

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-534669

(P2010-534669A)

(43) 公表日 平成22年11月11日 (2010.11.11)

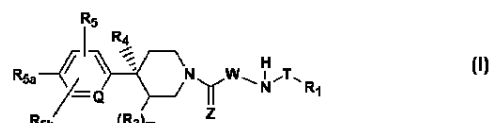
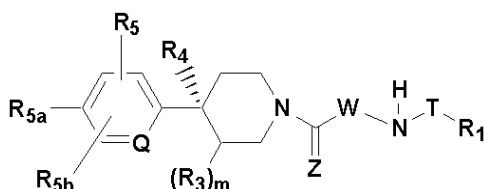
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 211/46 (2006.01)	C O 7 D 211/46	4 C O 5 4
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 405/06 (2006.01)	C O 7 D 405/06	4 C O 8 6
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-518340 (P2010-518340)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成20年7月23日 (2008. 7. 23)		ブリistolーマイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成22年3月10日 (2010. 3. 10)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/070801		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02009/015164		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成21年1月29日 (2009. 1. 29)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 1 5
(31) 優先権主張番号	60/951, 479		4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成19年7月24日 (2007. 7. 24)		3 4 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	61/081, 521		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成20年7月17日 (2008. 7. 17)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ケモカイン受容体活性のモジュレーターとしての非環式誘導体

(57) 【要約】

本出願は式 (I) :



(I)

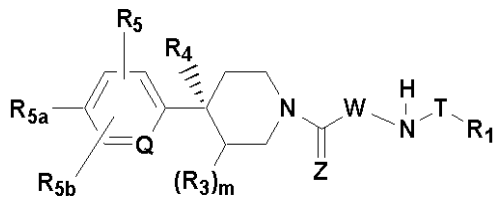
[式中、m、Q、T、W、Z、R₁、R₃、R₄、R₅、R_{5a} および R_{5b} は本明細書に定義するとおりである] またはその立体異性体もしくはプロドラッグもしくは医薬的に許容される塩による、MIP-1 のモジュレーターを開示する。また、炎症性疾患 (例えば、喘息) およびアレルギー性疾患、並びに自己免疫病 (例えば、関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化症) を、式 (I) のモジュレーターを用いて治療する方法および予防する方法を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中、

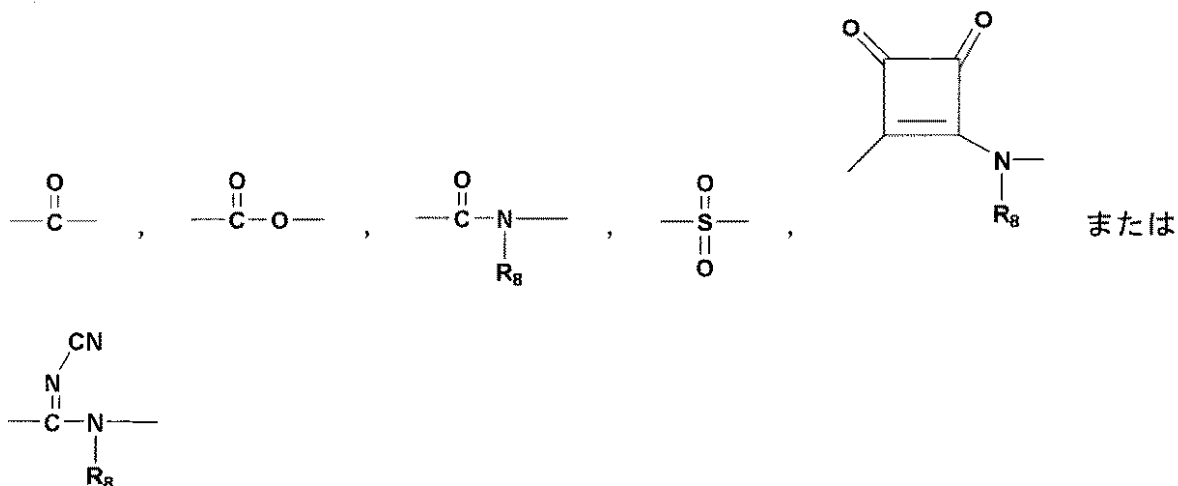
Q は、CH または N であり ;

Z は、O または S であり ;

W は、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり ;

T は、結合、

【化 2】



20

30

であり ;

R_1 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべては 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく ;

R_{1a} は、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O}_2)\text{R}_6$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルは、0 ~ 3 個の R_1

40

50

R_{1b} で適宜置換されていてもよい；または、同じ炭素原子に結合したいずれか 2 つの R_{1a} は、3 ~ 6 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子は、以下のうちの 1 つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{1b} は、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=NR_{14})NR_9R_9$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 は、各々独立して、OH もしくはアルキルであるか；または、2 つの R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員環を形成していてもよく；

R_{3a} は、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)OR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rC(=O)NR_6R_6$ または $-NHS(=O)_2R_6$ であり、その中でアルキルは、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} は、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6R_6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_6$ 、 $-NHC(=O)NR_6R_6$ 、もしくは $-NHS(=O)_2R_6$ で適宜置換されていてもよい；

10

20

30

40

50

または、2つの R_{3a} もしくは R_{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子は、 $N(R_7)$ 、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 は、水素、F、OH、CNまたは $-NH_2$ であり；

R_5 は、水素、ハロ、アルキル、 $-CN$ または $-O$ アルキルであり；

R_{5a} は、ハロ、 $-CN$ またはアルキニルであり；

R_{5b} は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-O$ アルキルまたは $-C(=O)O(CR_8R_8)_r$
 R_{10} であり；

R_6 は、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリー
ル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロ
アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロ
シクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-$
 SH 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)$
 $_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_r$
 R_{10} またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、
シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘ
テロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルは、0～3個の R_{7b} で
適宜置換されていてもよく；

R_{7b} は、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニ
ル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキ
ル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O$
 H 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=NR_{14})NR_9R_9$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリー
ルアルキルオキシアルキルから選択され；

R_8 は、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 は、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキ
ル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアル
キルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール
アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルは、0～5個の R_{9a} で適宜置
換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルもしく
はヘテロシクリルアルキルは、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を
含んでいるか；または、いずれか2つの R_9 は、一緒になって3～6員環を形成していて
もよく、前記環の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換
えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子は、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換
されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル
、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル
、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-$
 OH 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)$
 $NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、

10

20

30

40

50

- C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀ またはアリールアルキル；

R_{9a} は、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₃H、-P(O)₃H₂、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R₁₀ 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、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルは、0～3個のR_{10a}で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルは、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} は、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₃H、-P(O)₃H₂、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R₁₄ は、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

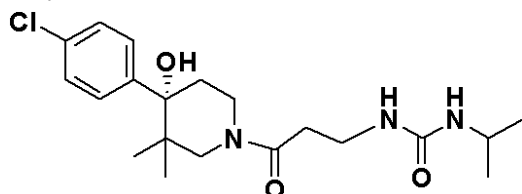
m は、0～2であり；

r は、0～5であるが；

ただし；

1) 化合物は以下の式の化合物ではなく；

【化3】



2) R₁ が、少なくとも1つのヒドロキシルおよび/もしくはアミノを有する窒素化芳香族単環基または窒素化芳香族縮合環基でない場合は、m は、0または1ではなく；

3) R_{3a} および R_{3b} がどちらも水素であり、R₁ がベンジルまたはフェニルシクロプロピルである場合、R₄ は、水素またはCNではない]。

10

20

30

40

50

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

【請求項 2】

Q が C H である、請求項 1 の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

【請求項 3】

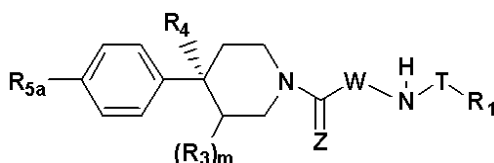
R_{3b} が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子、-OH、-CN、-OR₆、-OC(=O)R₆、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR₆、-OC(=O)NR₆R₆、-NH₂、-NHR₆、-NR₆R₆、-NHC(=O)R₆、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR₆、-NHC(=O)NR₆R₆、または-NHS(=O)₂R₆で適宜置換されていてもよい、請求項 1 の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

10

【請求項 4】

式 (I a) :

【化 4】



20

(I a)

の化合物である請求項 1 の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

【請求項 5】

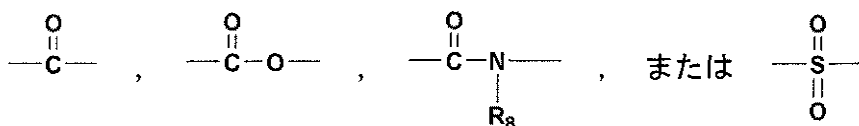
Z が、O または S であり ;

W が、-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}- であり ;

T が、結合、

30

【化 5】



であり ;

R₁ が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく ;

40

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₀、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₀、-S(O)₃H、-P(O)₃H₂、-C(=O)NR₉R₉、-NR₉R₉、-S(O)₂NR₉R₉、-NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₉S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₉C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉、-C(=O)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-NR₉C(=O)H、-NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀

50

、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリーロキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリーロキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{1b} で適宜置換されていてもよい；または、同じ炭素原子に結合したいずれか2つの R_{1a} が、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリーロキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、OHもしくはアルキルであるか；または、2つの R_3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)OR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rC(=O)NHR_6$ 、または $-(CR_8R_8)_rC(=O)NR_6R_6$ であり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリールまたはアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリールまたはアリールアルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6R_6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6$

10

20

30

40

50

R_6 、 $-NHC(=O)R_6$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_6$ 、 $-NHC(=O)NR_6$ 、もしくは $-NHS(=O)_2R_6$ で適宜置換されていてもよい；

または、2つの R_{3a} もしくは R_{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 $N(R_7)$ 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 が、 F 、 OH 、 CN または $-NH_2$ であり；

R_5 が、水素、アルキル、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5a} が、ハロ、 $-CN$ またはアルキニルであり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{7b} で適宜置換されていてもよく；

R_{7b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_8 が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～5個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルが、 N 、 O 、および S から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいるか；または、いずれか2つの R_9 が、一緒になって3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 N 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)$

10

20

30

40

50

) $\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O}_2)\text{R}_6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R_{10} が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0 ~ 3 個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O}_2)\text{R}_6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、0 ~ 2 であり；

r が、0 ~ 4 である、

請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

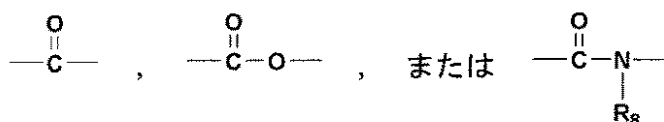
【請求項6】

Z が、O または S であり；

W が、 $-\text{CR}_{3a}\text{R}_{3a}\text{CR}_{3b}\text{R}_{3b}-$ であり；

T が、結合、

【化6】



10

20

30

40

50

であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよい；または、同じ炭素原子に結合したいずれか 2 つの R_{1a} が、3 ~ 6 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子が、以下のうちの 1 つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、OH もしくはアルキルであるか；または、2 つの R_3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員環を形成していてもよく；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHR_6$ 、 $-(C$

$R_8 R_8$)_r $NR_6 R_6$ 、 $-(CR_8 R_8)_r NHC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8 R_8)_r NHC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8 R_8)_r NHC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8 R_8)_r C(=O)NH_2$ または $-(CR_8 R_8)_r C(=O)NHR_6$ であり、アルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキルまたはアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキルまたはアリールアルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子、OH、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6 R_6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6 R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_6$ 、 $-NHC(=O)NR_6 R_6$ 、もしくは $-NHS(=O)_2 R_6$ で適宜置換されていてもよいが；

または、2つの R_{3a} もしくは R_{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 $N(R_7)$ 、O、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 が、F、OH または $-NH_2$ であり；

R_5 が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5a} が、ハロ、 $-CN$ またはアルキニルであり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_9 R_9$ 、 $-S(O)_2 NR_9 R_9$ 、 $-C(=O)NR_9 S(O)_2 R_6$ 、 $-S(O)_2 NR_9 C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2 NR_9 C(=O)NR_9 R_9$ 、 $-C(=O)NR_9 S(O)_2 (CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8 R_8)_r R_{10}$ またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0 ~ 3 個の R_{7b} で適宜置換されていてもよく；

R_{7b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-O(CF_2)_r CF_3$ 、 $-O(CR_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(O)_3 H$ 、 $-P(O)_3 H_2$ 、 $-C(=O)NR_9 R_9$ 、 $-NR_9 R_9$ 、 $-S(O)_2 NR_9 R_9$ 、 $-NR_9 S(O)_2 (CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)NR_9 S(O)_2 R_6$ 、 $-S(O)_2 NR_9 C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2 NR_9 C(=O)NR_9 R_9$ 、 $-C(=O)NR_9 S(O)_2 (CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9 C(=O)H$ 、 $-NR_9 C(=O)(CR_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(O)_2 (CR_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9 C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9 S(O)_2 R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_8 が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0 ~ 5 個の R_{9a} で適宜置

10

20

30

40

50

換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいるか；または、いずれか2つのR₉が、一緒になって3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀、-OH、-SH、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀またはアリールアルキル；

R_{9a}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₃H、-P(O)₃H₂、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R₁₀が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～3個のR_{10a}で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₃H、-P(O)₃H₂、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R₁₄が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

mが、0～2であり；

rが、0～3である、

請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

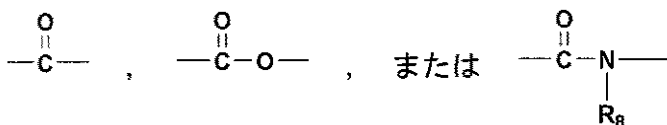
【請求項 7】

Z が、O であり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【化 7】



であり；

10

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよい；または、同じ炭素原子に結合したいずれか 2 つの R_{1a} が、3 ~ 6 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子が、以下のうちの 1 つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

20

30

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールア

40

50

ルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、OHもしくはアルキルであるか；または、2つの R_3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NH_2$ または $-(CR_8R_8)_rC(=O)NH_2$ であり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキルまたはアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキルまたはアリールアルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、OH、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6R_6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_6$ 、 $-NHC(=O)NR_6R_6$ 、もしくは $-NHS(=O)_2R_6$ で適宜置換されていてよいが；

または、2つの R_{3a} もしくは R_{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 $N(R_7)$ 、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 が、F、OH、または $-NH_2$ であり；

R_5 が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5a} が、ハロ、 $-CN$ またはアルキニルであり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{7b} で適宜置換されていてよく；

R_{7b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)$

10

20

30

40

50

) (C R₈ R₈)_r R₁₀、- S (O)₂ (C R₈ R₈)_r R₁₀、- N R₉ C (=O) O R₆、- N R₉ S (O₂) R₆、アリーールオキシ、アリーールアルキルまたはアリーールアルキルオキシアルキルから選択され；

R₈ が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R₉ が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、その中でアリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0 ~ 5 個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルが、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいるか；または、いずれか 2 つの R₉ が、一緒になって 3 ~ 6 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子が、以下のうちの 1 つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリーール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、- C (=O) O (C R₈ R₈)_r R₁₀、- O H、- S H、- C (=O) N R₁₄ R₁₄、- S (O)₂ N R₁₄ R₁₄、- C (=O) N R₁₄ S (O)₂ R₆、- S (O)₂ N R₁₄ C (=O) O R₆、- S (O)₂ N R₁₄ C (=O) N R₁₄ R₁₄、- C (=O) N R₁₄ S (O)₂ (C F₂)_r C F₃、- C (=O) (C R₈ R₈)_r R₁₀ またはアリーールアルキル；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、- C N、- N O₂、- C (=O) O H、- C (=O) O (C R₈ R₈)_r R₁₄、- O (C F₂)_r C F₃、- O (C R₈ R₈)_r R₁₄、- O H、- S H、- S (C R₈ R₈)_r R₁₄、- S (O)₃ H、- C (=O) N R₁₄ R₁₄、- N R₁₄ R₁₄、- S (O)₂ N R₁₄ R₁₄、- N R₁₄ S (O)₂ (C F₂)_r C F₃、- C (=O) N R₁₄ S (O)₂ R₆、- S (O)₂ N R₁₄ C (=O) O R₆、- S (O)₂ N R₁₄ C (=O) N R₁₄ R₁₄、- C (=O) N R₁₄ S (O)₂ (C F₂)_r C F₃、- C (=O) (C R₈ R₈)_r R₁₄、- N R₁₄ C (=O) H、- N R₁₄ C (=O) (C R₈ R₈)_r R₁₄、- O C (=O) (C R₈ R₈)_r R₁₄、- S (=O) (C R₈ R₈)_r R₁₄、- S (O)₂ (C R₈ R₈)_r R₁₄、- N R₁₄ C (=O) O R₆、- N R₁₄ S (O₂) R₆、- O C (=O) N R₁₄ R₁₄、アリーールオキシまたはアリーールアルキルから選択され；

R₁₀ が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリーール、アリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0 ~ 3 個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、- C N、- N O₂、- C (=O) O H、- C (=O) O (C R₈ R₈)_r R₁₄、- O (C F₂)_r C F₃、- O (C R₈ R₈)_r R₁₄、- O H、- S H、- S (C R₈ R₈)_r R₁₄、- S (O)₃ H、- C (=O) N R₁₄ R₁₄、- N R₁₄ R₁₄、- S (O)₂ N R₁₄ R₁₄、- N R₁₄ S (O)₂ (C F₂)_r C F₃、- C (=O) N R₁₄ S (O)₂ R₆、- S (O)₂ N R₁₄ C (=O) O R₆、- S (O)₂ N R₁₄ C (=O) N R₁₄ R₁₄、- C (=O) N R₁₄ S (O)₂ (C F₂)_r C F₃、- C (=O) (C R₈ R₈)_r R₁₄、- N R₁₄ C (=O) H、- N R₁₄ C (=O) (C R₈ R₈)_r R₁₄、- O C (=O) (C R₈ R₈)_r R₁₄、- S (=O) (C R₈ R₈)_r R₁₄、- S (O)₂ (C R₈ R₈)_r R₁₄、- N R₁₄ C (=O) O R₆、- N R₁₄ S (O₂) R₆、- O C (=O)

10

20

30

40

50

) $\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、0～2であり；

r が、0～2である、

請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

【請求項8】

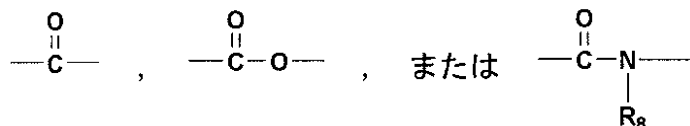
Z が、 O であり；

W が、 $-\text{CR}_{3a}\text{R}_{3a}\text{CR}_{3b}\text{R}_{3b}-$ であり；

T が、

10

【化8】



であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが0～5個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O}_2)\text{R}_6$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{1b} で適宜置換されていてもよい；または、同じ炭素原子に結合したいずれか2つの R_{1a} が、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 N 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ またはアリールアルキル；

