

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5055377号
(P5055377)

(45) 発行日 平成24年10月24日 (2012. 10. 24)

(24) 登録日 平成24年8月3日 (2012. 8. 3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 C

C O 7 D 491/048 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 7 E

C O 7 D 513/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 3

請求項の数 26 (全 157 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-542836 (P2009-542836)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月17日 (2007. 12. 17)
 (65) 公表番号 特表2010-513491 (P2010-513491A)
 (43) 公表日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/025757
 (87) 国際公開番号 W02008/136815
 (87) 国際公開日 平成20年11月13日 (2008. 11. 13)
 審査請求日 平成21年8月18日 (2009. 8. 18)
 (31) 優先権主張番号 60/876, 596
 (32) 優先日 平成18年12月22日 (2006. 12. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 シェーリング コーポレイション
 Schering Corporation
 アメリカ合衆国, ニュージャージー, 07
 033, ケニルワース, ギャロッピング
 ヒル ロード 2000
 (74) 代理人 100107489
 弁理士 大塩 竹志
 (72) 発明者 ベネット, フランク
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 016, クランフォード, キース ジ
 ヲフリーズ アベニュー 38

最終頁に続く

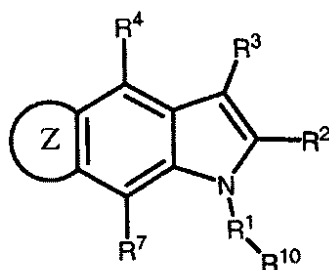
(54) 【発明の名称】 [5, 6-環] 環形成インドール誘導体およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

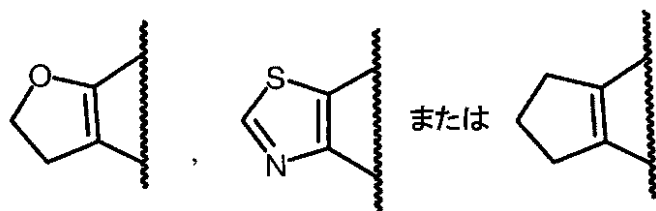
【化 2 0 3】



(I)

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であって、
 式 (I) の環 Z は、

【化 2 0 4】



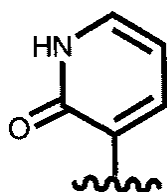
であり；

R^1 は、 $- [CH_2]_r -$ であり；

R^2 は、 $-COOH$ または $-CONHSO_2$ - アルキル であり；

R^3 は、

【化 2 0 5】



であり；

R^4 および R^7 は、各々、 H であり；

R^8 の各存在は、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、ハロアルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

R^9 の各存在は、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、ハロアルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

R^{10} は、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリール基またはヘテロアリール基は、必要に応じて独立して、4個までの置換基で置換され得、該4個までの置換基は、各々独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ハロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - OR^9 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NHC(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NHSO_2R^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $S(O)_pR^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $SO_2N(R^9)_2$ および $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から選択され；

R^{11} の各存在は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、ハロアルキル、ヒドロキシまたはヒドロキシアルキルであり、ここでシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基は、必要に応じて独立して、4個までの置換基で置換され得、該4個までの置換基は、各々独立して、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -

10

20

30

40

50

$R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ハロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $- OR^9$ 、 $- CN$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - C(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - C(O)OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NHC(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NH$
 SO_2 アルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q - NH$ SO_2 シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q - NH$ SO_2 アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q - SO_2N(R^9)_2$ および
 $SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から選択され；

10

R^{12} の各存在は、独立して、H、ハロ、 $- N(R^9)_2$ 、 $- OR^9$ 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルであり、ここでシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロシクロアルケニル基は、必要に応じて独立して、4個までの置換基で置換され得、該4個までの置換基は、各々独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $- CN$ 、 $- C(O)$ アルキル、 $- C(O)O$ アルキル、 $- C(O)NH$ アルキル、 $- C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $- O$ - アルキル、 $- NH_2$ 、 $- NH$ (アルキル)、 $- N$ (アルキル) $_2$ 、 $- NHC(O)$ アルキル、 $- NH$ SO_2 アルキル、 $- SO_2$ アルキルまたは $- SO_2NH$ - アルキルから選択されるか、あるいは2つの R^{12} 基が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、結合してシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基または $C=O$ 基を形成し；

20

p の各存在は、独立して、0、1または2であり；

q の各存在は、独立して、0～4の範囲の整数であり；そして

r の各存在は、独立して、1～4の範囲の整数である、

化合物。

【請求項2】

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または必要に応じて独立して、3個までの置換基で置換されており、該3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $- CN$ 、 $- C(O)$ アルキル、 $- C(O)O$ アルキル、 $- C(O)N(R^9)_2$ 、 $-$ アルキレン $- OR^9$ 、 $- OR^9$ 、 $- N(R^9)_2$ 、 $- NHC(O)R^8$ 、 $- NH$ SO_2R^{11} 、 $- S(O)_pR^{11}$ または $- SO_2N(R^9)_2$ から選択される、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項3】

R^{10} が、二環式ヘテロアリール基であり、該二環式ヘテロアリール基は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、該3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $- O$ - ハロアルキル、 $- OH$ 、 $- CN$ 、 $- NH_2$ 、 $- NH$ - アルキル、 $- N$ (アルキル) $_2$ または $- NH$ SO_2 - アルキルから選択される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項4】

R^{10} が、キナゾリン、キナゾリノン、プテリジンまたはプテリジノンであり、これらのうちのいずれかは、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、該3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $- O$ - ハロアルキル、 $- OH$ 、 $- CN$ 、 $- NH_2$ 、 $- NH$ - アルキル、 $- N$ (アルキル) $_2$ または $- NH$ SO_2 - アルキルから選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

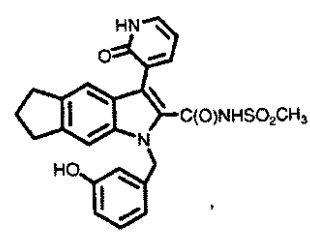
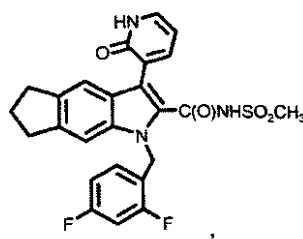
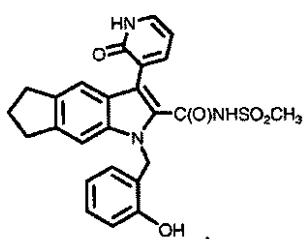
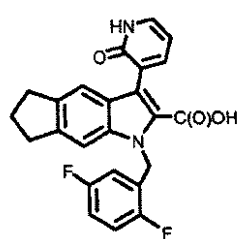
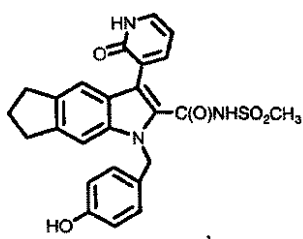
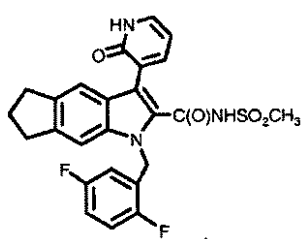
R^2 が、 $- C(O)NH$ SO_2 - アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

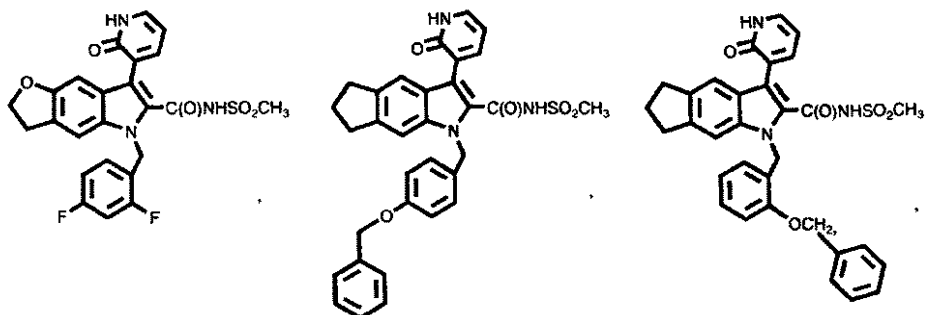
構造：

50

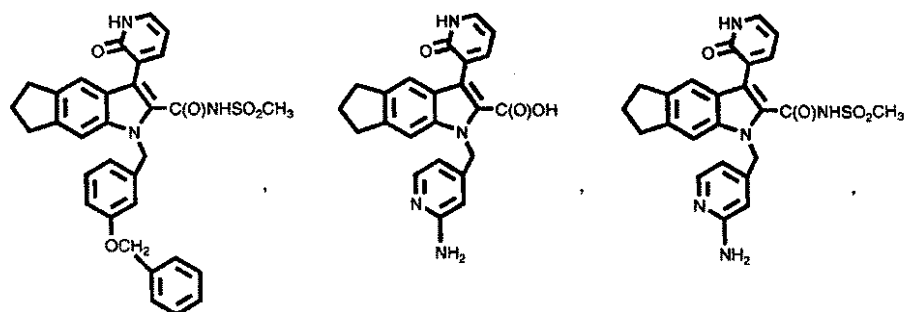
【化 2 1 7】



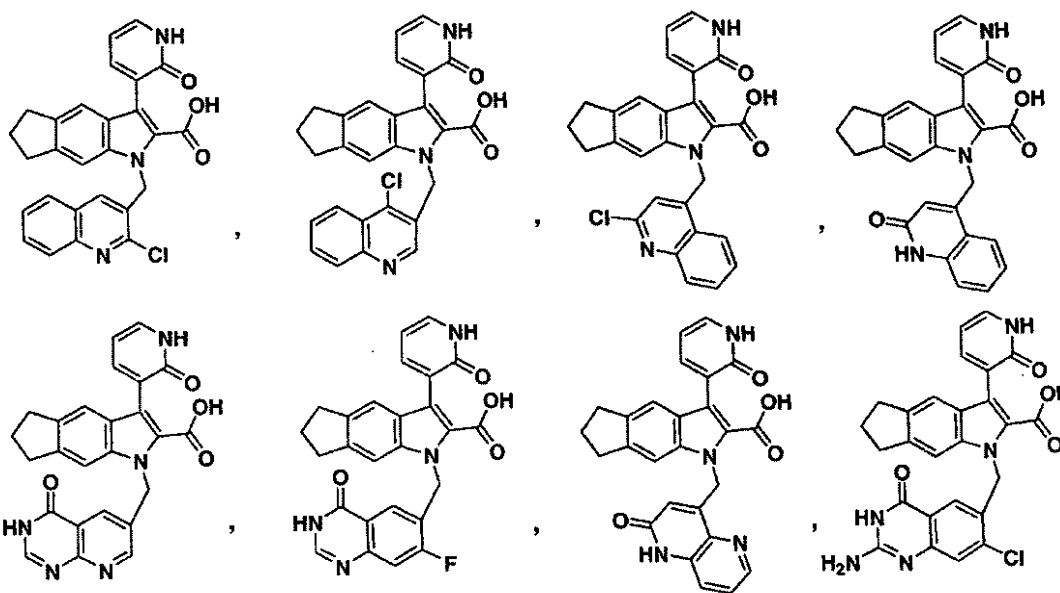
【化 2 1 8】



10

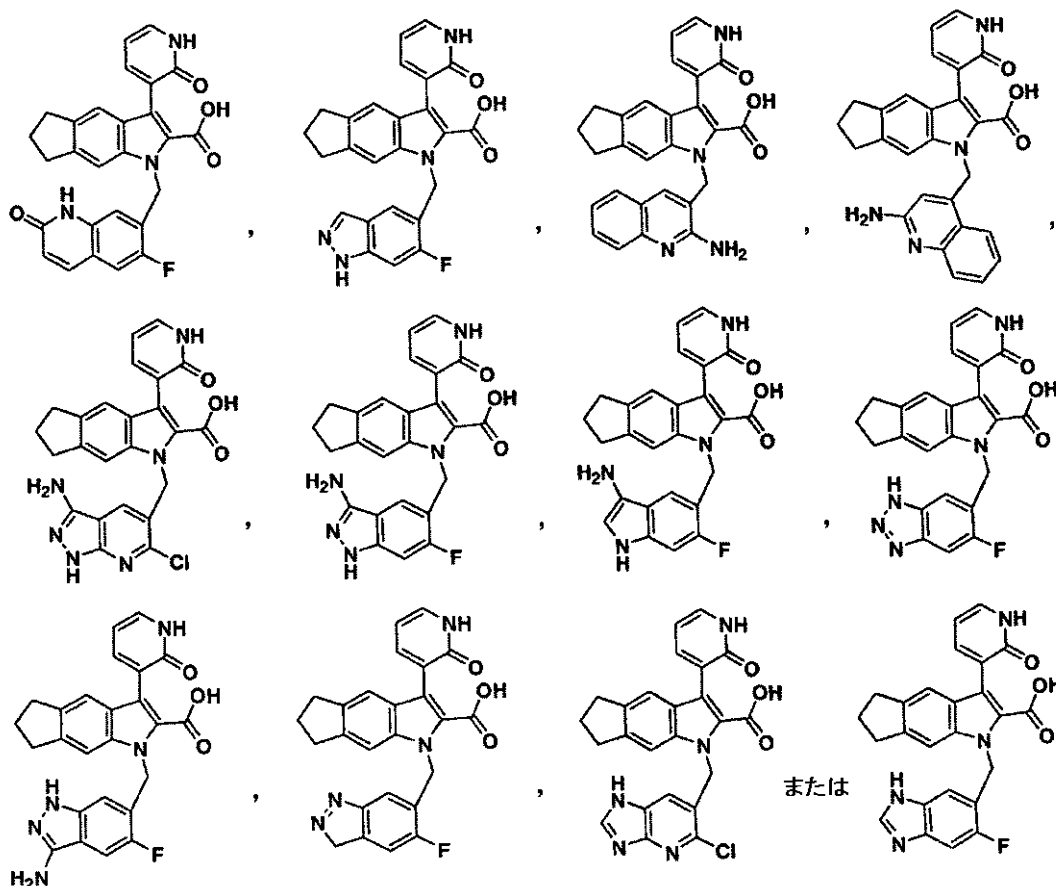


20



30

【化 2 1 9】



10

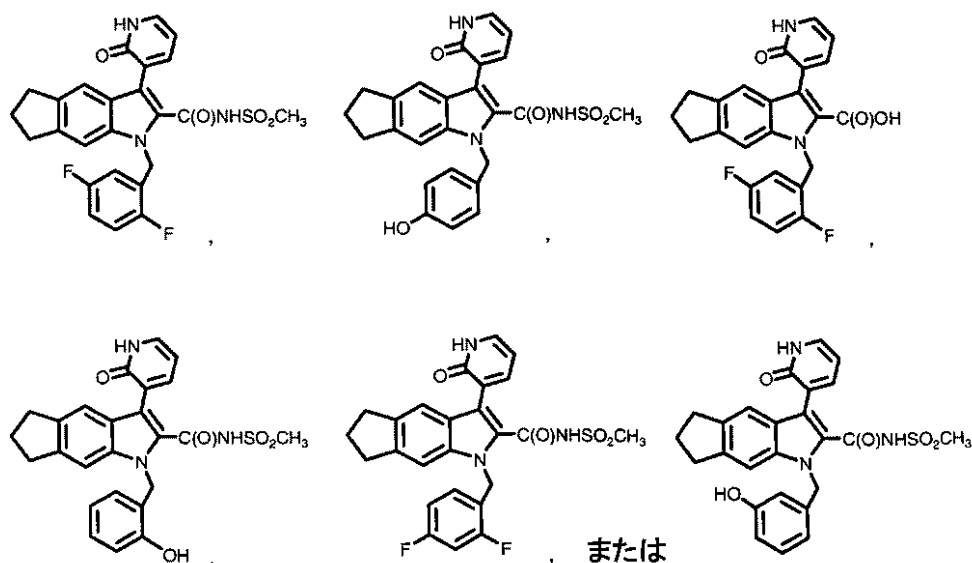
20

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

構造：

【化 2 2 0】



30

40

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

少なくとも 1 つの請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 9】

50

少なくとも1種の抗ウイルス剤をさらに含有し、該さらなる薬剤が、請求項7に記載の化合物ではない、請求項8に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記さらなる抗ウイルス剤が、HCVポリメラーゼインヒビター；インターフェロン；RNA複製インヒビター；アンチセンス剤；治療ワクチン；プロテアーゼインヒビター；抗体治療（モノクローナルまたはポリクローナル）；およびRNA依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記さらなる抗ウイルス剤が、RNA依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な薬剤である、請求項10に記載の組成物。

10

【請求項12】

前記さらなる抗ウイルス剤が、インターフェロンである、請求項9に記載の組成物。

【請求項13】

前記インターフェロンが、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン α con-1またはPEG化インターフェロンである、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記さらなる抗ウイルス剤が、プロテアーゼインヒビターである、請求項9に記載の組成物。

【請求項15】

20

前記プロテアーゼインヒビターが、HCVプロテアーゼインヒビターまたはNS-3セリンプロテアーゼインヒビターである、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記さらなる抗ウイルス剤が、HCVポリメラーゼインヒビターである、請求項9に記載の組成物。

【請求項17】

患者におけるウイルス感染を処置するための組成物であって、有効量の、少なくとも1つの請求項7に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含む、組成物。

【請求項18】

30

前記組成物は、少なくとも1種のさらなる抗ウイルス剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、該さらなる薬剤は、請求項7に記載の化合物ではなく、そして投与される量は、一緒になってウイルス感染を処置するために有効である、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記さらなる抗ウイルス剤が、HCVポリメラーゼインヒビター；インターフェロン；RNA複製インヒビター；アンチセンス剤、治療ワクチン、プロテアーゼインヒビター；抗体治療（モノクローナルまたはポリクローナル）；およびRNA依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

40

前記さらなる抗ウイルス剤が、RNA依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な薬剤である、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記さらなる抗ウイルス剤が、インターフェロンである、請求項19に記載の組成物。

【請求項22】

前記インターフェロンが、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン α con-1またはPEG化インターフェロンである、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

前記さらなる抗ウイルス剤が、プロテアーゼインヒビターである、請求項19に記載の

50

組成物。

【請求項 2 4】

前記プロテアーゼインヒビターが、H C V プロテアーゼインヒビターまたは N S - 3 セリンプロテアーゼインヒビターである、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記さらなる抗ウイルス剤が、H C V ポリメラーゼインヒビターである、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記ウイルス感染が、H C V 感染である、請求項 1 7 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本発明は、[5 , 6 - 環] 環形成インドール誘導体、少なくとも 1 つの [5 , 6 - 環] 環形成インドール誘導体を含む組成物、およびウイルス感染またはウイルス関連障害を患者において処置または予防するために [5 , 6 - 環] 環形成インドール誘導体を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

(発明の背景)

20

H C V は、非 A 非 B 肝炎 (N A N B H) における主要な原因因子として示唆されている、(+) センス単鎖 R N A ウイルスである。N A N B H は、他の型のウイルス誘導肝臓疾患 (例えば、A 型肝炎ウイルス (H A V)、B 型肝炎ウイルス (H B V)、デルタ肝炎ウイルス (H D V))、ならびに他の形態の肝臓疾患 (例えば、アルコール症および原発性胆汁性肝硬変) とは区別される。

【0 0 0 3】

C 型肝炎ウイルスは、フラビウイルス科のファミリーのヘパシウイルス属のメンバーである。これは、非 A 非 B ウイルス肝炎の主要な原因因子であり、そして輸血に関連する肝炎の主要な原因であり、そして世界中の肝炎の症例のかなりの割合を示す。急性 H C V 感染は、しばしば無症候性であるが、症例のほぼ 8 0 % が、慢性肝炎になる。約 6 0 % の患者が、無症候性の保菌者状態から慢性活性肝炎および肝硬変症 (約 2 0 % の患者において起こる) にわたる種々の臨床結果の肝臓疾患を発症し、このことは、肝細胞癌 (約 1 % ~ 約 5 % の患者において起こる) の発症に強く関連する。世界保健機構は、1 億 7 千万人の人々が、H C V に慢性的に感染しており、推定 4 百万人が、米国で生活していると推定している。

30

【0 0 0 4】

H C V は、肝硬変症および肝細胞癌の誘導に関与している。H C V 感染を罹患する患者に対する予後は、乏しいままである。なぜなら、H C V 感染は、他の形態の肝炎よりも処置が困難であるからである。現在のデータは、肝硬変を罹患する患者について 5 0 % 未満の 4 年生存率、および局在性の切除可能な肝細胞癌であると診断された患者について 3 0 % 未満の 5 年生存率を示す。局在性の切除不可能な肝細胞癌であると診断された患者は、成り行きがより悪く、1 % 未満の 5 年生存率を有する。

40

【0 0 0 5】

H C V は、エンベロープのある R N A であり、約 9 . 5 k b の長さの一本鎖 (+) - センス R N A ゲノムを含む。この R N A ゲノムは、3 4 1 ヌクレオチドの 5 ' 非翻訳領域 (5 ' N T R)、3 , 0 1 0 ~ 3 , 0 4 0 アミノ酸の 1 つのポリペプチドをコードする大きいオープンリーディングフレーム (O R F)、および約 2 3 0 ヌクレオチドの可変長の 3 ' 非翻訳領域 (3 ' - N T R) を含む。H C V は、アミノ酸配列およびゲノム構築がフラビウイルスおよびペスチウイルスと類似であるので、H C V は、フラビウイルス族の第三属として分類されている。

50

【 0 0 0 6 】

ウイルスゲノムの最も保存された領域の1つである5' NTRは、内部リボソーム進入部位(IRES)を含み、これは、ウイルスポリタンパク質の翻訳の開始において、中枢の役割を果たす。1つの長いオープンリーディングフレームは、ポリタンパク質をコードし、このポリタンパク質は、細胞プロテイナーゼまたはウイルスプロテイナーゼのいずれかによって、構造ウイルスタンパク質(コア、E1、E2およびp7)ならびに非構造ウイルスタンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)に、共翻訳または翻訳後にプロセシングされる。3' NTRは、3つの異なる領域(ポリタンパク質の停止コドンの後ろの約38ヌクレオチドの可変領域、シチジンの散在置換を有する可変長のポリウリジン路、および種々のHCV単離体の間で高度に保存された3'末端の近くの98ヌクレオチド(nt))からなる。他の(+)鎖RNAウイルスとの類似により、3'-NTRは、ウイルスRNA合成において重要な役割を果たすと考えられる。このゲノム内の遺伝子の順序は、NH₂-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOHである。

10

【 0 0 0 7 】

構造タンパク質であるコア(C)、エンベロープタンパク質1および2(E1、E2)、ならびにp7領域のプロセシングは、宿主シグナルペプチダーゼにより媒介される。逆に、非構造領域(NS)の変異は、2つのウイルス酵素により達成される。HCVポリタンパク質は、最初に、宿主シグナルペプチダーゼにより切断されて、構造タンパク質C/E1、E1/E2、E2/p7、およびp7/NS2を産生する。次いで、NS2-3プロテイナーゼ(これは、メタロプロテアーゼである)が、NS2/NS3連結を切断する。次いで、NS3/4Aプロテイナーゼ複合体(NS3は、セリンプロテアーゼであり、そしてNS4Aは、NS3プロテアーゼの補因子として作用する)が、残りの全ての切断連結のプロセシングを担う。RNAヘリカーゼ活性およびNTPアーゼ活性もまた、NS3タンパク質において同定されている。NS3タンパク質の3分の1が、プロテアーゼとして機能し、そしてこの分子の残りの3分の2が、HCV複製に関与すると考えられるヘリカーゼ/ATPアーゼとして作用する。NS5は、リン酸化され、そしてNS5Bの推定補因子として作用する。第四のウイルス酵素であるNS5Bは、膜結合RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)であり、そしてウイルスRNAゲノムの複製を担う主要な構成要素である。NS5Bは、「GDD」配列モチーフを含み、これは、現在までに特徴付けられた全てのRdRpの間で高度に保存されている。

20

30

【 0 0 0 8 】

HCVの複製は、膜結合複製複合体において起こると考えられる。これらにおいて、ゲノム(+)鎖RNAが(-)鎖RNAに転写され、これが次に、子孫のゲノム(+)鎖の合成のためのテンプレートとして使用され得る。少なくとも2つのウイルス酵素(NS3ヘリカーゼ/NTPアーゼ、およびNS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ)が、この反応に関与するようである。RNA複製におけるNS3の役割はさほど明らかではないが、NS5Bは、子孫のRNA鎖の合成を担う主要な酵素である。NS5Bを昆虫細胞において発現させるための組換えバキュロウイルス、および基質としての合成非ウイルスRNAを使用して、2つの酵素活性(プライマー依存性RdRp活性および末端トランスフェラーゼ(TNTアーゼ)活性)が、これに関連すると同定された。このことは、HCV RNAゲノムを基質として使用することにより、連続的に確認され、そしてさらに特徴付けられた。他の研究は、*Escherichia coli*において発現された、C末端12アミノ酸短縮を有するNS5Bもまた、インビトロRNA合成に対して活性であることを示した。特定のRNAテンプレートに関して、NS5Bは、新規な開始機構を介してRNA合成を触媒することが示され、このことは、インビボでのウイルス複製の様式であると仮定された。一本鎖3'末端を有するテンプレート(特に、3'末端シチジレート部分を含むもの)は、新規合成を効率的に指向することが見出された。NS5Bがジヌクレオチドまたはトリヌクレオチドを短いプライマーとして利用して、複製を開始することの証拠もまた存在する。

40

50

【 0 0 0 9 】

H C Vの持続的な感染は、慢性肝炎に関連しており、従って、H C V複製の阻害が、肝細胞癌の予防のために利用可能な戦略であることは、十分に確立されている。H C V感染に対する現在の処置アプローチは、乏しい効力および好ましくない副作用に悩まされており、そして現在、H C V関連障害の処置および予防のために有用なH C V複製インヒビターの発見に、強い努力が向けられている。現在調査中である新たなアプローチとしては、予防ワクチンおよび処置ワクチンの開発、改善された薬物速度論的特徴を有するインターフェロンの同定、ならびに3つの主要なウイルスタンパク質（プロテアーゼ、ヘリカーゼおよびポリメラーゼ）の機能を阻害するように設計された薬剤の発見が挙げられる。さらに、H C V R N Aゲノム自体（特に、I R E Sエレメント）は、アンチセンス分子および触媒リボザイムを使用する抗ウイルス標的として、活発に開発されている。

10

【 0 0 1 0 】

H C V感染に対する具体的な治療としては、 α -インターフェロンでの単独、両方、ならびに α -インターフェロンおよびリバビリンを含む併用療法が挙げられる。これらの治療は、慢性H c v感染に罹患するいくつかの患者において有効であることが示されている。H C V感染の処置のためのアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用もまた、遊離胆汁酸（例えば、ウルソデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸）、ならびに共役胆汁酸（例えば、タウロウルソデオキシコール酸）の用途を有すると提唱されている。ホスホノギ酸エステルもまた、H C Vを含む種々のウイルス感染の処置のための潜在的なものとして提唱されている。しかし、ワクチン開発は、高度なウイルス菌株の不均質性および免疫回避、ならびに同じ接種材料を用いる場合でさえも再感染に対する保護の欠如により、妨げられている。

20

【 0 0 1 1 】

特定のウイルス標的に指向された低分子インヒビターの開発は、抗H C V研究の主要な焦点になっている。N S 3プロテアーゼ、N S 3 R N Aヘリカーゼ、およびN S 5 Bポリメラーゼについての、結合したリガンドありまたはなしでの結晶構造の決定は、特異的インヒビターの合理的な設計のために有用な、重要な構造的洞察を提供した。

【 0 0 1 2 】

R N A依存性R N AポリメラーゼであるN S 5 Bは、低分子インヒビターについての重要かつ魅力的な標的である。ペスチウイルスを用いる研究は、低分子化合物であるV P 3 2 9 4 7 (3 - [((2 - ジブロピルアミノ) エチル) チオ] - 5 H - 1 , 2 , 4 - トリアジノ [5 , 6 - b] インドール) が、ペスチウイルス複製の強力なインヒビターであり、そして最もありそうなことには、N S 5 B酵素を阻害する。なぜなら、この遺伝子における抵抗性菌株が変異されるからである。(-) β - L - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 3 ' - チアシチジン 5 ' - 三リン酸 (3 T C ; ラミブジン三リン酸) およびホスホノ酢酸によるR d R p活性の阻害もまた、観察された。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 3 】

H C Vおよび関連するウイルス感染の処置および予防に関する強い努力にもかかわらず、当該分野において、ウイルスを阻害し、そしてウイルス感染およびウイルス関連障害を処置するために有用な、望ましいかまたは改善された生理化学的特性を有する、非ペプチド低分子化合物が必要とされている。

40

【課題を解決するための手段】

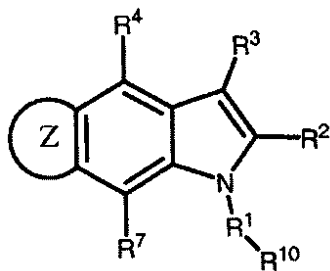
【 0 0 1 4 】

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

式

【化 203】



(I)

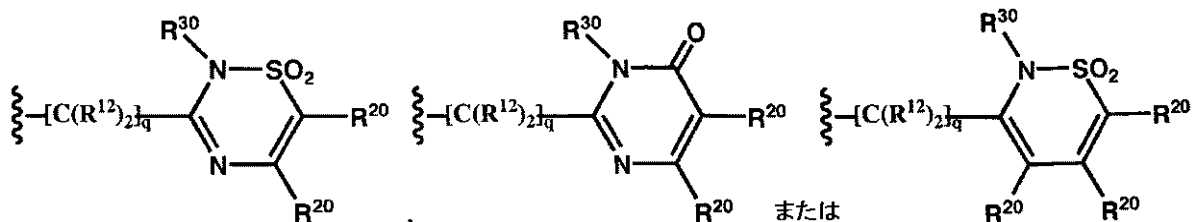
を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグであって、

式(I)の環Zは、シクロペンチル環、シクロペンテニル環、5員ヘテロシクロアルキル環、5員ヘテロシクロアルケニル環または5員ヘテロアリール環であり、ここで環Zは、(i) 1つ以上の環炭素原子において、同じかまたは異なる置換基で必要に応じて置換され得、該置換基は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ および $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され；そして/または(ii) 環窒素原子において、同じかまたは異なる置換基で必要に応じて置換され得、該置換基は、アルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ および $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され；

R^1 は、結合、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 、または $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ であり；

R^2 は、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)OCH_2OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)C=N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^9)_2$ 、アルキル、

【化 204】

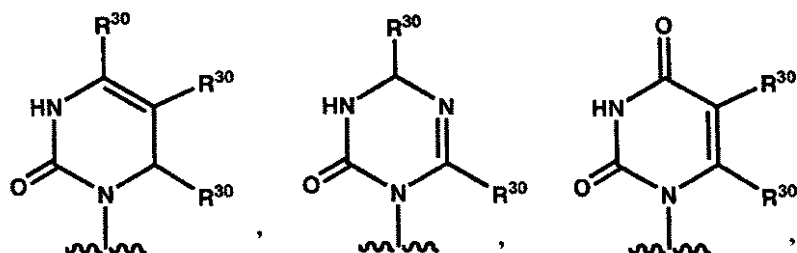


であり、ここでアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基またはヘテロアリール基は、必要に応じて、4個までの置換基で置換され得、該4個までの置換基は、各々独立して、アルキル、アルケニル、

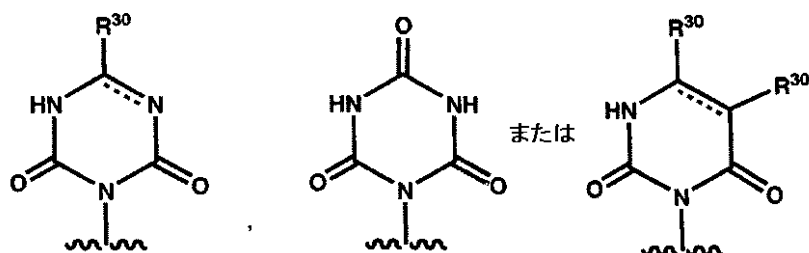
アルキニル、アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ および $-SO_2N(R^9)_2C(O)N(R^9)_2$ から選択され；

10

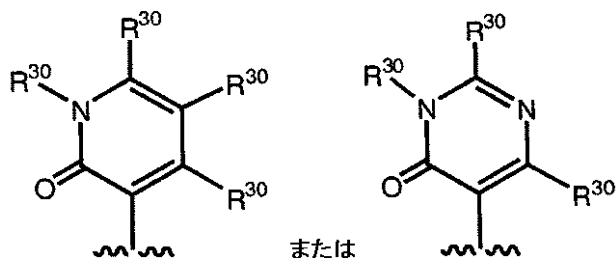
R^3 は、 $-H$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -アルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリールまたは $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、
【化205】



20



30



40

であり、ここでアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基またはヘテロアリール基は、必要に応じて、3個までの置換基で置換され得、該3個までの置換基は、同じかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され；

R^4 および R^7 は、各々独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロ

50

シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ハロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $- OR^9$ 、 $- CN$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - OR^9 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NHC(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NHSO_2R^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $S(O)_pR^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $SO_2N(R^9)_2$ または $- SO_2N(R^9)_2C(O)N(R^9)_2$ であり；

R^8 の各存在は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、ハロアルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

R^9 の各存在は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、ハロアルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

R^{10} は、H、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基は、必要に応じて独立して、4個までの置換基で置換され得、該4個までの置換基は、各々独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ハロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $- OR^9$ 、 $- CN$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - OR^9 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NHC(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NHSO_2R^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $S(O)_pR^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $SO_2N(R^9)_2$ および $- SO_2N(R^9)_2C(O)N(R^9)_2$ から選択され、その結果、 R^1 が結合である場合、 R^{10} はHではなく；

R^{11} の各存在は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、ハロアルキル、ヒドロキシまたはヒドロキシアルキルであり、ここでシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基は、必要に応じて独立して、4個までの置換基で置換され得、該4個までの置換基は、各々独立して、 $- H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ハロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $- OR^9$ 、 $- CN$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - OR^9 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NHC(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NHSO_2$ アルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ - $NHSO_2$ シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$

10

20

30

40

50

$\text{)}_2]_q - \text{NH} \text{SO}_2 \text{ アリール、} - [\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q - \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^9)_2 \text{ および } - \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^9)_2 \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2 \text{ から選択され；}$

R^{12} の各存在は、独立して、H、ハロ、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{OR}^9$ 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルであり、ここでシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロシクロアルケニル基は、必要に応じて独立して、4 個までの置換基で置換され得、該 4 個までの置換基は、各々独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ Oアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NH} \text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{SO}_2$ アルキルまたは $-\text{SO}_2 \text{NH}$ -アルキルから選択されるか、あるいは 2 つの R^{12} 基が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、結合してシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基または $\text{C}=\text{O}$ 基を形成し；

R^{20} の各存在は、独立して、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであるか、あるいは両方の R^{20} 基およびこれらが結合している炭素原子が一緒にあって、結合してシクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を形成し、ここでシクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、4 個までの基で置換され得、該 4 個までの基は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - OR^9 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{NH} \text{SO}_2 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{S}(\text{O})_p \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^9)_2$ および $-\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^9)_2 \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択され；

R^{30} の各存在は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - OR^9 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{NH} \text{SO}_2 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{S}(\text{O})_p \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q$ - $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^9)_2$ または $-\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^9)_2 \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ であるか、あるいは 2 つの隣接する R^{30} 基が、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、結合してアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択される 3 員 ~ 7 員の環を形成し；

p の各存在は、独立して、0、1 または 2 であり；

q の各存在は、独立して、0 ~ 4 の範囲の整数であり；そして

r の各存在は、独立して、1 ~ 4 の範囲の整数である、

化合物。

(項目 2)

R^1 が結合または $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_r$ - である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

10

20

30

40

50

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または必要に応じて独立して、3 個までの置換基で置換されており、該 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)Oアルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R^{10} が、二環式ヘテロアリール基であり、該二環式ヘテロアリール基は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、該 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-アルキル$ 、 $-N(アルキル)_2$ または $-NH SO_2-アルキル$ から選択される、項目 2 に記載の化合物。

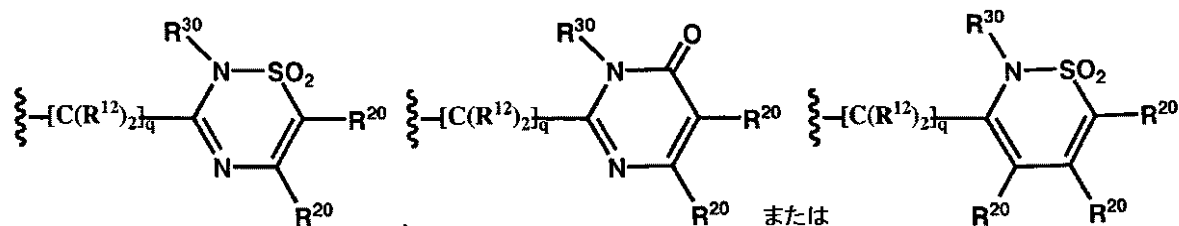
(項目 5)

R^{10} が、キナゾリン、キナゾリノン、プテリジンまたはプテリジノンであり、これらのうちのいずれかは、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、該 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-アルキル$ 、 $-N(アルキル)_2$ または $-NH SO_2-アルキル$ から選択される、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

R^2 が、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)Oアルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-アルキル$ 、 $-C(O)NH-シクロアルキル$ 、 $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ 、ヘテロアリール、

【化 206】



であり、ここでヘテロアリール基は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、該 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $SO_2 N(R^9)_2$ から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

R^2 が、 $-C(O)NH SO_2-アルキル$ 、 $-C(O)NH SO_2-アリール$ 、 $-C(O)NH SO_2-シクロアルキル$ または $-C(O)NH SO_2-アルキレン-シクロアルキル$ である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

R^3 が、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または必要に応じて独立して 3 個までの置換基で置換されており、該 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH-アルキル$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ または $-SO_2 NHR^{11}$ から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

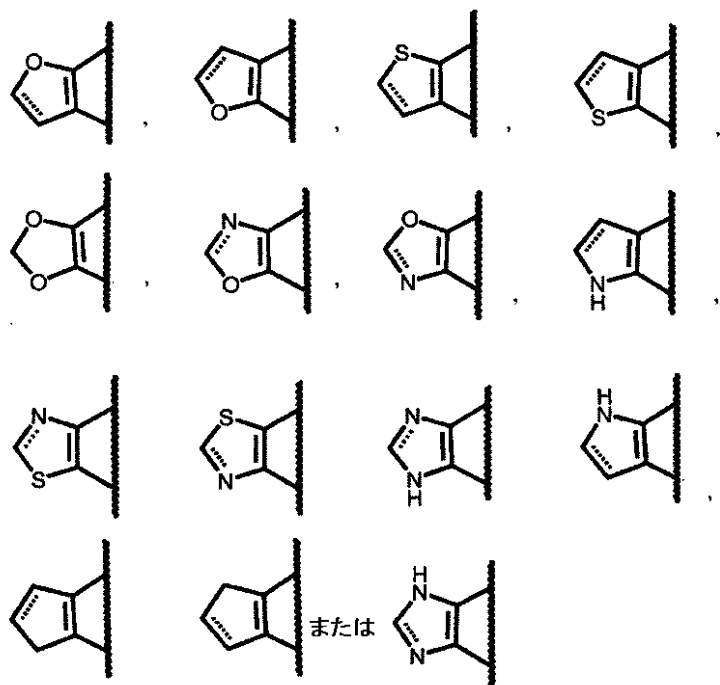
R^3 が、ピリジル、またはフェニルであり、これらは非置換であるか、または必要に応じて独立して、1個～3個の置換基で置換されており、該1個～3個の置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、または $-NHC(O)R^8$ から選択される、項目8に記載の化合物。

(項目 10)

環 Z が、5員ヘテロシクロアルケニルまたは5員ヘテロアリールである、項目1に記載の化合物。

(項目 11)

環 Z が、
【化 207】



であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表し、そして該環 Z 基は、必要に応じて、項目1において上に記載されたように置換され得る、項目10に記載の化合物。

(項目 12)

R^4 および R^7 が、各々独立して、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択される、項目1に記載の化合物。

(項目 13)

環 Z が、5員ヘテロシクロアルケニルまたは5員ヘテロアリールであり；

R^2 が、 $-C(O)OH$ 、ヘテロアリール、または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；

R^3 が、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または必要に応じて独立して3個までの置換基で置換されており、該3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ または $-SO_2NHR^{11}$ から選択され；

R^4 および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択され；そして

10

20

30

40

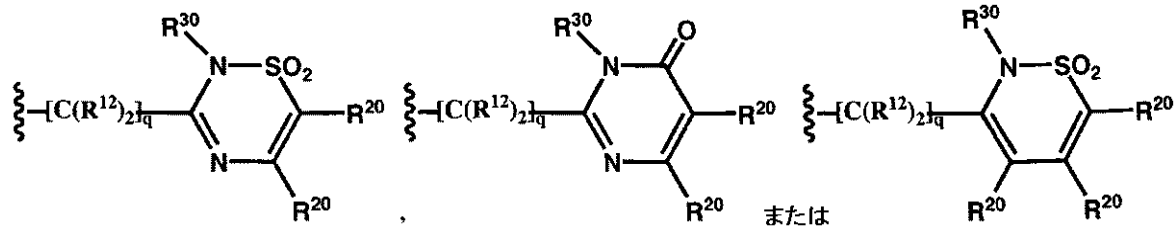
50

R^{10} は、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、該 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)Oアルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(アルキレン)-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される、
項目 2 に記載の化合物。

(項目 14)

R^2 が、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-アルキル$ 、 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 、

【化 208】

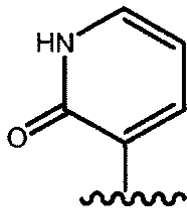


である、項目 13 に記載の化合物。

(項目 15)

R^3 が、フェニル、ピリジルまたは

【化 209】



であり、これらの各々は、1 個 ~ 3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、該 1 個 ~ 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHアルキル$ 、 F 、 Cl 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHアルキル$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH-アルキル$ 、 $-NHSO_2アルキル$ 、 $-S(O)_2-アルキル$ または $-SO_2NHアルキル$ から選択される、項目 13 に記載の化合物。

(項目 16)

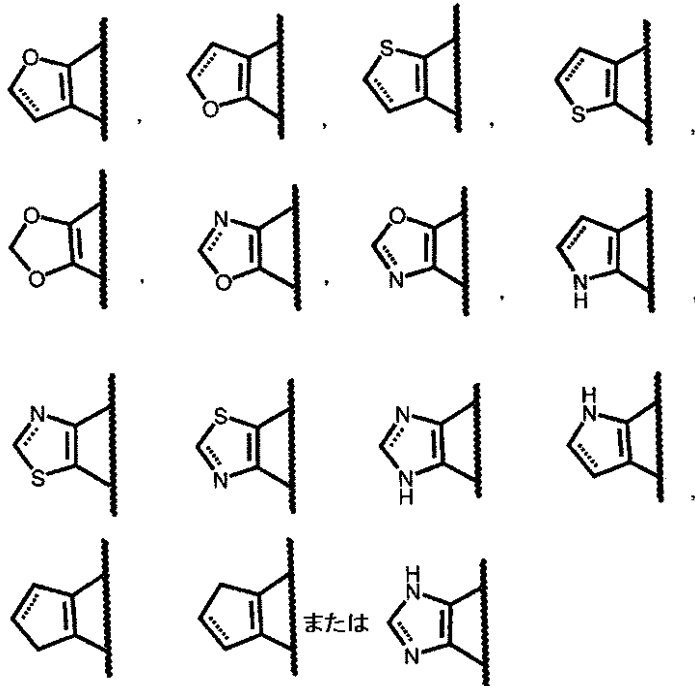
環 Z が

10

20

30

【化 2 1 0】



10

20

であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表し、そして該環 Z 基は、必要に応じて、項目 1 において上に記載されたように置換され得る、項目 1 3 に記載の化合物。

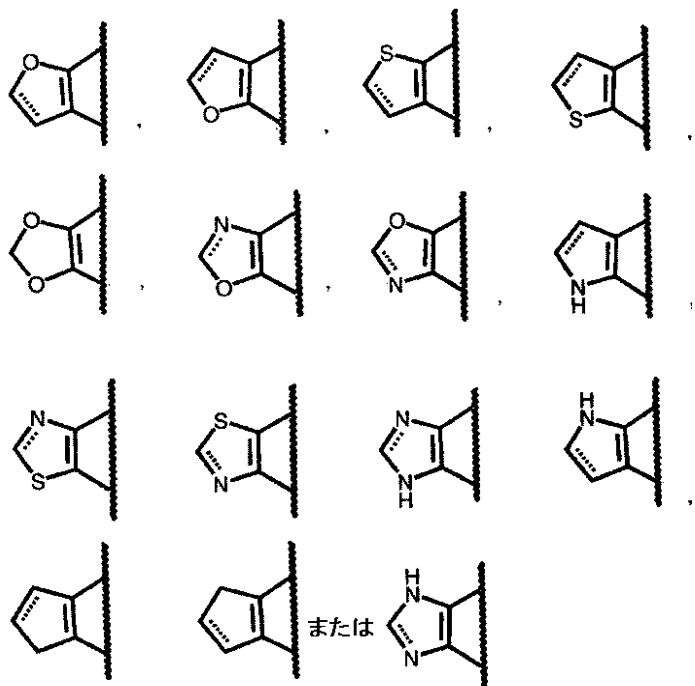
(項目 1 7)

環 Z が、3 個までの任意の環炭素置換基で置換され得、該環炭素置換基は、同じであるかまたは異なり、そして H、アルキル、-OH、F、Cl、-O-アルキル、-CF₃、-OCF₃ およびシクロアルキルから選択される、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 8)

環 Z が

【化 2 1 1】



30

40

であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表し、そして該環 Z 基は、必要に応じて、項目 1 において上に記載されたように置換され得る、項目 1 4 に記載の化合物。

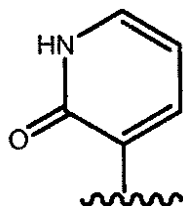
50

(項目 19)

R^2 が、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；

R^3 が、フェニル、ピリジルまたは

【化 2 1 2】

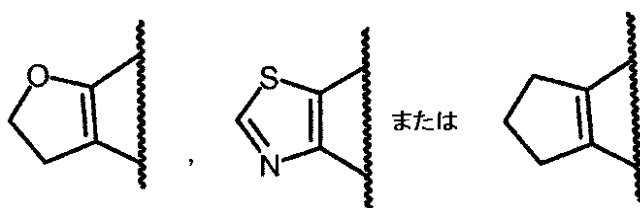


10

であり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、該 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 F 、 Cl 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 NH アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ -アルキルまたは $-SO_2NH$ アルキルから選択され；

環 Z は、

【化 2 1 3】



20

であり、該環 Z 基は、必要に応じて、項目 1 において上に記載されたように置換され得；

R^4 および R^7 は、各々独立して、 H 、メチル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2CH_3$ から選択され；そして

R^{10} は、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、該 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2NH_2$ から選択される、

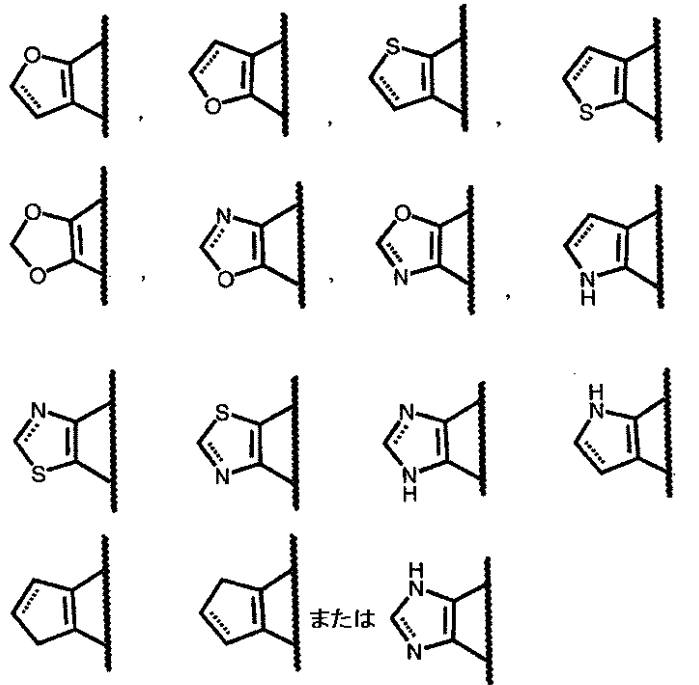
30

項目 13 に記載の化合物。

(項目 20)

環 Z が、

【化 2 1 4】



10

20

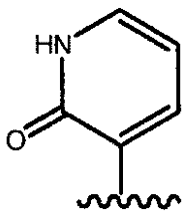
であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表し、そして該環 Z 基は、必要に応じて、項目 1 において上に記載されたように置換され得る、項目 4 に記載の化合物。

(項目 2 1)

R^2 が、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり；

R^3 が、フェニル、ピリジルまたは

【化 2 1 5】

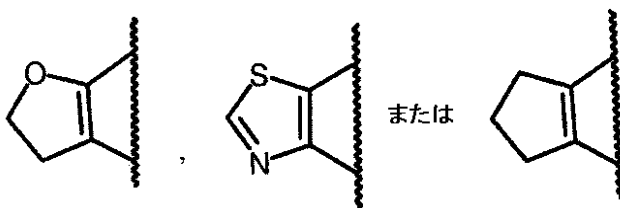


30

であり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、該 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、F、Cl、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NH SO_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ -アルキルまたは $-SO_2NH$ アルキルから選択され；

環 Z は、

【化 2 1 6】



40

であり、該環 Z 基は、必要に応じて、項目 1 において上に記載されたように置換され得；そして

R^4 および R^7 は、各々独立して、H、メチル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NH SO_2 CH_3$ から選択される、

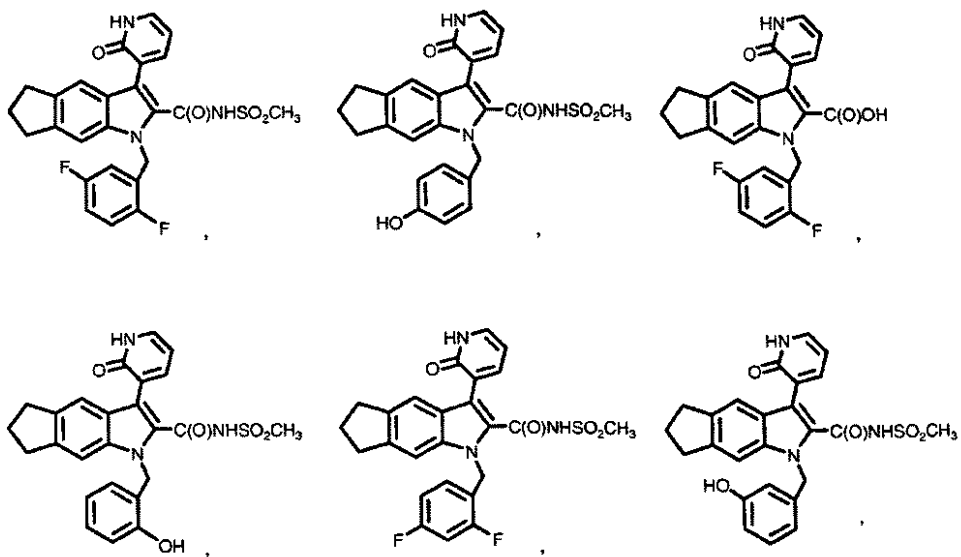
項目 2 0 に記載の化合物。

50

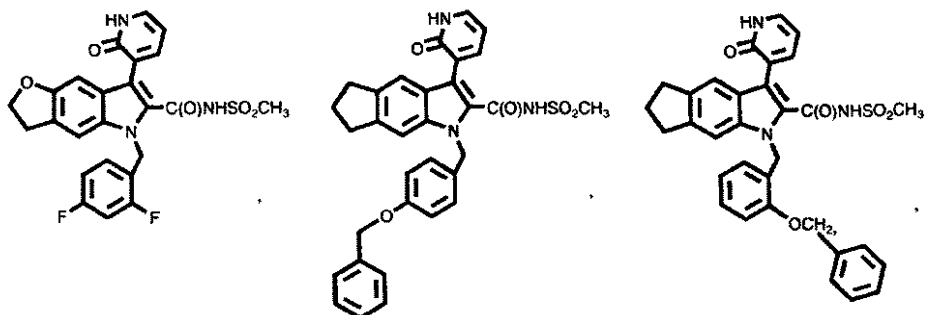
(項目 2 2)

