 「酸素原子」、(v i) 「カルボニル基」、(v i i a) 「式 $-S(O)_n-$ （式中、 n は0又は2の整数を表す。）」、(x i) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個を組み合わせる二価の基であり、

Fは(x x i i i) スルホ基である。

[0114] より更に好適には、(T-4) :

(X-2) : Xはカルボニル基であり、

(R-3) : R^1 及び R^2 は同一又は異なって、(a) : $-CO-A-B-D$ 、又は(b) : $-CO-E-F$ であり、

(A-4) : Aは(i)「 C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)」、(iv)「 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)」、(v)「酸素原子」、(vi)「カルボニル基」、(vii a)「式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)」、(xi)「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個を組み合わせる二価の基であり、

(B-3) : Bは、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-N(CH_3)CONH-$ 、 $-NHCON(CH_3)-$ 、 $-N(C_2H_5)CONH-$ 、 $-N(n-C_3H_7)CONH-$ 、 $-N(i-C_3H_7)CONH-$ 、であり、

[0115] (D-4) : Dは上記-A(A-4)-B(B-3)-で示した二価の基の末端に、(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(iv)式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール $-C_1-C_6$ アルキル基を示す。)を有する基、(v)酸素原子、(vi)カルボニル基、(vii b)式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。)を有する基、及び(xi)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構

成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x v i i i) 「置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 5 乃至 7 員環ヘテロアリアル基」で述べたヘテロアリアル基、(x i x) 「式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ を有する基」で述べたアミノ基、(x x) ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び (x x i v) ホスホ基、から選ばれる基とを組み合わせる一価の基、
F は (x x i i i) スルホ基である。

[0116] 最も好適には、(T-5) :

(X-2) : X はカルボニル基であり、
(R-4) : R^1 及び R^2 は同一で、(a) : $-CO-A-B-D$ 、又は (b) : $-CO-E-F$ である。
(A-5) : A は (i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）」、(i v) 「 $-NR^3-$ （式中、 R^3 は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 前記の置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d 1) アリール部分に、前記の置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。）」、(v i) 「カルボニル基」、(v i i a) 「式 $-S(O)_n-$ （式中、 n は 0 又は 2 の整数を表す。）」、(x i) 「前記の置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環飽和複素環基」から選ばれる 1 種以上の基の 1 個乃至 6 個を組み合わせる二価の基であり、

[0117] (B-4) : B は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-N(CH_3)CONH-$ 、 $-NHCON(CH_3)-$ 、 $-N(C_2H_5)CONH-$ 、であり、

(D-5) : Dは上記-A (A-5) -B (B-4) -で示した二価の基の末端に、(i) C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）、(iv) 式 $-N(R^{a3})-$ （式中、 R^{a3} は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。）を有する基、(vi) カルボニル基、(vii b) 式 $-S(O)_n-$ （式中、 n は0乃至2の整数を示す。）を有する基、及び(xi) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個から構成される二価の基と、(xiii) 水素原子、(xix) 「式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ を有する基」で述べたアミノ基、(xx) ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）、(xxii) カルボキシ基、(xxiii) スルホ基、及び(xxiv) ホスホ基、から選ばれるの基とを組み合わせる一価の基、

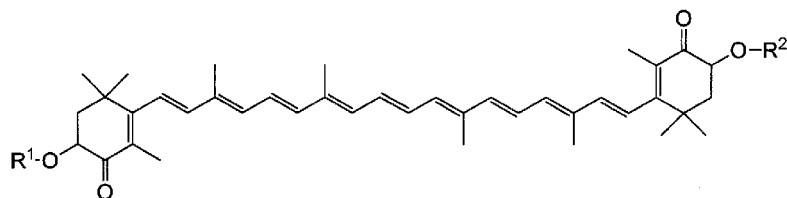
(E-5) : Eは(i) 「 C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）」、(iv) 「 $-NR^3-$ （式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1) アリール部分に、前記の置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。）」、(vi) 「カルボニル基」、(xi) 「前記の置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基」から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個を組み合わせる二価の基であり、

Fは（x x i i i）スルホ基である。

[0118] 好適な具体的化合物を以下の（A）～（C）に示す。

（A）下記式化合物であり、当該 R^1 及び R^2 を表1～表30に示す。

[0119] [化11]



[0120]

[表1]

例示化合物番号	R ¹	R ²
1-1	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-2	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-3	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-4	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-5	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-6	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-7	$-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$
1-8	$-\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-9	$-\text{COCH}(\text{COOH})-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}(\text{COOH})-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-10	$-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-11	$-\text{COCH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-12	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-13	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CONHCCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CONHCCH}_2\text{CH}_3$
1-14	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CHO}$	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CHO}$
1-15	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$

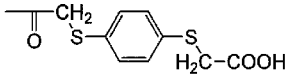
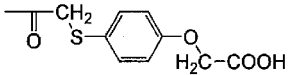
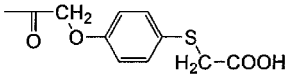
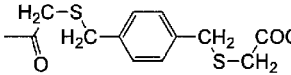
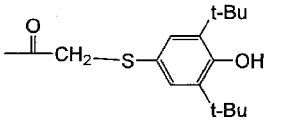
[0121]

[表2]

1-1 6		
1-1 7		
1-1 8		
1-1 9		
1-2 0		
1-2 1	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1-2 2	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1-2 3	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1-2 4	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1-2 5	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1-2 6	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1-2 7	$-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	H
1-2 8	$-\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1-2 9	$-\text{COCH}(\text{COOH})-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1-3 0	$-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1-3 1	$-\text{COCH}_2\text{NHCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1-3 2	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H

[0122]

[表3]

1-3 3	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CONHC}$ H_2CH_3	H
1-3 4	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}$ O	H
1-3 5	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C})$ $\text{OOH})-\text{NH}_2$	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C})$ $\text{OOH})-\text{NH}_2$
1-3 6		H
1-3 7		H
1-3 8		H
1-3 9		H
1-4 0		H
1-4 1	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_3$
1-4 2	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-$ COOH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-4 3	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-$ COOH	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_3$
1-4 4	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ COOH	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}_2\text{t-Bu}^t$
1-4 5	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{C}$ H_2-COOH	$-\text{COCH}_2\text{NH}_2$
1-4 6	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}$ H_2-COOH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-4 7	$-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{S}-\text{CH}$ $(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{Ph}$
1-4 8	$-\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_2-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_2-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$
1-4 9	$-\text{COCH}_2\text{NHCH}_2-\text{S}-\text{C}$ $\text{H}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

[表4]

1-5 0		$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-5 1		$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-5 2		
1-5 3		$-\text{COCH}_2-\text{NH}_2$
1-5 4	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}_2$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}_2$
1-5 5	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}_2$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}_2$
1-5 6	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHCH}_3$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHCH}_3$
1-5 7	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}_2$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}_2$
1-5 8	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
1-5 9	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHCH}_2-\text{c-Hexyl}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHCH}_2-\text{c-Hexyl}$
1-6 0	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHNH}_2$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHNH}_2$
1-6 1	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHOH}$
1-6 2	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{COOBu}^t$
1-6 3	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1-6 4	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$
1-6 5	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$
1-6 6	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOBu}^t$

[0124] [表5]

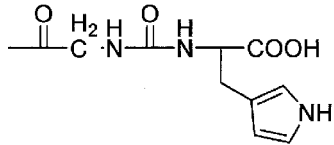
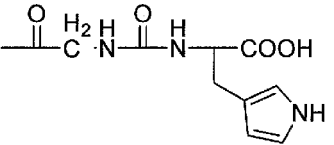
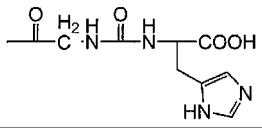
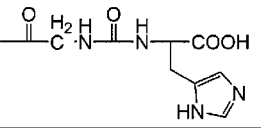
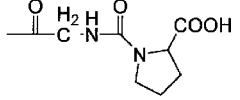
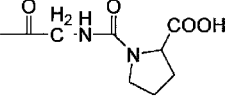
1-6 7	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{i}-\text{Pr})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{i}-\text{Pr})-\text{COOH}$
1-6 8	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{s}-\text{Bu})-\text{COOCH}_2\text{C}$ H_3	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{s}-\text{Bu})-\text{COOCH}_2\text{C}$ H_3
1-6 9	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{s}-\text{Bu})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{s}-\text{Bu})-\text{COOH}$
1-7 0	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{i}-\text{Bu})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{i}-\text{Bu})-\text{COOBu}^t$
1-7 1	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{i}-\text{Bu})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{i}-\text{Bu})-\text{COOH}$
1-7 2	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-$ $\text{COOE}t$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-$ $\text{COOE}t$
1-7 3	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-$ COOBu^t	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-$ COOBu^t
1-7 4	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-$ COOH	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-$ COOH
1-7 5	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOCH}_3$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOCH}_3$
1-7 6	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOH}$
1-7 7	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(4\text{-hydroxyphen}$ $\text{ylmethyl})-\text{COOCH}$ 3	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(4\text{-hydroxyphen}$ $\text{ylmethyl})-\text{COOCH}$ 3
1-7 8	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(4\text{-hydroxyphen}$ $\text{ylmethyl})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(4\text{-hydroxyphen}$ $\text{ylmethyl})-\text{COOH}$
1-7 9	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{CONH}$ 2	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{CONH}$ 2
1-8 0	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOH}$

[0125]

[表6]

1-8 1	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{C}$ OOCH_2CH_3	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{C}$ OOCH_2CH_3
1-8 2	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{C}$ OOH	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{C}$ OOH
1-8 3	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COOBu}^t$
1-8 4	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COOH}$
1-8 5	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CO}$ OBu^t	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CO}$ OBu^t
1-8 6	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CO}$ OH
1-8 7	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$ $\text{O}_2\text{t-Bu})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$ $\text{O}_2\text{t-Bu})-\text{COOBu}^t$
1-8 8	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$ $)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$ $)-\text{COOH}$
1-8 9	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)$ $)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)$ $)-\text{COOH}$
1-9 0	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2]-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2]-\text{COOH}$
1-9 1	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-\text{COO}$ Bu^t	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-\text{COO}$ Bu^t
1-9 2	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{COOH}$
1-9 3	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-\text{COO}$ Bu^t	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-\text{COO}$ Bu^t

[表7]

1-9 4	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CO}$ OH
1-9 5	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOBu}^t$
1-9 6	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOH}$
1-9 7	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{C}$ OOBu^t	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{C}$ OOBu^t
1-9 8	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{C}$ OOH	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{C}$ OOH
1-9 9		
1- 100		
1- 101		
1- 102	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2-\text{COOBu}^t$
1- 103	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1- 104	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$
1- 105	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$
1- 106	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOBu}^t$
1- 107	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOH}$

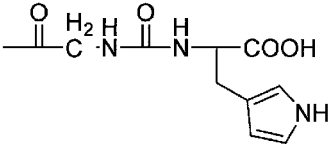
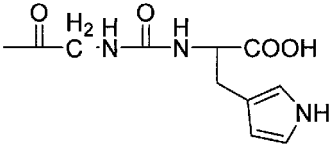
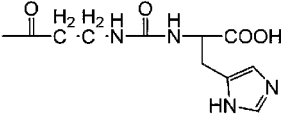
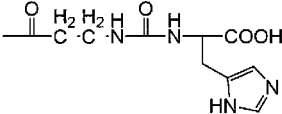
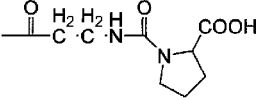
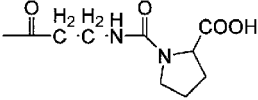
[表8]

1- 108	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{COOB}$ u^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{COOB}$ u^t
1- 109	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{COOH}$
1- 110	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COOB}$ u^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COOB}$ u^t
1- 111	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COOH}$
1- 112	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOE}t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOE}t$
1- 113	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$
1- 114	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOH}$
1- 115	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COO}$ Bu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COO}$ Bu^t
1- 116	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COO}$ H	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COO}$ H
1- 117	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(4\text{-hydroxyp}$ $\text{henylmethyl})-\text{CO}$ OBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(4\text{-hydroxyp}$ $\text{henylmethyl})-\text{CO}$ OBu^t
1- 118	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(4\text{-hydroxyp}$ $\text{henylmethyl})-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(4\text{-hydroxyp}$ $\text{henylmethyl})-\text{CO}$ OH
1- 119	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{C}$ OOBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{C}$ OOBu^t

[表9]

1- 120	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOH}$
1- 121	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOBu}^t$
1- 122	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOH}$
1- 123	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COOBu}^t$
1- 124	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COOH}$
1- 125	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CONH}_2$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CONH}_2$
1- 126	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{COOH}$
1- 127	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2t-\text{Bu})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2t-\text{Bu})-\text{COOBu}^t$
1- 128	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-\text{COOH}$
1- 129	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
1- 130	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{COOH}$
1- 131	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-\text{COOBu}^t$

[0129] [表10]

1- 132	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{COOH}$
1- 133	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-\text{COOBu}^t$
1- 134	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{COOH}$
1- 135	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOBu}^t$
1- 136	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOH}$
1- 137	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{COOBu}^t$
1- 138	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{COOH}$
1- 139		
1- 140		
1- 141		
1- 142	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC(=O)NH}-\text{CH}_2-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC(=O)NH}-\text{CH}_2-\text{COOBu}^t$
1- 143	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC(=O)NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC(=O)NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1- 144	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC(=O)NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC(=O)NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$

[0130] [表11]

1- 145	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COO}$ H	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COO}$ H
1- 146	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CO}$ OBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CO}$ OBu^t
1- 147	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CO}$ OH
1- 148	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{CO}$ OBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{CO}$ OBu^t
1- 149	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{CO}$ OH
1- 150	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CO}$ OBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CO}$ OBu^t
1- 151	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CO}$ OH
1- 152	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_3)-\text{COOE}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_3)-\text{COOE}^t$
1- 153	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$
1- 154	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_3)-\text{COOH}$
1- 155	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}$ OOBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}$ OOBu^t
1- 156	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}$ OOH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}$ OOH

[0131]

[表12]

1- 157	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(4\text{-hydrox}$ $\text{yphenylmethyl})-$ COOBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(4\text{-hydrox}$ $\text{yphenylmethyl})-$ COOBu^t
1- 158	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(4\text{-hydrox}$ $\text{yphenylmethyl})-$ COOH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(4\text{-hydrox}$ $\text{yphenylmethyl})-$ COOH
1- 159	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $-\text{COOBu}^t$
1- 160	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $-\text{COOH}$
1- 161	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $-\text{COOBu}^t$
1- 162	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $-\text{COOH}$
1- 163	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}$ OOBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}$ OOBu^t
1- 164	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}$ OOH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}$ OOH
1- 165	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ $\text{H})-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ $\text{H})-\text{COOBu}^t$
1- 166	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ $\text{H})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ $\text{H})-\text{COOH}$
1- 167	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{t-Bu})-\text{CO}$ OBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{t-Bu})-\text{CO}$ OBu^t

[表13]

1- 168	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{CH}_2\text{NH}_2)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{CH}_2\text{NH}_2)-\text{COOH}$
1- 169	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
1- 170	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{CO}$ OH
1- 171	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOBu}^t$ $)-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOBu}^t$ $)-\text{COOBu}^t$
1- 172	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})$ $-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})$ $-\text{COOH}$
1- 173	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ $\text{Bu}^t)-\text{COOBu}^t$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ $\text{Bu}^t)-\text{COOBu}^t$
1- 174	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ $\text{H})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ $\text{H})-\text{COOH}$
1- 175	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-$ COOBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-$ COOBu^t
1- 176	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-$ COOH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-$ COOH
1- 177	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SBu})-$ COOBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SBu})-$ COOBu^t
1- 178	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hex}$ $\text{yl})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hex}$ $\text{yl})-\text{COOH}$

[0133]

[表14]

1- 179		
1- 180		
1- 181		
1- 182		-COCH ₃
1- 183		-COCH ₂ CH ₂ COOH
1- 184	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1- 185	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH ₂ -COOH
1- 186	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1- 187	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH
1- 188	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH- CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH- CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1- 189	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH- CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH- CH ₂ CH ₂ -COOH
1- 190	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1- 191	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH
1- 192	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC ONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC ONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1- 193	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC ONH-CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC ONH-CH ₂ CH ₂ -COOH

[0134] [表15]

1- 194	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ OBu^t	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ OBu^t
1- 195	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ OH
1- 196	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)-\text{COOH}$
1- 197	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ NHCH_3	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CONHCH}_3$
1- 198	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}_2$	H
1- 199	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}_2$	H
1- 200	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHCH}_3$	H
1- 201	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ ONH_2	H
1- 202	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
1- 203	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHCH}_2-\text{c-Hexyl}$	H
1- 204	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHNH}_2$	H
1- 205	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONHOH}$	H
1- 206	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{COOBu}^t$	H
1- 207	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1- 208	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$	H
1- 209	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	H
1- 210	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOBu}^t$	H

[0135]

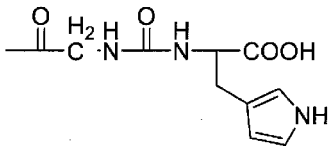
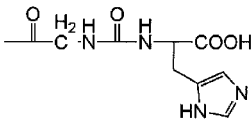
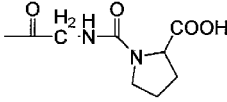
[表16]

1- 211	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{i-Pr})-\text{COOH}$	H
1- 212	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{s-Bu})-\text{COOBu}^t$	H
1- 213	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{s-Bu})-\text{COOH}$	H
1- 214	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{i-Bu})-\text{COOBu}^t$	H
1- 215	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{i-Bu})-\text{COOH}$	H
1- 216	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-$ COOE^t	H
1- 217	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-$ COOBu^t	H
1- 218	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-$ COOH	H
1- 219	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOBu}^t$	H
1- 220	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOH}$	H
1- 221	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(4\text{-hydroxyphenylmethyl})-\text{COOBu}^t$	H
1- 222	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(4\text{-hydroxyphenylmethyl})-\text{COOH}$	H
1- 223	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOBu}^t$	H
1- 224	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOH}$	H
1- 225	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOBu}^t$	H

[表17]

1- 2 2 6	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{C}$ OOH	H
1- 2 2 7	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COOBu}^t$	H
1- 2 2 8	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COOH}$	H
1- 2 2 9	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CO}$ OBu^t	H
1- 2 3 0	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CO}$ OH	H
1- 2 3 1	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$ $\text{O}_2\text{t-Bu})-\text{COOBu}^t$	H
1- 2 3 2	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ $)-\text{COOH}$	H
1- 2 3 3	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2$ $)-\text{COOH}$	H
1- 2 3 4	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{COOH}$	H
1- 2 3 5	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-\text{COO}$ Bu^t	H
1- 2 3 6	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{COOH}$	H
1- 2 3 7	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-\text{COO}$ Bu^t	H
1- 2 3 8	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CO}$ OH	H
1- 2 3 9	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOBu}^t$	H

[表18]

1 - 2 4 0	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOH}$	H
1 - 2 4 1	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{C}$ OOBu^t	H
1 - 2 4 2	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{C}$ OOH	H
1 - 2 4 3		H
1 - 2 4 4		H
1 - 2 4 5		H
1 - 2 4 6	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2-\text{COOBu}^t$	H
1 - 2 4 7	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1 - 2 4 8	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$	H
1 - 2 4 9	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	H
1 - 2 5 0	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOB}$ u^t	H
1 - 2 5 1	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOH}$	H
1 - 2 5 2	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{COOB}$ u^t	H
1 - 2 5 3	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{COOH}$	H

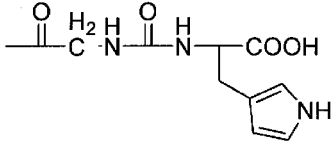
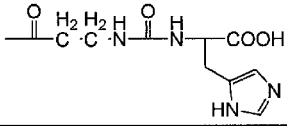
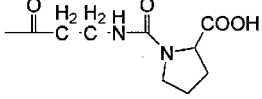
[表19]

1- 254	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COOBu}^t$	H
1- 255	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COOH}$	H
1- 256	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOEt}$	H
1- 257	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$	H
1- 258	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOH}$	H
1- 259	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOBu}^t$	H
1- 260	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOH}$	H
1- 261	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(4\text{-hydroxyphenylmethyl})-\text{COOBu}^t$	H
1- 262	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(4\text{-hydroxyphenylmethyl})-\text{COOH}$	H
1- 263	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOBu}^t$	H
1- 264	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOH}$	H
1- 265	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COOBu}^t$	H

[表20]

1- 266	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $)-\text{COOH}$	H
1- 267	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COO}$ Bu^t	H
1- 268	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{COO}$ H	H
1- 269	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})$ $-\text{COOBu}^t$	H
1- 270	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})$ $-\text{COOH}$	H
1- 271	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{NHCO}_2t-\text{Bu})-\text{COOB}$ u^t	H
1- 272	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{NH}_2)-\text{COOH}$	H
1- 273	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ $(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	H
1- 274	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ $(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{COOH}$	H
1- 275	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOBu}^t)-$ COOBu^t	H
1- 276	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{C}$ OOH	H
1- 277	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOBu}$ $t)-\text{COOBu}^t$	H

[表21]

1- 278	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{COOH}$	H
1- 279	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOBU}^t$	H
1- 280	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{COOH}$	H
1- 281	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{COOBU}^t$	H
1- 282	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{COOH}$	H
1- 283		H
1- 284		H
1- 285		H
1- 286	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC(=O)NH}-\text{CH}_2-\text{COOBU}^t$	H
1- 287	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC(=O)NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H
1- 288	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC(=O)NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOBU}^t$	H
1- 289	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC(=O)NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	H

[0141]

[表22]

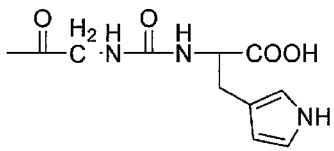
1- 290	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CO}$ OBu^t	H
1- 291	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CO}$ OH	H
1- 292	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{CO}$ OBu^t	H
1- 293	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{CO}$ OH	H
1- 294	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CO}$ OBu^t	H
1- 295	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CO}$ OH	H
1- 296	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_3)-\text{COOEt}$	H
1- 297	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_3)-\text{COOBu}^t$	H
1- 298	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ $\text{CH}_3)-\text{COOH}$	H
1- 299	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}$ OOBu^t	H
1- 300	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}$ OOH	H
1- 301	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(4\text{-hydrox}$ $\text{yphenylmethyl})-\text{C}$ OOBu^t	H

[0142] [表23]

1- 302	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(4\text{-hydrox}$ $\text{yphenylmethyl})-$ COOH	H
1- 303	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $-\text{COOBu}^t$	H
1- 304	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ $-\text{COOH}$	H
1- 305	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}$ $\text{H}_2)-\text{COOBu}^t$	H
1- 306	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}$ $\text{H}_2)-\text{COOH}$	H
1- 307	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}$ OOBu^t	H
1- 308	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}$ OOH	H
1- 309	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ $\text{H})-\text{COOBu}^t$	H
1- 310	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ $\text{H})-\text{COOH}$	H
1- 311	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{t-Bu})-\text{CO}$ OBu^t	H
1- 312	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{CH}_2\text{NH}_2)-\text{COOH}$	H

[0143]

[表24]

1- 3 1 3	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	H
1- 3 1 4	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{CO}$ OH	H
1- 3 1 5	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOBu}^t$ $)-\text{COOBu}^t$	H
1- 3 1 6	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})$ $-\text{COOH}$	H
1- 3 1 7	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ $\text{Bu}^t)-\text{COOBu}^t$	H
1- 3 1 8	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ $\text{H})-\text{COOH}$	H
1- 3 1 9	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-$ COOBu^t	H
1- 3 2 0	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-$ COOH	H
1- 3 2 1	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hex}$ $\text{yl})-\text{COOBu}^t$	H
1- 3 2 2	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hex}$ $\text{yl})-\text{COOH}$	H
1- 3 2 3		H

[0144]

[表26]

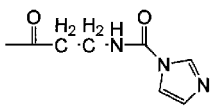
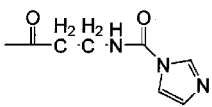
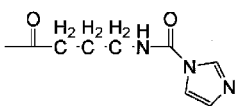
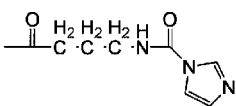
1- 3 3 9	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ OH	H
1- 3 4 0	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1- 3 4 1	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}$ $\text{ONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_3$
1- 3 4 2	$-\text{COCH}_2-\text{NHCON}(\text{CH}_3)$ $)-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCON}(\text{CH}_3)$ $)-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1- 3 4 3	$-\text{COCH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CON}$ $\text{H}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CON}$ $\text{H}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1- 3 4 4	$-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{NHCO}$ $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{NHCO}$ $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
1- 3 4 5	$-\text{COCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)$ $)-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)$ $)-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{CO}$ OH
1- 3 4 6	$-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{NHCO}$ $\text{NH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COO}$ H	$-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{NHCO}$ $\text{NH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COO}$ H
1- 3 4 7	$-\text{COCH}(\text{4-Aminobu}$ $\text{tyl})-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{4-Aminobu}$ $\text{tyl})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}(\text{4-Aminobu}$ $\text{tyl})-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{4-Aminobu}$ $\text{tyl})-\text{COOH}$
1- 3 4 8	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}$ OOH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}$ OOH
1- 3 4 9	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{P}$ h	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{P}$ h
1- 3 5 0	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{p-N}$ $\text{H}_2\text{Ph})$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{p-N}$ $\text{H}_2\text{Ph})$
1- 3 5 1	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{o-C}$ $\text{OOHP h})$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{o-C}$ $\text{OOHP h})$