20

30

40

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2$

50

$\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、アリーロキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、 OH またはアルキルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{OR}_6$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_6$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_6$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_6$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NHR}_6$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NR}_6\text{R}_6$ または $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ であり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

10

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアリールアルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、 OH 、 CN 、 $-\text{OR}_6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_6$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_6$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_6$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_6$ もしくは $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_6$ で適宜置換されていてもよいが；

20

または、2つの R_{3a} もしくは R_{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 $\text{N}(\text{R}_7)$ 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 が、 F 、 OH または $-\text{NH}_2$ であり；

R_5 が、水素、ハロまたは $-\text{CN}$ であり；

R_{5a} が、ハロまたは $-\text{CN}$ であり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは $-\text{CN}$ であり；

30

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリーロキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{7b} で適宜置換されていてもよく；

40

R_{7b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}$

50

(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-NR₉C(=O)H、-NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀、-NR₉C(=O)OR₆、-NR₉S(O₂)R₆、アリーロキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R₈が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R₉が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～5個のR_{9a}で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいるか；または、いずれか2つのR₉が、一緒になって3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀、-OH、-SH、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀またはアリールアルキル；

R_{9a}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリーロキシまたはアリールアルキルから選択され；

R₁₀が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～3個のR_{10a}で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリーロキシまたはアリールアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

14 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリーロキシまたはアリールアルキルから選択され；

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、 $0 \sim 2$ であり；

r が、 $0 \sim 2$ である、

請求項 1 の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

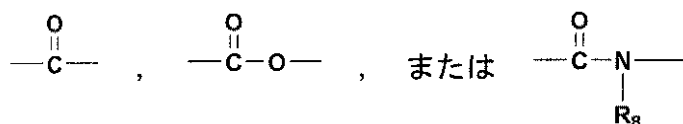
【請求項 9】

Z が、 O であり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【化 9】



であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが $0 \sim 5$ 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリーロキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリーロキシおよびアリールアルキルが、 $0 \sim 3$ 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよく、または、同じ炭素原子に結合したいずれか 2 つの R_{1a} が、 $3 \sim 6$ 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 N 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子が、以下のうちの 1 つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-$

10

20

30

40

50

$S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、OHまたはアルキルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NR_6R_6$ または $-(CR_8R_8)_rNH_2$ であり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

10

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルであり、アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6R_6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、もしくは $-NHC(=O)NH_2$ で適宜置換されていてもよいが；

20

または、2つの R_{3a} もしくは R_{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 $N(R_7)$ 、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 が、FまたはOHであり；

R_5 が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5a} が、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

30

R_7 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{7b} で適宜置換されていてもよく；

40

R_{7b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)$

50

)₂(CR₈R₈)_rR₁₀、-NR₉C(=O)OR₆、-NR₉S(O₂)R₆、ア
 リールオキシ、アリアルキルまたはアリアルキルオキシアルキルから選択され；

R₈が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R₉が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリアル、アリアルアルキ
 ル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアル
 キルであり、その中でアリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル
 アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～5個のR_{9a}で適宜置
 換されていてもよく、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリルもしくは
 ヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を
 含んでいるか；または、いずれか2つのR₉が、一緒になって3～6員環を形成して
 いてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換
 えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換
 されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリアル、アルケニル、アルキニル
 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル
 、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀、-
 OH、-SH、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-C(=O)
)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR
 14C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、
 -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀またはアリアルアルキル；

R_{9a}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリアル、アルケニル、アルキニ
 ル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキ
 ル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)O
 (CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O
 H、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R
 14、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(
 =O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂
 NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF
 3、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=
 O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(
 CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)O
 R₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリアルオキシまた
 はアリアルアルキルから選択され；

R₁₀が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アリアルアル
 キル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリアル
 、アリアルアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～3個のR_{10a}
 で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N
 、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリアル、アルケニル、アルキ
 ニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアル
 キル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)
 O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-
 OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R
 14、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(
 =O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)
 2NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rC
 F₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=
 O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(
 CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)
 OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリアルオキシま
 たはアリアルアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、0 ~ 2 であり；

r が、0 ~ 2 である、

請求項 1 の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

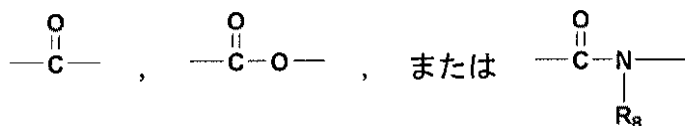
【請求項 10】

Z が、O であり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【化 10】



であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O$ (CR_8R_8) $_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよく；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O$ (CR_8R_8) $_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、OH またはアルキルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、または $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ であり、アルキルが

10

20

30

40

50

、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキルまたはシクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6R_6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、または $-NHC(=O)NH_2$ で適宜置換されていてもよく；

R_4 が、F または OH であり；

R_5 が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5a} が、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロアリーールアルキルであり；

R_8 が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、その中でアリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0 ~ 5 個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリーールオキシまたはアリーールアルキルから選択され；

R_{10} が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリーール、アリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0 ~ 3 個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)$

10

20

30

40

50

OR_6 、 $-NR_{14}S(O_2)R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリアルオキシまたはアリアルアルキルから選択され；

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、0～2であり；

r が、0～2である、

請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

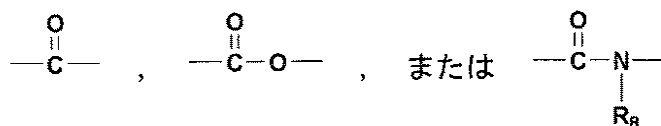
【請求項11】

Z が、 O であり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【化11】



であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルであり、そのすべてが0～5個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリアル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O_2)R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリアルオキシまたはアリアルアルキルから選択され、その中でアルキル、アリアル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリアルオキシおよびアリアルアルキルが、0～3個の R_{1b} で適宜置換されていてもよく；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリアル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O_2)R_6$ 、アリアルオキシ、アリアルアルキルまたはアリアルアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、 OH またはアルキルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロ

10

20

30

40

50

アリーールアルキル、OH、-OR₆または-OC(=O)R₆であり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてもよく；

R_{3b}が、各々独立して、水素、アルキルまたはシクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、-OH、-CN、-OR₆、-OC(=O)R₆、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR₆、-OC(=O)NR₆R₆、または-NH₂で適宜置換されていてもよく；

R₄が、OHであり；

R₅が、水素またはハロゲンであり；

R_{5a}が、ハロゲンまたは-CNであり；

R_{5b}が、水素またはハロゲンであり；

R₆が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R₈が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R₉が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルであり、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルが、0～5個のR_{9a}で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{9a}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O)₂R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリーールオキシまたはアリーールアルキルから選択され；

R₁₀が、各々独立して、アルキル、アリーールまたはヘテロシクリルから選択され、アリーールまたはヘテロシクリルが、0～3個のR_{10a}で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O)₂R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリーールオキシまたはアリーールアルキルから選択され；

R₁₄が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

mが、0～2であり；

rが、0～2である、

10

20

30

40

50

請求項 1 の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

【請求項 1 2】

医薬的に許容される担体および治療有効量の請求項 1 の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

治療を必要としている患者に治療上有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 の化合物を投与することを特徴とする、ケモカインまたはケモカイン受容体活性の調節方法。

【請求項 1 4】

治療を必要としている患者に治療有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 の化合物を投与することを特徴とする、障害の治療方法であって、該障害が骨関節炎、動脈瘤、発熱、心血管作用、クローン病、鬱血性心不全、自己免疫疾患、HIV 感染症、HIV 関連認知症、乾癬、特発性肺線維症、移植動脈硬化症、物理的または化学的に誘発された脳外傷、炎症性腸疾患、肺炎、大腸炎、全身性エリテマトーデス、腎毒性血清腎炎、糸球体腎炎、喘息、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、再狭窄、臓器移植、および癌から選択される治療方法。

10

【請求項 1 5】

治療を必要としている患者に治療有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 の化合物を投与することを特徴とする、炎症性疾患の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、一般に、ケモカイン受容体活性のモジュレーター、それを含む医薬組成物、ならびに炎症性疾患、アレルギー性疾患および自己免疫疾患、特に関節リウマチおよび移植片拒絶の治療および予防における薬剤としてそれを使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ケモカインとは、様々な細胞によって放出され、数ある細胞種の中でとりわけ、単球、マクロファージ、T および B リンパ球、好酸球、好塩基球ならびに好中球を誘引および活性化する、分子量 6 ~ 15 kDa の化学走性サイトカインである (Luster, New Eng. J. Med. 1998、338、436-445 および Rollins, Blood 1997、90、909-928 に総説)。アミノ酸配列中の最初の 2 つのシステインが単一のアミノ酸によって分離されているか (CXC)、または隣接しているか (CC) に応じて、2 つの主要なケモカインクラス、すなわち CXC および CC が存在する。インターロイキン - 8 (IL - 8)、好中球活性化タンパク質 - 2 (NAP - 2) および黒色腫成長刺激活性タンパク質 (MGSA) などの CXC ケモカインは、主に好中球および T リンパ球に対して化学走性であり、一方、RANTES、MIP - 1、MIP - 1、単球走化性タンパク質 (MCP - 1、MCP - 2、MCP - 3、MCP - 4、および MCP - 5) ならびにエオタキシン (- 1 および - 2) などの CC ケモカインは、数ある細胞種の中でとりわけ、マクロファージ、T リンパ球、好酸球、樹状細胞、および好塩基球に対して化学走性である。また、主要なケモカインサブファミリーのどちらにも属さないケモカインのリンフォタクチン - 1、リンフォタクチン - 2 (どちらも C ケモカイン)、およびフラクタルカイン (CX₃C ケモカイン) も存在する。

30

40

【0003】

ケモカインは、「ケモカイン受容体」と呼ばれる、G タンパク質結合 7 回膜貫通ドメインタンパク質のファミリーに属する特異的な細胞表面受容体と結合する (Horuk, Trends Pharm. Sci. 1994、15、159-165 に総説)。その同族リガンドと結合する際、ケモカイン受容体は会合した三量体 G タンパク質を介して細胞内シグナルを伝達し、数ある他の応答の中でとりわけ、細胞内カルシウム濃度の急速な増加、細胞形状の変化、細胞接着分子の発現の増加、脱顆粒、および細胞遊走の促進をもたらす。以下の特徴的なパターンで CC ケモカインと結合するまたはそれに応答するヒトケモカイン受容体が少なくとも 10 種存在する (Zlotnik et al., Immunity 2000、12、121 に総説) : CCR - 1 (または「CK

50

R - 1」もしくは「CC - CKR - 1」) [MIP - 1、MCP - 3、MCP - 4、RANTES] (Ben-Barruch et al., Cell 1993、72、415-425、およびLuster、New Eng. J. Med. 1998、338、436-445) ; CCR - 2 AおよびCCR - 2 B (または「CKR - 2 A」/「CKR - 2 B」もしくは「CC - CKR - 2 A」/「CC - CKR - 2 B」) [MCP - 1、MCP - 2、MCP - 3、MCP - 4、MCP - 5] (Charo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994、91、2752-2756、およびLuster、New Eng. J. Med. 1998、338、436-445) ; CCR - 3 (または「CKR - 3」もしくは「CC - CKR - 3」) [エオタキシン - 1、エオタキシン - 2、RANTES、MCP - 3、MCP - 4] (Combadiere et al., J. Biol. Chem. 1995、270、16491-16494、およびLuster、New Eng. J. Med. 1998、338、436-445) ; CCR - 4 (または「CKR - 4」もしくは「CC - CKR - 4」) [TARC、MDC] (Power et al., J. Biol. Chem. 1995、270、19495-19500、およびLuster、New Eng. J. Med. 1998、338、436-445) ; CCR - 5 (または「CKR - 5」もしくは「CC - CKR - 5」) [MIP - 1、RANTES、MIP - 1] (Samson et al., Biochemistry 1996、35、3362-3367) ; CCR - 6 (または「CKR - 6」もしくは「CC - CKR - 6」) [LARC] (Baba et al., J. Biol. Chem. 1997、272、14893-14898) ; CCR - 7 (または「CKR - 7」もしくは「CC - CKR - 7」) [ELC] (Yoshie et al., J. Leukoc. Biol. 1997、62、634-644) ; CCR - 8 (または「CKR - 8」もしくは「CC - CKR - 8」) [I - 309] (Napolitano et al., J. Immunol. 1996、157、2759-2763) ; CCR - 10 (または「CKR - 10」もしくは「CC - CKR - 10」) [MCP - 1、MCP - 3] (Bonini et al., DNA and Cell Biol. 1997、16、1249-1256) ; ならびにCCR - 11 [MCP - 1、MCP - 2、およびMCP - 4] (Schweickart et al., J. Biol. Chem. 2000、275、9550)。

【0004】

哺乳動物ケモカイン受容体に加えて、哺乳動物サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルスおよびボックスウイルスが、感染細胞において、ケモカイン受容体の結合特性を有するタンパク質を発現することが示されている (Wells et al., Curr. Opin. Biotech. 1997、8、741-748に総説)。RANTESおよびMCP - 3などのヒトCCケモカインは、これらのウイルスによってコードされた受容体を介して急速なカルシウムの動員を引き起こすことができる。受容体の発現は、正常な免疫系監視および感染症に対する応答の破壊を可能にすることによって、感染症に許容状態となり得る。さらに、CXCR4、CCR2、CCR3、CCR5およびCCR8などのヒトケモカイン受容体は、たとえばヒト免疫不全ウイルス (HIV) の場合のように、微生物による哺乳動物細胞の感染の補助受容体として作用することができる。

【0005】

ケモカインおよびその同族受容体は、喘息およびアレルギー性疾患を含めた炎症性、感染性、および免疫調節性の障害および疾患、ならびに関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化症などの自己免疫病の重要な媒介物質であることが示唆されている (Carter、P.H.、Current Opinion in Chemical Biology 2002、6、510 ; Trivedi et al., Ann. Reports Med. Chem. 2000、35、191 ; Saunders et al., Drug Disc. Today 1999、4、80 ; Premack et al., Nature Medicine 1996、2、1174に総説)。たとえば、ケモカインマクロファージ炎症性タンパク質 - 1 (MIP - 1) およびその受容体CCケモカイン受容体1 (CCR - 1) は、白血球を炎症部位に誘引し、続いてこれらの細胞を活性化することにおいて、中心的な役割を果たす。ケモカインMIP - 1 がCCR - 1と結合した際、これは、細胞内カルシウム濃度の急速な増加、細胞接着分子の発現の増加、細胞脱顆粒、および白血球遊走の促進を誘導する。

【0006】

さらに、ヒトにおけるMIP - 1の化学走性特性の実証が、実験によって提供されている。ヒト対象にMIP - 1を皮内注射した場合、注射部位への白血球の急速かつ顕著な流入を経験した (Brummet, M.E., J. Immun. 2000、164、3392-3401)。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

M I P - 1 / C C R - 1 相互作用の重要性の実証は、遺伝子改変したマウスを用いた実験によって提供されている。M I P - 1 - / - マウスは、正常な数の白血球を有していたが、免疫誘発後にウイルス性炎症の部位内に単球を動員することができなかった (Cook, D. et al., Science 1995、269、1583-1585)。近年、M I P - 1 - / - マウスは、コラーゲン抗体誘発関節炎に対して耐性を有することが示されている (Chintalacharuvu, S.R., Immun. Lett. 2005、202-204)。同様に、C C R - 1 - / - マウスは、M I P - 1 を用いてインビボで誘発した際に好中球を動員することができなかった；さらに、C C R - 1 ヌルマウスの末梢血好中球はM I P - 1 に応答して遊走せず (Gao, B. et al., J. Exp. Med. 1997、185、1959-1968)、したがって、M I P - 1 / C C R - 1 相互作用の特異性が実証された。M I P - 1 - / - およびC C R - 1 - / - 動物の生存度および全体的に正常な健康は、M I P - 1 / C C R - 1 相互作用が生理的発作を誘発しないという観点から注目すべきである。総合すると、これらのデータにより、M I P - 1 の作用を遮断する分子がいくつかの炎症性および自己免疫障害の治療に有用であるという結論がもたらされる。この仮説は、以下に記載するように、いくつかの異なる動物疾患モデルにおいて妥当性が確認されている。

【 0 0 0 8 】

M I P - 1 は、関節リウマチに罹患している患者の潤滑液および血液中で上昇していることが知られている (Koch, A. et al., J. Clin. Invest. 1994、93、921-928)。さらに、いくつかの研究により、関節リウマチの治療においてM I P - 1 / C C R 1 相互作用を拮抗することの潜在的な治療的価値が実証されている (Pease, J.E. et al., Expert Opin. Invest. Drugs 2005、14、785-796)。

【 0 0 0 9 】

M I P - 1 に対する抗体は、マウスにおいて、多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫脳脊髄炎 (E A E) を寛解させることが示されている (Karpus, W.J. et al., J. Immun. 1995、5003-5010)。同様に、炎症性疾患の症状は、M I P - 1 に対する抗体を、コラーゲン誘発関節炎に罹患しているマウスに直接投与することで制御することができる (Lukacs, N.W. et al., J. Clin. Invest. 1995、95、2868-2876)。

【 0 0 1 0 】

C C R - 1 は、ケモカイン R A N T E S、M C P - 3、H C C - 1、L k n - 1 / H C C - 2、H C C - 4、およびM P I F - 1 の受容体でもあることに注意されたい (Carter, P.H., Curr. Opin Chem. Bio. 2002、6、510-525)。本明細書中に記載の式 (I) の新しい化合物はC C R - 1 受容体と結合することによってM I P - 1 を拮抗すると推定されるため、式 (I) のこれらの化合物も、C C R - 1 によって媒介される前述のリガンドの作用の有効な拮抗剤であり得る。したがって、本明細書中で「M I P - 1 の拮抗」に言及する場合、「C C R - 1 のケモカイン刺激の拮抗」に等価であるとみなされるべきである。

【 0 0 1 1 】

たとえば、ヒトにおけるR A N T E Sの化学走性特性の実証が、実験によって提供されている。ヒト対象にR A N T E Sを皮内注射した場合、注射部位への好酸球の流入を経験した (Beck, L.A. et al., J. Immun. 1997、159、2962-2972)。同様に、R A N T E S抗体は、ラットアジュバント誘発関節炎 (A I A) モデルにおいて疾患の症状を寛解させる能力が実証されている (Barnes, D.A. et al., J. Clin Invest. 1998、101、2910-2919)。間接炎症のラットA I A (Shahrara, S. et al., Arthritis & Rheum. 2005、52、1907-1919) およびマウスC I A (Plater-Zyberk, C. et al., Imm. Lett. 1997、57、117-120) 疾患モデルのどちらにおいても、R A N T E S / C C R - 1 相互作用のペプチド由来の拮抗剤を用いた場合に同様の結果が得られている。