構造：

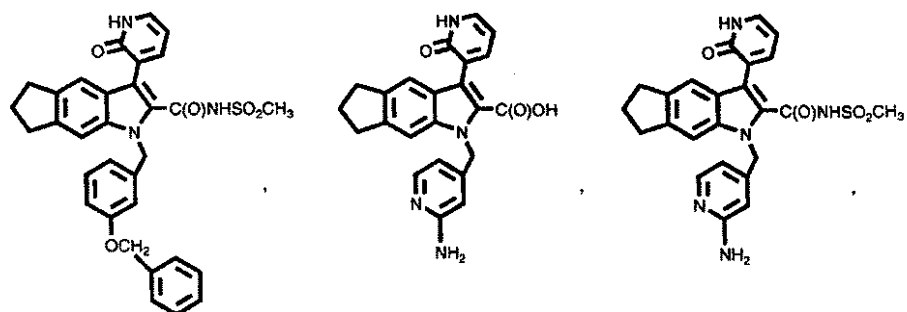
【化 2 1 7】



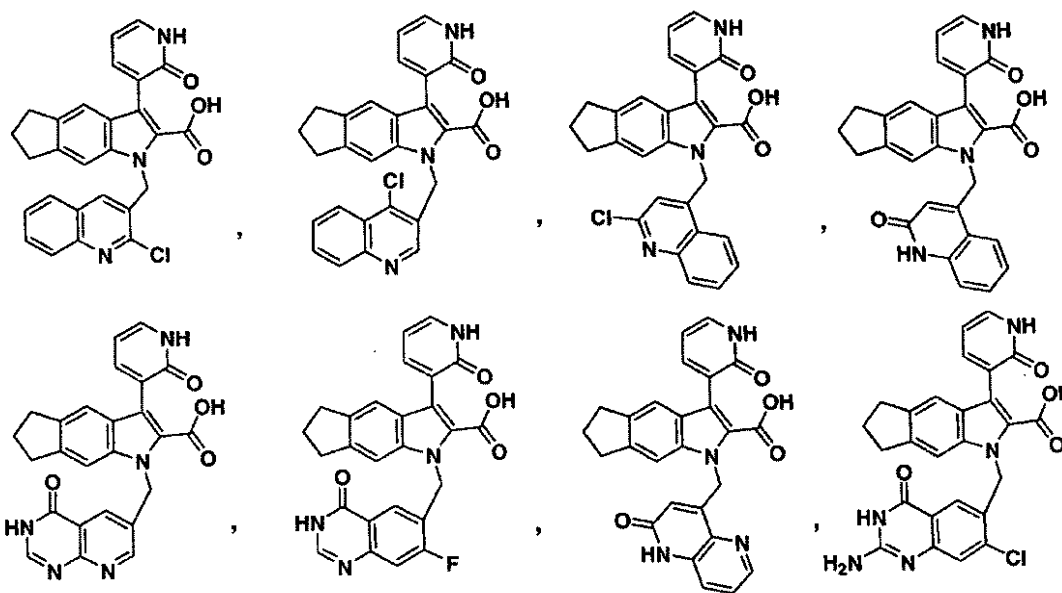
【化 2 1 8】



10

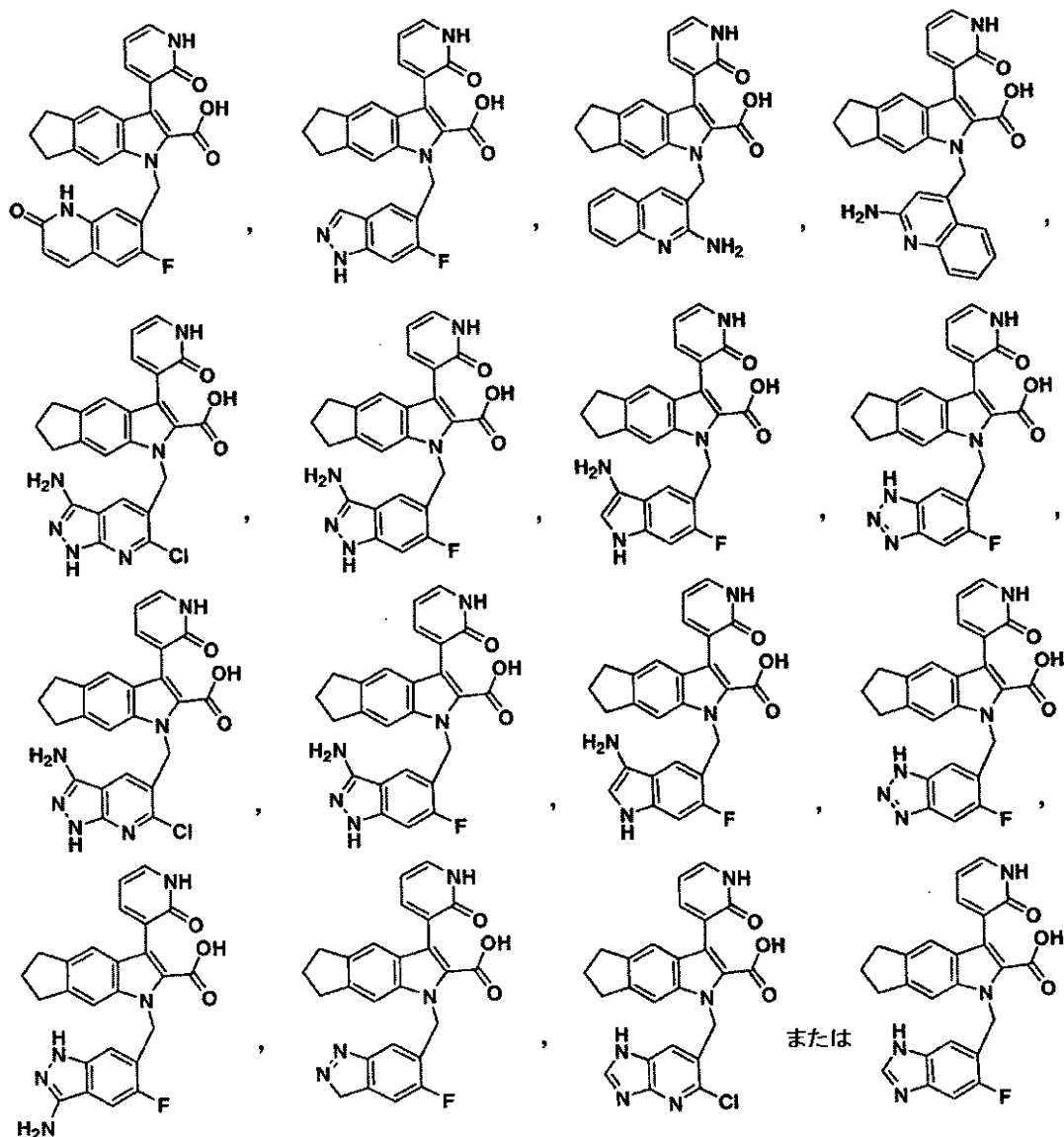


20



30

【化 2 1 9】



10

20

30

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグ。

(項目 2 3)

少なくとも 1 つの項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

(項目 2 4)

少なくとも 1 つの項目 2 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物

40

(項目 2 5)

少なくとも 1 種の抗ウイルス剤をさらに含有し、該さらなる薬剤が、項目 1 に記載の化合物ではない、項目 2 3 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 6)

前記さらなる抗ウイルス剤が、HCVポリメラーゼインヒビター；インターフェロン；RNA複製インヒビター；アンチセンス剤；治療ワクチン；プロテアーゼインヒビター；抗体治療（モノクローナルまたはポリクローナル）；およびRNA依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、項目 2 5 に記載の組成物。

(項目 2 7)

50

前記さらなる抗ウイルス剤が、RNA依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な薬剤である、項目26に記載の組成物。

(項目28)

前記さらなる抗ウイルス剤が、インターフェロンである、項目25に記載の組成物。

(項目29)

前記インターフェロンが、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン α con-1またはPEG化インターフェロンである、項目28に記載の組成物。

(項目30)

前記さらなる抗ウイルス剤が、プロテアーゼインヒビターである、項目25に記載の組成物。

(項目31)

前記プロテアーゼインヒビターが、HCVプロテアーゼインヒビターまたはNS-3セリンプロテアーゼインヒビターである、項目30に記載の組成物。

(項目32)

前記さらなる抗ウイルス剤が、HCVポリメラーゼインヒビターである、項目25に記載の組成物。

(項目33)

患者におけるウイルス感染を処置する方法であって、該方法は、該患者に、有効量の、少なくとも1つの項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を投与する工程を包含する、方法。

(項目34)

患者におけるウイルス感染を処置する方法であって、該方法は、該患者に、有効量の、少なくとも1つの項目22に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を投与する工程を包含する、方法。

(項目35)

前記患者に少なくとも1種のさらなる抗ウイルス剤を投与する工程をさらに包含し、該さらなる薬剤は、項目1に記載の化合物ではなく、そして投与される量は、一緒になってウイルス感染を処置するために有効である、項目33に記載の方法。

(項目36)

前記患者に少なくとも1種のさらなる抗ウイルス剤を投与する工程をさらに包含し、該さらなる薬剤は、項目22に記載の化合物ではなく、そして投与される量は、一緒になってウイルス感染を処置するために有効である、項目34に記載の方法。

(項目37)

前記さらなる抗ウイルス剤が、HCVポリメラーゼインヒビター；インターフェロン；RNA複製インヒビター；アンチセンス剤、治療ワクチン、プロテアーゼインヒビター；抗体治療（モノクローナルまたはポリクローナル）；およびRNA依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、項目35に記載の方法。

(項目38)

前記さらなる抗ウイルス剤が、RNA依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な薬剤である、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記さらなる抗ウイルス剤が、インターフェロンである、項目37に記載の方法。

(項目40)

前記インターフェロンが、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン α con-1またはPEG化インターフェロンである、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記さらなる抗ウイルス剤が、プロテアーゼインヒビターである、項目37に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 4 2)

前記プロテアーゼインヒビターが、H C VプロテアーゼインヒビターまたはN S - 3セリンプロテアーゼインヒビターである、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記さらなる抗ウイルス剤が、H C Vポリメラーゼインヒビターである、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記さらなる抗ウイルス剤が、H C Vポリメラーゼインヒビター；インターフェロン；R N A複製インヒビター；アンチセンス剤；治療ワクチン；プロテアーゼインヒビター；抗体治療（モノクローナルまたはポリクローナル）；およびR N A依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、項目 3 6 に記載の方法。

10

(項目 4 5)

前記さらなる抗ウイルス剤が、R N A依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な薬剤である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記さらなる抗ウイルス剤が、インターフェロンである、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記インターフェロンが、インターフェロン α - 2 a、インターフェロン α - 2 b、インターフェロン α c o n - 1またはP E G化インターフェロンである、項目 4 6 に記載の方法。

20

(項目 4 8)

前記さらなる抗ウイルス剤が、プロテアーゼインヒビターである、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記プロテアーゼインヒビターが、H C VプロテアーゼインヒビターまたはN S - 3セリンプロテアーゼインヒビターである、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記さらなる抗ウイルス剤が、H C Vポリメラーゼインヒビターである、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記ウイルス感染が、H C V感染である、項目 3 3 に記載の方法。

30

(項目 5 2)

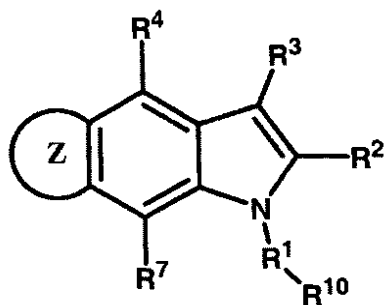
前記ウイルス感染が、H C V感染である、項目 3 4 に記載の方法。

(発明の要旨)

1つの局面において、本発明は、[5 , 6 - 環] 環形成インドール誘導体（本明細書中で、「式 (I) の化合物」と称される）

【 0 0 1 5 】

【 化 1 】



(I)

40

ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグを提供し、式 (I) の環 Z は、シクロペンチル環、シクロペンテニル環、5員ヘテロシクロアルキ

50

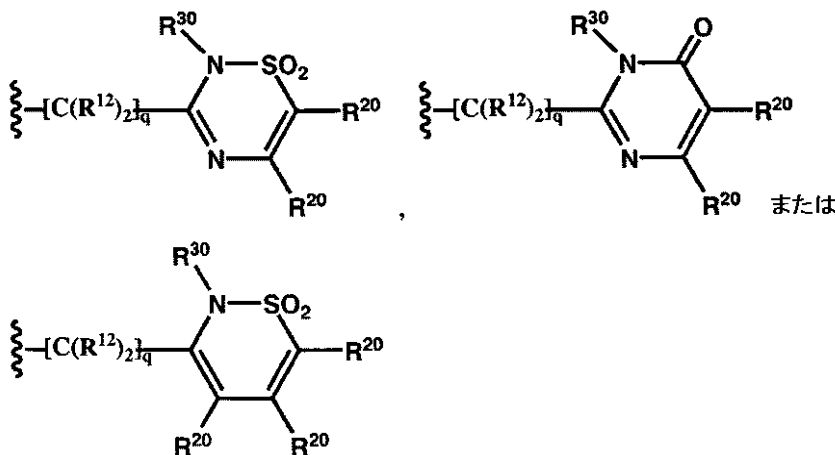
ル環、5員ヘテロシクロアルケニル環または5員ヘテロアリール環であり、ここで環Zは、(i)1つ以上の環炭素原子において、同じかまたは異なる置換基で必要に応じて置換され得、該置換基は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ および $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択され；そして/または(ii)環窒素原子において、同じかまたは異なる置換基で必要に応じて置換され得、該置換基は、アルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ および $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択され；

R^1 は、結合、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C \equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 、または $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ であり；

R^2 は、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)OCH_2OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)C=N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2 R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2 N(R^9)_2$ 、アルキル、

【0016】

【化2】



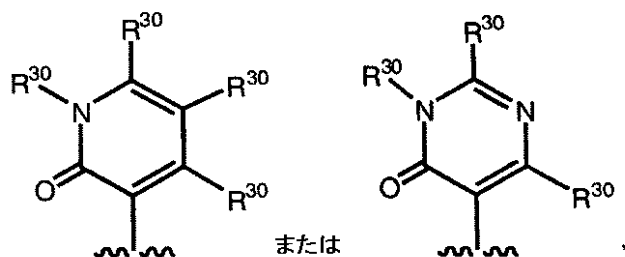
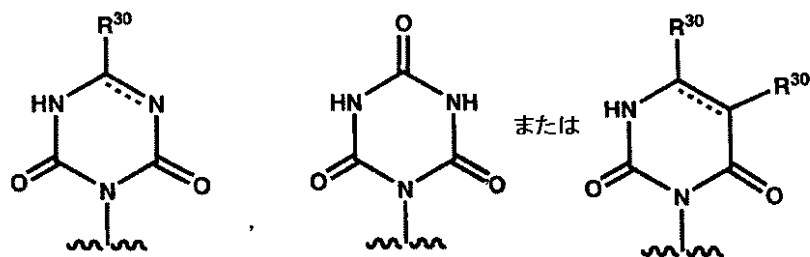
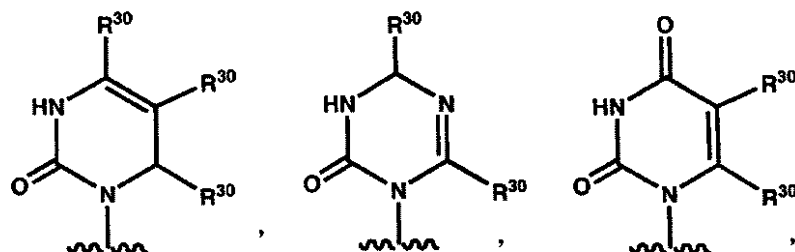
であり、ここでアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基またはヘテロアリール基は、必要に応じて、4個までの置換基で置換され得、該4個までの置換基は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、

- $[C(R^{12})_2]_q - OR^9$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - N(R^9)_2$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)R^8$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - NHSO_2R^{11}$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - S(O)_pR^{11}$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - SO_2N(R^9)_2$ および - $SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から選択され；

R^3 は、- H、- $[C(R^{12})_2]_q$ - アルキル、- $[C(R^{12})_2]_q$ - アリール、- $[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、- $[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、- $[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、- $[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリールまたは - $[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、

【0017】

【化3】



であり、ここでアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基またはヘテロアリール基は、必要に応じて、3個までの置換基で置換され得、該3個までの置換基は、同じかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、- CN、- $C(O)R^8$ 、- $C(O)OR^9$ 、- $C(O)N(R^9)_2$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - OR^9$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - N(R^9)_2$ 、- $NHC(O)R^8$ 、- $NHSO_2R^{11}$ 、- $S(O)_pR^{11}$ または - $SO_2N(R^9)_2$ から選択され；

R^4 および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、- $[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、- $[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、- $[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、- $[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、- $[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、- $[C(R^{12})_2]_q$ - ハロアルキル、- $[C(R^{12})_2]_q$ - ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、- OR^9 、- CN、- $[C(R^{12})_2]_q - C(O)R^8$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - C(O)OR^9$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - C(O)N(R^9)_2$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - OR^9$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - N(R^9)_2$ 、- $[C(R^{12})_2]_q - NHC$

10

20

30

40

50

$(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - SO_2N(R^9)_2$ または $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ であり；

R^8 の各存在は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、ハロアルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

R^9 の各存在は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、ハロアルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

R^{10} は、H、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基は、必要に応じて独立して、4個までの置換基で置換され得、該4個までの置換基は、各々独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - SO_2N(R^9)_2$ および $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から選択され、その結果、 R^1 が結合である場合、 R^{10} はHではなく；

R^{11} の各存在は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、ハロアルキル、ヒドロキシまたはヒドロキシアルキルであり、ここでシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基は、必要に応じて独立して、4個までの置換基で置換され得、該4個までの置換基は、各々独立して、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHSO_2$ アルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHSO_2$ シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHSO_2$ アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q - SO_2N(R^9)_2$ および $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から選択され；

R^{12} の各存在は、独立して、H、ハロ、 $-N(R^9)_2$ 、 $-OR^9$ 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルであり、ここでシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基またはヘ

10

20

30

40

50

テロシクロアルケニル基は、必要に応じて独立して、4個までの置換基で置換され得、該4個までの置換基は、各々独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル)₂、 $-O$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル)₂、 $-NHC(O)$ アルキル、 $-NH SO_2$ アルキル、 $-SO_2$ アルキルまたは $-SO_2NH$ -アルキルから選択されるか、あるいは2つの R^{12} 基が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、結合してシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基または $C=O$ 基を形成し；

R^{20} の各存在は、独立して、 H 、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであるか、あるいは両方の R^{20} 基およびこれらが結合している炭素原子と一緒にあって、結合してシクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を形成し、ここでシクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、4個までの基で置換され得、該4個までの基は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - OR^9 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $SO_2N(R^9)_2$ および $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から選択され；

R^{30} の各存在は、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - OR^9 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $SO_2N(R^9)_2$ または $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ であるか、あるいは2つの隣接する R^{30} 基が、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、結合してアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択される3員～7員の環を形成し；

p の各存在は、独立して、0、1または2であり；

q の各存在は、独立して、0～4の範囲の整数であり；そして

r の各存在は、独立して、1～4の範囲の整数である。

【0018】

式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグもしくはエステルは、患者においてウイルス感染を処置または予防するために有用であり得る。

【0019】

式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグもしくはエステルは、患者においてウイルス関連障害を処置または予防するために有用であり得る。

。

【0020】

本発明によってまた、患者においてウイルス感染またはウイルス関連障害を処置または

10

20

30

40

50

予防する方法が提供され、この方法は、この患者に、有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物を投与する工程を包含する。

【0021】

本発明はさらに、有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒輸物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物を提供する。これらの組成物は、患者においてウイルス感染またはウイルス関連障害を処置または予防するために有用であり得る。

【0022】

本発明の詳細は、以下の付随する詳細な説明に記載されている。

【0023】

本明細書中に記載されるものと類似の任意の方法および材料が、本発明の実施または試験において使用され得るが、例示的な方法および材料が、ここで記載される。本発明の他の特徴、目的、および利点は、本明細書および特許請求の範囲から明らかになる。本明細書中で引用される全ての特許および刊行物は、本明細書中に参考として援用される。

【発明を実施するための形態】

【0024】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式(I)の化合物、少なくとも1つの式(I)の化合物を含有する薬学的組成物、および患者においてウイルス感染またはウイルス関連障害を処置または予防するために、式(I)の化合物を使用する方法を提供する。

【0025】

(定義および略語)

本明細書中で使用される用語は、それらの通常の意味を有し、そしてこのような用語の意味は、その各存在において独立である。逸れにもかかわらず、他に記載される場合を除いて、以下の定義は、本明細書および特許請求の範囲全体に適用される。化学名、一般名、および化学構造は、同じ構造を記載するために、交換可能に使用され得る。化合物が化学構造と化学名との両方を使用して言及され、そしてこの構造とこの名称との間に不明確さが存在する場合、その構造が優勢である。これらの定義は、他に示されない限り、ある用語が単独で使用されるか他の用語と組み合わせて使用されるかにかかわらず、適用される。従って、「アルキル」の定義は、「アルキル」、および「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「アルコキシ」などの「アルキル」部分に適用される。

【0026】

本明細書中および本開示全体にわたって使用される場合、以下の用語は、他に示されない限り、以下の意味を有すると理解されるべきである：

「患者」とは、ヒトまたは非ヒト哺乳動物である。1つの実施形態において、患者はヒトである。別の実施形態において、患者は非ヒト哺乳動物であり、サル、イヌ、ヒヒ、アカゲザル、マウス、ラット、ウマ、ネコまたはウサギが挙げられるが、これらに限定されない。別の実施形態において、患者は馴らされた動物(companion animal)であり、イヌ、ネコ、ウサギ、ウマまたはフェレットが挙げられるが、これらに限定されない。1つの実施形態において、患者はイヌである。別の実施形態において、患者はネコである。

【0027】

用語「アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、脂肪族炭化水素基の水素原子のうちの1つが単結合で置き換えられている、脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、そして約1個～約20個の炭素原子を含み得る。1つの実施形態において、アルキル基は、約1個～約12個の炭素原子を含む。別の実施形態において、アルキル基は、約1個～約6個の炭素原子を含む。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルおよびネオヘキシルが挙げられる。アルキル基は、非置換であっ

ても、1つ以上の置換基により必要に応じて置換されていてもよく、これらの置換基は、同じであっても異なってもよく、各置換基は、ハロ、アルケニル、アルキニル、-O-アリール、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、ヒドロキシ、-O-アルキル、-O-ハロアルキル、-アルキレン-O-アルキル、アルキルチオ、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-NH₂C(O)-アルキル、-NH₂C(O)NH-アルキル、-NH₂SO₂-アルキル、-NH₂SO₂-アリール、-NH₂SO₂-ヘテロアリール、-NH₂(シクロアルキル)、-OC(O)-アルキル、-OC(O)-アリール、-OC(O)-シクロアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH-アルキル、-C(O)OHおよび-C(O)O-アルキルからなる群より独立して選択される。1つの実施形態において、アルキル基は、非置換である。別の実施形態において、アルキル基は、直鎖アルキル基である。別の実施形態において、アルキル基は、分枝鎖アルキル基である。

10

【0028】

用語「アルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、脂肪族炭化水素基の水素原子のうちの1つが単結合で置き換えられており、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、脂肪族炭化水素基をいう。アルケニル基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、そして約2個～約15個の炭素原子を含み得る。1つの実施形態において、アルケニル基は、約2個～約10個の炭素原子を含む。別の実施形態において、アルケニル基は、約2個～約6個の炭素原子を含む。例示的なアルケニル基の非限定的な例としては、エテニル、プロペニル、n-ブテニル、3-メチルブタ-2-エニル、n-ペンテニル、オクテニルおよびデセニルが挙げられる。アルケニル基は、非置換であっても、1つ以上の置換基で必要に応じて置換されていてもよく、この置換基は、同じであっても異なってもよく、各置換基は、ハロ、アルキル、アルキニル、-O-アリール、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、ヒドロキシ、-O-アルキル、-O-ハロアルキル、-アルキレン-O-アルキル、アルキルチオ、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-NH₂C(O)-アルキル、-NH₂C(O)NH-アルキル、-NH₂SO₂-アルキル、-NH₂SO₂-アリール、-NH₂SO₂-ヘテロアリール、-NH₂(シクロアルキル)、-OC(O)-アルキル、-OC(O)-アリール、-OC(O)-シクロアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH-アルキル、-C(O)OHおよび-C(O)O-アルキルからなる群より独立して選択される。1つの実施形態において、アルケニル基は、非置換である。別の実施形態において、アルケニル基は、直鎖アルケニル基である。別の実施形態において、アルケニル基は、分枝鎖アルケニル基である。

20

30

【0029】

用語「アルキニル」とは、本明細書中で使用される場合、脂肪族炭化水素基の水素原子のうちの1つが単結合で置き換えられており、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、脂肪族炭化水素基をいう。アルキニル基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、そして約2個～約15個の炭素原子を含み得る。1つの実施形態において、アルキニル基は、約2個～約10個の炭素原子を含む。別の実施形態において、アルキニル基は、約2個～約6個の炭素原子を含む。例示的なアルキニル基の非限定的な例と沿い手は、エチニル、プロピニル、2-ブチニルおよび3-メチルブチニルが挙げられる。アルキニル基は、非置換であっても、1つ以上の置換基により必要に応じて置換されていてもよく、これらの置換基は、同じであっても異なってもよく、各置換基は、ハロ、アルキル、アルケニル、-O-アリール、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、ヒドロキシ、-O-アルキル、-アルキレン-O-アルキル、-O-ハロアルキル、アルキルチオ、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-NH₂C(O)-アルキル、-NH₂C(O)NH-アルキル、-NH₂SO₂-アルキル、-NH₂SO₂-アリール、-NH₂SO₂-ヘテロアリール、-NH₂(シクロアルキル)、-OC(O)-アルキル、-OC(O)-アリール、-OC(O)-

40

50

- シクロアルキル、- C (O) アルキル、- C (O) N H ₂、- C (O) N H - アルキル、- C (O) O H および - C (O) O - アルキルからなる群より独立して選択される。1つの実施形態において、アルキニル基は、非置換である。別の実施形態において、アルキニル基は、直鎖アルキニル基である。別の実施形態において、アルキニル基は、分枝鎖アルキニル基である。

【 0 0 3 0 】

用語「アルキレン」とは、本明細書中で使用される場合、アルキル基の水素原子のうちの1つが結合で置き換えられている、上で定義されたようなアルキル基をいう。アルキレンの例示的な例としては、- C H ₂ -、- C H ₂ C H ₂ -、- C H ₂ C H ₂ C H ₂ -、- C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ -、- C H (C H ₃) C H ₂ C H ₂ -、- C H ₂ C H (C H ₃) C H ₂ - および - C H ₂ C H ₂ C H (C H ₃) - が挙げられるが、これらに限定されない。1つの実施形態において、アルキレン基は、直鎖アルキレン基である。別の実施形態において、アルキレン基は、分枝鎖アルキレン基である。

10

【 0 0 3 1 】

「アリール」とは、約6個～約14個の環炭素原子を有する、芳香族の単環式環系または多環式環系を意味する。1つの実施形態において、アリール基は、約6個～約10個の環炭素原子を有する。アリール基は、1つ以上の「環系置換基」で必要に応じて置換され得、この環系置換基は、同じであっても異なってもよく、そして本明細書中以下で定義されるとおりである。例示的なアリール基の非限定的な例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。1つの実施形態において、アリール基は、非置換である。別の実施形態において、アリール基は、フェニル基である。

20

【 0 0 3 2 】

用語「シクロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、約3個～約10個の環炭素原子を有する、非芳香族の単環式環系または多環式環系をいう。1つの実施形態において、シクロアルキルは、約5個～約10個の環炭素原子を有する。別の実施形態において、シクロアルキルは、約5個～約7個の環炭素原子を有する。例示的な単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。例示的な多環式シクロアルキルの非限定的な例としては、1 - デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。シクロアルキル基は、1つ以上の「環系置換基」で必要に応じて置換され得、この環系置換基は、同じであっても異なってもよく、そして本明細書中以下で定義されるとおりである。1つの実施形態において、シクロアルキル基は、非置換である。

30

【 0 0 3 3 】

用語「シクロアルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、約3個～約10個の環炭素原子を含み、そして少なくとも1つの環内二重結合を含む、非芳香族の単環式環系または多環式環系をいう。1つの実施形態において、シクロアルケニルは、約5個～約10個の環炭素原子を含む。別の実施形態において、シクロアルケニルは、5個または6個の環炭素原子を含む。例示的な単環式シクロアルケニルの非限定的な例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプタ - 1 , 3 - ジエニルなどが挙げられる。シクロアルケニル基は、1つ以上の「環系置換基」で必要に応じて置換され得、この環系置換基は、同じであっても異なってもよく、そして本明細書中以下で定義されるとおりである。1つの実施形態において、シクロアルケニル基は、非置換である。

40

【 0 0 3 4 】

用語「5員シクロアルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、5つの環炭素原子を有する、上で定義されたようなシクロアルケニル基をいう。

【 0 0 3 5 】

用語「ハロ」とは、本明細書中で使用される場合、- F、- C l、- B r または - I を意味する。1つの実施形態において、ハロとは、- C l または - F をいう。

【 0 0 3 6 】

用語「ハロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、アルキル基の水素原子のう

50

ちの1つ以上がハロゲンで置き換えられている、上に定義されたようなアルキル基をいう。1つの実施形態において、ハロアルキル基は、1個～6個の炭素原子を有する。別の実施形態において、ハロアルキル基は、1個～3個のF原子で置換されている。例示的なハロアルキル基の非限定的な例としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ および $-CCl_3$ が挙げられる。

【0037】

用語「ヒドロキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、アルキル基の水素原子のうちの1つ以上が $-OH$ 基で置き換えられている、上で定義されたようなアルキル基をいう。1つの実施形態において、ヒドロキシアルキル基は、1個～6個の炭素原子を有する。例示的なヒドロキシアルキル基の非限定的な例としては、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルおよび $-CH(OH)CH_2CH_3$ が挙げられる。

【0038】

用語「ヘテロアリール」とは、本明細書中で使用される場合、約5個～約14個の環原子を含み、これらの環原子のうちの1個～4個が、独立して、O、NまたはSであり、そして残りの環原子が炭素原子である、芳香族の単環式環系または多環式環系をいう。1つの実施形態において、ヘテロアリール基は、5個～10個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリール基は、単環式であり、そして5個または6個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリール基は、単環式であり、そして5個または6個の環原子を有し、少なくとも1つの窒素環原子を有する。ヘテロアリール基は、1つ以上の「環系置換基」により必要に応じて置換され得、この環系置換基は、同じであっても異なっていてよく、そして本明細書中以下で定義されるとおりである。ヘテロアリール基は、環炭素原子を介して結合し、そしてヘテロアリールの任意の窒素原子は、必要に応じて、対応するN-オキシドに酸化され得る。用語「ヘテロアリール」はまた、ベンゼン環に縮合した、上で定義されたようなヘテロアリール基を包含する。例示的なヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシインドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。用語「ヘテロアリール」はまた、部分的に飽和したヘテロアリール部分（例えば、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリルなど）をいう。1つの実施形態において、ヘテロアリール基は、6員ヘテロアリール基である。別の実施形態において、ヘテロアリール基は、5員ヘテロアリール基である。

【0039】

用語「5員ヘテロアリール」とは、本明細書中で使用される場合、5つの環原子を有する、上で定義されたようなヘテロアリール基をいう。

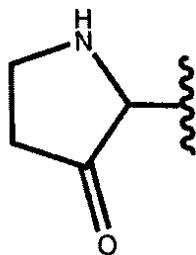
【0040】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、3個～約10個の環原子を含み、これらの環原子のうちの1個～4個は、独立して、O、SまたはNであり、そしてこれらの環原子の残りが炭素原子である、非芳香族の飽和の単環式環系または多環式環系をいう。1つの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、約5個～約10個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、5個または6個の環原子を有する。この環系には、隣接する酸素原子および/または窒素原子は存在しない。ヘテロシクロアルキル環における任意の $-NH$ 基は、保護されて（例えば、 $-N(Boc)$ 基、 $-N(Cbz)$ 基、 $-N(Tos)$ 基など）存在し得、このような保護されたヘテロシクロアルキル基は、本発明の一部であるとみなされる。ヘテロシクロアルキル

基は、1つ以上の「環系置換基」により必要に応じて置換され得、この環系置換基は、同じであっても異なってもよく、そして本明細書中以下で定義されるとおりである。ヘテロシクリルの窒素原子または硫黄原子は、対応するN - オキシド、S - オキシドまたはS, S - ジオキシドに必要に応じて酸化され得る。例示的な単環式ヘテロシクロアルキル環の非限定的な例としては、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 4 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ラクタム、ラクトンなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環炭素原子は、カルボニル基として官能基化され得る。このようなヘテロシクロアルキル基の例示的な例は、ピロリドニル：

【0041】

【化4】



10

である。1つの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、6員ヘテロシクロアルキル基である。別の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、5員ヘテロシクロアルキル基である。

【0042】

用語「5員ヘテロシクロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、5つの環原子を有する、上で定義されたようなヘテロシクロアルキル基をいう。

【0043】

用語「ヘテロシクロアルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、ヘテロシクロアルキル基が3個～10個の環原子を含み、そして少なくとも1つの環内炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 窒素二重結合を含む、上で定義されたようなヘテロシクロアルキル基をいう。1つの実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は、5個～10個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は、単環式であり、そして5個または6個の環原子を有する。ヘテロシクロアルケニル基は、1つ以上の環系置換基により必要に応じて置換され得、ここで「環系置換基」は、上で定義されたとおりである。ヘテロシクロアルケニル基の窒素原子または硫黄原子は、対応するN - オキシド、S - オキシドまたはS, S - ジオキシドに必要に応じて酸化され得る。例示的なヘテロシクロアルケニル基の非限定的な例としては、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジニル、1, 2 - ジヒドロピリジニル、1, 4 - ジヒドロピリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピラゾリニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラニル、ジヒドロフラニル、フルオロジヒドロフラニル、ピリドン、2 - ピリドン、7 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロチオピラニルなどが挙げられる。ヘテロシクレニル基の環炭素原子は、カルボニル基に官能基化され得る。このようなヘテロシクレニル基の例示的な例は、

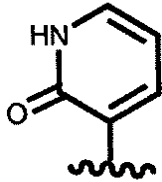
【0044】

20

30

40

【化 5】



である。1つの実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は、6員ヘテロシクロアルケニル基である。別の実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は、5員ヘテロシクロアルケニル基である。

【0045】

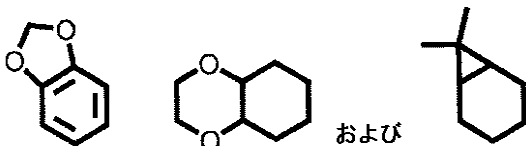
用語「5員ヘテロシクロアルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、5つの環原子を有する、上で定義されたようなヘテロシクロアルケニル基をいう。

【0046】

用語「環系置換基」とは、本明細書中で使用される場合、芳香族または非芳香族の環系に結合する（例えば、環系の利用可能な水素を置き換える）置換基をいう。環系置換基は、同じであっても異なってもよく、各々が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、-O-アルキル、-アルキレン-O-アルキル、-O-アリール、アラルコキシ、アシル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-OC(O)-アルキル、-OC(O)-アリール、-OC(O)-シクロアルキル-C(=N-CH)-NH₂、-C(=NH)-NH₂、-C(=NH)-NH(アルキル)、Y₁Y₂N-、Y₁Y₂N-アルキレン-、Y₁Y₂NC(O)-、Y₁Y₂NSO₂- および -SO₂NY₁Y₂ からなる群より選択され、ここでY₁ およびY₂ は、同じであっても異なってもよく、そして水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、およびアラルキルからなる群より独立して選択される。「環系置換基」はまた、1つの環系の2つの隣接する炭素原子上の2つの利用可能な水素（それぞれの炭素上の1つのH）を同時に置き換える、単一の部分を意味し得る。このような部分の例は、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、-C(CH₃)₂- などであり、例えば、

【0047】

【化 6】



などの部分を形成する。

【0048】

用語「置換（された）」とは、本明細書中で使用される場合、指定された原子上の1つ以上の水素原子が、示される基からの選択枝で置き換えられることを意味し、ただし、指定される原子の既存の状況下での通常の原子価を超えず、そして置換は、安定な化合物を生じる。置換基および/または可変物の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および効果的な治療剤への調合に耐えるために十分に強い化合物を意味する。

【0049】

用語「必要に応じて置換される」とは、本明細書中で使用される場合、特定の基、ラジ

カルまたは部分での必要に応じた置換を意味する。

【0050】

用語「精製された」、「精製形態の」または「単離および精製された形態の」とは、本明細書中で使用される場合、化合物に関して、合成プロセス（例えば、反応混合物）または天然供給源、あるいはその組み合わせから単離された後の、その化合物の物理的状态をいう。従って、用語「精製された」、「精製形態の」または「単離および精製された形態の」とは、化合物に関して、本明細書中に記載されるかまたは当業者に周知である精製プロセス（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）から、本明細書中に記載されるかまたは当業者に周知である標準的な分析技術により特徴付けられ得るために十分な純度で得られた後の、この化合物の物理的状态をいう。

10

【0051】

本明細書中の文章、スキーム、実施例および表において、満たされない原子価を有する任意の炭素原子およびヘテロ原子は、その原子価を満足するために十分な数の水素原子を有すると仮定されることもまた、留意されるべきである。

【0052】

化合物の官能基が「保護されている」と証される場合、これは、この化合物が反応に供される場合に、保護された部位で望ましくない副反応を妨げるために、この基が修飾された形態であることを意味する。適切な保護基は、当業者により認識され、そして標準的な教科書（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York)を参照することにより認識される。

20

【0053】

任意の変物（例えば、アリアル、複素環、 R^{11} など）が、式(I)または式(II)の任意の構成要素において1回より多く存在する場合、各存在に対するその定義は、他に記載されない限り、他の全ての存在におけるその定義とは無関係である。

【0054】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本明細書中で企図される。プロドラッグの議論は、T. HiguchiおよびV. Stella, A. C. S. Symposium SeriesのPro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14、ならびにBioreversible Carriers in Drug Design (1987) Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Pressに提供されている。用語「プロドラッグ」とは、本明細書中で使用される場合、インビボで転換して、式(I)の化合物またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物を生じる、化合物（例えば、薬物前駆体）をいう。この転換は、種々の機構（例えば、代謝プロセスまたは化学プロセス）により、例えば、血液中での加水分解によって、起こり得る。プロドラッグの使用の議論は、T. HiguchiおよびW. Stella, A. C. S. Symposium Seriesの「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」第14巻、ならびにBioreversible Carriers in Drug Design, 編者Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されている。

30

40

【0055】

例えば、式(I)の化合物またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物が、カルボン酸官能基を含む場合、プロドラッグは、この酸基の水素原子を、例えば、($C_1 \sim C_8$)アルキル、($C_2 \sim C_{12}$)アルカノイルオキシメチル、4個～9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5個～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル、3個～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4個～7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカ

50

ルボニルオキシ)エチル、5個～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコシカルボニルオキシ)エチル、3個～9個の炭素原子を有するN-(アルコシカルボニル)アミノメチル、4個～10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクtonニル、γ-ブチロラクton-4-イル、ジ-N, N-(C₁～C₂)アルキルアミノ(C₂～C₃)アルキル(例えば、β-ジメチルアミノエチル)、カルバモイル-(C₁～C₂)アルキル、N, N-ジ(C₁～C₂)アルキルカルバモイル-(C₁～C₂)アルキルおよびピペリジノ(C₂～C₃)アルキル、ピロリジノ(C₂～C₃)アルキルまたはモルホリノ(C₂～C₃)アルキルなどの基で置き換えることにより形成された、エステルを含み得る。

【0056】

同様に、式(I)の化合物がアルコール官能基を含む場合、プロドラッグは、このアルコール基の水素原子を、例えば、(C₁～C₆)アルカノイルオキシメチル、1-(C₁～C₆)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-(C₁～C₆)アルカノイルオキシ)エチル、(C₁～C₆)アルコシカルボニルオキシメチル、N-(C₁～C₆)アルコシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C₁～C₆)アルカノイル、α-アミノ(C₁～C₄)アルカニル、アリールアシルおよびα-アミノアシルまたはα-アミノアシル-α-アミノアシル(ここで各α-アミノアシルは、天然に存在するL-アミノ酸から独立して選択される)、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁～C₆)アルキル)₂またはグリコシル(ヘミアセタール形態の炭水化物の1つのヒドロキシル基の除去により得られる基)などの基で置き換えることにより形成され得る。

【0057】

式(I)の化合物がアミン官能基を含む場合、プロドラッグは、このアミン基の水素原子を、例えば、R-カルボニル、RO-カルボニル、NR R'-カルボニル(ここでRおよびR'は各々独立して、(C₁～C₁₀)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、ベンジルであるか、またはR-カルボニルは、天然α-アミノアシルもしくは天然α-アミノアシルである)、-C(OH)C(O)OY¹(ここでY¹は、H、(C₁～C₃)アルキルまたはベンジルである)、-C(OY²)Y³(ここでY²は、(C₁～C₄)アルキルであり、そしてY³は、(C₁～C₆)アルキル、カルボニル(C₁～C₆)アルキル、アミノ(C₁～C₄)アルキルまたはモノ-N-(C₁～C₆)アルキルアミノアルキルもしくはジ-N, N-(C₁～C₆)アルキルアミノアルキルである)、-C(Y⁴)(Y⁵)(ここでY⁴は、Hまたはメチルであり、そしてY⁵は、モノ-N-(C₁～C₆)アルキルアミノ、ジ-N, N-(C₁～C₆)アルキルアミノ、モルホリノ、ピペリジン-1-イルまたはピロリジン-1-イル)などの基で置き換えることにより形成され得る。

【0058】

本発明の1つ以上の化合物は、溶媒和していない形態、および水、エタノールなどの薬学的に受容可能な溶媒と溶媒和した形態で存在し得、そして本発明は、溶媒和した形態と溶媒和していない形態との両方を包含することが意図される。「溶媒和物」とは、本発明の化合物と、1つ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、様々な程度のイオン結合および共有結合(水素結合を含む)を包含する。特定の例において、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合、単離可能である。「溶媒和物」は、溶液層の溶媒和物と単離可能な溶媒和物との両方を包含する。例示的な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」とは、溶媒分子がH₂Oである溶媒和物である。

【0059】

本発明の1つ以上の化合物は、必要に応じて、溶媒和物に変換され得る。溶媒和物の調製は、一般的に公知である。従って、例えば、M. Cairaら、J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611(2004)は、酢酸エチルおよび水から、抗真菌剤であるフルコナゾールの溶媒和物の調製を記載する。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の調製は、E. C. van Tonderら, AAPS Ph

10

20

30

40

50

armSciTech., 5(1), 第12条(2004);およびA.L.Binghamら, Chem. Commun., 603-604(2001)に記載されている。代表的な非限定的なプロセスは、本発明の化合物を、所望の量の所望の溶媒(有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物)に、周囲温度より高温で溶解する工程、およびこの溶液を、結晶が形成し、次いでこれらの結晶が標準的な方法により単離されるために十分な速度で冷却する工程を包含する。分析技術(例えば、I.R.分光光度法)は、結晶中の溶媒(または水)の存在を、溶媒和物(または水和物)として示す。

【0060】

用語「有効量」または「治療有効量」とは、ウイルス感染またはウイルス関連障害を処置または予防するために十分な、本発明の化合物または組成物の量をいうことを意味する。

10

【0061】

式(I)の化合物への可逆変換を起こし得る代謝結合体(例えば、グルクロニドおよびスルフェート)は、本発明において企図される。

【0062】

式(I)の化合物は、塩を形成し得、そして全てのこのような塩は、本発明の範囲内であると企図される。本明細書中の式(I)への言及は、他に示されない限り、その塩に対する言及もまた包含すると理解される。用語「塩」とは、本明細書中で使用される場合、無機酸および/または有機酸と形成された酸性塩、ならびに無機塩基および/または有機塩基と形成された塩基性塩を記載する。さらに、式(I)の化合物が、塩基性部分(例えば、ピリジンまたはイミダゾールであるが、これらに限定されない)と酸性部分(例えば、カルボン酸であるが、これに限定されない)との両方を含む場合、双生イオン(「内部塩」)が形成され得、そして本明細書中で使用される場合の用語「塩」に含まれる。薬学的に受容可能な(すなわち、非毒性であり、生理学的に受容可能な)塩が好ましいが、他の塩もまた有用である。式Iの化合物の塩は、例えば、式(I)の化合物を、ある量(例えば、当量)の酸または塩基と、媒体(たとえば、溶媒が内部で沈殿する媒体、または水性媒体後に凍結乾燥)中で反応させることにより、形成され得る。

20

【0063】

例示的な酸付加塩としては、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩(トシレートとしてもまた公知)などが挙げられる。さらに、塩基性薬学的化合物からの薬学的に有用な塩の形成のために適切であると一般的にみなされる酸は、例えば、P.Stahlら, Camille G.(編者) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.(2002) Zurich: Wiley-VCH; S.Bergeら, Journal of Pharmaceutical Sciences(1977) 66(1) 1-19; P.Gould, International J. of Pharmaceutics(1986) 33 201-217; Andersonら, The Practice of Medicinal Chemistry(1996), Academic Press, New York; および The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C.のデータベース)に議論されている。これらの開示は、本明細書中に参考として援用される。

30

40

【0064】

例示的な塩基性塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩)、有機塩基(例えば、有機アミン(例えば、ジシクロヘキシルアミン、

50

t - ブチルアミン)) との塩、ならびにアミノ酸 (例えば、アルギニン、リジンなど) との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハロゲン化物 (例えば、メチル、エチル、およびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、硫酸ジアルキル (例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、および硫酸ジブチル)、長鎖ハロゲン化物 (例えば、デシル、ラウリル、およびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、アラルキルハロゲン化物 (例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル) などの試薬で四級化され得る。

【0065】

全てのこのような酸塩および塩基塩は、本発明の範囲内の薬学的に受容可能な塩であることが意図され、そして全ての酸塩および塩基塩は、本発明の目的で、対応する化合物の遊離形態と等価であるとみなされる。

10

【0066】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なエステルとしては、以下の群が挙げられる：(1) ヒドロキシル基のエステル化により得られるカルボン酸エステルであって、このエステル基形成のカルボン酸部分の非カルボニル部分は、直鎖または分枝鎖のアルキル (例えば、アセチル、n - プロピル、t - ブチル、もしくは n - ブチル)、アルコキシアリル (例えば、メトキシメチル)、アラルキル (例えば、ベンジル)、アリーロキシアリル (例えば、フェノキシメチル)、アリール (例えば、フェニルであって、必要に応じて、例えば、ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、もしくは C₁ - 4 アルコキシまたはアミノで置換されている) から選択される、カルボン酸エステル；(2) スルホン酸エステル (例えば、アルキルスルホニルまたはアラルキルスルホニル (例えば、メタンスルホニル))；(3) アミノ酸エステル (例えば、L - バリルもしくは L - イソロイシル)；(4) ホスホン酸エステルおよび(5) リン酸エステル、ニリン酸エステルまたは三リン酸エステル。リン酸エステルは、例えば、C₁ - 20 アルコールまたはその反応性誘導体、あるいは 2, 3 - ジ (C₆ - 24) アシルグリセロールにより、さらにエステル化され得る。

20

【0067】

式 (I) の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含み得、従って、異なる立体異性形態で存在し得る。式 (I) の化合物の全ての立体異性体形態およびそれらの混合物 (ラセミ混合物を含む) は、本発明の一部を形成することが意図される。さらに、本発明は、すべての幾何異性体および位置異性体を包含する。例えば、式 (I) の化合物が二重結合または縮合環を含む場合、シス形態とトランス形態との両方、およびこれらの混合物が、本

30

【0068】

ジアステレオマー混合物は、当業者に周知である方法 (例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶) により、それらの異なる化学的違いに基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離され得る。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物 (例えば、キラルアルコールまたは Mosher 酸塩化物) との反応によりこのエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、このジアステレオマーを分離し、そして個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換 (例えば、加水分解) することによって、分離され得る。また、式 (I) の化合物のうちのいくつかは、アトロプ異性体 (例えば、置換ビアリール) であり得、そして本発明の一部とみなされる。エナンチオマーはまた、キラル HPLC カラムの使用によって分離され得る。

40

【0069】

結合としての直線

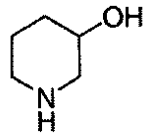
【0070】

【化7】

は、一般に、可能な異性体の混合物またはいずれかを示し、非限定的な例としては、(R) - 立体化学および (S) - 立体化学を含むものが挙げられる。例えば、

【0071】

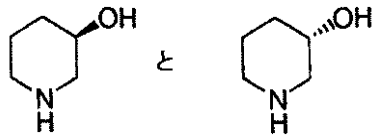
【化 8】



は、

【 0 0 7 2 】

【化 9】



10

との両方を含むことを意味する。

【 0 0 7 3 】

破線

【 0 0 7 4 】

【化 1 0】

(-----)

20

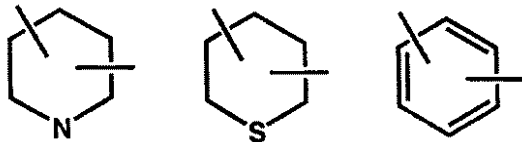
は、必要に応じた結合を表す。

【 0 0 7 5 】

環系内に引かれた線（例えば、

【 0 0 7 6 】

【化 1 1】



30

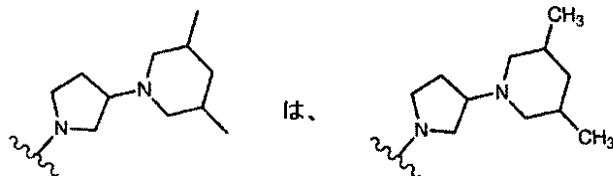
）は、示される線（結合）が、置換可能な環原子（非限定的な例としては、炭素環原子、窒素環原子および硫黄環原子が挙げられる）のうちの異任意のものに結合し得ることを示す。

【 0 0 7 7 】

当該分野において周知であるように、特定の原子から結合が引かれ、この結合の末端にいかなる部分も記載されていないものは、他に記載されない限り、この結合を通してこの原子へと結合したメチル基を表す。例えば、