[表27]

1- 352	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -NHCOCH ₂ Ph	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -NHCOCH ₂ Ph
1- 353	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₇ -COOEt	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₇ -COOEt
1- 354	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₇ -COOH	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₇ -COOH
1- 355	-COCH ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₆ NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₆ NHCONH-CH ₂ -COOH
1- 356	-CONH-CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ NHCONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(Ph)	-CONH-CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ NHCONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(Ph)
1- 357	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₃ -CONH-(3-Pyridyl)	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₃ -CONH-(3-Pyridyl)
1- 358	-COCH ₂ -NHCONH-C ₆ H ₄ CH ₂ -NHCOCH ₂ COC ₆ H ₄ COOH	-COCH ₂ -NHCONH-C ₆ H ₄ CH ₂ -NHCOCH ₂ COC ₆ H ₄ COOH
1- 359	-COCH ₂ -NHCONH-C ₆ H ₄ CH ₂ -OH	-COCH ₂ -NHCONH-C ₆ H ₄ CH ₂ -OH
1- 360	-COCH ₂ -NHCONH-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -OH	-COCH ₂ -NHCONH-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -OH
1- 361	-CONH-CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOH)NHCONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(Ph)	-CONH-CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOH)NHCONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(Ph)
1- 362		
1- 363		
1- 364		
1- 365		

[0147]

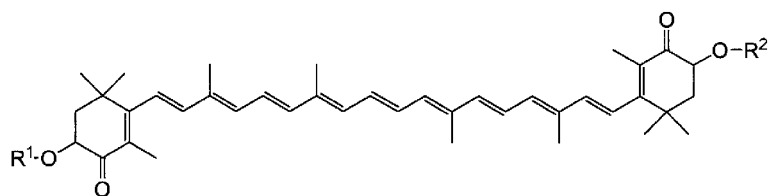
[表28]

1 - 3 6 6		
1 - 3 6 7		
1 - 3 6 8	-COCH(CH ₃)-NHCO Imidazol-1-yl	-COCH(CH ₃)-NHCO Imidazol-1-yl
1 - 3 6 9	-COCH ₂ -NHCOImid azol-1-yl	H
1 - 3 7 0	-COCH ₂ CH ₂ -NHCOI midazol-1-yl	H
1 - 3 7 1	-COCH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ N H ₂)-NHCONH-CH(C H ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-C OOH	-COCH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ N H ₂)-NHCONH-CH(C H ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-C OOH
1 - 3 7 2	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC ONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC ONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH
1 - 3 7 3	-COCH ₂ CH ₂ -NHCON H-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCON H-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH
1 - 3 7 4	-COCH ₂ -NHCONH-C H(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-C OOH	-COCH ₂ -NHCONH-C H(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-C OOH
1 - 3 7 5	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-C OOH	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-C OOH
1 - 3 7 6	-COCH ₂ CH ₂ -NHCON H-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH COCH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCON H-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH COCH ₃)-COOH
1 - 3 7 7	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC ONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ (NHCOCH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC ONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ (NHCOCH ₃)-COOH
1 - 3 7 8	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -CO OH	-COCH ₂ -NHCONH-C H ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -CO OH

[表30]

1 - 390		
1 - 391		
1 - 392		
1 - 393		
1 - 394		
1 - 395		

[0151] [1712]



[0152] [表31]

例示化合物番号	R ¹	R ²
2-1	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-2	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-3	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-4	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-5	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-6	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-7	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-8	$-\text{COCH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-9	$-\text{COC}\equiv\text{C}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COC}\equiv\text{C}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-10	$-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-11	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-12	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-13	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-14	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}$

[0153]

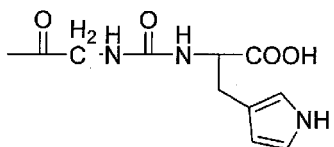
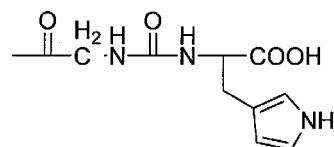
[表32]

2-15	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$
2-16	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-17	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-18	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-19	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-20	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-21	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-22	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-23	$-\text{COCH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-24	$-\text{COC}\equiv\text{C}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-25	$-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-26	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-27	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-28	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-29	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}$	H

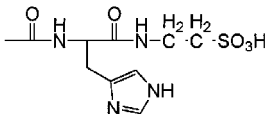
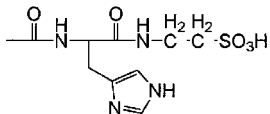
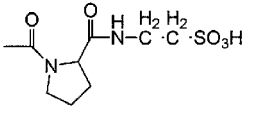
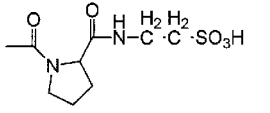
[表33]

2-30	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-31	$-\text{CON}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-32	$-\text{COCH}_2\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$
2-33	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$
2-34	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$
2-35	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-36	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-37	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-38	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-39	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-40	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-41	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{4-hydroxyphenylmethyl})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{4-hydroxyphenylmethyl})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-42	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$

[表34]

2-43	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-44	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-45	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-46	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-47	$-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-48	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-49	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-50	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-51	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-52	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-53		

[表35]

2-54		
2-55		
2-56	$-\text{COCH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-57	$-\text{COCH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-58	$-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}(\text{CH}_3)-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-59	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-60	$-\text{COCH}(\text{s-Bu})-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}(\text{s-Bu})-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-61	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-62	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SCH}_3)-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SCH}_3)-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-63	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SC}_2\text{H}_5)-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SC}_2\text{H}_5)-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-64	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-65	$-\text{COCH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-66	$-\text{COCH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-67	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H

[表36]

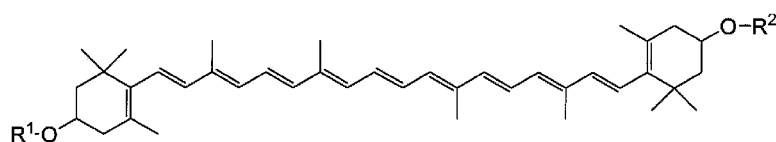
2-68	$-\text{COCH}(\text{s-Bu})-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3$ H	H
2-69	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}$ $_3\text{H}$	H
2-70	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}$ $-\text{CH}_3)-\text{NHCONH}-\text{CH}$ $_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-71	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}$ $-\text{C}_2\text{H}_5)-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-72	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}$ $_3\text{H}$	H
2-73	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ $-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ $-\text{SO}_3\text{H}$
2-74	$-\text{COCH}(\text{s-Bu})-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ SO_3H	$-\text{COCH}(\text{s-Bu})-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ SO_3H
2-75	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ $-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ $-\text{SO}_3\text{H}$
2-76	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}$ $-\text{CH}_3)-\text{NHCONH}-\text{CH}$ $_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}$ $-\text{CH}_3)-\text{NHCONH}-\text{CH}$ $_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-77	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}$ $-\text{CH}_3)-\text{NHCONH}-\text{CH}$ $_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}$ $-\text{CH}_3)-\text{NHCONH}-\text{CH}$ $_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
2-78	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ $-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ $-\text{SO}_3\text{H}$
2-79	$-\text{COCH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$ $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-80	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H

[表37]

2-81	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ $-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-82	$-\text{COCH}(\text{s-Bu})-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ SO_3H	H
2-83	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ $-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-84	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}$ $-\text{CH}_3)-\text{NHCONH}-\text{CH}$ $_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-85	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}$ $-\text{C}_2\text{H}_5)-\text{NHCONH}-\text{C}$ $\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H
2-86	$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{N}$ $\text{HCONH}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ $-\text{SO}_3\text{H}$	H

[0159] (C) 下記式化合物であり、当該 R^1 及び R^2 を表38～表42に示す。

[0160] [化13]



[0161]

[表38]

例示化合物番号	R ¹	R ²
3-1	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
3-2	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{COOH}$
3-3	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$
3-4	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}_2$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}_2$
3-5	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}_2$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}_2$
3-6	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}_2$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}_2$
3-7	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
3-8	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$
3-9	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COOH}$
3-10	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{COOH}$
3-11	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COOH}$
3-12	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOEt}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOEt}$
3-13	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOH}$
3-14	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOH}$
3-15	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
3-16	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$

[表39]

3-17	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COO}$ H	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{COO}$ H
3-18	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{COO}$ H	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{COO}$ H
3-19	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COO}$ H	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{COO}$ H
3-20	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}$ $\text{H}_3)-\text{COOE t}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}$ $\text{H}_3)-\text{COOE t}$
3-21	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}$ $\text{H}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}$ $\text{H}_3)-\text{COOH}$
3-22	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COO}$ H	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCON}$ $\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COO}$ H
3-23	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
3-24	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}$ OH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}$ OH
3-25	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-$ COOH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-$ COOH
3-26	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-$ COOH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-$ COOH
3-27	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-$ COOH	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-$ COOH
3-28	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-$ $\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOE t}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-$ $\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOE t}$

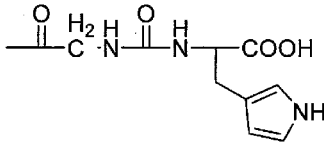
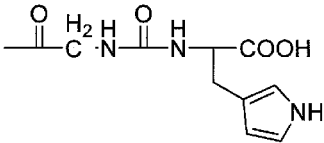
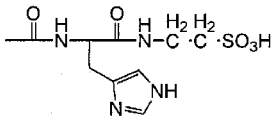
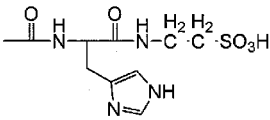
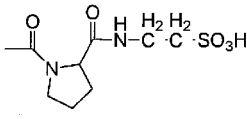
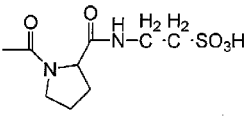
[表40]

3-29	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{COOH}$
3-30	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOH}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{COOH}$
3-31	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-32	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-33	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$ $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-34	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-35	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$ $\text{H}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ $\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$ $\text{H}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$ $\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-36	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{NH}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{NH}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-37	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}$ $\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}$ $\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-38	$-\text{COCH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-39	$-\text{COC}\equiv\text{C}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}$ $\text{H}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COC}\equiv\text{C}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}$ $\text{H}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-40	$-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-41	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-$ $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-$ $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-42	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-$ $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-$ $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-43	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ $\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$

[表41]

3-44	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}$
3-45	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{NHCONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$
3-46	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-47	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Pr})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-48	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{s-Bu})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-49	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{i-Bu})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-50	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-51	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-52	$-\text{CONH}-\text{CH}(4\text{-hydroxyphenylmethyl})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(4\text{-hydroxyphenylmethyl})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-53	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-54	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-55	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$

[表42]

3-56	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-57	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-58	$-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-59	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2)-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-60	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-61	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-62	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-63	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-Hexyl})-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
3-64		
3-65		
3-66		
3-67	$-\text{COCH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$

[0166] 上記表1～表42中、「Me」は、メチル基を示し、「Et」は、エチル

基を示し、「i-Pr」は、イソプロピル基を示し、「i-Bu」は、イソブチル基を示し、「s-Bu」は、セカンダリーブチル基を示し、「t-Bu」及び「Bu^t」は、ターシャリーブチル基を示し、「Ph」は、フェニル基を示す。

[0167] 上記表1～表42において、好適には、例示化合物番号1-1、1-2、1-3、1-35、1-48、1-51、1-54、1-57、1-62、1-63、1-65、1-67、1-74、1-76、1-80、1-82、1-84、1-86、1-88、1-89、1-90、1-100、1-101、1-102、1-103、1-129、1-130、1-132、1-134、1-140、1-142、1-143、1-145、1-147、1-149、1-151、1-152、1-153、1-154、1-160、1-162、1-164、1-166、1-169、1-170、1-172、1-174、1-185、1-187、1-189、1-191、1-193、1-195、1-196、1-201、1-206、1-233、1-365、1-366、1-367、1-372、1-373、1-375、1-378、1-379、1-380、1-384、1-385、1-386、1-387、1-388、1-390、1-392、1-394、2-1、2-10、2-11、2-12、2-13、2-58、2-62、又は3-40の化合物であり、

[0168] 更に好適には、例示化合物番号1-1、1-2、1-3、1-54、1-57、1-62、1-63、1-65、1-67、1-74、1-76、1-80、1-82、1-84、1-86、1-88、1-89、1-90、1-100、1-101、1-102、1-103、1-129、1-130、1-132、1-134、1-142、1-143、1-145、1-154、1-160、1-162、1-166、1-169、1-170、1-172、1-174、1-185、1-187、1-189、1-191、1-193、1-195、1-196、1-206、1-365、1-366、1-367、1-372、1-373、1-375、1-378、

1-384、1-385、1-388、1-390、1-392、1-394、2-1、2-10、2-11、2-12、2-13、2-58、又は2-62の化合物である。

[0169] 更により好適には、例示化合物番号1-1の化合物：4-{18-[4-カルボキシメチルチオアセトキシ-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル]-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチルチオ酢酸、

例示化合物番号1-2の化合物：(4-{18-[4-カルボキシメチルスルフィニルアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル]-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチルスルフィニル) 酢酸、

例示化合物番号1-102の化合物：3-[2-(4-(18-{4-[3-(3-t-ブトキシカルボニルメチルウレイド) プロピオニルオキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル) エチル] ウレイド酢酸 t-ブチルエステル、

例示化合物番号1-103の化合物：3-{2-[4-(18-{4-[3-(3-カルボキシメチルウレイド) プロピオニルオキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル] エチル} ウレイド酢酸、

例示化合物番号 2-1 の化合物：2-[3-(4-[18-[4-{3-(2-スルホエチルアミノカルボニル)プロピオニルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル]-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル)プロピオニルアミノ]エタンスルホン酸、

例示化合物番号 2-10 の化合物：2-(3, 5, 5-トリメチル-2-オキソ-4-{3, 7, 12, 16-テトラメチル-18-[2, 6, 6-トリメチル-3-オキソ-4-(2-スルホエチルカルバモイルオキシ)シクロヘキサ-1-エニル]オクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}シクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルアミノ)エタンスルホン酸、

例示化合物番号 1-62 の化合物：3-[4-(18-{4-[3-t-ブトキシカルボニルメチルウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル]ウレイド酢酸 t-ブチル エステル、

例示化合物番号 1-63 の化合物：3-[4-(18-{4-(3-カルボキシメチルウレイドアセトキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル]ウレイド酢酸、

[0170] 例示化合物番号 1-365 の化合物：イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ酢酸 4-[18-(4-{イミダゾール-1-イルカルボニルアミノアセトキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7,

9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル、

例示化合物番号 1-366 の化合物：3-（イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ）プロピオン酸 4- [18-（4- {3-（イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ）プロピオニルオキシ} - 2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル） - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル、

例示化合物番号 1-367 の化合物：4-（イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ）酪酸 4- [18-（4- {4-（イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ）ブチリルオキシ} - 2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル） - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル、

例示化合物番号 2-11 の化合物：2- [3- {4-（18- [4-（3- [2-スルホエチル] ウレイドアセトキシ） - 2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル] - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル） - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド] エタンスルホン酸、

例示化合物番号 2-12 の化合物：2- [3-（2- {4- [18-（4- {3- [3-（2-スルホエチル） ウレイド] プロピオニルオキシ} - 2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル） - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル） ウレイド] エタンスルホン酸、

例示化合物番号 2-13 の化合物：2- [3-（3- {4- [18-（4-

{4-[3-(2-スルホエチル)ウレイド]ブチリルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}プロピル)ウレイド]エタンスルホン酸、

[0171] 例示化合物番号2-58の化合物：2-[3-(1-{4-(18-{4-[2-(3-(2-スルホエチル)ウレイド)プロピオニルオキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}エチル)ウレイド]エタンスルホン酸、
例示化合物番号2-62の化合物：2-[3-(1-{4-(18-{4-[2-(3-(2-スルホエチル)ウレイド)-4-メチルチオブチリルオキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}-3-メチルチオプロピル)ウレイド]エタンスルホン酸、

例示化合物番号1-185の化合物：3-{3-[4-(18-{4-[3-(2-カルボキシエチル)ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル]ウレイド}プロピオン酸、

例示化合物番号1-187の化合物：4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-カルボキシプロピル)ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナ

エニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル
オキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸、

例示化合物番号 1-193 の化合物: 3-[3-(3-{4-[18-(4-
- {4-[3-(2-カルボキシエチル) ウレイド] ブチリルオキシ} - 2
, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) - 3, 7,
12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13,
15, 17-ノナエニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘ
キサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル) ウレイド] プロピオン酸、

[0172] 例示化合物番号 1-195 の化合物: 4-[3-(3-{4-[18-(4-
- {4-[3-(3-カルボキシプロピル) ウレイド] ブチリルオキシ} -
2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) - 3, 7
, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13
, 15, 17-ノナエニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロ
ヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル) ウレイド] 酪酸、

例示化合物番号 1-65 の化合物: 2-{3-[4-(18-{4-[3-
(1-カルボキシエチル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6-トリメチル
- 3-オキソシクロヘキサ-1-エニル} - 3, 7, 12, 16-テトラメ
チルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニ
ル) - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキ
シカルボニルメチル] ウレイド} プロピオン酸、

例示化合物番号 1-76 の化合物: 3-フェニル-2-{3-[4-(18-
- {4-[3-(2-フェニル-1-カルボキシエチル) ウレイドアセトキ
シ] - 2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル} -
3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11
, 13, 15, 17-ノナエニル) - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキシ
シクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} プロピオン
酸、

例示化合物番号 1-74 の化合物: 4-メチルチオ-2-{3-[4-(1

8 - {4 - [3 - (3 - メチルチオ - 1 - カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル} - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 - ノナエニル) - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキシシクロヘキサ - 3 - エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} 酪酸、

例示化合物番号 1 - 88 の化合物: 6 - アミノ - 2 - {3 - [4 - (18 - {4 - [3 - (5 - アミノ - 1 - カルボキシペンチル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル} - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 - ノナエニル) - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキシシクロヘキサ - 3 - エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} ヘキサン酸、

例示化合物番号 1 - 89 の化合物: 2 - アミノ - 6 - {3 - [4 - (18 - {4 - [3 - (5 - アミノ - 5 - カルボキシペンチル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル} - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 - ノナエニル) - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキシシクロヘキサ - 3 - エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} ヘキサン酸、

例示化合物番号 1 - 375 の化合物: 2 - アミノ - 5 - {3 - [4 - (18 - {4 - [3 - (4 - アミノ - 4 - カルボキシブチル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル} - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 - ノナエニル) - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキシシクロヘキサ - 3 - エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} ペンタン酸、

[0173] 例示化合物番号 1 - 90 の化合物: 5 - グアニジル - 2 - {3 - [4 - (18 - {4 - [3 - (1 - カルボキシ - 4 - グアニジルブチル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル} - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9,

11, 13, 15, 17-ノナエニル) - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} ペンタン酸、

例示化合物番号1-189の化合物: 3-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-カルボキシエチル) ウレイド] プロピオニルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル) ウレイド] プロピオン酸、

例示化合物番号1-191の化合物: 4-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(3-カルボキシプロピル) ウレイド] プロピオニルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル) ウレイド] 酪酸、

例示化合物番号1-143の化合物: 3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-カルボキシメチルウレイド] ブチリルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル) ウレイド酢酸、

例示化合物番号1-134の化合物: 4-カルボキシ-4-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[1, 3-ジカルボキシプロピル] ウレイド) プロピオニルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル

＞ウレイド) 酪酸、

例示化合物番号 1-132 の化合物：3-カルボキシ-3-(3-＜2-{4-[18-(4-{3-(3-[1,2-ジカルボキシエチル] ウレイド) プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル＞ウレイド) プロピオン酸、

[0174] 例示化合物番号 1-129 の化合物：2-アミノ-6-(3-＜2-{4-[18-(4-{3-(3-[5-アミノ-5-カルボキシペンチル] ウレイド) プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル＞ウレイド) ヘキサン酸、

例示化合物番号 1-174 の化合物：4-カルボキシ-4-(3-＜3-{4-[18-(4-{4-(3-[1,3-ジカルボキシプロピル] ウレイド) ブチリルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル＞ウレイド) 酪酸、

例示化合物番号 1-172 の化合物：3-カルボキシ-3-(3-＜3-{4-[18-(4-{4-(3-[1,2-ジカルボキシエチル] ウレイド) ブチリルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル＞ウ

レイド) プロピオン酸、

例示化合物番号 1-169 の化合物: 2-アミノ-6-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[5-アミノ-5-カルボキシペンチル] ウレイド) ブチリルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル>ウレイド) ヘキサン酸、

例示化合物番号 1-373 の化合物: 2-アミノ-5-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[4-アミノ-4-カルボキシブチル] ウレイド) プロピオニルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル>ウレイド) ペンタン酸、

例示化合物番号 1-372 の化合物: 2-アミノ-5-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[4-アミノ-4-カルボキシブチル] ウレイド) ブチリルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル>ウレイド) ペンタン酸、

[0175] 例示化合物番号 1-187 の化合物の 2Na 塩: 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸 2ナトリウム塩、

例示化合物番号 1-187 の化合物の 2 リジン塩：4-（3- {4- [18-（4- [3-（3-カルボキシプロピル）ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル）-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド）酪酸 2 リジン塩、

例示化合物番号 1-378 の化合物：3-イソブチル-4-（3- {4- [18-（4- [3-（2-イソブチル-3-カルボキシプロピル）ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル）-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド）酪酸、

例示化合物番号 1-385 の化合物：1-（3- {4- [18-（4- [3-（1-カルボキシメチルシクロヘキシルメチル）ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル）-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイドメチル）シクロヘキシル酢酸、

例示化合物番号 2-12 の化合物の 2 Na 塩：2- [3-（2- {4- [18-（4- {3- [3-（2-スルホエチル）ウレイド] プロピオニルオキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル）-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル）ウレイド] エタンスルホン酸 2 ナトリウム塩、

例示化合物番号 2-12 の化合物の 2 リジン塩：2- [3-（2- {4- [

18- (4- {3- [3- (2-スルホエチル) ウレイド] プロピオニルオキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル) ウレイド] エタン
スルホン酸 2リジン塩、

[0176] 例示化合物番号1-384の化合物：3-イソブチル-4- [3- {2-イソブチル-3- [4- (18- [4- {3-イソブチル-4- [3- (2-イソブチル-3-カルボキシプロピル) ウレイド] ブチリルオキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル] -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル] プロピル} ウレイド] 酪酸、

例示化合物番号1-388の化合物：1- (3- [1- {4- (18- [4- {1- (3- [1-カルボキシメチルシクロヘキシルメチル] ウレイドメチル) シクロヘキシルアセトキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル] -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} シクロヘキシルメチル] ウレイドメチル) シクロヘキシル酢酸、

例示化合物番号1-390の化合物：6- (3- {4- (18- [4- {3- (6-カルボキシメチル-3-エチルビシクロ[3, 2, 0]ヘプタ-3-エン-6-イルメチル) ウレイドメチルアセトキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル] -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイドメチル) -3-エチルビシクロ[3, 2, 0]ヘプタ-3-エン-6-イル酢酸、

例示化合物番号 1-392 の化合物：6-（3-〔3-〔4-（18-〔4-〔4-〔3-（6-カルボキシメチル-3-エチルビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプター-3-エン-6-イルメチル）ウレイド〕ブチリルオキシ〕-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル〕-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル〕-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル〕プロピル〕ウレイドメチル〕-3-エチルビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプター-3-エン-6-イル酢酸、

例示化合物番号 1-394 の化合物：6-（3-〔6-〔4-（18-〔4-〔6-〔3-（6-カルボキシメチル-3-エチルビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプター-3-エン-6-イルメチル）ウレイドメチル〕-3-エチルビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプター-3-エン-6-イルアセトキシ〕-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル〕-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル〕-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル〕-3-エチルビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプター-3-エン-6-イルメチル〕ウレイドメチル〕-3-エチルビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプター-3-エン-6-イル酢酸である。

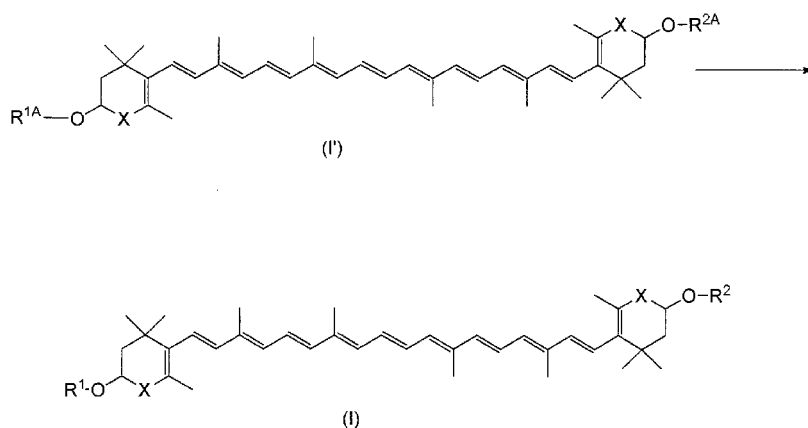
[0177] 最も好適には、例示化合物番号 1-63、1-74、1-89、1-90、1-103、1-129、1-132、1-134、1-143、1-169、1-172、1-174、1-185、1-187、1-189、1-191、1-193、1-195、1-372、1-373、1-375、1-378、1-385、2-1、2-10、2-11、2-12、2-13、2-58、又は 2-62 の化合物である。