【 0 0 1 2 】

近年、いくつかのグループがM I P - 1 の小分子拮抗剤の開発を記載している (Carson, K.G. et al., Ann. Reports Med. Chem. 2004、39、149-158に総説)。

【発明の概要】

【0013】

したがって、本発明は、MIP-1 もしくはCCR-1 受容体活性の新規拮抗剤もしくは部分的作用剤 / 拮抗剤、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0014】

本発明は、医薬的に許容される担体と治療有効量の本発明の化合物のうちの少なくとも1つまたはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグの形態とを含む医薬組成物を提供する。

【0015】

本発明は、そのような治療を必要としている宿主に、治療有効量の本発明の化合物のうちの少なくとも1つまたはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグの形態を投与することを含む、関節リウマチおよび移植片拒絶を治療する方法を提供する。

10

【0016】

本発明は、そのような治療を必要としている宿主に、治療有効量の本発明の化合物のうちの少なくとも1つまたはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグの形態を投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法を提供する。

【0017】

本発明は、治療に使用するための新規非環状誘導体を提供する。

【0018】

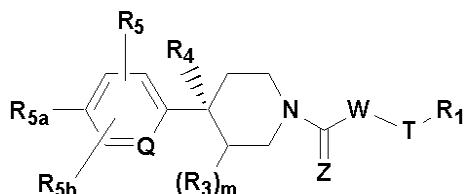
本発明は、炎症性疾患を治療するための医薬品の製造における新規非環状誘導体の使用を提供する。

20

【0019】

以下の詳細な説明中で明らかとなる本発明のこれらおよび他の特長は、式(I)の化合物：

【化1】



30

(I)

またはその立体異性体もしくはプロドラッグもしくは医薬的に許容される塩[式中、m、Q、T、W、Z、R₁、R₃、R₄、R₅、R_{5a}およびR_{5b}は以下に定義するとおりである]が、MIP-1 およびケモカイン活性の有効なモジュレーターであるという本発明者らの発見によって達成されている。

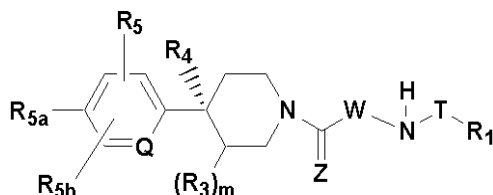
【0020】

(発明の詳細な説明)

一実施形態では、本発明は、式(I)の新規化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態を提供する：

40

【化2】



(I)

[式中、

50

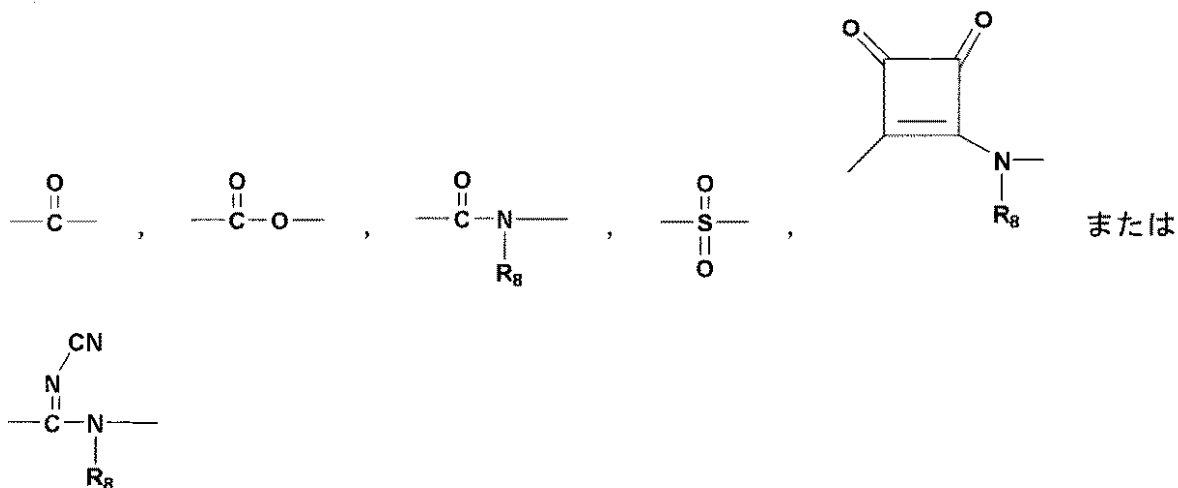
Q は、C H または N であり ;

Z は、O または S であり ;

W は、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり ;

T は、結合、

【化 3】



10

であり ;

20

R_1 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべては 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく ;

R_{1a} は、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=NR_{14})NR_9R_9$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルは、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよい ; または、同じ炭素原子に結合したいずれか 2 つの R_{1a} は、3 ~ 6 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子は、以下のうちの 1 つまたは複数で適宜置換されていてもよく : 水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル ;

30

40

R_{1b} は、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル

50

ル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=NR_{14})NR_9R_9$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 は、各々独立して、 OH もしくはアルキルであるか；または、2つの R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく；

R_{3a} は、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)OR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rC(=O)NR_6R_6$ または $-NHS(=O)_2R_6$ であり、その中でアルキルは、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} は、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6R_6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_6$ 、 $-NHC(=O)NR_6R_6$ 、もしくは $-NHS(=O)_2R_6$ で適宜置換されていてもよいが；

または、2つの R_{3a} もしくは R_{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子は、 $N(R_7)$ 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 は、水素、 F 、 OH 、 CN または $-NH_2$ であり；

R_5 は、水素、ハロ、アルキル、 $-CN$ または $-O$ アルキルであり；

R_{5a} は、水素、ハロ、 $-CN$ またはアルキニルであり；

R_{5b} は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-O$ アルキルまたは $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ であり；

R_6 は、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロ

10

20

30

40

50

シクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリアルアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリーロキシおよびアリールアルキルは、0～3個の R_{7b} で適宜置換されていてもよく；

R_{7b} は、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=NR_{14})NR_9R_9$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリーロキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_8 は、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 は、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルは、0～5個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルは、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいるか；または、いずれか2つの R_9 は、一緒になって3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子は、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリアルアルキル；

R_{9a} は、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-NHC$

10

20

30

40

50

(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリーロキシまたはアリールアルキルから選択され；

R₁₀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、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルは、0～3個のR_{10a}で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルは、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a}は、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₃H、-P(O)₃H₂、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-NH
C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリーロキシまたはアリールアルキルから選択され；

R₁₄は、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

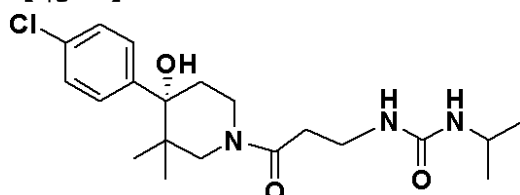
mは、0～2であり；

rは、0～5であるが；

ただし：

1) 化合物は以下の式の化合物ではなく；

【化4】



2) R₁が、少なくとも1つのヒドロキシルおよび/もしくはアミノを有する窒素化芳香族単環基または窒素化芳香族縮合環基でない場合は、mは、0または1ではなく；

3) R_{3a}およびR_{3b}がどちらも水素であり、R₁がベンジルまたはフェニルシクロプロピルである場合、R₄は、水素またはCNではない】。

【0021】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、QがCHであるものである。

【0022】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、R_{3b}が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、-OH、-CN、-OR₆、-OC(=O)R₆、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR₆、-OC(=O)NR₆R₆、-NH₂、-NHR

10

20

30

40

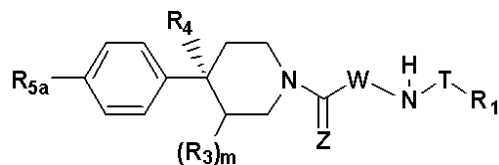
50

$_6$ 、 $-NR_6R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_6$ 、 $-NHC(=O)NR_6R_6$ 、または $-NHS(=O)_2R_6$ で適宜置換されていてもよいものである。

【0023】

別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、化合物が式(Ia)の化合物であるものである。

【化5】



(Ia)

【0024】

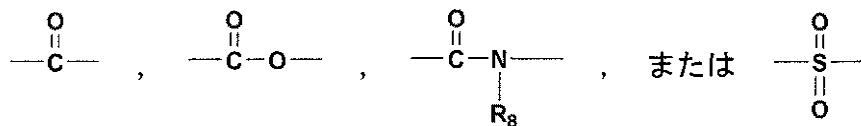
さらに別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

Zが、OまたはSであり；

Wが、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

Tが、結合、

【化6】



であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが0～5個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリーロキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリーロキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{1b} で適宜置換されていてもよい；または、同じ炭素原子に結合したいずれか2つの R_{1a} が、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、-

10

20

30

40

50

OH、-SH、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀またはアリールアルキル；

R_{1b}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₀、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₀、-S(O)₃H、-P(O)₃H₂、-C(=O)NR₉R₉、-NR₉R₉、-S(O)₂NR₉R₉、-NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₉S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₉C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉、-C(=O)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-NR₉C(=O)H、-NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀、-NR₉C(=O)OR₆、-NR₉S(O)₂R₆、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R₃が、各々独立して、OHもしくはアルキルであるか；または、2つのR₃が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく；

R_{3a}が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-(CR₈R₈)_rOH、-(CR₈R₈)_rCN、-(CR₈R₈)_rOR₆、-(CR₈R₈)_rOC(=O)R₆、-(CR₈R₈)_rOC(=O)NH₂、-(CR₈R₈)_rOC(=O)NHR₆、-(CR₈R₈)_rOC(=O)NR₆R₆、-(CR₈R₈)_rNH₂、-(CR₈R₈)_rNHR₆、-(CR₈R₈)_rNR₆R₆、-(CR₈R₈)_rNHC(=O)R₆、-(CR₈R₈)_rNHC(=O)NH₂、-(CR₈R₈)_rNHC(=O)NHR₆、-(CR₈R₈)_rNHC(=O)NR₆R₆、-(CR₈R₈)_rNHC(=O)OR₆、-(CR₈R₈)_rC(=O)NH₂、-(CR₈R₈)_rC(=O)NHR₆、または-(CR₈R₈)_rC(=O)NR₆R₆であり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方のR_{3a}が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b}が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリールまたはアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリールまたはアリールアルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、-OH、-CN、-OR₆、-OC(=O)R₆、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR₆、-OC(=O)NR₆R₆、-NH₂、-NHR₆、-NR₆R₆、-NHC(=O)R₆、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR₆、-NHC(=O)NR₆R₆、もしくは-NHS(=O)₂R₆で適宜置換されていてもよいが；

または、2つのR_{3a}もしくはR_{3b}が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N(R₇)、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R₄が、F、OH、CNまたは-NH₂であり；

R₅が、水素、アルキル、ハロまたは-CNであり；

R_{5a}が、ハロ、-CNまたはアルキニルであり；

R_{5b}が、水素、ハロまたは-CNであり；

R₆が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリー

10

20

30

40

50

ル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{7b} で適宜置換されていてもよく；

R_{7b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_8 が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～5個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいるか；または、いずれか2つの R_9 が、一緒になって3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$

10

20

30

40

50

$_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリーールオキシまたはアリーールアルキルから選択され；

R_{10} が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリーール、アリーールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～3個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリーールオキシまたはアリーールアルキルから選択され；

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、0～2であり；

r が、0～4であるものである。

【0025】

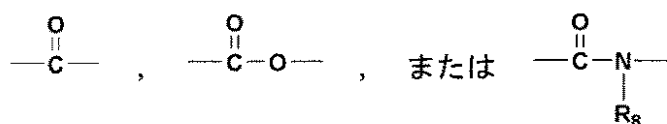
さらに別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

Z が、OまたはSであり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、結合、

【化7】



であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリーールであり、そのすべてが0～5個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2N$

$R_9 C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリーールオキシまたはアリーールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリーール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリーールオキシおよびアリーールアルキルが、0～3個の R_{1b} で適宜置換されていてもよい；または、同じ炭素原子に結合したいずれか2つの R_{1a} が、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリーール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリーールアルキル；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリーールオキシ、アリーールアルキルまたはアリーールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、OHもしくはアルキルであるか；または、2つの R_3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rC(=O)NH_2$ または $-(CR_8R_8)_rC(=O)NHR_6$ であり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてもよい；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキルまたはアリーールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキルまたはアリーールアルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、OH、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6R_6$

10

20

30

40

50

R_6 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_6$ 、 $-NHC(=O)NR_6R_6$ 、もしくは $-NHS(=O)_2R_6$ で適宜置換されていてもよい；

または、2つの R_{3a} もしくは R_{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 $N(R_7)$ 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 が、 F 、 OH または $-NH_2$ であり；

R_5 が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5a} が、ハロ、 $-CN$ またはアルキニルであり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

10

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{7b} で適宜置換されていてもよく；

20

R_{7b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

30

R_8 が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～5個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルが、 N 、 O 、および S から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいるか；または、いずれか2つの R_9 が、一緒になって3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 N 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR$

40

50

${}_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、
 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R_{10} が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～3個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、0～2であり；

r が、0～3であるものである。

【0026】

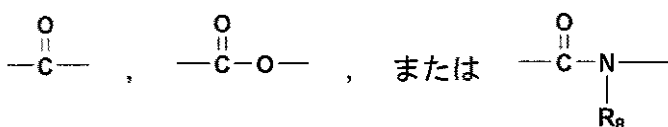
さらに別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

Z が、Oであり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【化8】



10

20

30

40

50

であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよい；または、同じ炭素原子に結合したいずれか 2 つの R_{1a} が、3 ~ 6 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子が、以下のうちの 1 つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、OH もしくはアルキルであるか；または、2 つの R_3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員環を形成していてもよく；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHR_6$ 、 $-(C$

$R_8 R_8)_r N R_6 R_6$ 、 $-(C R_8 R_8)_r N H C(=O) R_6$ 、 $-(C R_8 R_8)_r N H C(=O) N H_2$ または $-(C R_8 R_8)_r C(=O) N H_2$ であり、アルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキルまたはアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキルまたはアリールアルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子、OH、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O) R_6$ 、 $-OC(=O) N H_2$ 、 $-OC(=O) N H R_6$ 、 $-OC(=O) N R_6 R_6$ 、 $-N H_2$ 、 $-N H R_6$ 、 $-N R_6 R_6$ 、 $-N H C(=O) R_6$ 、 $-N H C(=O) N H_2$ 、 $-N H C(=O) N H R_6$ 、 $-N H C(=O) N R_6 R_6$ 、もしくは $-N H S(=O)_2 R_6$ で適宜置換されていてもよいが；

または、2 つの R_{3a} もしくは R_{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 $N(R_7)$ 、O、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 が、F、OH、または $-N H_2$ であり；

R_5 が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5a} が、ハロ、 $-CN$ またはアルキニルであり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O) O(C R_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O) N R_9 R_9$ 、 $-S(O)_2 N R_9 R_9$ 、 $-C(=O) N R_9 S(O)_2 R_6$ 、 $-S(O)_2 N R_9 C(=O) O R_6$ 、 $-S(O)_2 N R_9 C(=O) N R_9 R_9$ 、 $-C(=O) N R_9 S(O)_2 (C F_2)_r C F_3$ 、 $-C(=O) (C R_8 R_8)_r R_{10}$ またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0 ~ 3 個の R_{7b} で適宜置換されていてもよく；

R_{7b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O) O H$ 、 $-C(=O) O(C R_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-O(C F_2)_r C F_3$ 、 $-O(C R_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(C R_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(O)_3 H$ 、 $-C(=O) N R_9 R_9$ 、 $-N R_9 R_9$ 、 $-S(O)_2 N R_9 R_9$ 、 $-N R_9 S(O)_2 (C F_2)_r C F_3$ 、 $-C(=O) N R_9 S(O)_2 R_6$ 、 $-S(O)_2 N R_9 C(=O) O R_6$ 、 $-S(O)_2 N R_9 C(=O) N R_9 R_9$ 、 $-C(=O) N R_9 S(O)_2 (C F_2)_r C F_3$ 、 $-C(=O) (C R_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-N R_9 C(=O) H$ 、 $-N R_9 C(=O) (C R_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-OC(=O) (C R_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(=O) (C R_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(O)_2 (C R_8 R_8)_r R_{10}$ 、 $-N R_9 C(=O) O R_6$ 、 $-N R_9 S(O)_2 R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_8 が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0 ~ 5 個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルもしくは

はヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいるか；または、いずれか2つのR₉が、一緒になって3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀、-OH、-SH、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、
-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀またはアリールアルキル；

R_{9a}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₃H、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R₁₀が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～3個のR_{10a}で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a}が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₃H、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R₁₄が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

mが、0～2であり；

rが、0～2であるものである。

【0027】

一実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

Zが、Oであり；

10

20

30

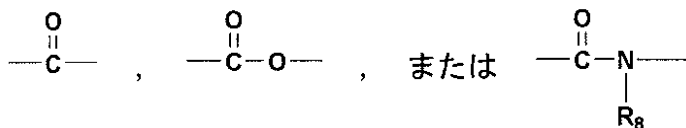
40

50

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【化 9】



であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよい；または、同じ炭素原子に結合したいずれか 2 つの R_{1a} が、3 ~ 6 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子が、以下のうちの 1 つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、OH またはアルキルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル

、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NR_6R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rNHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rNR_6R_6$ または $-(CR_8R_8)_rC(=O)NH_2$ であり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアリールアルキルであり、その中でアルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアリールアルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、OH、CN、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6R_6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_6$ もしくは $-NHC(=O)NR_6R_6$ で適宜置換されていてもよいが；

または、2つの R_{3a} もしくは R_{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 $N(R_7)$ 、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 が、F、OHまたは $-NH_2$ であり；

R_5 が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5a} が、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{7b} で適宜置換されていてもよく；

R_{7b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_8 が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルア

10

20

30

40

50

ルキルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～5個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいるか；または、いずれか2つの R_9 が、一緒になって3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O_2)R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R_{10} が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～3個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O_2)R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

mが、0～2であり；

rが、0～2であるものである。

【0028】

10

20

30

40

50

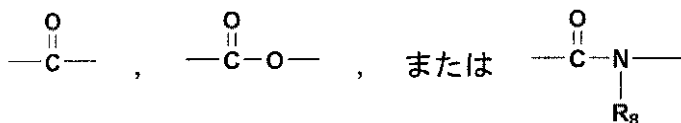
別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

Z が、O であり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【化 10】



10

であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよい；または、同じ炭素原子に結合したいずれか 2 つの R_{1a} が、3 ~ 6 員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、および S から選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環の N ヘテロ原子が、以下のうちの 1 つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

20

30

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

40

50

R_3 が、各々独立して、OHまたはアルキルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NR_6R_6$ または $-(CR_8R_8)_rNH_2$ であり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルであり、アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6R_6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、もしくは $-NHC(=O)NH_2$ で適宜置換されていてもよいが；

または、2つの R_{3a} もしくは R_{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、 $N(R_7)$ 、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく；

R_4 が、FまたはOHであり；

R_5 が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5a} が、ハロまたは $-CN$ であり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは $-CN$ であり；