【 0 0 7 8 】

【化 1 2】



40

を表す。

【 0 0 7 9 】

本発明の化合物（この化合物の塩、溶媒和物、水和物、エステルおよびプロドラッグ、ならびにこのプロドラッグの塩、溶媒和物およびエステルを含む）の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（例えば、種々の置換基上の不斉炭素に起因して

50

存在し得るもの（エナンチオマー形態（これは、不斉炭素が存在しない場合でさえも存在し得る）、回転異性体、アトロプ異性体、およびジアステレオマー形態））は、位置異性体（例えば、4 - ピリジルおよび3 - ピリジル）と同様に、本発明の範囲内であることが企図される。例えば、式（I）の化合物が二重結合または縮合環を含む場合、シス形態とトランス形態との両方、および混合物が、本発明の範囲内に含まれる。

【0080】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まなくても、混合されていてもよい（例えば、ラセミ体として、または他の全ての立体異性体もしくは他の選択された立体異性体との混合物として）。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974規則により定義されるようなS配置またはR配置を有し得る。用語「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、位置異性体、ラセミ体またはプロドラッグの、塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグに等しく適用されることが意図される。

10

【0081】

本発明はまた、同位体標識した本発明の化合物を包含し、これらの化合物は、1つ以上の原子が、原子量または天然に通常見られる質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子により置き換えられているという事実を除いて、本明細書中に記載される化合物と同一である。このような化合物は、治療試薬、診断試薬または研究試薬として有用である。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体（例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl ）が挙げられる。

20

【0082】

特定の同位体標識された式（I）の化合物（例えば、 ^3H および ^{14}C で標識された化合物）は、化合物および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化（すなわち、 ^3H ）および炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）同位体は、調製の容易さおよび検出しやすさにより、特に好ましい。さらに、より重い同位体（例えば、ジウテリウム（すなわち、 ^2H ）での置換は、より大きい代謝安定性（例えば、増加したインビボでの半減期または減少した投薬量要求）から生じる特定の治療上に利点を提供し得、従って、いくつかの状況において好ましくあり得る。同位体標識された式（I）の化合物は、一般に、本明細書中以下でスキームおよび/または実施例に開示される手順と類似の手順に従って、適切な同位体標識された試薬を、同位体標識されていない試薬の変わりに用いることにより、調製され得る。

30

【0083】

式（I）の化合物の多型形態、ならびに式（I）の化合物の塩、溶媒和物、水和物、エステルおよびプロドラッグは、本発明に含まれることが意図される。

【0084】

以下の略語は、以下で使用され、そして以下の意味を有する：BINAPは、ラセミ-2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）1, 1'-ジナフチルである；CSAは、ショウノウスルホン酸である；DBPDは、2-（ジ-t-ブチルホスフィノ）ビフェニルであり、DBUは、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンであり、DBNは、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エンである；DCCは、ジシクロヘキシルカルボジイミドである；DCMは、ジクロロメタンである；DiBAL-Hは、水素化ジイソブチルアルミニウムである；DMFは、ジメチルホルムアミドである；EDCIは、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミドである；HATUは、N-（ジエチルアミノ）-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 6-b]ピリジン-1-イルメチレン-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシドである；HOBtは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである；LAHは、水素化アルミニウムリチウムである；LDAは、リチウムジイソプロピルアミドである；m-CPBAは、m-クロロ過安息香酸である；NaBH(OAc)₃は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである；NaBH₄は、水素化ホウ素ナトリウムである；N

40

50

a B H₃ C N は、シアノ水素化ホウ素ナトリウムである； N a H M D S は、ヘキサメチルジシラジドナトリウムである； p - T s O H は、p - トルエンスルホン酸である； p - T s C l は、p - トルエンスルホニルクロリドである； P P T S は、p - トルエンスルホン酸ピリジニウムである； T M A D は、N , N , N ' , N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミドである； H R M S は、高解像度質量分析である； H P L C は、高速液体クロマトグラフィーである； L R M S は、低解像度質量分析である； T r は、トリフェニルメチルである； T r i s は、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンである； T H F は、テトラヒドロフランである； T F A は、トリフルオロ酢酸である； C i / m m o l は、キュリー / m m o l （比活性の尺度）である；そして K i は、基質 / レセプター複合体の解離定数を表す。

10

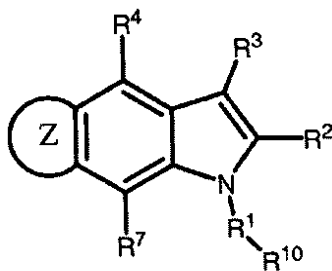
【 0 0 8 5 】

(式 (I) の化合物)

本発明は、式 (I) の化合物：

【 0 0 8 6 】

【 化 1 3 】



(I)

20

ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグを提供し、式 (I) において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R¹⁰およびZは、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりである。

【 0 0 8 7 】

1つの実施形態において、R¹は、結合である。

【 0 0 8 8 】

別の実施形態において、R¹は、- C H₂ - である。

30

【 0 0 8 9 】

別の実施形態において、R¹は、- [C (R^{1 2})₂]_r - である。

【 0 0 9 0 】

別の実施形態において、R¹は、- [C (R^{1 2})₂]_r - O - [C (R^{1 2})₂]_q - である。

【 0 0 9 1 】

なお別の実施形態において、R¹は、- [C (R^{1 2})₂]_r - N R⁹ - [C (R^{1 2})₂]_q - である。

【 0 0 9 2 】

なお別の実施形態において、R¹は、- [C (R^{1 2})₂]_q - C H = C H - [C (R^{1 2})₂]_q - である。

40

【 0 0 9 3 】

さらなる実施形態において、R¹は、- [C (R^{1 2})₂]_q - C ≡ C - [C (R^{1 2})₂]_q - である。

【 0 0 9 4 】

別の実施形態において、R¹は、- [C (R^{1 2})₂]_q - S O₂ - [C (R^{1 2})₂]_q - である。

【 0 0 9 5 】

1つの実施形態において、R¹⁰は、- H である。

50

【0096】

別の実施形態において、 R^{10} は、アリアルである。

【0097】

なお別の実施形態において、 R^{10} は、シクロアルキルである。

【0098】

なお別の実施形態において、 R^{10} は、シクロアルケニルである。

【0099】

さらなる実施形態において、 R^{10} は、ヘテロシクロアルキルである。

【0100】

別の実施形態において、 R^{10} は、ヘテロシクロアルケニルである。

10

【0101】

別の実施形態において、 R^{10} は、ヘテロアリアルである。

【0102】

別の実施形態において、 R^{10} は、二環式ヘテロアリアルである。

【0103】

1つの実施形態において、 R^{10} は、アリアルまたはヘテロアリアルである。

【0104】

別の実施形態において、 R^{10} は、フェニル、ピリジル、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾロン、キノリン、キノリノン、キノキサリン、キノキサリノン、キナゾリン、キナゾリノン、ナフチリジン、ナフチリジノン、プテリジン、プテリジノンであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される。

20

【0105】

別の実施形態において、 R^{10} は、キノリノン、プテリジンまたはプテリジノンであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される。

30

【0106】

なお別の実施形態において、 R^{10} は、プテリジンまたはプテリジノンであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される。

【0107】

1つの実施形態において、 R^{10} は、キノリンまたはキノリノンであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される。

40

【0108】

1つの実施形態において、 R^{10} は、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される。

【0109】

1つの実施形態において、 R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、3個までの置

50

換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ 、または $-NH-SO_2-$ アルキルから選択される。

【0110】

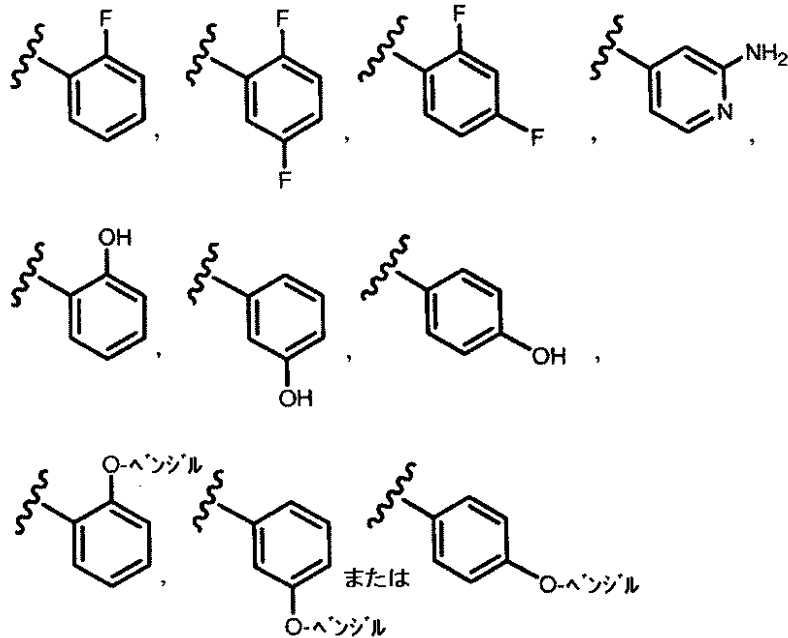
別の実施形態において、 R^{10} は、ピリジルである。

【0111】

1つの実施形態において、 R^{10} は、

【0112】

【化14】



である。

【0113】

1つの実施形態において、 R^{10} は、

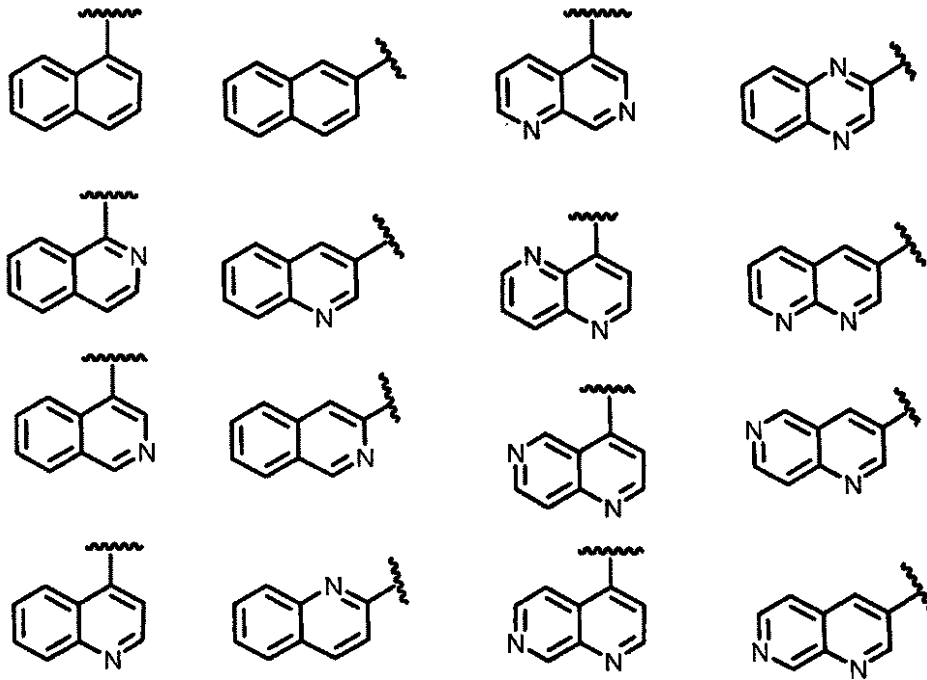
【0114】

10

20

30

【化 1 5】

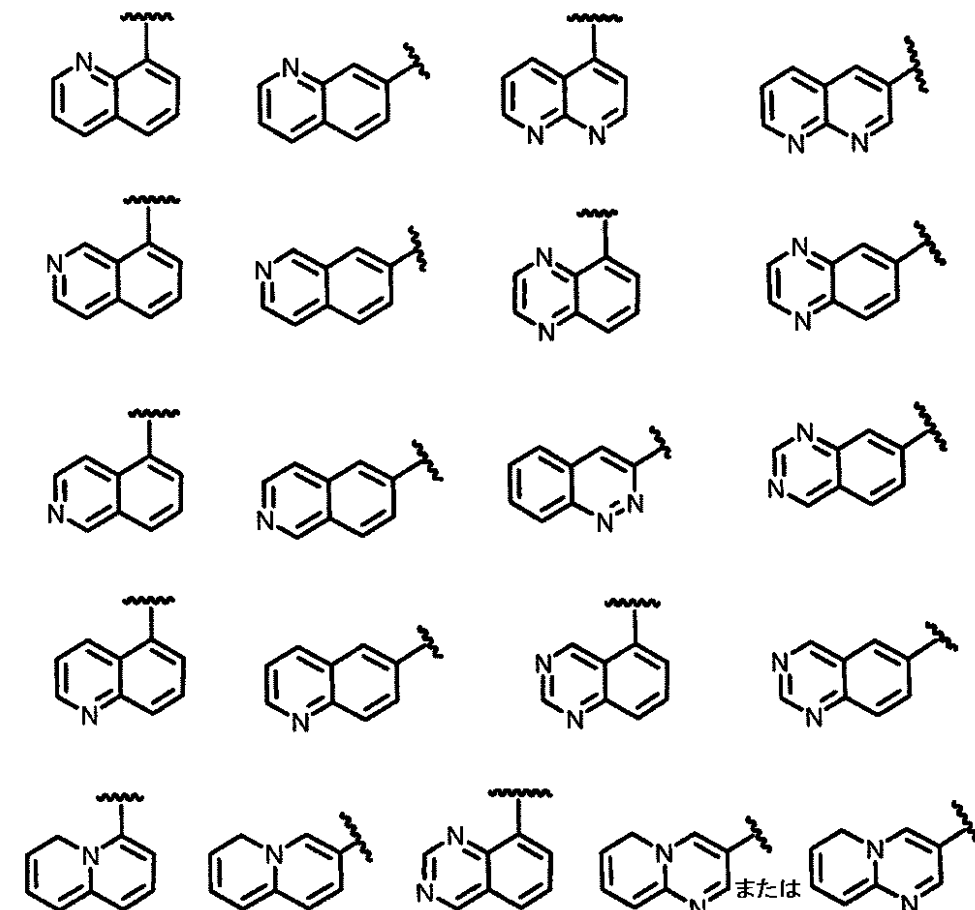


10

20

【 0 1 1 5】

【化 1 6】



30

40

であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、-O-ハロアルキル、-OH、-CN、-NH₂、-NH-アルキル、-N(アルキル)₂、または-NHSO₂-アルキルから選択される

50

【化 1 7】



【化 1 8】



または

であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ 、または $-NHSO_2-$ アルキルから選択され；ここで環の内側の文字「N」は、この環が1個または2個の環窒素原子を有することを示す。

【0119】

1つの実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 R^{12} の各存在はHであり、そして R^{10} は $-H$ である。

【0120】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 R^{12} の各存在はHであり、そして R^{10} はアルキルである。

【0121】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 R^{12} の各存在はHであり、そして R^{10} はアリールである。

【0122】

なお別の実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 R^{12} の各存在はHであり、そして R^{10} はシクロアルキルである。

【0123】

なお別の実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 R^{12} の各存在はHであり、そして R^{10} はシクロアルキレンである。

【0124】

さらなる実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 R^{12} の各存在はHであり、そして R^{10} はヘテロシクロアルキルである。

【0125】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 R^{12} の各存在はHであり、そして R^{10} はヘテロシクロアルキレンである。

【0126】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 R^{12} の各存在はHであり、そして R^{10} はヘテロアリールである。

【0127】

1つの実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はメチルである。

【0128】

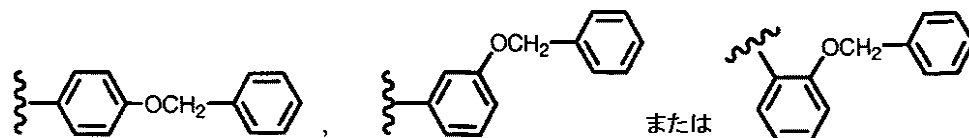
別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はベンジルである。

【0129】

別の実施形態において、 $-R^1$ は結合であり、そして R^{10} は、

【0130】

【化19】



である。

【0131】

さらなる実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ は、

【0132】

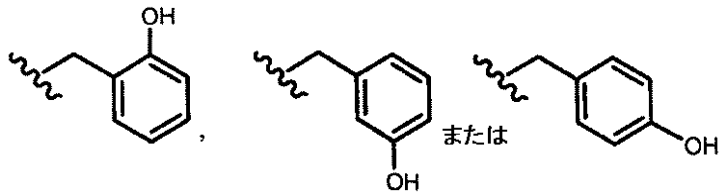
10

20

30

40

【化 2 0】



である。

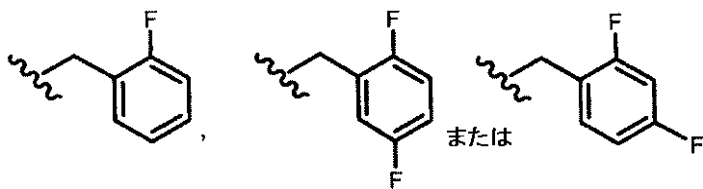
【 0 1 3 3】

別の実施形態において、 $-R^1 - R^{10}$ は、

10

【 0 1 3 4】

【化 2 1】



である。

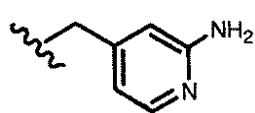
【 0 1 3 5】

別の実施形態において、 $-R^1 - R^{10}$ は、

20

【 0 1 3 6】

【化 2 2】



である。

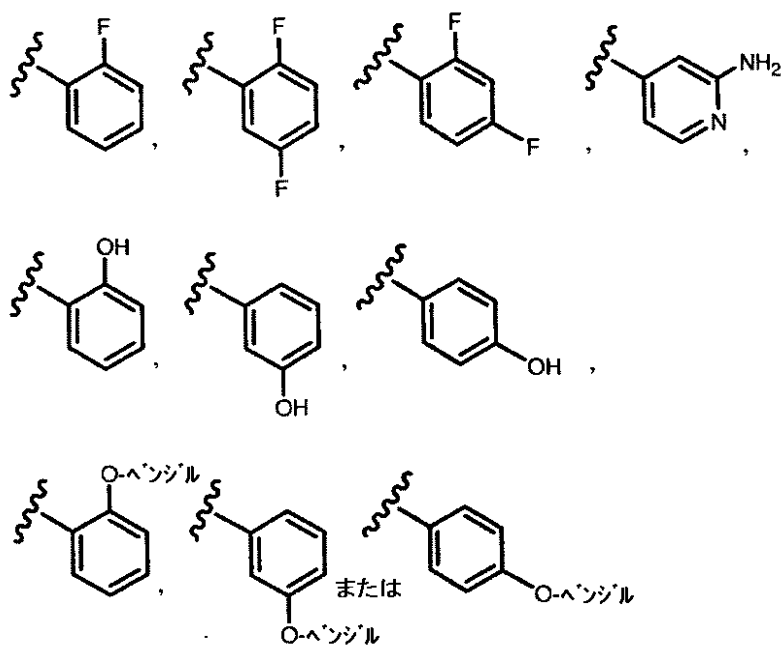
【 0 1 3 7】

1つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

【 0 1 3 8】

30

【化 2 3】



40

である。

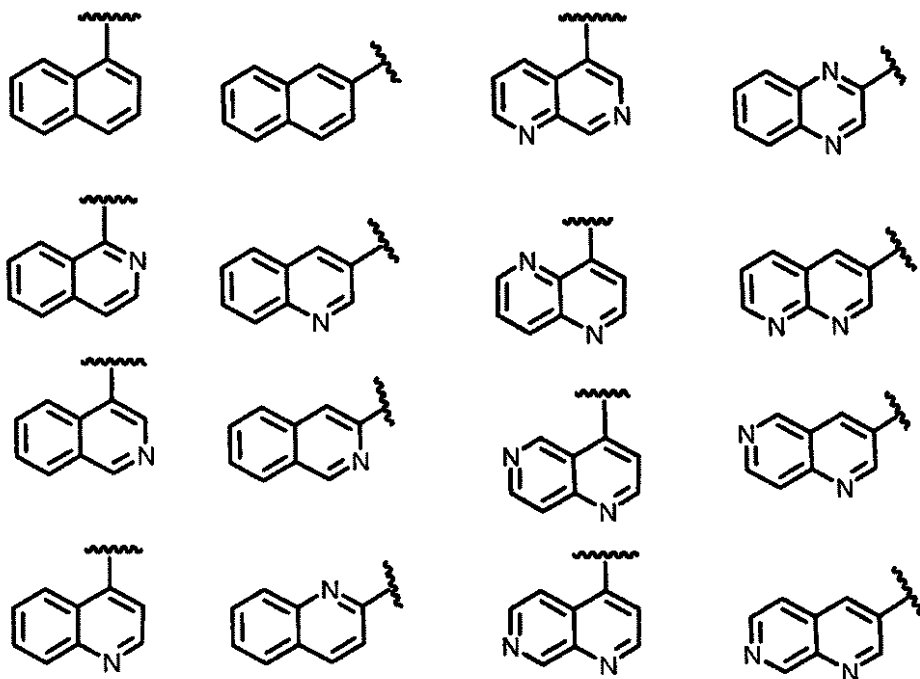
50

【 0 1 3 9 】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

【 0 1 4 0 】

【 化 2 4 】

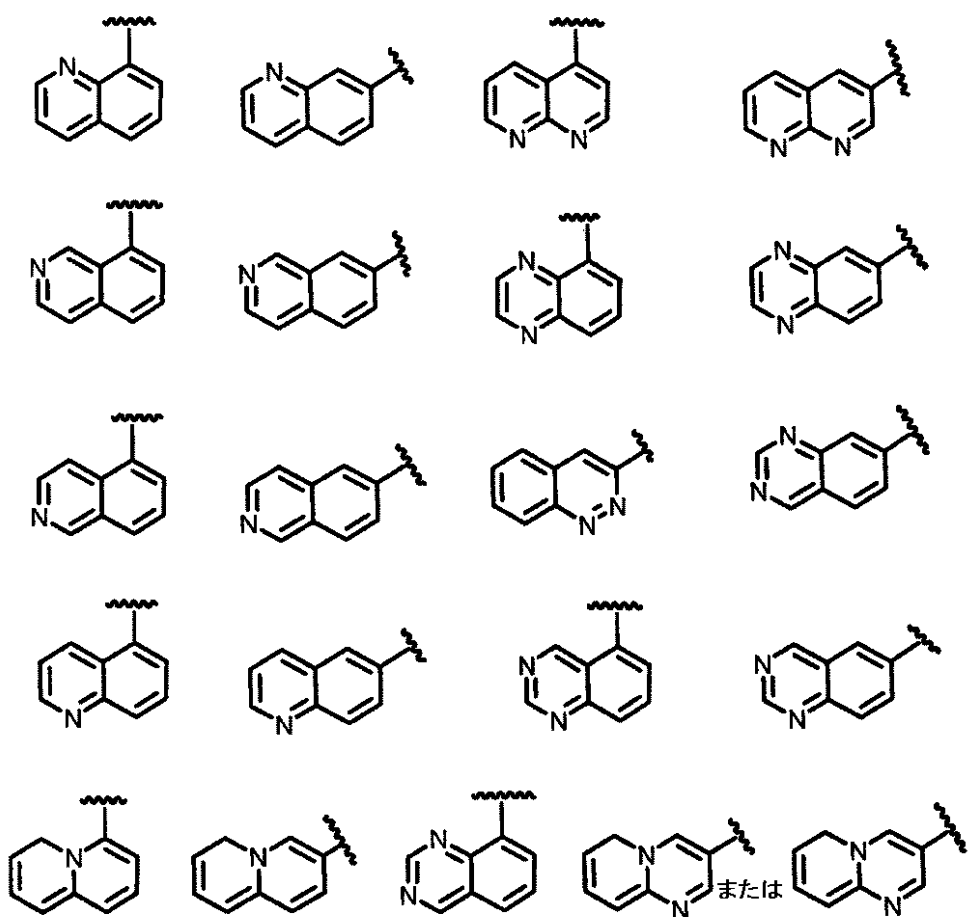


10

20

【 0 1 4 1 】

【 化 2 5 】



30

40

であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個ま

50

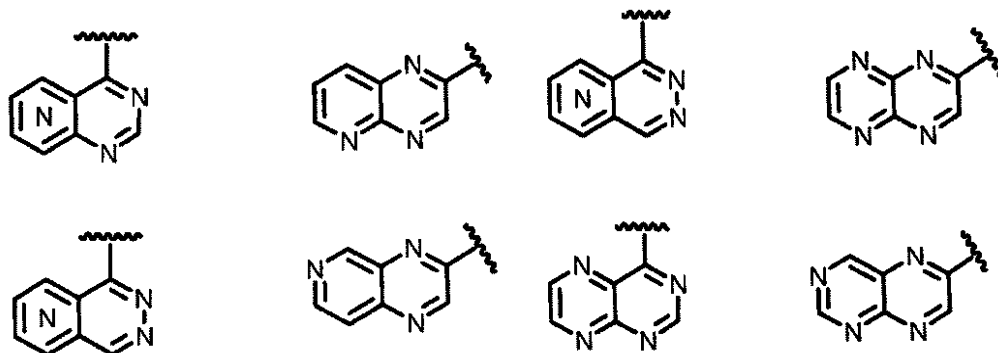
での置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ 、または $-NHSO_2-$ アルキルから選択される。

【0142】

なお別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

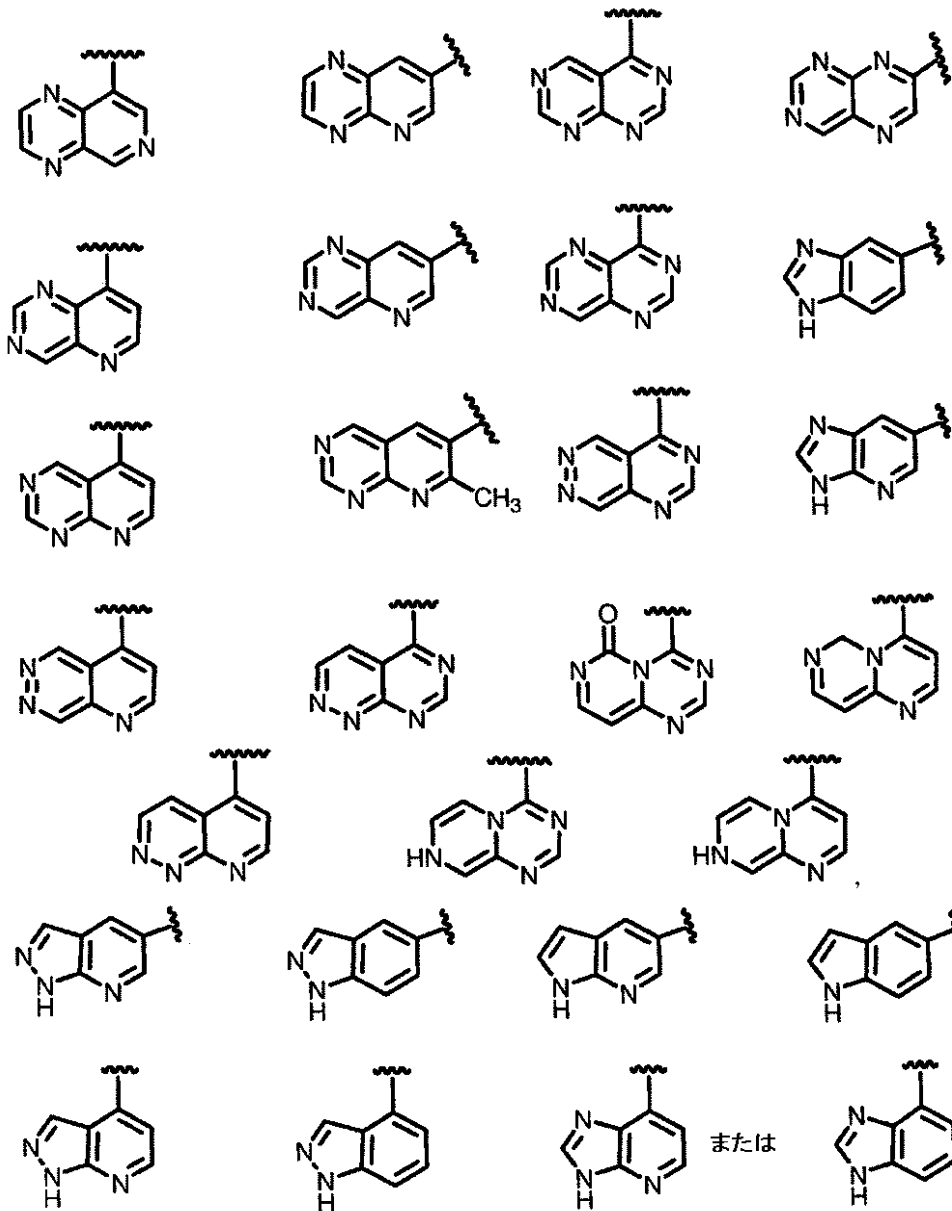
【0143】

【化26】



【0144】

【化 27】



であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、-O-ハロアルキル、-OH、-CN、-NH₂、-NH-アルキル、-N(アルキル)₂、または-NHSO₂-アルキルから選択され；ここで環の内側の文字「N」は、この環が1個または2個の環窒素原子を有することを示す。

【0145】

1つの実施形態において、R²は、-C(O)OR⁹である。

【0146】

別の実施形態において、R²は、-C(O)N(R⁹)₂である。

【0147】

別の実施形態において、R²は、-C(O)N(R⁹)SO₂R¹¹である。

【0148】

なお別の実施形態において、R²は、-C(O)NHSO₂R¹¹である。

【0149】

別の実施形態において、R²は、-[C(R¹²)₂]_r-C(O)OR⁹である。

【0150】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、 R^2 は、 $-[C(R^{12})_2]_r - C(O)N(R^9)_2$ である。

【0151】

別の実施形態において、 R^2 は、 $-[C(R^{12})_2]_r - C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ である。

【0152】

なお別の実施形態において、 R^2 は、アルキルである。

【0153】

さらなる実施形態において、 R^2 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - アリールである。

【0154】

別の実施形態において、 R^2 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキルである。

【0155】

別の実施形態において、 R^2 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニルである。

【0156】

別の実施形態において、 R^2 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキルである。

【0157】

なお別の実施形態において、 R^2 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリール - である。

【0158】

なお別の実施形態において、 R^2 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニルである。

【0159】

さらなる実施形態において、 R^2 は、- アリールチアジン - イルである。

【0160】

別の実施形態において、 R^2 は、- アリールチアジアゾール - イル - である。

【0161】

1つの実施形態において、 R^2 は、 $-C(O)OH$ である。

【0162】

別の実施形態において、 R^2 は、 $-C(O)OCH_3$ である。

【0163】

別の実施形態において、 R^2 は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。

【0164】

なお別の実施形態において、 R^2 は、 $-C(O)NH SO_2CH_3$ である。

【0165】

なお別の実施形態において、 R^2 は、 $-C(O)NH SO_2CH_2CH_3$ である。

【0166】

別の実施形態において、 R^2 は、 $-C(O)NH SO_2$ - イソプロピルである。

【0167】

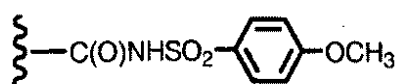
別の実施形態において、 R^2 は、 $-C(O)NH SO_2$ - シクロプロピルである。

【0168】

さらなる実施形態において、 R^2 は、

【0169】

【化28】



である。

【0170】

なお別の実施形態において、 R^2 は、

10

20

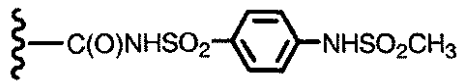
30

40

50

【 0 1 7 1 】

【 化 2 9 】



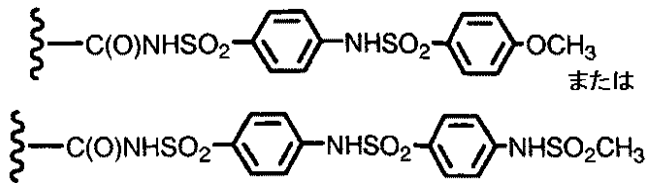
である。

【 0 1 7 2 】

さらなる実施形態において、 R^2 は、

【 0 1 7 3 】

【 化 3 0 】



10

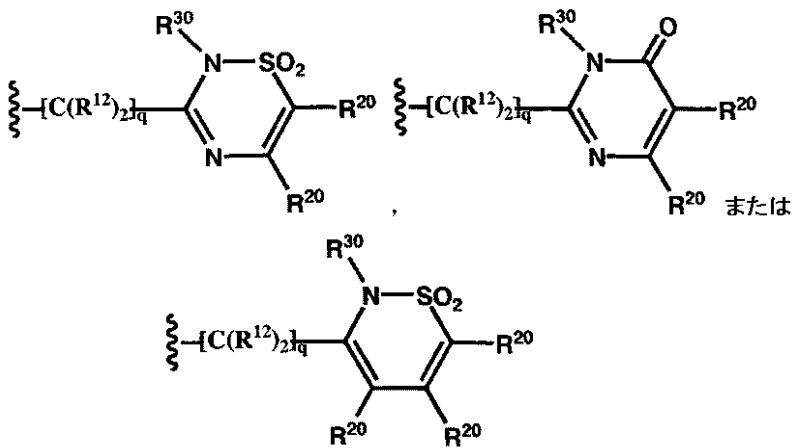
である。

【 0 1 7 4 】

1つの実施形態において、 R^2 は、

【 0 1 7 5 】

【 化 3 1 】



20

30

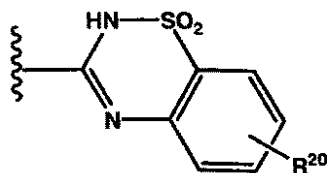
である。

【 0 1 7 6 】

別の実施形態において、 R^2 は、

【 0 1 7 7 】

【 化 3 2 】



40

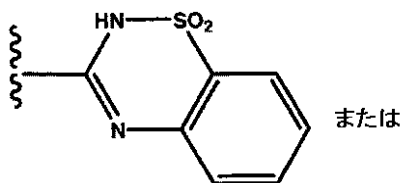
である。

【 0 1 7 8 】

別の実施形態において、 R^2 は、

【 0 1 7 9 】

【化 3 3】



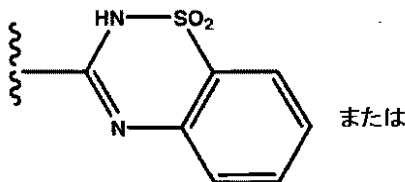
である。

【0180】

なお別の実施形態において、 R^2 は、

【0181】

【化 3 4】



であり、ここでヘテロアリール基、アリールチアジン - イル - 基またはアリールチアジア
ゾール - イル - 基は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの 3 個までの
置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハ
口、ハ口アルキル、ヒドロキシアリール、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^1$
1 または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される。

【0182】

1 つの実施形態において、 R^2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2$ - アルキル
、 $-C(O)NHSO_2$ - アリール、 $-C(O)NHSO_2$ - シクロアルキル、または
 $-C(O)NHSO_2$ - アルキレン - シクロアルキルである。

【0183】

別の実施形態において、 R^2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 、また
は $-C(O)NHSO_2$ - シクロプロピルである。

【0184】

1 つの実施形態において R^3 は、 $-H$ である。

【0185】

別の実施形態において、 R^3 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - アルキルである。

【0186】

別の実施形態において、 R^3 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - アリールである。

【0187】

なお別の実施形態において、 R^3 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキルである

。

【0188】

なお別の実施形態において、 R^3 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキレンであ
る。

【0189】

さらなる実施形態において、 R^3 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキル
である。

【0190】

別の実施形態において、 R^3 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキレンで
ある。

【0191】

10

20

30

40

50

1つの実施形態において、 R^3 は、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリールである。

【0192】

1つの実施形態において、 R^3 は、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ または $-SO_2NHR^{11}$ から選択される。

【0193】

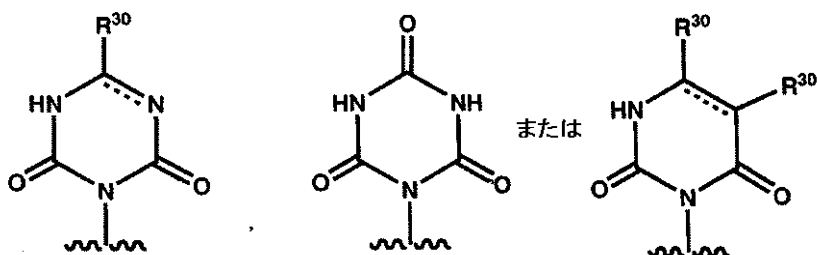
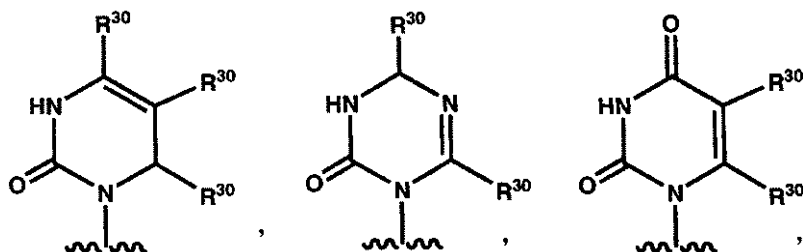
別の実施形態において、 R^3 は、ピリジルまたはフェニルであり、これらは、非置換であるか、または1個~3個の置換基で必要に応じて置換されており、これらの1個~3個の置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、または $NHC(O)R^8$ から選択される。

【0194】

別の実施形態において、 R^3 は、

【0195】

【化35】



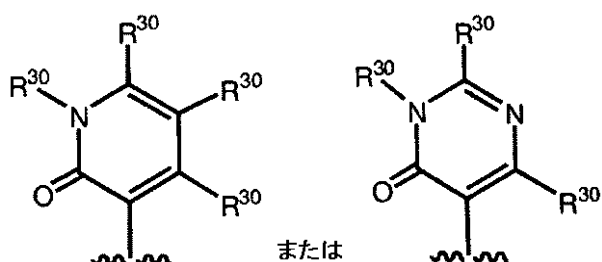
である。

【0196】

別の実施形態において、 R^3 は、

【0197】

【化36】



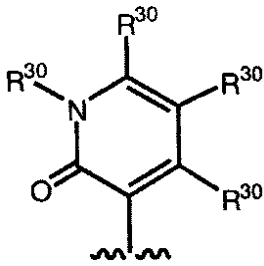
である。

【 0 1 9 8 】

なお別の実施形態において、 R^3 は、

【 0 1 9 9 】

【 化 3 7 】



10

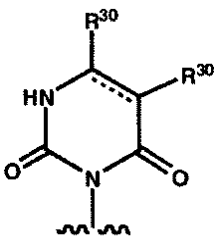
である。

【 0 2 0 0 】

1つの実施形態において、 R^3 は、

【 0 2 0 1 】

【 化 3 8 】



20

であり、ここで両方の R^{30} 基は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、結合してアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択される3員～7員の環を形成する。

【 0 2 0 2 】

別の実施形態において、 R^3 は、アリールである。

【 0 2 0 3 】

別の実施形態において、 R^3 は、フェニルである。

30

【 0 2 0 4 】

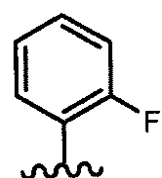
なお別の実施形態において、 R^3 は、ベンジルである。

【 0 2 0 5 】

なお別の実施形態において、 R^3 は、

【 0 2 0 6 】

【 化 3 9 】



40

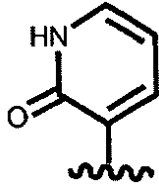
である。

【 0 2 0 7 】

別の実施形態において、 R^3 は、

【 0 2 0 8 】

【化 40】



である。

【0209】

1つの実施形態において、 R^4 は、 $-H$ である。

10

【0210】

別の実施形態において、 R^4 は、アルキルである。

【0211】

別の実施形態において、 R^4 は、ハロアルキルである。

【0212】

別の実施形態において、 R^4 は、ヒドロキシルアルキルである。

【0213】

なお別の実施形態において、 R^4 は、アリールである。

【0214】

なお別の実施形態において、 R^4 は、ハロである。

20

【0215】

さらなる実施形態において、 R^4 は、 $-OH$ である。

【0216】

別の実施形態において、 R^4 は、 $-O-$ ハロアルキルである。

【0217】

1つの実施形態において、 R^4 は、 $-アルコキシ$ である。

【0218】

別の実施形態において、 R^4 は、 $-CN$ である。

【0219】

別の実施形態において、 R^4 は、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ である。

30

【0220】

別の実施形態において、 R^4 は、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ である。

【0221】

なお別の実施形態において、 R^4 は、 $-C(O)R^8$ である。

【0222】

別の実施形態において、 R^4 は、 $-C(O)OR^9$ である。

【0223】

なお別の実施形態において、 R^4 は、 $-C(O)N(R^9)_2$ である。

【0224】

さらなる実施形態において、 R^4 は、 $-NHC(O)R^8$ である。

40

【0225】

別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH SO_2 R^{11}$ である。

【0226】

別の実施形態において、 R^4 は、 $-S(O)_p R^{11}$ である。

【0227】

別の実施形態において、 R^4 は、 $-SO_2 N(R^9)_2$ である。

【0228】

1つの実施形態において、 R^7 は、 $-H$ である。

【0229】

別の実施形態において、 R^7 は、アルキルである。

50

【 0 2 3 0 】

別の実施形態において、 R^7 は、ハロアルキルである。

【 0 2 3 1 】

別の実施形態において、 R^7 は、ヒドロキシアルキルである。

【 0 2 3 2 】

なお別の実施形態において、 R^7 は、アリアルである。

【 0 2 3 3 】

なお別の実施形態において、 R^7 は、ハロである。

【 0 2 3 4 】

さらなる実施形態において、 R^7 は、 $-OH$ である。

10

【 0 2 3 5 】

別の実施形態において、 R^7 は、 $-O-$ ハロアルキルである。

【 0 2 3 6 】

1つの実施形態において、 R^7 は、 $-アルコキシ$ である。

【 0 2 3 7 】

別の実施形態において、 R^7 は、 $-CN$ である。

【 0 2 3 8 】

別の実施形態において、 R^7 は、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ である。

【 0 2 3 9 】

別の実施形態において、 R^7 は、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ である。

20

【 0 2 4 0 】

なお別の実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)R^8$ である。

【 0 2 4 1 】

別の実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)OR^9$ である。

【 0 2 4 2 】

なお別の実施形態において、 R^7 は、 $-C(O)N(R^9)_2$ である。

【 0 2 4 3 】

さらなる実施形態において、 R^7 は、 $-NHC(O)R^8$ である。

【 0 2 4 4 】

別の実施形態において、 R^7 は、 $-NH SO_2 R^{11}$ である。

30

【 0 2 4 5 】

別の実施形態において、 R^7 は、 $-S(O)_p R^{11}$ である。

【 0 2 4 6 】

別の実施形態において、 R^7 は、 $-SO_2 N(R^9)_2$ である。

【 0 2 4 7 】

1つの実施形態において、 R^4 および R^7 は、各々 $-H$ である。

【 0 2 4 8 】

別の実施形態において、 R^4 および R^7 のうちの一方は $-H$ であるが、両方が $-H$ ではない。

40

【 0 2 4 9 】

別の実施形態において、 R^4 および R^7 の各々は、 $-H$ 以外のものである。

【 0 2 5 0 】

さらなる実施形態において、 R^4 および R^7 は、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NH SO_2$ -アルキルから選択される。

【 0 2 5 1 】

別の実施形態において、環 Z は、シクロペンチルである。

【 0 2 5 2 】

別の実施形態において、環 Z は、5員ヘテロシクロアルキルである。

【 0 2 5 3 】

50

なお別の実施形態において、環 Z は、シクロペンテニルである。

【0254】

なお別の実施形態において、環 Z は、5員ヘテロシクロアリアルである。

【0255】

なお別の実施形態において、環 Z は、シクロペンチルである。

【0256】

別の実施形態において、環 Z は、5員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリアル、5員ヘテロアリアルまたはシクロペンチルである。

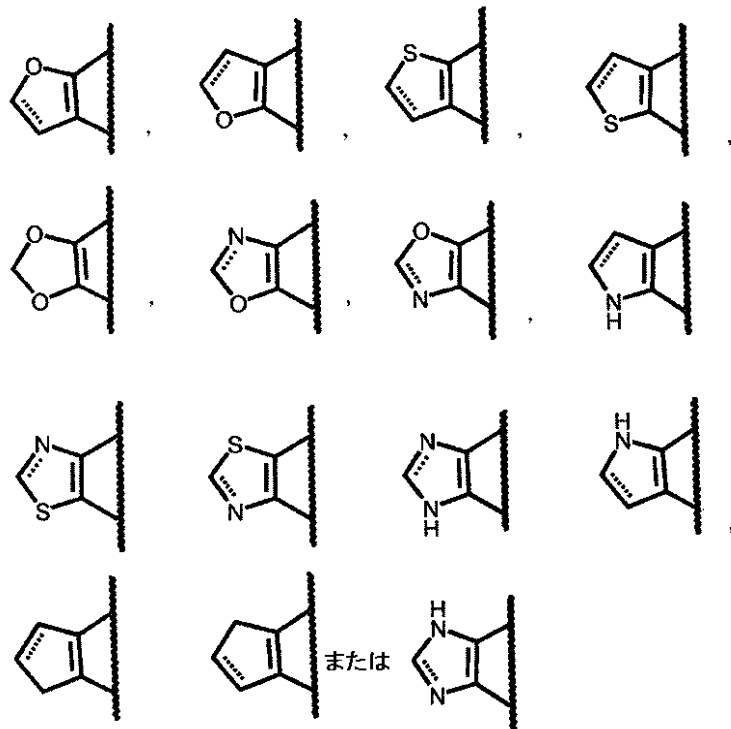
【0257】

1つの実施形態において、環 Z は、

10

【0258】

【化41】



20

30

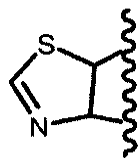
であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表し、そして上に記載された基は、非置換であっても、必要に応じて3個までの基で置換されていてもよく、これらの3個までの基は、同じであるかまたは異なり、そして式(I)の化合物について上に記載されたように定義される。

【0259】

別の実施形態において、環 Z は、

【0260】

【化42】



40

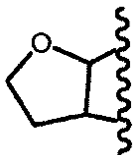
である。

【0261】

別の実施形態において、環 Z は、

【0262】

【化 4 3】



である。

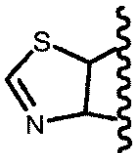
【 0 2 6 3】

別の実施形態において、環 Z は、

【 0 2 6 4】

10

【化 4 4】



である。

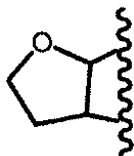
【 0 2 6 5】

別の実施形態において、環 Z は、

【 0 2 6 6】

20

【化 4 5】



である。

【 0 2 6 7】

1つの実施形態において、 R^1 は、結合、または1個～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり、そして R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして -CN、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)Oアルキル、-C(O)N(アルキル)₂、-OH、-O-ベンジル、-アルキレン-OR⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁸、-NH₂SO₂R¹¹、-S(O)_pR¹¹または-SO₂N(R⁹)₂から選択される。

30

【 0 2 6 8】

別の実施形態において、 R^1 は、-CH₂-であり、そして R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして -CN、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)Oアルキル、-C(O)N(アルキル)₂、-OH、-O-ベンジル、-アルキレン-OR⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁸、-NH₂SO₂R¹¹、-S(O)_pR¹¹または-SO₂N(R⁹)₂から選択される。

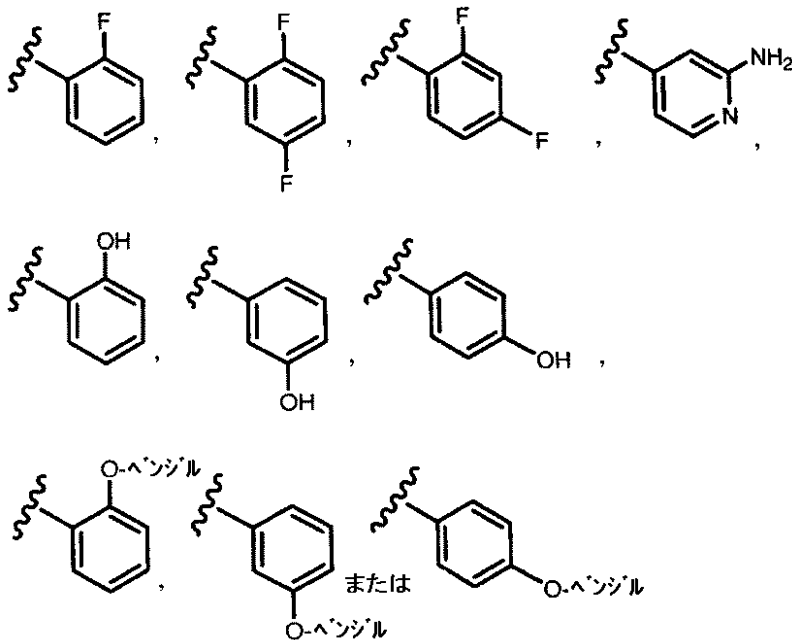
40

【 0 2 6 9】

別の実施形態において、 R^1 は、-CH₂-であり、そして R^{10} は、

【 0 2 7 0】

【化 4 6】



10

である。

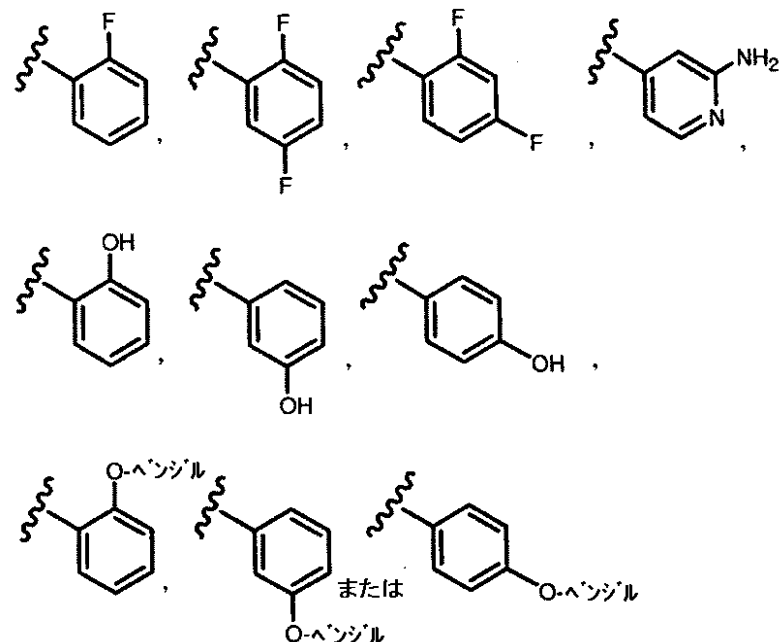
【 0 2 7 1】

20

なお別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

【 0 2 7 2】

【化 4 7】



30

であり；

そして R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ である。

【 0 2 7 3】

なお別の実施形態において、 R^1 は、結合、または 1 個～6 個の炭素原子を有するアルキレン基であり； R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-$ アルキレン- OR^9 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N$ (

50

R^9)₂ から選択され；そして R^3 は、アリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、CN、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH$ アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NH SO_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アルキルまたは $-SO_2NH$ アルキルから選択される。