[0178] 本発明の一般式 (I) を有する化合物は、以下に示す＜A法＞～＜G法＞のいずれかの方法に従って製造することができる。

＜A法＞

[0179]

[化14]



[0180] [上記式中 R^1 及び R^2 は前述したものと同意義を示し、 R^{1A} 及び R^{2A} は R^1 及び R^2 に含まれる基A、D、E及びG中のヒドロキシ基、1級アミノ基、2級アミノ基或いはカルボキシル基が保護されたものを示す。]

[0181] A法は、一般式(I)を有する化合物を製造する方法であり、一般式(I')

を有する化合物の保護基を除去することにより達成される。

この保護基を除去する方法は、有機化学において、公知の方法、すなわち、不活性溶媒中、(a)化合物(I')を酸と反応させる方法又は(b)化合物(I')を塩基と反応させる方法により行われる。

カルボキシル基の保護基がトリフェニルメチル基又は C_1-C_6 アルキル基である場合、(a)化合物(I')を酸と反応させる方法を用いて、保護基を除去することができる。

[0182] 使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類；トリフルオロ酢酸、酢酸

、プロピオン酸のような有機酸類；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、アミド類、水、又はこれらの溶媒の混合溶媒であり、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、エーテル類、水又はこれらの溶媒の混合溶媒であり、最も好適には、ハロゲン化炭化水素類、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、又は水とこれらの有機溶媒の混合溶媒（保護基が C_1-C_6 アルキル基である場合）である。

[0183] 使用される酸は、通常の反応において、酸として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；又は酸性イオン交換樹脂であり得、好適には、無機酸又は有機酸であり、最も好適には、塩酸、酢酸、又はトリフルオロ酢酸である。

[0184] 反応温度は、原料化合物、酸、溶媒等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 150°C であり、好適には、 10°C 乃至 100°C である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至10日間であり、好適には、2時間乃至5日間である。

[0185] 保護基が C_1-C_6 アルキル基である場合、(b)化合物(1')を塩基と反応させる方法を用いて、保護基を除去することができる。

使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、上記の「(a)の反応」に使用されるものであり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、アミド類、水、又はこれらの溶媒の混合溶媒であり、更に好適には、水、アルコール類、エーテル類、又は水との混合溶媒であり、最も好適には、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、又は水とこれらの有機溶媒との混合溶媒である。

[0186] 使用される塩基は、通常の反応において、塩基として使用され、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；アンモニア水、濃アンモニア・メタノールのようなアンモニア類；又はエチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、*n*-ブチルアミン、ジブチルアミン、トリブチルアミン、*N*，*N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-（*N*，*N*-ジメチルアミノ）ピリジン、*N*，*N*-ジメチルアニリン、*N*，*N*-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（*DABCO*）、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（*DBU*）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属炭酸塩類、又は有機アミン類であり、最も好適には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、プロピルアミン、又はブチルアミンである。

[0187] 反応温度及び反応時間は、上記の「（a）の反応」に適用されるものと同様のものである。

1級及び2級アミノ基の保護基が *t*-ブトキシカルボニル基である場合、化合物（1'）を酸と反応させる方法を用いて、保護基を除去することができる。

使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、塩化メチレン、1，2-ジクロロエタン、四塩化炭素のような

ハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類；トリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類；水；又はこれらの溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、アミド類、水、又はこれらの溶媒の混合溶媒であり、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、又はエーテル類であり、最も好適には、ハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はこれらの有機溶媒の混合溶媒である。

[0188] 使用される酸は、通常の反応において、酸として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；又は酸性イオン交換樹脂であり得、好適には、無機酸又は有機酸であり、最も好適には、塩酸、酢酸、又はトリフルオロ酢酸である。

[0189] 反応温度は、原料化合物、酸、溶媒等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 150°C であり、好適には、 0°C 乃至 80°C である。

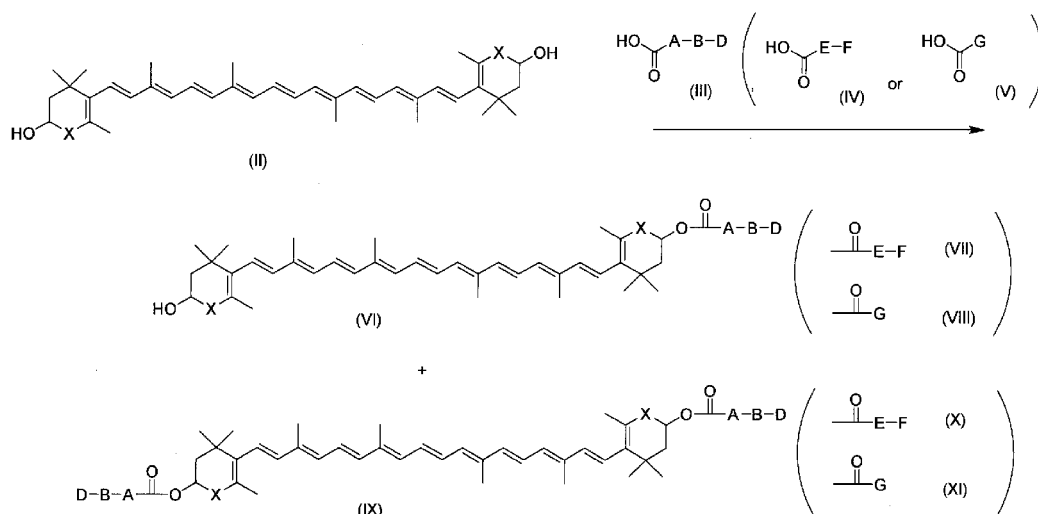
反応時間は、原料化合物、酸、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至3日間であり、好適には、1時間乃至2日間である。

ヒドロキシ基の保護基が $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルアシル基である場合、前記カルボキシ基の脱保護反応を適用することにより、保護基を除去できる。

<B法>

[0190]

[化15]



[0191] [上記式中、X、A、B、D、E、F及びGは、前述したものと同意義を示し、但し、A、D、E及びG中のヒドロキシ基及びアミノ基は、保護されており、カルボキシル基は保護されていても、いなくてもよい。]

[0192] B法は、一般式(VI)乃至一般式(VIII)或いは／及び一般式(IX)乃至一般式(XI)を有する化合物を製造する方法であり、一般式(II)を有する化合物と一般式(III)乃至一般式(V)を有する化合物を脱水縮合することにより達成される。

[0193] (a) 酸ハライド法

酸ハライド法は、不活性溶媒中、一般式(III)乃至一般式(V)を有する化合物を、ハロゲン化剤（例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、シュウ酸クロリド、シュウ酸ジクロリド、オキシ塩化リン、三塩化リン、又は五塩化リンであり得、好適には、シュウ酸ジクロリドである。）と反応させ、得られた酸ハライド類又はその酸付加塩と化合物(II)を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下（好適には、存在下）、反応させることにより行われる。

[0194] 使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水

素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）のような有機アミン類であり、好適には、有機アミン類であり、最も好適には、トリエチルアミン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン又はN，N-ジイソプロピルエチルアミンである。

[0195] 使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランであり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、又はアミド類であり、最も好適には、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、又はジメチルホルムアミドである。

[0196] 反応温度は、原料化合物、ハロゲン化剤等により異なるが、ハロゲン化剤と一般式（I I I）乃至一般式（V）を有する化合物の反応及び酸ハライド類と化合物（I I）の反応とも、通常、-20℃乃至150℃であり、好適には、ハロゲン化剤と一般式（I I I）乃至一般式（V）を有する化合物と

の反応では、 -10°C 乃至 100°C であり、酸ハライド類と化合物(11)との反応では、 -20°C 乃至 100°C である。

反応時間は、原料化合物、ハロゲン化剤、反応温度等により異なるが、ハロゲン化剤と一般式(111)乃至一般式(V)を有する化合物の反応及び酸ハライド類と化合物(11)との反応とも、通常、30分間乃至80時間であり、好適には、1時間乃至48時間である。

[0197] (b) 活性エステル法

活性エステル法は、不活性溶媒中、一般式(111)乃至一般式(V)を有する化合物と活性エステル化剤を反応させ、得られた活性エステル類を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)で、化合物(11)と反応させることによって行われる。また、一般式(111)乃至(V)を有する化合物と一般式(11)を有する化合物の存在下に活性エステル化剤及び塩基を加えることによっても行われる。

[0198] 使用される活性エステル化剤は、例えば、N-ヒドロキシサクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ化合物；ジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド化合物；N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ビス(トリメチルシリル)カルボジイミドのようなカルボジイミド；1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール；4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニュームクロリド(DMTMM)、ジフェニルリン酸アジド、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム、又はトリフェニルホスフィンであり得、好適には、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニュームクロリド(DMTMM)、ジフェニ

ルリン酸アジド、又は1, 1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾールであり、最も好適には、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(DMTMM)、又は1, 1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾールである。

[0199] 使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランであり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、又はアミド類であり、最も好適には、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、又はジメチルホルムアミドである。

[0200] 使用される塩基は、例えば、上記の「(a) 酸ハライド法」において使用されるものと同様の塩基であり、好適には、有機アミン類であり、最も好適には、トリエチルアミン、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン又は4-(N, N'-ジメチルアミノ)ピリジンである。

反応温度は、原料化合物、塩基、活性エステル化剤等により異なるが、通常、活性エステル化反応では、-70℃乃至150℃であり、好適には、-10℃乃至100℃であり、活性エステル類と化合物(11)との反応では、-20℃乃至100℃であり、好適には、0℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、塩基、活性エステル化剤、反応温度等により異なるが、活性エステル化反応及び活性エステル類と化合物(11)との反応

ともに、通常、30分間乃至10日間であり、好適には、1時間乃至48時間である。

[0201] (c) 混合酸無水物法

混合酸無水物法は、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下（好適には、存在下）、一般式（I I I）乃至一般式（V）を有する化合物と混合酸無水物化剤を反応させ、得られた混合酸無水物類を、不活性溶媒中、化合物（I I）と反応させることにより行われる。

[0202] 使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N, N-ジメチルアミノ）ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン（DBU）のような有機アミン類であり得、好適には、有機アミン類であり、最も好適には、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン又は4-（N, N-ジメチルアミノ）ピリジンである。

[0203] 使用される混合酸無水物化剤は、例えば、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのような炭酸C₁-C₆アルキルハライド；ピバロイルクロリドのようなC₁-C₆アルカノイルハライド；シアノホスホン酸ジエチル、シアノホスホン酸ジフェニルのようなジC₁-C₆アルキル若しくはジC₆-C₁₄アリールシアノリン酸であり、好適には、クロル炭酸イソブチル、ジC₁-C₄アルキルシアノリン酸又はジフェニルシアノリン酸であり、最も好適には、ク

ロール炭酸イソブチル又はシアノホスホン酸ジエチルである。

[0204] 混合酸無水物類を製造する際に使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランであり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類又はアミド類であり、最も好適には、塩化メチレン、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドである。

[0205] 混合酸無水物類の製造における反応温度は、原料化合物、塩基、混合酸無水物化剤等により異なるが、通常、 -50°C 乃至 100°C であり、好適には、 -20°C 乃至 60°C である。

混合酸無水物類の製造における反応時間は、原料化合物、塩基、混合酸無水物化剤、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至1週間であり、好適には、1時間乃至3日間である。

混合酸無水物類と化合物(11)との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下（好適には、存在下）で行われ、使用される塩基及び不活性溶媒は、上記の混合酸無水物類を製造する反応において使用されるものと同様である。

混合酸無水物類と化合物(11)の反応温度は、原料化合物、塩基等により異なるが、通常、 -30°C 乃至 100°C であり、好適には、 0°C 乃至 80°C である。

混合酸無水物類と化合物(11)の反応時間は、原料化合物、塩基、反応

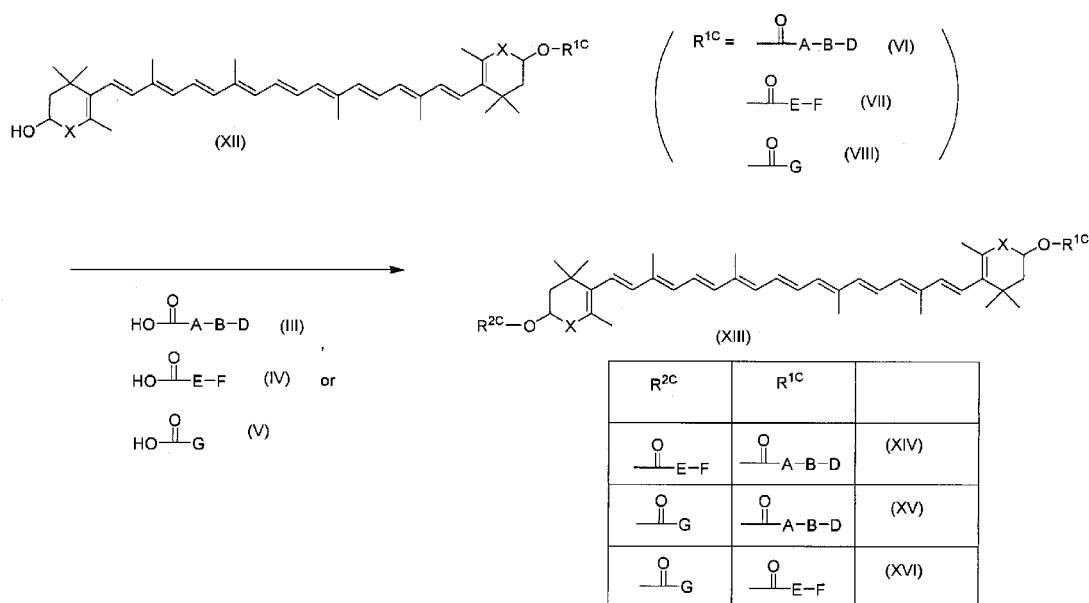
温度等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至16時間である。

[0206] また、本B法反応において、ジC₁–C₆アルキルシアノリン酸又はジC₆–C₁₄アリールシアノリン酸を使用する場合には、塩基の存在下、化合物(ⅠⅠ)と一般式(ⅠⅠⅠ)乃至一般式(V)を有する化合物を直接反応させることもできる。

[0207] B法反応終了後、各反応の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には、適宜濾過により除去した後、水と酢酸エチル或いは塩化メチレンのような、水に混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって、各反応の目的化合物が得られる。また、必要に応じて、常法（例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等）に従って、目的化合物を更に（又は反応混合物を直ちに）精製することもできる。

<C法>

[0208] [化16]



[0209] [上記式中、X、A、B、D、E、F及びGは、前述したものと同意義を

示し、 R^{1C} 及び R^{2C} は異なって、基 $-CO-A-B-D$ 、基 $-CO-E-F$ 、又は基 $-CO-G$ を示す。但し、A、D、E及びG中のヒドロキシ基及びアミノ基は、保護されており、カルボキシル基は保護されていなくてもよい。]

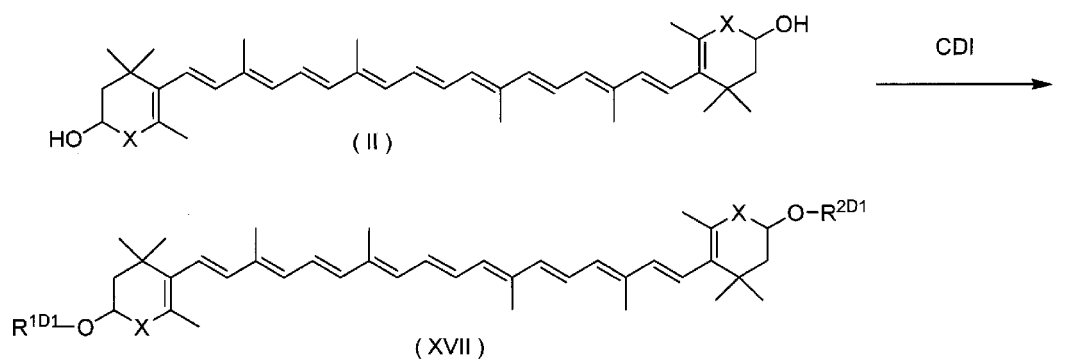
[0210] C法は一般式(XIV)ないし一般式(XVI)を有する化合物(一般式(I)において R^1 及び R^2 が異なる化合物)を製造する方法であり、一般式(XII)を有する化合物と一般式(III)乃至一般式(V)を有する化合物を脱水縮合することにより達成される。但し、一般式(XIII)で示されたように化合物中の R^{1C} 及び R^{2C} は異なる組み合わせである。

[0211] 本反応は、前記B法と同様に行われる。

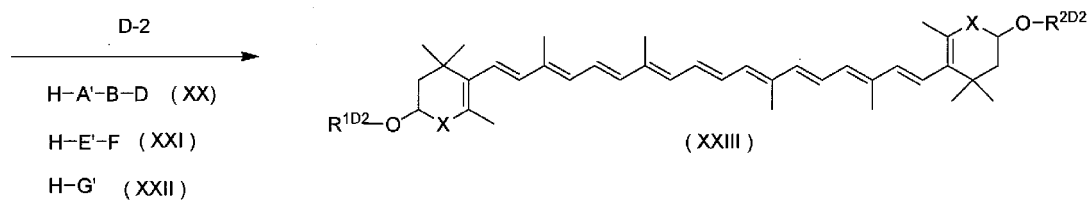
<D法>

[0212]

[化17]



R ^{1D1}	R ^{2D1}	
	H	(XVIII)
		(XIX)



R ^{1D2}	-CO-A'-B-D	-CO-E'-F	-CO-G'	-CO-A'-B-D	-CO-E'-F	-CO-G'
R ^{2D2}	-CO-A'-B-D	-CO-E'-F	-CO-G'	H	H	H
	(XXIV)	(XXV)	((XXVI)	(XXVII)	(XXVIII)	(XXIX)

[0213] [上記式中、X、B、D、及びFは、前述したものと同意義を示し、CDIは1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールを示し、R^{1D1}はイミダゾール-1-イルカルボニル基を示し、R^{2D1}はイミダゾール-1-イルカルボニル基又は水素原子を示し、R^{1D2}は、基-CO-A'-B-D（式中、A'は前記Aの中で、カルボニル基と結合する部分は酸素原子或いは1級乃至2級のアミノ基である。）、基-CO-E'-F（式中、E'は前記Eの中で、カルボニル基と結合する部分は酸素原子或いは1級乃至2級のアミノ基であ

る。)又は基-CO-G' (式中、G'は前記Gの中で、カルボニル基と結合する部分は酸素原子或いは1級乃至2級のアミノ基である。)を示し、R^{2D2}はR^{1D2}と同一／或いは水素原子を示す。但し、A、D、E及びG中のヒドロキシ基及びアミノ基は、保護されており、カルボキシル基は保護されていなくてもよい。]

[0214] D法は、一般式(XXIV)乃至一般式(XXIX)を有する化合物を製造する方法である。

第一工程は、一般式(XV) [(XVI)乃至(XIX)]を有する化合物を製造する工程である。一般式(II)を有する化合物と1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールを反応させることにより達成される。

本反応は上記B法の(b)活性エステル法と同様に行われる。本反応においては塩基の非存在化でもよい。

第二工程は、一般式(XXI) [(XXIV)及び(XXIX)]を有する化合物を製造する工程である。一般式(XV)を有する化合物と一般式(XX)乃至一般式(XXII)を有する化合物を反応させることにより達成される。

本工程において一般式(XX)、(XXI)及び(XXII)を有する化合物がカルボキシル基、ヒドロキシル基或いはスルホ基を有する場合、前もってこれらの化合物を塩基の存在下にクロロトリメチルシランと反応させ、これらの基をシリル化し、シリル化物を単離することなく本工程を施すことができる。

[0215] 本反応は上記B法の(b)活性エステル法と同様に行われる。

使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラ

ン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランであり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、又はアミド類であり、最も好適には、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、又はジメチルホルムアミドである。

[0216] 使用される塩基は、例えば、前記のB法において使用されるものと同様の塩基であり、好適には、有機アミン類であり、最も好適には、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミンである。

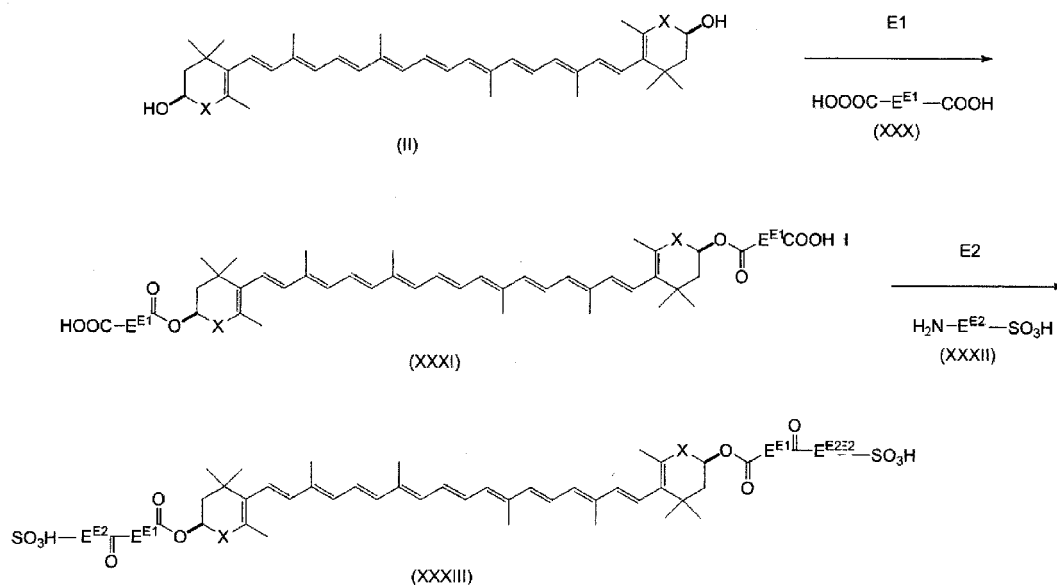
反応温度は、原料化合物、一般式(ⅠⅠ)及び(XVⅠⅠ)を有する化合物等により異なるが、通常、第一工程の反応では-70℃乃至150℃であり、好適には、-10℃乃至100℃であり、第二工程の反応では-20℃乃至100℃であり、好適には、0℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、一般式(ⅠⅠ)及び(XVⅠⅠ)を有する化合物、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至10日間であり、好適には、1時間乃至48時間である。

<E法>

[0217]

[化18]



[0218] [上記式中、Xは前述したものと同意義を示し、 $\text{E}^{\text{E}1}$ 及び $\text{E}^{\text{E}2}$ は一般式 (XXXI) 中の $-\text{CONH}-$ と一緒にあってEを構成する基である。但し、 $\text{E}^{\text{E}1}$ 及び $\text{E}^{\text{E}2}$ 中のヒドロキシ基及びアミノ基は、保護されており、カルボキシル基は保護されていないなくてもよい。]

[0219] E法は一般式 (XXXI) を有する化合物を製造する方法である。

第一工程は、一般式 (XXXI) を有する化合物を製造する工程である。一般式 (II) を有する化合物と一般式 (XXX) を有する化合物を反応させることにより達成される。

本反応は、前記B法と同様に行われる。

[0220] 第二工程は、一般式 (XXXI) を有する化合物を製造する工程である。一般式 (XXXI) を有する化合物と一般式 (XXXI) を有する化合物を反応させることにより達成される。