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R_7 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキルであり、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0～3個の R_{7b} で適宜置換されていてもよく；

R_{7b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_8 が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～5個の R_{9a} で適宜置

10

20

30

40

50

換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいるか；または、いずれか2つの R_9 が、一緒になって3～6員環を形成していてもよく、前記環の炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で適宜置き換えられていてもよく、前記環のNヘテロ原子が、以下のうちの1つまたは複数で適宜置換されていてもよく：水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ またはアリールアルキル；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R_{10} が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0～3個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、0～2であり；

r が、0～2であるものである。

【0029】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

10

20

30

40

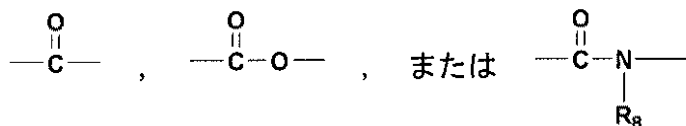
50

Z が、O であり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【化 11】



であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O_2)R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよく；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O_2)R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

R_3 が、各々独立して、OH またはアルキルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-(CR_8R_8)_rOH$ 、 $-(CR_8R_8)_rCN$ 、 $-(CR_8R_8)_rOR_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)R_6$ 、 $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NH_2$ 、または $-(CR_8R_8)_rOC(=O)NHR_6$ であり、アルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよいが；ただし、両方の R_{3a} が同時にヘテロ原子を介して結合していることはできず；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキルまたはシクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC(=O)NR_6R_6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_6$ 、 $-NR_6R_6$ 、 $-NHC(=O)R_6$ 、また

は -NHC(=O)NH₂ で適宜置換されていてもよく；

R₄ が、F または OH であり；

R₅ が、水素、ハロまたは -CN であり；

R_{5a} が、ハロまたは -CN であり；

R_{5b} が、水素、ハロまたは -CN であり；

R₆ が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリー
ル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R₈ が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R₉ が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキ
ル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアル
キルであり、その中でアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール
アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0 ~ 5 個の R_{9a} で適宜置
換されていてもよく、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたは
ヘテロシクリルアルキルが、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含
み；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニ
ル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキ
ル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)O
(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O
H、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂
NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)
(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)O
R₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリーロキシまたは
アリールアルキルから選択され；

R₁₀ が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアル
キル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され、その中でアリール
、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルが、0 ~ 3 個の R_{10a}
で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが、N
、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、アルケニル、アルキ
ニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアル
キル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)
O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-
OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C
(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rC
F₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)
(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)
OR₆、-NR₁₄S(O₂)R₆、-OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリーロキシま
たはアリールアルキルから選択され；

R₁₄ が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択さ
れ；

m が、0 ~ 2 であり；

r が、0 ~ 2 であるものである。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 0 】

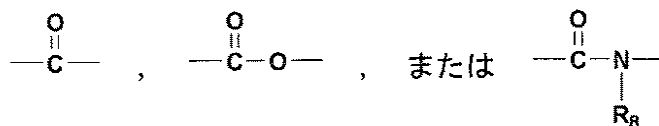
さらに別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

Z が、O であり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【 化 1 2 】



10

であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、アリールオキシおよびアリールアルキルが、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよく；

20

30

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、アリールオキシ、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシアルキルから選択され；

40

R_3 が、各々独立して、OH またはアルキルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、OH、 $-OR_6$ または $-OC(=O)R_6$ であり、アルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよく；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキルまたはシクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR_6$ 、 $-OC($

50

= O) NR₆ R₆、または - NH₂ で適宜置換されていてもよく；

R₄ が、OHであり；

R₅ が、水素またはハロゲンであり；

R_{5a} が、ハロゲンまたは - CNであり；

R_{5b} が、水素またはハロゲンであり；

R₆ が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R₈ が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R₉ が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルであり、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルが、0 ~ 5 個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルが、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

10

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、- CN、- NO₂、- C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、- O(CF₂)_rCF₃、- O(CR₈R₈)_rR₁₄、- OH、- SH、- S(CR₈R₈)_rR₁₄、- C(=O)NR₁₄R₁₄、- NR₁₄R₁₄、- S(O)₂NR₁₄R₁₄、- NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、- C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、- S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、- S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、- C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、- C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、- NR₁₄C(=O)H、- NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、- OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、- S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、- S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、- NR₁₄C(=O)OR₆、- NR₁₄S(O)₂R₆、- OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリーールオキシまたはアリーールアルキルから選択され；

20

R₁₀ が、各々独立して、アルキル、アリーールまたはヘテロシクリルから選択され、アリーールまたはヘテロシクリルが、0 ~ 3 個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルが、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリルヘテロシクリルアルキル、ハロ、- CN、- NO₂、- C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、- O(CF₂)_rCF₃、- O(CR₈R₈)_rR₁₄、- OH、- SH、- S(CR₈R₈)_rR₁₄、- C(=O)NR₁₄R₁₄、- NR₁₄R₁₄、- S(O)₂NR₁₄R₁₄、- NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、- C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、- S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、- S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、- C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、- C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、- NR₁₄C(=O)H、- NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、- OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、- S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、- S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、- NR₁₄C(=O)OR₆、- NR₁₄S(O)₂R₆、- OC(=O)NR₁₄R₁₄、アリーールオキシまたはアリーールアルキルから選択され；

30

40

R₁₄ が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、0 ~ 2 であり；

r が、0 ~ 2 であるものである。

【0031】

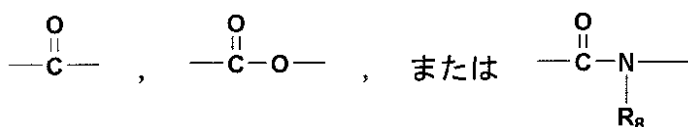
一実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

Z が、O であり；

W が、- CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}- であり；

50

T が、
【化 1 3】



であり；

R₁ が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、そのすべてが 0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₀、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₀、-C(=O)NR₉R₉、-NR₉R₉、-S(O)₂NR₉R₉、-NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₉S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₉C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉、-C(=O)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-NR₉C(=O)H、-NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀、-NR₉C(=O)OR₆、-NR₉S(O₂)R₆、=O、-OC(=O)NR₉R₉、またはアリールオキシから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアリールオキシが、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよく；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-CN、-NO₂、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₀、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₀、-C(=O)NR₉R₉、-NR₉R₉、-S(O)₂NR₉R₉、-NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₉S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₉C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉、-C(=O)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-NR₉C(=O)H、-NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀、-NR₉C(=O)OR₆、-NR₉S(O₂)R₆、またはアリールオキシから選択され；

R₃ が、各々独立して、OH またはアルキルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、アルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよく；

R_{3b} が、各々独立して、水素、アルキルまたはシクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子、-OH、-CN、-OR₆、-OC(=O)R₆、-OC(=O)NH₂、または -OC(=O)NHR₆ で適宜置換されていてもよく；

R₄ が、OH であり；

R₅ が、水素またはハロであり；

R_{5a} が、ハロであり；

R_{5b} が、水素またはハロであり；

R₆ が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R₈ が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R₉ が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール

10

20

30

40

50

またはヘテロシクリルであり、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルが、0～5個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、またはアリールオキシから選択され；

R_{10} が、各々独立して、アルキル、アリールまたはヘテロシクリルから選択され、アリールまたはヘテロシクリルが、0～3個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ またはアリールオキシから選択され；

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

mが、0～2であり；

rが、0～2であるものである。

【0032】

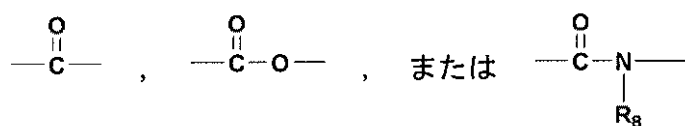
別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

Zが、Oであり；

Wが、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

Tが、

【化14】



であり；

R_1 が、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そのすべてが0～5個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ またはアリールオキシから選択され；

$r R_{10}$ 、 $-O(CF_2)_r CF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、またはアリーロキシから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアリーロキシが、0～3個の R_{1b} で適宜置換されていてもよく；

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-O(CF_2)_r CF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、またはアリーロキシから選択され；

R_3 が、各々独立して、 OH またはアルキルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルであり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子で適宜置換されていてもよく；

R_{3b} が、各々独立して、水素またはアルキルであり、アルキルが、炭素原子1個あたり0～3個のフッ素原子、 OH 、 $-CN$ または $-OR_6$ で適宜置換されていてもよく；

R_4 が、 OH であり；

R_5 が、水素またはハロであり；

R_{5a} が、クロロであり；

R_{5b} が、水素またはハロであり；

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_8 が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R_9 が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルが、0～5個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-O(CF_2)_r CF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、またはアリーロキシから選択され；

10

20

30

40

50

R_{10} が、各々独立して、アルキル、アリールまたはヘテロシクリルから選択され、アリールまたはヘテロシクリルが、0～3個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ またはアリールオキシから選択され；

10

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、0～2であり；

r が、0～2であるものである。

【0033】

20

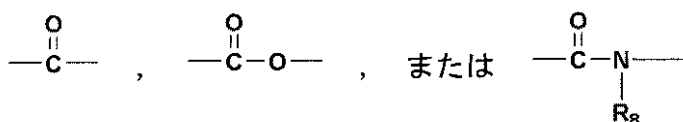
別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

Z が、Oであり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【化15】



30

であり；

R_1 が、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そのすべてが0～5個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、または $-OC(=O)NR_9R_9$ から選択され、その中でアルキル、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リルが、0～3個の R_{1b} で適宜置換されていてもよく；

40

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、

50

- $S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、- $S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、- $C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、- $C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、
 - $NR_9C(=O)H$ 、- $NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、- $OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、- $S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、- $S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、- $NR_9C(=O)OR_6$ 、および - $NR_9S(O)_2R_6$ から選択され
 ;

R_3 が、各々アルキルであり ;

R_{3a} が、各々独立して、水素またはアルキルであり、アルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよく ;

R_{3b} が、各々独立して、水素またはアルキルであり、アルキルが、炭素原子 1 個あたり 0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよく ;

R_4 が、OH であり ;

R_5 が、水素またはハロゲンであり ;

R_{5a} が、クロロであり ;

R_{5b} が、水素またはハロゲンであり ;

R_6 が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり ;

R_8 が、各々独立して、水素またはアルキルであり ;

R_9 が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルであり、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルが、0 ~ 5 個の R_{9a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルが、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み ;

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、ハロ、- CN 、- NO_2 、- $C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $O(CF_2)_rCF_3$ 、- $O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- OH 、- SH 、- $S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、- $NR_{14}R_{14}$ 、- $S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、- $NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、- $C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、- $S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、- $S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、- $C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、- $C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $NR_{14}C(=O)H$ 、- $NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $NR_{14}C(=O)OR_6$ 、- $NR_{14}S(O)_2R_6$ 、または - $OC(=O)NR_{14}R_{14}$ から選択され ;

R_{10} が、各々独立して、アルキル、アリーールまたはヘテロシクリルから選択され、アリーールまたはヘテロシクリルが、0 ~ 3 個の R_{10a} で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルが、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み ;

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、ハロ、- CN 、- NO_2 、- $C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $O(CF_2)_rCF_3$ 、- $O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- OH 、- SH 、- $S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、- $NR_{14}R_{14}$ 、- $S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、- $NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、- $C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、- $S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、- $S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、- $C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、- $C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $NR_{14}C(=O)H$ 、- $NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、- $NR_{14}C(=O)OR_6$ 、- $NR_{14}S(O)_2R_6$ 、または - $OC(=O)NR_{14}R_{14}$ から選択され ;

R_{14} が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され ;

m が、0 ~ 2 であり ;

10

20

30

40

50

r が、0 ~ 2 であるものである。

【0034】

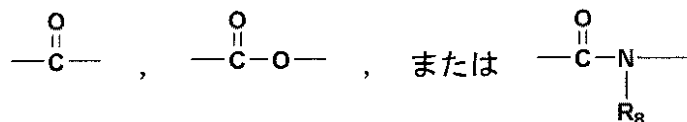
一実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

Z が、 O であり；

W が、 $-CR_{3a}R_{3a}CR_{3b}R_{3b}-$ であり；

T が、

【化16】



10

であり；

R_1 が、アルキルまたはフェニルであり、それらはどちらも0 ~ 5 個の R_{1a} で適宜置換されていてもよく；

R_{1a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CF}_2)_r \text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r \text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r \text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O}_2)\text{R}_8$ またはアリーロキシから選択され、その中でアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリーロキシが、0 ~ 3 個の R_{1b} で適宜置換されていてもよく；

20

R_{1b} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CF}_2)_r \text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r \text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r \text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r R_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O}_2)\text{R}_8$ 、またはアリーロキシから選択され；

30

R_3 が、メチルであり；

R_{3a} が、各々独立して、水素またはアルキルであり、アルキルが、炭素原子1 個あたり0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよく；

R_{3b} が、各々独立して、水素またはアルキルであり、アルキルが、炭素原子1 個あたり0 ~ 3 個のフッ素原子で適宜置換されていてもよく；

R_4 が、 OH であり；

R_5 が、水素またはハロであり；

R_{5a} が、クロロであり；

R_{5b} が、水素またはハロであり；

50

R₆ が、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R₈ が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R₉ が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルが、0～5個のR_{9a}で適宜置換されていてもよく、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{9a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₈、-NR₁₄S(O₂)R₈、またはアリールオキシから選択され；

R₁₀ が、各々独立して、アルキル、アリールまたはヘテロシクリルから選択され、アリールまたはヘテロシクリルが、0～3個のR_{10a}で適宜置換されていてもよく、ヘテロシクリルが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

R_{10a} が、各々独立して、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄、-O(CF₂)_rCF₃、-O(CR₈R₈)_rR₁₄、-OH、-SH、-S(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=O)NR₁₄R₁₄、-NR₁₄R₁₄、-S(O)₂NR₁₄R₁₄、-NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆、-S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄、-C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃、-C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)H、-NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄、-S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄、-S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄、-NR₁₄C(=O)OR₈、-NR₁₄S(O₂)R₈またはアリールオキシから選択され；

R₁₄ が、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択され；

m が、2であり；

r が、0～2であるものである。

【0035】

一実施形態では、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、実施例中に例示する化合物である。

【0036】

別の実施形態では、本発明は、医薬的に許容される担体と治療有効量の本発明の化合物とを含む医薬組成物に向けられている。

【0037】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、ケモカインまたはケモカイン受容体の活性を調節する方法に向けられている。

【0038】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合

10

20

30

40

50

物を投与することを含む、CCR-1受容体活性を調節する方法に向けられている。

【0039】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、CCR-1受容体に媒介される、MIP-1、MCP-3、MCP-4、RANTESの活性を調節する、好ましくはMIP-1の活性を調節する方法に向けられている。

【0040】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、骨関節炎、動脈瘤、発熱、心血管作用、クローン病、鬱血性心不全、自己免疫疾患、HIV感染症、HIV関連認知症、乾癬、特発性肺線維症、移植動脈硬化症、物理的または化学的に誘発された脳外傷、炎症性腸疾患、肺炎、大腸炎、全身性エリテマトーデス、腎毒性血清腎炎、糸球体腎炎、喘息、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、再狭窄、臓器移植、乾癬性関節炎、多発性骨髄腫、アレルギー、たとえば、眼結膜中の皮膚および肥満細胞の脱顆粒、肝細胞癌、骨粗鬆症、腎線維症および癌、好ましくは、クローン病、乾癬、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、関節リウマチ、多発性骨髄腫、アレルギー、たとえば、眼結膜中の皮膚および肥満細胞の脱顆粒、肝細胞癌、骨粗鬆症ならびに腎線維症から選択される、障害を治療する方法に向けられている。

10

【0041】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法に向けられている。

20

【0042】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、炎症性腸疾患を治療する方法に向けられている。

【0043】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、クローン病を治療する方法に向けられている。

【0044】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、乾癬を治療する方法に向けられている。

30

【0045】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、全身性エリテマトーデスを治療する方法に向けられている。

【0046】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、多発性硬化症を治療する方法に向けられている。

【0047】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、関節リウマチを治療する方法に向けられている。

【0048】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、乾癬性関節炎を治療する方法に向けられている。

40

【0049】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、多発性骨髄腫を治療する方法に向けられている。

【0050】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、アレルギー、たとえば、眼結膜中の皮膚および肥満細胞の脱顆粒を治療する方法に向けられている。

【0051】

50

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、肝細胞癌を治療する方法に向けられている。

【0052】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、骨粗鬆症を治療する方法に向けられている。

【0053】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、腎線維症を治療する方法に向けられている。

【0054】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、炎症性疾患、たとえば、CCR-1に少なくとも部分的に媒介される炎症性疾患を治療する方法に向けられている。

10

【0055】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、CCR1活性を調節する方法に向けられている。

【0056】

別の実施形態では、本発明は、骨関節炎、動脈瘤、発熱、心血管作用、クローン病、鬱血性心不全、自己免疫疾患、HIV感染症、HIV関連認知症、乾癬、特発性肺線維症、移植動脈硬化症、物理的または化学的に誘発された脳外傷、炎症性腸疾患、肺炎、大腸炎、全身性エリテマトーデス、腎毒性血清腎炎、糸球体腎炎、喘息、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、再狭窄、臓器移植、乾癬性関節炎、多発性骨髄腫、アレルギー、たとえば、眼結膜中の皮膚および肥満細胞の脱顆粒、肝細胞癌、骨粗鬆症、腎線維症および癌、好ましくは、クローン病、乾癬、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、関節リウマチ、多発性骨髄腫、アレルギー、たとえば、眼結膜中の皮膚および肥満細胞の脱顆粒、肝細胞癌、骨粗鬆症ならびに腎線維症から選択される、障害を治療するための医薬品の調製における、本発明の化合物の使用に向けられている。

20

【0057】

別の実施形態では、本発明は、治療に使用するための本発明の化合物に向けられている。

【0058】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物と1つまたは複数の活性成分とを含む医薬組成物に向けられている。

30

【0059】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に、治療有効量の、本発明の化合物と1つまたは複数の活性成分とからなる医薬組成物を投与することを含む、ケモカインまたはケモカイン受容体の活性を調節する方法に向けられている。

【0060】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に、治療有効量の、本発明の化合物と1つまたは複数の活性成分とからなる医薬組成物を投与することを含む、CCR-1受容体活性を調節する方法に向けられている。

40

【0061】

さらに別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に、治療有効量の、本発明の化合物と1つまたは複数の活性成分とからなる医薬組成物を投与することを含む、CCR-1受容体によって媒介される、MIP-1、MCP-3、MCP-4、RANTESの活性を調節する、好ましくはMIP-1の活性を調節する方法に向けられている。

【0062】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に、治療有効量の、本発明の化合物と1つまたは複数の活性成分とからなる医薬組成物を投与することを含む、骨関節炎、動脈瘤、発熱、心血管作用、クローン病、鬱血性心不全、自己免疫疾患、HIV感染