【0274】

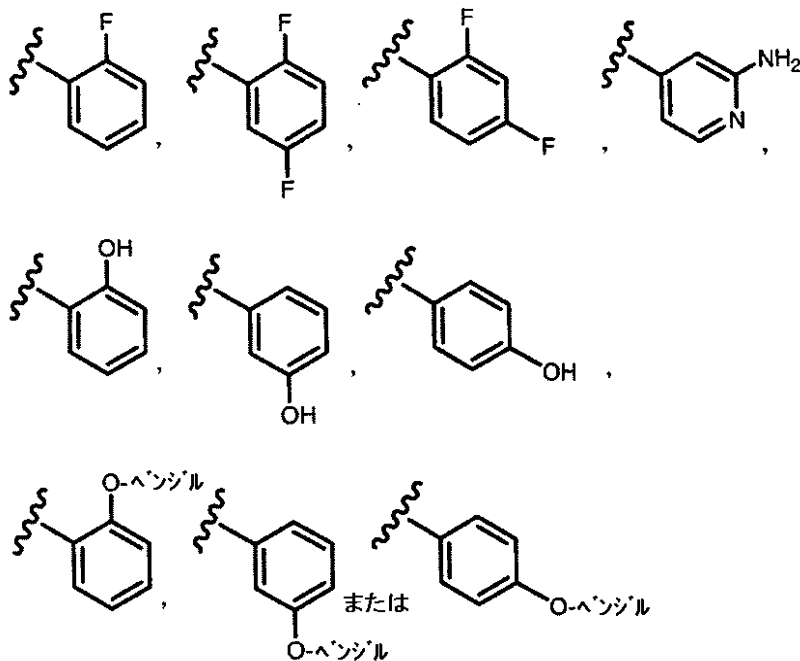
さらなる実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、 R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル)₂、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され；そして R^3 は、アリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、CN、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH$ アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NH SO_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アルキルまたは $-SO_2NH$ アルキルから選択される。

【0275】

1 つの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

【0276】

【化48】



であり、そして R^3 は、アリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、CN、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH$ アルキル、 $-NHC$

O) NH_2 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ アルキルまたは $-\text{SO}_2\text{NH}$ アルキルから選択される。

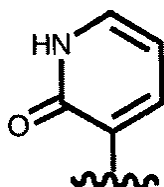
【0277】

別の実施形態において、 R^1 は、結合、または1個～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり； R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-\text{CN}$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ ベンジル、 $-\text{アルキレン}-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択され；そして R^3 は、

10

【0278】

【化49】



である。

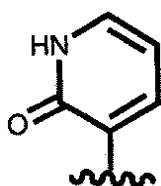
20

【0279】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CH}_2-$ であり、そして R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-\text{CN}$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ ベンジル、 $-\text{アルキレン}-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択され；そして R^3 は、

【0280】

【化50】



30

である。

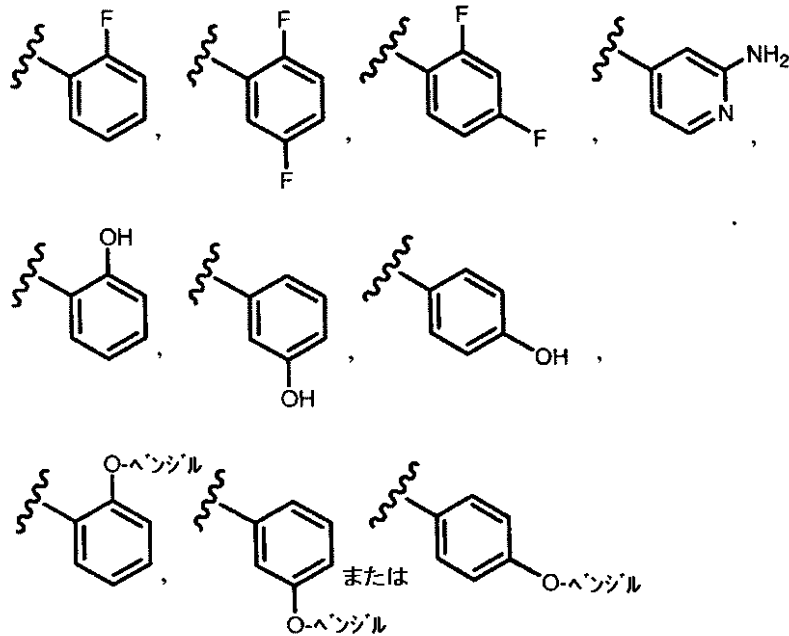
【0281】

なお別の実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CH}_2-$ であり、そして R^{10} は、

【0282】

40

【化 5 1】



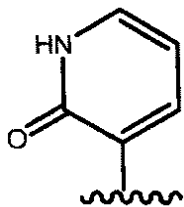
10

であり；そして R^3 は、

【 0 2 8 3 】

20

【化 5 2】



である。

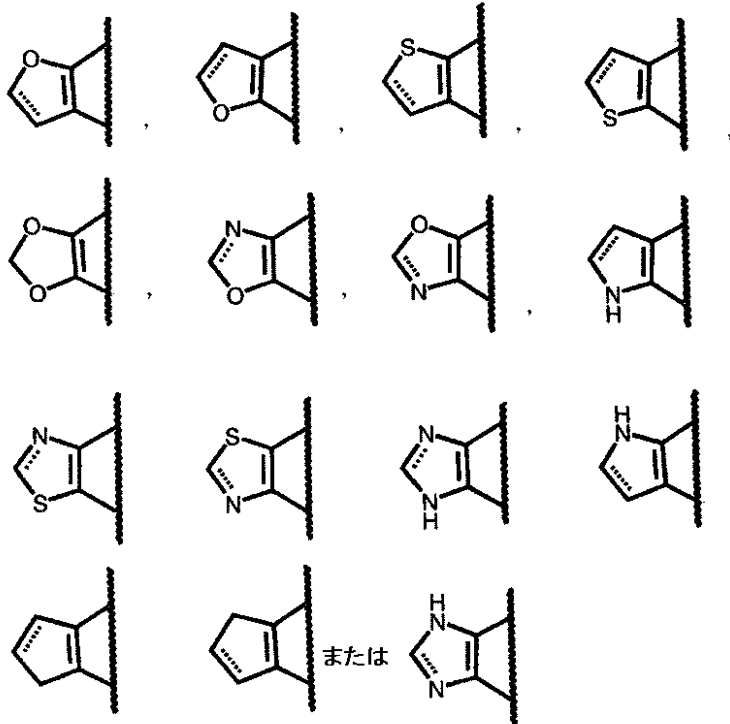
【 0 2 8 4 】

なお別の実施形態において、 R^1 は、結合、または 1 個 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン基であり、 R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして -CN、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)Oアルキル、-C(O)N(アルキル)₂、-OH、-O-ベンジル、-アルキレン-OR⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁸、-NH₂SO₂R¹¹、-S(O)_pR¹¹または-SO₂N(R⁹)₂から選択され；そして環 Z は、

30

【 0 2 8 5 】

【化 5 3】



10

20

であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表す。

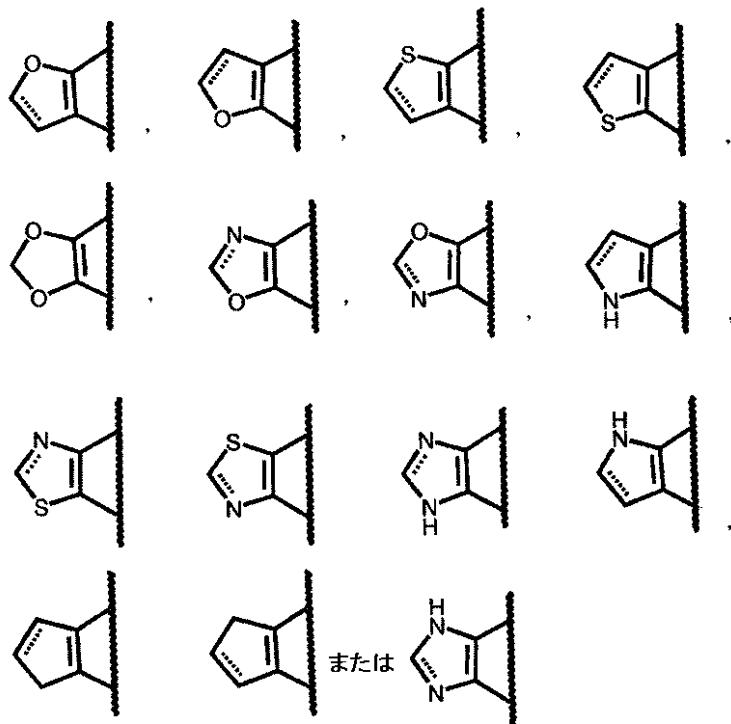
【 0 2 8 6 】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され；そして環 Z は、

30

【 0 2 8 7 】

【化 5 4】



10

20

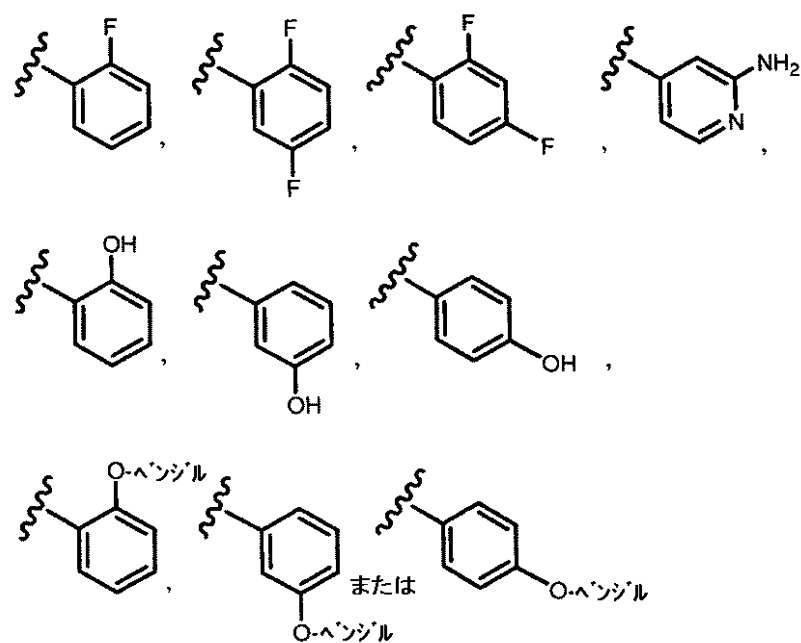
であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表す。

【 0 2 8 8 】

さらなる実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

【 0 2 8 9 】

【化 5 5】



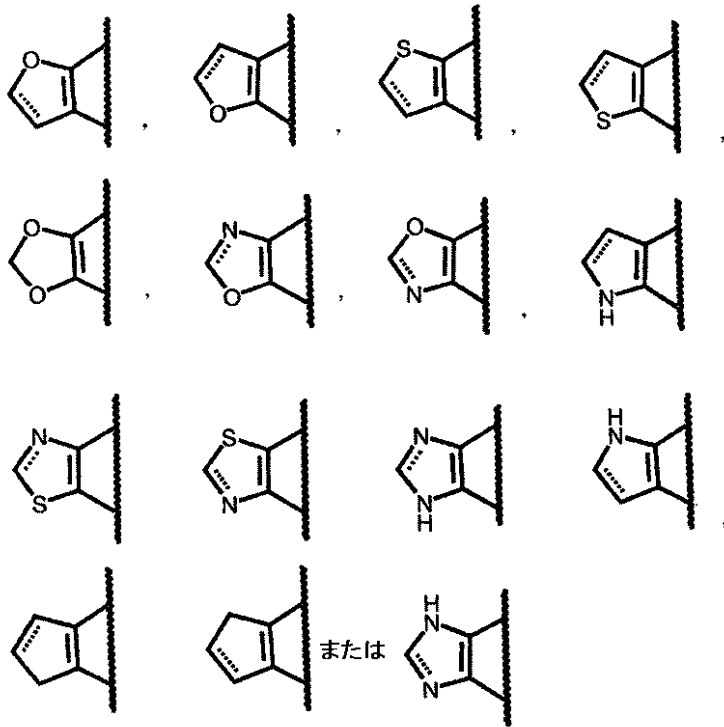
30

40

であり；そして環 Z は、

【 0 2 9 0 】

【化 5 6】



10

20

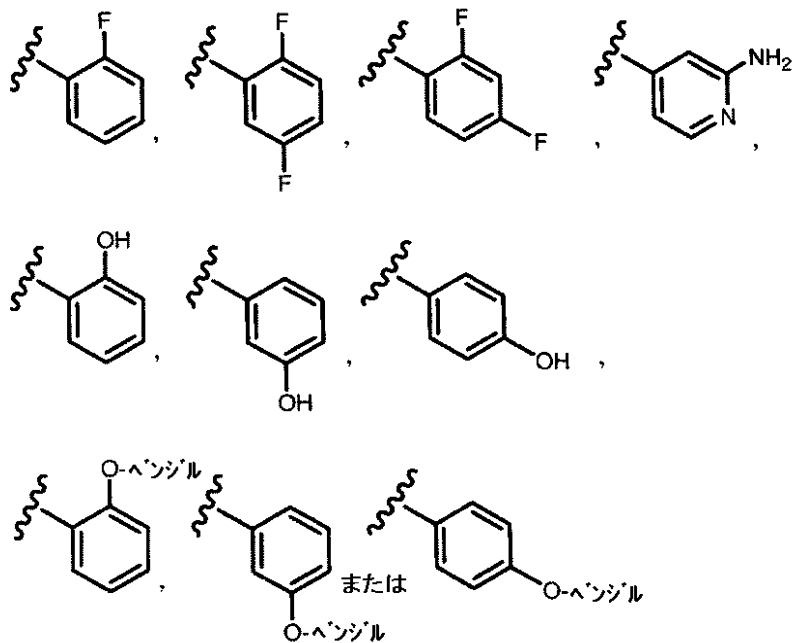
であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表す。

【 0 2 9 1】

1つの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

【 0 2 9 2】

【化 5 7】



30

40

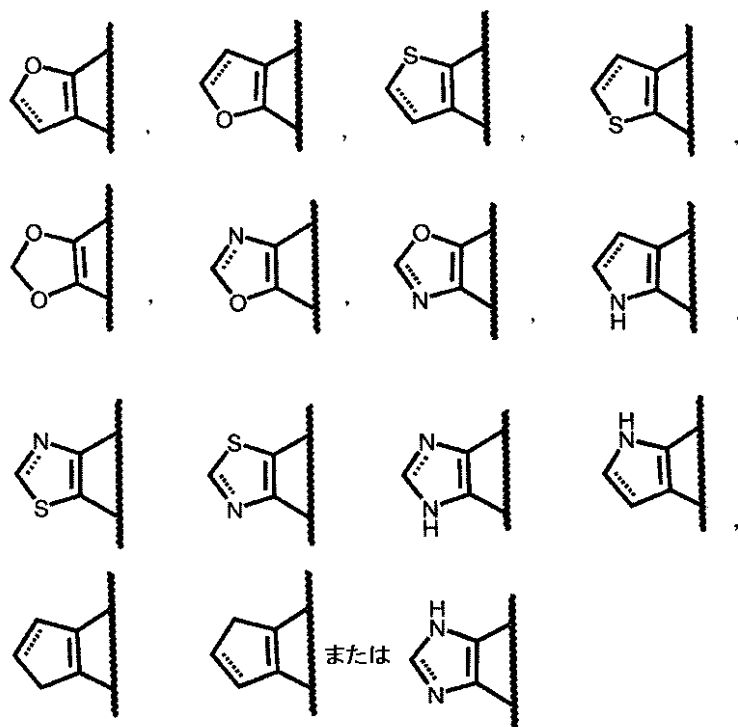
であり；

R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；そして

環Zは、

【 0 2 9 3】

【化 5 8】



10

20

であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表す。

【0294】

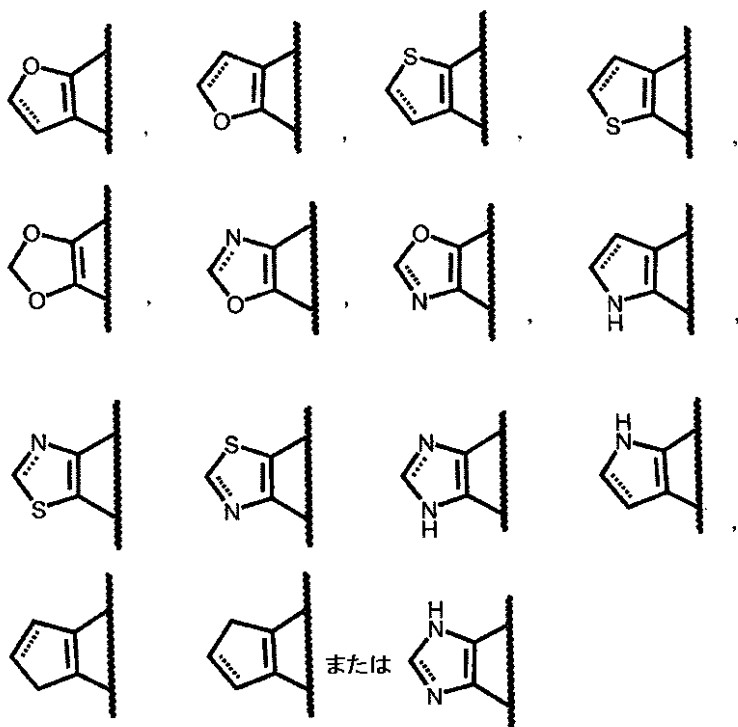
別の実施形態において、 R^1 は、結合、または1個～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり； R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして -CN、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)Oアルキル、-C(O)N(アルキル)₂、-OH、-O-ベンジル、-アルキレン-OR⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁸、-NH₂SO₂R¹¹、-S(O)_pR¹¹または-SO₂N(R⁹)₂ から選択され； R^3 は、アリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、CN、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)NH₂、-OH、-NH₂、-C(O)NHアルキル、-O-ハロアルキル、-NHアルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH-アルキル、-NH₂SO₂アルキル、-S(O)₂アルキルまたは-SO₂NHアルキルから選択され；そして環Zは、

30

【0295】

40

【化 5 9】



10

20

であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表す。

【0296】

なお別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH_2SO_2$ R^{11} 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され； R^3 は、アリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 CN 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH$ アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ アルキル、 $-NH_2SO_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アルキルまたは $-SO_2NH$ アルキルから選択され；そして

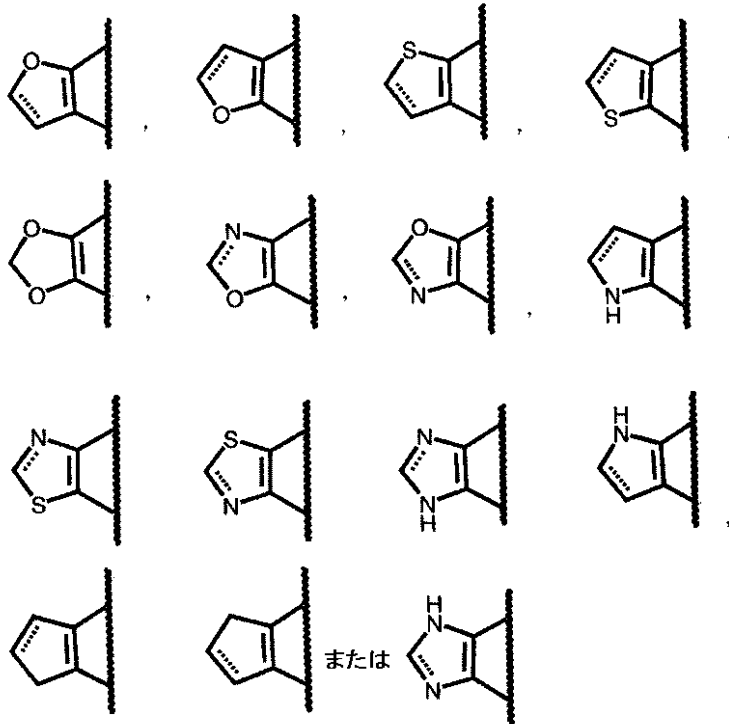
30

環 Z は、

【0297】

40

【化 6 0】



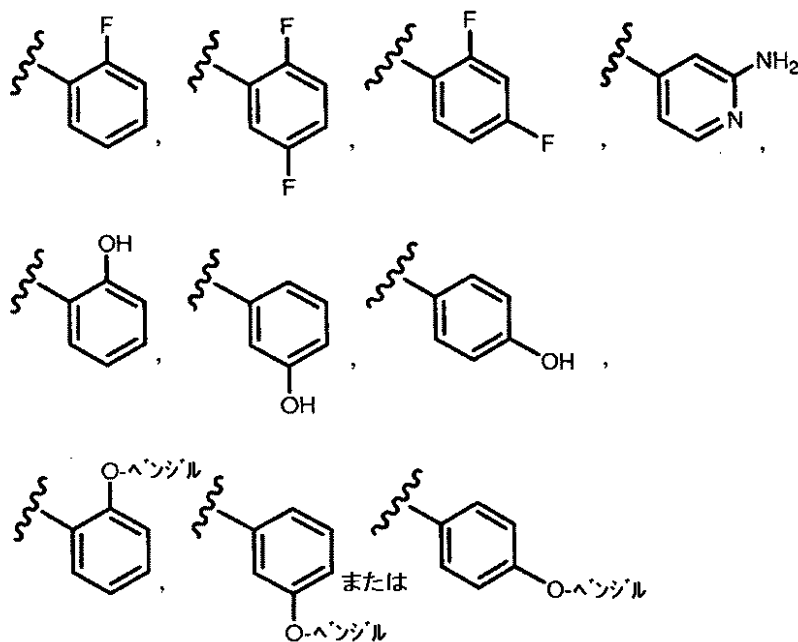
であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表す。

【 0 2 9 8】

なお別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

【 0 2 9 9】

【化 6 1】



であり；

R^3 は、アリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 CN 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NHアルキル$ 、 $-O-ハロアルキル$ 、 $-NHアルキル$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH-アルキル$ 、 $-NHSO_2アルキル$ 、 $-S(O)_2アルキル$ または $-S$

10

20

30

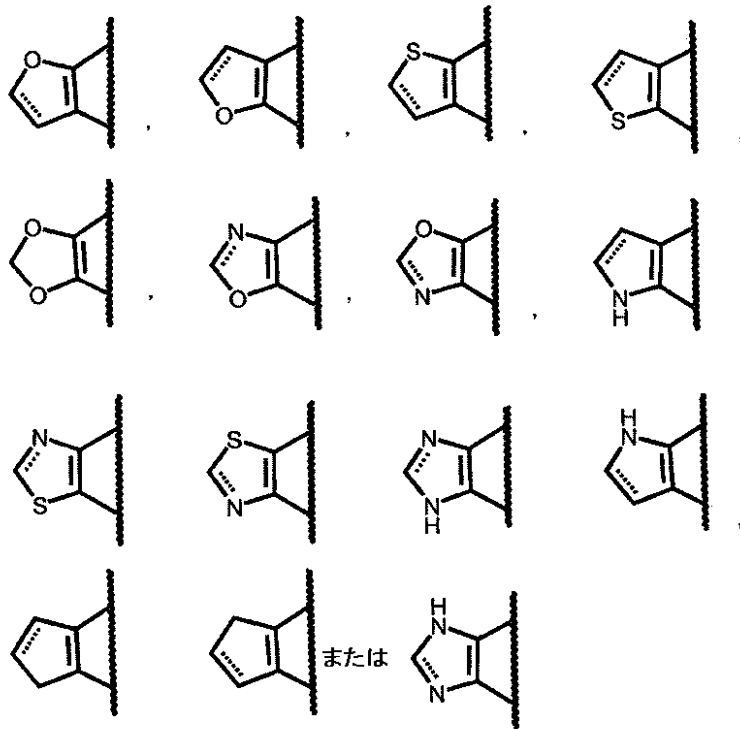
40

50

O₂NHアルキルから選択され；そして
環Zは、

【0300】

【化62】



10

20

であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表す。

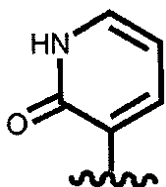
【0301】

さらなる実施形態において、R¹は、結合、または1個～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり；R¹⁰は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして -CN、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)Oアルキル、-C(O)N(アルキル)₂、-OH、-O-ベンジル、-アルキレン-OR⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁸、-NH₂SO₂R¹¹、-S(O)_pR¹¹または-SO₂N(R⁹)₂から選択され；R³は、

30

【0302】

【化63】

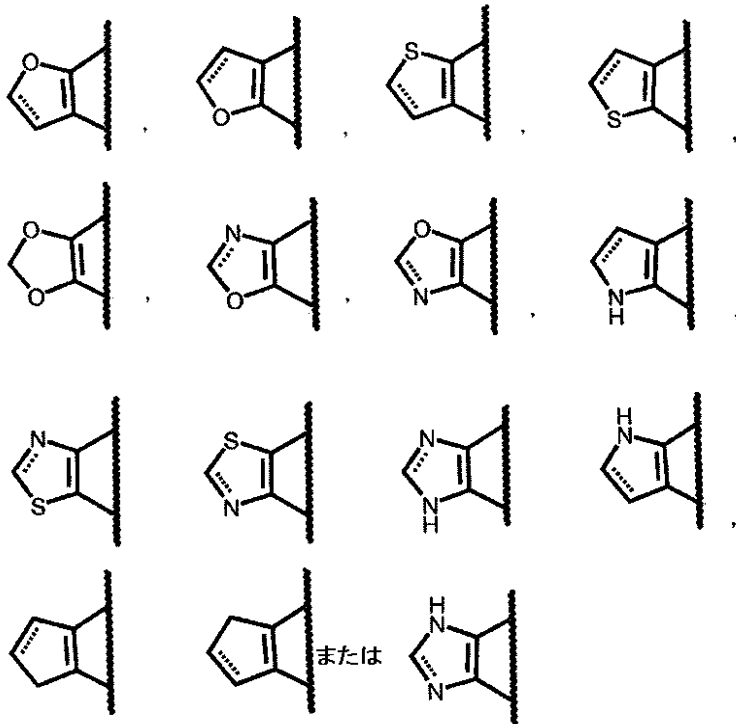


40

であり；そして
環Zは、

【0303】

【化 6 4】



10

20

であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表す。

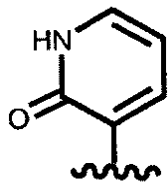
【0304】

1つの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH_2SO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され； R^3 は、

30

【0305】

【化 6 5】



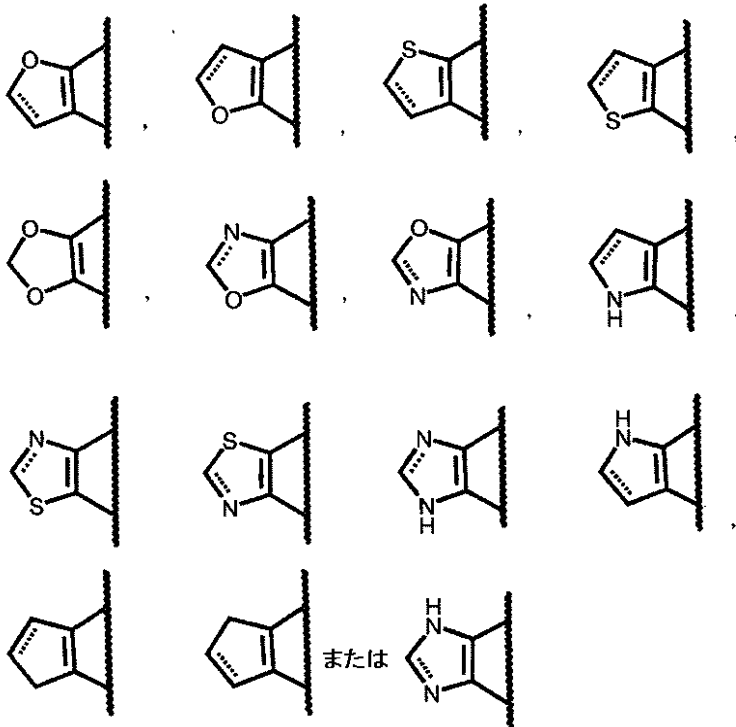
であり；そして

環Zは、

【0306】

40

【化 6 6】



10

20

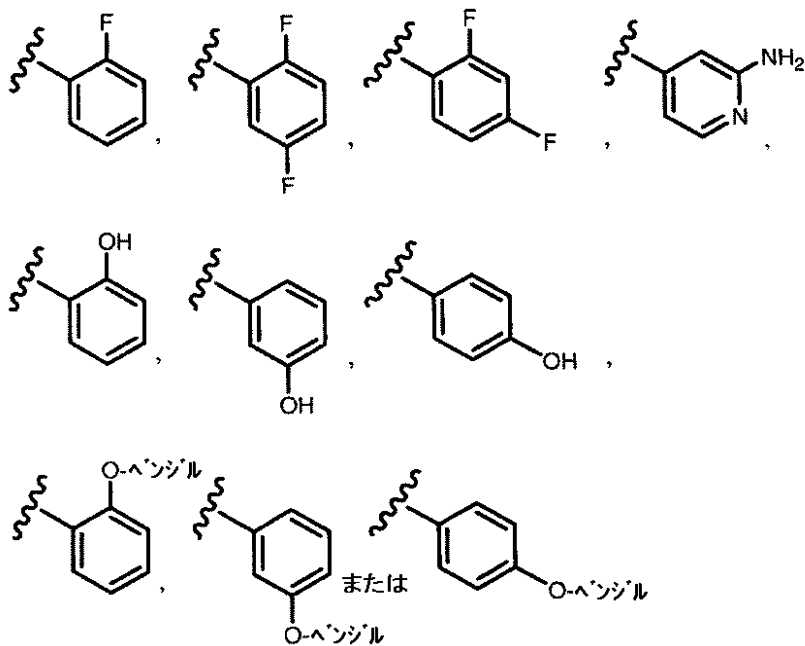
であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表す。

【 0 3 0 7】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

【 0 3 0 8】

【化 6 7】



30

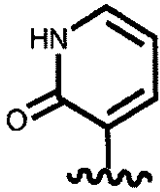
40

であり；

R^3 は、

【 0 3 0 9】

【化 6 8】

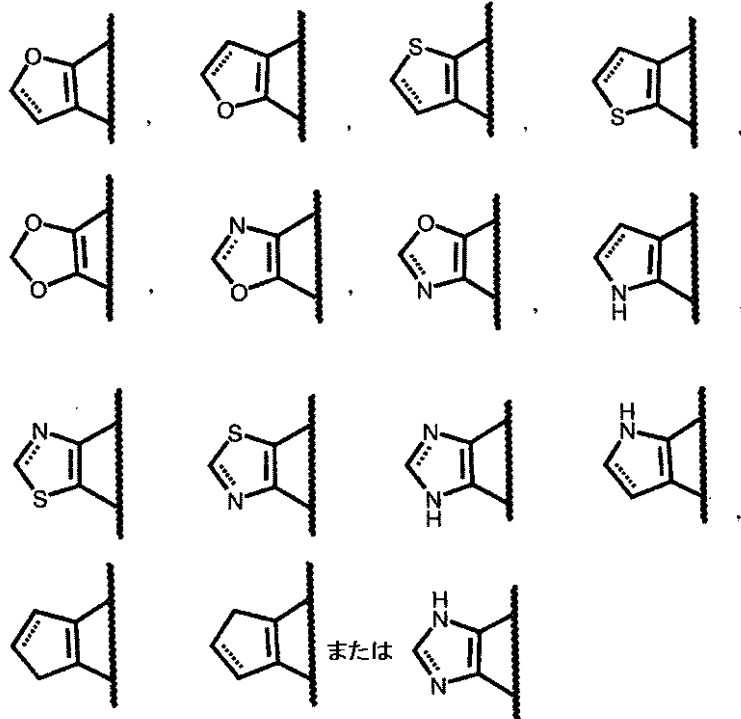


であり；そして

環 Z は、

【 0 3 1 0】

【化 6 9】



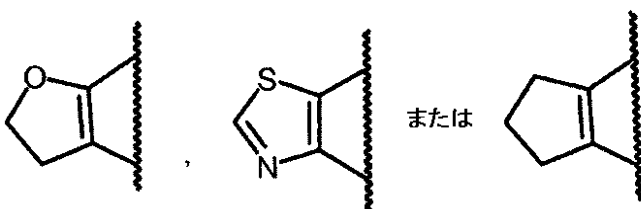
であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表す。

【 0 3 1 1】

別の実施形態において、 R^1 は、結合、または 1 個～6 個の炭素原子を有するアルキレン基であり、 R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして -CN、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)Oアルキル、-C(O)N(アルキル)₂、-OH、-O-ベンジル、-アルキレン-OR⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁸、-NH₂SO₂R¹¹、-S(O)_pR¹¹ または -SO₂N(R⁹)₂ から選択され；そして環 Z は、

【 0 3 1 2】

【化 7 0】



である。

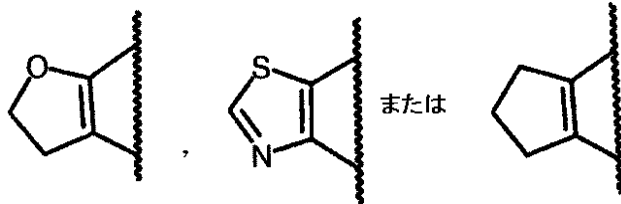
【0313】

1つの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基が必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)Oアルキル$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-ベンジル$ 、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択され；そして環Zは、

【0314】

【化71】

10



である。

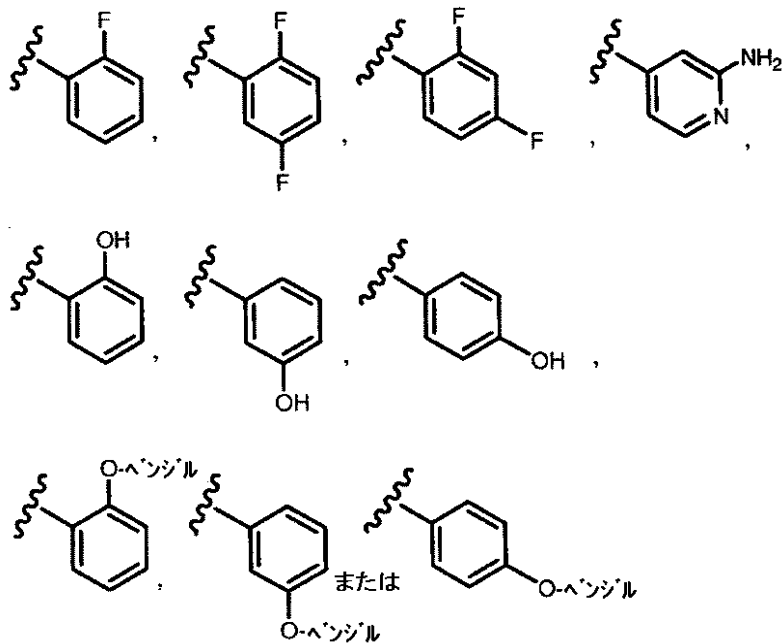
【0315】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

【0316】

20

【化72】



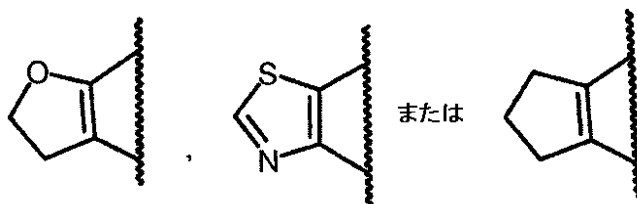
30

であり；そして環Zは、

【0317】

40

【化73】



である。

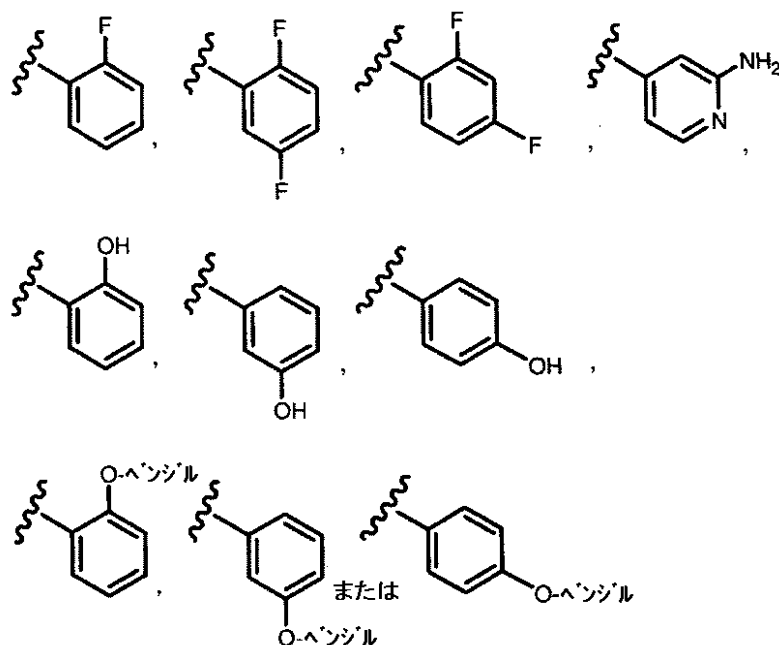
【0318】

なお別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

50

【 0 3 1 9 】

【 化 7 4 】



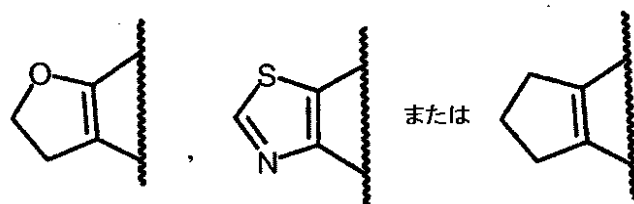
10

であり ;

 R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり ; そして環 Z は、

【 0 3 2 0 】

【 化 7 5 】



である。

【 0 3 2 1 】

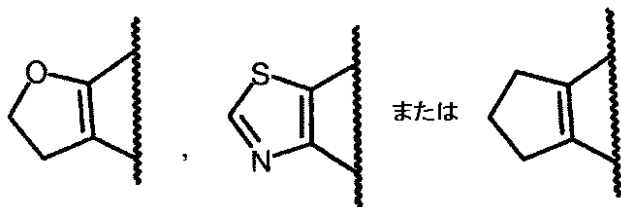
なお別の実施形態において、 R^1 は、結合、または 1 個 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン基であり ; R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-$ アルキレン $-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され ; R^3 は、アリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されて

40

環 Z は、

【 0 3 2 2 】

【化 7 6】



である。

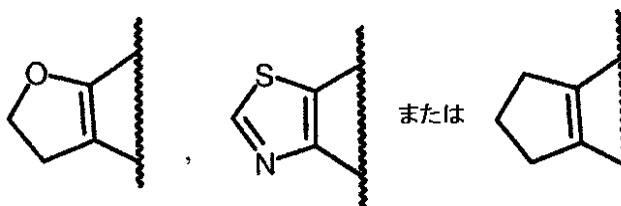
【 0 3 2 3 】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH_2SO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され； R^3 は、アリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 CN 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH$ アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ アルキル、 $-NH_2SO_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アルキルまたは $-SO_2NH$ アルキルから選択され；そして

環 Z は、

【 0 3 2 4 】

【化 7 7】



である。

【 0 3 2 5 】

さらなる実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

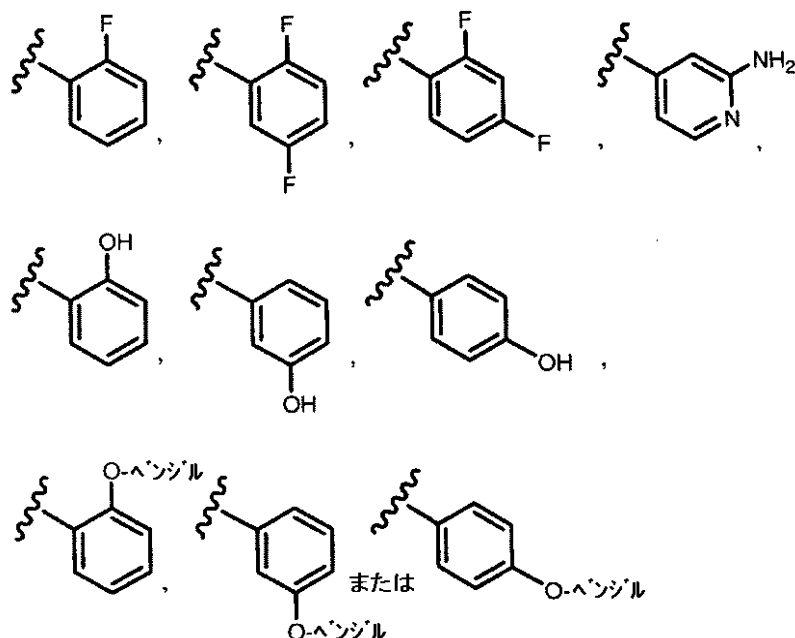
【 0 3 2 6 】

10

20

30

【化 7 8】



10

であり；

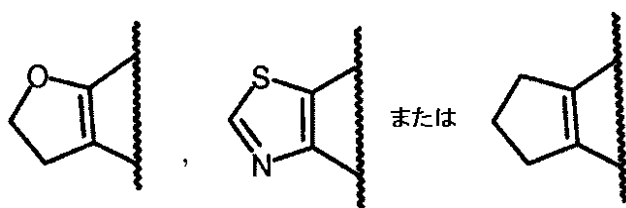
R^3 は、アリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 CN 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NHアルキル$ 、 $-O-ハロアルキル$ 、 $-NHアルキル$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH-アルキル$ 、 $-NHSO_2アルキル$ 、 $-S(O)_2アルキル$ または $-SO_2NHアルキル$ から選択され；そして

20

環Zは、

【0327】

【化 7 9】



30

である。

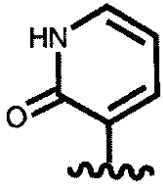
【0328】

なお別の実施形態において、 R^1 は、結合、または1個～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり； R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)Oアルキル$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-ベンジル$ 、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され； R^3 は、

40

【0329】

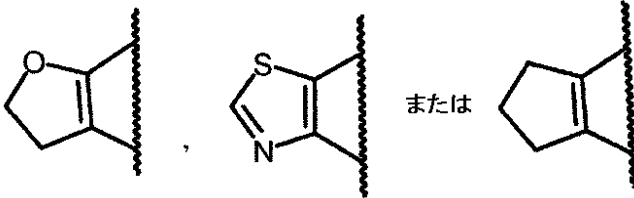
【化 8 0】



であり；そして
環 Z は、

【 0 3 3 0】

【化 8 1】



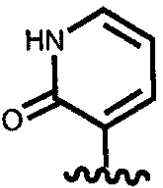
である。

【 0 3 3 1】

1つの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そして $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択され； R^3 は、

【 0 3 3 2】

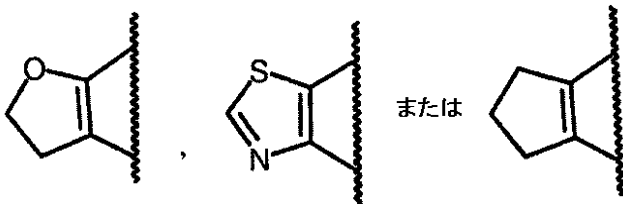
【化 8 2】



であり；そして
環 Z は、

【 0 3 3 3】

【化 8 3】



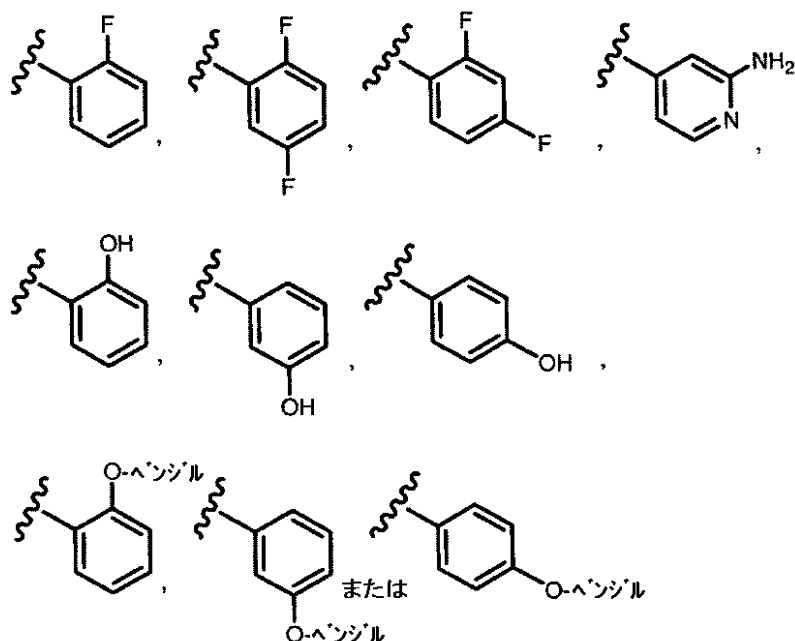
である。

【 0 3 3 4】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は、

【 0 3 3 5】

【化 8 4】



10

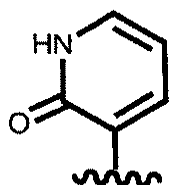
であり；

R³ は、

20

【 0 3 3 6】

【化 8 5】



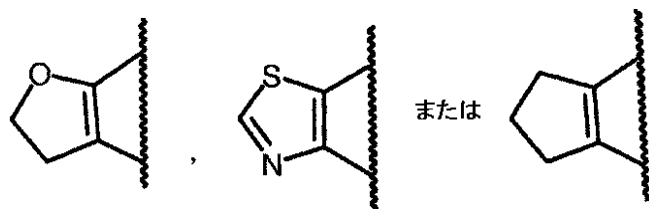
であり；そして

環 Z は、

30

【 0 3 3 7】

【化 8 6】



である。

【 0 3 3 8】

40

1つの実施形態において、本発明は、R¹が結合または - [C (R^{1 2})₂]_r - である、式 (I) の化合物を提供する。

【 0 3 3 9】

別の実施形態において、本発明は、R¹が結合または - [C (R^{1 2})₂]_r - であり；そして R^{1 0} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、非置換であるかまたは3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、- C N、- C (O) アルキル、- C (O) O アルキル、- C (O) N (R⁹)₂、- アルキレン - O R⁹、- O R⁹、- N (R⁹)₂、- N H C (O) R⁸、- N H S O₂ R^{1 1}、- S (O)_p R^{1 1}または - S O

50

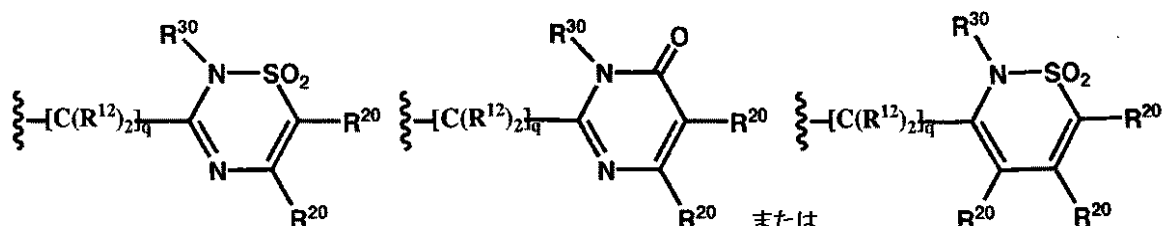
$_2 N(R^9)_2$ から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0340】

別の実施形態において、本発明は、 R^2 が、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)NH$ -シクロアルキル、 $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ 、ヘテロアリール、

【0341】

【化87】



であり、ここでヘテロアリール基は、非置換であるかまたは3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0342】

なお別の実施形態において、本発明は、 R^2 が、 $-C(O)NH SO_2$ -アルキル、 $-C(O)NH SO_2$ -アリール、 $-C(O)NH SO_2$ -シクロアルキルまたは $-C(O)NH SO_2$ -アルキレン-シクロアルキルである、式 (I) の化合物を提供する。

【0343】

別の実施形態において、本発明は、 R^3 が、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または必要に応じて独立して3個までの置換基で置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ または $-SO_2 NHR^{11}$ から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0344】

1つの実施形態において、本発明は、 R^3 が、ピリジル、またはフェニルであり、これらは非置換であるか、または必要に応じて独立して、1個~3個の置換基で置換されており、これらの1個~3個の置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、または $-NHC(O)R^8$ から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0345】

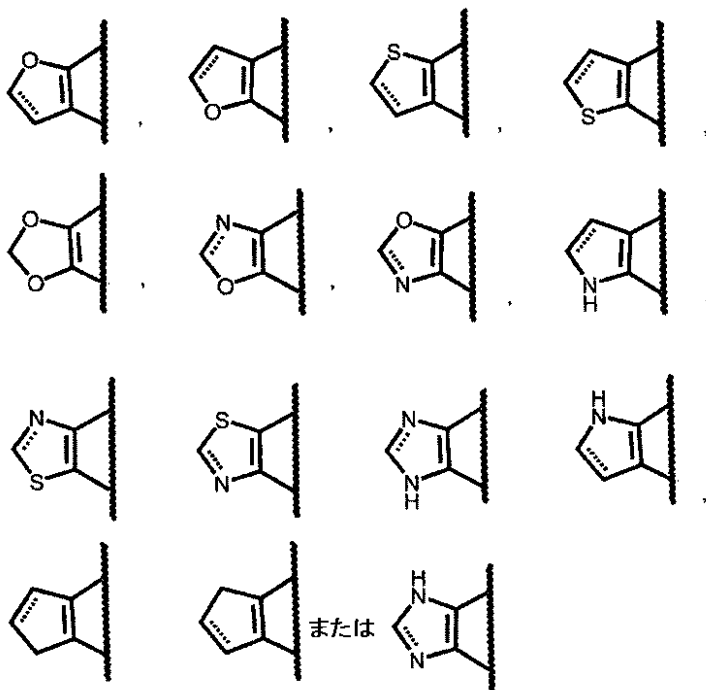
別の実施形態において、本発明は、環Zが5員ヘテロシクロアルケニルまたは5員ヘテロアリールである、式 (I) の化合物を提供する。

【0346】

別の実施形態において、本発明は、環Zが

【0347】

【化 8 8】



10

20

であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表し、そして上記環 Z 基は、式 (I) の化合物について上に記載されたように必要に応じて置換され得る、式 (I) の化合物を提供する。

【0348】

なお別の実施形態において、本発明は、 R^4 および R^7 が、各々独立して、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NH-SO_2$ -アルキルから選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0349】

なお別の実施形態において、本発明は、

R^1 が結合または $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり；

環 Z が 5 員ヘテロシクロアルケニルまたは 5 員ヘテロアリールであり；

R^2 が $-C(O)OH$ 、ヘテロアリール、または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；

R^3 がアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ または $-SO_2NHR^{11}$ から選択され；

R^4 および R^7 が、各々独立して、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択され；そして

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(アルキレン)-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0350】

なお別の実施形態において、本発明は、

30

40

50

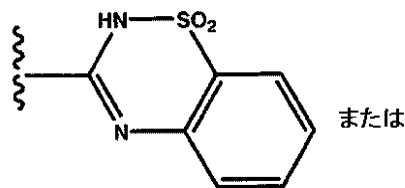
環 Z が、5 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 員ヘテロアリールであり；

R^1 が結合または $- [C(R^{12})_2]_r -$ であり；

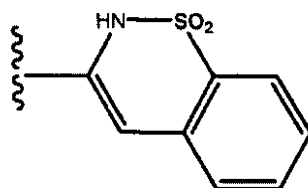
R^2 が $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ 、

【0351】

【化89】



または



10

であり、ここでヘテロアリール基、アリールチアジン-イル-基またはアリールチアジゾール-イル-基は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $NHSO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択され；

R^3 がアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ または $-SO_2 NHR^{11}$ から選択され；

20

R^4 および R^7 が、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択され；そして

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)Oアルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(アルキレン)-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