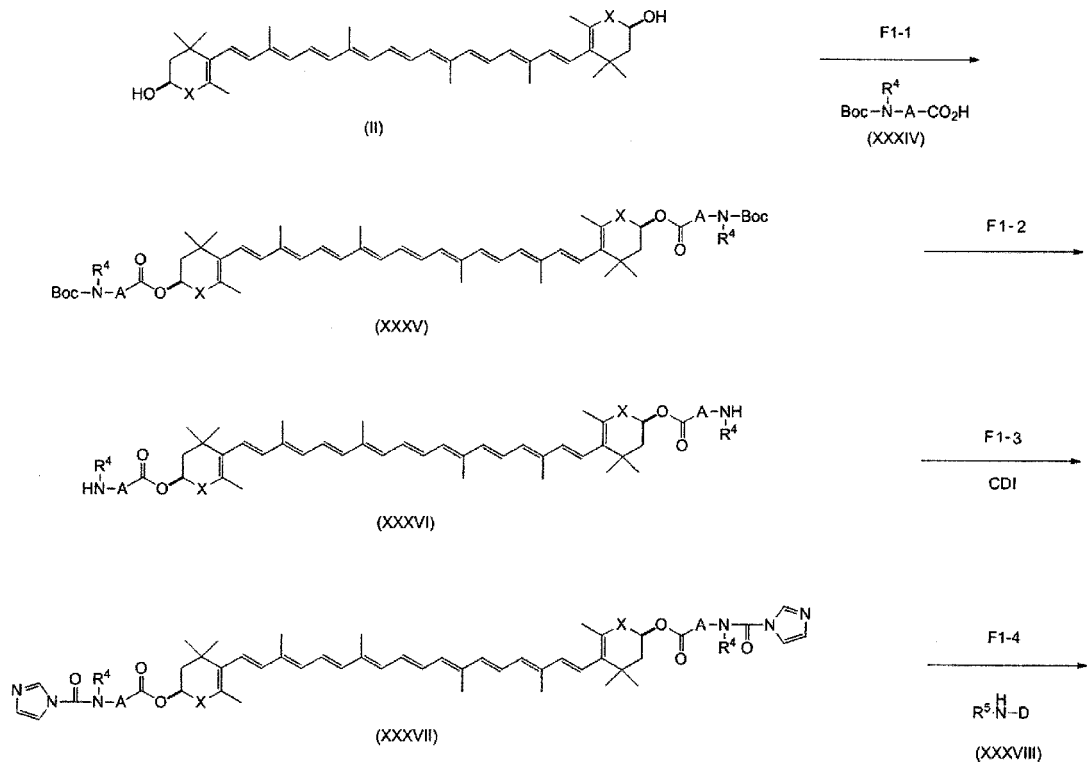
本反応は、前記B法と同様に行われる。本工程において一般式 (XXXI) のスルホ基を塩基の存在下にクロロトリメチルシランと反応させこの基をシリル化し、シリル化物を単離することなく本工程を施すことができる。

[0221] なお、本E法は、A、D、E、或いはG中にアミド基を有する化合物を製造する方法にも適用できる。反応は前記B法と同様の方法で達成される。

< F 法 >

F - 1 法

[0222] [化19]



[0223] [上記式中、X、A、D、R⁴、及びR⁵は前述したものと同意義を示し、CDIは1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールを示し、Bocはt-ブトキシカルボニル基を示す。但し、A及びD中のヒドロキシ基及びアミノ基は、保護されており、カルボキシル基は保護されていなくてもよい。]

[0224] F法(F-1法)は、前記一般式(I)或いは(I')を有する化合物におけるBがウレイド基を有する一般式(XXXIX)を有する化合物を製造する方法である。

第一工程は、一般式(XXXV)を有する化合物を製造する工程である。一般式(II)を有する化合物と一般式(XXXIV)を有する化合物を反応させることにより達成される。

[0225] 本反応は、前記B法と同様に行われる。

第二工程は、一般式(XXXVII)を有する化合物を製造する工程である

。一般式 (XXXV) を有する化合物のアミノ基の保護基である *t*-ブトキシカルボニル基を除去することにより達成される。

本反応は、前記 A 法と同様に行われる。

第三工程は、一般式 (XXXV II) を有する化合物を製造する工程である。一般式 (XXXV I) を有する化合物と 1, 1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾールを反応させることにより達成される。

本反応は、前記 B 法の (b) 活性エステル法と同様に行われる。

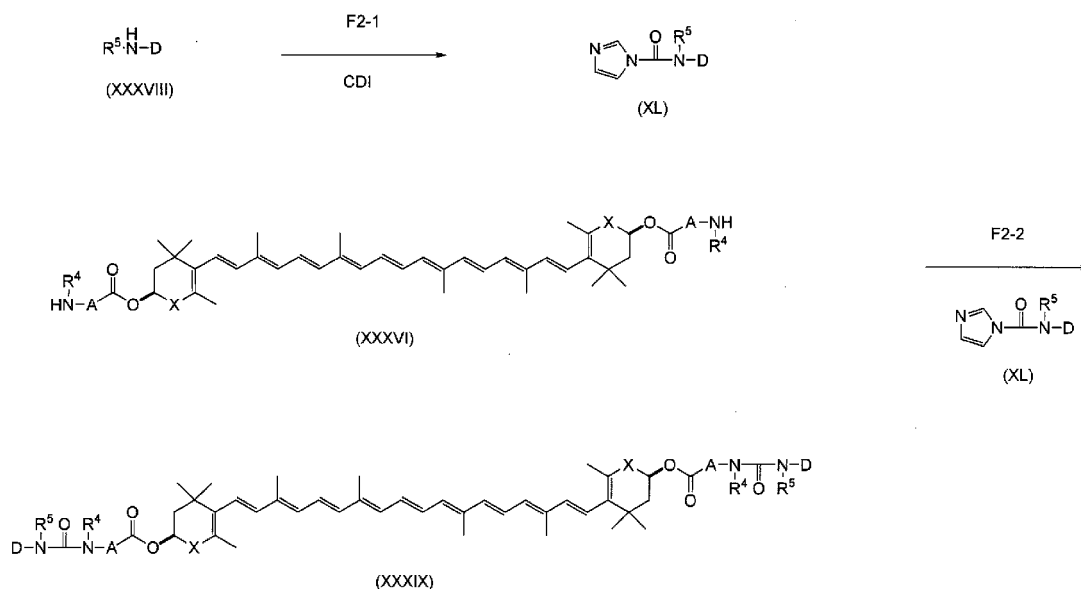
[0226] 第四工程は、一般式 (XXX IX) を有する化合物を製造する工程である。一般式 (XXXV II) を有する化合物と一般式 (XXXV III) を有する化合物を反応させることにより達成される。

本工程において一般式 (XXXV III) を有する化合物がカルボキシ基、ヒドロキシ基或いはスルホ基を有する場合、前もってこれらの化合物を塩基の存在下にクロロトリメチルシランと反応させこれらの基をシリル化し、シリル化物を単離することなく本工程を施すことができる。

本反応は、前記 D 法第二工程と同様に行われる。

F-2 法

[0227] [化20]



[0228] [上記式中、X、A、D、 R^4 、及び R^5 は前述したものと同意義を示し、

C D I は 1, 1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾールを示す。但し、A 及び D 中のヒドロキシ基及びアミノ基は、保護されており、カルボキシル基は保護されていなくてもよい。]

[0229] F 法 (F-2 法) は、前記一般式 (XXXIX) を有する化合物を製造する方法である。

第一工程は、一般式 (XL) を有する化合物を製造する工程である。一般式 (XXXV) を有する化合物と 1, 1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾールを反応させることにより達成される。

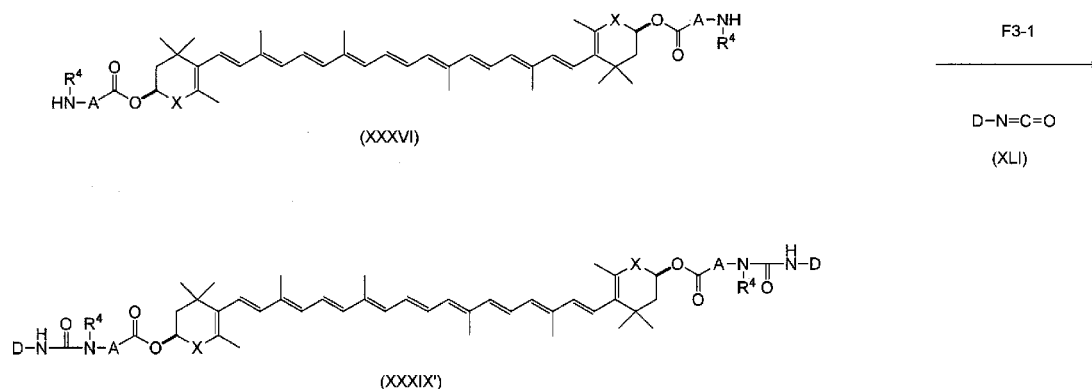
本反応は、前記 B 法の (b) 活性エステル法と同様に行われる。

[0230] 第二工程は、一般式 (XXXIX) を有する化合物を製造する工程である。一般式 (XXXV) を有する化合物と一般式 (XL) を有する化合物を反応させることにより達成される。

本反応は、前記 D 法第二工程と同様に行われる。

F-3 法

[0231] [化21]



[0232] [上記式中、X、A、D、及び R³ は前述したものと同意義を示す。但し、A 及び D 中のヒドロキシ基及びアミノ基は、保護されており、カルボキシル基は保護されていなくてもよい。]

[0233] F 法 (F-3 法) は、前記一般式 (XXXIX') を有する化合物 (R⁵ が水素原子である化合物) を製造する方法である。

反応は、不活性溶媒中、一般式 (XXXV) を有する化合物と、一般式

(XLI) を有する化合物を反応させることによって行われる。

[0234] 使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランであり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、又はアミド類であり、最も好適には、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、又はジメチルホルムアミドである。

[0235] 塩基は必要としないが、反応促進のため使用してもよい。例えば、上記の「(a) 酸ハライド法」において使用されるものと同様の塩基であり、好適には、有機アミン類であり、最も好適には、トリエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミンである。

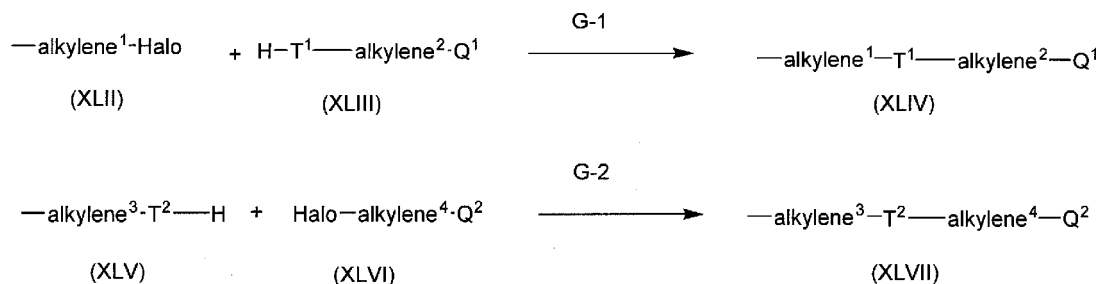
反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基等により異なるが、通常、-70℃乃至150℃であり、好適には、-10℃乃至100℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至3日間であり、好適には、1時間乃至48時間である。

<G法>

[0236]

[化22]



[0237] [上記式中、Haloはハロゲン原子、 T^1-H 及び T^2-H はアルキレン基に結合したアミノ基、ヒドロキシル基、スルフヒドリル基、カルバモイル基等を示し、 Q^1 及び Q^2 はそれぞれ $\text{—alkylene}^1\text{—T}^1\text{—alkylene}^2\text{—Q}^1$ 及び $\text{—alkylene}^3\text{—T}^2\text{—alkylene}^4\text{—Q}^2$ となって、前記の、基 —CO—A—B—D 、基 —CO—E—F 、又は基 —CO—G となるものを示す。但し、 alkylene^1 、 alkylene^2 、 alkylene^3 、 alkylene^4 、 Q^1 、及び Q^2 中のヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基等の活性水素原子を有する基は保護されている。]

[0238] G法は上記、一般式(XLII)を有するハロゲン化アルキル化合物或いは一般式(XLV)を有するハロゲン化アルキル化合物とアミノ基、ヒドロキシル基、スルフヒドリル基、カルバモイル基等活性水素原子を有する一般式(XLIII)或いは一般式(XLV)を有する化合物とを反応させ、前記一般式(I)を有する化合物或いは一般式(I')を有する化合物を製造する方法である。

[0239] G-1工程及びG-2工程は、置換基 $\text{—alkylene}^1\text{—T}^1\text{—alkylene}^2\text{—Q}^1$ 及び $\text{—alkylene}^3\text{—T}^2\text{—alkylene}^4\text{—Q}^2$ を有する化合物(XLIV)及び(XLVII)を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XLII)或いは化合物(XLV)を化合物(XLIII)或いは(XLV)と反応させることにより達成される。

[0240] 使用される塩基は、通常の有機反応において、塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸

カリウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtertブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、アルカリ金属水素化物類、又はアルカリ金属炭酸塩類であり、最も好適には、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸セシウムである。

[0241] 使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又はこれらの溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテ

ル類、又はアミド類であり、最も好適には、塩化メチレン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、又はジメチルアセトアミドである。

[0242] 反応温度は、原料化合物、使用される塩基、溶媒等により異なるが、通常、 -20°C 乃至溶媒の沸点温度であり、好適には、 0°C 乃至 100°C である。

反応時間は、原料化合物、使用される塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至5日間であり、好適には、1時間乃至3日間である。

[0243] 上記製法における、一般式(1)を有する化合物又はその製造中間体等、その構造中に、アミノ基が存在する場合は、適宜、保護基として、トリフェニルメチル基、又はBoc基を結合することができ、さらに、適宜、これら保護された基から、保護基を除去することができる。これらは、有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T.W.Green, (Protective Groups in Organic Synthesis), JohnWiley & Sons; J.F.W.Mcomie, (Protective Groups in Organic Synthesis), Plenum Pressの方法に準じて行うことができる。

例えば、トリフェニルメチル基で保護する場合は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、又はこれらの混合溶媒中、トリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下、塩化トリフェニルメチル又は臭化トリフェニルメチルと、通常、 0°C 乃至溶媒の沸点温度（好適には、 0°C 乃至 70°C ）で、1時間乃至5日間（好適には、2時間乃至2日間）反応させることにより行われる。

[0244] Boc基で保護する場合は、不活性溶媒中、保護される化合物をジ-tert-ブチル-ジ-カーボネートと反応させることにより行われる。

使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のような

ハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又はこれら溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、最も好適には、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、又はジオキサンである。

[0245] 反応温度は、原料化合物、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至溶媒の沸点温度であり、好適には、0℃乃至70℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至5日間であり、好適には、2時間乃至2日間である。

[0246] Boc基を除去する場合は、酸と反応させることにより、前記A法と同様に行われる。

[0247] さらに、上記製法における、一般式(1)を有する化合物又はその製造中間体等、その構造中に、カルボキシ基が存在する場合は、適宜、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基に変換することができ、さらに、適宜、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基をカルボキシル基に再変換することができる。 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基からカルボキシ基への変換は、前記A法と同様に行われ、カルボキシ基から C_1-C_6 アルコキシカルボニル基への変換は、前記B法と同様に行われる。

[0248] さらにまた、上記製法における、一般式(1)を有する化合物又はその製造中間体等の構造中に、ヒドロキシ基が存在する場合は、所望により、ヒドロキシ基を保護することができ、必要に応じて、適宜、ヒドロキシル基の保護基を除去することができる。ヒドロキシ基の保護及び保護基の除去は、例えば、下記保護基に関する文献記載に準じて行われる。

[0249] 保護基に関する文献は、以下のものがある。

文献：PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts, JOHN WILEY & SONS, INC.、

Protecting Groups in Organic Synthesis, James R. Hanson, Sheffield Academic Press, Blackwell Science.、

PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, J. F. W. McOmie, PLENUM PRESS.

[0250] また、上記に記載の製法は、例えば、以下の文献の方法に準じても行われる。

文献：Formation of C—C Bonds, Jean Mathieu & Jean Weill—Raynal, Preface by D.H.R.Barton, Georg Thieme Publishers.、

ORGANIC SYNTHESSES, Henry Gilman, Editor—in—Chief, JOHN WILEY & SONS, INC.、

Organic Reactions, Roger Adams, Editor—in—Chief, JOHN WILEY & SONS, INC.、

Reagents for Organic Synthesis, Louis F. Fieser and Mary Fieser, JOHN WILEY & SONS, INC.、

THE CHEMISTRY OF FUNCTIONAL GROUPS, Saul Patai, INTERSCIENCE PUBLISHERS, a division of JOHN WILEY & SONS, INC.、

COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS, Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc.、

COMPREHENSIVE ORGANIC CHEMISTRY, Sir Derek Barton, F.R.S. and W. David Ollis, F.R.S., PERGAMON PRESS.、

COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS, Barry M. Trost, PERGAMON PRESS.、

Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Alan R. Katritzky, FRS, Otto Meth—Cohn, Charles W. Rees, FRS, PERGAMON PRESS.

[0251] 本発明の化合物（I）は、一種以上の結晶形や非晶質をとり得る。異なる結晶形の製造方法としては、医薬品の有効成分において結晶多形を得る方法

で製造することができる。本発明の化合物（１）を溶解可能な溶媒に溶解し、貧溶媒を添加して沈殿させる方法、溶媒を留去して析出させる方法、温度を下げて析出させる方法が挙げられ、これらを組み合わせてもよい。所望の種結晶を添加することによって、選択的でかつ容易に結晶析出させることができる。非晶質の製造方法としては、医薬品の有効成分の非晶質を得る方法で製造することができる。例えば、前述結晶形の製造時に析出速度を高くする方法、溶解時にポリマーなどの結晶化阻害剤を添加する方法、融点降下剤を添加して二軸エクストルーダーなどで溶融する方法などが挙げられる。

[0252] 以下に本発明の治療剤について説明する。なお、本発明では医薬品を治療剤として説明するが、特に明記がない場合、治療剤には改善剤、予防剤の意味を含む。

本発明のカロテノイド誘導体は、特異な化学構造を有し、そのため、優れた水溶性を有し、天然で産出されているフリー体のカロテノイドや脂肪酸エステルのカロテノイド誘導体よりも生体の取り込みが高く、ヒトを含む温血動物に対する医薬品の有効成分として有用である。アスタキサンチンの様なフリー体のカロテノイドが活性物質である場合、生体内で活性を示すときには、分子両端６員環の３位の酸素分子に結合するアシル基がエステラーゼなどで切断されて、フリー体の形となって作用する。また、本発明の一般式（１）で示されるカロテノイド自体、又は分子構造中のウレア結合、アミド結合若しくはエステル結合の部分が切断された化合物が薬物活性を示してもよい。なお、フリー体のカロテノイドは結晶性が高く、ポリマーなどで固体分散体の形成や可溶化剤の添加など通常難溶性薬物の溶解性向上に用いられている方法では、水への溶解度の大幅な向上を行うことは困難である。そのため、生体に取り込まれやすくするために、水への溶解度の向上が重要となっている。

[0253] 本発明のカロテノイド誘導体は、カロテノイドのフリー体で効果が確認されている活性酸素がかかわる疾病に効果を有する。改善・予防が可能な活性酸素がかかわる疾病としては、例えば、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、高

血圧症、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、脂肪肝、糖尿病、糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患及び脳梗塞等）、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝（NASH）、C型肝炎、動脈硬化症、妊娠性糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、心血管性疾患（例えば、虚血性心疾患、心筋梗塞）、心不全、アテローム性動脈硬化症、血管不全、虚血性心疾患により惹起される細胞損傷（例えば、脳卒中により惹起される脳損傷等）、痛風、炎症性疾患（例えば、骨関節炎、疼痛、発熱、リウマチ性関節炎、炎症性腸炎、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、アトピー性皮膚炎、喘息、GI潰瘍、悪液質、自己免疫疾患、瘰癧等）、胃潰瘍、ガン、骨粗鬆症、白内障、緑内障、加齢黄斑変性、ドライアイ、眼精疲労、アルツハイマー症、うつ病、双極性障害、統合失調症、慢性疲労、廃用性筋萎縮、萎縮性側索硬化症、筋萎縮、サルコペニア、悪液質、尿酸抑制作用、発毛促進作用、創傷改善、及び手術後の改善が挙げられる。また、臓器の保存剤、培養した皮膚や軟骨などの保存剤としても用いることができる。

[0254] 好適には、ドライアイ、眼精疲労、白内障、緑内障、加齢黄斑変性、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝、インスリン抵抗性、糖尿病、糖尿病合併症、高血圧症、高脂血症、心不全、アルツハイマー症、アトピー性皮膚炎、サルコペニア、ガンの予防剤及び／又は治療剤である。

最も好適には、ドライアイ、非アルコール性脂肪肝、心不全、アトピー性皮膚炎である。

[0255] 更に、本発明のカロテノイド誘導体は、他の有効成分と組み合わせて配合することができる。他の有効成分の効果としては、相互の補完作用、相乗効果及び他の有効成分の副作用の低減など、他の有効成分の特性により選択される。他の有効成分としては、RXR活性化剤、スルホニルウレア剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン製剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビッグアニド剤、DPP-IV阻害剤、GLP-1関連化合物、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL異化促進剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンII拮抗剤、レニン阻害

剤、カルシウム拮抗薬、アルドステロン受容体拮抗薬、利尿剤、セクレターゼ阻害剤、抗腫瘍剤、糖尿病の予防剤及び／又は治療剤、及び糖尿病合併症の予防剤及び／又は治療剤、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤が挙げられる。好ましくは、スタチン系化合物、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンⅡ拮抗剤、レニン阻害剤、カルシウム拮抗薬、アルドステロン受容体拮抗薬、利尿剤、抗腫瘍剤、糖尿病の予防剤及び／又は治療剤、及び糖尿病合併症治療剤、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤との併用である。

[0256] ステロイド剤と併用する場合は、ステロイド剤の長期服用の障害である筋萎縮を抑制・予防することができる。NSAIDs（非ステロイド性抗炎症剤）と併用する場合は、NSAIDsの消化管障害を抑制・予防することができる。

[0257] 本発明のカロテノイド誘導体を、上記治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体、又はそれを薬学的に許容される、賦形剤、崩壊剤及び結合剤等の医薬添加剤と適宜混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等として、経口的に投与することができる。又は、注射剤、点眼剤、坐剤若しくは経皮吸収剤等として、非経口的に投与することができる。本発明のカロテノイド誘導体は、水への溶解性が十分ではなかった既存のカロテノイドやカロテノイド誘導体とは異なり、点眼剤や注射剤など液剤の形態で投与が必要とされる疾病にも有効である。

[0258] これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム、デキストラン、プルランのような有機系賦形剤；又は軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤であり得る。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステ

アリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク、コロイドシリカ、ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシンのようなアミノ酸；ペプチド；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；又は上記澱粉誘導体等であり得る。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、又は前記賦形剤と同様の化合物等であり得る。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；又はカルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾されたデンプン・セルロース類；架橋ポリビニルピロリドンであり得る。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；又はソルビン酸等であり得る。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等であり得る。）又は／及び希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0259] シロップ、ドリンク剤、懸濁液、点眼剤及び注射剤などの液剤は、有効成分を必要に応じてpH調製剤、緩衝剤、溶解剤、懸濁剤等、張化剤、安定化剤、防腐剤などの存在下、常法により製剤化することができる。pH調製剤としては、例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミンなどを挙げることができる。緩衝材としては、例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウムなどを挙げることができる。懸濁剤としては、例えば、ポリソルベート80、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、

ナトリウムカルボキシルメチルセルロース、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、アラビアガム、粉末トラガント、ポリビニルピロリドン、モノステアリン酸グリセリンなどを挙げることができる。溶解剤としては、例えば、ポリソルベート80、水添ポリオキシエチレンヒマシ油、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステル、ワセリン、グリセリン、プロピレングリコールなどを挙げることができる。安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、モノエタノールアミンなどを挙げることができる。防腐剤としては、例えば、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル、*p*-ヒドロキシ安息香酸エチル、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール、塩化ベンザルコニウム、パラベンなどを挙げることができる。

[0260] 本発明の化合物(1)は、抗酸化剤や着色剤等を添加することが好ましい。抗酸化剤としては、例えば、亜硝酸ナトリウム、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、パルミチン酸アスコルビル、亜硫酸水素ナトリウム、アルファチオグリセリン、エリソルビン酸、塩酸システイン、クエン酸、酢酸トコフェロール、ジクロロイソシアヌール酸カリウム、ジブチルヒドロキシルエン、チオグリコール酸ナトリウム、チオリンゴ酸ナトリウム、ビタミンE、トコフェロール、 δ -トコフェロール、トコトリエノール、パルミチン酸、アスコルビン酸グルコシド、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、1,3-ブチレングリコール、ベンゾトリアゾール、ペンタエリスリチル-テトラキス[3-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオネート]、没食子酸プロピル、2-メルカプトベンズイミダゾールであり、好ましくは、トコフェロール、酢酸トコフェロール、トコトリエノール、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸グルコシドである。着色剤は、錠剤中に混合、糖衣又はカプセル剤の場合はゼラチン層に添加すればよい。

[0261] 本発明のカロテノイド誘導体の投与量は、症状、年齢、投与方法等により

異なるが、例えば、経口投与の場合には、1回当たり、0.001～500mg/kg体重、好ましくは0.01～50mg/kg体重である。静脈内投与の場合には、1回当たり、0.001～50mg/kg体重、好ましくは0.05～10mg/kg体重である。静脈内投与時の、カロテノイド誘導体の濃度は、投与量と投与液剂量から、常法によって0.00001～1.0%の濃度で適宜選択することができる。

[0262] 点眼での投与の場合には、カロテノイド誘導体の濃度としては、0.00001～5.0%の濃度で調整し、1回に1乃至数滴滴下する。目的とする効能に応じて、1日の滴下回数を1～10回の頻度に設定することができる。カロテノイド誘導体の濃度としては、好ましくは、0.001～1.0%である。

[0263] 本発明の医薬用途以外の使用としては、動物の飼料として、色揚げや生産性の向上、授精時の生存性の向上、移植時の臓器の保護剤に用いることができる。

実施例

[0264] 以下に、実施例、参考例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

[0265] 実施例（1）（例示化合物番号2-1）

2-[3-(4-[18-[4-{3-(2-スルホエチルアミノカルボニル)プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル]-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル)プロピオニルアミノ]エタンスルホン酸