50

症、H I V 関連認知症、乾癬、特発性肺線維症、移植動脈硬化症、物理的または化学的に誘発された脳外傷、炎症性腸疾患、肺炎、大腸炎、全身性エリテマトーデス、腎毒性血清腎炎、糸球体腎炎、喘息、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、再狭窄、臓器移植、乾癬性関節炎、多発性骨髄腫、アレルギー、たとえば、眼結膜中の皮膚および肥満細胞の脱顆粒、肝細胞癌、骨粗鬆症、腎線維症および癌、好ましくは、クローン病、乾癬、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、関節リウマチ、多発性骨髄腫、アレルギー、たとえば、眼結膜中の皮膚および肥満細胞の脱顆粒、肝細胞癌、骨粗鬆症ならびに腎線維症から選択される、障害を治療する方法に向けられている。

【 0 0 6 3 】

さらに別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に、治療有効量の、本発明の化合物と1つまたは複数の活性成分とからなる医薬組成物を投与することを含む、炎症性疾患、好ましくはC C R - 1によって少なくとも部分的に媒介される炎症性疾患を治療する方法に向けられている。

10

【 0 0 6 4 】

別の実施形態では、本発明は、治療を必要としている患者に、治療有効量の、本発明の化合物と1つまたは複数の活性成分とからなる医薬組成物を投与することを含む、C C R - 1活性を調節する方法に向けられている。

【 0 0 6 5 】

別の実施形態では、本発明は、骨関節炎、動脈瘤、発熱、心血管作用、クローン病、鬱血性心不全、自己免疫疾患、H I V 感染症、H I V 関連認知症、乾癬、特発性肺線維症、移植動脈硬化症、物理的または化学的に誘発された脳外傷、炎症性腸疾患、肺炎、大腸炎、全身性エリテマトーデス、腎毒性血清腎炎、糸球体腎炎、喘息、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、再狭窄、臓器移植、乾癬性関節炎、多発性骨髄腫、アレルギー、たとえば、眼結膜中の皮膚および肥満細胞の脱顆粒、肝細胞癌、骨粗鬆症、腎線維症および癌、好ましくは、クローン病、乾癬、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、関節リウマチ、多発性骨髄腫、アレルギー、たとえば、眼結膜中の皮膚および肥満細胞の脱顆粒、肝細胞癌、骨粗鬆症ならびに腎線維症から選択される、障害を治療するための医薬品の調製における、本発明の化合物と1つまたは複数の活性成分とからなる医薬組成物の使用に向けられている。

20

【 0 0 6 6 】

さらに別の実施形態では、本発明は、治療における本発明の化合物と1つまたは複数の活性成分とからなる医薬組成物の使用に向けられている。

30

【 0 0 6 7 】

本発明は、その精神または本質的な特質から逸脱せずに、他の具体的な形態で具現化し得る。本発明はまた、本明細書中で注記する本発明の代替態様のすべての組合せも包含する。本発明の任意かつすべての実施形態を、任意の他の実施形態と併せて、本発明のさらなる実施形態を記載し得ることを理解されよう。さらに、1つの実施形態の任意の要素を、実施形態のうちの任意のものの任意かつすべての他の要素と組み合わせて、さらなる実施形態を記載し得る。

【 0 0 6 8 】

40

(定義)

本明細書で記載される化合物は、不斉中心を有してもよい。不斉に置換された原子を含む本発明の化合物は、光学活性形態またはラセミ形態で単離され得る。光学活性形態を製造する方法(ラセミ形態の分割または光学活性出発物質からの合成によってなど)は当技術分野で知られている。オレフィン、C = N二重結合などの多くの幾何異性体も、本明細書で記載される化合物中に存在してもよく、このような安定な異性体はすべて本発明において考慮される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体は、異性体の混合物としてまたは分離された異性体の形態として記載され、かつ単離され得る。具体的な立体化学または異性体の形態が具体的に示されない限り、構造のキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態のすべておよび幾何異性体形態のすべてが意図される。

50

【 0 0 6 9 】

式 I の化合物の 1 つのエナンチオマーは、他と比べて優れた活性を示し得る。したがって、その立体化学のすべては本発明の一部であると考えられる。必要に応じて、ラセミ物質の分離は、キラルカラムを用いる HPLC によって、または当業者に知られている分割剤を用いる分割によって達成してもよい。

【 0 0 7 0 】

本明細書で用いられるように、「置換された」という用語は、指定された原子または環原子が通常の原子価を超えず、置換が安定な化合物をもたらすことを条件として、指定された原子または環上の任意の 1 またはそれ以上の水素が示された群から選択的に置き換えられることを意味する。置換がケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、その原子上の 2 個の水素が置き換えられる。

10

【 0 0 7 1 】

任意の記号（例えば、 R_4 ）が、化合物のための任意の構成要素または式に 2 回以上存在する場合、各々における定義は他のすべてにおけるその定義から独立している。したがって、例えば、基が $(R_4)_m$ で置換されることが示されて m が 0 ~ 3 である場合、該基は最大 3 個までの R_4 基で適宜置換されてもよく、各々における R_4 は R_4 の定義から独立して選択される。また、置換基および / または記号の組合せは、そのような組合せが安定な化合物を生じる場合のみ許容される。

【 0 0 7 2 】

置換基への結合が環における 2 個の原子を連結する結合を横切って示される場合、このような置換基はその環上の任意の原子と結合してもよい。その置換基がそれを介して所定の式の化合物の残基に結合しているその原子を示さずに、置換基が記載されている場合、そのような置換基はそのような置換基における任意の原子を介して結合されてもよい。置換基および / または記号の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合のみ許容される。

20

【 0 0 7 3 】

本明細書で用いられるように、「アルキル」は、その直鎖中に 1 ~ 20 個の炭素、好ましくは 1 ~ 10 個の炭素、より好ましくは 1 ~ 8 個の炭素を含む、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することが意図されており、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘブチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、それらの種々の分岐鎖異性体などを含むことが意図され、並びに例えば、適宜、ハロ（例えば、F、Br、Cl、もしくは I、または CF_3 ）、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール（アリール）もしくはジアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールオキシアリール、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキル、および / またはアルキルチオなどの 1 ~ 4 個の置換基が含まれてもよい。

30

40

【 0 0 7 4 】

特に断りがなければ、それ自体または別の基の一部として本明細書で用いられるような「アルケニル」という用語は、直鎖における 2 ~ 20 個の炭素、好ましくは 2 ~ 12 個の炭素、より好ましくは 1 ~ 8 個の炭素の直鎖または分岐鎖の遊離基を指し、これには例えばビニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘブテニル、3-ヘブテニル、4-ヘブテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、4-ドデセニル、4,8,12-テトラデカトリエニルなどの、直鎖における 1 ~ 6 つの二重結合が含まれ、かつこれらは、1 ~ 4 個の置換基、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル

50

、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオ、および/または本明細書で提示される任意のアルキル置換基で適宜置換されてもよい。

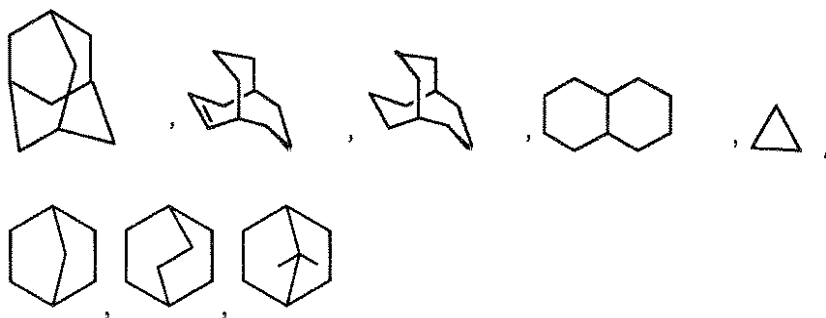
【0075】

特に断りがなければ、それ自体または別の基の一部として本明細書で用いられるような「アルキニル」という用語は、直鎖における2～20個の炭素、好ましくは2～12個の炭素、より好ましくは2～8個の炭素の直鎖または分岐鎖の遊離基を指し、これには、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニルなどの、直鎖における1つの三重結合が含まれ、かつこれらは、1～4個の置換基、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、および/またはアルキルチオ、ならびに/あるいは本明細書で提示される任意のアルキル置換基で適宜置換されてもよい。

【0076】

特に断りがなければ、単独でまたは別の基の一部として本明細書で用いられるような「シクロアルキル」という用語には、単環式アルキル、二環式アルキル（またはビスシクロアルキル）および三環式アルキルを含む、1～3環を含む飽和または部分不飽和（1または2つの二重結合を含む）の環式炭化水素基が含まれる。シクロアルキルは、環を形成する合計で3～20個の炭素、環を形成する好ましくは3～10個の炭素を含み、アリールに関して記載されたような1または2個の芳香族環に縮合されてもよく、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニル、

【化17】



が含まれ、これらのいずれの基も、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリールカルボニルアミノ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオール、および/またはアルキルチオ、並びに/あるいはアルキルに関する任意の置換基などの1～4個の置換基で適宜置換されてもよい。

【0077】

上で定義したのと同義のアルキル基が異なる2個の炭素原子において他の基への結合のための単結合を有する場合、それらは「アルキレン」基と称され、「アルキル」に関して上で定義されたように適宜置換されてもよい。

【0078】

上で定義したのと同義のアルケニル基および上で定義したのと同義のアルキニル基が、それぞれ、異なる2個の炭素原子において結合のための単結合を有する場合、それらは、それぞれ、「アルケニレン基」および「アルキニレン基」と称され、「アルケニル」および「アルキニル」に関して上に定義されたように適宜置換されてもよい。

【 0 0 7 9 】

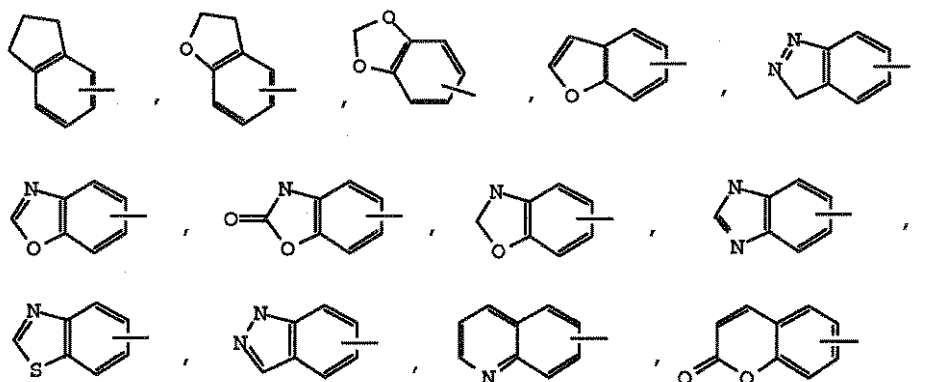
本明細書で用いられるような「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブromo、およびヨードを指し；「ハロアルキル」は、1またはそれ以上のハロゲン〔例えば、 $-C_vF_w$ （ここで、 $v = 1 \sim 3$ および $w = 1 \sim (2v + 1)$ ）〕で置換された特定数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基、例えば、 CF_3 を含むことが意図される。

【 0 0 8 0 】

特に断りがなければ、単独でまたは別の基の一部として本明細書で用いられるような「アリール」という用語は、環部分（フェニルまたは、1-ナフチルおよび2-ナフチルを含むナフチルなど）において6～10個の炭素を含む単環式および二環式芳香族基を指し、炭素環式環またはヘテロ環式環（アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはシクロヘテロアルキル環）に縮合した1～3個のさらなる環である例えば、

10

【 化 1 8 】



20

を適宜含んでもよく、1、2、または3個の置換基、例えば、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル-アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ〔ここで、アミノには1または2個の置換基（これらはアルキル、アリール、またはその定義において言及される任意の他のアリール化合物）が含まれる〕、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノ、もしくはアリールスルホンアミノカルボニル、および/または本明細書で提示される任意のアルキル置換基で利用可能な炭素原子によって適宜置換されてもよい。

30

40

【 0 0 8 1 】

特に断りがなければ、単独でまたは別の基の一部として本明細書で用いられるような「低級アルコキシ」、「アルコキシ」、「アリールオキシ」または「アラルコキシ」という用語には、酸素原子に連結された任意の上記のアルキル、アラルキル、またはアリール基が含まれる。

【 0 0 8 2 】

特に断りがなければ、単独でまたは別の基の一部として本明細書で用いられるような「アミノ」という用語は、同じであっても異なってもよい1または2個の置換基、例えば、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアル

50

キルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、またはチオアルキルで置換されていてもよいアミノを指す。これらの置換基は、カルボン酸および/または任意の R^1 基もしくは上に提示されたような R^1 に関する置換基でさらに置換されていてもよい。さらに、アミノ置換基は、これらが結合しているその窒素原子と一緒にあって、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチル、またはヒドロキシで適宜置換された、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - アゼピニル、4 - モルホリニル、4 - チアモルホリニル、1 - ピペラジニル、4 - アルキル - 1 - ピペラジニル、4 - アリールアルキル - 1 - ピペラジニル、4 - ジアリールアルキル - 1 - ピペラジニル、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、または 1 - アゼピニルを形成してもよい。

【0083】

特に断りがなければ、単独でまたは別の基の一部として本明細書で用いられるような「低級アルキルチオ」、「アルキルチオ」、「アリールチオ」または「アラルキルチオ」という用語には、硫黄原子に連結された任意の上記のアルキル、アラルキル、またはアリール基が含まれる。

【0084】

特に断りがなければ、単独でまたは別の基の一部として本明細書で用いられるような「低級アルキルアミノ」、「アルキルアミノ」、「アリールアミノ」または「アリールアルキルアミノ」という用語には、窒素原子と連結された任意の上記のアルキル、アリール、またはアリールアルキル基が含まれる。

【0085】

本明細書で用いられるように、「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式系」という用語は、飽和、部分的な飽和または不飽和（芳香族）（「ヘテロアリール」とも呼ばれる）である安定な 5、6、もしくは 7 員単環式、あるいは二環式または 7、8、9、もしくは 10 員二環式のヘテロ環を意味することが意図され、これは、炭素原子ならびに、N、NH、O および S からなる群から独立して選択される 1、2、3、または 4 個のヘテロ原子からなり、任意の上記定義のヘテロ環式環がベンゼン環に縮合している任意の二環式基を含む。窒素および硫黄のヘテロ原子は、適宜酸化されていてもよい。ヘテロ環式環は任意のヘテロ原子または炭素原子においてそのペンダント基に結合していてもよく、これは安定な構造をもたらす。得られる化合物が安定であれば、本明細書で記載されるヘテロ環式環は炭素原子上または窒素原子上で置換されていてもよい。具体的に記載される場合、ヘテロ環中の窒素は適宜四級化されていてもよい。ヘテロ環中の S 原子および O 原子の総数が 1 を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接していないことが好ましい。本明細書で用いられるように、「芳香族ヘテロ環式系」または「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子ならびに、N、O および S からなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子からなり、事実上芳香族である安定な 5 ~ 7 員の単環式もしくは二環式または 7 ~ 10 員の二環式ヘテロ環式芳香族環を意味することが意図される。

【0086】

ヘテロ環の例にはこれらに限定されないが、1H - インダゾール、2 - ピロリドニル、2H, 6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、2H - ピロリル、1H - インドリル、4 - ピペリドニル、4aH - カルバゾール、4H - キノリジニル、6H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、- カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル（ベンズイミダゾリル）、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキ

10

20

30

40

50

ノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、およびキサンテニルが含まれる。本発明の別の態様において、ヘテロ環にはこれらに限定されないが、ピリジニル、チオフエニル、フラニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、ピラゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、およびピリミジニルが含まれる。また、例えば、上記ヘテロ環を含む縮合環およびスピロ化合物も含まれる。

10

20

30

40

50

【0087】

ヘテロアリーの例は、1 H - インダゾール、2 H, 6 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、インドリル、4 a H - カルバゾール、4 H - キノリジニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、 - カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H, 6 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンズイミダゾリル)、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピラゾロトリアジニル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエノフェニル、トリアジニル

、 1, 2, 3 - トリアゾリル、 1, 2, 4 - トリアゾリル、 1, 2, 5 - トリアゾリル、 1, 3, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、およびキサンテニルである。本発明の別の態様において、ヘテロアリアルルの例は、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾロトリアジニル、ピリダジニル、ピリジリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニル、およびテトラゾリルである。

【0088】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で用いられるような「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクリル」という用語は、アルキル鎖にC原子またはヘテロ原子によって連結された上で定義したのと同義のヘテロシクリル基を指す。

10

【0089】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で用いられるような「ヘテロアリアルアルキル」または「ヘテロアリアルアルケニル」という用語は、上で定義したのと同義のアルキル鎖、アルキレン、またはアルケニレンにC原子またはヘテロ原子によって連結された上で定義したのと同義のヘテロアリアル基を指す。

【0090】

本明細書で用いられるような「シアノ」という用語は、-CN基を指す。

20

【0091】

本明細書で用いられるような「ニトロ」という用語は、-NO₂基を指す。

【0092】

本明細書で用いられるような「ヒドロキシ」という用語は、OH基を指す。

【0093】

「医薬的に許容される」という表現は、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比に相応して、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を有しないでヒトおよび動物の組織と接触して使用するために適切であるそれらの化合物、物質、組成物、および/または剤形を指す。

【0094】

本明細書で用いられるように、「医薬的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を作ることによって修飾される開示された化合物の誘導体を指す。医薬的に許容される塩の例には、これらに限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸残基のアルカリ塩または有機塩などが含まれる。医薬的に許容される塩には、例えば、非毒性無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来の非毒性の塩または四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような従来の非毒性の塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸由来のもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩が含まれる。

30

【0095】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から合成され得る。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基形態を化学量論的量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中、またはこれらの2つの混合物中で反応させることによって調製されてもよく；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., p. 1418 (Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985)に見出され、この開示は参

40

50

照により本明細書に組み込まれる。

【0096】

インビボで変換されて生物活性剤（すなわち、式Ⅰの化合物）を与え得る任意の化合物は、本発明の範囲および精神の範囲内のプロドラッグである。

【0097】

本明細書で用いられるような「プロドラッグ」という用語には、当業者に知られている手順を用いて、1種または複数の式Ⅰの化合物のヒドロキシルをアルキル、アルコキシ、またはアリール置換アシル化剤と反応させて、酢酸塩、ピバリン酸、メチルカーボネート、安息香酸塩などを生成させることによって形成されるエステルおよびカーボネートが含まれる。

10

【0098】

様々な形態のプロドラッグが当分野でよく知られており、以下に記載されている：

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31 (Academic Press, 1996);

b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); および

d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer (Wiley-VCH, 2003).