30

【0352】

なお別の実施形態において、本発明は、

R^1 が結合または $- [C(R^{12})_2]_r -$ であり；

環 Z が 5 員ヘテロシクロアルケニルまたは 5 員ヘテロアリールであり；

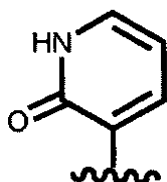
R^2 が $-C(O)OH$ 、ヘテロアリール、または $-C(O)NHSO_2 R^{11}$ であり；

R^3 がフェニル、ピリジルまたは

40

【0353】

【化90】



であり、これらの各々は、1 個 ~ 3 個の置換基で必要に応じて置換され得、これらの 1 個 ~ 3 個の置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 F 、 Cl 、 $-OH$ 、-

50

OCF_3 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ アルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -アルキルまたは $-\text{SO}_2\text{NH}$ アルキルから選択され；

R^4 および R^7 が、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NH}\text{SO}_2$ -アルキルから選択され；そして

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される、式(I)の化合物を提供する。

10

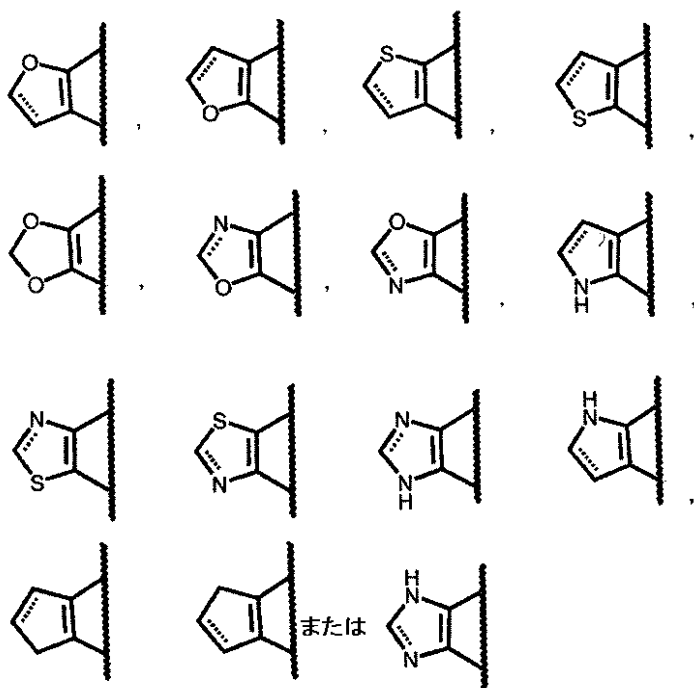
【0354】

なお別の実施形態において、本発明は、

環Zが、

【0355】

【化91】



20

30

であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表し、そして上記環Z基は、式(I)の化合物について上に記載されたように必要に応じて置換され得；

R^1 が結合または $-\text{[C}(\text{R}^{12})_2\text{]}_r-$ であり；

R^2 が $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ヘテロアリール、または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ であり；

40

R^3 がアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}$ -ハロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択され；

R^4 および R^7 が、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NH}\text{SO}_2$ -アルキルから選択され；そして

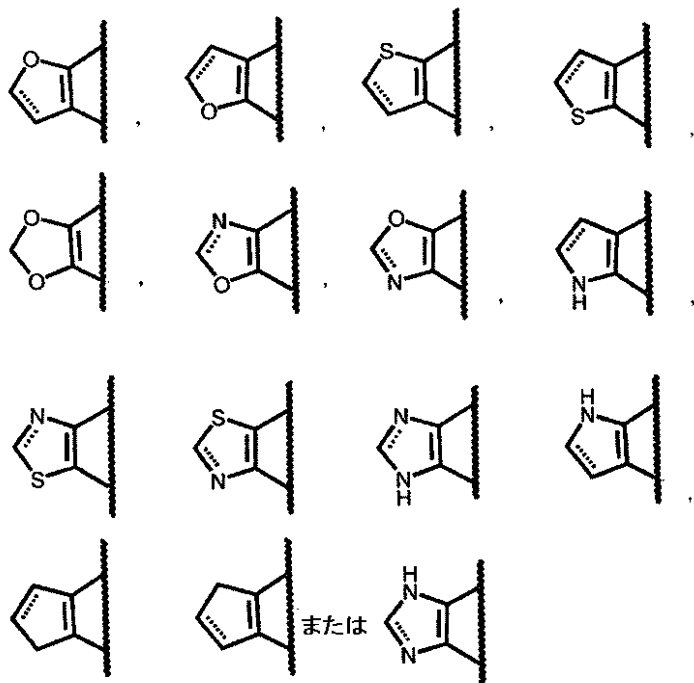
R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3個まで

50

【 0 3 5 6 】

【 0 3 5 7 】

【化 9 2】



R¹⁰ が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-CN、-C(O)アルキル、-C(O)Oアルキル、-C(O)N(R⁹)₂、-(アルキレン)-OR⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-NHC(O)R⁸、-N

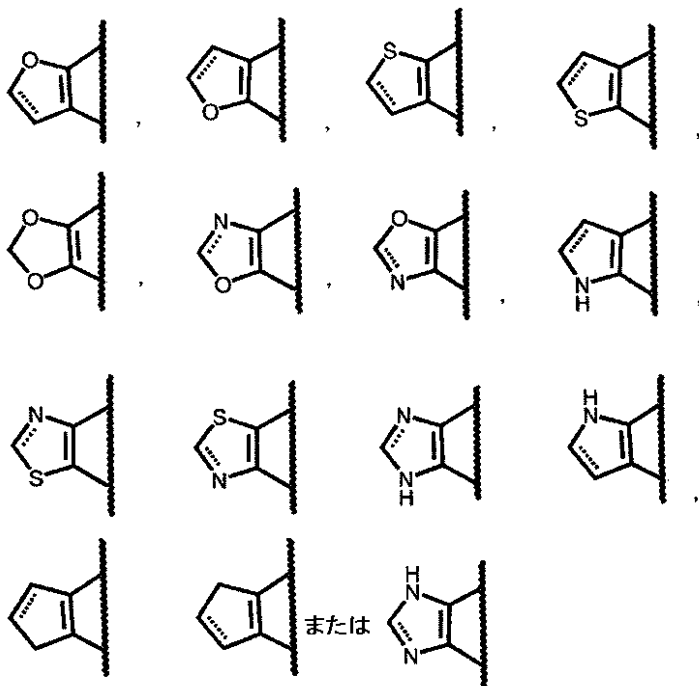
$\text{HSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0358】

なお別の実施形態において、本発明は、
環 Z が、

【0359】

【化93】



10

20

であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表し、そして上記環 Z 基は、3 個までの任意の環炭素置換基で置換され得、これらの炭素置換基は、同じであるかまたは異なり、そして H、アルキル、 $-\text{OH}$ 、F、Cl、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ およびシクロアルキルから選択され；

R^1 が結合または $-\text{[C(R}^{12})_2]_r-$ であり；

30

R^2 が $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ヘテロアリール、または $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ であり；

R^3 がアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{NHCH}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択され；

R^4 および R^7 が、各々独立して、H、アルキル、F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NHSO}_2-$ アルキルから選択され；そして

40

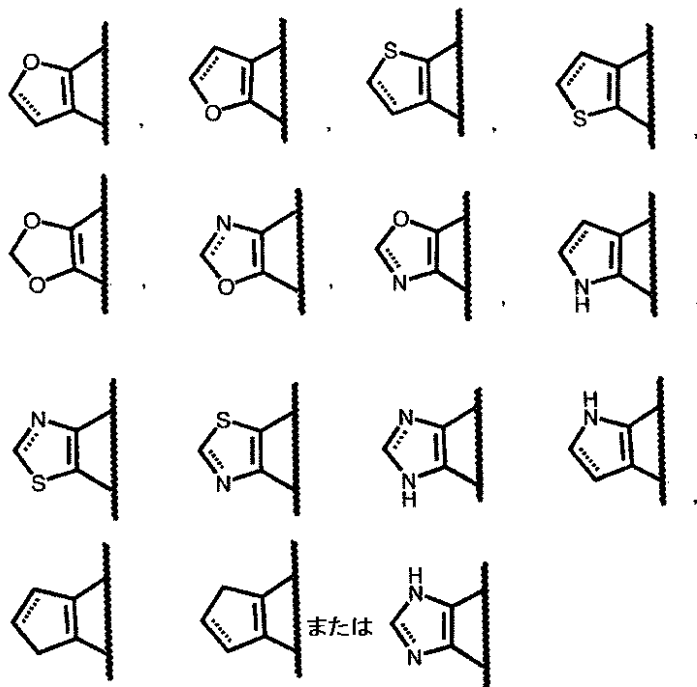
R^{10} が二環式ヘテロアリールである、
式 (I) の化合物を提供する。

【0360】

なお別の実施形態において、本発明は、
環 Z が、

【0361】

【化 9 4】



10

20

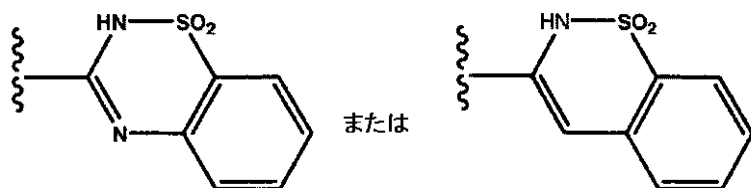
であり、ここで点線は、必要に応じたさらなる結合を表し、そして上記環 Z 基は、式 (I) の化合物について上に記載されたように必要に応じて置換され得；

R^1 が結合または $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり；

R^2 が $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ 、

【0362】

【化 9 5】



30

であり、ここでヘテロアリール基、アリールチアジン-イル-基またはアリールチアジゾール-イル-基は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $NHSO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択され；

R^3 がアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ または $-SO_2 NHR^{11}$ から選択され；

40

R^4 および R^7 が、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択され；そして

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは

50

異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)Oアルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(アルキレン)-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0363】

なお別の実施形態において、本発明は、

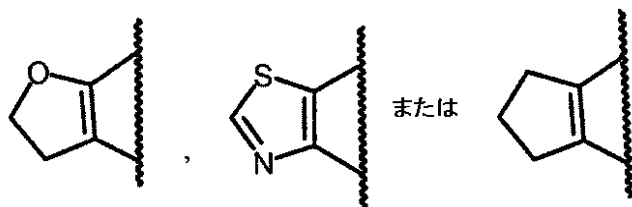
R^1 が結合または $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり；

環Zが、

【0364】

10

【化96】



であり、ここで上記環Z基は、式(I)の化合物について上に記載されたように必要に応じて置換され得；

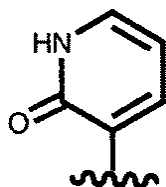
R^2 が $-C(O)OH$ または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；

20

R^3 がフェニル、ピリジルまたは

【0365】

【化97】



であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHアルキル$ 、 F 、 Cl 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHアルキル$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHアルキル$ 、 $-NHSO_2アルキル$ 、 $-S(O)_2アルキル$ または $-SO_2NHアルキル$ から選択され；

30

R^4 および R^7 が、各々独立して、 H 、メチル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2CH_3$ から選択され；そして

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2NH_2$ から選択される、式(I)の化合物を提供する。

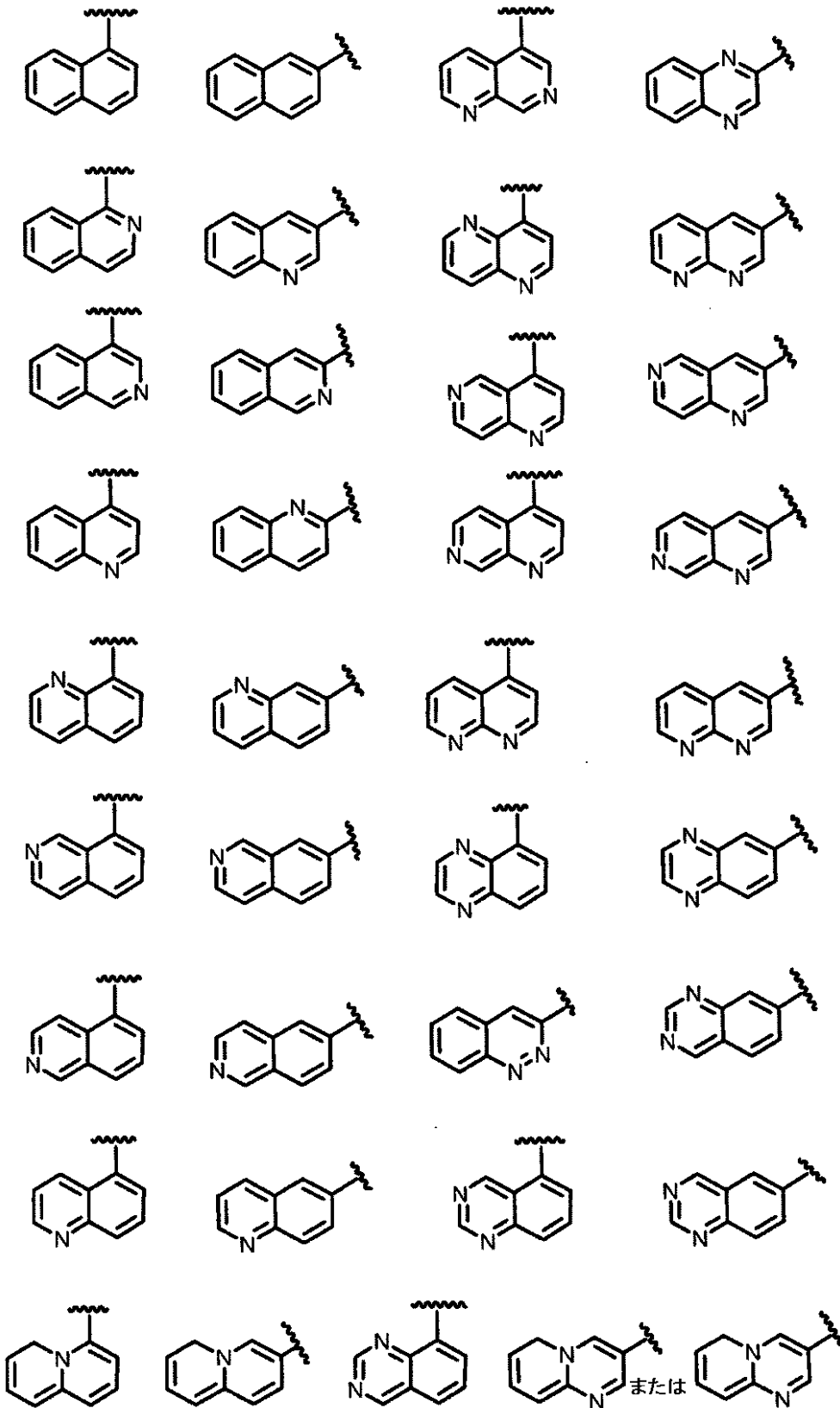
40

【0366】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、 R^{10} は、

【0367】

【化 9 8】



であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ または $-NHSO_2-$ アルキルから選択され；そして R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NH_2$ である。

【0368】

10

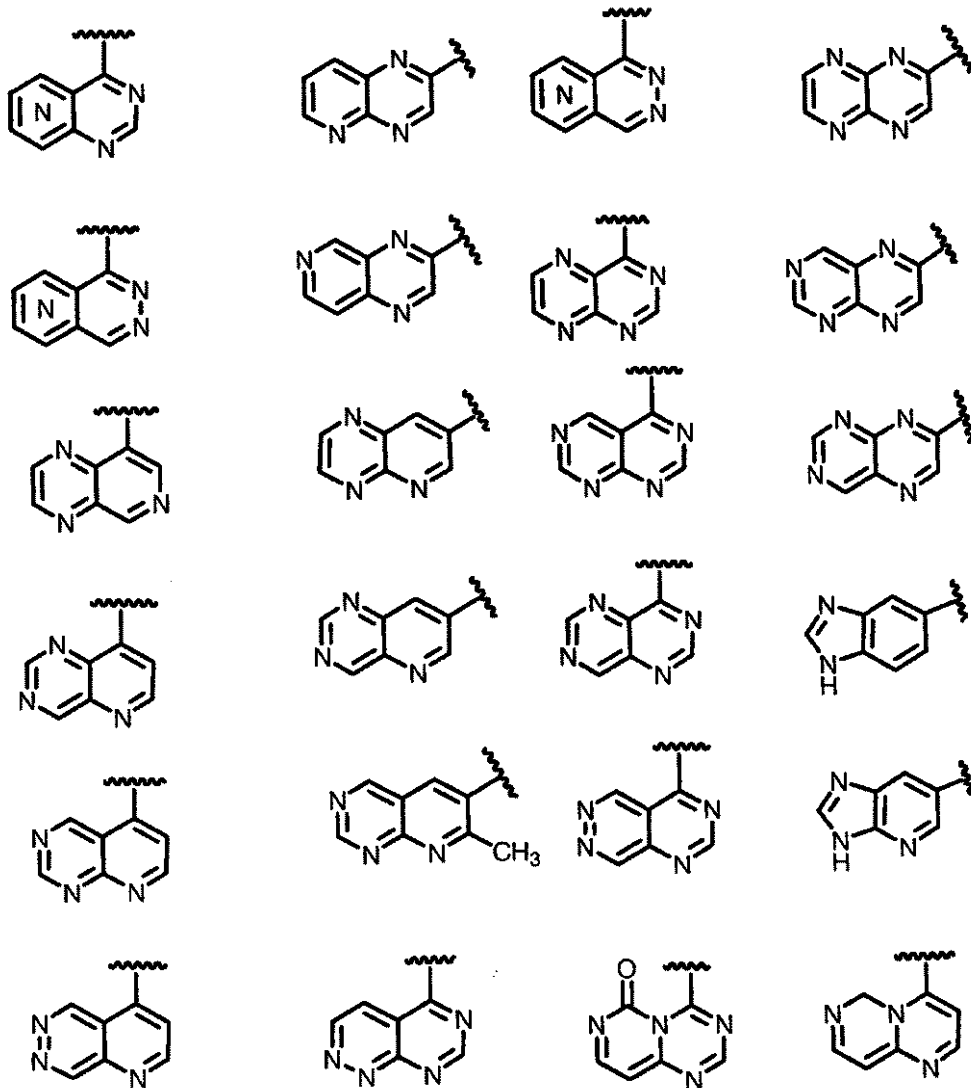
20

30

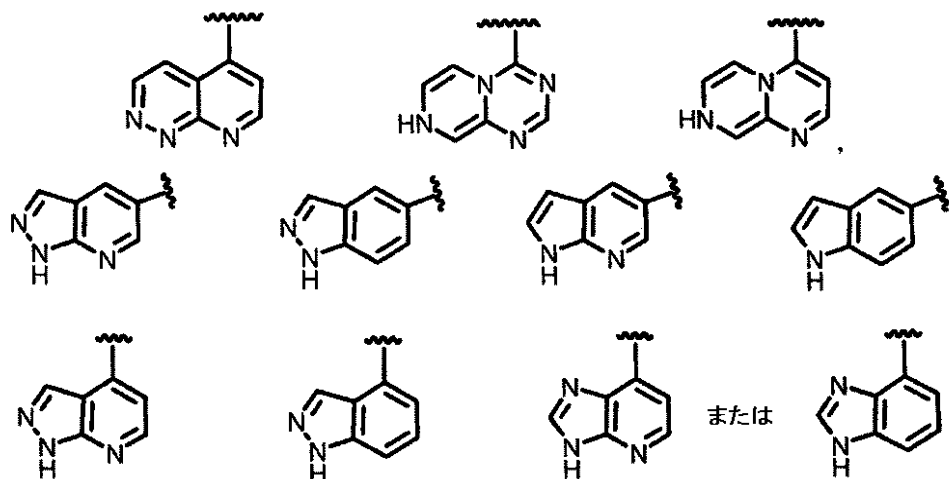
40

50

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、 R^{10} は、
 【0369】
 【化99】



【0370】
 【化100】



であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、

10

20

30

40

50

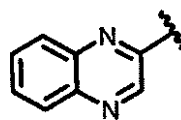
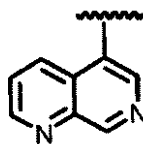
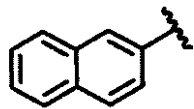
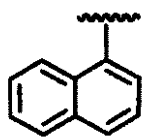
- NH - アルキル、 - N (アルキル)₂ または - NH SO₂ - アルキルから選択され；そして R² は、 - C (O) OH または - C (O) NH SO₂ R¹ である。

【 0 3 7 1 】

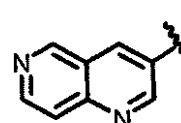
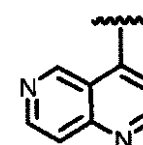
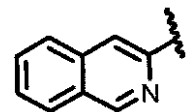
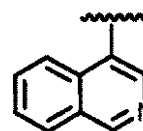
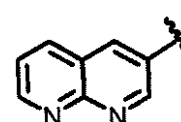
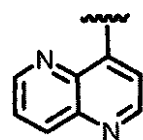
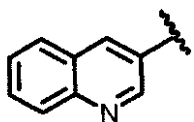
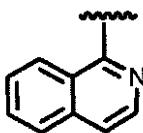
なお別の実施形態において、 R¹ は - CH₂ - であり、 R^{1 0} は、

【 0 3 7 2 】

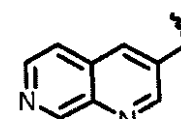
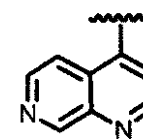
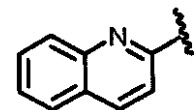
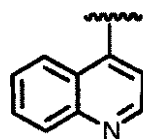
【 化 1 0 1 】



10

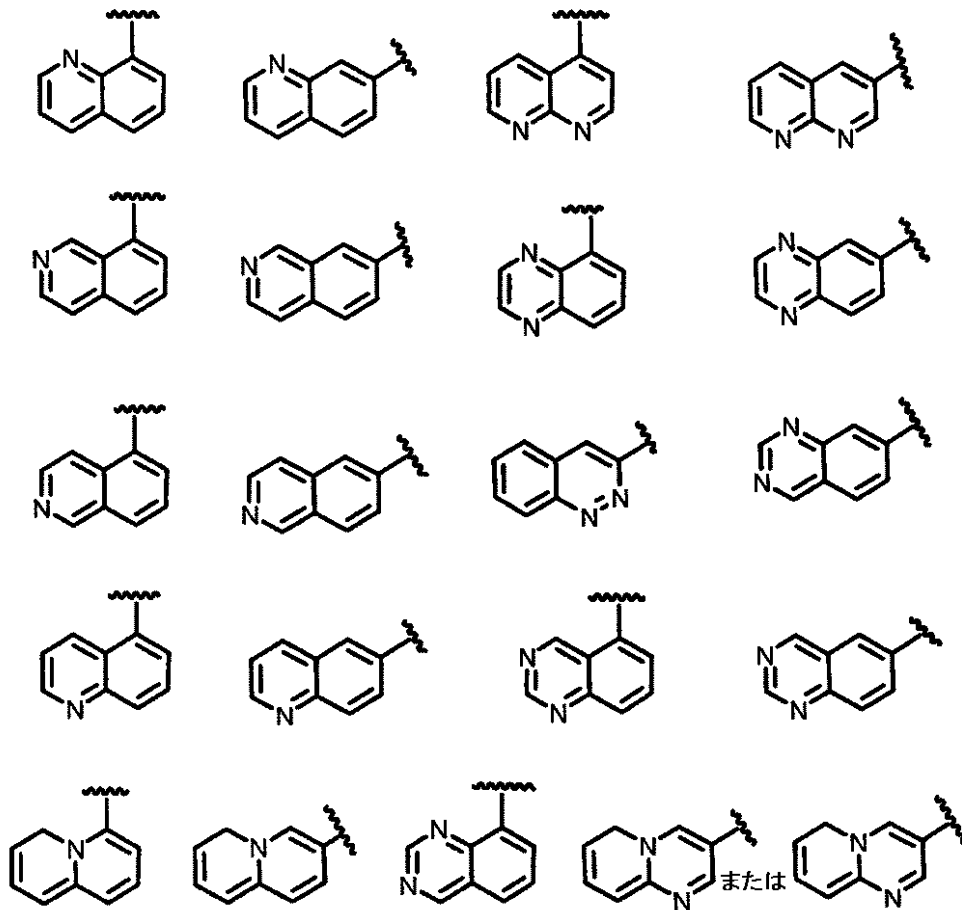


20



【 0 3 7 3 】

【化 1 0 2】



10

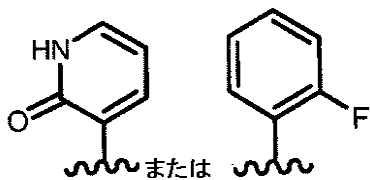
20

であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ または $-NHSO_2-$ アルキルから選択され；そして R^3 は、

30

【0 3 7 4】

【化 1 0 3】



である。

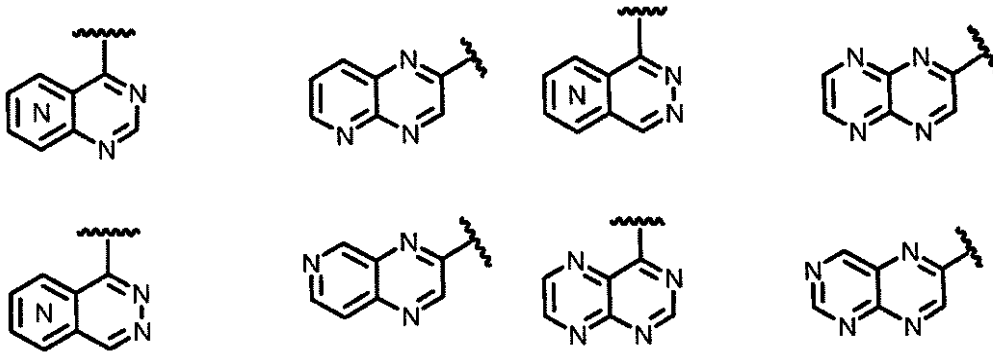
【0 3 7 5】

40

なお別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、 R^{10} は、

【0 3 7 6】

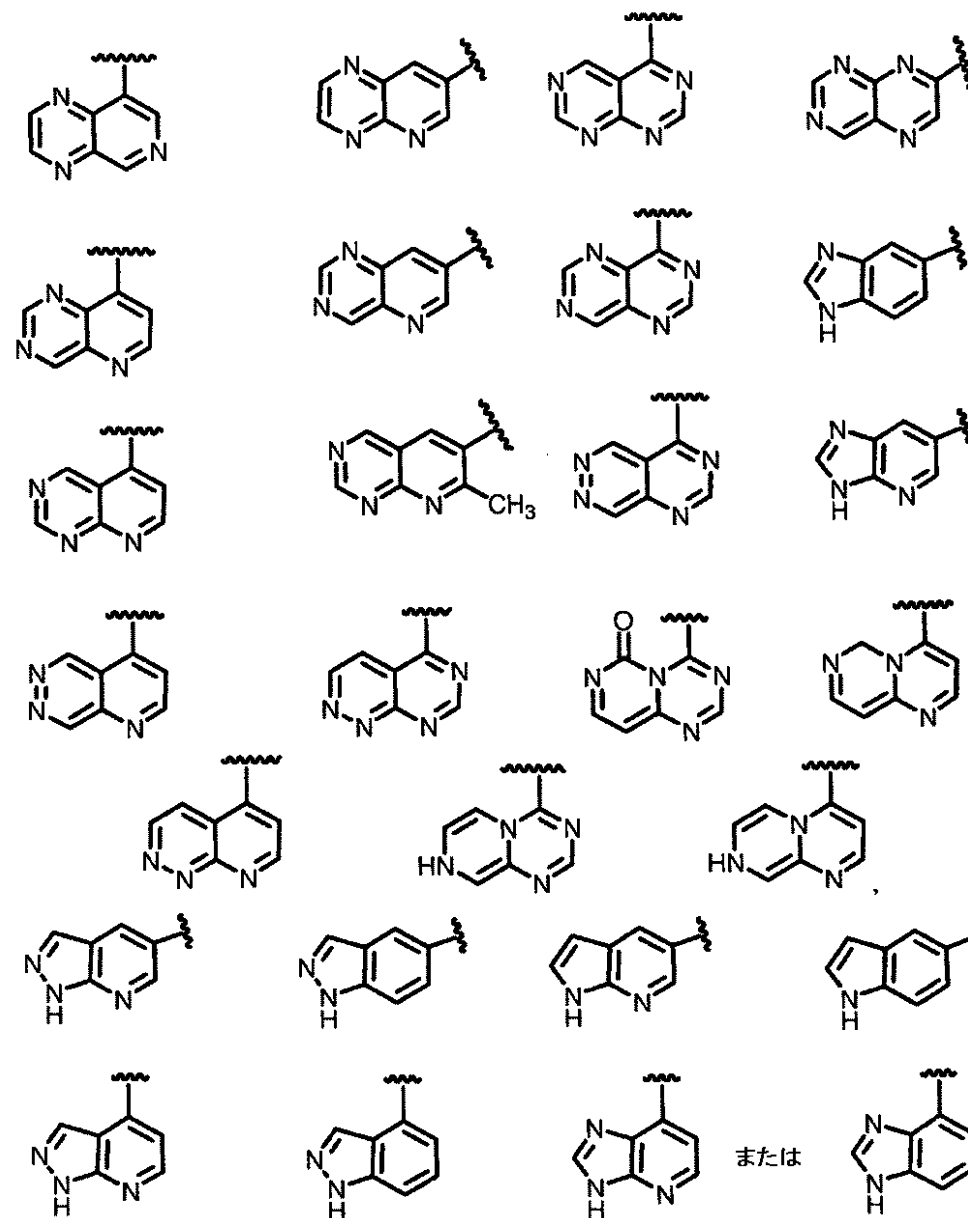
【化 1 0 4】



10

【 0 3 7 7】

【化 1 0 5】



20

30

40

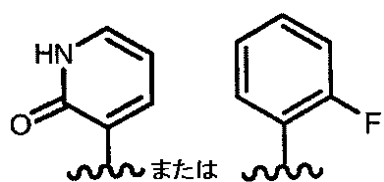
または

であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、-O-ハロアルキル、-OH、-CN、-NH₂、-NH-アルキル、-N(アルキル)₂または-NHSO₂-アルキルから選択され；そしてR³は、

50

【 0 3 7 8 】

【 化 1 0 6 】



である。

【 0 3 7 9 】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、 R^{10} は、

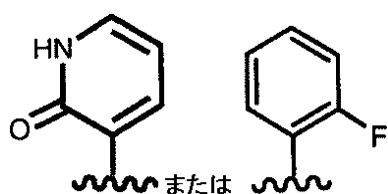
【 0 3 8 0 】

[illegible]

40

【 0 3 8 1 】

【 化 1 0 8 】

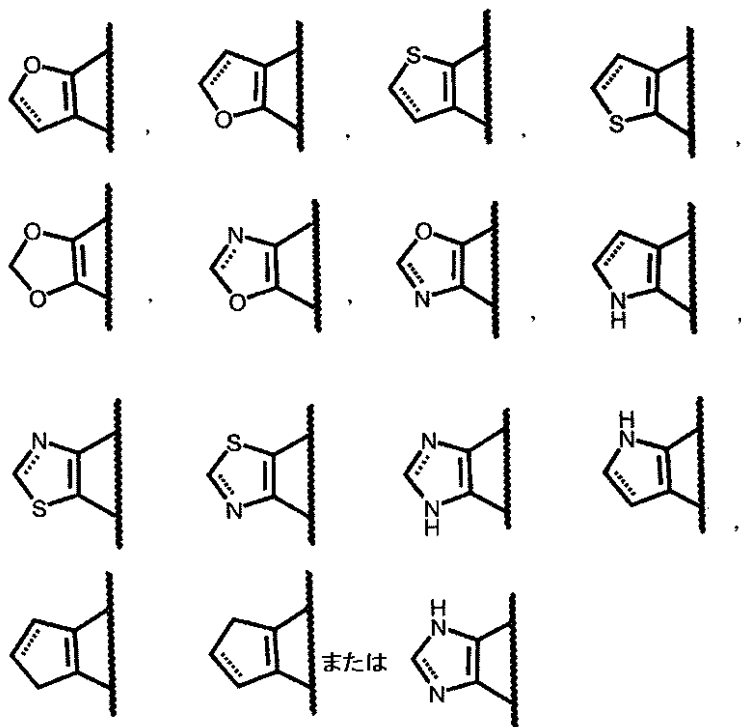


であり；そして

環 Z は、

【 0 3 8 2 】

【 化 1 0 9 】



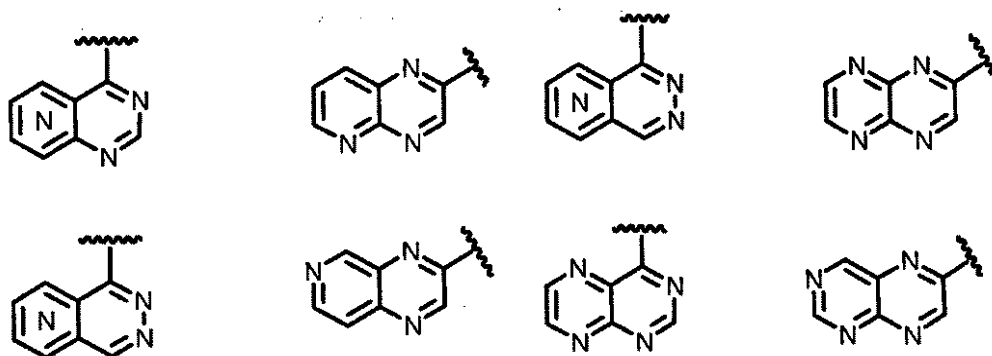
である。

【 0 3 8 3 】

さらなる実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、 R^{10} は、

【 0 3 8 4 】

【 化 1 1 0 】



【 0 3 8 5 】

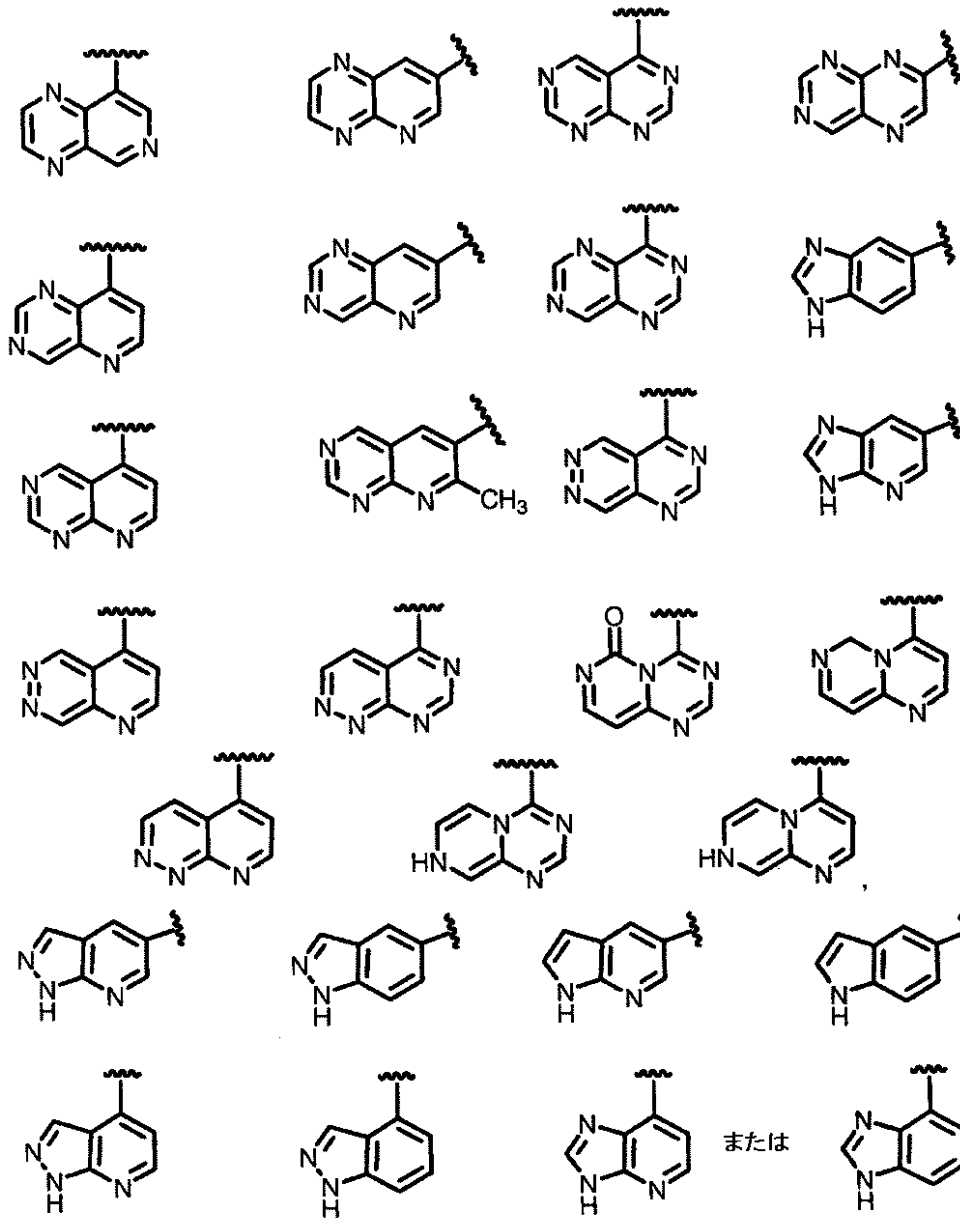
10

20

30

40

【化 1 1 1】



10

20

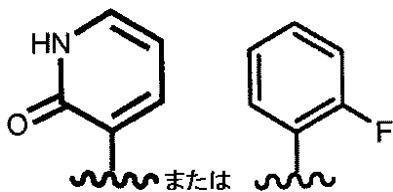
30

であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、-O-ハロアルキル、-OH、-CN、-NH₂、-NH-アルキル、-N(アルキル)₂または-NHSO₂-アルキルから選択され；
R³は、

【0 3 8 6】

40

【化 1 1 2】

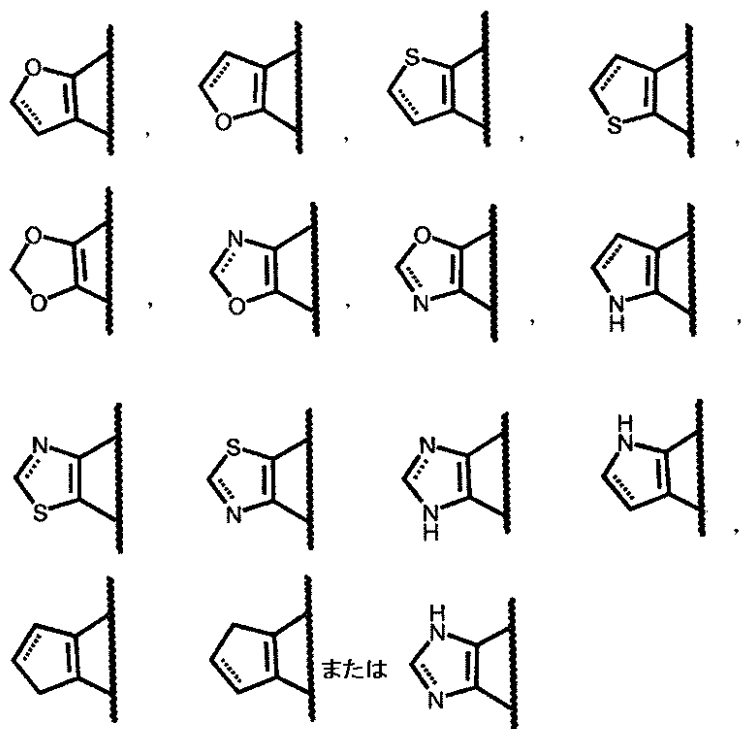


であり；そして
環 Z は、

【0 3 8 7】

50

【化 1 1 3】



10

20

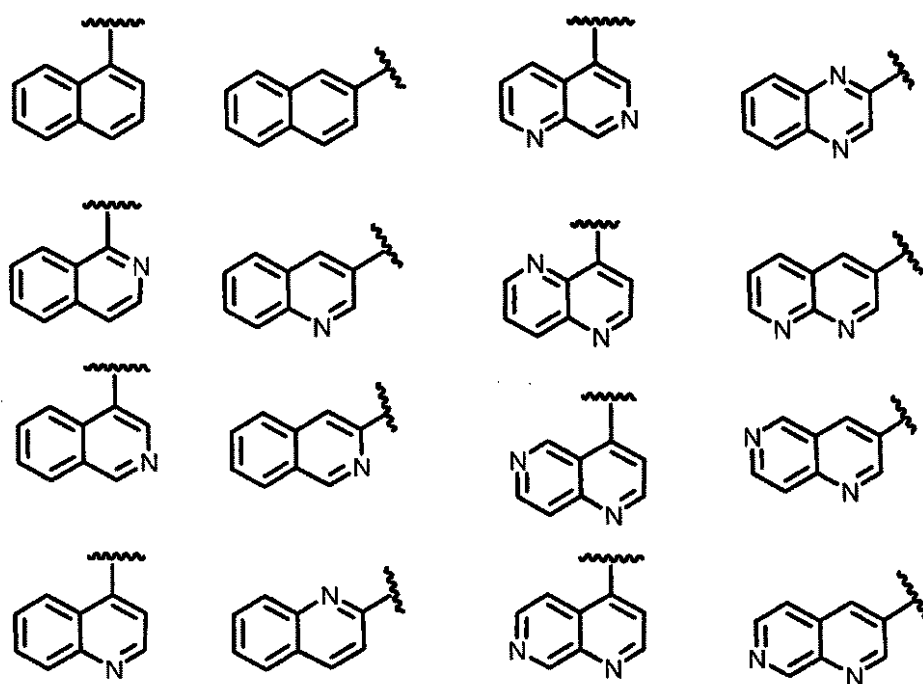
である。

【 0 3 8 8 】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、 R^{10} は、

【 0 3 8 9 】

【化 1 1 4】

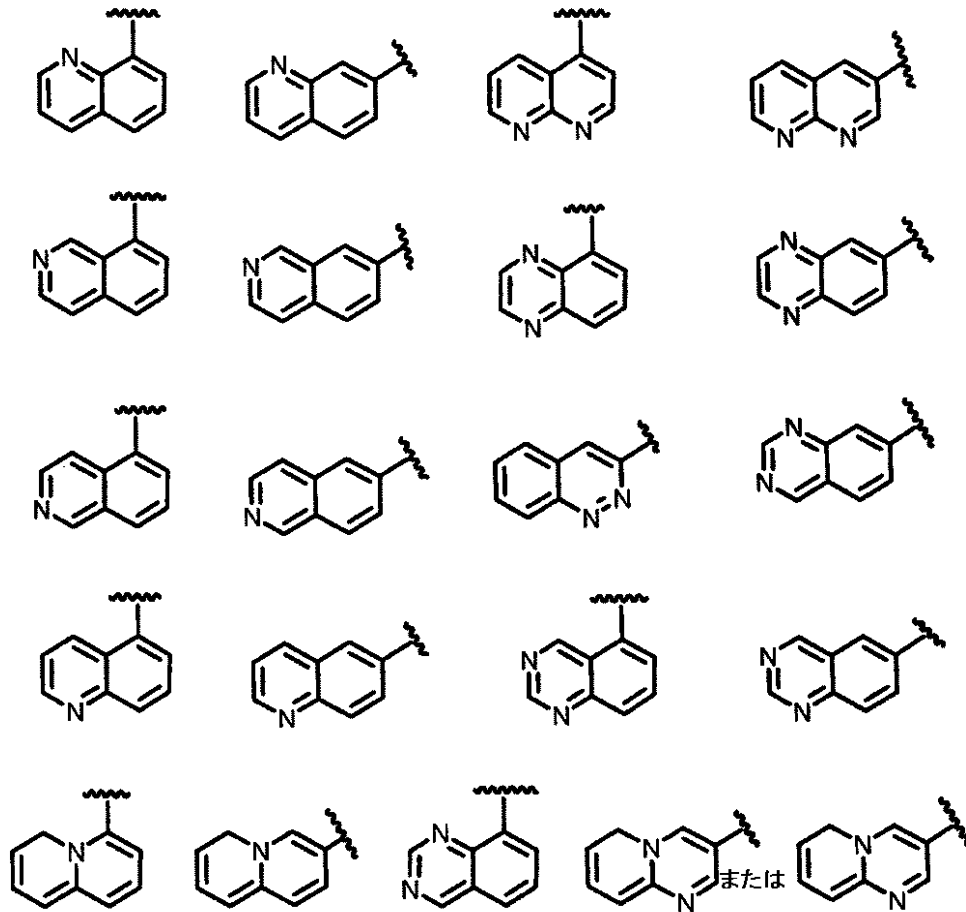


30

40

【 0 3 9 0 】

【化 1 1 5】



10

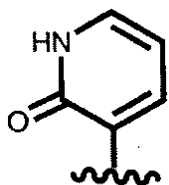
20

であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ または $-NHSO_2-$ アルキルから選択され；
 R^2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2-$ アルキルまたは $-C(O)NHSO_2-$ シクロアルキルであり； R^3 は、

30

【0391】

【化 1 1 6】

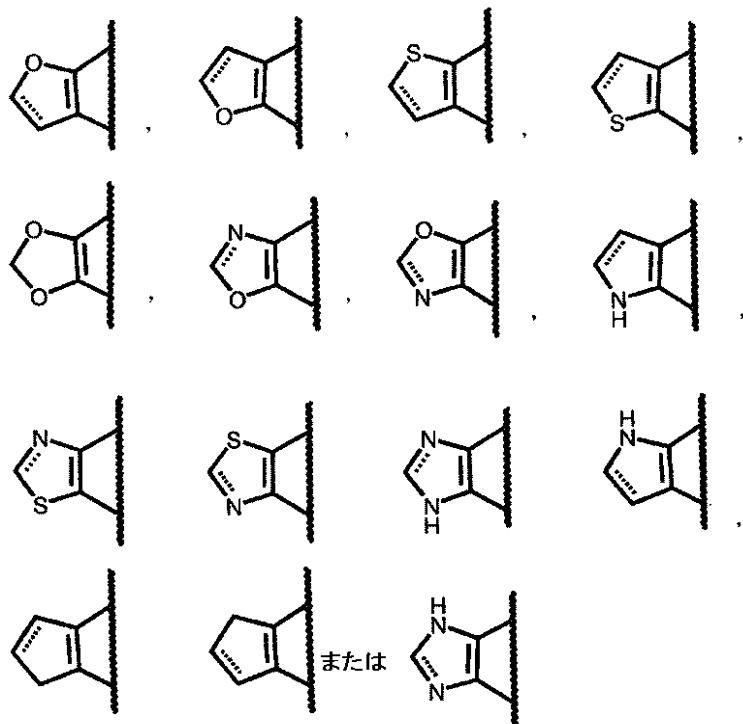


であり；そして
 環Zは、

【0392】

40

【化 1 1 7】



10

20

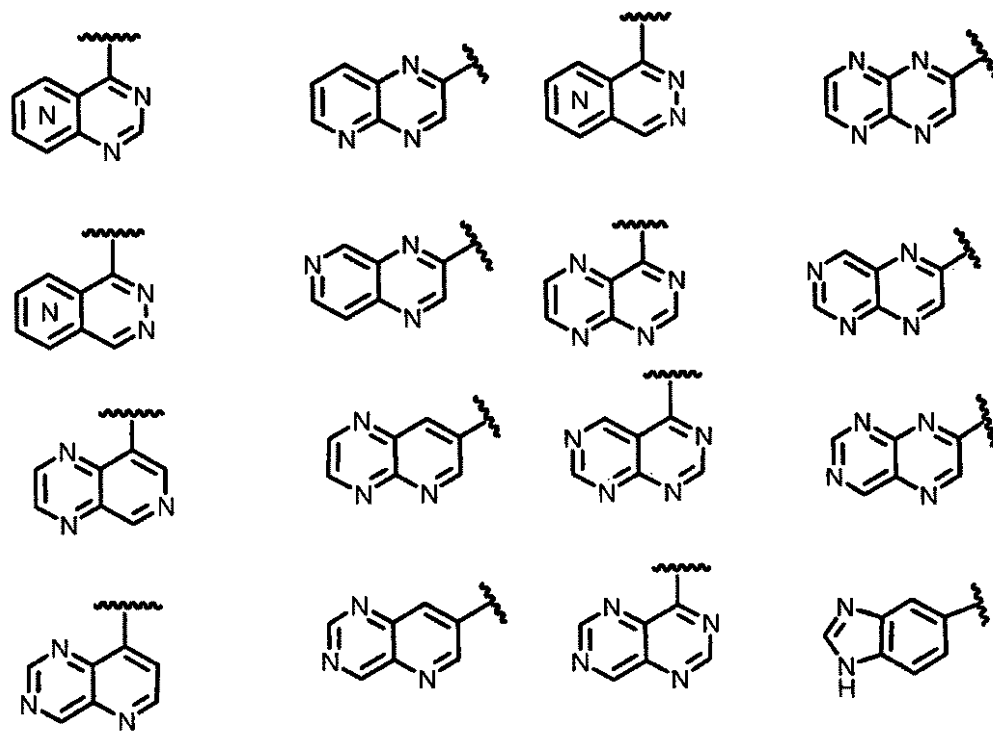
である。

【 0 3 9 3】

さらなる実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、 R^{10} は、

【 0 3 9 4】

【化 1 1 8】

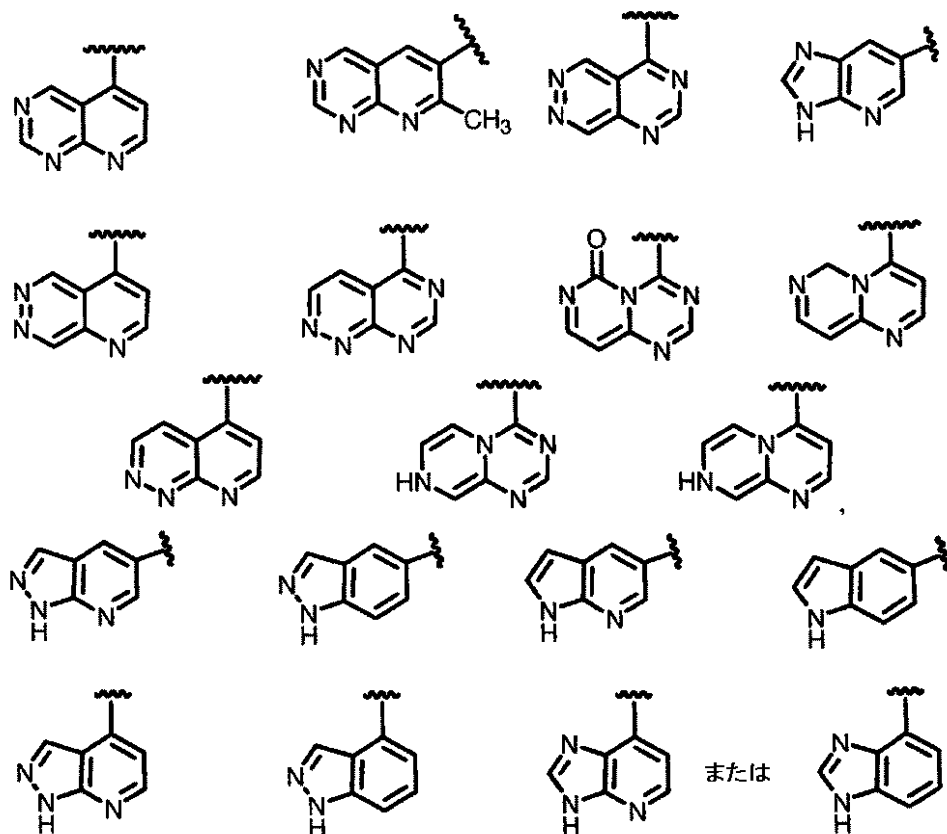


30

40

【 0 3 9 5】

【化 1 1 9】



10

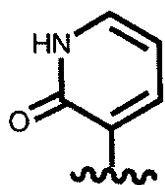
20

であり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N(アルキル)_2$ または $-NHSO_2-$ アルキルから選択され； R^2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2-$ アルキルまたは $-C(O)NHSO_2-$ シクロアルキルであり； R^3 は、