[0266] 6-(3-カルボキシプロピオニルオキシ)-3-[18-[4-(3-カルボキシプロピオニルオキシ)-2,6,6-トリメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル]-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-2,4,4

ートリメチルー２－シクロヘキセン－１－オン 6. 11 g、タウリン 3. 82 g 及び N－ヒドロキシ－５－ノルボルネン－２，３－ジカルボキシイミド 2. 75 g の混合物に脱水ジメチルホルムアミド 70 mL 次いで N，N－ジイソプロピルエチルアミン 19. 86 g を加え、アルゴン置換した。混合物に 1－エチルー３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩 6. 11 g を加え、室温下 4 日間攪拌した。n－ヘキサン 300 mL を加え、傾斜法により n－ヘキサン層を除去し、更に、残渣に n－ヘキサン 300 mL を加え同様の操作を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；塩化メチレン：メタノール＝３：１→２：１）により精製し、酢酸エチルー n－ヘキサン溶液から結晶を得た。得られた結晶をメタノール洗浄し、標記目的物を赤黒色粉末として 0. 751 g 得た。

¹H-NMR (δ, ppm) (DMSO-d₆): 1.19(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.81(s, 6H), 1.97-2.00(m, 16H), 2.36-2.38(m, 4H), 2.51-2.59(m, 8H), 3.18-3.33(m, 4H, 水のピークと重なる。), 5.40-5.44(dd, 2H), 6.28-6.76(m, 14H), 7.82(t, 2H)

[0267] 実施例（２）（例示化合物番号 1－２）

４－{18－[4－カルボキシメチルスルフィニルアセトキシ－2，6，6－トリメチルー３－オキソシクロヘキサ－１－エニル]－3，7，12，16－テトラメチルオクタデカー１，3，5，7，9，11，13，15，17－ノナエニル}－3，5，5－トリメチルー２－オキソシクロヘキサ－３－エニルオキシカルボニルメチルスルフィニル酢酸

[0268] 製法 A

アスタキサンチン 3. 00 g、2，2’－スルフィニル二酢酸 8. 35 g、N，N－ジイソプロピルエチルアミン 17. 1 mL、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン 1. 23 g、塩化メチレン 90 mL 溶液に、N，N’－ジイソプロピルカルボジイミド 7. 8 mL を加え、3 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認し、塩化メチレン、N，N－ジイソプロピルエチルアミンを減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（溶離液；塩化メチレン：メタノール＝2：1→1：2）で精製した。再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；塩化メチレン：メタノール＝2：1→1：9）で2回精製した。精製品を塩化メチレン20 mLに溶かし、1 N塩酸20 mLを加え、塩化メチレン層をを分液し、飽和食塩水で2度洗浄後、析出した赤黒色の固体をろ取、乾燥し、目的物を赤黒色粉末として38 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ 400MHz(DMSO- d_6): δ 6.79-6.29(14H, m), 5.55-5.50(2H, m), 4.24-3.86(8H, m), 2.07-2.03(4H, m), 2.01(6H, s), 1.97(6H, s), 1.83(6H, s), 1.35(6H, s), 1.21(6H, s)

Massスペクトル:-ESI, m/z = 891.34 (M-)

[0269] 製法B

6-ヒドロキシ-3-(18-[4-ヒドロキシ-2,6,6-トリメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル]-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル)-2,4,4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン（アスタキサンチン）1.50 g、2,2'-スルフィニル二酢酸4.18 g、N,N-ジイソプロピルエチルアミン8.5 mL、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン0.61 g、塩化メチレン45 mL溶液に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド3.9 mLを滴下し、3時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認したところで、塩化メチレン10 mL、アクアリックHL415（日本触媒）を5 mL、アクアリックAS（日本触媒）を5 g、順次加え、15分攪拌し、濾過した。濾液を減圧濃縮後、残渣を40℃で減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；塩化メチレン：メタノール＝2：1→1：4）で精製し、目的物を赤黒色粉末として110 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ 400MHz(DMSO- d_6): δ 6.78-6.29(14H, m), 5.51(2H, dd), 4.24(2H, t), 3.85(2H, d), 3.75(2H, t), 3.54-3.50(2H, m), 2.09-2.06(4H, m), 2.00(6H, s), 1.97(6H, s), 1.83(6H, s), 1.35(6H, s), 1.21(6H, s)

Massスペクトル: -ESI, m/z = 891.4426(M-H)

[0270] 実施例 (3) (例示化合物番号 1-1)

4- {18- [4-カルボキシメチルチオアセトキシ-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル]-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル
オキシカルボニルメチルチオ酢酸

[0271] 反応容器をアルゴン置換し、6-ヒドロキシ-3-(18-[4-ヒドロキシ-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル]-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-2, 4, 4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン (アスタキサンチン) 2.00 g、2, 2'-チオ二酢酸 5.03 g、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 8.66 g、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン 0.82 g、塩化メチレン 60 mL を混合し、室温下 18 時間攪拌した。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 6.42 g を加え、さらに 1.5 時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により反応終了を確認したところで、ポリアクリル酸 (アクアリック HL 415 (日本触媒)) 60 mL を加えた。10 分攪拌し、さらにポリアクリル酸 (アクアリック AS (日本触媒)) 10 g を加えた。ポリアクリル酸の固化を確認したところでデカンテーション、濾過により有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を逆相 (ODS) カラムクロマトグラフィー (10% CH_2Cl_2 -MeOH : 水 = 8 : 2 $\rightarrow$ 9 : 1) で 1 度、次いで (10% CH_2Cl_2 -MeOH : 水 = 8 : 2 $\rightarrow$ 19 : 1) で 2 度精製し、減圧下で乾燥した。精製品に CH_2Cl_2 50 mL、1N-HCl 50 mL を加え、 CH_2Cl_2 層を分液した。無水 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を逆相 (ODS) カラムクロマトグラフィー (10% CH_2Cl_2 -MeOH : 水 = 8 : 2 $\rightarrow$ 9 : 1) で精製し、減圧下で乾燥し、目的物 90 mg を赤黒色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 400MHz(CDCl_3): δ 6.69–6.18(14H, m), 5.58(2H, dd), 3.62–3.47(8H, m), 2.15–2.03(4H, m), 2.00(6H, s), 1.99(6H, s), 1.92(6H, s), 1.36(6H, s), 1.24(6H, s)

Massスペクトル: -ESI, m/z = 859.54(M-H⁺)

[0272] 実施例(4) (例示化合物番号2-10)

2-(3, 5, 5-トリメチル-2-オキソ-4-{3, 7, 12, 16-テトラメチル-18-[2, 6, 6-トリメチル-3-オキソ-4-(2-スルホエチルカルバモイルオキシ)シクロヘキサ-1-エニル]オクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}シクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルアミノ)エタンスルホン酸、

[0273] イミダゾール-1-イルカルボン酸 4-[18-{4-(イミダゾール-1-イルカルボニルオキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル (参考例2の化合物) 5.73 gの脱水N, N-ジメチルホルムアミド25 ml溶液を窒素置換し、タウリン13.82 g、N, N-ジイソプロピルエチルアミン22.0 g、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド11.71 g、及びN, N-ジメチル-4-アミノピリジン1.3 gを加え、さらに、脱水N, N-ジメチルホルムアミド25 mlを加え、室温下、6時間攪拌した。反応混合物にタウリン4.03 g、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド7.45 g及びN, N-ジメチル-4-アミノピリジン1.5 gを加え、油浴温度40℃にて7.5時間加熱攪拌した。更に室温下、20時間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミドを減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 塩化メチレン: メタノール=7:3) により精製し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 塩化メチレン: メタノール=3:1) により精製し、標記目的物を赤黒色固体として1.57 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm) (DMSO-d_6): 1.18(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.81(s, 6H), 1.92-2.05(m, 16H), 2.61(t, 4H), 3.29-3.32(m, 4H), 5.27(dd, 2H), 6.28-6.76(m, 14H), 7.11(t, 2H)

[0274] 実施例(5) [実施例(4) (例示化合物番号2-10)の化合物のナトリウム塩]

2-(3, 5, 5-トリメチル-2-オキソ-4-{3, 7, 12, 16-テトラメチル-18-[2, 6, 6-トリメチル-3-オキソ-4-(2-スルホエチルカルバモイルオキシ)シクロヘキサ-1-エニル]-オクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}シクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルアミノ)エタンスルホン酸二ナトリウム塩

[0275] 2-(3, 5, 5-トリメチル-2-オキソ-4-{3, 7, 12, 16-テトラメチル-18-[2, 6, 6-トリメチル-3-オキソ-4-(2-スルホエチルカルバモイルオキシ)シクロヘキサ-1-エニル]-オクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}シクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルアミノ)エタンスルホン酸(実施例(4)の化合物) 0.6 gを脱水メタノール12 mLに溶かし、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液265 μL を加え、室温下、1.5時間撹拌した。さらに、脱水メタノール12 mLを加え、室温下、0.5時間撹拌した。反応混合物をヘキサン500 mL中に加え、15分間撹拌した。沈殿物をろ取し、標記目的物を赤褐色固体として0.579 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm) (DMSO-d_6): 7.12(t, 2H), 6.79-6.28(m, 14H), 5.27(dd, 2H), 3.30-3.24(m, 4H), 2.59(t, 4H), 2.04-1.89(m, 16H), 1.81(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.18(s, 6H)

Massスペクトル: Fab-MS, m/z = 897(M-H $^-$)

[0276] 実施例(6) (例示化合物番号1-102)

3-[2-(4-(18-{4-[3-(3-*t*-ブトキシカルボニルメチルウレイド)プロピオニルオキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキ

ソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキシソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル) エチル] ウレイド酢酸 t-ブチル エステル

[0277] 3-アミノプロピオン酸 4- {18- [4- (3-アミノプロピオニルオキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキシソシクロヘキサ-1-エニル]-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}-3, 5, 5-トリメチル-2-オキシソシクロヘキサ-3-エニル エステル 二塩酸塩 (参考例4の化合物) 2 g、N-(イミダゾール-1-イルカルボニル) グリシン t-ブチル エステル (参考例1の化合物) 2.77 g、脱水N, N-ジメチルホルムアミド60 mL溶液にN, N-ジイソプロピルエチルアミン2.1 mLを加え、室温下、15時間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 塩化メチレン: 酢酸エチル=7:3→0:10) により精製し、溶媒を減圧下に留去した。残渣を塩化メチレン30 mLに溶解し、1 N塩酸を加え分液した。有機層を水30 mL次いで、飽和食塩水30 mLで2度分液し、有機層を芒硝乾燥、減圧濃縮、減圧乾燥した。更に、同様の操作を2度繰り返し、目的物を赤黒色粉末として180 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ 400MHz (DMSO- d_6): δ 6.79-6.23(18H, m), 5.45(2H, dd), 3.66-3.64(4H, m), 3.32-3.23(4H, m), 2.04-2.02(4H, m), 2.01(6H, s), 1.97(6H, s), 1.82(6H, s), 1.41(18H, s), 1.34(6H, s), 1.20(6H, s)

Massスペクトル: +ESI, m/z = 1053.28($M+H^+$), 1075.60($M+Na^+$)

[0278] 実施例(7) (例示化合物1-365)

イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ酢酸 4- {18- (4-イミダゾール-1-イルカルボニルアミノアセトキシ-2, 6, 6-トリメチル-3-オキシソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメ

チルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル

[0279] 塩化メチレン 513 mL に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 21.2 g を加え氷冷下で 30 分間攪拌した。これに、アミノ酢酸 4-{18-[4-アミノアセトキシ-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル]-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル二塩酸塩（参考例 6 の化合物）20.5 g を加え、室温に戻した。3 時間攪拌後、水 500 mL を加え、分液した。有機層に水 500 mL を加え、有機層を分液した。さらに有機層を水 500 mL、飽和食塩水 400 mL で洗浄し、芒硝で乾燥後、減圧濃縮し、減圧下に乾燥し、赤黒色粉末を 24.0 g 得た。

¹H-NMR (δ, ppm) (DMSO-d₆): 9.13 (t, 2H), 8.28 (s, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.79-6.29 (m, 14H), 5.50 (dd, 2H), 4.22-4.08 (m, 4H), 2.10-2.03 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.97 (s, 6H), 1.83 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.20 (s, 6H)

Mass スペクトル: +ESI, m/z = 898.72 (M⁺)

[0280] 実施例 (8) (例示化合物 1-187)

4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-カルボキシプロピル)ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル}ウレイド)酪酸

[0281] 4-アミノ酪酸 1.4 g を塩化メチレン 15 mL 中に懸濁させ、トリエチルアミン 1.9 mL を加えて氷冷下で攪拌し、反応液に、クロロトリメチルシラン 1.7 mL の塩化メチレン 15 mL の溶液を 5 分間かけて滴下した。

室温に戻し、3時間攪拌後、氷冷下にイミダゾール-1-イルカルボニルアミノ酢酸 4-[18-(4-イミダゾール-1-イルカルボニルアミノアセトキシ-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル(実施例(7)の化合物) 3.0 gを加え、室温下、22時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH:CH₂Cl₂=1:2)及び逆相(ODS)カラムクロマトグラフィー(MeOH:水=8:2→19:1)、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH:CH₂Cl₂=1:2)で精製し、減圧下で乾燥し、赤黒色粉末として目的物を147 mg得た。

¹H-NMR(δ, ppm)(DMSO-d₆): 6.79-6.23(m, 18H), 5.44(dd, 2H), 3.93-3.80(m, 4H), 3.02-2.98(m, 4H), 2.19(t, 4H), 2.03(s, 4H), 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.63-1.56(m, 6H), 1.34(s, 6H), 1.20(s, 6H)

Massスペクトル: +ESI, m/z = 969.50(M+H⁺)

[0282] 実施例(9)(例示化合物1-63) 3-[4-(18-{4-(3-カルボキシメチルウレイドアセトキシ)-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル)-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル]ウレイド酢酸

[0283] グリシン1.03 gを塩化メチレン15 mL中に懸濁させ、トリエチルアミン1.9 mLを加えて氷冷下で攪拌させた。反応液に、クロロトリメチルシラン1.7 mLと塩化メチレン15 mLの混液を氷冷下で10分間かけて滴下し、室温に戻した。2時間攪拌後、イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ酢酸 4-{18-(4-イミダゾール-1-イルカルボニルアミノアセトキシ-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9

, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル (実施例 (7) の化合物) 3.0 g を加え、18 時間攪拌後、反応液に THF 40 mL 及び水 5 mL を加え、減圧濃縮し、5% 酢酸水 100 mL を加え、濾過し、赤黒色粉末を得た。得られた粉末にメタノール 100 mL、酢酸エチル 200 mL を加えて、約 100 mL まで減圧濃縮し、-18℃以下で15 時間保存した。濾過し、赤黒色粉末を得た。粉末をメタノール 20 mL、塩化メチレン 10 mL に溶解させ、溶液を酢酸エチル 500 mL 中に滴下し、析出固体をろ過し、赤黒色粉末を得た。得られた粉末をメタノール 1.2 L に 60℃で溶解させ、溶液を 2% 酢酸水 1 L に滴下し、析出固体をろ取し、真空下で乾燥して、目的物を赤黒色粉末として 558 mg 得た。

¹H-NMR (δ, ppm) (DMSO-d₆): 6.78-6.28(m, 18H), 5.44(dd, 2H), 3.96-3.84(m, 4H), 3.72(d, 4H), 2.03(s, 4H), 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.20(s, 6H)

Mass スペクトル: +ESI, m/z = 913.36(M+H⁺)

[0284] 実施例 (10) (例示化合物 1-185)

3-(3-{4-[18-(4-[3-(2-カルボキシエチル)ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル}ウレイド)プロピオン酸

[0285] βアラニン 1.22 g を塩化メチレン 15 mL 中に懸濁させ、トリエチルアミン 1.9 mL を加えて氷冷下で攪拌させた。反応液に、クロロトリメチルシラン 1.7 mL と塩化メチレン 15 mL の混液を氷冷下で 5 分間かけて滴下し、室温に戻した。2 時間攪拌後、イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ酢酸 4-{18-(4-イミダゾール-1-イルカルボニルアミノアセトキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}

ル) - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル} - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル (実施例 (7) の化合物) 3.0 g を加え、16 時間攪拌後、反応液に THF 40 mL 及び水 5 mL を加え、減圧濃縮した。残渣を MeOH 100 mL 中に 50 °C で溶解させ、5 % 酢酸水 35 mL を加え、-20 °C で 1.5 時間放置した。析出固体をろ取し、赤黒色粉末を得た。得られた粉末を逆相 (ODS) カラムクロマトグラフィー (MeOH : 水 = 7 : 3 → 19 : 1) で精製し、真空下で乾燥して、目的物を赤黒色粉末として 560 mg 得た。

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 12.2 (brs, 2H), 6.79-6.22 (m, 18H), 5.44 (dd, 2H), 3.93-3.81 (m, 4H), 3.20 (q, 4H), 2.35 (t, 4H), 2.06-2.03 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.97 (s, 6H), 1.82 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.20 (s, 6H)

Mass スペクトル: +ESI, m/z = 941.51 ($M+H^+$)

[0286] 実施例 (11) (例示化合物 2-11)

2- [3- {4- (18- [4- (3- [2-スルホエチル] ウレイドアセトキシ) - 2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル] - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド] エタンスルホン酸

[0287] タウリン 2.55 g を塩化メチレン 15 mL 中に懸濁させ、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 3.6 mL を加え、氷冷下、クロロトリメチルシラン 2.5 mL の塩化メチレン 15 mL 溶液を 5 分間かけて滴下した。室温に戻し、3 時間攪拌後、イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ酢酸 4- {18- (4-イミダゾール-1-イルカルボニルアミノアセトキシ-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル} - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキ

サー 3-エニル エステル（実施例（7）の化合物）3.0 gを加え、1時間攪拌した（反応液A）。別容器に、タウリン0.88 g、塩化メチレン5 mL及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン1.2 mLを加え、クロトリメチルシラン0.85 mLの塩化メチレン5 mL溶液を氷冷下で5分間かけて滴下し、室温に戻した（反応液B）。反応液Aに反応液Bを5分間かけて滴下し、1時間攪拌後、THF 40 mL及び水10 mLを加えた。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を5%酢酸水600 mLに溶解させ、逆相（ODS）カラムクロマトグラフィー（MeOH：水＝0：1→3：1）及び（MeOH：水＝1：1→3：1）で精製し、真空下で乾燥して、赤黒色粉末を得た。得られた粉末に酢酸エチル150 mLを加え、17時間攪拌し、粉末をろ取し、目的物を赤黒色粉末として189 mg得た。

NMR(δ , ppm) (DMSO- d_6): 6.78-6.23(m, 18H), 5.44(dd, 2H), 3.90-3.78(m, 4H), 3.28(t, 4H), 2.54-2.49(m, 4H), 2.07-2.02(m, 4H), 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.20(s, 6H).

Massスペクトル: -ESI, m/z = 1011.51 (M-H⁺)

[0288] 実施例（12）（例示化合物1-366）

3-（イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ）プロピオン酸 4-[18-（4-（3-（イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ）プロピオニルオキシ）-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル）-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル

[0289] 塩化メチレン200 mL、N, N-ジメチルホルムアミド200 mLの混合溶液に氷冷下、1,1'-カルボニルジイミダゾール20 gを加え20分間攪拌した。次いで溶液に、3-アミノプロピオン酸 4-（18-[4-（3-アミノプロピオニルオキシ）-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル]-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,

5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル 二塩酸塩（参考例（4）の化合物）20gを加えた。室温下、2時間攪拌後、塩化メチレン200mL及び水400mLを加え、分液した。有機層を水400mLで二度洗浄し、次いで飽和食塩水400mLで洗浄し、芒硝乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル500mLに溶解し、n-ヘキサン1L中に滴下し、晶析させた。析出物をろ過し、目的物を赤黒色粉末として19.21gを得た。

NMR(δ , ppm) (DMSO- d_6): 8.63(t, 2H), 8.24(m, 2H), 7.67-7.66(m, 2H), 7.04-7.03(m, 2H), 6.79-6.28(m, 14H), 5.46(dd, 2H), 3.53(q, 4H), 2.73(t, 4H), 2.01-1.97(m, 16H), 1.82 (s, 10H), 1.33(s, 6H), 1.18(s, 6H)

Massスペクトル: -ESI, m/z = 925.17(M-H⁻)

[0290] 実施例（13）（例示化合物1-103）

3- {2- [4- (18- {4- [3- (3-カルボキシメチルウレイド) プロピオニルオキシ] -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル} -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル] エチル} ウレイド酢酸

[0291] グリシン9.7gを塩化メチレン40mL中に懸濁させ、トリエチルアミン18mLを加え、氷冷下で攪拌し、クロロトリメチルシラン16mLの塩化メチレン40mL溶液を15分間かけて滴下し、室温に戻した。2時間攪拌後、3- (イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ) プロピオン酸 4- [18- (4- {3- (イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ) プロピオニルオキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル（実施例（12）の化合物）4.0gを加え、1時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣にメタノ

ール200 mL、水200 mL、強酸性陽イオン交換樹脂（RCP160M、三菱化学製）20 mLを順に加え、40分間攪拌した。反応液を濾過助剤（セライト）を用いてろ過後、セライト上に付着した赤黒色固体をメタノール1.5 Lで溶出した。溶出液を減圧濃縮し、残渣をメタノール800 mLに溶解し、5%酢酸水溶液200 mLを滴下した。この溶液を逆相シリカゲル（RP-18）カラムクロマトグラフィー（MeOH：5%酢酸水＝4：1→アセトン：水＝7：3）で精製して、目的物を赤黒色粉末として400 mg得た。

NMR(δ 、ppm) (DMSO- d_6): 6.79-6.23(m, 18H), 5.45(dd, 2H), 3.69(d, 4H), 3.33-3.25(m, 4H), 2.53-2.49(m, 4H), 2.09-2.02(m, 4H), 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.20(s, 6H)

Massスペクトル: +ESI, m/z = 941.58 ($M+H^+$)

[0292] 実施例（14）（例示化合物1-189）

3-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-カルボキシエチル)ウレイド]プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}エチル)ウレイド]プロピオン酸

[0293] β -アラニン8.7 gを塩化メチレン30 mL中に懸濁させ、トリエチルアミン14 mLを加えて氷冷下で攪拌し、クロロトリメチルシラン12 mLの塩化メチレン30 mL溶液を15分間かけて滴下し、室温に戻した。3時間攪拌後、3-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸4-[18-(4-{3-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル（実施例（12）の化合物）3.0 gを

加え、2時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣にメタノール200 mL、水200 mL、強酸性陽イオン交換樹脂(RCP160M、三菱化学製)20 mLを順に加え、30分間攪拌した。混合溶液を濾過助剤(セライト)を用いてろ過後、セライト上に付着した赤黒色固体をメタノール1 Lで溶出した。溶出液がおよそ850 mLになるまで減圧濃縮後、5%酢酸水溶液150 mLを加えて逆相シリカゲル(RP-18)カラムクロマトグラフィー(MeOH:5%酢酸水=4:1→アセトン:水=7:3)で精製して、目的物を赤黒色粉末として397 mg得た。

NMR(δ , ppm) (DMSO- d_6): 12.2(s, 2H), 6.79-6.28(m, 14H), 6.05(t, 4H), 5.44(dd, 2H), 3.29-3.16(m, 8H), 2.51-2.47(m, 4H), 2.34(t, 4H), 2.18-2.03(m, 4H), 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.20(s, 6H).

Massスペクトル: +ESI, m/z = 969.65 ($M+H^+$)

[0294] 実施例(15) (例示化合物1-191)

4-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(3-カルボキシプロピル)ウレイド]プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}エチル)ウレイド]酪酸

[0295] γ -アミノ酪酸10.0 gを塩化メチレン30 mL中に懸濁させ、トリエチルアミン14 mLを加えて氷冷下で攪拌し、クロロトリメチルシラン12 mLの塩化メチレン30 mL溶液を10分間かけて滴下し、室温に戻した。3時間攪拌後、3-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸 4-[18-(4-{3-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オ

キソシクロヘキサ-3-エニル エステル（実施例（12）の化合物）3.0 gを加え、20時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に水1.5 L、塩化メチレン400 mLを加え、分液した。得られた水層を塩化メチレン400 mLで2回抽出した。次いで有機層を合わせ飽和食塩水600 mLで洗浄し、芒硝乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥をした。残渣をメタノール425 mL、水75 mLに溶解させ、逆相シリカゲル（RP-18）カラムクロマトグラフィー（メタノール：水=17：3→アセトン：水=7：3）で精製し、目的物を赤黒色粉末として790 mg得た。

NMR(δ , ppm) (DMSO- d_6): 6.82-6.28(m, 16H), 6.06(t, 4H), 5.90(t, 4H), 5.44(dd, 2H), 3.31-3.22(m, 4H), 2.98(q, 4H), 2.52-2.49(m, 4H), 2.19(t, 4H), 2.03-1.97(m, 16H), 1.82(s, 6H), 1.66-1.49(m, 6H), 1.34(s, 6H), 1.20(s, 6H)

Massスペクトル：+ESI, m/z = 997.81 ($M+H^+$)

[0296] 実施例（16）（例示化合物2-12）

2-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-スルホエチル)ウレイド]プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}エチル)ウレイド]エタンスルホン酸

[0297] タウリン11.4 gを塩化メチレン28 mL中に懸濁させ、トリエチルアミン13 mLを加えて氷冷下で攪拌し、クロロトリメチルシラン11 mL、塩化メチレン28 mL溶液を氷冷下で10分間かけて滴下し、室温に戻した。2時間攪拌後、3-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸 4-[18-(4-{3-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-

オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル（実施例（12）の化合物）2.8 gを加え、1時間攪拌後、冷凍保存した。15時間後室温に戻し、減圧濃縮し、残渣にメタノール200 mL、強酸性陽イオン交換樹脂（RCP160 M、三菱化学製）20 mLを加え、1時間攪拌後、セライト（Celite 545、和光純薬工業製）で濾過した。濾液を逆相シリカゲル（RP-18）カラムクロマトグラフィー（MeOH：5%酢酸水＝1：1→MeOH：水＝2：3）で精製し、目的物を赤黒色粉末として1.3 g得た。

NMR(δ , ppm) (DMSO- d_6): 6.79-6.28(m, 18H), 5.54(dd, 2H), 3.28-3.23(q, 8H), 3.14-3.07(m, 4H), 2.53-2.48(m, 4H), 2.08-2.03(m, 4H), 1.97(s, 6H), 1.91(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.20(s, 6H).