これらの引用文献は参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0099】

さらに、式Ⅰの化合物は、それらの調製の後で、好ましくは単離および精製されて、重量で99%に等しいかそれを超える量の式Ⅰの化合物（「実質的に純粋な」化合物Ⅰ）を含む組成物を得て、次いで、本明細書に記載されるように使用または処方される。このような式Ⅰの「実質的に純粋な」化合物も、本発明の一部として本明細書において熟慮される。

【0100】

本発明の化合物のすべての立体異性体は、混合形態でまたは純粋形態でもしくは実質的に純粋形態でのいずれかで熟慮される。本発明の化合物は、R置換基のいずれか1つを含む任意の炭素原子で不斉中心を有しおよび/または多形を示し得る。したがって、式Ⅰの化合物はエナンチオマー、もしくはジアステレオマーの形態、またはそれらの混合物で存在し得る。調製のための方法では、出発物質としてラセミ化合物、エナンチオマー、またはジアステレオマーを用い得る。ジアステレオマーまたはエナンチオマー生成物が調製される場合、それらは従来の方法、例えば、クロマトグラフまたは分別結晶で分離され得る。

30

【0101】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な程度の純度への単離、および有効な治療薬への処方に耐えるために十分強い化合物を示すことが意味される。本発明では、安定な化合物を具体化することが意図される。

【0102】

「治療有効量」は、MIP-1を阻害するのに有効であるか、または炎症性疾患を治療もしくは予防するのに有効な、本発明の化合物単独の量もしくは請求の範囲に記載された化合物の組合せの量または他の活性成分と組み合わせた本発明の化合物の量を含むことが意図される。

40

【0103】

本明細書で用いられるように「治療する」または「治療」は、哺乳動物（特にヒト）における、疾患状態の治療が含まれ、並びに以下：

(a) 疾患状態が哺乳動物に起こることから予防すること（特に、このような哺乳動物が疾患状態に罹患しやすいが、まだそれを有すると診断されていない場合）；

(b) 疾患状態を調節すること、すなわち、その進行を止めること；および/または

50

(c) 疾患状態を緩和すること、すなわち、疾患状態の退行を引き起こすことが含まれる。

【0104】

(合成)

本発明の化合物は、有機合成分野の技術者に周知のいくつかの方法で調製することができる。本発明の化合物は、以下に記載の方法を、合成有機化学分野で知られている合成方法、または当業者に認識されているその変形と一緒に用いて合成することができる。好ましい方法には、それだけには限定されないが、以下に記載のものが含まれる。本明細書中で引用するすべての参考文献は、その全体が本明細書中に参考として組み込まれている。

【0105】

10

本発明の新規化合物は、本セクション中に記載の反応および技術を用いて調製し得る。反応は、用いる試薬および材料に適しており、実行する変換に適した溶媒中で行う。また、以下に記載の合成方法の説明において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験期間および後処理手順の選択を含めた、すべての提案した反応条件は、当業者によって容易に認識される、その反応に標準的な条件であるように選択されていることを理解されたい。有機合成の技術者には、分子の様々な部分上に存在する官能性は、提案した試薬および反応に適合性を有する必要があることが理解されよう。反応条件と適合性のある置換基に対するそのような制限は、当業者に容易に明らかであり、その場合、代替方法を用いる必要がある。このことは、時折、本発明の所望の化合物を得るために、合成ステップの順序を変更すること、または1つの特定のプロセススキームを別のものに替えて選択することの判断を要する。また、当分野におけるどのような合成経路を計画するためにも主要な別の検討事項は、本発明中に記載した化合物中に存在する反応性官能基の保護に使用する保護基の賢明な選択であることが理解されよう。当業者に数多くの代替方法を記載している権威ある記述は、Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition (Wiley and Sons, 1999)) である。

20

【0106】

本発明の化合物は、有機合成分野の技術者に周知のいくつかの方法で調製することができる。本発明の化合物は、以下に記載の方法を、合成有機化学分野で知られている合成方法、または当業者に認識されているその変形と一緒に用いて合成することができる。好ましい方法には、それだけには限定されないが、以下に記載のものが含まれる。本明細書中で引用するすべての参考文献は、その全体が本明細書中に参考として組み込まれている。

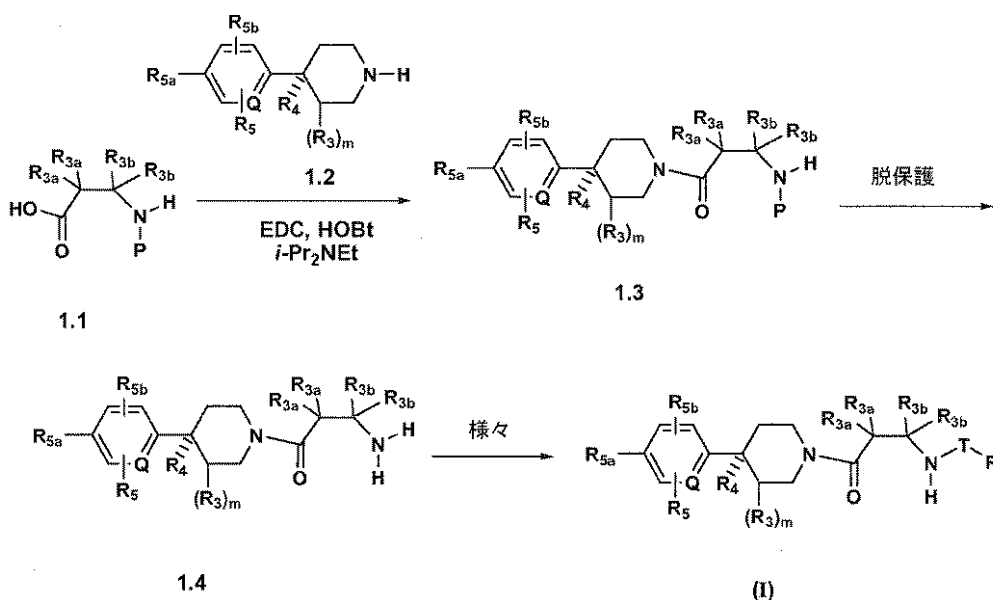
30

【0107】

本発明のケモカイン受容体拮抗剤は、スキーム1に示すように、標準のアミド結合形成条件下で、保護したアミノ酸誘導体1.1から、ピペリジン1.2(WO04/043965号に開示されている合成参照)とカップリングさせることによって調製することができ、1.3が得られる。窒素の脱保護によりアミン1.4を得ることができ、これをさらに誘導体化試薬と反応させて、(I)が提供される。

【化 19】

スキーム 1



10

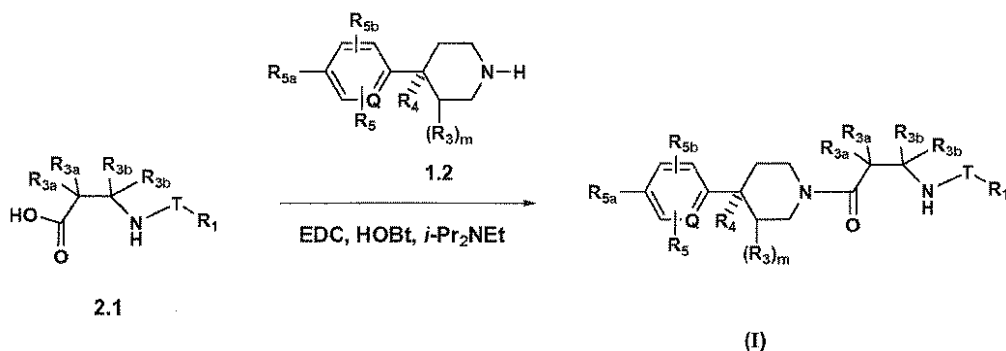
【0108】

あるいは、本発明の化合物は、スキーム 2 に示すように合成することができる。標準のアミド結合形成条件下で官能化 アミノ酸誘導体 2.1 とピペリジン 1.2 とをカップリングさせることにより、化合物 I を提供することができる。

20

【化 20】

スキーム 2



30

【0109】

本出願の範囲内で - (C = Z) - W - NH - によって表されるリンカーは、基本的に - アミノ酸およびその誘導体である。それらは市販品として入手可能であるか、または以下の方法によって合成することができる。例えば、Daviesらは、リチウム N - ベンジル - N - - メチルベンジルアミドを置換アクリル酸エステルに添加して、スキーム 3 a で示すように一方のジアステレオマーが通常好まれる置換 - アミノ酸誘導体のジアステレオマー混合物を得ることができるのを発見した (Davies, S.G. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, 1129-1139; Davies, S.G. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, 1141-1147; Bunnage, M.E. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1994, 2373-2384; Burke, A.J. et al., Synlett 1996, 621-622; およびそれら以外の箇所を参照)。リチウムアミド添加後の中間体エノラートは、プロトンまたは種々の求電子剤 [例えば、ヒドロキシルを導入するためのヨウ化アルキル、キラルカンファースルホニルオキサジリジン (Davis Reagents: Davis, F.A. et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 7274-7285)、N₃を導入するためのトリシルアジドなど] によってクエンチされて、3 a . 2 および 3 a . 5 を得ることができる。これらの中間体は、本出願の範囲内にある化合物を合成するのに用いることができる、当業者に公知である方法によって、それらの

40

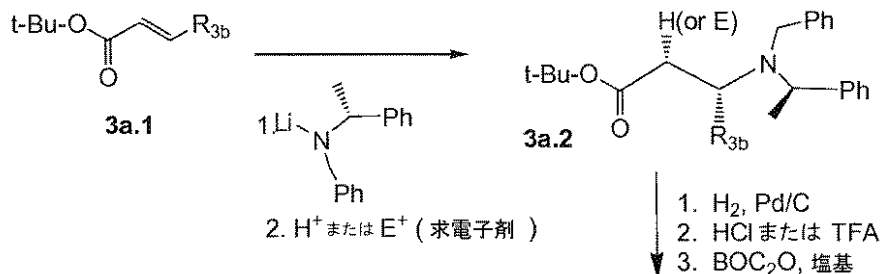
50

アミノ酸誘導体である 3 a . 3 および 3 a . 6 に変換することができる。また、3 a . 3 のエステルを脱プロトン化し、それらを再びプロトン化して、クロマトグラフ的に分離できるジアステレオマーの混合物を得ることができる。また、Davies は、3 a . 2 a を求電子剤（例えば、アルキルハライド）とアルキル化して、 α -アミノ酸の 3 a . 3 a を得ることができることを発見した（Davies、op. cit.）。なお、示しているジアステレオマーは優勢な方である（スキーム 3 b）。逆のエナンチオマー性出発物質で、スキーム 3 a および 3 b におけるキラリティー移動を行い、描かれた化合物のエナンチオマーを得ることができることが理解される。

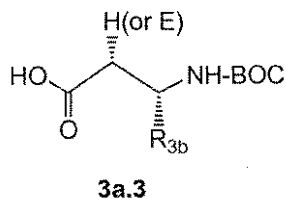
【化 2 1】

スキーム 3a

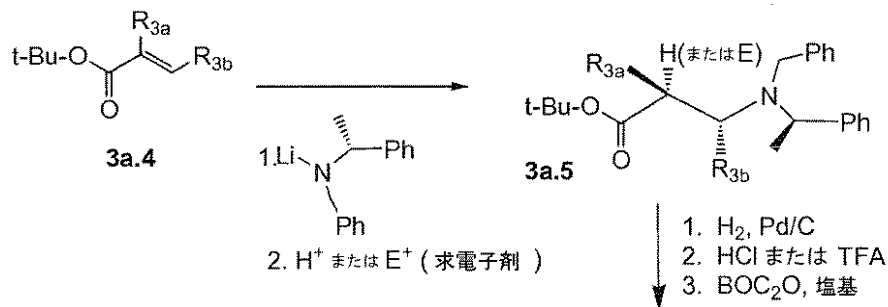
10



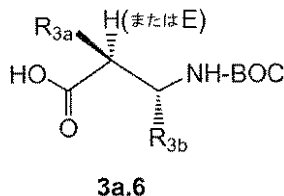
E は R_{3a} またはその前駆物質
またはその保護された形態



20



E は R_{3a} またはその前駆物質
またはその保護された形態

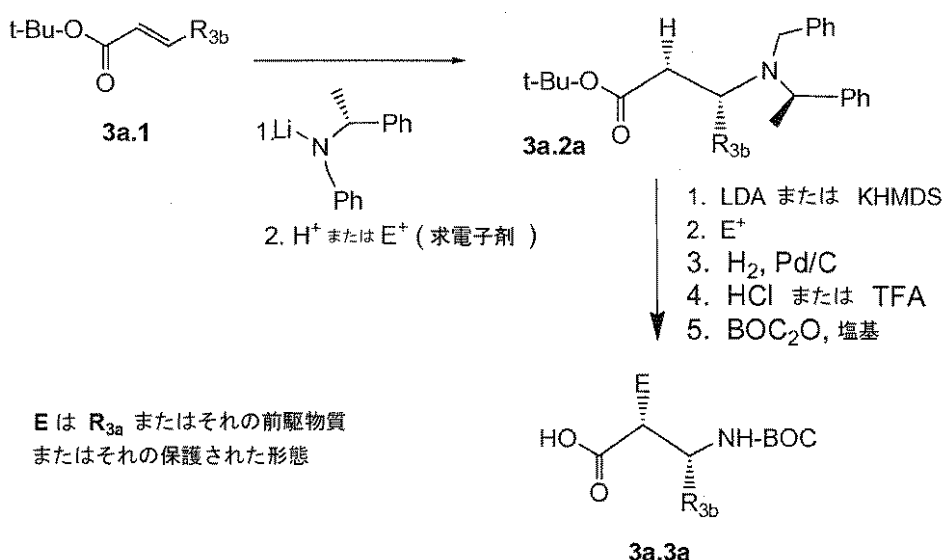


30

40

【化 2 2】

スキーム 3b



10

【0110】

3a.3 (E = H) の別のキラル合成 (示していない) には、 α -アミノ酸への Arndt-Eistert ホモログ化の適用が含まれる (Penke, B. et al., *Helv. Chim. Acta* 1970, 53, 1057; Podlech, J. et al., *Liebigs Ann.*, 1995, 1217; Juaristi, E., *Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids* (Wiley-VCH, New York, 1997); Matthews, J.L. et al., *ibid.*, pp. 105-126) (より安全なアミノ酸は、ジアゾメタンを用いない 1 炭素ホモログ化手順であり以下を参照、Gray, D. et al., *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4849-4851)。または、3a.3 のメチルエステルは、二重に (doubly) リチウム化して、求電子剤でクエンチして、3a.3a のメチルエステルを合成できる (示していない)。これらの反応は溶媒条件に依存し、一方のジアステレオマーを他方のそれよりも優先してもたすか、またはクロマトグラフィーによって分離されるジアステレオマー混合物をもたすことができる (Seebach, D. et al., *Helv. Chim. Acta* 1998, 81, 932-982 およびその他を参照)。したがって、得られるのはシン-ジアステレオマーのみではなく、

20

30

【0111】

W の R_{3b} 位でスピロ縮環を合成するために (2 つの R_{3b} が一緒になって環を形成する)、スキーム 3c に示す合成を用いてもよい。3c.3 のシクロプロピル環はより大きく、またヘテロ原子を含むことができることが理解される (GB 1,415,338, GB 1,419,256, and Mertin, A. et al., *Synlett*, 1991, 87-89. を参照)。

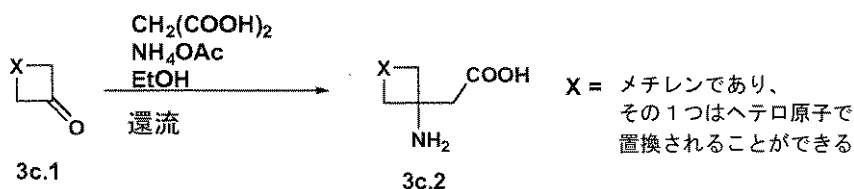
【0112】

W の R_{3a} 位でスピロ縮環を合成するために (2 つの R_{3a} が一緒になって環を形成する)、スキーム 3d に示す合成を用いてもよい。3d.2、3d.3、および 3d.4 のシクロプロピル環はより大きく、またヘテロ原子を含むことができることが理解される (Ohno, M. et al., *Synlett* 1991, 919-920)。

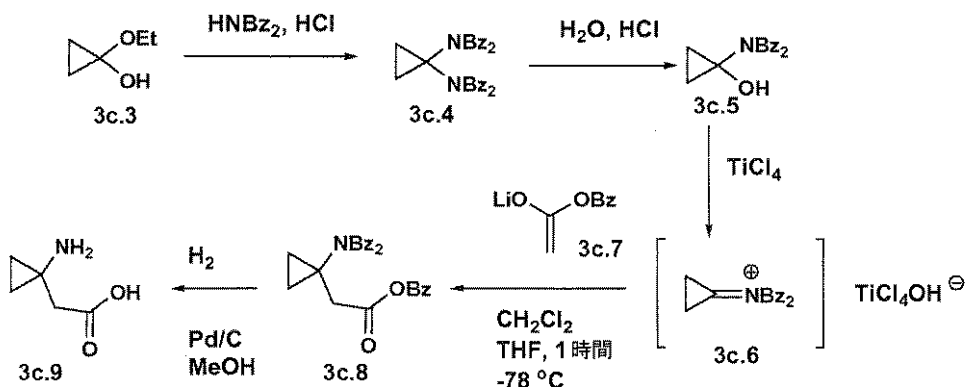
40

【化 2 3】

スキーム 3c

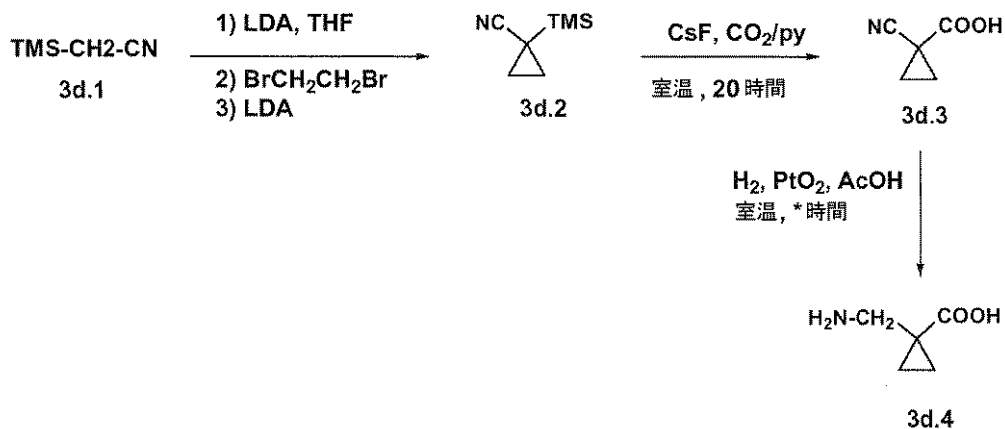


10



20

スキーム 3d



30

【0113】

同様の方法で、二臭化アルキルとシアノ酢酸メチルをビス-アルキル化し、加水分解した後に、3d.4を得て、それはスピロ縮シクロプロピル環が、より大きな環で置き換えられており、また炭素環自身に置換された適宜ヘテロ原子を含むことができる（示していない）（Gilmore, J. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2699-2704）。