30

【0 3 9 6】

【化 1 2 0】

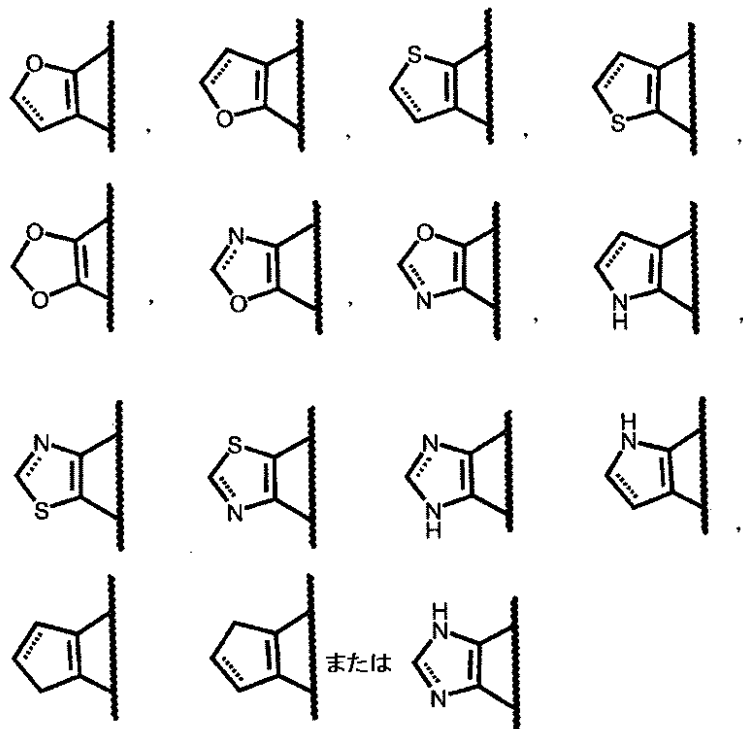


であり；そして
環 Z は、

【0 3 9 7】

40

【化 1 2 1】



10

20

である。

【 0 3 9 8】

なお別の実施形態において、本発明は、環 Z が 6 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリールまたはシクロペンチルであり；

R^2 が、 $-C(O)OH$ 、ヘテロアリール、または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；

R^3 が、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O-ハロアルキル$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH-アルキル$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ または $-SO_2NHR^{11}$ から選択され；

30

R^4 および R^7 が、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O-アルキル$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2-アルキル$ から選択され；そして

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)Oアルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(アルキレン)-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

40

【 0 3 9 9】

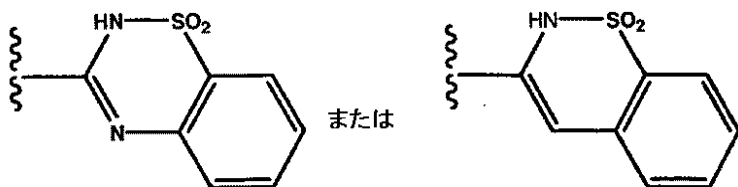
なお別の実施形態において、本発明は、環 Z が 6 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリールまたはシクロペンチルであり；

R^2 が、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-アルキル$ 、 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 、

【 0 4 0 0】

50

【化 1 2 2】



であり、ここでヘテロアリール基、アリールチアジン - イル - 基またはアリールチアジアゾール - イル - 基は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^{12})_2]_q - \text{OR}^9$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^{12})_2]_q - \text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択され；

R^3 が、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}$ -ハロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択され；

R^4 および R^7 が、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NH}\text{SO}_2$ -アルキルから選択され；そして

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0 4 0 1】

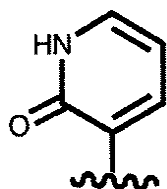
さらなる実施形態において、本発明は、環 Z が 6 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリールまたはシクロペンチルであり；

R^2 が、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ヘテロアリール、または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ であり；

R^3 がフェニル、ピリジルまたは

【0 4 0 2】

【化 1 2 3】



であり、これらの各々は、1 個 ~ 3 個の置換基で必要に応じて置換され得、これらの 1 個 ~ 3 個の置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ アルキル、 F 、 Cl 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ アルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -アルキルまたは $-\text{SO}_2\text{NH}$ アルキルから選択され；

R^4 および R^7 が、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$

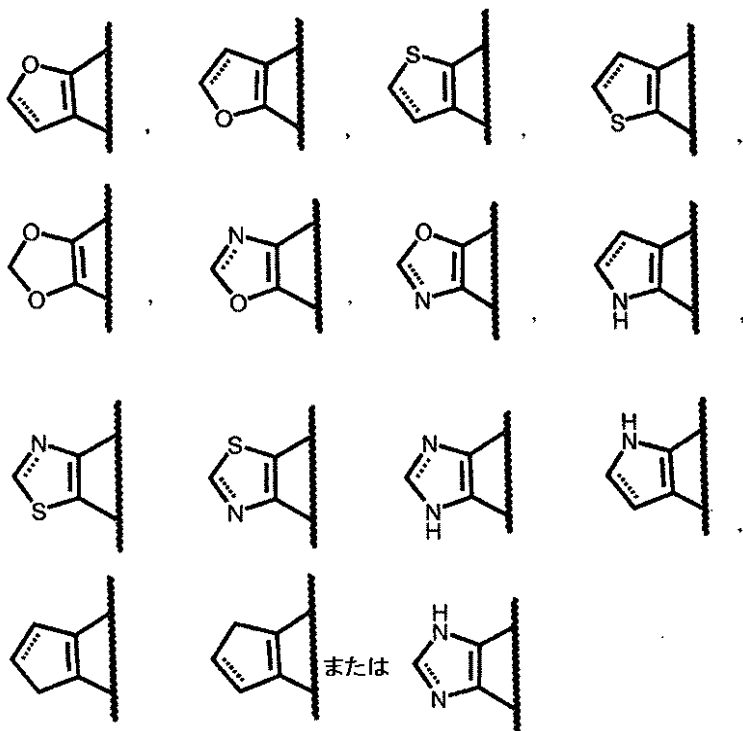
- アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2$ - アルキルから選択され；そして R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0403】

1 つの実施形態において、本発明は、環 Z が

【0404】

【化124】



であり、この環は、式 (I) の化合物について上で記載されたように必要に応じて置換され得；

R^2 が、 $-C(O)OH$ 、ヘテロアリール、または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；

R^3 が、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ - ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ - アルキル、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ または $-SO_2NHR^{11}$ から選択され；

R^4 および R^7 が、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ - アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2$ - アルキルから選択され；そして

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-N$

10

20

30

40

50

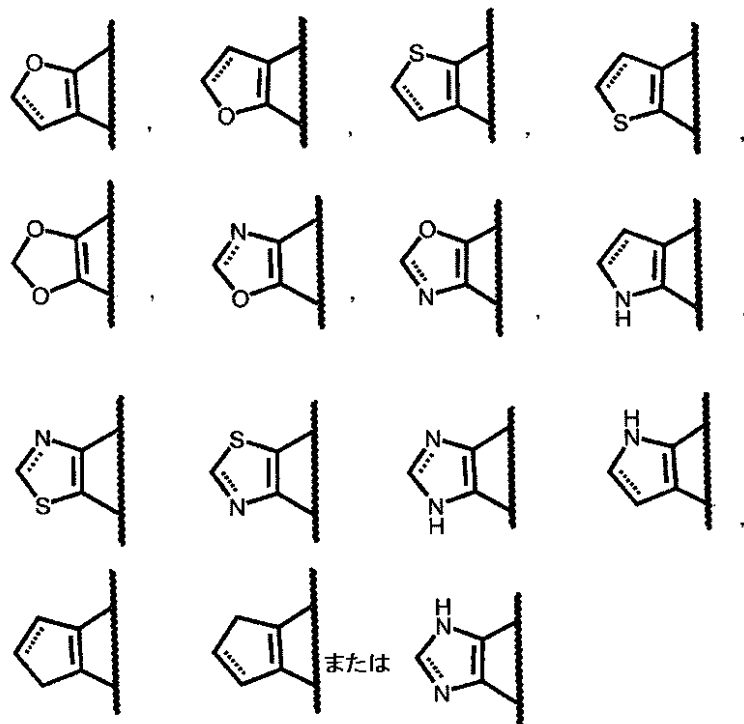
$\text{HSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0405】

別の実施形態において、本発明は、環Zが

【0406】

【化125】



10

20

であり、環Zは、3個までの任意の環炭素置換基で置換され得、これらの環炭素置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてH、アルキル、 $-\text{OH}$ 、F、Cl、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ およびシクロアルキルから選択され；

R^2 が、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ヘテロアリール、または $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ であり；

30

R^3 が、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択され；

R^4 および R^7 が、各々独立して、H、アルキル、F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NHSO}_2$ -アルキルから選択され；そして

40

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される、式(I)の化合物を提供する。

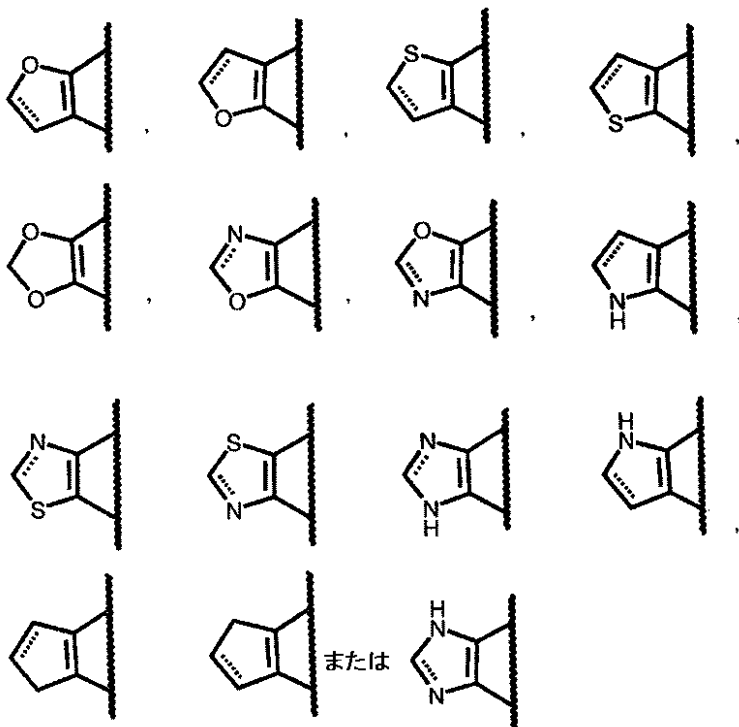
【0407】

別の実施形態において、本発明は、環Zが

【0408】

50

【化 1 2 6】



10

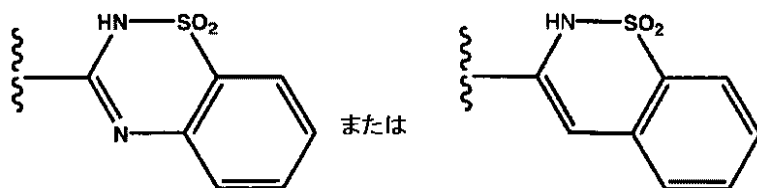
20

であり、この環は、式 (I) の化合物について上で記載されたように必要に応じて置換され得；

R^2 が、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 、

【0 4 0 9】

【化 1 2 7】



30

であり、ここでヘテロアリール基、アリールチアジン-イル-基またはアリールチアジゾール-イル-基は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択され；

R^3 が、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ または $-SO_2NHR^{11}$ から選択され；

40

R^4 および R^7 が、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択され；そして

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは

50

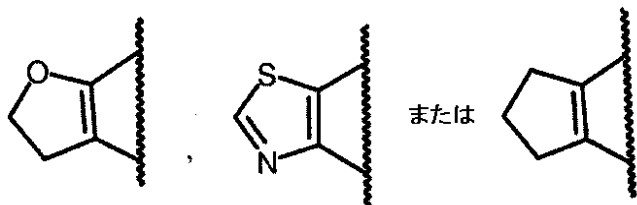
異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0410】

なお別の実施形態において、本発明は、環Zが

【0411】

【化128】



10

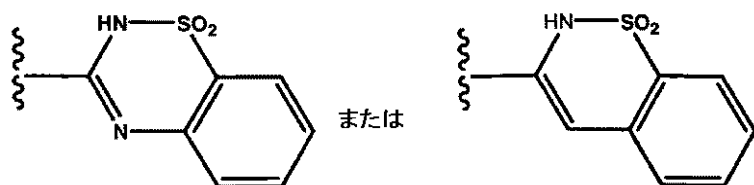
であり、環Zは、式(I)の化合物について上で記載されたように必要に応じて置換され得；

R^2 が、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、

20

【0412】

【化129】



であり、ここでヘテロアリール基、アリールチアジン-イル-基またはアリールチアジアゾール-イル-基は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^{12})_2]_q-\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^{12})_2]_q-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択され；

30

R^3 が、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}$ -ハロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択され；

40

R^4 および R^7 が、各々独立して、H、アルキル、F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NH}\text{SO}_2$ -アルキルから選択され；そして

R^{10} が、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される、式(I)の化合物を提供する。

50

【0413】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2$ であり、そして R^{10} は、フェニル、ピリジル、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾロン、キノリン、キノリノン、キノキサリン、キノキサリノン、キナゾリン、キナゾリノン、ナフチリジン、ナフチリジノン、プテリジン、プテリジノンであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N$ (アルキル) $_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択される。

【0414】

10

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2$ であり、そして R^{10} は、キノリンまたはキノリノンであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N$ (アルキル) $_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択される。

【0415】

なお別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2$ であり、そして R^{10} は、プテリジンまたはプテリジノンであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N$ (アルキル) $_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択される。

20

【0416】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2$ であり； R^2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2$ -アルキルまたは $-C(O)NHSO_2$ -シクロアルキルであり；そして R^{10} は、フェニル、ピリジル、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾロン、キノリン、キノリノン、キノキサリン、キノキサリノン、キナゾリン、キナゾリノン、ナフチリジン、ナフチリジノン、プテリジン、プテリジノンであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N$ (アルキル) $_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択される。

30

【0417】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2$ であり； R^2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2$ -アルキルまたは $-C(O)NHSO_2$ -シクロアルキルであり；そして R^{10} は、キノリンまたはキノリノンであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N$ (アルキル) $_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択される。

40

【0418】

なお別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2$ であり； R^2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2$ -アルキルまたは $-C(O)NHSO_2$ -シクロアルキルであり；そして R^{10} は、プテリジンまたはプテリジノンであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N$ (アルキル) $_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択される。

【0419】

50

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2$ であり； R^2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH SO_2$ - アルキルまたは $-C(O)NH SO_2$ - シクロアルキルであり； R^3 は、

であり；そして
 R^{10} は、フェニル、ピリジル、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾロン、キノリン、キノリノン、キノキサリン、キノキサリノン、キナゾリン、キナゾリノン、ナフチリジン、ナフチリジノン、プテリジン、プテリジノンであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ - ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ - アルキル、 $-N(アルキル)_2$ または $-NH SO_2$ - アルキルから選択される。

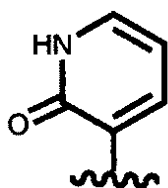
10

【0420】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2$ であり； R^2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH SO_2$ - アルキルまたは $-C(O)NH SO_2$ - シクロアルキルであり； R^3 は、

【0421】

【化130】



20

であり；そして

R^{10} は、キノリンまたはキノリノンであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ - ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ - アルキル、 $-N(アルキル)_2$ または $-NH SO_2$ - アルキルから選択される。

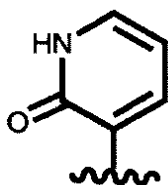
【0422】

なお別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2$ であり； R^2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH SO_2$ - アルキルまたは $-C(O)NH SO_2$ - シクロアルキルであり； R^3 は、

30

【0423】

【化131】



であり；そして

40

R^{10} は、プテリジンまたはプテリジノンであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ - ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ - アルキル、 $-N(アルキル)_2$ または $-NH SO_2$ - アルキルから選択される。

【0424】

Z は、6 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリールまたはシクロペンチルである。

【0425】

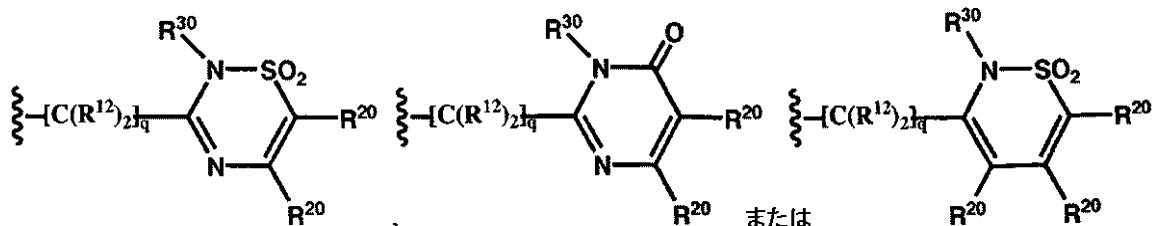
1 つの実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は、 $-C($

50

O)OH、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)NHSO_2R^{11}$

【0426】

【化132】



10

であり；

R^3 は、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ または $-SO_2NHR^{11}$ から選択され；

R^4 および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択され；そして

20

R^{10} は、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される。

【0427】

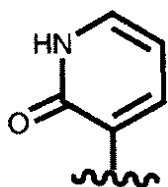
別の実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；

R^3 は、

30

【0428】

【化133】



であり；

R^4 および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NHSO_2$ -アルキルから選択され；そして

40

R^{10} は、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される。

【0429】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；

50

R^3 は、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ または $-SO_2 NHR^{11}$ から選択され；

R^4 および R^7 は、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NH SO_2$ -アルキルから選択され；そして

R^{10} は、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される。

10

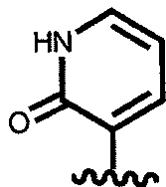
【0430】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり；

R^3 は、

【0431】

【化134】



20

であり；

R^4 および R^7 は、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NH SO_2$ -アルキルから選択され；そして

30

R^{10} は、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される。

【0432】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり；

R^3 は、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または3個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ または $-SO_2 NHR^{11}$ から選択され；

40

R^4 および R^7 は、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ または $-NH SO_2$ -アルキルから選択され；そして

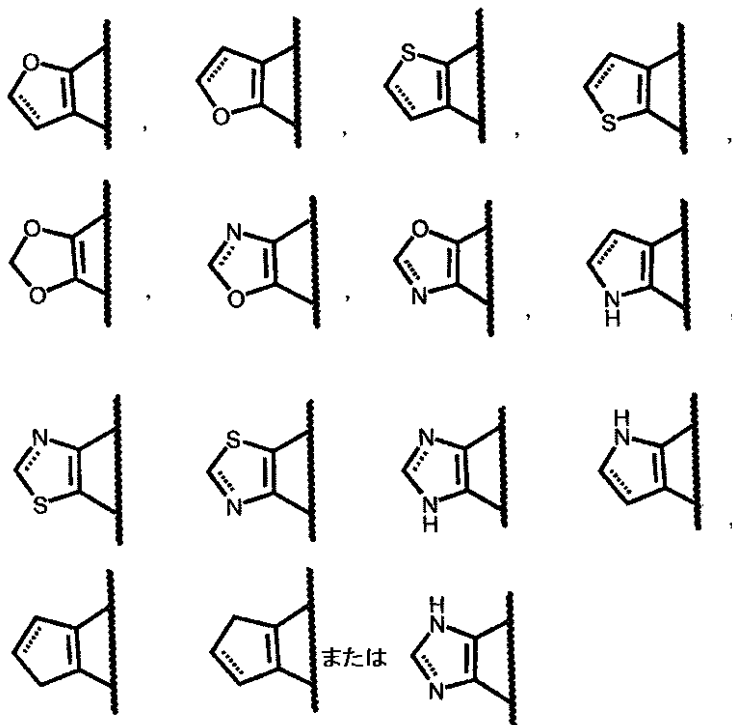
R^{10} は、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの3個までの置換基は、同じであるかまたは

50

異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択され；そして環 Z は、

【0433】

【化135】



10

20

であり、この環は、請求項 1 において記載されたように必要に応じて置換され得る。

【0434】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-\text{[C}(\text{R}^{12})_2\text{]}_r-$ であり； R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ であり；

30

R^3 は、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または 3 個までの置換基で必要に応じて独立して置換されており、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}$ -ハロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択され；

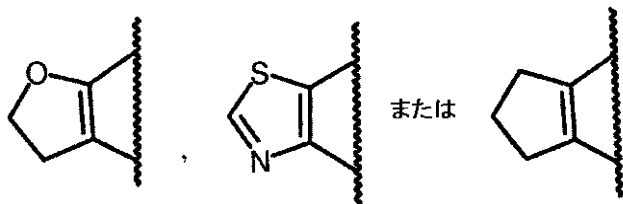
R^4 および R^7 は、各々独立して、 H 、アルキル、 F 、 Cl 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NHSO}_2$ -アルキルから選択され；そして

40

R^{10} は、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、3 個までの置換基で必要に応じて置換され得、これらの 3 個までの置換基は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択され；そして環 Z は、

【0435】

【化 1 3 6】



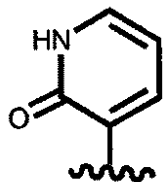
である。

【0 4 3 6】

1つの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、 R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり； R^3 は、

【0 4 3 7】

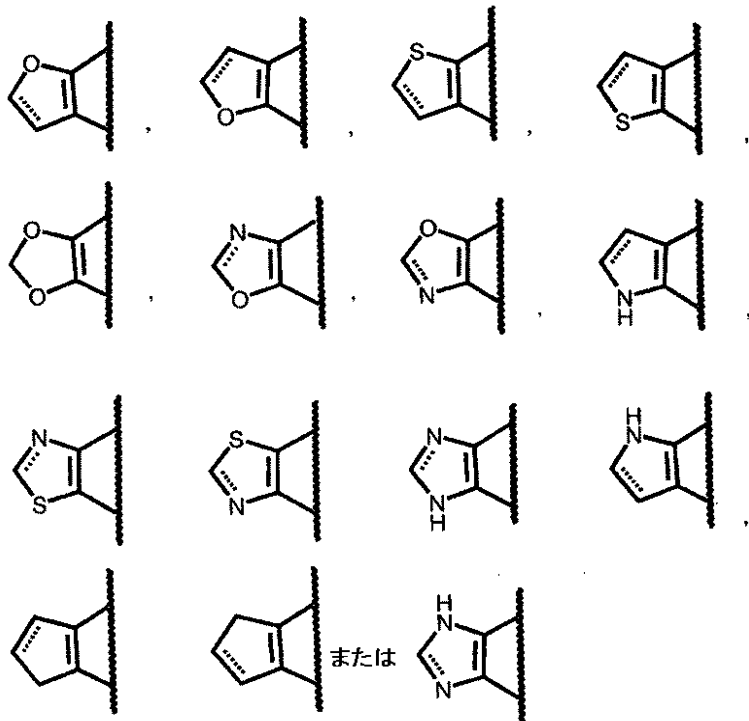
【化 1 3 7】



であり； R^{10} は、二環式ヘテロアリールであり；そして環Zは、

【0 4 3 8】

【化 1 3 8】



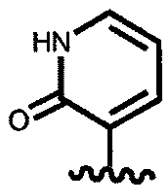
であり、この環は、請求項1において上に記載されたように必要に応じて置換され得る。

【0 4 3 9】

別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-$ であり、 R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり； R^3 は、

【0 4 4 0】

【化 1 3 8 A】

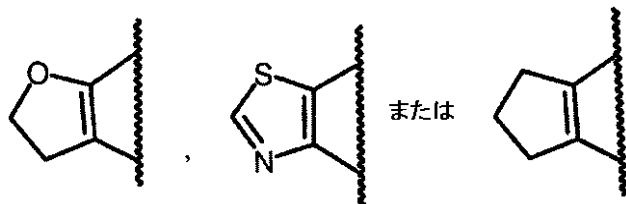


であり； R^{10} は、二環式ヘテロアリールであり；そして
環Zは、

【0 4 4 1】

10

【化 1 3 9】



である。

【0 4 4 2】

1つの実施形態において、式(I)の化合物について、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^{10} 、およびZは、互いから独立して選択される。

20

【0 4 4 3】

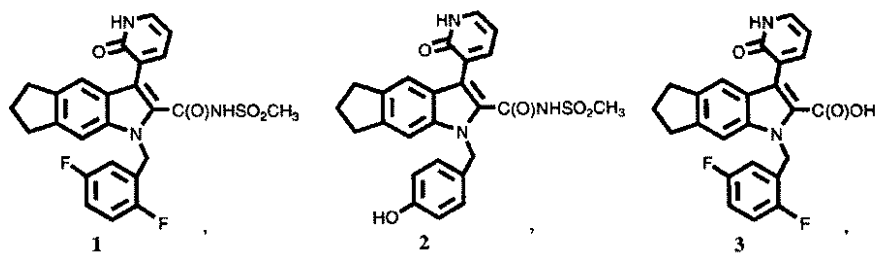
別の実施形態において、式(I)の化合物は、精製された形態である。

【0 4 4 4】

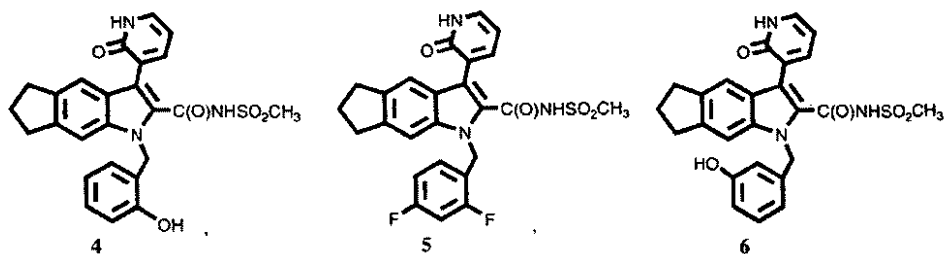
式(I)の化合物の例示的な例としては、以下の化合物：

【0 4 4 5】

【化 1 4 0】



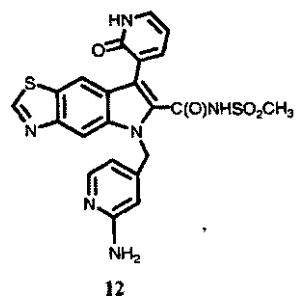
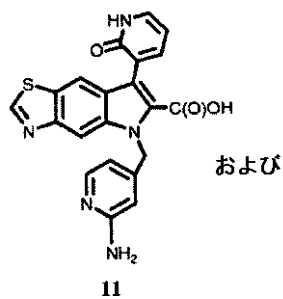
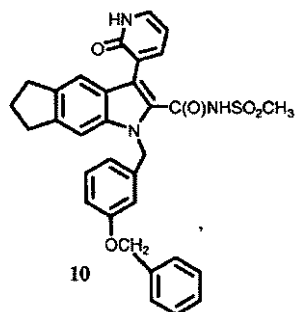
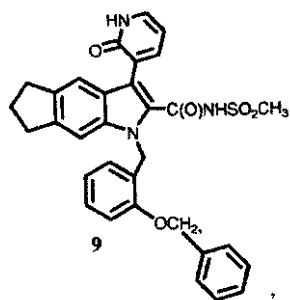
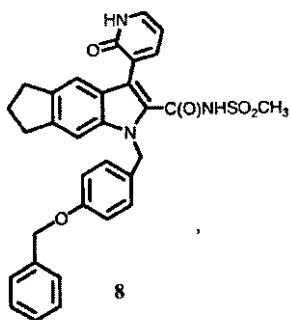
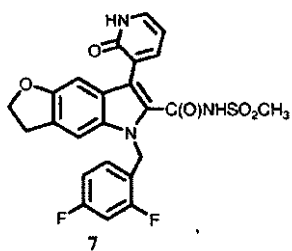
30



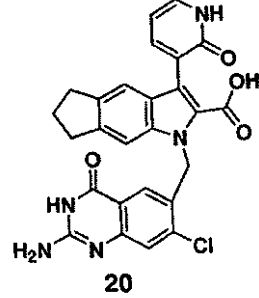
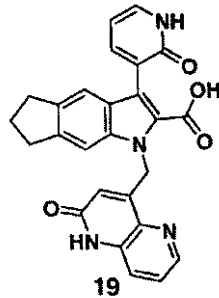
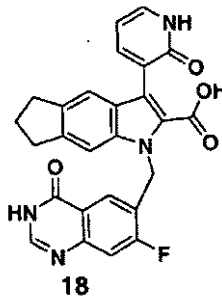
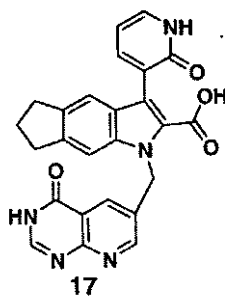
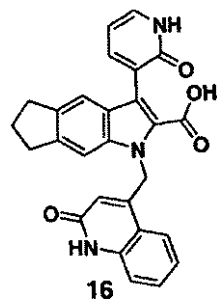
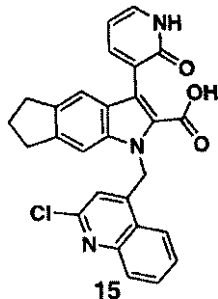
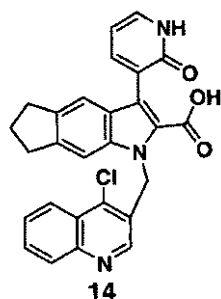
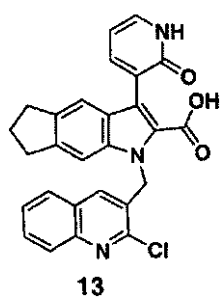
40

【0 4 4 6】

【化 1 4 1】

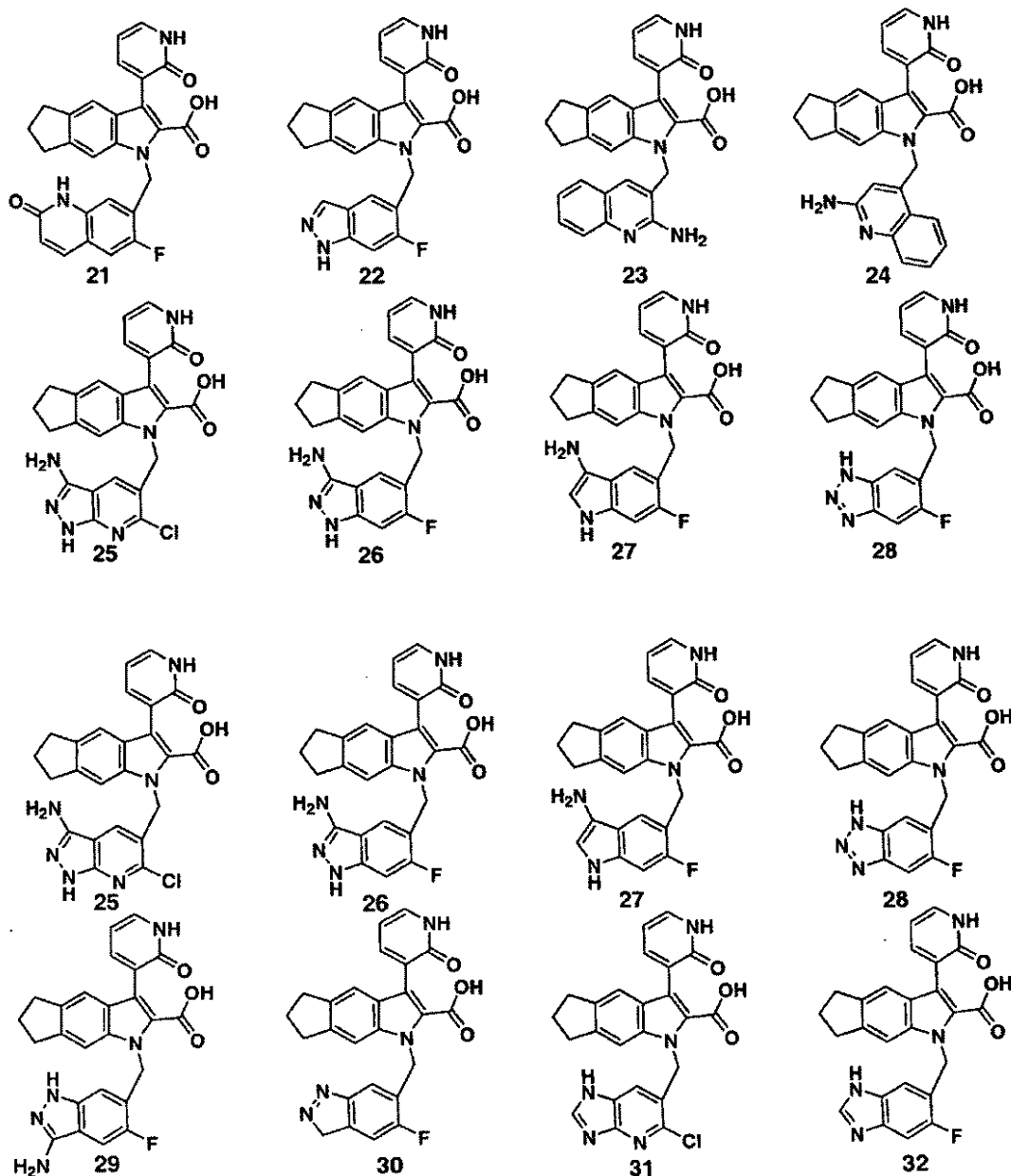


および



【 0 4 4 7 】

【化 1 4 2】



10

20

30

ならびにこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。

【0448】

(式(I)の化合物を作製する方法)

式(I)の化合物を作製するために有用な方法が、以下の実施例に記載され、そしてスキーム1～9に概括して記載される。

40

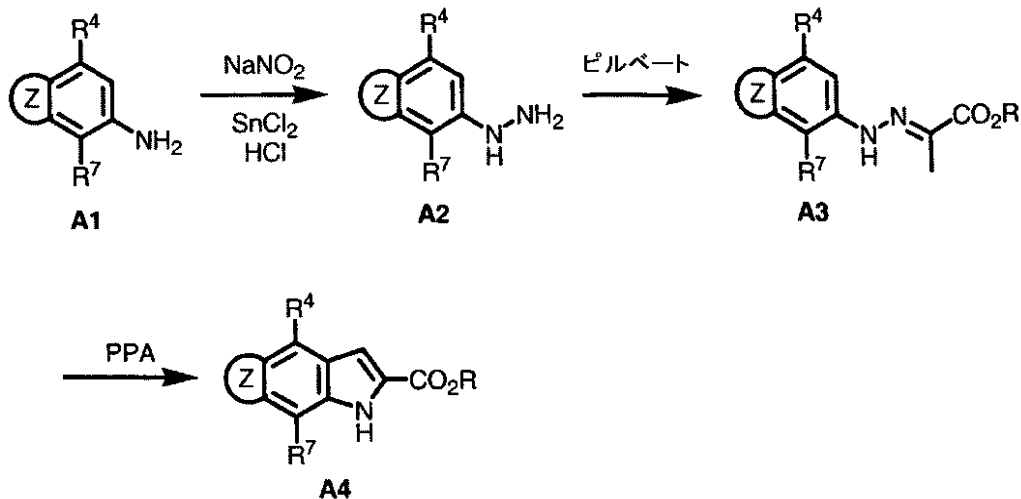
【0449】

スキーム1は、式(I)の化合物を作製するための有用な中間体である、式A4の化合物を調製するための1つの方法を示す。

スキーム1

【0450】

【化 1 4 3】



10

ここで R^4 、 R^7 および Z は、式 (I) について上で定義されており、そして R は、式 (I) の化合物について上で定義されたような R^2 により包含される、任意のカルボニル置換基である。

【0 4 5 1】

式 A 1 の [3 , 4 - 環] 縮合アニリン化合物は、有機合成の当業者に周知である種々のインドール合成を使用して、式 A 4 のインドール化合物に変換され得る。これらの合成としては、型 A 2 および型 A 3 の中間体を介する Fischer インドール合成が挙げられるが、これらに限定されず、この方法は、N a z a r e ら、A n g e w . C h e m . , 1 1 6 : 4 6 2 6 - 4 6 2 9 (2 0 0 4) に記載されている。

20

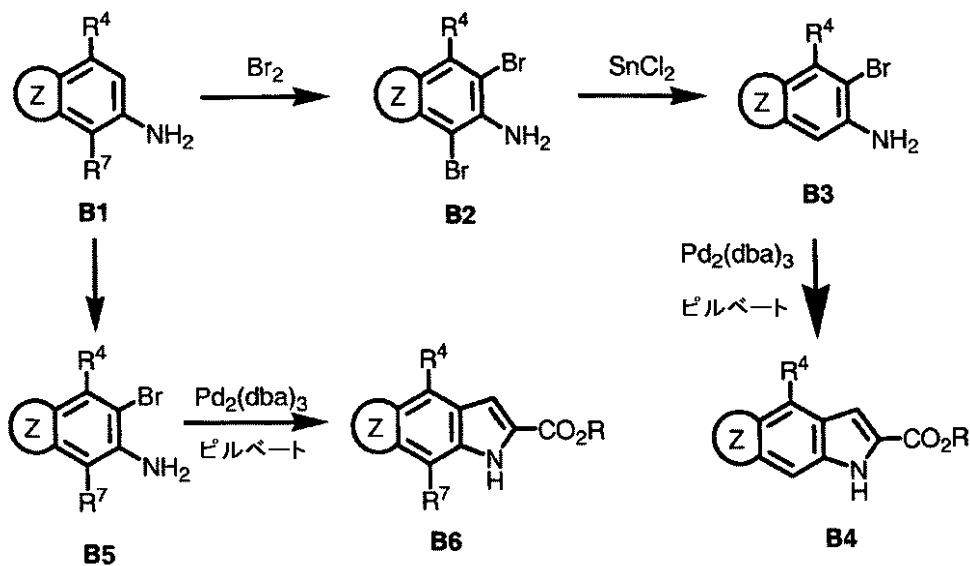
【0 4 5 2】

スキーム 2 は、式 (I) の化合物の作製のために有用な中間体である、化合物 B 4 および化合物 B 6 を作製するために有用な方法を示す。

スキーム 2

【0 4 5 3】

【化 1 4 4】



30

40

ここで R^4 、 R^7 および Z は、式 (I) について上で定義されており、そして R は、式 (I) の化合物について上で定義されたような R^2 により包含される、任意のカルボニル置換基である。

【0 4 5 4】

50

式 B 1 (ここで R^7 は H である) の二環式ベンゼン誘導体は、ジブロモ化されて、化合物 B 2 を与え得る。選択的脱ブロモは、対応するモノブロモアナログ B 3 を提供し、B 3 は、パラジウムにより触媒される環化条件下で、所望の中間体 B 4 (ここで R^7 は H である) を提供する。あるいは、 R^7 が H 以外である式 B 1 の化合物は、モノブロモ化されて、化合物 B 5 を与え得る。次いで、化合物 B 5 は、パラジウムにより触媒される環化条件を受け得、 R^7 が H 以外である所望の中間体 B 6 を提供する。

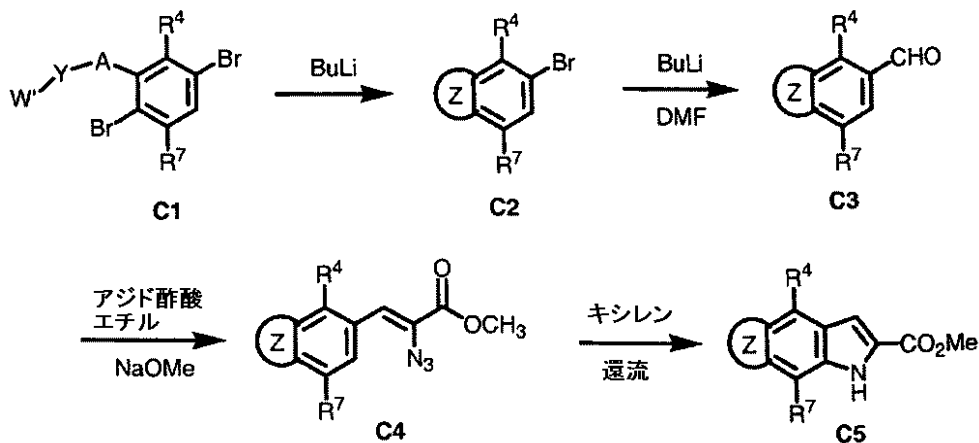
【0455】

スキーム 3 は、式 (I) の化合物の作製のために同様に有用な中間体である、化合物 B 4 および化合物 B 6 と類似の式 C 5 の化合物を作製するための代替的な方法を示す。

スキーム 3

【0456】

【化145】



ここで R^4 、 R^7 および Z は、式 (I) について上で定義されており、そして W' 、Y および A は、以下に定義される。

【0457】

式 C 1 の 2, 6 - ジブロモフェノール化合物 (基 - A - Y - W' を有し、ここで A および Y は、環 Z の原子であり、そして W' は、n - ブチルリチウムの存在下で臭化アリール基と環形成反応を起こし得る基である) は、有機合成の当業者に周知である環形成反応を使用して閉環して、式 C 2 の化合物を提供し得る。二環式臭化物 C 2 は、次に、式 C 3 の芳香族アルデヒドに変換され得る。芳香族アルデヒド C 3 は、アジ化酢酸アルキルの存在下で縮合反応を起こして、式 C 4 のアジド化合物を提供し得、このアジド化合物は、合成有機化学の当業者に周知である方法を使用して、式 C 5 の三環式インドールに変換され得る。

【0458】

スキーム 4 は、式 (I) の化合物の作製のために有用な中間体である、式 F の化合物を作製するために有用な方法を示す。

スキーム 4

【0459】

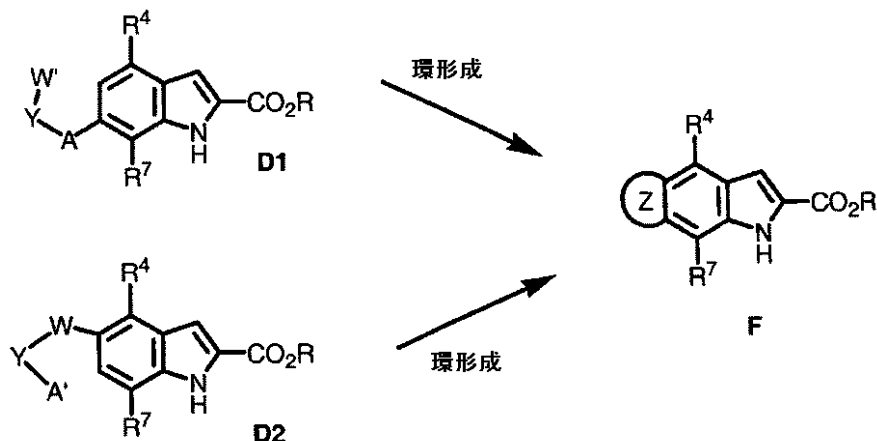
10

20

30

40

【化 1 4 6】



10

ここで R^4 、 R^7 および Z は、式 (I) について上で定義されており； R は、式 (I) の化合物について上で定義されたような R^2 により包含される、任意のカルボニル置換基であり；そして W 、 W' 、 Y 、 A および A' は、以下に定義される。

【0 4 6 0】

式 D1 の化合物（基 - $A - Y - W'$ を有し、ここで A および Y は、環 Z の原子であり、そして W' は、- $A - Y - W'$ が結合しているベンゼン環と環形成反応を起こし得る基である）は、有機合成の当業者に周知である多数の環形成反応を受けて、式 F の三環式化合物を形成し得る。同様に、式 D2 の化合物（基 - $W - Y - A'$ を有し、ここで W および Y は、環 Z の原子であり、そして A' は、- $W - Y - A'$ が結合しているベンゼン環と環形成反応を起こし得る基である）は、有機合成の当業者に周知である多数の環形成反応を起こして、式 F の三環式化合物を形成し得る。環形成方法の例としては、Comprehensive Heterocyclic Synthesis (Pergamon Press)；John $\bar{r}$, J. Org. Chem., 47: 2196 (1982)；Mari $\bar{a}$, Synthesis, 1814 (2000)；Martin $\bar{r}$, J. Med. Chem., 44: 1561 (2001)；Morsy $\bar{r}$, Pak. J. Sci. Ind. Res., 43: 208 (2000)；Koguro $\bar{r}$, Synthesis, 911 (1998)；Cowden $\bar{r}$, Tet. Lett., 8661 (2000)；Norton $\bar{r}$, Synthesis, 1406 (1994)；Carl $\bar{r}$, Tet. Lett., 2935 (1996)；Gunter $\bar{r}$, J. Org. Chem., 46: 2824 (1981) に開示されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

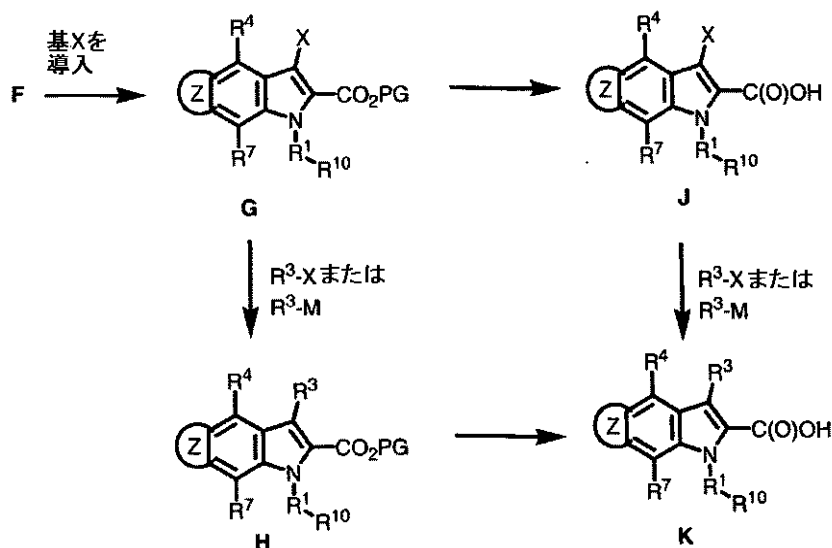
【0 4 6 1】

スキーム 5 は、 R^2 が - $C(O)OH$ である式 (I) の化合物を提供するために式 F の中間体化合物がさらに誘導体化され得る方法を示す。

スキーム 5

【0 4 6 2】

【化 1 4 7】



ここで R¹、R³、R⁴、R⁷、R¹⁰、および Z は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり；PG は、カルボキシ保護基であり；そして X は、ハロ、-O-トリフレート、-B(OH)₂、-Sn(アルキル)₃、-MgBr、-MgCl、-ZnBr、-ZnCl、または有機金属クロスカップリング反応に關与し得る任意の金属である。

【0 4 6 3】

式 F の中間体化合物は、有機合成の当業者に周知である方法を使用して、式 G の 3 置換インドールに変換され得る。次いで、式 G の化合物（ここで X は、ハロまたは -O-トリフレートである）は、式 R³-M（ここで M は、-B(OH)₂、-Sn(アルキル)₃、-MgBr、-MgCl、-ZnBr、-ZnCl、または有機金属クロスカップリング反応に關与し得る任意の金属である）の適切な化合物と、有機金属クロスカップリング方法を使用してカップリングされ得る。あるいは、式 G の化合物（ここで X は、-B(OH)₂、-Sn(アルキル)₃、-MgBr、-MgCl、-ZnBr、-ZnCl、または有機金属クロスカップリング反応に關与し得る任意の金属である）は、次いで、式 R³-M（ここで M は、ハロまたは -O-トリフレートである）の適切な化合物と、有機金属クロスカップリング方法を使用してカップリングされて、式 H の化合物を提供し得る。適切なクロスカップリング反応としては、Stillé カップリング (Choshiら, J. Org. Chem., 62: 2535-2543 (1997)、および Scottら, J. Am. Chem. Soc., 106: 4630 (1984) を参照のこと)、Suzuki カップリング (Miyauraら, Chem. Rev., 95: 2457 (1995) を参照のこと)、Negishi カップリング (Zhouら, J. Am. Chem. Soc., 127: 12537-12530 (2003) を参照のこと)、ならびに Kumada カップリング (Kumada, Pure Appl. Chem., 52: 669 (1980) および Fuら, Angew. Chem. 114: 4363 (2002) を参照のこと) が挙げられるが、これらに限定されない。次いで、カルボキシ保護基 PG が、式 H の化合物から除去され得、そして得られるカルボン酸が、適切な R² 基を作製し、そして式 K の化合物（これは、R² が -C(O)OH である式 (I) の化合物に対応する）を作製する目的で、スキーム 6 ~ 8 において以下に記載される方法を使用して、誘導体化され得る。あるいは、式 F の化合物が最初に脱保護され得、そして R² 基が上記方法を使用して結合されて、式 J の化合物を提供し得る。次いで、式 J の化合物は、上記のような R³-X または R³-M の化合物とクロスカップリングされて、式 K の化合物を提供し得る。

【0 4 6 4】

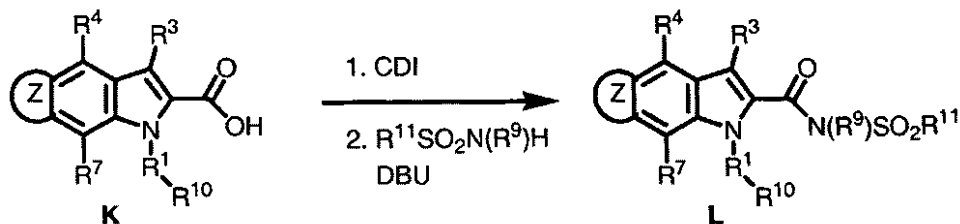
スキーム 6 は、R² が -C(O)N(R⁹)SO₂R¹¹ である式 (I) の化合物を作

製するために有用な方法を示す。

スキーム 6

【 0 4 6 5 】

【 化 1 4 8 】



10

ここで R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および Z は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりである。

【 0 4 6 6 】

式 K の 2 - カルボキシインドール化合物が、式 $\text{R}^{11}\text{SO}_2\text{NH}_2$ の化合物と、カルボニルジイミダゾール (CDI) および 1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) の存在下でカップリングされて、式 L の化合物 (これは、 R^2 が $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ である式 (I) の化合物に対応する) を提供し得る。

【 0 4 6 7 】

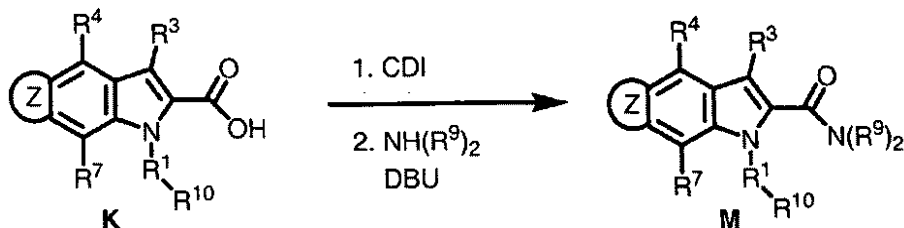
スキーム 7 は、 R^2 が $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ である式 (I) の化合物を作製するため

20

スキーム 7

【 0 4 6 8 】

【 化 1 4 9 】



30

ここで R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、および Z は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりである。