Massスペクトル：-ESI, m/z = 1039.85 (M-H⁺)

[0298] 実施例（17）（例示化合物1-367）

4-（イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ）酪酸 4-[18-（4-（4-（イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ）ブチリルオキシ）-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル）-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル

[0299] 塩化メチレン250 mL、N,N-ジメチルホルムアミド250 mLの溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール24.1 gを加え氷冷下で15分間攪拌した。溶液に、4-アミノ酪酸 4-（18-（4-（4-アミノブチリルオキシ）-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル）-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル）-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル 二塩酸塩（参考例（8）の化合物）25 gを加え、室温に戻した。2.5時間攪拌後、塩化メチレン250 mL及び水500 mLを加え、分液した。有機層を水500 mLで2回洗浄し、次いで飽和食塩水500 mLで洗浄し、芒硝乾燥後、有機層が約2

00 mLとなるまで室温で減圧濃縮し、*n*-ヘキサン4 L中に滴下した。析出固体をろ取り、赤黒色粉末を得た。これを酢酸エチル1.5 Lに溶解し、攪拌下*n*-ヘキサン1 Lを滴下した。析出物を濾取し、目的物を赤黒色粉末として18.5 g得た。

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 8.54 (t, 2H), 8.24 (s, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.78-6.28 (m, 14H), 5.43 (t, 2H), 3.35-3.30 (m, 4H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.00-1.97 (m, 16H), 1.91-1.82 (m, 10H), 1.33 (s, 6H), 1.18 (s, 6H).

Massスペクトル: +ESI, m/z = 955.31 ($M+H^+$)

[0300] 実施例 (18) (例示化合物 1-143)

3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-カルボキシメチルウレイド]ブチリルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}プロピル)ウレイド酢酸

[0301] グリシン7.1 gを塩化メチレン30 mL中に懸濁させ、トリエチルアミン13 mLを加えて氷冷下で攪拌し、クロロトリメチルシラン12 mLの塩化メチレン30 mL溶液を10分間かけて滴下し、室温に戻した。2.5時間攪拌後、4-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)酪酸 4-[18-(4-{4-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)ブチリルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル(実施例(17)の化合物)3.0 gを加え、2.5時間攪拌後、反応液を冷蔵保存した。反応液を25℃で減圧濃縮し、残渣にメタノール100 mL、水100 mL、強酸性陽イオン交換樹脂(RCP160M、三菱化学製)40 mLを順に加え、1.5時間

攪拌した。混合溶液を濾過助剤(セライト)を用いて濾過後、セライト上に付着した赤黒色固体をメタノール800 mLで溶出した。溶出液を晶析するまで減圧濃縮後、 -11°C まで冷却し、水300 mLを滴下した。析出した赤黒色固体を濾取、真空乾燥した。この固体を逆相シリカゲル(RP-18)カラムクロマトグラフィー(MeOH:水=7:3 $\rightarrow$ 19:1)で精製し、得られた赤黒色固体をメタノール30 mLに溶解後、水30 mLを5分間かけて滴下し、更に、強酸性陽イオン交換樹脂(RCP160M、三菱化学製)6 mLを加え、セライト(Celite 545, 和光純薬工業製)を用いて濾過した。目的物が付着したセライトを、メタノール100 mLで溶出し、水50 mLを滴下し、析出固体をろ取、乾燥して、目的物を赤黒色粉末として277 mg得た。

NMR(δ , ppm) (DMSO- d_6): 6.78-6.23(m, 18H), 6.04(t, 2H), 5.43(dd, 2H), 3.66(d, 2H), 3.04(q, 4H), 2.38(t, 4H), 2.06-2.03(m, 4H), 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.72-1.64(m, 4H), 1.33(s, 6H), 1.19(s, 6H).

Massスペクトル: +ESI, m/z = 969.70 ($M+H^+$)

[0302] 実施例(19) (例示化合物1-193)

3-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(2-カルボキシエチル)ウレイド]ブチリルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}プロピル)ウレイド]プロピオン酸

[0303] β -アラニン8.4 gを塩化メチレン30 mL中に懸濁させ、トリエチルアミン13 mLを加えて氷冷下で攪拌し、クロロトリメチルシラン12 mLの塩化メチレン30 mL溶液を10分間かけて滴下し、室温に戻した。2時間攪拌後、4-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)酪酸 4-[18-(4-{4-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)ブチリル

オキシ} - 2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)
) - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9,
 11, 13, 15, 17-ノナエニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オ
 キソシクロヘキサ-3-エニル エステル (実施例 (17) の化合物) 3.
 0 g を加え、20 時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣にメタノール 150 mL
 、水 150 mL、強酸性陽イオン交換樹脂 (RCP 160 M、三菱化学製)
 30 mL を順に加え、45 分間攪拌した。混合液を濾過助剤(セライト)を用
 いて濾過後、セライト上に付着した赤黒色固体をメタノール 1 L で溶出した
 。溶出液を減圧濃縮後、2 日間冷蔵保存した。析出した赤黒色固体を逆相シ
 リカゲル (RP-18) カラムクロマトグラフィー (MeOH : 水 = 19 :
 1) で精製し、目的物を赤黒色粉末として 413 mg 得た。

NMR (δ 、ppm) (DMSO- d_6): 6.78-6.28(m, 16H), 6.04(t, 2H), 5.86(m, 2H), 5.
 43(dd, 2H), 3.18(q, 4H), 3.03(q, 4H), 2.39-2.31(m, 8H), 2.03(s, 4H),
 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.66(quint, 4H), 1.34(s, 6H),
 1.19(s, 6H)

Mass スペクトル : +ESI, m/z = 997.80 ($M+H^+$)

[0304] 実施例 (20) (例示化合物 1-195)

4-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(3-カルボキシプロ
 ピル)ウレイド]ブチリルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキ
 ソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタ
 デカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3,
 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニ
 ル}プロピル)ウレイド]酪酸

[0305] γ -アミノ酪酸 9.7 g を塩化メチレン 30 mL 中に懸濁させ、トリエチ
 ルアミン 13 mL を加えて氷冷下、攪拌し、クロロトリメチルシラン 12 mL
 の塩化メチレン 30 mL 溶液を 5 分間かけて滴下し、室温に戻した。22
 .5 時間攪拌後、4-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)酪酸
 4-[18-(4-{4-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)ブ

チリルオキシ} - 2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル (実施例 (17) の化合物) 3.0 g を加え、21.5 時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣にメタノール 150 mL, 水 150 mL、強酸性陽イオン交換樹脂 (RCP 160M、三菱化学製) 30 mL を順に加え、25 分間攪拌した。混合液を濾過助剤 (セライト) を用いてろ過後、セライト上に付着した赤黒色固体をメタノール 1 L で溶出した。溶出液を減圧濃縮後、冷蔵保存した。析出した赤黒色固体を逆相シリカゲル (RP-18) カラムクロマトグラフィー (MeOH : 水 = 19 : 1)、次いで (アセトン : 水 = 3 : 2 → 7 : 3) で精製し、目的物を赤黒色粉末として 1.0 g 得た。

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 6.78-6.28(m, 14H), 5.90-5.84(m, 4H), 5.43(dd, 2H), 3.05-2.96(m, 8H), 2.39-2.33(m, 4H), 2.19(t, 4H), 2.02(s, 4H), 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.70-1.55(m, 8H), 1.33(s, 6H), 1.19(s, 6H)

Mass スペクトル : +ESI, m/z = 1025.44 ($M+H^+$)

[0306] 実施例 (21) (例示化合物 2-13)

2-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(2-スルホエチル)ウレイド]ブチリルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}プロピル)ウレイド]エタンスルホン酸

[0307] タウリン 11.8 g を塩化メチレン 30 mL 中に懸濁させ、トリエチルアミン 13 mL を加えて氷冷下で攪拌し、クロロトリメチルシラン 12 mL の塩化メチレン 30 mL 溶液を 12 分間かけて滴下し、室温に戻した。2 時間攪拌後、4-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ)酪酸 4-[1

8 - (4 - {4 - (イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ) ブチリルオキシ} - 2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル (実施例 (17) の化合物) 3.0 g を加え、17 時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣にメタノール 200 mL を加え、混合液を濾過助剤(セライト)を用いて濾過後、濾液を逆相シリカゲル (RP-18) カラムクロマトグラフィー (MeOH : 5% 酢酸水 = 7 : 3 → MeOH : 水 = 7 : 3)、再度 (MeOH : 5% 酢酸水 = 1 : 1 → MeOH : 水 = 7 : 3) で精製し、赤黒色個体を得た。これにメタノール 100 mL、強酸性陽イオン交換樹脂 (RCP160M、三菱化学製) 10 mL を加え、1 時間攪拌後、セライト (Celite545, 和光純薬工業製) を用いて濾過した。濾液を逆相シリカゲル (RP-18) カラムクロマトグラフィー (MeOH : 水 = 7 : 3 → MeOH : 水 = 4 : 1) で精製し、目的物を赤黒色粉末として 460 mg 得た。

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 6.78-6.28(m, 18H), 5.43(dd, 2H), 3.26(t, 4H), 3.01(t, 4H), 2.54-2.48(m, 4H), 2.37(t, 4H), 2.03-2.02(m, 4H), 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.66(quint, 4H), 1.34(s, 6H), 1.19(s, 6H).

Mass スペクトル: -ESI, m/z = 1067.67 (M-H⁻)

[0308] 実施例 (22) (例示化合物 1-187 (実施例 (8) 化合物の 2Na 塩))

4 - (3 - {4 - [18 - (4 - [3 - (3-カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) - 3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] - 3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸 ニナトリウム塩

4 - (3 - {4 - [18 - (4 - [3 - (3 - カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 - ノナエニル] - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキソシクロヘキサ - 3 - エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸 (実施例 (8) の化合物) 730 mg 及び 2 - エチルヘキサン酸ナトリウム 250 mg にメタノール 15 mL を加えて 2 時間攪拌した。反応液中に酢酸エチル 60 mL を滴下した後、30 mL 程度まで減圧濃縮した。析出した固体を濾過し、これに酢酸エチル 100 mL を加え、7.5 時間攪拌した。固体をろ取り、真空下で乾燥して、目的物を赤黒色粉末として 680 mg 得た。

NMR (δ , ppm) (CD_3OD): 6.77-6.29 (m, 14H)、5.57 (dd, 2H)、4.05-3.93 (m, 4H)、3.17-3.12 (m, 4H)、2.22 (t, 4H)、2.15-1.99 (m, 16H)、1.89 (s, 6H)、1.81-1.73 (m, 4H)、1.37 (s, 6H)、1.25 (s, 6H)。

Mass スペクトル: +ESI, m/z = 1013.66 ($\text{M}+\text{H}^+$); 4 - (3 - {4 - [18 - (4 - [3 - (3 - カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 - ノナエニル] - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキソシクロヘキサ - 3 - エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸 二ナトリウム塩、 m/z = 991.52 ($\text{M}+\text{H}^+$), ; 4 - (3 - {4 - [18 - (4 - [3 - (3 - カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 - ノナエニル] - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキソシクロヘキサ - 3 - エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸 ナトリウム塩、 m/z = 969.42 ($\text{M}+\text{H}^+$); 4 - (3 - {4 - [18 - (4 - [3 - (3 - カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) - 3

, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸

[0309] 実施例(23) (例示化合物1-187 (実施例(8)化合物のニリジン塩))

4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-カルボキシプロピル)ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸 ニリジン塩

[0310] 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-カルボキシプロピル)ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸 (実施例(8)化合物) 6.5 g、L-(+)-リジン1.96 gにメタノール163 mLを加えて2時間攪拌した。反応液を濾過し、得られた固体を真空下で乾燥し、目的物を赤黒色粉末として3.99 g得た。

NMR(δ , ppm) (CD_3OD): 6.77-6.29 (m, 14H)、 5.57 (dd, 2H)、 4.05-3.93 (m, 4H)、 3.53 (t, 2H)、 3.17-3.13 (m, 4H)、 2.92 (t, 4H)、 2.22 (t, 4H)、 2.09-2.00 (m, 16H)、 1.88 (s, 6H)、 1.85-1.49 (m, 22H)、 1.37 (s, 6H)、 1.25 (s, 6H)。

Massスペクトル: -ESI, m/z = 967.60 (M-H^-); 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-カルボキシプロピル)ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3

ーエニルオキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸

[0311] 実施例 (24) (例示化合物 1-378)

3-イソブチル-4-(3-{4-[18-(4-[3-(2-イソブチル-3-カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸

[0312] 4-アミノ-3-イソプロピル酪酸 16.0 g を塩化メチレン 30 mL 中に懸濁させ、トリエチルアミン 14 mL を加えて氷冷下で攪拌し、反応液に、クロロトリメチルシラン 12.7 mL、塩化メチレン 30 mL の溶液を 10 分間かけて滴下し、室温に戻した。3.5 時間攪拌後、氷冷下でイミダゾール-1-イルカルボニルアミノ酢酸 4-{18-(4-イミダゾール-1-イルカルボニルアミノアセトキシ-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル}-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル (実施例 (7) の化合物) 3 g を加え、室温に戻した。20 時間後、反応液に塩化メチレン 140 mL、5% 酢酸水 200 mL 加え、分液した。有機層を水 200 mL で 2 回、次いで、飽和食塩水 200 mL で洗浄し、芒硝乾燥、減圧濃縮後、更に真空乾燥を行った。残渣をメタノール 425 mL に溶解し、水を 75 mL 滴下し、これを逆相シリカゲル (RP-18) カラムクロマトグラフィー (メタノール : 5% 酢酸水 = 17 : 3 → アセトン : 水 = 4 : 1) で精製して、目的物を赤黒色粉末として 1.4 g 得た。

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 12.0 (brs, 2H), 6.79-6.20 (m, 18H), 5.44 (dd, 2H), 3.94-3.81 (m, 4H), 3.10-2.86 (m, 4H), 2.24-2.19 (m, 4H), 2.05-2.03 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.97 (s, 6H), 1.93-1.87 (m, 4H), 1.82 (s, 6H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.17-1.00 (m, 4H), 0.86-0.83 (t, 1

2H)

Massスペクトル: $-\text{ESI}$, $m/z = 1081.50$ ($M+\text{H}^+$)

[0313] 実施例 (25) (例示化合物 1-385)

1-(3-{4-[18-(4-[3-(1-カルボキシメチルシクロヘキシルメチル)ウレイドアセトキシ]-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル}ウレイドメチル)シクロヘキシル酢酸

[0314] 1-アミノメチルシクロヘキシル酢酸 17.2 g を塩化メチレン 30 mL 中に懸濁させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 17.5 mL を加えて氷冷下で攪拌し、クロロトリメチルシラン 12.7 mL、塩化メチレン 30 mL の溶液を 5 分間かけて滴下し、室温に戻した。2 時間攪拌後、氷冷下でイミダゾール-1-イルカルボニルアミノ酢酸 4-{18-(4-イミダゾール-1-イルカルボニルアミノアセトキシ-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル}-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル (実施例 (7) の化合物) 3 g を加え、16 時間室温で攪拌した。反応液に塩化メチレン 140 mL、5% 酢酸水 200 mL を加えて分液し、その有機層を水 200 mL、次いで、飽和食塩水 200 mL で洗浄後、芒硝乾燥、減圧濃縮をし、真空乾燥を行った。残渣を、メタノール 350 mL に溶解し、水 150 mL を滴下した。これを逆相シリカゲル (RP-18) カラムクロマトグラフィー (アセトン:水=7:3 → アセトン:水=3:1) 更に (アセトン:水=3:2 → 3:1) で精製して、目的物を赤黒色粉末として 84 mg 得た。

NMR (δ , ppm) ($\text{DMSO}-d_6$): 6.82-6.28(m, 18H), 5.44(dd, 2H), 3.95-3.83(m, 4H), 3.15-3.04(m, 4H), 2.13(s, 4H), 2.06-2.02(m, 4H), 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.82(s, 6H), 1.55-1.23(m, 26H), 1.19(s, 6H)

Massスペクトル：-ESI, $m/z = 1105.54$ ($M+H^+$)

[0315] 参考例（１）

N－（イミダゾール－１－イルカルボニル）グリシン t－ブチル エステル

[0316] 1, 1'－カルボニルジイミダゾール 9. 15 g と無水テトラヒドロフラン 100 ml の混合物にグリシン t－ブチル エステル 塩酸塩 6. 1 g を加え、一夜攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分液した。有機層をさらに２回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、標記目的物を白色結晶として 6. 72 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm) (DMSO-d_6): 1.43(s, 9H), 3.92(d, 2H), 7.06(dd, 1H), 7.69(dd, 1H), 8.26(dd, 1H), 8.95(t, 1H)

[0317] 参考例（２）

イミダゾール－１－イルカルボン酸 4－[18－{4－（イミダゾール－１－イルカルボニルオキシ）－2, 6, 6－トリメチル－3－オキソシクロヘキサ－1－エニル}－3, 7, 12, 16－テトラメチルオクタデカー1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17－ノナエニル]－3, 5, 5－トリメチル－2－オキソシクロヘキサ－3－エニル エステル

[0318] 6－ヒドロキシ－3－（18－[4－ヒドロキシ－2, 6, 6－トリメチル－3－オキソ－1－シクロヘキセニル]－3, 7, 12, 16－テトラメチルオクタデカー1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17－ノナエニル）－2, 4, 4－トリメチル－2－シクロヘキセン－1－オン（アスタキサンチン） 5. 97 g、と 1, 1'－カルボニルジイミダゾール 4. 87 g 混合物に脱水塩化メチレン 150 ml を加えた。アルゴン置換後、室温下、2日間攪拌した。反応混合物に塩化メチレン 100 ml 及び水 300 ml を加え、アルゴン置換して同温にて3時間攪拌した。塩化メチレン層を分液し、水洗2回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上にて乾燥した。塩化メチレンを減圧下に留去して、標記目的物を赤黒色粉末として 7. 99

gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3): 1.30(s, 6H), 1.41(s, 6H), 1.94(s, 6H), 2.00(s, 6H), 2.02(s, 6H), 2.21-2.26(m, 4H), 5.65(dd, 2H), 6.21-6.70(m, 14H), 7.09(d, 2H), 7.48(s, 2H), 8.18(s, 2H)

[0319] 参考例 (3)

N-tert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸 4-[18-{4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノアセトキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル

[0320] 6-ヒドロキシ-3-(18-[4-ヒドロキシ-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソ-1-シクロヘキサ-1-エニル]-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-2, 4, 4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン (アスタキサンチン) 5.97 g、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン 10.51 g 及び 4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン 14.66 g に脱水塩化メチレン 300 ml を加え、アルゴン置換後、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド 15.13 g を加えた。油浴温度 35℃ にて 3 日間加熱攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 塩化メチレン: 酢酸エチル = 10:1 → 5:1) により精製し、標記目的物を赤黒色粉末として 6.01 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm) (DMSO-d_6): 1.20(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.39(s, 18H), 1.82(s, 6H), 1.97-2.00(m, 16H), 3.77(dd, 4H), 5.46(dd, 2H), 6.28-6.76(m, 14H), 7.29(t, 2H)

[0321] 参考例 (4)

3-アミノプロピオン酸 4-[18-{4-(3-アミノプロピオニルオキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9,

11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル 二塩酸塩

[0322] 3-N-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸 4-[18-{4-(3-N-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオニルオキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル (参考例 (5) の化合物) 6.00 g、ジオキサン 60 mL の溶液に、4 規定塩酸ジオキサン溶液 60 mL を 10 分間かけて滴下し、室温下 30 分間攪拌した。反応終了確認後、減圧濃縮、真空乾燥を行った。濃縮残渣にメタノール 60 mL、塩化メチレン 120 mL 加えて溶解し、約 30 mL になるまで減圧濃縮した。濃縮後、攪拌しながらジエチルエーテル 120 mL をゆっくり滴下し、析出物を濾取した。これをメタノール 60 mL 及び塩化メチレン 60 mL に溶解し、減圧濃縮後、ジエチルエーテル 40 mL に滴下し、析出固体をろ取、乾燥して、目的物 2.38 g を赤黒色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 400MHz (DMSO- d_6): δ 8.04(6H, s), 6.79-6.29(14H, m), 5.47(2H, dd), 3.06(4H, m), 2.80(4H, t), 2.06-2.03(4H, m), 2.01(6H, s), 1.97(6H, s), 1.83(6H, s), 1.35(6H, s), 1.21(6H, s)

Mass スペクトル: +ESI, m/z = 739.54($M+H^+$)

[0323] 参考例 (5)

3-N-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸 4-[18-{4-(3-N-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオニルオキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル

[0324] 反応容器をアルゴン置換し、アスタキサンチン 6.00 g、N-(tert-

トキシカルボニル) - β - アラニン 9.50 g、塩化メチレン 180 mL、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン 6.10 g の混合物に、N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド 7.8 mL を加え、室温下 1 時間攪拌した。不溶物をろ別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : 酢酸エチル = 1 : 0 $\rightarrow$ 1 : 1) で精製し、真空下で乾燥し、目的物を赤黒色粉末として 7.41 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ 400MHz(CDCl₃): δ 6.69-6.19(14H, m), 5.57(2H, dd), 5.44(2H, brs), 3.49(4H, m), 2.64(4H, m), 2.12-2.02(4H, m), 2.00(6H, s), 1.99(6H, s), 1.91(6H, s), 1.45(18H, s), 1.36(6H, s), 1.24(6H, s)

Mass スペクトル: +ESI, m/z = 938.61(M+H⁺), 961.56(M+Na⁺)

[0325] 参考例 (6)

アミノ酢酸 4 - {18 - [4 - アミノアセトキシ - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル] - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 - ノナエニル} - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキソシクロヘキサ - 3 - エニル エステル 二塩酸塩

[0326] 塩化メチレン 28 mL に N - t - ブトキシカルボニルアミノ酢酸 4 - {18 - [4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノアセトキシ - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル] - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 - ノナエニル} - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキソシクロヘキサ - 3 - エニル エステル (参考例 (3) の化合物) 5.50 g を溶解させ、4 規定塩酸ジオキサン溶液 14 mL と塩化メチレン 28 mL の混液を氷冷化で 10 分間かけて滴下し、その後室温下、1.5 時間攪拌した。さらに 4 規定塩酸ジオキサン溶液 14 mL と塩化メチレン 56 mL の混液を 10 分間かけて滴下した。3.5 時間攪拌した。ヘキサン 112 mL を加え、析出した固体を濾取、乾燥し、標記目的物を赤黒色粉末として 4.68 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm) (DMSO-d₆): 8.51(s, 6H), 6.79-6.30(m, 14H), 5.55(dd, 2H)

, 3.94(d, 4H), 2.08-2.05(m, 4H), 2.01(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.84(s, 6H), 1.37(s, 6H), 1.22(s, 6H)

Massスペクトル: +ESI, アスタキサンチンのグリシンジエステル $m/z = 711.50(M+H^+)$

[0327] 参考例 (7)

4-N-t-ブトキシカルボニルアミノ酪酸 4-[18-{4-(4-N-t-ブトキシカルボニルアミノブチリルオキシ)-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルエステル

[0328] アスタキサンチン20g、N-(t-ブトキシカルボニル)- γ -アミノ酪酸34.1g、塩化メチレン500mL、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン40.9gの混合物に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド51.6mLを5分間かけて滴下し、室温下2時間攪拌した。反応液を氷冷し、1規定塩酸をpH4になるまで加え、濾過助剤(セライト)を用いてろ過後、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄、芒硝乾燥をし、濾過、減圧濃縮をした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :酢酸エチル=5:1)で精製し、溶離液を200mL程度まで減圧濃縮した。濃縮液をヘキサン3L中に滴下し、析出した赤黒色粉末をろ過し、減圧下で乾燥して、目的物を29.2g得た。

NMR(δ , ppm) (DMSO- d_6): 6.88-6.28(m, 16H), 5.43(dd, 2H), 2.97(q, 4H), 2.37(t, 4H), 2.04-2.02(m, 4H), 2.00(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.81(s, 6H), 1.71-1.64(m, 4H), 1.38(s, 18H), 1.33(s, 6H), 1.19(s, 6H)