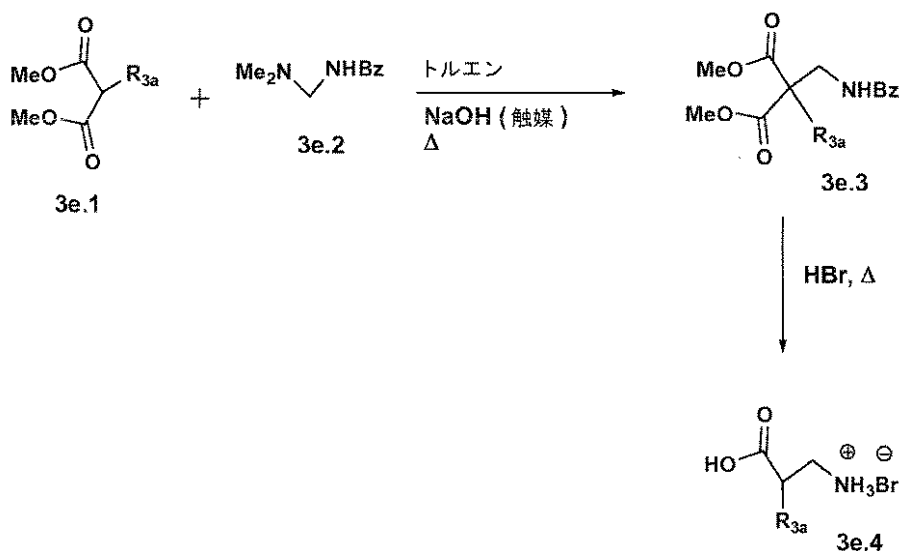
40

【0114】

スキーム 3eは - アミノ酸リンカーの合成を示し、それはR₃a位で1つの置換があるだけである。ラセミの - アミノ酸である3e.4は、当業者に公知である結晶化またはキラル相クロマトグラフィーによって、各々のエナンチオマーに分離することができる（Hellmann, H. et al., Chem. Ber. 1957, 90, 1357-1363）。

【化 2 4】

スキーム 3e



10

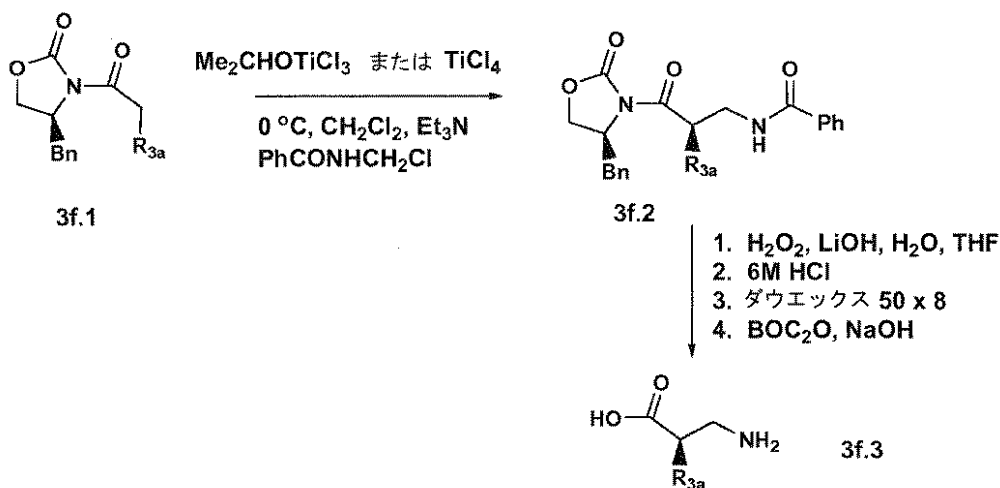
【0 1 1 5】

化合物 3 e . 4 のキラル合成は、スキーム 3 f で示すように行われる (Evans, D.A. et al., J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 8215; Seebach, D. et al., Helv. Chim. Acta 1998, 81, 932-982)。留意することは、3 f . 3 の逆のエナンチオマーは、3 f . 1 のもう一方のエナンチオマー性オキサゾリジノンから容易に得ることができるのである。

20

【化 2 5】

スキーム 3f



30

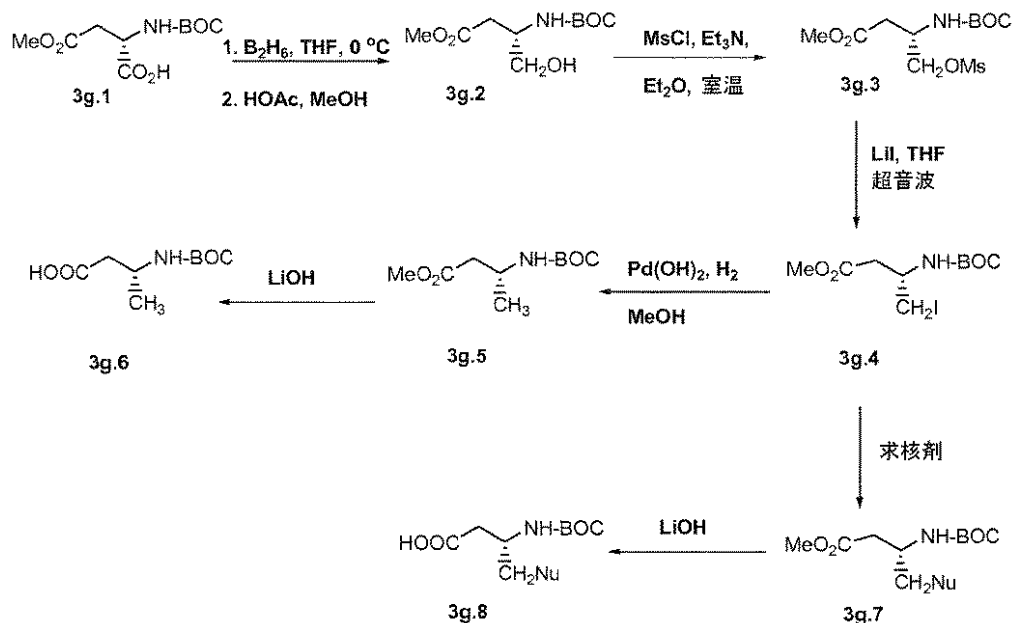
【0 1 1 6】

R_{3b} 置換 - アミノ酸誘導体である 3 a . 3 または アスパラギン酸 から出発する E = H である 3 a . 3 a の別の合成は、スキーム 3 g に示す。アスパラギン酸誘導体の 3 g . 1 は、アルコールの 3 g . 2 に還元される。続いてメシル化して、ヨウ化イオンにより置き換えて、3 g . 4 を得る。このヨウ化物は水素化され、続いてけん化されて、 $R_{3b} = \text{Me}$ である 3 g . 6 を得ることができる。ヨウ化物の 3 g . 4 は、同様に、置換反応を当業者に公知である種々の求核剤によって行って、3 g . 7 を得ることができる。続くけん化により、 $R_{3b} = \text{CH}_2 - \text{Nu}$ である 3 g . 8 を得る。ここで Nu は置換反応で用いられる求核剤を表し、本発明の範囲内におけるいずれの置換基、またはその前駆物質 / 保護された形態であってもよい。

40

【化 2 6】

スキーム 3g



10

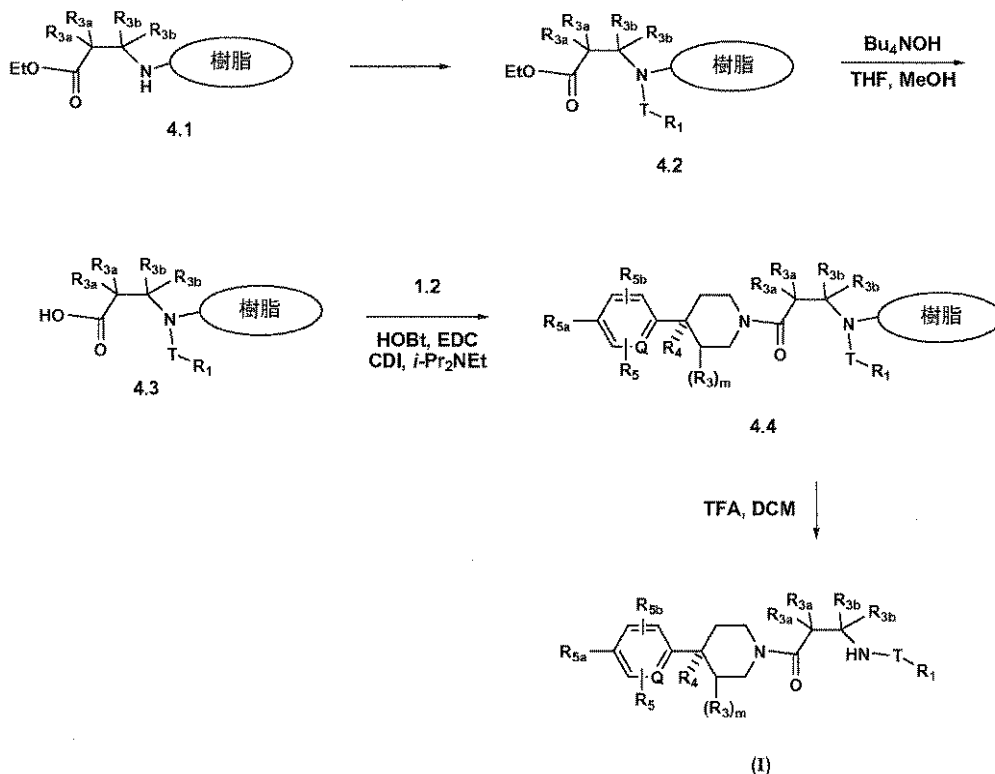
【 0 1 1 7】

20

樹脂担持の合成も、スキーム 4 に概要を示した反応を用いて採用することができる。アミンエステルを適切に官能化された樹脂とカップリングさせることで 4 . 1 を得ることができ、これをアミン官能化した後に 4 . 2 を形成することができる。標準の鹵化によりペンダント酸で誘導体化した樹脂 4 . 3 を得ることができる。アミン 1 . 2 を用いたアミド結合の形成により類似体 4 . 4 をもたらすことができる。酸を用いて樹脂から取り外すことにより、4 . 4 からピペリジン (I) をもたらすことができる。

【化 2 7】

スキーム 4



30

40

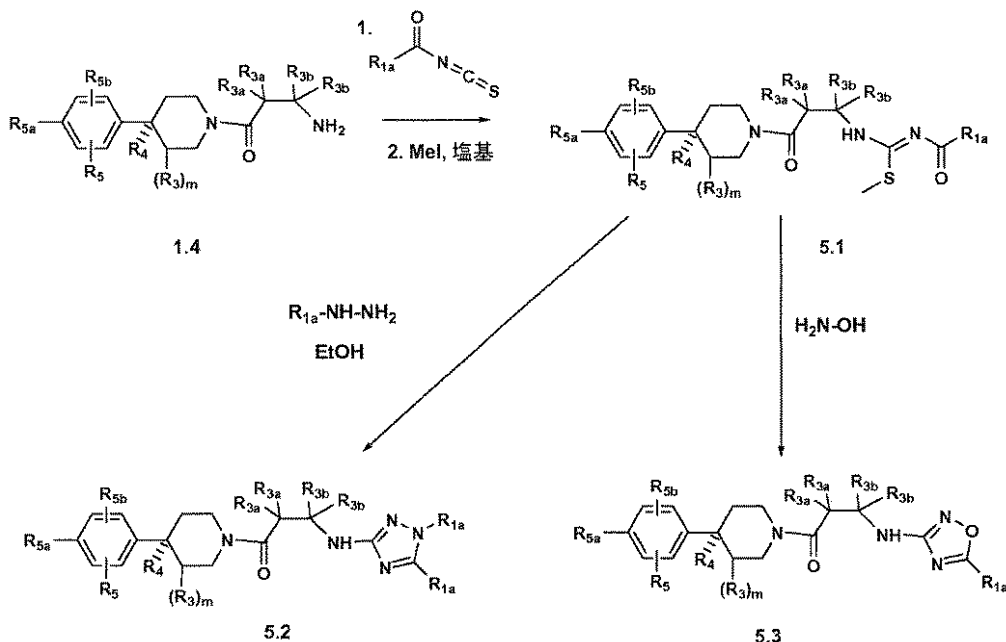
【 0 1 1 8】

50

本発明の化合物は、スキーム 5 に概要を示した方法に従って調製することもできる。適切に官能化されたアミン 1 . 4 をイソチオシアネートと反させ、次いで塩基の存在下でヨードメタンを用いてアルキル化して、5 . 1 をもたらすことができる。化合物 5 . 1 を、たとえばヒドラジンまたはヒドロキシルアミン誘導体とさらに反応させて、本発明の置換トリアゾールまたはオキサジアゾールをもたらすことができる。

【化 2 8】

スキーム 5



10

20

【0119】

さらに、本発明の化合物は、銅触媒の存在下で、アミン 1 . 4 を適切なボロン酸含有アリールまたはヘテロアリール基と反応させることによって調製することができ、カップリングした生成物 6 . 2 が得られる (スキーム 6) (Chan - Lam 反応の総説には、Chan, D.M.T. et al., "Recent Advances in Copper-Promoted C-Heteroatom Bond Cross-Coupling Reactions with Boronic Acids and Derivatives", Boronic Acids, Hall, D.G., ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, 2005. ISBN 3-527-30991-8 を参照されたい)。他の N - アリール化または N - ヘテロアリール化方法には、パラジウム触媒の存在下におけるアミンとヨウ化 (もしくは臭化) アリールまたはヨウ化 (もしくは臭化) ヘテロアリールとの反応が含まれる (Charles, M.D. et al., Org. Lett. 2005, 7(18), 3965-3968; Jiang, L. et al., "Palladium-catalyzed aromatic carbon-nitrogen bond formation", Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (2nd Edition) 2004, 2, 699-760; Anderson, K.W. et al., "Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Nonaflates", J. Org. Chem. 2003, 68(25), 9563-9573; Kwong, F.Y. et al., Org. Lett. 2002, 5(6), 793-796; Wolfe, J. et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 6066-6078; Wolfe, J. et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215-7216, およびそれ中の参考文献参照)。アリール環上およびヘテロ環上の活性ハロゲン (例えば、フッ素、クロール、臭素、ヨウ素) をアミン 1 . 4 によって置換して、それぞれ N - アリール化 / ヘテロアリール化された生成物 6 . 2 および 6 . 3 を得ることができる。たとえば、オルト - もしくはパラ - ニトロ基または他の電子求引基を有するフルオロフェニルは、DMF または DMSO などの極性溶媒中で求核性の芳香族置換反応を受ける。隣接ヘテロ原子に対してに位置する炭素原子上で置換されたヘテロ環ハロゲンは、しばしば、極性溶媒中、加熱を用いてまたはマイクロ波反応器中で、アミンによって置換することができる。これらのアリール / ヘテロアリール求核性置換反応の総説には、Dimethyl Sulfoxide (DMSO)、Technical Bulletin, Crown Zellerbach Corporation, Chemical Products Division を参照されたい。

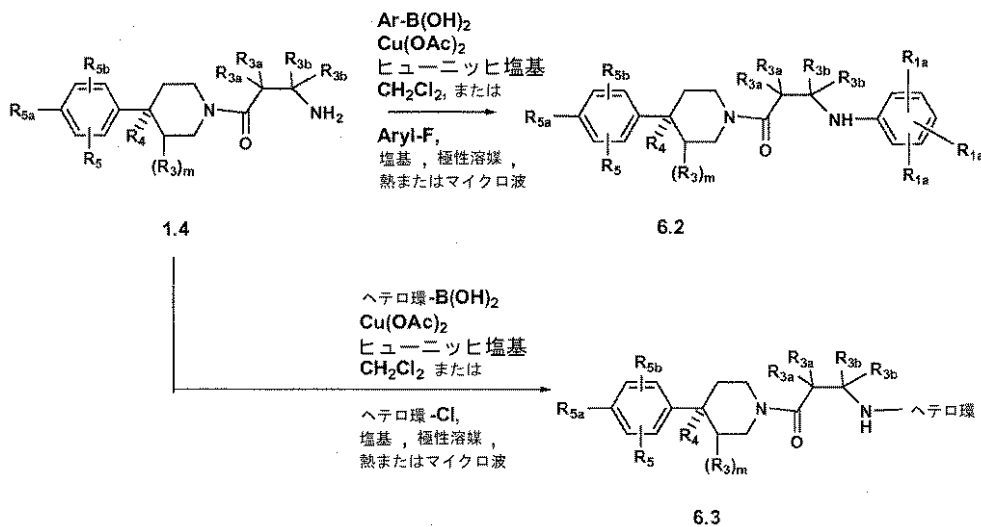
30

40

50

【化 2 9】

スキーム 6



10

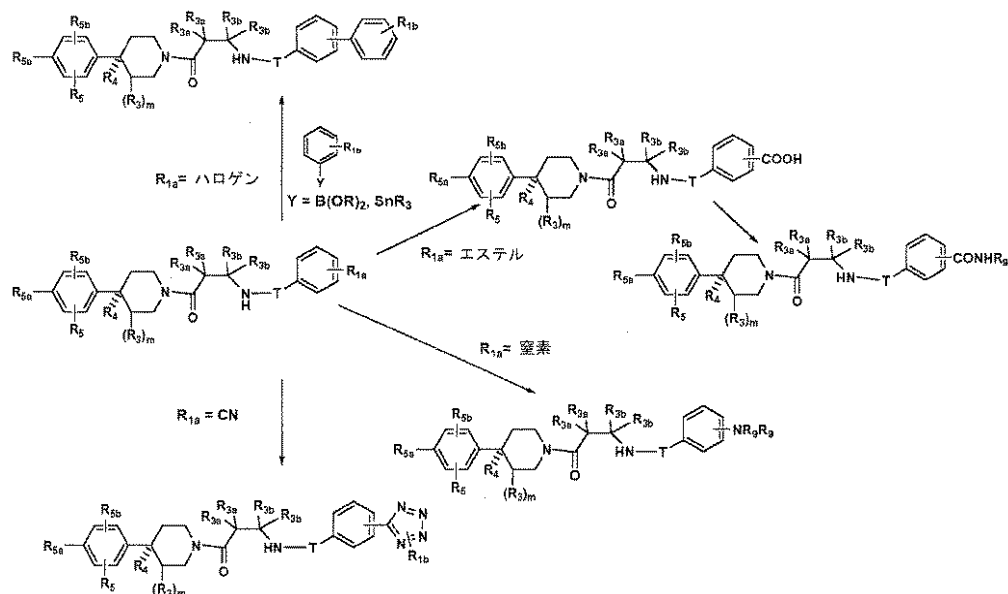
【 0 1 2 0】

あるいは、本発明の化合物は、スキーム 7 に示すように合成することができる。本発明の化合物の適切に官能化された類似体を当業者に知られている様々な条件下で反応させることにより、本発明のさらなる化合物を提供することができる。スキーム 7 で示す例は、有機合成の技術者の知識を用いて可能な官能性の様々な変換および相互変換の単なる代表例であると考えられたい。たとえば、フェニルボロン酸またはフェニルトリアルキルスズをヘテロアリールまたは保護したヘテロアリールおよび場合によっては他の部分で置き換えることができること、ならびにフェニルは例としてのみ使用することを理解されたい。