【 0 4 6 9 】

式 K の 2 - カルボキシインドール化合物が、式 $\text{NH}(\text{R}^9)_2$ のアミンと、カルボニルジイミダゾール (CDI) および 1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) の存在下でカップリングされて、式 M の化合物 (これは、 R^2 が $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ である式 (I) の化合物に対応する) を提供し得る。

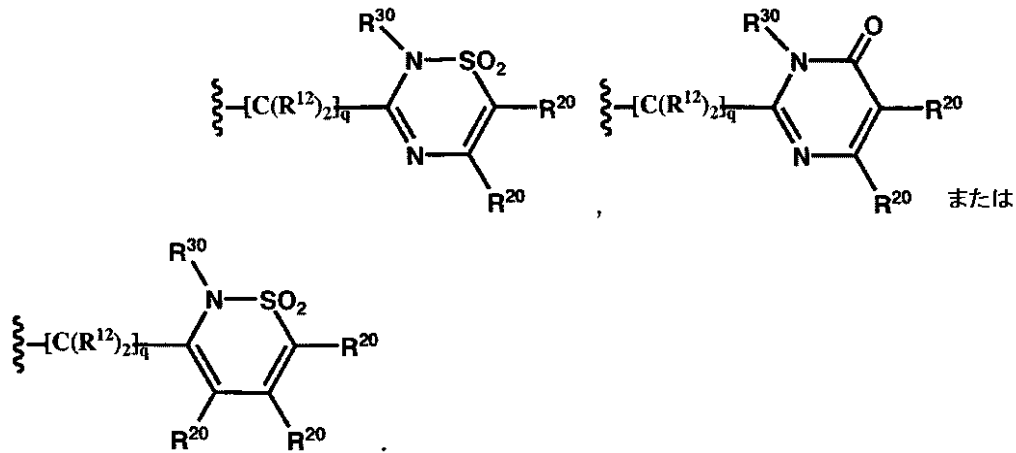
【 0 4 7 0 】

スキーム 8 は、 R^2 が

40

【 0 4 7 1 】

【化 1 5 0】

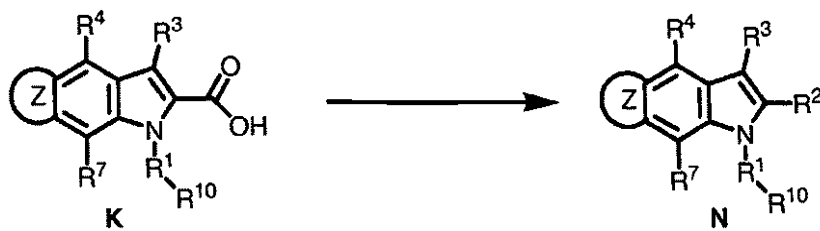


である式 (I) の化合物を作製するために有用な方法を示す。

スキーム 8

【 0 4 7 2】

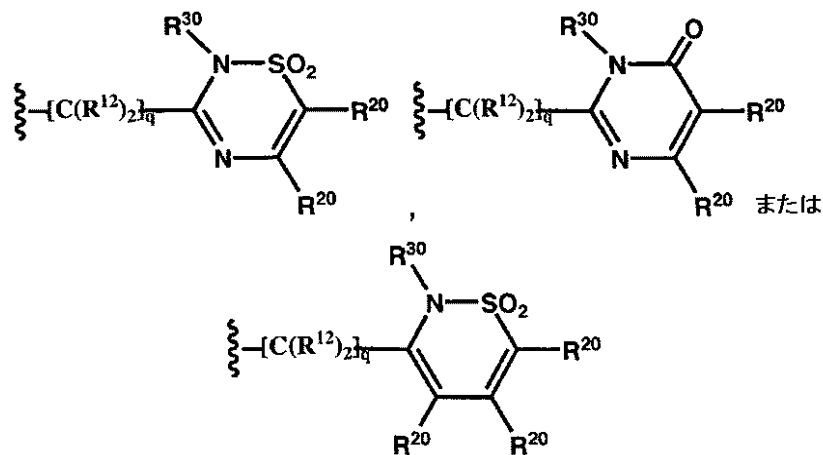
【化 1 5 1】



ここで R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^{10} 、および Z は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり、そして R^2 は、

【 0 4 7 3】

【化 1 5 2】



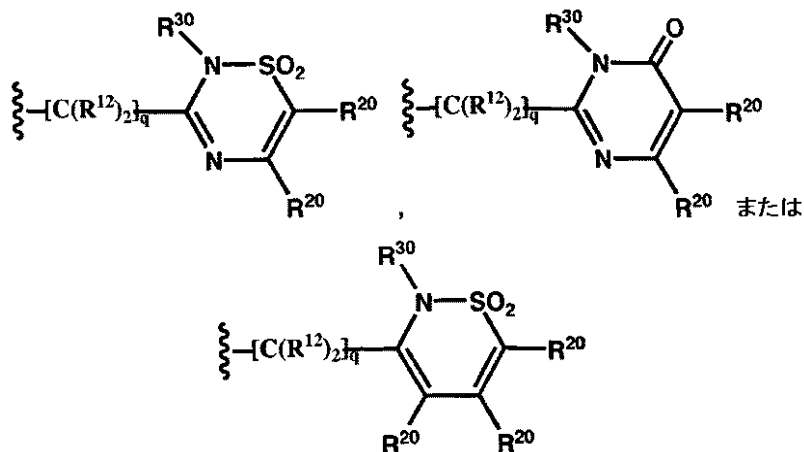
である。

【 0 4 7 4】

式 K の 2 - カルボキシインドール化合物が、米国特許出願公開第 US 2005 / 007 5331 号に記載される方法を使用して、式 N の化合物 (これは、 R^2 が

【 0 4 7 5】

【化 1 5 3】



10

である式 (I) の化合物に対応する) に変換され得る。

【0 4 7 6】

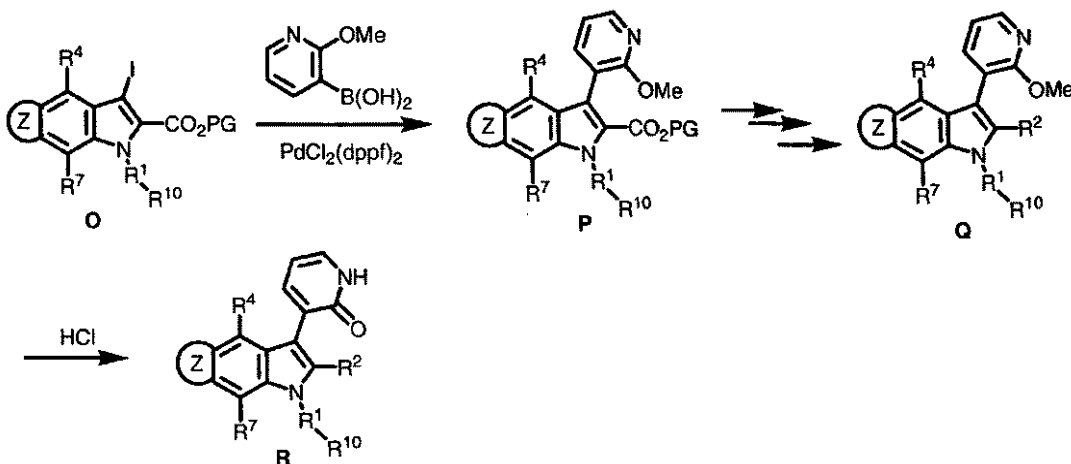
スキーム 9 は、 R^3 が 1H - ピリジン - 2 - オン - 3 - イルである、式 (I) の化合物を作製するために有用な方法を示す。

スキーム 9

【0 4 7 7】

【化 1 5 4】

20



30

ここで R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^7 、 R^{10} 、および Z は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり；PG は、カルボキシ保護基である。

【0 4 7 8】

式 O の 3 - ヨードインドール化合物は、Suzuki カップリング反応を使用して、2 - アルコキシピリジン - 3 - ボロン酸とカップリングされ、式 P の R^3 置換インドール化合物を提供し得る。式 P の化合物は、上に記載された方法を使用してさらに改良され、式 Q の化合物を提供し得る。次いで、式 Q の化合物の 2 - アルコキシピリジル部分は、塩酸と反応して、式 R の化合物 (これは、 R^3 が 1H - ピリジン - 2 - オン - 3 - イルである式 (I) の化合物に対応する) を提供し得る。

40

【0 4 7 9】

スキーム 1 ~ 9 に記載された出発物質および試薬は、市販供給者 (例えば、Sigma - Aldrich (St. Louis, MO) および Acros Organics Co. (Fair Lawn, NJ)) から入手可能であるか、または有機合成の当業者に周知である方法を使用して調製され得るのいずれかである。

当業者は、式 (I) の化合物の合成が特定の官能基の保護 (すなわち、特定の反応条件

50

との化学的適合性の目的での誘導体化)を必要とし得ることを認識する。式(I)の化合物の種々の官能基のために適切な保護基、ならびにこれらの保護基の導入および除去のための方法は、Greeneら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, (1999)に見出され得る。

【0480】

当業者はまた、1つの経路が、付属する置換基の選択に依存して最適であることを認識する。さらに、当業者は、いくつかの場合において、官能基の非適合性を回避し、これに従って合成経路を修正するために、工程の順序が本明細書中に提示されるものと異なり得ることを認識する。

10

【0481】

当業者は、特定の式1の化合物の合成が、アミド結合の構築を必要とすることを認識する。このようなアミド結合を作製するために有用な方法としては、反応性カルボキシ誘導体(例えば、高温での酸ハロゲン化物、またはエステル)の使用、あるいは酸とカップリング剤(例えば、DECI、DCC)とアミンとの使用が挙げられるが、これらに限定されない。

【0482】

使用される出発物質、およびスキーム1~9に記載された方法を使用して調製される中間体は、所望であれば、従来の技術(濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどが挙げられるが、これらに限定されない)を使用して単離および精製され得る。いくつかの材料は、従来の手段(物理定数およびスペクトルデータが挙げられる)を使用して、特徴付けられ得る。

20

【実施例】

【0483】

(一般方法)

市販の溶媒、試薬、および中間体を、受け取ったそのままで使用した。市販されていない試薬および中間体を、以下に記載されるような様式で調製した。¹H NMRスペクトルを、Bruker Avance 500(500MHz)で得、そしてMe₄Siから低磁場へのppmとして、プロトンの数、多重度、およびヘルツでの結合定数を括弧内に示して報告する。LC/MSデータが提示される場合、分析を、Applied Biosystems API-100質量分析計およびShimadzu SCL-10A LCカラム(Altech platinum C18, 3ミクロン、33mm×内径7mm; 勾配流: 0分-10%CH₃CN、5分-95%CH₃CN、5~7分-95%CH₃CN、7分-停止)を使用して実施した。保持時間および観察された親イオンが与えられる。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、予め充填されたBiotage, Inc.製の順相シリカ、またはFisher Scientific製のバルクシリカを使用して実施した。他に示されない限り、カラムクロマトグラフィーを、ヘキサン/酢酸エチルの、100%ヘキサン~100%酢酸エチルの勾配溶出を使用して実施した。

30

【0484】

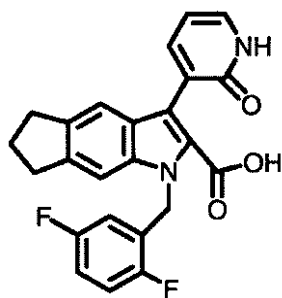
(実施例1)

(化合物3の調製)

【0485】

40

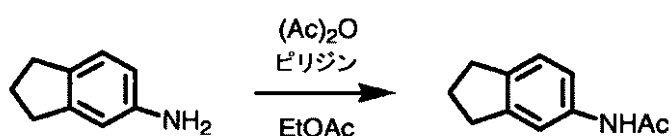
【化 1 5 5】

**3**

(工程 A)

【0 4 8 6】

【化 1 5 6】

**3A****3B**

5 - アミノインダン (3A) (10 g、75.1 mmol) の EtOAc (50 mL) 中の溶液に、無水酢酸 (8.4 g) およびピリジン (6.5 g) を添加した。得られた反応物を室温で一晩攪拌した。Et₂O (80 mL) をこの反応混合物に添加し、そして得られた溶液を濾過した。収集した固体を Et₂O (50 mL)、次いでヘキサン (50 mL) で洗浄して、化合物 3B (9.92 g) を灰色固体として得、これをさらに精製せずに使用した。

【0 4 8 7】

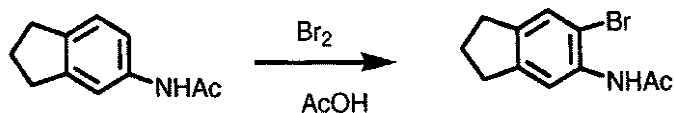
【化 1 5 6 A】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (s, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H).

(工程 B)

【0 4 8 8】

【化 1 5 7】

**3B****3C**

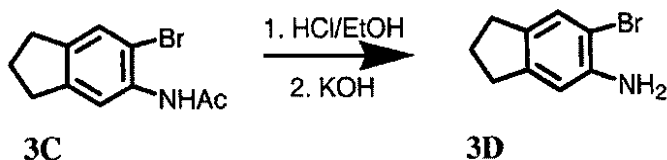
臭素 (3.4 mL) を、化合物 3B (9.92 g) の酢酸 (165 mL) 中の 4 の溶液に、4 で滴下した。この添加が完了したら、この反応混合物を 4 で 1 時間攪拌し、次いで、この反応混合物を EtOAc と 10% 水性硫酸ナトリウムとの間で分配し、そしてその有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム、次いで水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物 3C を淡褐色固体 (13.96 g) として得た。

【0 4 8 9】

【化 1 5 7 A】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.89-2.83 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H).

(工 程 C)
 【 0 4 9 0 】
 【 化 1 5 8 】



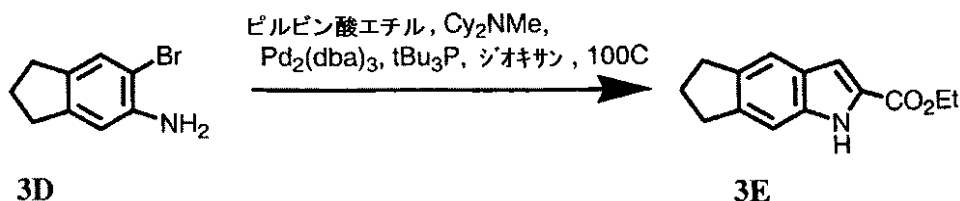
化合物 3 C (1 0 . 3 g 、 4 1 m m o l) を、E t O H (1 0 0 m L) 中の濃 H C l (1 0 0 m L) の混合物に添加し、そして得られた反応物を 3 時間加熱還流した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮して、化合物 3 D の塩酸塩を淡褐色固体として得た。次いで、この淡褐色固体を水性 K O H (2 M) (6 0 0 m L) および C H ₂ C l ₂ (5 0 0 m L) で希釈し、そして分液漏斗に移した。その有機相を収集し、乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物 3 D (8 . 4 7 g) を淡褐色固体として得た。

【 0 4 9 1 】
 【 化 1 5 8 A 】

MS C₉H₁₀BrN についての実測値 :

214.99 (M+H+1)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.25 (m, 1H), 6.67-6.66 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.78 (q, J = 7.32 Hz, 4H), 2.03 (五重線, J = 7.32 Hz, 2H).

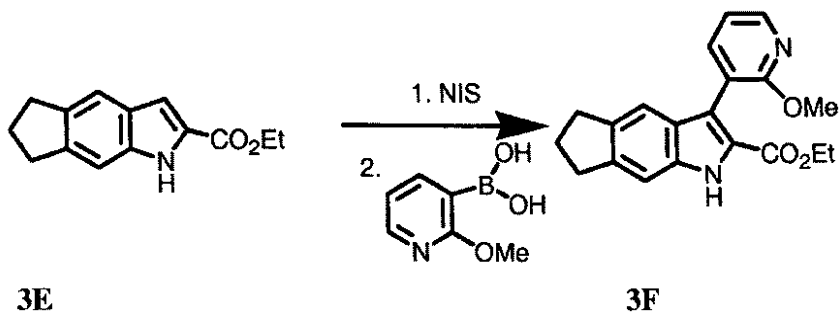
(工 程 D)
 【 0 4 9 2 】
 【 化 1 5 9 】



化合物 3 D (0 . 5 7 8 g 、 2 . 7 m m o l) 、トリ - t e r t - ブチルホスフィン (トルエン中 1 . 0 M 溶液を 0 . 8 1 m L) 、ジシクロヘキシルメチルアミン (2 . 9 2 m L) およびピルビン酸エチル (0 . 9 m L) の、ジオキサン (2 0 m L) 中の溶液に、P d ₂ (d b a) ₃ (1 8 5 m g) を添加した。この反応物を窒素雰囲気下で 1 0 0 まで加熱し、そしてこの温度で一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そして E t O A c と水性 H C l (1 N) との間で分配した。その有機相を分離し、C H ₂ C l ₂ で 2 回抽出し、そして合わせた有機相を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン = 1 : 1 0) を使用して精製して、化合物 3 E (0 . 2 8 3 g) を得た。MS C₁₄H₁₅NO₂ についての実測値 : 230 . 13 (M + H) ⁺。

【 0 4 9 3 】
 (工 程 E)
 【 0 4 9 4 】

【化 1 6 0】



10

化合物 3 E (0 . 2 8 3 g、1 . 2 m m o l) の CH_2Cl_2 (5 m L) 中の溶液に、N - インドスクシンイミド (0 . 2 7 8 g、1 . 2 m m o l) を添加し、そして得られた反応物を、窒素下室温で一晩攪拌した。この反応物を E t O A c と希水性チオ硫酸ナトリウムとの間で分配した。その有機相を分離し、飽和水性重炭酸ナトリウム、水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。その粗製生成物を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c : ヘキサン = 1 : 1 0) を使用して精製して、中間体生成物 (0 . 1 7 g) を得、これを D M E (4 m L) で希釈した。得られた溶液に、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (3 8 m g、0 . 1 当量) を添加し、そして得られた混合物を 9 0 ° まで加熱し、そしてこの温度で 3 0 分間攪拌した。次いで、2 - メトキシピリジン - 3 - ボロン酸 (8 8 m g、1 . 2 当量) および炭酸カリウム (0 . 3 3 3 g、5 当量) の、 $\text{H}_2\text{O} / \text{DME}$ (1 . 5 m L / 1 . 5 m L) 中の溶液に、パラジウム触媒を含む溶液を滴下した。この添加が完了したら、この反応物を 1 5 0 ° まで加熱し、そしてこの温度で 2 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そして水性硫酸ナトリウム (3 %) を添加し、続いて E t O A c を添加し、そして得られた溶液をセライトで濾過した。その濾液を水と CH_2Cl_2 との間で分配し、その有機相を収集し、そしてその水相を CH_2Cl_2 でさらに抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c : ヘキサン = 3 : 7) を使用して精製して、化合物 3 F を得た。

20

【 0 4 9 5】

【化 1 6 0 A】

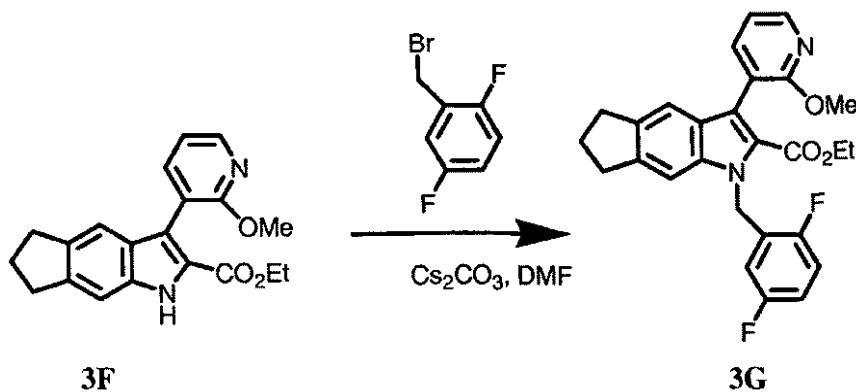
30

MS $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ についての実測値 : 337.16 (M+H)⁺. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.89 (bs, 1H), 8.22 & 8.21 (dd, J = 2.20 & 5.13 Hz, 1H), 7.65 & 7.63 (dd, J = 1.46 & 7.32 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.99 & 6.97 (dd, J = 5.13 & 7.32 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.32 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.10 (五重線, J = 7.32 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.32 Hz, 3H).

(工 程 F)

【 0 4 9 6】

【化 1 6 1】



10

2, 5 - ジフルオロベンジルブロミド (0 . 1 8 7 g 、 1 . 5 当量) を、化合物 3 F (2 0 2 m g 、 0 . 6 m m o l) および Cs_2CO_3 (2 9 4 m g 、 1 . 5 当量) の DMF (4 m L) 中の攪拌溶液に滴下し、そして得られた反応物を、窒素雰囲気下室温で 1 6 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を EtOAc と水との間で分配し、そしてその水相を分離し、水 (3 ×) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$) 、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン = 1 : 2 0) を使用して精製して、化合物 3 G (0 . 2 6 3 g) を白色固体として得た。

20

【 0 4 9 7 】

【化 1 6 1 A】

MS $C_{27}H_{24}F_2N_2O_3S$

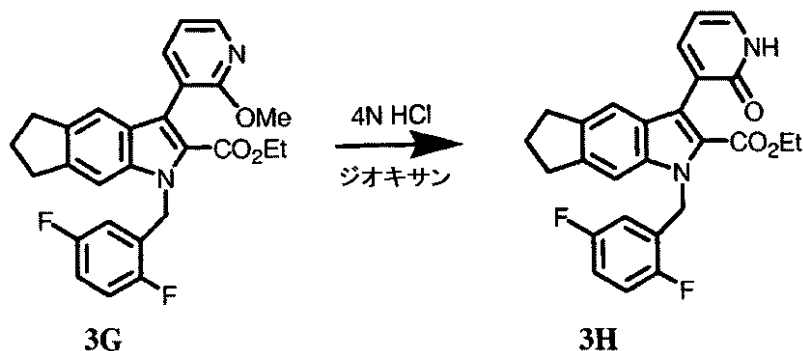
についての実測値 : 493.23 ($M+H$) $^+$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 & 8.20 (dd, $J = 2.20$ & 5.13 Hz, 1H), 7.66 & 7.65 (dd, $J = 2.20$ & 7.32 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.07 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.09 (五重線, $J = 7.32$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H).

30

(工 程 G)

【 0 4 9 8 】

【化 1 6 2】



40

化合物 3 G (2 5 m g) の HCl (ジオキサン中 4 N 、 2 m L) 中の懸濁物を密封管に入れ、80℃まで加熱し、そしてこの温度で一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮して、粗製残渣を得、これをエーテルで粉碎して、化合物 3 H を固体 (2 2 m g) として得た。MS $C_{26}H_{22}F_2N_2O_3$ についての実測値 : 449.21 ($M+H$) $^+$ 。

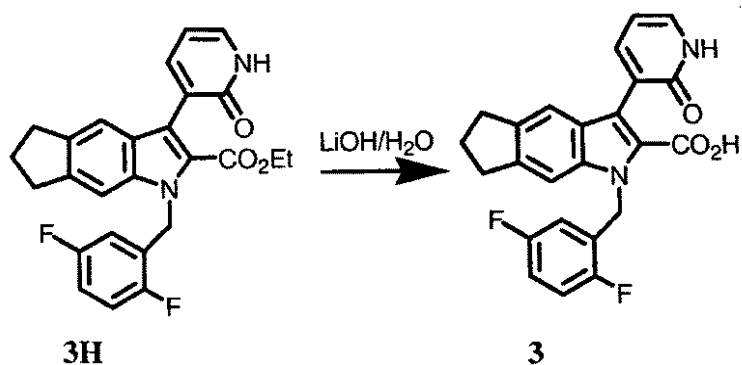
【 0 4 9 9 】

(工 程 H)

50

【 0 5 0 0 】

【 化 1 6 3 】



10

化合物 A 8 (2 2 m g 、 0 . 0 5 m m o l) の水性ジオキサン / H_2O (3 m L / 1 m L) 中の溶液に、水酸化リチウム (2 1 m g 、 1 0 当量) を添加し、そしてこの反応物を 1 0 0 まで加熱し、そしてこの温度で 2 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そして CH_2Cl_2 と水性 HCl (1 N) との間で分配した。その有機相を収集し、そしてその水相を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ($MgSO_4$) 、濾過し、そして減圧中で濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー ($EtOAc$ / ヘキサン = 1 : 1 0) を使用し、続いて $EtOAc$ を溶出液として使用して精製して、化合物 3 (1 7 . 3 m g) を黄色固体として得た。

20

【 0 5 0 1 】

【 化 1 6 3 A 】

MS $C_{24}H_{18}F_2N_2O_3$

についての実測値: 421.15 ($M+H$)⁺, 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.77 (bs, 1H), 7.54 & 7.52 (d, $J = 2.20$ & 6.59 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.32 (t, $J = 6.59$ Hz, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 5.80 (bs, 2H), 5.74 (s, 1H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H).

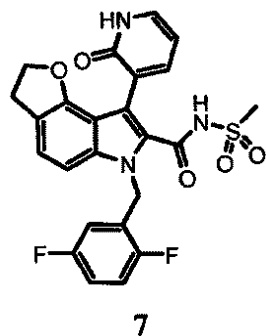
30

(実施例 2)

(化合物 7 の調製)

【 0 5 0 2 】

【 化 1 6 4 】

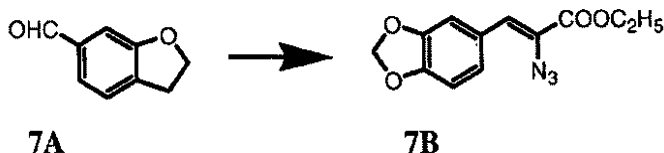


(工程 A)

【 0 5 0 3 】

40

【化 1 6 5】



作製したばかりのナトリウムメトキシドの溶液 (NaOMe (1.72 g、75.0 mmol)) をメタノール (30 mL) に溶解することにより調製した) に、エチルアジドアセテート (3.35 g、26 mmol) および化合物 7A (2 g、13.6 mmol) のメタノール (10 mL) 中の溶液 (これを、予め -20℃ に冷却しておいた) を滴下した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、EtOAc (200 mL) で希釈した。その有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、化合物 7B (2.7 g) を無色液体として得た。

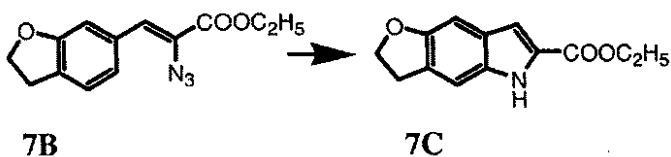
10

【0504】

(工程 B)

【0505】

【化 1 6 6】



20

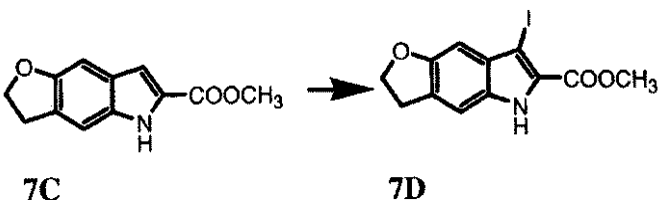
化合物 7B (250 mg) のキシレン (5 mL) 中の溶液を 30 分間加熱還流し、次いで室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣を、CH₂Cl₂ / ヘキサン (0 ~ 50% CH₂Cl₂) を使用するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 7C を無色固体として得、これを精製せずに次の工程において使用した。

【0506】

(工程 C)

【0507】

【化 1 6 7】



化合物 7C (200 mg、0.93 mmol) のクロロホルム (3 mL) および DMF (3 mL) 中の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (225 mg、1.00 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で 12 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を水で希釈し、そして EtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 7D を無色固体として得た。

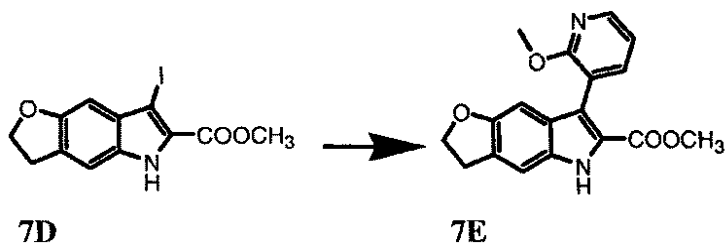
40

【0508】

(工程 D)

【0509】

【化 1 6 8】



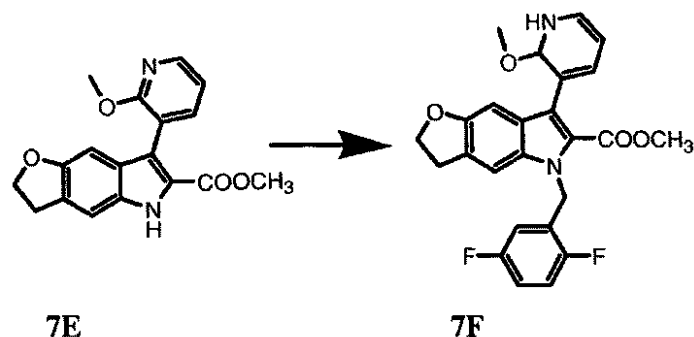
化合物 7D (200 mg、0.058 mmol) の DME (5 mL) 中の溶液に、2-メトキシ-3-ピリジルボロン酸 (177 mg、1.16 mmol) および $\text{Pd}(\text{pddf})_2\text{Cl}_2$ (48 mg) を添加し、そしてこの反応物を窒素下室温で 30 分間攪拌した。次いで、この反応混合物を炭酸カリウム (320 mg、2.32 mmol) の、3 mL の水中の溶液で処理し、そして 90 で 1 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (250 mL) で希釈し、そして減圧中で濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 7E を固体として得た。

【0510】

(工程 E)

【0511】

【化 1 6 9】



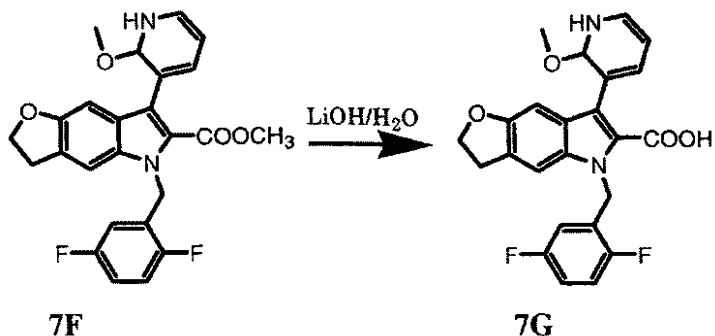
化合物 7E (100 mg、1.86 mmol) の DMF (3.00 mL) 中の溶液に、 Cs_2CO_3 (151 mg、0.465 mmol) およびジフルオロベンジルブロミド (97 mg、0.465 mmol) を添加し、そして得られた反応物を一晩攪拌した。この反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL) で抽出し、そしてその有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、粗製残渣を得た。この粗製残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 7F (50 mg) を得た。

【0512】

(工程 F)

【0513】

【化 1 7 0】



10

20

30

40

50

化合物 7 F (4 0 0 m g 、 0 . 8 7 m m o l) の T H F / H ₂ O / メタノール (3 m L ずつ) 中の溶液に、水酸化リチウム水和物 (1 4 5 m g 、 3 . 5 m m o l) を添加し、そして得られた反応物を還流しながら 1 2 時間攪拌した。この反応混合物を水性 H C l (1 N) を使用して酸性化し、そして塩化メチレンで抽出した。その有機層を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物 7 G を得、これをさらに精製せずに使用した。

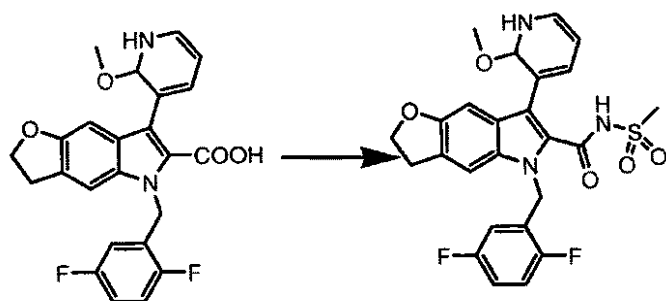
【 0 5 1 4 】

(工程 G)

【 0 5 1 5 】

【 化 1 7 1 】

10



7G

7H

20

化合物 7 G (2 0 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) の T H F (3 m L) 中の溶液に、カルボニルジイミダゾール (1 1 2 m g 、 0 . 6 8 m m o l) を添加し、そしてこの反応物を 2 時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてメチルスルホンアミド (6 5 m g 、 0 . 6 8 m m o l) および D B U (7 1 m g 、 0 . 4 7 m m o l) で処理し、そして得られた反応物を室温で一晩攪拌した。水性 H C l (1 N 、 3 m L) を添加し、そして得られた溶液を E t O A c (1 0 0 m L) で抽出した。その有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / アセトン、 0 ~ 7 0 % アセトン) を使用して精製して、化合物 7 H を得た。

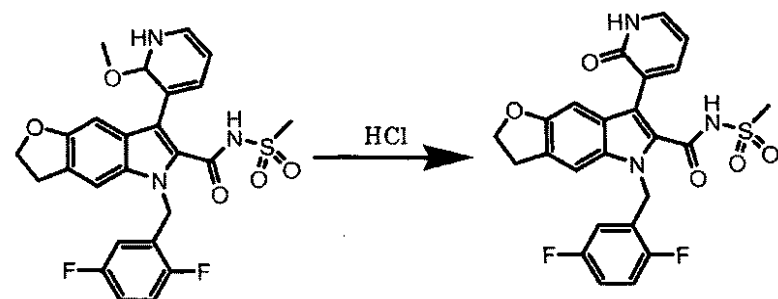
【 0 5 1 6 】

(工程 H - 化合物 7 の合成)

【 0 5 1 7 】

【 化 1 7 2 】

30



7H

7

40

化合物 7 H (1 5 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) の、 5 m L の H C l (ジオキサン中 4 M 溶液) 中の溶液を、 8 0 °C まで加熱し、そしてこの温度で 2 . 5 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣を、固体生成物が沈殿するまでメタノールで粉砕した。得られた懸濁物を濾過し、そして収集した固体を減圧中で乾燥させて、化合物 7 (5 0 m g) を無色結晶性固体として得た。

【 0 5 1 8 】

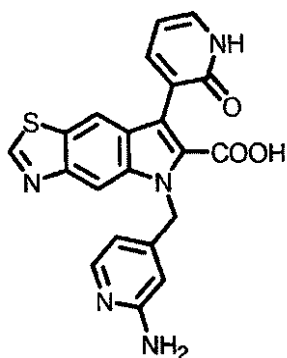
(実施例 3)

50

(化合物 11 の調製)

【 0 5 1 9 】

【 化 1 7 3 】

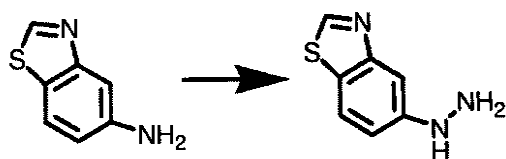
**11**

10

(工程 A)

【 0 5 2 0 】

【 化 1 7 4 】

**11A****11B**

20

1, 3 - ベンゾチアゾール - 5 - アミン (11A、Maybridge、16 g、107 mmol) の濃 HCl (180 mL) 中の溶液を -10℃ まで冷却し、そしてこの冷却した溶液を、亜硝酸ナトリウム (7.66 g、111 mmol) の水 (35 mL) 中の溶液に非常にゆっくりと添加した。この添加が完了した後に、この反応混合物を -5℃ ~ 0℃ で 30 分間激しく攪拌した。次いで、この反応混合物に、塩化スズ (II) (81.0 g、359 mmol) の濃 HCl (60 mL) 中の溶液を滴下した。この添加の間、内部の反応温度を -5℃ 以下に維持した。得られた懸濁物を -10℃ で 90 分間攪拌し、この時間の間に、この反応混合物を室温まで温めた。生じた沈殿物を濾別し、そしてそのフラスコを少量の水ですすいだ。収集した固体を水 (100 mL) に溶解し、そして Na₂S · 9H₂O (39 g) を添加した。その水層を水性水酸化ナトリウム溶液 (50%、4 mL) を使用して pH 11 に調整した。その固体を濾過により除去し、そして水で洗浄した。その水層を THF / 酢酸エチル (1 : 2) の混合物 (2 × 200 mL) で抽出した。その有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物 11B (14.8 g、84%) を得、これをさらに精製せずに使用した。

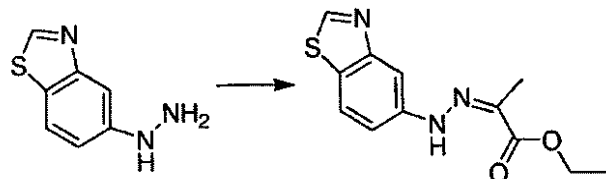
30

【 0 5 2 1 】

(工程 B)

【 0 5 2 2 】

【 化 1 7 5 】

**11B****11C**

40

化合物 11B (14.8 g、89.6 mmol) のエタノール (300 mL) 中の溶液に、ピルビン酸エチル (15 mL、137 mmol) および酢酸 (1.35 mL) を添加し、そして得られた反応物を加熱還流し、そしてこの温度で 2.5 時間攪拌した。室温ま

50

で冷却させた後に、この反応物を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣を酢酸エチル（300 mL）および0.1 N 水性炭酸ナトリウム溶液（300 mL）で希釈した。その有機層を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、そして減圧中で濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 11C（22.7 g、96%）を得た。

【0523】

【化175A】

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.06 (s, 1H), 9.34

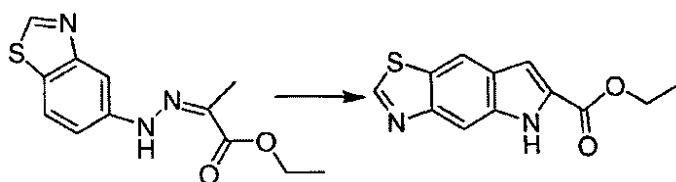
(s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.79 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.50 & 7.48 (dd, J = 2.20 Hz & 8.79 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 6.59 Hz & 7.32 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.29 (t, J = 6.96 Hz, 3H).

10

（工程 C）

【0524】

【化176】



11C

11D

20

化合物 11C（5.52 g、21 mmol）を粉末に粉碎し、次いでポリリン酸（50 g）と混合した。得られた二相混合物を 110 で 1.5 時間激しく攪拌し、次いで、室温まで冷却し、そして氷水に注いだ。この混合物の水層を水性水酸化アンモニウム溶液（市販、37 N）を使用して $\text{pH} > 11$ に塩基性化した。次いで、この塩基性化した溶液を、酢酸エチル / THF（2 : 1）の混合物（4 × 50 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、そして減圧中で濃縮して、組成生成物を得、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン）を使用して精製して、化合物 11D（85 mg）を得た。MS $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ についての実測値：247.18 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

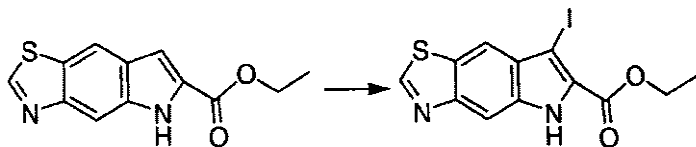
30

【0525】

（工程 D）

【0526】

【化177】



11D

11E

40

化合物 11D（81 mg、0.329 mmol）のアセトン（10 mL）中の溶液に、N-ヨードスクシンイミド（0.338 mmol）を添加し、そして得られた懸濁物を室温で 18 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣を酢酸エチル（10 mL）に溶解し、そして飽和水性チオ硫酸ナトリウム溶液（10 mL）で洗浄した。層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物 11E（100%）を得、これをさらに精製せずに使用した。

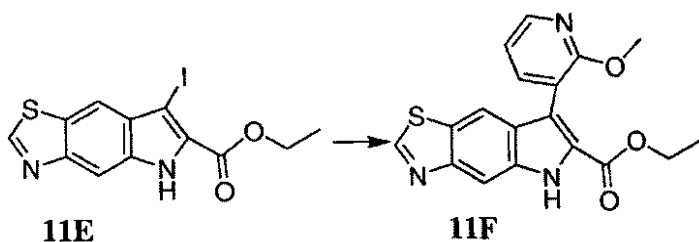
【0527】

（工程 E）

50

【 0 5 2 8 】

【 化 1 7 8 】



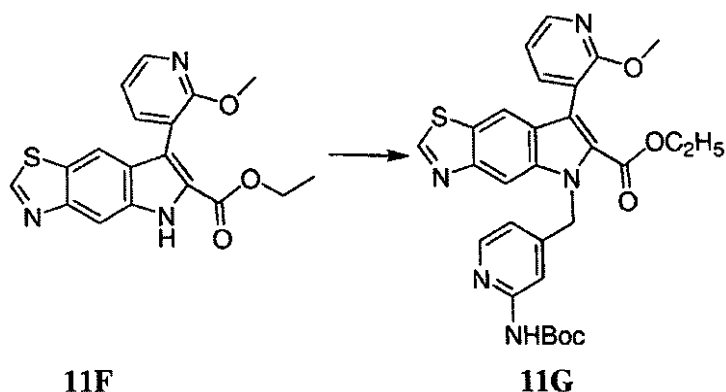
化合物 1 1 E (1 2 9 m g 、 0 . 3 2 9 m m o l) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (2 0 m L) 中の溶液に、 $PdCl_2(dppf)_2$ (2 7 m g 、 0 . 0 3 3 m m o l) を添加し、そして得られた混合物を 5 分間のアルゴンバブリングにより脱気し、次いで 9 0 °C まで加熱し、そしてこの温度で 3 0 分間攪拌した。第二のフラスコ内で、2 - メトキシ - 3 - ピリジンボロン酸 (7 5 m g 、 0 . 4 9 m m o l) および炭酸カリウム (2 3 0 m g 、 1 . 6 6 m m o l) を、ジメトキシエタン (2 0 m L) および水 (5 m L) に溶解した。この溶液を 5 分間のアルゴンバブリングにより脱気し、次いで化合物 1 1 F を含む溶液に添加した。得られた二相混合物を 9 0 °C で 4 時間激しく攪拌し、次いで、室温まで冷却した。この反応を、5 % 水性亜硫酸塩溶液 (2 5 m L) の添加によりクエンチし、そして得られた混合物に酢酸エチル (5 0 m L) および水 (5 0 m L) を添加し、そしてこれらの層を分離した。その水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、濾過し、そして減圧中で濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 6 0 % EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、化合物 1 1 F (0 . 0 5 g) を得た。M . S . $C_{18}H_{15}N_3O_3S$ についての実測値 : 3 5 3 . 9 9 (M + H) ⁺。

【 0 5 2 9 】

(工 程 F)

【 0 5 3 0 】

【 化 1 7 9 】



化合物 1 1 F (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 中の溶液に、2 - ブロモ - キシレン (0 . 0 4 g 、 0 . 1 4 m m o l) および炭酸セシウム (0 . 0 7 5 g 、 0 . 2 1 m m o l) を添加した。得られた懸濁物を室温で 1 8 時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (5 m L) および水 (5 m L) をこの反応混合物に添加し、そしてそれらの層を分離した。その水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄し、次いで乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、濾過し、そして減圧中で濃縮して、粗製残渣を得た。この粗製残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (3 0 % ~ 8 0 % EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、化合物 1 1 G (0 . 0 4 4 g 、 5 2 %) を得た。M . S . $C_{29}H_{29}N_5O_5S$ についての実測値 : 5 6 0 . 4 4 (M + H) ⁺。

【 0 5 3 1 】

10

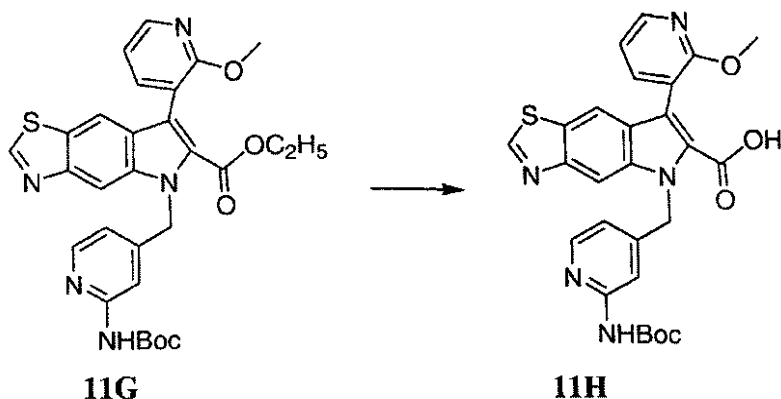
20

30

40

50

(工程 G)
【0532】
【化180】

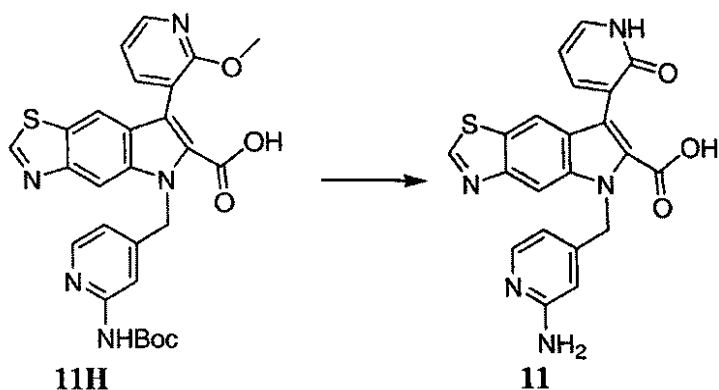


10

化合物 11G (0.038 g、0.063 mmol) の、テトラヒドロフラン (2 mL) および H_2O (1 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム水和物 (3.4 mg、0.082 mmol) を添加し、そして得られた懸濁物を室温で 5 分間攪拌し、次いでマイクロ波反応器 (120 °C、高出力) に 20 分間入れた。次いで、この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣に酢酸エチル (2 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) を添加した。その水層を 5 % リン酸を使用して pH 1 に酸性化し、そしてこれらの層を分離した。その水層を酢酸エチルでさらに 2 回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物 11H (0.05 g、100 %) を得、これをさらに精製せずに使用した。M.S. $C_{24}H_{19}N_3O_3S$ についての実測値: 532.3 (M + H)⁺。

20

【0533】
(工程 H - 化合物 11 の合成)
【0534】
【化181】



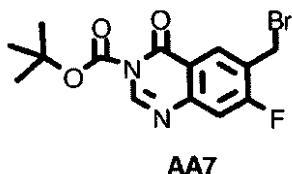
30

化合物 11H (5.5 mg、0.0103 mmol) および HCl (1, 4 - ジオキサン中 4 N、1 mL) の溶液を密封管に入れ、90 °C まで加熱し、そしてこの温度で 4 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いで、減圧中で濃縮して、粗製残渣を得、これを逆相 HPLC を使用して精製して、化合物 11 (2 mg、46 %) を得た。M.S. $C_{21}H_{15}N_5O_3S$ についての実測値: 418.2 (M + H)⁺。

40

【0535】
(実施例 4)
(中間体化合物 AA7 の調製)
【0536】

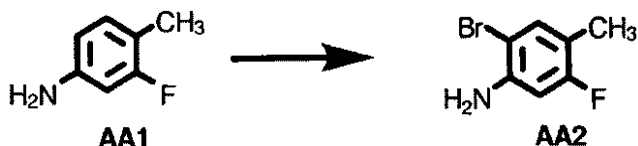
【化 1 8 2】



(工程 A - 化合物 A A 2 の合成)

【0 5 3 7】

【化 1 8 3】



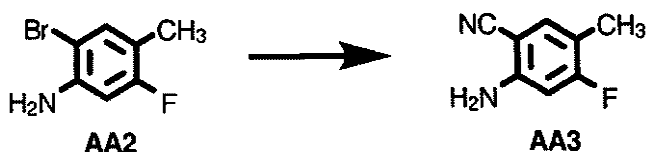
化合物 A A 1 (6 . 0 0 g 、 4 7 . 9 m m o l) および無水炭酸カリウム (6 . 7 0 g 、 4 8 . 5 m m o l) の、無水ジクロロメタン (1 3 0 m L) 中の混合物を、塩 - 氷浴中で - 1 5 まで冷却し、次いで、無水ジクロロメタン (8 0 m L) 中の臭素 (7 . 7 0 g 、 4 8 . 2 m m o l) の溶液に滴下した。添加が完了した後に、この反応物を - 1 5 で 1 時間攪拌した。氷水 (1 0 0 m L) をこの反応混合物に添加し、そしてその水層を次クロロメタン (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、化合物 A A 2 (1 1 . 0 g 、 定量的) を得、これをさらに精製せずに使用した。

【0 5 3 8】

(工程 B - 化合物 A A 3 の合成)

【0 5 3 9】

【化 1 8 4】



化合物 A A 2 を D M F (1 5 0 m L) に溶解し、そしてこの溶液に、シアン化銅 (I) (1 1 . 0 g 、 1 2 3 m m o l) を添加した。この混合物を 1 6 0 まで加熱し、そしてこの温度で 2 0 時間攪拌した。水 (2 0 0 m L) で室温まで冷却した後に、塩化鉄 (I I I) (4 2 . 0 g 、 1 5 5 m m o l) および濃塩酸 (2 0 m L) をこの反応混合物に添加し、そして得られた反応物を 4 5 分間攪拌した。次いで、市販の水酸化アンモニウム溶液を使用して、この反応混合物を p H > 1 0 まで塩基性化した。次いで、この塩基性溶液を酢酸エチル (4 × 4 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 A A 3 (5 . 8 2 g 、 8 1 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , d ₆ - D M S O) : δ 7 . 3 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 5 2 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 1 0 (s , 2 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) 。

【0 5 4 0】

(工程 C - 化合物 A A 4 の合成)

【0 5 4 1】

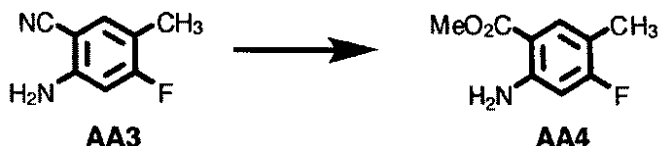
10

20

30

40

【化 1 8 5】



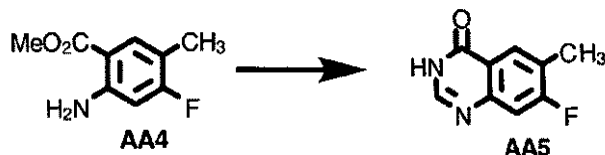
AA3 (2.0 g、13.3 mmol) の無水メタノール (15 mL) 中の溶液に、室温で、濃硫酸 (4.0 mL) を添加した。この反応混合物を 70 °C まで加熱し、そして 4 日間攪拌した。室温まで冷却した後に、これを氷水に注いだ。次いで、この混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そして濃水酸化アンモニウム溶液で塩基性 (pH > 10) にした。これらの層を分離した。その水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、粗製生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 AA4 (1.0 g、41%) を得、そして AA3 をいくらか回収した。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

【0 5 4 2】

(工程 D - 化合物 AA5 の合成)

【0 5 4 3】

【化 1 8 6】



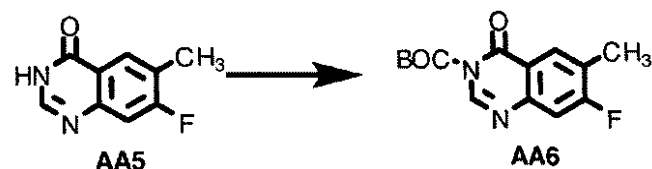
化合物 AA4 (500 mg、2.73 mmol) のホルムアミド (6.0 mL) 中の溶液を油浴中で 150 °C まで加熱し、そして 18 時間攪拌した。室温まで冷却した後に、酢酸エチル (100 mL) および水 (100 mL) を添加し、そしてそれらの層を分離した。その有機溶液を水 (2 × 60 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、粗製生成物 AA5 (0.50 g、定量的) を得、これをさらに精製せずに使用した。MS $\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$ についての実測値: 179.0 (M + H)⁺。