Massスペクトル: +ESI, $m/z = 967.26(M+H^+)$

[0329] 参考例 (8)

4-アミノ酪酸 4-[18-{4-(4-アミノブチリルオキシ)-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3,7,

12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル 二塩酸塩

[0330] 塩化メチレン290 mLに4-N-t-ブトキシカルボニルアミノ酪酸 4-[18-{4-(4-N-t-ブトキシカルボニルアミノブチリルオキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル(参考例7の化合物)29 gを溶解させ、4規定塩酸ジオキサン溶液145 mLと塩化メチレン290 mLの混液を氷冷化で35分間かけて滴下した。2.5時間攪拌後、ヘキサン810 mLを投入し、析出固体を確認後、濾取し、標記目的物を赤黒色粉末として25.3 g得た。

NMR(δ , ppm) (DMSO- d_6): 7.95(s, 6H), 6.79-6.29(m, 14H), 5.45(dd, 2H), 2.91-2.83(m, 4H), 2.58-2.47(m, 4H), 2.09-2.02(m, 4H), 2.01(s, 6H), 1.97(s, 6H), 1.90-1.82(m, 10H), 1.34(s, 6H), 1.20(s, 6H)

Massスペクトル: +ESI, m/z = 767.80 ($M+H^+$); 4-アミノ酪酸 4-[18-[4-(4-アミノブチリルオキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル]-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル

[0331] 試験例(1)

水溶性確認試験(水/塩化メチレンへの分配):

表43の試料のそれぞれ1 mgに水5 mL及び塩化メチレン5 mLを加えて振盪し、これらをA液群とした。28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液463 μ L(2.33 mmol)を水10 mL中に溶かし、その水溶液1 mLを分取して水100 mLに溶かし、B液とした。A液群それぞれにB液1 mLを加えて振盪し、室温下放置した後、それぞれの水層、有機層をH

PLCにより測定し、水層中の化合物割合を表4に示した。

[0332] HPLC条件は、クロマトグラフ (HITACHI LaChrom Elite D-2000)、カラム (SHISEIDO CAPCELL PAK C18 (粒子径 $3\mu\text{m}$, $4.6\text{mm}\times 150\text{mm}$))、温度 40°C 、検出波長 474nm 、流速 $1.0\text{mL}/\text{min}$ 、移動相の設定として %A = 0.025% TFA/水, %B = 0.025% TFA/アセトニトリル) ; 70% A / 30% B (開始)、 2.5 分間まで (50% B 勾配)、 4.2 分まで (98% B 勾配)、 15 分まで比率保持 (98% B) した。水層割合は下記の式より求めた。

水層割合 [%] = [水層中の化合物のピーク面積 / (水層中の化合物のピーク面積 + 有機層中の化合物のピーク面積)] $\times 100$

アスタキサンチンはシグマ社製を用い、アスタキサンチン ジコハク酸エステルは国際公開第 $2003/066583$ 号パンフレットの実施例 10 に記載の方法で製造した。

[0333]

[表43]

化合物	水層割合 [%]
(A) アスタキサンチン	0. 0
(B) アスタキサンチン ジコハク酸エステル	43. 8
(C) 実施例(1)の化合物	99. 7
(D) 実施例(2)の化合物	90. 8
(E) 実施例(4)の化合物	100. 0
(F) 実施例(8)の化合物	100. 0
(G) 実施例(9)の化合物	98. 3
(H) 実施例(10)の化合物	100. 0

[0334] (A) アスタキサンチンは水層に全く検出されず水への溶解性は極めて低い。(B)の化合物(対照化合物)は水層の溶解割合が43.8%であった。対して本発明の化合物(C)～(H)は、対照化合物よりも水層への溶解割合が極めて高く、極めて水溶性に優れている。

[0335] 試験例(2) マウス経口吸収試験

実施例8の化合物、アスタキサンチン(フリー体)及びヘマトコッカス藻抽出物(アスタリールL10、富士化学工業社製、ヘマトコッカス藻から抽出したアスタキサンチン10%含有オイル)それぞれを、33%ジメチルスルホキシド、60%ポリエチレングリコール、0.03%カルボキシメチルセルロース水溶液で希釈し、フリー体アスタキサンチンに換算して5mg/mlの濃度になる様に調製した。調製した試料を、一晩絶食させたWistar系ラット(オス、9～13週齢、体重250～300g、1群2又は4-

匹)に、体重1kgに対してアスタキサンチン類量として50mgになる様に経口ゾンデで投与した。その後、3時間、6時間及び24時間の時点で採血し、血漿を分離した。得られた血漿0.1mlに6倍量のアセトン、50倍量のヘキサンを加えてよく攪拌した後、遠心してヘキサン層を得た。ヘキサン層を減圧乾燥させた後、0.1mlのアセトンに溶解した。得られたアセトン溶液0.05mlを、以下の条件において高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分析し、血中濃度を測定した。

HPLC条件：

Column；YMC-Carotenoid、移動相；メタノール：t-ブチルメチルエーテル：1%リン酸=81：15：4（V：V：V）、リニアグラジエント溶出、検出波長；470nm、流速；1.0ml/min、カラム温度25℃

実施例8の化合物と市販のアスタリールL10オイルについて、ラットにおける吸収性を比較した結果（平均値）を表44と図1に示す。

[0336] [表44]

血漿中濃度 [ng/ml]	実施例(8)の 化合物	アスタリールL10 オイル	アスタキサンチン(フ リー体)
3時間	49.6±2.3	13.5±7.1	1.6±0.5
6時間	43.3±18.2	15.9±7.4	0.9±0.7
24時間	4.1±5.8	0.2±0.4	1.0±0.6
AUC	640.4	209.3	23.3

[0337] 実施例(8)の化合物は、アスタキサンチン(フリー体)やヘマトコッカス藻抽出物も、血漿中のアスタキサンチンの最大血中濃度及びAUCともに高く、経口での吸収性が高いことが確認できた。

[0338] 試験例(3) 細胞での抗炎症試験

RAW264.7細胞(マウス・モノサイト細胞、ATCC社)を、RPMI1640培地中で12穴マイクロプレート中に分注した。これらの細胞を37℃、5%CO₂存在下で48時間培養した。培地を交換したあと、試料水溶液を添加し、24時間培養した。培地を交換し、LPSの1ng/mLを添加し、2時間培養した。

その後、培地を除去し、更に生理的リン酸緩衝液（PBS）を用いてRAW264.7細胞を洗浄した。この操作を3回行った。その後、RNeasy Mini Kit（QIAGEN Inc）を用いてTotal RNAを抽出し、定量RT-PCR法により炎症性サイトカインであるIL-1 β のmRNA産生量をPRISM7000（Applied Biosystem社）にて測定した。コントロールに対するIL-1 β の遺伝子発現度の結果を表6と図2に示す。

[0339] [表45]

試料	試料濃度 [μ M]	IL-1 β 遺伝子発現度
コントロール	—	1.04
アスタキサンチン（フリー体）	5	1.00
	25	0.96
	50	0.77
実施例（22）の化合物	5	0.92
	25	0.66
	50	0.31
実施例（23）の化合物	5	0.88

[0340] それぞれの試料は濃度依存的に炎症性マーカーであるIL-1 β の遺伝子発現を抑制していた。本発明の実施例（22）及び実施例（23）の化合物は、アスタキサンチンよりもIL-1 β の遺伝子発現を優位に抑制しており、抗炎症効果が優れていることが確認できた。

[0341] 試験例（4） ラットでの抗炎症試験

6週齢のWistar系ラット（三協ラボ社より購入、体重200-250g）を昼夜12時間のサイクル、餌の自由摂取で、1週間馴致した。LPS（リポ多糖、大腸菌由来、和光純薬工業社製）4mg/kgの水溶液を腹腔内注射したのち、次いで試料の水溶液を腹腔内注射した。9時間後腹部大動脈より全血を採取し、10,000rpmで10分間、遠心分離して血漿を採取し、TNF- α 測定キット（Rat TNF-alpha Quantikine ELISA Kit RTA00、R&D Systems Inc. 製）で血漿TNF- α 濃度を、IL-1 β 測定キット（Rat IL-1b/IL1F2

Quantikine ELISA Kit、R&D Systems Inc.製）を測定した。動物数は、各群 3～4 匹であった。血漿中の TNF- α 濃度を表 46 と図 3 に、血漿中の IL-1 β 濃度を表 46 と図 4 に示す。

[0342] [表46]

血漿中の TNF- α 濃度と IL-1 β 濃度

試料	TNF- α 濃度 [pg/ml]	IL-1 β 濃度 [pg/ml]
水（コントロール）	142.1 $\pm$ 7.7	177.1 $\pm$ 201.8
アスタキサンチン	112.0 $\pm$ 35.6	203.9 $\pm$ 165.3
アスタキサンチンジサク シネートジナトリウム（ DDA）	99.6 $\pm$ 99.9	311.7 $\pm$ 269.1
実施例（23）の化合物	81.8 $\pm$ 83.5	146.3 $\pm$ 98.0

[0343] 実施例（23）の化合物は、アスタキサンチン及びアスタキサンチンジサクシネートジナトリウムよりも有効に TNF- α と IL-1 β の発生を抑制しており、抗炎症効果が優れていることが確認できた。

[0344] 製剤例（1） 錠剤

実施例 4 の化合物 17.5 重量部、乳糖 67.6 重量部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 20 重量部、ヒドロキシプロピルセルロース 2.5 重量部、結晶セルロース 10 重量部、黄色三二酸化鉄 0.0002 重量部、ステアリン酸マグネシウム 1 重量部の割合で秤量し、混合したのち、ロータリー打錠機を用いて、錠剤重量 240 mg、設定硬度 7 N、錠剤径 8.5 mm の条件で打錠する。

[0345] 製剤例（2） 錠剤

流動層造粒機に乳糖 100.5 重量部を流動させ、実施例 4 の化合物 17.5 重量部とヒドロキシプロピルセルロース 3.9 重量部を添加した水溶液を噴霧して、造粒物を得る。この造粒物 65 重量部、結晶セルロース 15.0 重量部、クロスカルメロースナトリウム 19.5 重量部及びステアリン酸マグネシウム 0.5 重量部を混合したのち、ロータリー打錠機を用いて、錠剤重量 200 mg、設定硬度 7 N、錠剤径 7 mm の条件で圧縮成形する。

[0346] 製剤例（３） 点眼剤

実施例（８）の化合物 0.00175%、ポリソルベート 80 0.05%、エデト酸ナトリウム 0.05%、リン酸水素ナトリウム水和物 0.1%、グリセリン 0.5%、6.5～7.0 の pH 調整用に塩酸／水酸化ナトリウム 適量、及び残りを水として点眼剤を調製する。

[0347] 製剤例（４） 注射剤

実施例（２３）の化合物 36 mg、リン酸緩衝液（pH 7.0）を加えて全量を 1 ml をとし、2 mL のガラスアンプルに分注して密封・滅菌して、用時溶解性アンプルを作成する。

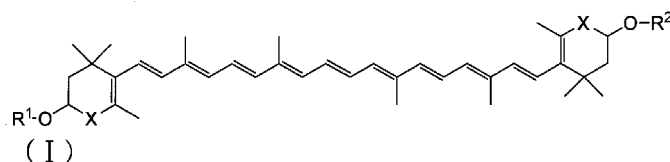
[0348] 製剤例（５） 注射剤

実施例（２３）の化合物 36 mg、塩化ナトリウム 90 mg、ポリソルベート 適量に滅菌水を加えて全量を 10 ml として、注射剤を調製する。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



(I)

[式中、

Xはカルボニル基又はメチレン基を示し、

R¹及びR²の少なくとも一方は以下の一般式(a)及び(b)から選ばれる基を示し、残余は以下の(a)、(b)、(c)及び水素原子から選ばれる基を示し、

(a) : -CO-A-B-D

{式中、Aは、下記(i)乃至(xi)から選ばれる1種以上の基の1個乃至10個で構成される二価の基(但し、酸素原子はそれ自体隣り合って結合することはない。)を示し：(i) C₁-C₁₀アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、後述する置換分αを有していてもよい。)、(ii) C₂-C₁₀アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分αを有していてもよい。)、(iii) C₂-C₁₀アルキニレン基(該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分αを有していてもよい。)、(iv) -NR³- (式中、R³は(a1)水素原子、(b1) C₁-C₆アルキル基、(c1)後述する置換分βを1乃至5個有していてもよいC₆-C₁₀アリール基、又は(d1)アリール部分に、後述する置換分βを1乃至5個有していてもよい、C₆-C₁₀アリール-C₁-C₆アルキル基を示す。)、(v)酸素原子、(vi)カルボニル基、(vii)式-S(O)_n- (式中、nは0又は2の整数

を表す。)、(v i i i) 後述する置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、(i x) 後述する置換分 α を1乃至4個有していてもよい C_5-C_{10} の2価の飽和環状炭化水素基、(x) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(x i) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、

Bは、(v i i b) 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。)又は(x i i) 式 $-NR^4CONR^5-$ (式中、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)を示し、また、 R^4 及び R^5 は一緒になって、エチレン基、プロピレン基、或いは基 $-COCH_2-$ を示し、[但し、Bが上記、(v i i b) 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。)の場合、Bと結合するAの結合部位は炭素原子である。]
]

Dは、以下の(i)乃至(x i)から選ばれる1種以上の基の1個乃至10個と(x i i i)乃至(x x i v)から選ばれる基とで構成される一価の基を示し(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(i i) C_2-C_{10} アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(i i i) C_2-C_{10} アルキニレン基(該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状で

あり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(i v) 式-N (R^{a3}) - (式中、 R^{a3} は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d 1) アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(v) 酸素原子、(v i) カルボニル基、(v i i b) 式-S (O)_n- (式中、nは0乃至2の整数を示す。)を有する基、(v i i i) 後述する置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、(i x) 後述する置換分 α を1乃至4個有していてもよい C_5-C_{10} の2価の飽和環状炭化水素基、(x) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(x i) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、並びに(x i i i) 水素原子、(x i v) C_1-C_6 アルキル基(該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(x v) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基(該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(x v i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x v i i a) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x v i i i) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至10員環ヘテロアリール基、(x i x) 式-N (R^{a1}) (R^{a2}) (式中、 R^{a1} は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、後述す

る置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(xx)ヒドロキシ基、(xx i)ホルミル基、(xx i i)カルボキシ基、(xx i i i)スルホ基、及び(x x i v)ホスホ基、(また、DはBにおける $-NR^5-$ と一緒にあって窒素原子を含む複素環を形成してもよい。)を示す。}、

(b) : $-CO-E-F$

{式中、Eは、下記(i)乃至(xi)から選ばれる1種以上の基の1個乃至10個で構成される二価の基(但し、酸素原子はそれ自体隣り合って結合することはない。)を示し：(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(ii) C_2-C_{10} アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(iii) C_2-C_{10} アルキニレン基(該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(iv) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)、(v)酸素原子、(vi)カルボニル基、(vii a)式 $-S(O)_n-$ (式中、nは0又は2の整数を表す。)、(viii)後述する置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、(ix)後述する置換分 α を1乃至4個有していてもよい C_5-C_{10} の2価の飽和環状炭化水素基、(x)後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(

x i) 後述する置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環飽和複素環基、

F は、(x x i i i) スルホ基を示す。}、

(c) : -CO-G

{式中、Gは下記(i)乃至(xi)から選ばれる1種以上の基の0個乃至10個と(x i i i)乃至(x x i v)から選ばれる基とで構成される一価の基(但し、酸素原子はそれ自体隣り合って結合することはない。)を示し:(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(i i) C_2-C_{10} アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(i i i) C_2-C_{10} アルキニレン基(該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(i v) 式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d 1) アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(v) 酸素原子、(v i) カルボニル基、(v i i a) 式 $-S(O)_n-$ (式中、nは0又は2の整数を示す。)を有する基、(v i i i) 後述する置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、(i x) 後述する置換分 α を1乃至4個有していてもよい C_5-C_{10} の2価の飽和環状炭化水素基、(x) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(x i) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原

子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、並びに (x i i i) 水素原子、(x i v) C_1-C_6 アルキル基 (該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(x v) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基 (該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、後述する置換分 α を有していてもよい。)、(x v i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x v i i a) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x v i i i) 後述する置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基、(x i x) 式-N (R^{a1}) (R^{a2}) (式中、R^{a1}は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示し、R^{a2}は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。) を有する基、(x x) ヒドロキシ基、(x x i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び(x x i v) ホスホ基を示す。} を示し、

置換分 α は、以下の(x v i i b) ~ (x x x) : (x v i i b) 後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、 C_3-C_{10} モノシクロ或いはビシクロアルキル基及び/或いは C_3-C_{10} モノシクロ或いはビシクロアルケニル基、(x v i i i) 後述する置換分 β を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至10員環ヘテロアリール基、(x i x) 式-N (R^{a1}) (R^{a2}) (式中、R^{a1}は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 後述する置換分 β を1乃至5個有していても

よい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1)アリール部分に、後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(xx)ヒドロキシ基、(x xi)ホルミル基、(x x ii)カルボキシ基、(x x iii)スルホ基、(x x iv)ホスホ基、(x xv) C_1-C_6 アルコキシ基、(x x vi)後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基、(x x vii) C_1-C_6 アルキルチオ基、(x x viii)後述する置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリールチオ基、(x x ix)カルバモイル基、又は(x xx)グアニジル基を示し、

置換分 β は、以下の(x iv)、(x v)、(x v i i a)、(x x) ~ (x x ii)、(x xv)、(x x vi)、(x x ix)、(x x x i) ~ (x x x v i i) : (x iv) C_1-C_6 アルキル基、(x v) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(x v i i a)後述する置換分 γ を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x x)ヒドロキシ基、(x xi)ホルミル基、(x x ii)カルボキシ基、(x xv) C_1-C_6 アルコキシ基、(x x vi)後述する置換分 γ を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基、(x x ix)カルバモイル基、(x x x i)ハロゲン原子、(x x x ii)シアノ基、(x x x iii)ニトロ基、(x x x iv)アリール部分に、後述する置換分 γ を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基、(x x x v)アミノ基、(x x x vi)アリール部分に、後述する置換分 γ の1乃至5個を有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルコキシ基、又は(x x x vii) C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、を示し、

置換分 γ は、以下の(x iv)、(x v)、(x x) ~ (x x ii)、(x xv)、(x x x i)、(x x x v) : (x iv) C_1-C

₆アルキル基、(x v) C₁–C₆ハロゲノアルキル基、(x x) ヒドロキシ基、(x x i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x v) C₁–C₆アルコキシ基、(x x x i) ハロゲン原子、又は(x x x v) アミノ基を示す。] を有するカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項2]

一般式 (a) : –CO–A–B–D の A が、

(i) C₁–C₁₀アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(i i) C₂–C₁₀アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(i i i) C₂–C₁₀アルキニレン基 (該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(i v) –NR³– (式中、R³は (a 1) 水素原子、(b 1) C₁–C₆アルキル基、(c 1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよいC₆–C₁₀アリール基、又は (d 1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、C₆–C₁₀アリール–C₁–C₆アルキル基を示す。)、(v) 酸素原子、(v i) カルボニル基、(v i i a) 式–S(O)_n– (式中、nは0又は2の整数を表す。)、(v i i i) 置換分 β を1乃至4個有していてもよいC₆–C₁₀の2価のアリーレン基、(i x) 置換分 α を1乃至4個有していてもよいC₅–C₁₀の2価の飽和環状炭化水素基、(x) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(x i) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至5個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個から構成される二価の基、であ

る請求項 1 に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項3]

一般式 (a) : $-CO-A-B-D$ の A が、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）、(ii) C_2-C_{10} アルケニレン基（該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(iv) $-NR^3-$ （式中、 R^3 は（a1）水素原子、（b1） C_1-C_6 アルキル基、（c1）置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は（d1）アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。）、（v）酸素原子、（vi）カルボニル基、（vii a）式 $-S(O)_n-$ （式中、 n は0又は2の整数を表す。）、（viii）置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、（x）置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び（xi）置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至5個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個から構成される二価の基、である請求項1に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項4]

一般式 (a) : $-\text{CO}-\text{A}-\text{B}-\text{D}$ の A が、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）、(ii) C_2-C_{10} アルケニレン基（該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していて

もよい。)、(iv) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)、(v)酸素原子、(vi)カルボニル基、(vii a)式 $-S(O)_n$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)、及び(xi)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基から構成される二価の基、である請求項1に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項5]

一般式(a) : $-CO-A-B-D$ のAが、
 (i) C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(iv) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)、(v)酸素原子、(vi)カルボニル基、(vii a)式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)、及び(xi)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基から構成される二価の基、である請求項1に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項6]

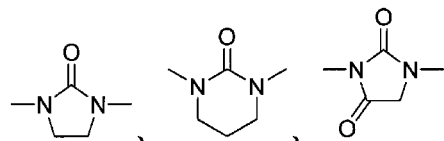
一般式(a) : $-CO-A-B-D$ のAが、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）、(iv) $-NR^3-$ （式中、 R^3 は（a1）水素原子、（b1） C_1-C_6 アルキル基、（c1）置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は（d1）アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。）、（vi）カルボニル基、（vii a）式 $-S(O)_n-$ （式中、 n は0又は2の整数を表す。）、及び（xi）置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基から構成される二価の基、である請求項1に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項7]

一般式（a）： $-CO-A-B-D$ のBが、
 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-N(CH_3)CONH-$ 、 $-NHCON(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)CON(CH_3)-$ 、 $-N(C_2H_5)CONH-$ 、 $-N(n-C_3H_7)CONH-$ 、 $-N(i-C_3H_7)CONH-$ 、 $-N(n-C_4H_9)CONH-$ 、 $-N(n-C_6H_{13})CONH-$ 、 $-N(n-C_4H_9)CON(CH_3)-$ 、 $-N(Ph)CONH-$ 、 $-NHCON(4-Chlorophenyl)-$ 、 $-NHCON(CH_2Phenyl)-$ 、 $-N(i-C_3H_7)CON(4-Methoxyphenyl)-$ 、 $-N(4-Chlorophenyl)CON(4-Methoxyphenyl)-$ 、及び式

[化2]

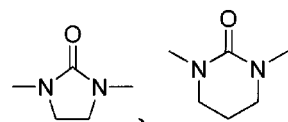


から選ばれる請求項1乃至6のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項8]

一般式 (a) : $-\text{CO}-\text{A}-\text{B}-\text{D}$ のBが、
 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7)\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{n}-\text{C}_6\text{H}_{13})\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)\text{CON}(\text{CH}_3)-$ 、及び式

[化3]



から選ばれる請求項1乃至6のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項9]

一般式 (a) : $-\text{CO}-\text{A}-\text{B}-\text{D}$ のBが、
 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}(\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7)\text{CONH}-$ 、及び $-\text{N}(\text{i}-\text{C}_3\text{H}_7)\text{CONH}-$ 、から選ばれる基である請求項1乃至6のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項10] 一般式 (a) : $-CO-A-B-D$ の B が、
 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-N(CH_3)CONH-$ 、 $-NHCON(CH_3)-$ 、及び $-N(C_2H_5)CONH-$ から選ばれる請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項11] 一般式 (a) : $-CO-A-B-D$ の D が、
 (i) C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、
 (ii) C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、
 (iii) C_2-C_{10} アルキニレン基 (該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、
 (iv) 式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は (a1) 水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d1) アリール部分に、置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。) を有する基、
 (v) 酸素原子、
 (vi) カルボニル基、
 (vii) 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は 0 乃至 2 の整数を示す。) を有する基、
 (viii) 置換分 β を 1 乃至 4 個有していてもよい C_6-C_{10} の 2 価のアリーレン基、
 (ix) 置換分 α を 1 乃至 4 個有していてもよい C_5-C_{10} の 2 価の飽和環状炭化水素基、
 (x) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環ヘテロアリーレン基、及び
 (xi) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環飽和複素環基、から選ばれる 1 種以上の基の 0 個乃至 6 個から

構成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x i v) C_1-C_6 アルキル基（該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(x v) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基（該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(x v i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x v i i a) 置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x v i i i) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 5 乃至 7 員環ヘテロアリール基、(x i x) 式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ （式中、 R^{a1} は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d 1) アリール部分に、置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。）を有する基、(x x) ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）、(x x i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び (x x i v) ホスホ基、から選ばれる基とから構成される一価の基、である請求項 1 乃至 10 のいずれか 1 項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項12]

一般式 (a) : $-CO-A-B-D$ の D が、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）、(i i) C_2-C_{10} アルケニレン基（該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(i v) 式 $-N(R^{a3})-$ （式中、 R^{a3} は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を 1 乃至

5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(v)酸素原子、(v i)カルボニル基、(v i i b)式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。)を有する基、(v i i i)置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、(x)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(x i)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される2価の基と、(x i i i)水素原子、(x i v)「 C_1-C_6 アルキル基」で述べたアルキル基、(x v i i i)「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリーレン基」で述べたヘテロアリーレン基、(x i x)「式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ を有する基」で述べたアミノ基、(x x)ヒドロキシ基(但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。)、(x x i)ホルミル基、(x x i i)カルボキシ基、(x x i i i)スルホ基、及び(x x i v)ホスホ基、から選ばれる基とから構成される一価の基、である請求項1乃至10のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項13]