【0 5 4 4】

(工程 E - 化合物 AA6 の合成)

【0 5 4 5】

【化 1 8 7】



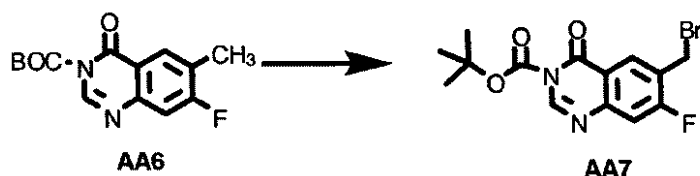
AA5 (工程 4 から得られた) の無水 THF (20 mL) 中の溶液に、室温で、炭酸ジ-tert-ブチル (1.84 g、8.43 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (350 mg、2.86 mmol) およびトリエチルアミン (0.40 mL、2.87 mmol) を添加した。この反応混合物を 18 時間攪拌した。酢酸エチル (100 mL) および水 (100 mL) を添加し、そしてそれらの層を分離した。その水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、粗製生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 AA6 (285 mg、36%) を得た。MS $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$ についての実測値: 179.0 (M + H - 100)⁺。

【0 5 4 6】

(工程 F - 化合物 AA7 の合成)

【 0 5 4 7 】

【 化 1 8 8 】



AA6 (282 mg、1.01 mmol)、NBS (253 mg、1.42 mmol) および AIBN (58 mg、0.353 mmol) の、無水四塩化炭素 (60 mL) 中の混合物を、油浴中で 90 °C まで加熱し、そして 4 時間攪拌した。室温まで冷却して減圧中で濃縮した後に、その残渣を酢酸エチル (100 mL) および水 (100 mL) に溶解した。それらの層を分離した。その有機溶液を水 (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、粗製生成物 AA7 (453 mg、定量的) を得、これをさらに精製せずに使用した。

10

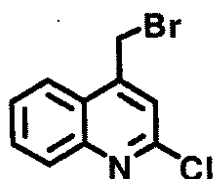
【 0 5 4 8 】

(実施例 5)

(中間体化合物 BB3 の調製)

【 0 5 4 9 】

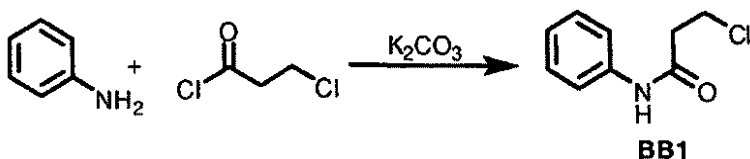
【 化 1 8 9 】

**BB3**

(工程 A - 化合物 BB1 の合成)

【 0 5 5 0 】

【 化 1 9 0 】



20

30

アニリン (65.04 mL、713.8 mmol)、炭酸カリウム (54.4 g、394 mmol) および水 (300 mL) の混合物を、2000 mL のフラスコに添加した。得られた反応物を、室温の水浴を使用して室温に維持し、そして機械攪拌子で攪拌した。3-クロロ-プロピオニルクロリド (75.18 mL、787.6 mmol) を添加漏斗を介して滴下し、そして得られた懸濁物を室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして収集した固体を水 (300 mL)、水性 HCl (1 M、2 × 300 mL)、および水 (300 mL) で順番に洗浄し、次いで乾燥させて、化合物 BB1 を提供し、これを精製せずに使用した (114.5 g、87%)。

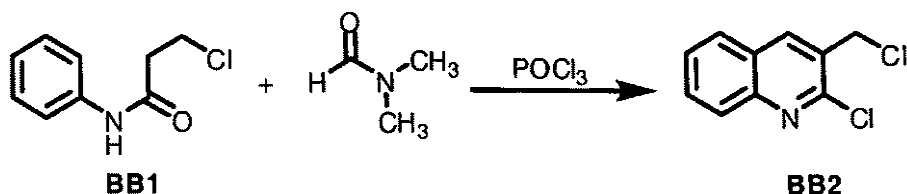
40

【 0 5 5 1 】

(工程 B - 化合物 BB2 の合成)

【 0 5 5 2 】

【化 1 9 1】



N, N - ジメチルホルムアミド (5 3 . 7 m L 、 6 9 4 m m o l) を三口フラスコに入れ、そして 0 まで冷却し、そして塩化ホスホリル (1 7 7 . 7 m L 、 1 9 0 6 m m o l) の滴下により処理した。この反応物をその温度で 1 0 分間攪拌し、そして 3 - クロロ - N - フェニルプロパンアミド B B 1 (5 0 . 0 0 g 、 2 7 2 . 3 m m o l) で処理し、そして室温で 3 0 分間攪拌した。この反応混合物を 8 0 で 3 時間加熱し、そして氷にゆっくりと注いだ。分離した固体を濾過し、そして水 (2 × 1 0 0 0 m L) 、水性飽和重炭酸ナトリウム (5 0 0 m L) で大規模に洗浄し、そして E t O A c (1 L) に溶解した。この溶液を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、減圧中で濃縮し、そして得られた残渣を沸騰ヘキサンから再結晶させて、化合物 B B 2 (2 0 g) を得た。

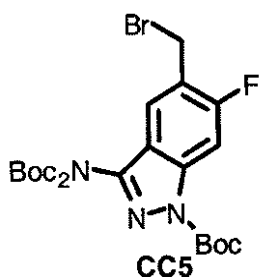
【 0 5 5 3 】

(実施例 6)

(中間体化合物 C C 5 の調製)

【 0 5 5 4 】

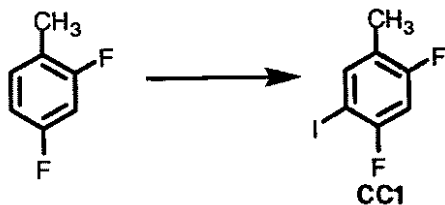
【化 1 9 2】



(工程 A - 化合物 C C 1 の合成)

【 0 5 5 5 】

【化 1 9 3】



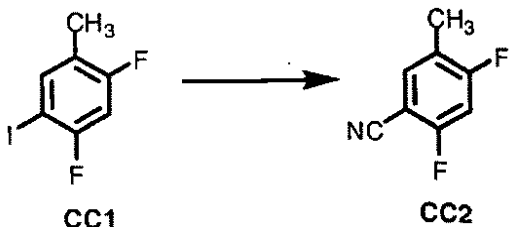
2 , 4 - ジフルオロトルエン (4 . 7 2 g 、 3 6 . 8 m m o l) のトリフルオロ酢酸 (1 2 . 2 9 m L 、 1 5 9 . 5 m m o l) 中の溶液を 0 まで冷却し、次いで、N - ヨードスクシンイミド (9 . 5 9 g 、 4 2 . 6 m m o l) を添加し、そして得られた反応物を室温で約 1 5 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣をヘキサン (1 0 0 m L) に溶解し、水性チオ硫酸ナトリウム (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、次いで乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をバルブ - トゥ - バルブ (b u l b - t o - b u l b) 蒸留を使用して精製して、化合物 C C 1 (7 . 2 g 、 7 7 %) を無色油状物として得た。

【 0 5 5 6 】

(工程 B - 化合物 C C 2 の合成)

【 0 5 5 7 】

【化 1 9 4】



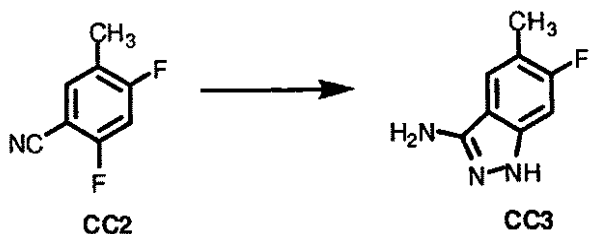
化合物 CC1 (7.11 g、28.0 mmol)、シアン化亜鉛 (1.97 g、16.8 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (3.23 g、2.80 mmol) の DMF (30 mL) 中の溶液を 90 °C まで加熱し、そしてこの温度で 1.5 時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣を水 (400 mL) に溶解し、そしてエーテル (400 mL) で抽出した。その有機抽出物を水性水酸化アンモニウム溶液 (1 N) で洗浄した。その有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、生成物およびトリフェニルホスフィンを含む混合物を得た。この混合物を 45 °C で 1 mm / Hg の昇華を使用してさらに精製して、化合物 CC2 (1.8 g ; 収率 = 42 %) を得た。

【0 5 5 8】

(工程 C - 化合物 CC3 の合成)

【0 5 5 9】

【化 1 9 5】



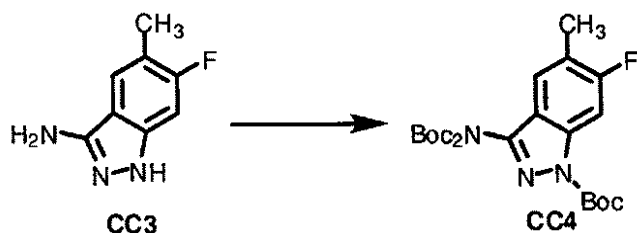
化合物 CC2 (1.400 g、9.154 mmol) およびヒドラジン (0.700 mL、22.3 mmol) の、イソプロピルアルコール (50.0 mL、653.1 mmol) 中の溶液を加熱還流し、そしてこの温度で 24 時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧中で濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、アセトン / ヘキサン 0 → 50 %) を使用して精製して、化合物 CC3 (330 mg、22 %) を得た。

【0 5 6 0】

(工程 D - 化合物 CC4 の合成)

【0 5 6 1】

【化 1 9 6】



化合物 CC3 (330.00 mg、1.998 mmol)、炭酸ジ-tert-ブチル (2.6163 g、11.98 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (48.817 mg、0.39959 mmol) のアセトニトリル (15.00 mL、287.2 mmol) 中の溶液を加熱還流し、そしてこの温度で 2 時間撹拌した。この反応混合物を室

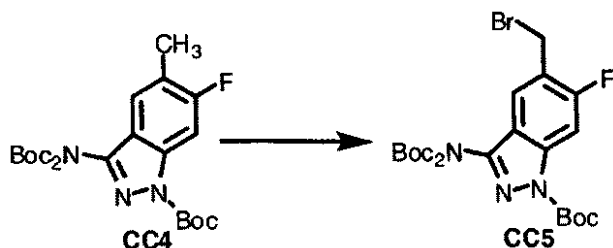
温まで冷却し、減圧中で濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、 EtOAc ／ヘキサン 0～20%）を使用して精製して、化合物 CC4（640.00mg、68%）を無色油状物として得た。

【0562】

（工程 E - 化合物 CC5 の合成）

【0563】

【化197】



10

化合物 CC4（630.00mg、1.3533mmol）、N-ブロモスクシンイミド（337.22mg、1.8947mmol）および過酸化ベンゾイル（65.563mg、0.27067mmol）の、四塩化炭素（20.00mL）中の溶液を加熱還流し、そしてこの温度で3時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧中で濃縮し、そして得られた残渣を EtOAc （300mL）に溶解した。得られた溶液を水性チオ硫酸ナトリウム（100mL）、ブライン（100mL）で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、 EtOAc ／ヘキサン）を使用して精製して、化合物 CC5 を無色油状物として得た。

20

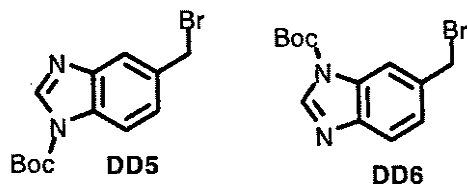
【0564】

（実施例 7）

（中間体化合物 DD5 および DD6 の調製）

【0565】

【化198】

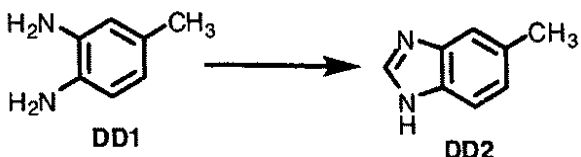


30

（工程 A - 化合物 DD2 の合成）

【0566】

【化199】



40

化合物 DD1（3g、24.5mmol）のオルトギ酸トリメチル（15mL）中の溶液を、2滴の濃 HCl で処理し、そして 80 で 2 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮して、化合物 DD2（3.65g）を得、これをさらに精製せずに使用した。M.S. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2$ についての実測値：133.2（ $\text{M} + \text{H}$ ）⁺。

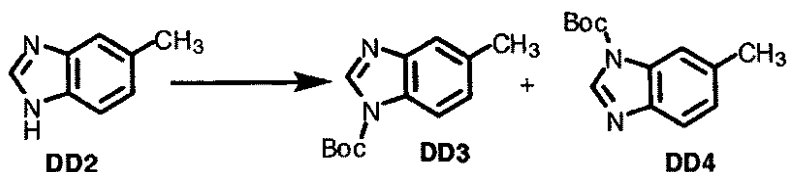
【0567】

（工程 B - 化合物 DD3 および DD4 の合成）

【0568】

50

【化200】



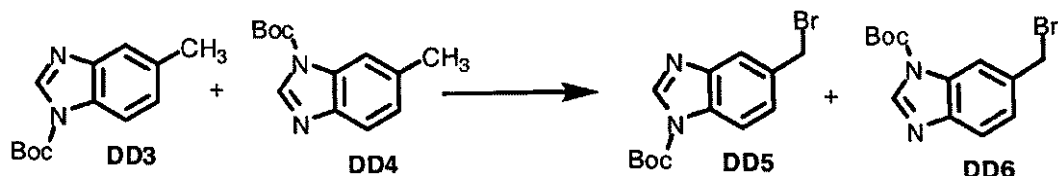
化合物DD2 (24.5 mmol) のCH₃CN (65 mL) 中の溶液に、炭酸ジ-tertブチル (5.89 g、27.0 mmol)、トリエチルアミン (3.76 mL、27.0 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (300 mg、2.45 mmol) を添加し、そして得られた反応物を80℃まで加熱し、そしてこの温度で1.5時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧中で濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン5 ~ 20%) を使用して精製して、異性体化合物DD3およびDD4の混合物 (5.38 g、工程AおよびBにわたる収率94.3%) を得た。

【0569】

(工程C - 化合物DD5およびDD6の合成)

【0570】

【化201】



化合物DD3およびDD4 (2 g、8.61 mmol) の四塩化炭素 (40 mL) 中の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (1.6 g、9.04 mmol) および過酸化ジベンゾイル (41.7 mg、0.1722 mmol) を添加し、そして得られた反応物を90℃まで加熱し、そしてこの温度で12時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、固体を濾別し、そしてその濾液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、化合物DD5およびDD6 (2.58 g) を得、これをさらに精製せずに使用した。M.S. C₁₃H₁₅BrN₂O₂ についての実測値: 334.7 (M + Na)⁺

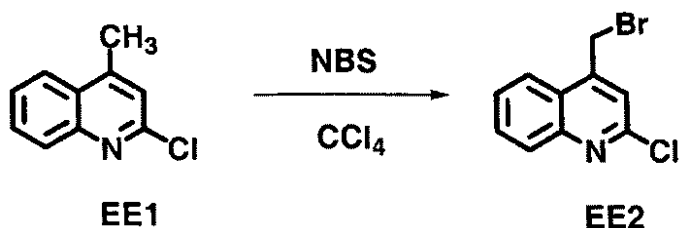
【0571】

(実施例8)

(中間体化合物EE2の調製)

【0572】

【化202】



化合物EE1 (Fluka - Aldrich, 1.5 g、8.44 mmol)、NBS (1.8 g、10.11 mmol) の四塩化炭素 (50 mL) 中の混合物を加熱還流し、次いで過酸化ベンゾイル (0.21 g、0.866 mmol) を添加した。得られた懸濁物を還流しながら19時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、そして濾過した。その濾液を飽和炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、約50%の化合物EE2を含む混合物 (1.7 g) を得、これをさらに精製せずに使用した。

10

20

30

40

50

【 0 5 7 3 】

選択された式 (I) の化合物についての L C M S データを以下の表 1 に提供する。表 1 において、化合物番号は、上記明細書中に記載された化合物の番号付けに対応する。

【 0 5 7 4 】

【表 1】

表 1

選択された式(I)の化合物についての LCMS データ

化合物番号	LCMS [M+1]
1	498.52
2	478.54
3	421.42
4	478.54
5	498.52
6	478.54
7	500.50
8	568.67
9	568.67
10	568.67
11	418.45
12	495.55

10

20

(実施例 9)

化合物 1 についての N M R データ

30

【 0 5 7 5 】

【化 2 0 2 A】

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 2.00-2.07(m,2H), 2.86-2.91(m,2H), 2.91-2.96(m,2H), 3.25(s,3H), 5.69(s,2H), 6.49-6.54(m,1H), 6.61-6.65(m,1H), 7.13-7.19(m,1H), 7.24(s,1H), 7.28-7.34(m,1H), 7.42(s,1H), 7.65-7.70(m,1H), 7.81-7.85(m,1H), 12.69(d,1H)および 12.75(br.s,1H).

(実施例 1 0)

(H C V N S 5 B ポリメラーゼ阻害アッセイ)

D - R N A または D C o H として公知である、インビトロで転写されたヘテロポリマー R N A は、H C V N S 5 B ポリメラーゼの効率的なテンプレートであることが示されている (S . - E . B e h r e n s ら , E M B O J . 1 5 : 1 2 - 2 2 (1 9 9 6) ; W O 9 6 / 3 7 6 1 9) 。 化学的に合成された 7 5 マーバージョン (D C o H 7 5 (その配列は、D - R N A の 3 ' 末端と一致する) および D C o H 7 5 d d C (D C o H 7 5 の 3 ' 末端シチジンがジデオキシシチジンで置き換えられている) と指定される) を、N S 5 B 酵素活性を F e r r a r i ら , 1 2 ^{t h} I n t e r n a t i o n a l S y m p o s i u m o n H C V a n d R e l a t e d V i r u s e s , P - 3 0 6 (2 0 0 5) に記載されるようにアッセイするために使用した。テンプレート R N A の配列は、5 ' - U G U G C C G G U C U U U C U G A A C G G G A U A U A A A C C U G G C C A G C U U C A U C G A A C A A G U U G C C G U

40

50

G U C U A U G A C A U A G A U C - 3' であった。C末端21アミノ酸を短縮した可溶性NS5B酵素形態(NS5BΔCT21、HCV-Con1単離体由来、遺伝子型1b、Genbank登録番号AJ238799)を、Ferrariら, J. Virol. 73:1649-1654(1999)に記載されるように、Escherichia coliから産生し、そしてC末端ポリヒスチジンタグ化融合タンパク質として精製した。代表的なアッセイは、20 mM Hepes (pH 7.3)、10 mM MgCl₂、60 mM NaCl、100 μg/ml BSA、20単位/ml RNasin、7.5 mM DTT、0.1 μM ATP/GTP/UTP、0.026 μM CPT、0.25 mM GAU、0.03 μM RNAテンプレート、20 μCi/ml [³³P]-CTP、2% DMSO、および30 nMまたは150 nMのNS5B酵素を含んだ。反応物を22℃で2時間インキュベートし、次いで150 mM EDTAを添加することにより停止させ、DE81フィルタープレート中で0.5 M二塩基性リン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.0)で洗浄し、そしてシンチレーションカクテルの添加後、Packard TopCountを使用して計数した。ポリヌクレオチド合成を、放射線標識したCTPの組み込みにより監視した。ポリメラーゼ活性に対する式(I)の化合物の影響を、種々の濃度の式(I)の化合物(代表的に、10連続の2倍希釈物)をアッセイ混合物に添加することにより評価した。出発濃度は、200 μM~1 μMの範囲であった。インヒビターについてのIC₅₀値(ポリメラーゼ活性の50%阻害を提供する化合物の濃度として定義される)を、cpmデータをヒルの式 $Y = 100 / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) \times \text{ヒル計数}))})$ に当てはめることにより決定した。ここでXは、化合物濃度の対数であり、そしてYは、阻害の%である。Ferrariら, 12th International Symposium on HCV and Related Viruses, P-306(2005)は、このアッセイ手順を詳細に記載する。記載されるようなアッセイは、例示であり、本発明の範囲を限定することを意図されないことに留意すべきである。当業者は、本発明において記載される化合物および組成物の効力について同じ結果を生じる類似のアッセイを開発するために、改変(RNAテンプレート、プライマー、ヌクレオチド、NS5Bポリメラーゼ形態、緩衝液組成が挙げられるが、これらに限定されない)がなされ得ることを理解し得る。

【0576】

選択された式(I)の化合物についてのNS5Bポリメラーゼ阻害データが、以下の表2に提供される。表2において、化合物番号は、上記明細書に記載された化合物の番号付けに対応する。データは、以下のように指定される：「A」は、25ナノモル濃度(nM)未満のIC₅₀を表し、「B」は、25 nM~100 nMの間のIC₅₀を表し、そして「C」は、100 nMより高いIC₅₀を表す。

【0577】

【表 2】

表 2

選択された式(I)の化合物についての NS5B ポリメラーゼ阻害アッセイデータ

化合物番号	IC ₅₀ (nM)
1	A
2	A
3	A
4	B
5	B
6	B
7	B
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C

(実施例 11)

(細胞ベースの HCV レプリコンアッセイ)

式 (I) の化合物の細胞ベースの抗 HCV 活性を測定するために、レプリコン細胞を、5000 細胞/ウェルで、コラーゲン I でコーティングした 96 ウェル Nunclon プレートに、式 (I) の化合物の存在下で播種した。種々の濃度の式 (I) の化合物 (代表的に、10 連続の 2 倍希釈物) をアッセイ混合物に添加し、その開始濃度は、250 μ M ~ 1 μ M の範囲であった。DMSO の最終濃度は、0.5 % であり、アッセイ培地中のウシ胎児血清は、5 % であった。細胞を、1 $\times$ 細胞溶解緩衝液 (Ambion カタログ番号 8721) の添加により、3 日目に採取した。レプリコン RNA レベルを、リアルタイム PCR (Taqman アッセイ) を使用して測定した。アンプリコンは、5B に位置した。PCR プライマーは、5B.2F, ATGGACAGGCGCCCTGA; 5B.2R, TTGATGGGCAGCTTGGTTTC であった。プローブ配列は、FAM 標識された CACGCCATGCGCTGCGG であった。GAPDH RNA を、内因性コントロールとして使用し、そして NS5B と同じ反応 (多重 PCR) で、製造業者 (PE Applied Biosystem) により推奨されるプライマーおよび VIC 標識されたプローブを使用して増幅した。リアルタイム RT-PCR 反応を、ABI PRISM 7900 HT Sequence Detection System で、以下のプログラムを使用して実行した: 48 で 30 分間、95 で 10 分間、95 で 15 秒間および 60 で 1 分間を 40 サイクル。 Δ CT 値 ($CT_{5B} - CT_{GAPDH}$) を、試験化合物の濃度に対してプロットし、そして XLFit4 (MDL) を使用して、正弦波用量応答モデルに当てはめた。EC₅₀ を、投影したベースラインを超える Δ CT = 1 を達成するために必要なインヒビターの濃度として定義した。EC₉₀ を、ベースラインを超える Δ CT = 3.2 を達成するために必要な濃度として定義した。あるいは、レプリコン RNA の絶対量を定量するために、レプリコン RNA の連続希釈した T7 転写産物を Taqman アッセイに含めることによって、標準曲線を確立した。全ての Taqman 試薬は、PE Applied Biosystems 製であった。このようなアッセイ産物は、例

10

20

30

40

50

えば、Malcolmら, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50:1013-1020(2006)に詳細に記載された。

【0578】

選択された式(I)の化合物についてのHCVレプリコンアッセイデータを、以下の表3に提供する。表3において、化合物番号は、上記明細書に記載された化合物の番号付けに対応する。データは、以下のように指定される：「A」は、1.0マイクロモル濃度(μM)未満の EC_{50} を表し、「B」は、1.0 μM ～5.0 μM の間の EC_{50} を表し、そして「C」は、5.0 μM より高い EC_{50} を表す。

【0579】

【表3】

10

表 3

選択された式(I)の化合物についてのHCVレプリコンアッセイデータ

化合物番号	EC_{50} (μM)
1	A
2	B
3	B
4	B
5	B
6	B
7	C
8	C
9	C
12	C

20

30

(式(I)の化合物の使用)

式(I)の化合物は、患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を処置または予防するための、ヒトおよび家畜における医薬において有用である。本発明によれば、式(I)の化合物は、ウイルス感染またはウイルス関連障害の処置または予防を必要とする患者に投与され得る。

【0580】

従って、1つの実施形態において、本発明は、患者におけるウイルス感染を処置するための方法を提供し、この方法は、この患者に、有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグを投与する工程を包含する。別の実施形態において、本発明は、患者におけるウイルス関連障害を処置するための方法を提供し、この方法は、この患者に、有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグを投与する工程を包含する。

40

【0581】

(ウイルス感染の処置または予防)

式(I)の化合物は、ウイルス感染を処置または予防するために使用され得る。1つの実施形態において、式(I)の化合物は、ウイルス複製のインヒビターであり得る。特定の実施形態において、式(I)の化合物は、HCV複製のインヒビターであり得る。従って、式(I)の化合物は、ウイルスの活性(例えば、HCVポリメラーゼ)に関連するウ

50

イルス疾患および障害を処置するために有用である。

【0582】

本発明の方法を使用して処置または予防され得るウイルス感染の例としては、A型肝炎感染、B型肝炎感染およびC型肝炎感染が挙げられるが、これらに限定されない。

【0583】

1つの実施形態において、ウイルス感染は、C型肝炎感染である。

【0584】

1つの実施形態において、C型肝炎感染は、急性C型肝炎である。別の実施形態において、C型肝炎感染は、慢性C型肝炎である。

【0585】

本発明の組成物および組み合わせは、任意のHCV遺伝子型に関連する感染に悩まされる患者を処置するために有用であり得る。HCVの型および亜型は、Hollandら、Pathology, 30(2):192-195(1998)に記載されるように、それらの抗原性、ウイルス血症のレベル、生じる疾患の重篤度が異なる。Simmondsら、J Gen Virol, 74(Pt11):2391-2399(1993)に記載される命名法が広く使用されており、そして単離体を6つの主要な遺伝子型1~6(2つ以上の関連する亜型(例えば、1a、1bを含む)に分類する。さらなる遺伝子型7~10および11が提唱されているが、この分類に基づく系統発生的基礎には疑問があり、従って、7型、8型、9型および11型の単離体は、6型と再分類されており、そして10型の単離体は、3型と再分類されている(Lambellierら、J Gen B 20
iol, 78(Pt1):45-51(1997)を参照のこと)。主要な遺伝子型は、NS-5領域で配列決定される場合に、55%~72%(平均64.5%)の配列類似性を有すると定義されており、そして型内の亜型は、75%~86%の類似性(平均80%)を有すると定義されている(Simmondsら、J Gen Virol, 75(Pt5):1053-1061(1994)を参照のこと)。

【0586】

(ウイルス関連障害の処置または予防)

式(I)の化合物は、ウイルス関連障害を処置または予防するために使用され得る。従って、式(I)の化合物は、ウイルスの活性に関連する障害(例えば、肝臓の炎症または肝硬変症)を処置するために有用である。ウイルス関連障害としては、RNA依存性ポリ 30
メラーゼ関連障害、およびHCV感染に関連する障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0587】

(RNA依存性ポリメラーゼ関連障害の処置または予防)

式(I)の化合物は、RNA依存性ポリメラーゼ(RdRp)関連障害を患者において処置または予防するために有用である。このような障害としては、感染性ウイルスがRdRp酵素を含むウイルス感染が挙げられる。

【0588】

従って、1つの実施形態において、本発明は、患者においてRNA依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するための方法を提供し、この方法は、この患者に、有効量の少なくとも 40
1つの式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグを投与する工程を包含する。

【0589】

(HCV感染に関連する障害の処置または予防)

式(I)の化合物はまた、HCV感染に関連する障害を処置または予防するために有用であり得る。このような障害の例としては、肝硬変症、門脈圧亢進症、腹水、骨の疼痛、静脈瘤、黄疸、肝性脳障害、甲状腺炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、クリオグロブリン血症、糸球体腎炎、乾燥症候群、血小板減少症、扁平苔癬および真性糖尿病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0590】

10

20

30

40

50

従って、1つの実施形態において、本発明は、H C V 関連障害を患者において処置するための方法を提供し、この方法は、この患者に、治療有効量の少なくとも1つの式 (I) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグを投与する工程を包含する。

【 0 5 9 1 】

(併用療法)

別の実施形態において、ウイルス感染を処置または予防するための本発明の方法は、式 (I) の化合物ではない1種以上のさらなる治療剤を投与する工程をさらに包含し得る。

【 0 5 9 2 】

1つの実施形態において、このさらなる治療剤は、抗ウイルス剤である。

10

【 0 5 9 3 】

別の実施形態において、このさらなる治療剤は、免疫調製剤 (例えば、免疫抑制剤) である。

【 0 5 9 4 】

従って、1つの実施形態において、本発明は、患者においてウイルス感染を処置するための方法を提供し、この方法は、この患者に、(i) 少なくとも1つの式 (I) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグ、および (i i) 式 (I) の化合物ではない少なくとも1つの他の抗ウイルス剤を投与する工程を包含し、投与される量は、一緒になって、ウイルス感染を処置または予防するために有効である。

20

【 0 5 9 5 】

本発明の併用両方を患者に投与する場合、この組み合わせにおける治療剤、またはこの治療剤を含有する薬学的組成物は、任意の順序で (例えば、連続的に、一致して、一緒に、同時になど) 投与され得る。このような併用両方における種々の活性剤の量は、異なる量 (異なる投薬量) であっても、同じ量 (同じ投薬量) であってもよい。従って、非限定的な例示の目的で、式 (I) の化合物およびさらなる治療剤は、1つの投薬単位 (例えば、カプセル、錠剤など) に、一定量 (投薬量) で存在し得る。一定量の2つの異なる活性化合物を含有するこのような1つの投薬単位の市販の例は、V Y T O R I N (登録商標) (Merck Schering - Plough Pharmaceuticals , Kenilworth , New Jersey から入手可能) である。

30

【 0 5 9 6 】

1つの実施形態において、少なくとも1つの式 (I) の化合物は、さらなる活性剤がこれらの予防効果または治療効果を付与している時間の間に投与されるか、あるいはその逆もまたあてはまる。

【 0 5 9 7 】

別の実施形態において、少なくとも1つの式 (I) の化合物およびさらなる抗ウイルス剤は、このような薬剤がウイルス感染を処置するために単一治療として使用される場合に通常使用される用量で投与される。

【 0 5 9 8 】

別の実施形態において、少なくとも1つの式 (I) の化合物およびさらなる抗ウイルス剤は、このような薬剤がウイルス感染を処置するために単一治療として使用される場合に通常使用される用量より低い用量で投与される。

40

【 0 5 9 9 】

なお別の実施形態において、少なくとも1つの式 (I) の化合物およびさらなる抗ウイルス剤は、相乗的に作用し、そしてこのような薬剤がウイルス感染を処置するために単一治療として使用される場合に通常使用される用量より低い用量で投与される。

【 0 6 0 0 】

1つの実施形態において、少なくとも1つの式 (I) の化合物およびさらなる抗ウイルス剤は、同じ組成物中に存在する。1つの実施形態において、この組成物は、経口投与のために適切である。別の実施形態において、この組成物は、静脈内投与のために適切であ

50

る。

【0601】

本発明の併用療法を使用して処置または予防され得るウイルス感染およびウイルス関連障害としては、上に列挙されたものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0602】

1つの実施形態において、ウイルス感染は、HCV感染である。

【0603】

少なくとも1つの式(I)の化合物およびさらなる抗ウイルス剤は、相加的または相乗的に作用し得る。相乗的な組み合わせは、より低い投薬量の1つ以上の薬剤の使用、および/または併用療法の1つ以上の薬剤のより低い頻度での投与を可能にし得る。1つ以上の薬剤の、より低い用量またはより低い頻度での投与は、その治療の効力を低下させることなく、その治療の毒性を低下させ得る。

10

【0604】

1つの実施形態において、少なくとも1つの式(I)の化合物およびさらなる抗ウイルス剤の投与は、これらの薬剤に対するウイルス感染の抵抗性を阻害し得る。

【0605】

本発明の組成物および方法において有用な、他の治療剤の非限定的な例としては、HCVポリメラーゼインヒビター、インターフェロン、ウイルス複製インヒビター、アンチセンス剤、治療ワクチン、ウイルスプロテアーゼインヒビター、ビリオン産生インヒビター、抗体治療(モノクローナルまたはポリクローナル)、およびRNA依存性ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤が挙げられる。

20

【0606】

1つの実施形態において、他の抗ウイルス剤は、ウイルスプロテアーゼインヒビターである。

【0607】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は、HCVプロテアーゼインヒビターである。

【0608】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は、インターフェロンである。

【0609】

なお別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は、ウイルス複製インヒビターである。

30

【0610】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は、アンチセンス剤である。

【0611】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は、治療ワクチンである。

【0612】

さらなる実施形態において、他の抗ウイルス剤は、ビリオン産生インヒビターである。

【0613】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は、抗体治療である。

【0614】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は、プロテアーゼインヒビターおよびポリメラーゼインヒビターを含む。

40

【0615】

なお別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は、プロテアーゼインヒビターおよび免疫抑制剤を含む。

【0616】

なお別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は、ポリメラーゼインヒビターおよび免疫抑制剤を含む。

【0617】

さらなる実施形態において、他の抗ウイルス剤は、プロテアーゼインヒビター、ポリメ

50

ラーゼインヒビターおよび免疫抑制剤を含む。

【0618】

別の実施形態において、他の薬剤は、リバビリンである。

【0619】

本発明の方法および組成物において有用なHCVポリメラーゼインヒビターとしては、VP-19744 (Wyeth/ViroPharma)、HCV-796 (Wyeth/ViroPharma)、NM-283 (Idenix/Novartis)、R-1626 (Roche)、MK-0608 (Merck)、A848837 (Abbott)、GSK-71185 (Glaxo SmithKline)、XTL-2125 (XTL Biopharmaceuticals)、ならびにNiら, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 7(4): 446 (2004); Tanら, Nature Reviews, 1: 867 (2002); および Bearulieuら, Current Opinion in Inversigational Drugs, 5: 838 (2004) に開示されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0620】

本発明の方法および組成物において有用なインターフェロンとしては、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン α con-1およびPEG-インターフェロン α 結合体が挙げられるが、これらに限定されない。「PEG-インターフェロン α 結合体」とは、PEG分子に共有結合したインターフェロン α 分子である。例示的なPEG-インターフェロン α 結合体としては、インターフェロン α -2a (RoferonTM、Hoffman-La-Roche, Nutley, New Jersey) (PEG化インターフェロン α -2aの形態であり、例えば、PegasysTMの商品名で販売されている)、インターフェロン α -2b (IntronTM、Schering-Plough Corporation製) (PEG化インターフェロン α -2bの形態であり、例えば、商品名PEG-IntronTMで販売されている)、インターフェロン α -2c (Berofor AlphaTM、Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)、インターフェロン α 融合ポリペプチド、または天然に存在するインターフェロン α のコンセンサス配列の決定により定義されるコンセンサスインターフェロン (InfergenTM、Amgen, Thousand Oaks, California) が挙げられる。

20

30

【0621】

本発明の方法および組成物において有用な抗体治療剤としては、IL-10に特異的な抗体 (例えば、米国特許出願公開第US2005/0101770に開示されるもの、ヒト化12G8、ヒトIL-10に対するヒト化モノクローナル抗体、ヒト化12G8の軽鎖をコードする核酸を含むプラスミド、およびヒト化12G8の重鎖をコードする核酸を含むプラスミド (それぞれ、American Type Culture Collection (ATCC) に登録番号PTA-5923およびPTA-5922として登録されている) など) が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の方法および組成物において有用なウイルスプロテアーゼインヒビターとしては、NS3セリンプロテアーゼインヒビター (米国特許第7,012,066号、同第6,914,122号、同第6,911,428号、同第6,846,802号、同第6,838,475号、同第6,800,434号、同第5,017,380号、同第4,933,443号、同第4,812,561号、同第4,634,697号; ならびに米国特許出願公開第2002016962号、同第20050176648号および同第20050249702号に開示されるものが挙げられるが、これらに限定されない)、HCVプロテアーゼインヒビター (例えば、SCH503034 (Schering-Plough)、VX-950 (Vertex)、GS-9132 (Gilead/Achillion)、ITMN-191 (InterMune/Roche))、アンブレナビル (amprenavir)、アタザナビル、フォセムプレナビル (fosamprenavir)、インジナビル、ロピ

40

50

ナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル (tipranavir) および TMC 114 が挙げられるが、これらに限定されない。

【0622】

本発明の方法および組成物において有用なウイルス複製インヒビターとしては、NS3ヘリカーゼインヒビター、NS5Aインヒビター、リバビリン、ビラミジン (viramidine)、A-831 (Arrow Therapeutics) ; アンチセンス剤または治療ワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0623】

1つの実施形態において、本発明の方法および組成物において有用なウイルス複製インヒビターとしては、NS3ヘリカーゼインヒビターまたはNS5Aインヒビターが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0624】

本は積み得の方法において有用なプロテアーゼインヒビターの例としては、HCVプロテアーゼインヒビターおよびNS-3セリンプロテアーゼインヒビターが挙げられるが、これらに限定されない。

【0625】

本発明の方法において有用なHCVプロテアーゼインヒビターの例としては、Landroら, Biochemistry, 36(31): 9340-9348 (1997); Ingallinellaら, Biochemistry, 37(25): 8906-8914 (1998); Llinas-Brunetら, Bioorg Med Chem Lett, 8(13): 1713-1718 (1998); Martinら, Biochemistry, 37(33): 11459-11468 (1998); Dimasiら, J Virol, 71(10): 7461-7469 (1997); Martinら, Protein Eng, 10(5): 607-614 (1997); Elzoukら, J Hepat, 27(1): 42-48 (1997); BioWorld Today, 9(217): 4 (1998年11月10日); ならびに国際公開第98/14181号、同第98/17679号、同第98/17679号、同第98/22496号、および同第99/07734号に開示されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0626】

本発明の方法において有用なプロテアーゼインヒビターのさらなる例としては、が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0627】

本発明の方法において有用な他の治療剤のさらなる例としては、LevovirinTM (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California)、VP50406TM (Viropharma, Incorporated, Extion, Pennsylvania)、ISIS 14803TM (ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California)、HeptazymeTM (Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado)、VX-950TM (Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts)、ThymosinTM (SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California)、MaxamineTM (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California)、NKB-122 (JenKen Bioscience Inc., North Carolina)、ミコフェノール酸モフェチル (Hoffman-La Roche, Nutley, New Jersey) が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0628】

ウイルス感染の処置または予防のための本発明の併用療法において使用される、他の薬剤の用量および投薬計画は、パッケージインサートにおいて推奨される用量および投薬計

50

画；患者の年齢、性別および一般的健康状態；ならびにウイルス感染または関連する疾患もしくは障害の型および重篤度を考慮して、看護する臨床医により決定され得る。組み合わせて投与される場合、式（I）の化合物および上に列挙された疾患または状態を処置するための他の薬剤は、同時に（すなわち、同じ組成物中とか、または別々の組成物中で一方の直後に他方が）投与されても、連続的に投与されてもよい。これは、組み合わせの成分が異なる投薬計画で与えられる場合（例えば、一方の成分が1日1回投与され、そして他方の成分が6時間ごとに投与される）、または好ましい薬学的組成物が異なる場合（例えば、一方が錠剤であり一方がカプセル剤である）に、特に有用である。従って、別々の投薬形態を含むキットが有利である。

【0629】

10

一般に、少なくとも1つの式（I）の化合物およびさらなる抗ウイルス剤の合計の毎日の投薬量は、併用療法において投与される場合、1日あたり約0.1mg～約2000mgの範囲であり得るが、治療の標的、患者および投与経路に依存して、変動が必然的に起こる。1つの実施形態において、投薬量は、約10mg/日～約500mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。別の実施形態において、投薬量は、約1mg/日～約200mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。なお別の実施形態において、投薬量は、約1mg/日～約100mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。なお別の実施形態において、投薬量は、約1mg/日～約50mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。さらなる実施形態において、投薬量は、約1mg/日～約20mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。別の実施形態において、投薬量は、約500mg/日～約1500mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。なお別の実施形態において、投薬量は、約500mg/日～約1000mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。なお別の実施形態において、投薬量は、約100mg/日～約500mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。

20

【0630】

1つの実施形態において、他の治療剤がINTRON-Aインターフェロンα2b（Schering-Plough Corp. から市販されている）である場合、この薬剤は、初回の処置については、皮下注射によって、3MIU（12mcg）/0.5mL/TIWで、24週間～48週間投与される。

30

【0631】

別の実施形態において、他の治療剤がPEG-INTRON-A PEG化インターフェロンα2b（Schering-Plough Corp. から市販されている）である場合、この薬剤は、皮下注射によって、1.5mcg/kg/週で、40mcg/週～150mcg/週の範囲内で、少なくとも24週間投与される。

【0632】

別の実施形態において、他の治療剤がROFERON-Aインターフェロンα2a（Hoffmann-La Roche から市販されている）である場合、この薬剤は、皮下注射または筋肉内注射によって、3MIU（11.1mcg/mL）/TIWで、少なくとも48週間～52週間、あるいは6MIU/TIWで12週間の後に3MIU/TIWで36週間投与される。

40

【0633】

なお別の実施形態において、他の治療剤がPEGASUS PEG化インターフェロンα2a（Hoffmann-La Roche から市販されている）である場合、この薬剤は、皮下注射によって、180mcg/1mLまたは180mcg/0.5mLで、1週間に1回、少なくとも24週間投与される。

【0634】

なお別の実施形態において、他の治療剤がINFERGENインターフェロンαcon-1（Amgen から市販されている）である場合、この薬剤は、皮下注射によって、初

50

回の処置については $9 \text{ mg} / \text{T I Q}$ で 24 週間、そして非応答性処置または再発処置については $15 \text{ mg} / \text{T I W}$ で 24 週間投与される。

【0635】

さらなる実施形態において、他の治療剤がリバビリン (Schering-Plough から REBETOL リバビリンとして、または Hoffmann-La Roche から COPEGUS リバビリンとして、市販されている) である場合、この薬剤は、約 $600 \text{ mg} / \text{日}$ ~ 約 $1400 \text{ mg} / \text{日}$ で少なくとも 24 週間投与される。

【0636】

(組成物および投与)

活性に起因して、式 (I) の化合物は、家畜およびヒトの医薬において有用である。上記のように、式 (I) の化合物は、ウイルス感染またはウイルス関連障害を、必要のある患者において処置または予防するために有用である。

【0637】

患者に投与される場合、ID は、薬学的に受容可能なキャリアまたはビヒクルを含有する組成物の成分として投与され得る。本発明は、有効量の少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物を提供する。本発明の薬学的組成物および方法において、活性成分は、代表的に、意図される投与形態 (すなわち、経口錠剤、カプセル剤 (固体充填、半固体充填または液体充填のいずれか)、構成のための粉末、経口ゲル、エリキシル、分散可能な顆粒、シロップ、坐剤など) に関して適切に選択された、従来の製薬実務と一致する、適切なキャリア材料との混合物として投与される。例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与のためには、活性薬物成分は、任意の薬学的に受容可能な、経口用の非毒性の不活性キャリア (例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、滑石、マンニトール、エチルアルコール (液体形態) など) と組み合わせられ得る。固体形態の調製物としては、散剤、錠剤、分散可能な顆粒、カプセル剤、カシエ剤および坐剤が挙げられる。散剤および錠剤は、約 5% ~ 約 95% の本発明の組成物からなり得る。錠剤、散剤、カシエ剤およびカプセルは、経口投与のために適切な固体投薬形態として使用され得る。

【0638】

さらに、所望または必要である場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤もまた、混合物中に組み込まれ得る。適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、トウモロコシ甘味料、天然ゴムおよび合成ゴム (例えば、アカシアゴム)、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよび蠟が挙げられる。滑沢剤のうちでもとりわけ、これらの投薬形態における使用について、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが言及され得る。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、ガーゴムなどが挙げられる。甘味料および矯味矯臭剤および防腐剤もまた、適切である場合、含まれ得る。

【0639】

液体形態の調製物としては、液剤、懸濁剤およびエマルジョンが挙げられ、そして非経口注射用の水または水 - ポリエチレングリコール溶液を含み得る。

【0640】

液体形態の調製物としてはまた、鼻腔内投与のための溶液が挙げられ得る。

【0641】

吸入のために適切なエアロゾル調製物としては、溶液および粉末形態の固体が挙げられ得、これらは、薬学的に受容可能なキャリア (例えば、不活性圧縮ガス) と組み合わせられ得る。

【0642】

使用の直前に、経口投与または非経口投与のいずれかのための液体形態の調製物に変換されることが意図される、固体形態の調製物もまた意図される。このような液体形態としては、液剤、懸濁剤およびエマルジョンが挙げられる。

【0643】

坐材の調整のために、低融点蠟（例えば、脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物）がまず融解され、そして活性成分が、攪拌などによって、この中に均質に分散される。次いで、融解した均質混合物が、好都合なサイズの鋳型に注がれ、冷却され、これにより固化する。

【0644】

本発明の式（Ⅰ）の化合物はまた、経皮送達可能であり得る。経皮組成物は、クリーム、、ローション、エアロゾル、および／またはエマルジョンの形態を取り得、そしてこの目的の分野において従来のように、マトリックスまたはレザパ型の経皮パッチに含まれ得る。

10

【0645】

さらに、本発明の組成物は、徐放形態に調合されて、成分または活性成分のうちのいずれか1つ以上の速度を制御された放出を提供し、治療効果（すなわち、抗炎症活性など）を最適にし得る。徐放のために適切な投薬形態としては、活性成分を含浸され、そして錠剤の形態に形成された、種々の崩壊速度または制御された放出のポリマーマトリックスの層を含む、層状錠剤、またはこのような含浸もしくはカプセル化された多孔性ポリマーマトリックスを含むカプセルが挙げられる。

【0646】

1つの実施形態において、1つ以上の式（Ⅰ）の化合物は、経口投与される。

【0647】

別の実施形態において、1つ以上の式（Ⅰ）の化合物は、静脈内投与される。

20

【0648】

別の実施形態において、1つ以上の式（Ⅰ）の化合物は、局所投与される。

【0649】

なお別の実施形態において、1つ以上の式（Ⅰ）の化合物は、舌下投与される。

【0650】

1つの実施形態において、少なくとも1つの式（Ⅰ）の化合物を含有する薬学的調製物は、単位投薬形態である。このような形態において、この調製物は、適切な量の活性成分（例えば、所望の目的を達成するために有効な量）を含む単位用量に部分分割される。

【0651】

組成物は、それぞれ、従来の混合方法、顆粒化方法またはコーティング方法に従って調製され得、そして本発明の組成物は、1つの実施形態において、重量または体積で、約0.1%～約99%の式（Ⅰ）の化合物を含有し得る。種々の実施形態において、本発明の組成物は、1つの実施形態において、重量または体積で、約1%～約70%、または約5%～約60%の式（Ⅰ）の化合物を含有し得る。

30

【0652】

単位用量の調製物中の式（Ⅰ）の化合物の量は、約0.1mg～約2000mgに変化または調節され得る。種々の実施形態において、この量は、約1mg～約2000mg、約100mg～約200mg、約500mg～約2000mg、約100mg～約1000mg、および約1mg～約500mgである。

40

【0653】

好都合なために、毎日の増投薬量は、所望であれば、分割されてその日の間に少しずつ投与され得る。1つの実施形態において、毎日の投薬量は、1回で投与される。別の実施形態において、毎日の総投薬量は、24時間にわたって2分割された用量で投与される。別の実施形態において、毎日の総投薬量は、24時間にわたって3分割された用量で投与される。なお別の実施形態において、毎日の総投薬量は、24時間にわたって4分割された用量で投与される。

【0654】

式（Ⅰ）の化合物の投与の量および頻度は、患者の年齢、状態および大きさ、ならびに処置される症状の重篤度などの要因を考慮して、看護する臨床医の判断に従って調節され

50

る。一般に、式(Ⅰ)の化合物の毎日の総投薬量は、1日あたり約0.1mg～約2000mgの範囲であるが、治療の標的、患者および投与経路に依存して、変化が必然的に起こる。1つの実施形態において、投薬量は、約1mg/日～約200mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。別の実施形態において、投薬量は、約10mg/日～約2000mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。別の実施形態において、投薬量は、約100mg/日～約2000mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。なお別の実施形態において、投薬量は、約500mg/日～約2000mg/日であり、単回用量または2分割～4分割された用量で投与される。

【0655】

10

本発明の組成物は、本明細書中で上に列挙されたものから選択される、1種以上のさらなる治療剤をさらに含有し得る。従って、1つの実施形態において、本発明は、(i)少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグ；(ii)式(Ⅰ)の化合物とは異なる、1種以上のさらなる治療剤；および(iii)薬学的に受容可能なキャリアを含有する組成物を提供し、この組成物の量は、一緒になって、ウイルス感染またはウイルス関連障害を処置するために有用である。

【0656】

(キット)

1つの局面において、本発明は、治療有効量の少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物、またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグ、および薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクルまたは希釈剤を含む、キットを提供する。

20

【0657】

別の局面において、本発明は、ある量の少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物、またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグ、およびある量の少なくとも1種のさらなる治療剤を含有するキットを提供し、これらの2つ以上の成分の量は、所望の治療効果を生じる。

【0658】

本発明は、実施例に開示された特定の実施形態により限定されるべきではない。これらの実施例は、本発明の数個の局面の例示として意図される。機能的に等価である任意の実施形態は、本発明の範囲内である。実際に、本明細書中に図示および記載されるものに加えて、本発明の種々の改変が当業者に明らかになり、そして添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

30

【0659】

多数の参考文献が本明細書中に援用された。これらの開示の全体は、本明細書中に参考として援用される。

【配列表】

0005055377000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 491/048
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 2 5
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 K 37/66 G
	A 6 1 K 45/00
	A 6 1 P 31/12
	A 6 1 P 31/14

- (72)発明者 ヴェンカトラマン, スリカンス
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 9 5, ウッドブリッジ, ロアノーク ストリート
3 5
- (72)発明者 ノロージュ, エフ. ジョージ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 9, ウォーレン, ソフトウッド ウェイ 1 1
- (72)発明者 チェン, ケビン エックス.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 0, エジソン, グロリア アベニュー 9
- (72)発明者 シー, ネン-ヤン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 0, レキシントン, タイラー ロード 2
- (72)発明者 ローゼンブルーム, ステュワート ビー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 2, ウェスト オレンジ, スティーブン テラ
ス 1 6
- (72)発明者 コズロウスキ, ジョセフ エー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0, プリンストン, ステュワート ロード 1
0 6 6

審査官 中西 聡

- (56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 2 9 8 5 5 (J P , A)
特開平 0 4 - 2 1 1 6 5 1 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 0 / 0 4 4 7 4 3 (W O , A 1)
Sechi, Mario et al., Design and Synthesis of Novel Indole β -Diketo Acid Derivatives as
shIV-1 Integrase Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2 0 0 4 年, Vol.47, No.21
, p.5298-5310
Bunker, Amy M. et al., 1,3-Diaryl-2-carboxyindoles as potent non-peptide endothelin an
tagonists., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1 9 9 6 年, vol.6, No.9, p.1061-
1066

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 401/00-421/14, 471/00-471/22,
487/00-491/22, 513/00-521/00
A61K 31/33-31/80, 38/21, 45/00-45/08
A61P 1/00-43/00
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)