一般式(a): $-CO-A-B-D$ のDが、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(i i) C_2-C_{10} アルケニレン基(該

アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(i v) 式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d 1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(v) 酸素原子、(v i) カルボニル基、(v i i b) 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。)を有する基、及び(x i) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x i v) 「 C_1-C_6 アルキル基」で述べたアルキル基、(x v i i i) 「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(x i x) 「式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ を有する基」で述べたアミノ基、(x x) ヒドロキシ基(但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。)、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び(x x i v) ホスホ基、から選ばれる基とから構成される一価の基、である請求項1乃至10のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項14]

一般式(a) : $-CO-A-B-D$ のDが、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(i v) 式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換

分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(v)酸素原子、(vi)カルボニル基、(vii b)式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2の整数を示す。)を有する基、及び(xi)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(xiii)水素原子、(xviii)「置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基」で述べたヘテロアリール基、(xix)「式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ を有する基」で述べたアミノ基、(xx)ヒドロキシ基(但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。)、(xxii)カルボキシ基、(xxiii)スルホ基、及び(xxiv)ホスホ基、から選ばれる基とら構成される一価の基、である請求項1乃至10のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項15]

一般式(a): $-CO-A-B-D$ のDが、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(iv)式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(vi)カルボニル基、(vii b)式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0乃至2

の整数を示す。)を有する基、及び(x i)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i)水素原子、(x i x)「式-N(R^{a1})(R^{a2})を有する基」で述べたアミノ基、(x x)ヒドロキシ基(但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。)、(x x i i)カルボキシ基、(x x i i i)スルホ基、及び(x x i v)ホスホ基、から選ばれるの基とから構成される一価の基、である請求項1乃至10のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項16]

一般式(b): -CO-E-FのEが、

(i) C₁-C₁₀アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(i i) C₂-C₁₀アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(i i i) C₂-C₁₀アルキニレン基(該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(i v) -NR³- (式中、R³は(a 1)水素原子、(b 1) C₁-C₆アルキル基、(c 1)置換分 β を1乃至5個有していてもよいC₆-C₁₀アリール基、又は(d 1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、C₆-C₁₀アリール-C₁-C₆アルキル基を示す。)、(v)酸素原子、(v i)カルボニル基、(v i i a) 式-S(O)_n- (式中、nは0又は2の整数を表す。)、(v i i i)置換分 β を1乃至4個有していてもよいC₆-C₁₀の2価のアリール基、(i x)置換分 α を1乃至4個有していてもよいC₅-C₁₀の2価の飽和環状炭化水素基、(x)置換分 γ を1乃至2個有し

ていてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(x i)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の1個乃至6個の基から構成される二価の基、である請求項1乃至15のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項17]

一般式(b) : $-CO-E-F$ のEが、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(ii) C_2-C_{10} アルケニレン基(該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(iv) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)、(v)酸素原子、(vi)カルボニル基、(vii a)式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)、(viii)置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、(x)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(xi)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の1個乃至6個の基から構成される二価の基、である請

求項1乃至15のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項18]

一般式 (b) : $-CO-E-F$ の E が、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(ii) C_2-C_{10} アルケニレン基 (該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、及び(iv) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)、(v) 酸素原子、(vi) カルボニル基、(vii) 式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)、(xi) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基から構成される二価の基である請求項1乃至15のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項19]

一般式 (b) : $-CO-E-F$ の E が、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(iv) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10}

アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)、(v)酸素原子、(v i)カルボニル基、(v i i a)式 $-S(O)_n-$ (式中、 n は0又は2の整数を表す。)、及び(x i)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基から構成される二価の基、である請求項1乃至15のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項20]

一般式(b) : $-CO-E-F$ のEが、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(i v) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は(a 1)水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)、(v i)カルボニル基、(x i)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の1個乃至6個の基から構成される二価の基、である請求項1乃至15のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項21]

一般式(b) : $-CO-E-F$ のFが、スルホ基である請求項1乃至20のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項22]

一般式(c) : $-CO-G$ のGが、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖

状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分
 α を有していてもよい。）、(i i) C_2-C_{10} アルケニレン基（該
 アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していても
 よい。）、(i i i) C_2-C_{10} アルキニレン基（該アルキニレン
 基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、
 (i v) 式-N(R^{a3})-（式中、R^{a3}は(a 1)水素原子、(b
 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を1乃至5個有してい
 てもよい C_6-C_{10} アリール基、(d 1) アリール部分に、置換分 β
 を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アル
 キル基を示す。）を有する基、(v) 酸素原子、(v i) カルボニル
 基、(v i i b) 式-S(O)_n-（式中、nは0乃至2の整数を示
 す。）を有する基、(v i i i) 置換分 β を1乃至4個有していても
 よい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、(i x) 置換分 α を1乃至4
 個有していてもよい C_5-C_{10} の2価の飽和環状炭化水素基、(x)
 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫
 黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する
 2価の5乃至7員環ヘテロアリーレン基、及び(x i) 置換分 γ を1
 乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からな
 る群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至
 7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から
 構成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x i v) C_1-C_6
 アルキル基（該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α
 を有していてもよい。）、(x v) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基（
 該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していても
 よい。）、(x v i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x v i i a)
 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x
 v i i i) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素
 原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個

を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基、 $(x\ i\ x)$ 式 $-N(R^{a1})$
 (R^{a2}) （式中、 R^{a1} は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。）を有する基、 $(x\ x)$ ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）、 $(x\ x\ i)$ ホルミル基、 $(x\ x\ i\ i)$ カルボキシ基、 $(x\ x\ i\ i\ i)$ スルホ基、及び $(x\ x\ i\ v)$ ホスホ基、から選ばれる基とから構成される一価の基である請求項1乃至21のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項23]

一般式(c)： $-CO-G$ のGが、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）、(ii) C_2-C_{10} アルケニレン基（該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(iii) C_2-C_{10} アルキニレン基（該アルキニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、
 (iv)式 $-N(R^{a3})-$ （式中、 R^{a3} は(a1)水素原子、(b1) C_1-C_6 アルキル基、(c1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d1)アリール部分に、 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。）を有する基、(v)酸素原子、(vi)カルボニル基、
 (vii)式 $-S(O)_n-$ （式中、 n は0乃至2の整数を示す。）を有する基、(viii)置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、(ix)置換分 α を1乃至4個有し

ていてもよい C_5-C_{10} の 2 価の飽和環状炭化水素基、(x) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環ヘテロアリーレン基、及び (x i) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 2 価の 5 乃至 7 員環飽和複素環基、から選ばれる 1 種以上の基の 0 個乃至 6 個から構成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x i v) C_1-C_6 アルキル基（該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(x v i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x v i i a) 置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x v i i i) 置換分 γ を 1 乃至 2 個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の 1 乃至 3 個を含有する 5 乃至 7 員環ヘテロアリール基、(x i x) 式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ （式中、 R^{a1} は (a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は (d 1) アリール部分に、置換分 β を 1 乃至 5 個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。）を有する基、(x x) ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）、(x x i) ホルミル基、(x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び (x x i v) ホスホ基、から選ばれる基とから構成される一価の基である請求項 1 乃至 21 のいずれか 1 項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項 24]

一般式 (c) : $-CO-G$ の G が、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基（該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖

状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。）、(i i) C_2-C_{10} アルケニレン基（該アルケニレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(i v) 式 $-N(R^{a3})-$ （式中、 R^{a3} は(a 1)水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d 1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。）を有する基、(v) 酸素原子、(v i) カルボニル基、(v i i b) 式 $-S(O)_n-$ （式中、 n は0乃至2の整数を示す。）を有する基、(v i i i) 置換分 β を1乃至4個有していてもよい C_6-C_{10} の2価のアリーレン基、及び(x i) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x i v) C_1-C_6 アルキル基（該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。）、(x v i i a) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x v i i i) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基、(x i x) 式 $-N(R^{a1})(R^{a2})-$ （式中、 R^{a1} は(a 1)水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。）を有する基、(x x) ヒドロキシ基（但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。）、(x x i) ホルミル基、(

x x i i) カルボキシ基、(x x i i i) スルホ基、及び(x x i v)
) ホスホ基、から選ばれる基とから構成される一価の基、である請求
 項1乃至21のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学
 上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド
 類。

[請求項25]

一般式(c) : $-CO-G$ のGが、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基 (該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(i v) 式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d 1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(v) 酸素原子、(v i) カルボニル基、(v i i b) 式 $-S(O)_n-$ (式中、nは0乃至2の整数を示す。)を有する基、(x i) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i) 水素原子、(x i v) C_1-C_6 アルキル基 (該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(x v i i a) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(x v i i i) 置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基、(x i x) 式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ (式中、 R^{a1} は(a 1) 水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1) 置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1) アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6

—C₁₀アリール—C₁—C₆アルキル基を示し、R^{a2}は水素原子又はC₁—C₆アルキル基を示す。)を有する基、(xx)ヒドロキシ基(但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。)、(x xi)ホルミル基、(x xi i)カルボキシ基、(x xi i i)スルホ基、及び(x xi v)ホスホ基、から選ばれる基とから構成される一価の基、である請求項1乃至21のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項26]

一般式(c) : —CO—GのGが、

(i) C₁—C₁₀アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(i v)式—N(R^{a3})—(式中、R^{a3}は(a 1)水素原子、(b 1)C₁—C₆アルキル基、(c 1)置換分 β を1乃至5個有していてもよいC₆—C₁₀アリール基、(d 1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、C₆—C₁₀アリール—C₁—C₆アルキル基を示す。)を有する基、(v i)カルボニル基、(v i i b)式—S(O)_n—(式中、nは0乃至2の整数を示す。)を有する基、及び(x i)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i)水素原子、(x i v)C₁—C₆アルキル基(該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(x v i i i)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する5乃至7員環ヘテロアリール基、(x i x)式—N(R^{a1})(R^{a2})(式中、R^{a1}は(a 1)水素原子、(b 1)C₁—C₆アルキル基、(c 1)置換分 β を1乃至5個有し

ていてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{a2} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基(x x)ヒドロキシ基(但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。)、(x x i)ホルミル基、(x x i i)カルボキシ基、(x x i i i)スルホ基、及び(x x i v)ホスホ基、から選ばれる基とから構成される一価の基、である請求項1乃至21のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項27]

一般式(c) : $-CO-G$ のGが、

(i) C_1-C_{10} アルキレン基(該アルキレン基は直鎖状又は分枝鎖状であり、鎖中に環状のアルキレン部分を含んでいてもよく、置換分 α を有していてもよい。)、(i v)式 $-N(R^{a3})-$ (式中、 R^{a3} は(a 1)水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、(d 1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール- C_1-C_6 アルキル基を示す。)を有する基、(v i)カルボニル基、及び(x i)置換分 γ を1乃至2個有していてもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子の1乃至3個を含有する2価の5乃至7員環飽和複素環基、から選ばれる1種以上の基の0個乃至6個から構成される二価の基と、(x i i i)水素原子、(x i v) C_1-C_6 アルキル基(該アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状であり、置換分 α を有していてもよい。)、(x i x)式 $-N(R^{a1})(R^{a2})$ (式中、 R^{a1} は(a 1)水素原子、(b 1) C_1-C_6 アルキル基、(c 1)置換分 β を1乃至5個有していてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は(d 1)アリール部分に、置換分 β を1乃至5個有していてもよい、 C_6-C_{10} アリール-

C₁–C₆アルキル基を示し、R^{a2}は水素原子又はC₁–C₆アルキル基を示す。)を有する基、(xx)ヒドロキシ基(但し、本ヒドロキシ基が炭素原子に結合する場合には、該炭素原子は不飽和炭素原子ではない。)、(xx i)ホルミル基、(xx i i)カルボキシ基、(xx i i i)スルホ基、及び(xx i v)ホスホ基、から選ばれる基とから構成される一価の基、である請求項1乃至21のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項28] 一般式(1)のR¹及びR²の少なくとも一方が、(a) : –CO–A–B–D、又は(b) : –CO–E–Fであり、残余が(a) ; –CO–A–B–D、(b) : –CO–E–F又は水素原子である請求項1乃至21のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項29] 一般式(1)のR¹及びR²は同一又は異なって、(a) : –CO–A–B–D、又は(b) : –CO–E–F、である請求項1乃至21のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項30] 一般式(1)のR¹及びR²は同一で、(a) : –CO–A–B–D、又は(b) : –CO–E–F、である請求項1乃至21のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項31] 一般式(1)のXが、カルボニル基、である請求項1乃至30のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項32] 一般式(1)を有する化合物が、
4 – { 18 – [4 – カルボキシメチルチオアセトキシ – 2, 6, 6 – トリメチル – 3 – オキソシクロヘキサ – 1 – エニル] – 3, 7, 12

, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル} -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチルチオ酢酸、

(4- {18- [4-カルボキシメチルスルフィニルアセトキシ) -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル] -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル} -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチルスルフィニル) 酢酸、

3- [2- (4- (18- {4- [3- (3-t-ブトキシカルボニルメチルウレイド) プロピオニルオキシ] -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル} -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル) エチル] ウレイド酢酸 t-ブチル エステル、

3- {2- [4- (18- {4- [3- (3-カルボキシメチルウレイド) プロピオニルオキシ] -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル} -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル] エチル} ウレイド酢酸、

2- [3- (4- [18- [4- {3- (2-スルホエチルアミノカルボニル) プロピオニルオキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル] -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル) プロピオニルアミノ] エタンスルホン酸、

2- (3, 5, 5-トリメチル-2-オキソ-4- {3, 7, 12, 16-テトラメチル-18- [2, 6, 6-トリメチル-3-オキソ-4- (2-スルホエチルカルバモイルオキシ) シクロヘキサ-1-エニル] オクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル} シクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルアミノ) エタンスルホン酸、

3- [4- (18- {4- [3-*t*-ブトキシカルボニルメチルウレイドアセトキシ] -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル} -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド酢酸 *t*-ブチル エステル、

3- [4- (18- {4- (3-カルボキシメチルウレイドアセトキシ) -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル} -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド酢酸、

イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ酢酸 4- [18- (4- {イミダゾール-1-イルカルボニルアミノアセトキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル、

3- (イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ) プロピオン酸 4- [18- (4- {3- (イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ) プロピオニルオキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタ

デカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]
-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル
エステル、

4-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ) 酪酸 4-[18-
(4-{4-(イミダゾール-1-イルカルボニルアミノ) ブチリ
ルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-
-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3,
, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-
トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル エステル、

2-[3-{4-(18-[4-(3-[2-スルホエチル] ウレイド
アセトキシ)-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-
-1-エニル]-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1,
, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5,
, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカル
ボニルメチル} ウレイド] エタンスルホン酸、

2-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-スルホエ
チル) ウレイド] プロピオニルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-
3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テト
ラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-
-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-
-3-エニルオキシカルボニル} エチル) ウレイド] エタンスルホン
酸、

2-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(2-スルホエ
チル) ウレイド] ブチリルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-
オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメ
チルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノ
ナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-
-エニルオキシカルボニル} プロピル) ウレイド] エタンスルホン酸

、

2-[3-(1-{4-(18-{4-[2-(3-(2-スルホエチル)ウレイド)プロピオニルオキシ]-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル)-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}エチル)ウレイド]エタンスルホン酸、

2-[3-(1-{4-(18-{4-[2-(3-(2-スルホエチル)ウレイド)-4-メチルチオブチリルオキシ]-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル)-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}-3-メチルチオプロピル)ウレイド]エタンスルホン酸、

3-{3-[4-(18-{4-[3-(2-カルボキシエチル)ウレイドアセトキシ]-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル)-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル]ウレイド}プロピオン酸、

4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-カルボキシプロピル)ウレイドアセトキシ]-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル}ウレイド)酪酸、

3-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(2-カルボキ

シエチル) ウレイド] ブチリルオキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル) ウレイド] プロピオン酸、

4-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(3-カルボキシプロピル) ウレイド] ブチリルオキシ} -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル) -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル] -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル) ウレイド] 酪酸、

2-{3-[4-(18-{4-[3-(1-カルボキシエチル) ウレイドアセトキシ] -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル} -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} プロピオン酸、

3-フェニル-2-{3-[4-(18-{4-[3-(2-フェニル-1-カルボキシエチル) ウレイドアセトキシ] -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル} -3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル) -3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} プロピオン酸、

4-メチルチオ-2-{3-[4-(18-{4-[3-(3-メチルチオ-1-カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ] -2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル} -3, 7,

12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} 酪酸、

6-アミノ-2-{3-[4-(18-{4-[3-(5-アミノ-1-カルボキシペンチル) ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} ヘキサン酸、

2-アミノ-6-{3-[4-(18-{4-[3-(5-アミノ-5-カルボキシペンチル) ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} ヘキサン酸、

2-アミノ-5-{3-[4-(18-{4-[3-(4-アミノ-4-カルボキシブチル) ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} ペンタン酸、

5-グアニジル-2-{3-[4-(18-{4-[3-(1-カルボキシ-4-グアニジルブチル) ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル}-3, 7, 1

2, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル)-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル] ウレイド} ペンタン酸、

3-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-カルボキシエチル) ウレイド] プロピオニルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル) ウレイド] プロピオン酸、

4-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(3-カルボキシプロピル) ウレイド] プロピオニルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル) ウレイド] 酪酸、

3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-カルボキシメチルウレイド] ブチリルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル) ウレイド酢酸、

4-カルボキシ-4-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[1, 3-ジカルボキシプロピル] ウレイド) プロピオニルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメ

チル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル>ウレイド) 酪酸、

3-カルボキシ-3-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[1,2-ジカルボキシエチル] ウレイド) プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル>ウレイド) プロピオン酸、

2-アミノ-6-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[5-アミノ-5-カルボキシペンチル] ウレイド) プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル>ウレイド) ヘキサン酸、

4-カルボキシ-4-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[1,3-ジカルボキシプロピル] ウレイド) ブチリルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル>ウレイド) 酪酸、

3-カルボキシ-3-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[1,2-ジカルボキシエチル] ウレイド) ブチリルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-

2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル>ウレイド) プロピオン酸、

2-アミノ-6-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[5-アミノ-5-カルボキシペンチル] ウレイド) ブチリルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル>ウレイド) ヘキサン酸、

2-アミノ-5-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[4-アミノ-4-カルボキシブチル] ウレイド) プロピオニルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} エチル>ウレイド) ペンタン酸、

2-アミノ-5-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[4-アミノ-4-カルボキシブチル] ウレイド) ブチリルオキシ}-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル>ウレイド) ペンタン酸、

4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ]-2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3, 7, 12, 16-テトラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-ノナエニル]-3, 5, 5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキ

シカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸 2ナトリウム塩、
4 - (3 - {4 - [18 - (4 - [3 - (3 - カルボキシプロピル)
ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキシシクロ
ヘキサ - 1 - エニル) - 3, 7, 12, 16 - テトラメチルオクタデ
カ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 - ノナエニル] -
3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキシシクロヘキサ - 3 - エニルオキ
シカルボニルメチル} ウレイド) 酪酸 2リジン塩、
3 - イソブチル - 4 - (3 - {4 - [18 - (4 - [3 - (2 - イソ
ブチル - 3 - カルボキシプロピル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6,
6 - トリメチル - 3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル) - 3, 7,
12, 16 - テトラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11,
13, 15, 17 - ノナエニル] - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オ
キシシクロヘキサ - 3 - エニルオキシカルボニルメチル} ウレイド)
酪酸、
1 - (3 - {4 - [18 - (4 - [3 - (1 - カルボキシメチルシク
ロヘキシルメチル) ウレイドアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル
- 3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル) - 3, 7, 12, 16 - テ
トラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 1
7 - ノナエニル] - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキシシクロヘキ
サ - 3 - エニルオキシカルボニルメチル} ウレイドメチル) シクロヘ
キシル酢酸、
2 - [3 - (2 - {4 - [18 - (4 - {3 - [3 - (2 - スルホエ
チル) ウレイド] プロピオニルオキシ} - 2, 6, 6 - トリメチル -
3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル) - 3, 7, 12, 16 - テト
ラメチルオクタデカ - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17
- ノナエニル] - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - オキシシクロヘキサ
- 3 - エニルオキシカルボニル} エチル) ウレイド] エタンスルホン
酸 2ナトリウム塩、

2-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-スルホエチル)ウレイド]プロピオニルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル}エチル)ウレイド]エタンスルホン酸 2リジン塩、

3-イソブチル-4-[3-{2-イソブチル-3-[4-(18-[4-{3-イソブチル-4-[3-(2-イソブチル-3-カルボキシプロピル)ウレイド]ブチリルオキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル)-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニル]プロピル}ウレイド]酪酸、

1-(3-[1-{4-(18-[4-{1-(3-[1-カルボキシメチルシクロヘキシルメチル]ウレイドメチル)シクロヘキシルアセトキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル)-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニルオキシカルボニルメチル}シクロヘキシルメチル]ウレイドメチル)シクロヘキシル酢酸、

6-(3-{4-(18-[4-{3-(6-カルボキシメチル-3-エチルピシクロ[3,2,0]ヘプタ-3-エン-6-イルメチル)ウレイドメチルアセトキシ}-2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エニル)-3,7,12,16-テトラメチルオクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル)-3,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキサ-3-エニル

ルオキシカルボニルメチル} ウレイドメチル) - 3 - エチルビシクロ
[3, 2, 0]ヘプタ-3-エン-6-イル酢酸、

6 - (3 - [3 - {4 - (18 - [4 - [4 - {3 - (6 - カルボキ
シメチル-3-エチルビシクロ[3, 2, 0]ヘプタ-3-エン-6-
イルメチル) ウレイド} ブチリルオキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル
- 3 - オキソシクロヘキサ-1-エニル] - 3, 7, 12, 16 - テ
トラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 1
7 - ノナエニル) - 3, 5, 5 - トリメチル-2-オキソシクロヘキ
サ-3-エニルオキシカルボニル} プロピル} ウレイドメチル) - 3
- エチルビシクロ[3, 2, 0]ヘプタ-3-エン-6-イル酢酸、又
は、

6 - (3 - [6 - {4 - (18 - [4 - [6 - {3 - (6 - カルボキ
シメチル-3-エチルビシクロ[3, 2, 0]ヘプタ-3-エン-6-
イルメチル) ウレイドメチル} - 3 - エチルビシクロ[3, 2, 0]ヘ
プタ-3-エン-6-イルアセトキシ] - 2, 6, 6 - トリメチル-
3 - オキソシクロヘキサ-1-エニル] - 3, 7, 12, 16 - テト
ラメチルオクタデカ-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17
- ノナエニル) - 3, 5, 5 - トリメチル-2-オキソシクロヘキサ
- 3 - エニルオキシカルボニルメチル} - 3 - エチルビシクロ[3,
2, 0]ヘプタ-3-エン-6-イルメチル] ウレイドメチル) - 3
- エチルビシクロ[3, 2, 0]ヘプタ-3-エン-6-イル酢酸から
選ばれる1つである、請求項1乃至30のいずれか1項に記載のカロ
テノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容される
エステル類若しくはアミド類。

[請求項33] 請求項1乃至32のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、そ
の薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくは
アミド類を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項34] 糖尿病、糖尿病合併症、インスリン抵抗性、筋萎縮、サルコペニア

、ガン、ドライアイ、角結膜上皮障害、緑内障、加齢黄斑変性、眼精疲労、うつ病、双極性障害、統合失調症、アルツハイマー症、炎症、メタボリックシンドローム、動脈硬化、脳梗塞、心筋梗塞、心不全、高血圧症又は高脂血症を予防又は治療するための、請求項 33 に記載の医薬組成物。

[請求項35] 糖尿病、糖尿病合併症、ドライアイ、アルツハイマー症、心不全、又は高脂血症を予防又は治療するための、請求項 33 に記載の医薬組成物。

[請求項36] 医薬組成物を製造するための、請求項 1 乃至 33 のいずれか 1 項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類の使用。

[請求項37] 糖尿病、糖尿病合併症、筋萎縮、ガン、ドライアイ、角結膜上皮障害、緑内障、加齢黄斑変性、眼精疲労、うつ病、双極性障害、統合失調症、アルツハイマー症、炎症、メタボリックシンドローム、動脈硬化、脳梗塞、心筋梗塞、心不全、高血圧症又は高脂血症を予防又は治療するための、請求項 1 乃至 32 のいずれか 1 項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項38] 糖尿病、糖尿病合併症、ドライアイ、アルツハイマー症、心不全、又は高脂血症を予防又は治療するための、請求項 1 乃至 32 のいずれか 1 項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類。

[請求項39] 請求項 1 乃至 32 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩の有効量を温血動物に投与する、糖尿病、糖尿病合併症、筋萎縮、ガン、緑内障、加齢黄斑変性、ドライアイ、眼精疲労、うつ病、双極性障害、統合失調症、アルツハイマー症、炎症、メタボリックシンドローム、動脈硬化、心不全、高血圧症又は高脂血症を予防又は治療するための方法。

[請求項40] 請求項1乃至32のいずれか1項に記載のカロテノイド誘導体、その薬学上許容される塩又はその薬学上許容されるエステル類若しくはアミド類の製造方法。