20

【化 3 0】

スキーム 7



30

40

【 0 1 2 1】

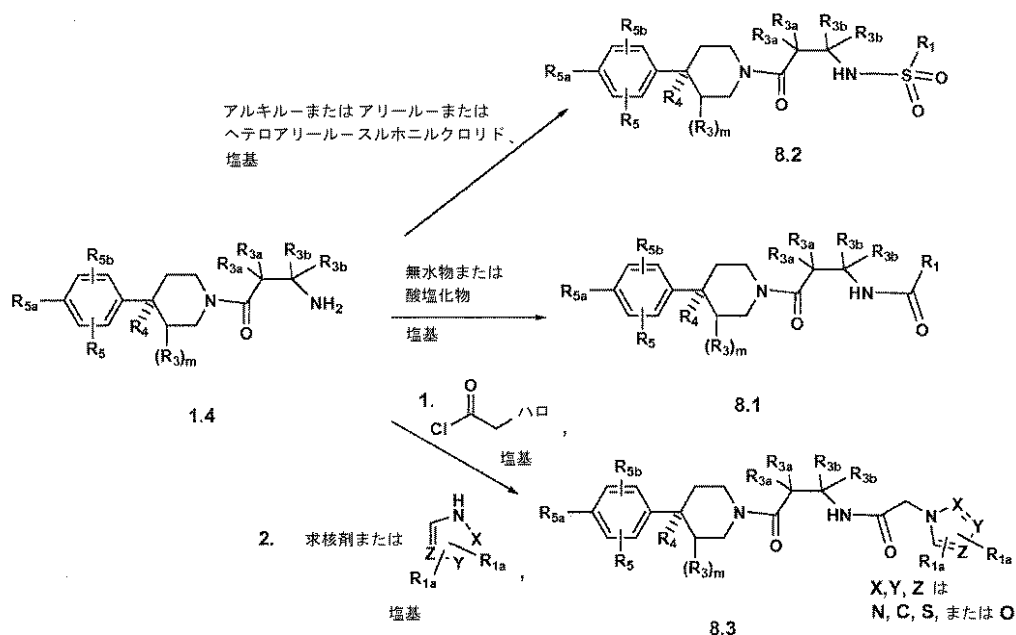
さらに、化合物 1 . 4 を酸無水物または酸塩化物と反応させて、アミド 8 . 1 を提供することができる。また、これを塩化スルホニルと反応させてスルホンアミド 8 . 2 を得ることもできる (スキーム 8)。同様に、1 . 4 を、塩化クロロアセチルなどのハロゲン化ハロアセチル、次いで、ヘテロ環陰イオンまたは塩基性ヘテロ環などの求核剤と反応させて、置換されたアミド 8 . 3 を得ることができる。やはり反応させることができ、当業者が精通した他の非ヘテロ環求核剤には、それだけには限定されないが、アジド、シアノ、

50

R_1 - S⁻、 R_1 - アミノなどが含まれる。これらの一部を、当業者が精通している方法によって本出願の範囲内にある他の官能性へとさらに同化させることができる。

【化 3 1】

スキーム 8



10

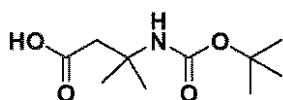
20

【0 1 2 2】

スキーム 9 は、 $T = -\text{CO}-\text{O}-$ （カルバメート）および $-\text{CO}-\text{NR}^8-$ （尿素）を合成する方法の概要を示す。たとえば、アミン 1.4 を、クロロギ酸エステルと、トリエチルアミンまたはヒューニッヒ塩基などの塩基の存在下、非プロトン性溶媒中で反応させて、カルバメート 9.1 を得ることができる。このカルバメートがフェニルカルバメートもしくは 4-ニトロフェニルカルバメートもしくはペンタフルオロフェニルカルバメートまたは電子求引性基（複数可）を有する任意の他のフェニルカルバメートである場合、カルバメートのフェノキシを、室温～不活性溶媒の還流温度でアミンによって置換して、尿素 9.2 が得られ得る。同様に、アミン 1.4 を、不活性溶媒中でイソシアネートと反応させて、 $R_8 = \text{H}$ である 9.2 が得られるか、または、不活性溶媒中、トリエチルアミンもしくはヒューニッヒ塩基などの塩基の存在下で、塩化カルバモイルと反応させて、 $R_8 = \text{H}$ である 9.2 が得られ得る。さらに、シアノゲアニジン（ $T = -(\text{C}=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_8-$ ）を、K.S. Atwal et al. (J. Med. Chem. 1998、41、217-275) およびそれ中に含まれる参考文献に記載の方法によって合成することができる（示さず）。スクアリン酸型アイソスターは、Poindexter, G.S. et al. (Bioorg. Med. Chem. 2004、12、507-521) の方法によって合成することができる（示さず）。

30

【化 3 4】



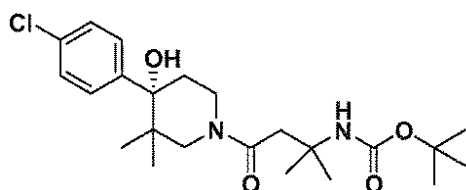
3 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (. 5 9 g 、 5 . 0 4 m m o l) および B O C 無水物 (1 . 2 2 8 m L 、 5 . 2 9 m m o l) のジオキサン溶液 (1 0 m L) を水酸化カリウム (1 M 、 5 . 0 4 m L 、 5 . 0 4 m m o l) で処理し、混合物を約 1 6 時間室温で攪拌した。ジオキサンを減圧下で溶液から除去し、残りの濁った水溶液を水 (2 0 m L) で希釈し、水酸化リチウムで処理して、p H を 1 3 に調整した。混合物をジエチルエーテルで洗浄し (3 ×) 、次いで p H を H C l (2 N) で調整して 3 にした。濁った溶液を酢酸エチルで抽出し (4 ×) 、次いで酢酸エチル相を合わせて、少量の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を結晶性固形物として得た (8 6 0 m g 、 3 . 9 6 m m o l 、 収率 7 9 %) 。

10

【 0 1 2 5 】

工程 2 : (S) - t e r t - ブチル 4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イルカルバメート

【化 3 5】



20

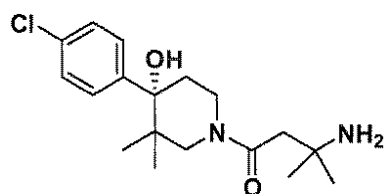
(S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 4 - オール (国際公開番号第 0 4 / 0 4 3 9 6 5 号で記載されるのと同様の方法で製造、0 . 9 4 9 g 、 3 . 9 6 m m o l) 、 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (. 8 6 g 、 3 . 9 6 m m o l) 、 H O B t (1 . 3 3 4 g 、 8 . 7 1 m m o l) 、 および ヒューニツヒ塩基 (2 . 0 7 4 m L 、 1 1 . 8 8 m m o l) の混合物の塩化メチレン溶液 (2 0 m L) を E D C (1 . 6 6 9 g 、 8 . 7 1 m m o l) で処理し、反応液を約 1 6 時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル中に取り込んだ。有機相を N a O H (1 M) で (3 ×) 、 H C l (1 M) で (3 ×) 、水で 1 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、琥珀色の固形物を得た。それを次の工程でそのまま用いた。

30

【 0 1 2 6 】

工程 3 : (S) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オン、H C l

【化 3 6】



40

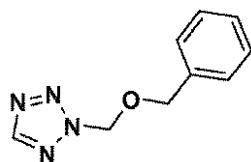
(S) - t e r t - ブチル 4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イルカルバメート (1 . 6 g 、 3 . 6 4 m m o l) の、H C l (4 M) 入りのジオキサン溶液 (1 0 m L 、 4 0 . 0 m m o l) を室温で 3 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、塩化メチレンから蒸発させ (3 ×) 、残留 H C l およびジオキサンを除去し、表題化合物を無色の気泡物として得た。MS (E S I ⁺) = 339.1 (M + H) ⁺ .

50

【 0 1 2 7 】

工程 4 : 2 - (ベンジルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール

【化 3 7】



1 - H - テトラゾール (2.0 g、28.5 mmol) および炭酸カリウム (5.9 g、42.7 mmol) の DMF 懸濁液 (30 mL) をベンジルククロメチルエーテル (5.36 g、34.2 mmol) で処理し、混合物を 4 時間攪拌した。LC/MS 分析は反応が完了していないことを示したので、反応液をベンジルククロメチルエーテル (0.5 g、3.19 mmol) で処理し、約 16 時間攪拌した。その後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、水 (50 mL) で (5 ×)、食塩水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を精製して (6 × 20 mm シリカゲルカラム、溶離液; 20% 次いで 30% 酢酸エチル/ヘキサン)、表題化合物 (2.39 g、収率 44%)、および 1 - (ベンジルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール (2.56 g、収率 47%) を得た。

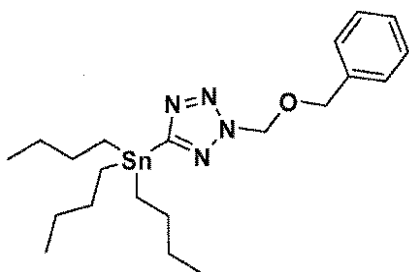
10

【0128】

工程 5 : 2 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 H - テトラゾール

20

【化 3 8】



フレイム乾燥した (flame-dried) 三口フラスコ内で、2 - (ベンジルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール (2.01 g、10.57 mmol) およびテトラメチルエチレンジアミン (3.16 mL、21.4 mmol) のジエチルエーテル溶液 (30 mL) を -78℃ まで冷却し、次いで n - ブチルリチウム (1.6 M のヘキサン溶液、7.3 mL、11.62 mmol) を滴下により添加処理して、溶液の色を暗赤色に変化させた。添加の完了後、混合物を 10 分間攪拌し、次いでカニューレで、予め -78℃ で冷却されていたトリブチルチンクロリド (2.9 mL、10.57 mmol) のジエチルエーテル溶液 (20 mL) に移した。生じた反応液を 45 分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。反応混合物を室温まで戻し、層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し (3 ×)、有機相を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルで精製して (溶離液; 1% 次いで 5% 次いで 10% 酢酸エチル/ヘキサン)、表題化合物を無色の油状物として得た (3.0 g、収率 60%)。

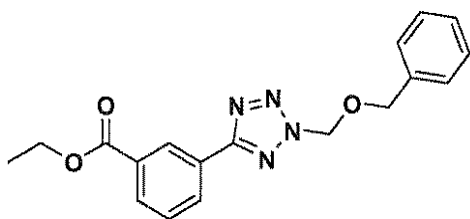
30

40

【0129】

工程 6 : 3 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゾアート

【化 39】



エチル - 3 - ブロモベンゾアート (0.47 g、2.05 mmol) および 2 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2H - テトラゾールのトルエン溶液 (20 mL) を減圧した、アルゴン下で脱気した。この溶液に、ヨウ化銅 (I) (20 mg、0.20 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) (115 mg、0.10 mmol) を加えた。反応混合物を再び減圧した、アルゴン下で脱気した。フラスコおよび冷却器をホイルで覆って光を排除し、反応混合物を還流温度で 3 時間加熱した。室温まで冷却し、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。生じた残渣を精製して (3.5 × 12 cm シリカゲルカラム、溶離液; 5 % 次いで 10 % 次いで 15 % 酢酸エチル / ヘキサン)、表題化合物を無色の油状物として得た。それは、5 % のトリブチルチン不純物を含んでいた。MS (ESI⁺) = 339.22, (M+H)⁺. 油状物を次の工程でそのまま用いた。

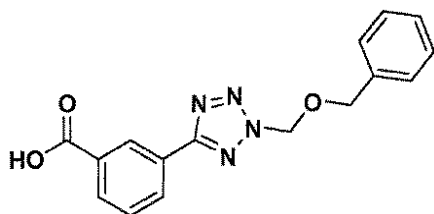
10

【0130】

工程 7: 3 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸

20

【化 40】



3 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸エチル (653 mg、1.93 mmol) の THF 溶液 (10 mL) を水酸化リチウム水溶液 (0.5 M、5.8 mL、2.9 mmol) で処理し、反応混合物を約 16 時間攪拌した。LC/MS 分析は反応が完了していないことを示したので、混合物を水酸化リチウム水溶液 (0.5 M、1 mL、0.5 mmol) で処理し、反応混合物をさらに 6 時間攪拌した。THF を減圧下で除去し、水溶液を HCl (1 N、3.5 mL、3.5 mmol) で処理した。生じた混合物を酢酸エチルで抽出し (3 ×)、有機相を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物無色の粉末として得た。それを次の工程でそのまま用いた。

30

【0131】

工程 8: 実施例 1

(S) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オン、HCl (90 mg、0.266 mmol)、3 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸 (91 mg、0.292 mmol)、HOBt (89 mg、0.584 mmol)、およびヒューニツヒ塩基 (0.232 mL、1.328 mmol) の混合物の塩化メチレン溶液 (1 mL) を EDC (112 mg、0.584 mmol) で処理し、混合物を約 16 時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、生じた残渣を酢酸エチル中に取り込んだ。有機相を飽和炭酸ナトリウムで (3 ×)、HCl (1 N) で (3 ×)、水で 1 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を 12 g シリカゲルカラムで精製して (30 mL / 分で、酢酸エチル / ヘキサングラジエントで溶離)、実施例 1 を無色のガラス状物として得た (130 mg、0.206 mmol、

40

50

収率 78 %)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) ppm 8.50 - 8.75 (1 H, m), 8.31 (1 H, t, $J=9.15$ Hz), 7.95 (1 H, dd, $J=19.95$, 7.51 Hz), 7.55 - 7.75 (1 H, m), 7.44 (0 H, d, $J=1.46$ Hz), 7.13 - 7.41 (8 H, m), 6.06 (2 H, d, $J=1.46$ Hz), 4.64 - 4.81 (0.3 H, m, 回転異性体), 4.70 - 4.89 (2 H + H_2O , m), 3.93 - 4.27 (1 H, m), 3.52 - 3.71 (1.3 H, m, 回転異性体), 3.27 - 3.34 (1 H + CH_3OH , m), 2.96 - 3.18 (1.3 H, m, 回転異性体), 2.50 - 2.91 (2 H, m), 1.37 - 1.77 (7 H, m), 0.56 - 0.99 (6 H, m)。 L C M S 方法: 注入量 = 10 μL 、B の開始% = 0、B の最終% = 100、グラジエント時間 = 4 分、流速 = 4 mL / 分、波長 = 220、溶媒 A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA、カラム 1 = Waters Sunfire C18 4.6 \times 50 mm (4 分間グラジエント)、保持時間 = 4.10 分。

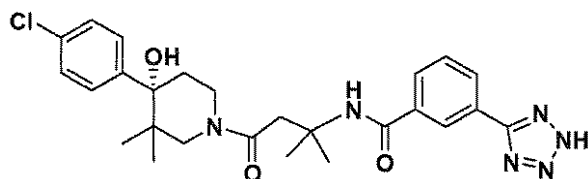
10

【0132】

実施例 2

(S) - N - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) - 3 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

【化 41】



20

(S) - 3 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) ベンズアミド (120 mg、0.190 mmol) の MeOH 溶液 (2 mL) を HCl (6 M、0.634 mL、3.80 mmol) で処理し、混合物を 50 で約 16 時間加熱した。反応混合物をプレパラティブ HPLC に直接注入し、以下の条件を用いて精製した:

A = H_2O + 0.05% TFA、B = アセトニトリル + 0.05% TFA

カラム: Phenomenex Luna 5 μm C18 (2) 250 \times 21.2 mm

流速: 15 mL / 分

グラジエント: 0% B で 3 分、0 - 100% B で 15 分、100% B で 5 分間

30

【0133】

目的化合物を含むフラクションを合わせて、凍結乾燥して、実施例 2 を無色の粉末として得た (40 mg、0.078 mmol、収率 41.2%)。MS (ESI^+) = 511.3(M+H) $^+$ 。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) (NMR は複数の回転異性体を示す) ppm 8.47 (s, 0.5 H), 8.42 (s, 0.5 H), 8.22 - 8.17 (m, 1 H), 8.00 (d, $J=7.70$ Hz, 0.5 H), 7.97 (d, $J=7.70$ Hz, 0.5 H), 7.68 (t, $J=7.97$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 4.59 (dd, $J=11.55$, 2.75 Hz, 0.5 H), 4.17 - 4.07 (m, 1 H), 3.63 - 3.55 (m, 1.5 H), 3.22 (d, $J=14.85$ Hz, 1 H), 3.12 (td, $J=12.78$, 2.47 Hz, 0.5 H), 3.07 (d, $J=12.65$ Hz, 0.5 H), 2.91 (d, $J=14.85$ Hz, 0.5 H), 2.72 (d, $J=14.85$ Hz, 0.5 H), 2.68 - 2.57 (m, 1 H), 1.64 (s, 1.8 H), 1.63 (s, 1.8 H), 1.60 (s, 1.2 H), 1.57 (s, 1.2 H), 1.50 (dd, $J=14.02$, 1.92 Hz, 1 H), 0.83 (s, 1.4 H), 0.82 (s, 1.4 H), 0.77 (s, 1.6 H), 0.68 (s, 1.6 H); HPLC 方法: 注入量 = 5 μL ; B の開始% = 10%、12 分、100%、15 分、100%、流速 = 1 mL / 分、波長 1 = 220、波長 2 = 254、溶媒 A = 0.05% TFA の H_2O 溶液: MeCN (95:5)、溶媒 B = 0.05% TFA の H_2O 溶液: MeCN (5:95)、カラム 1: Sunfire C18 3.5 μm 、4.6 \times 150 mm; 保持時間 = 12.29 分、カラム 2: Xbridge Phenyl 3.5 μm 、4.6 \times 150 mm; 保持時間 = 11.52 分。

40

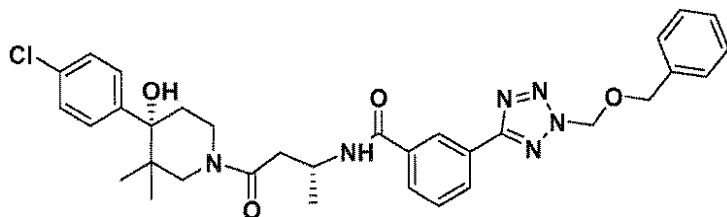
50

【 0 1 3 4 】

実施例 3

3 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - ((R) - 4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキシブタン - 2 - イル) ベンズアミド

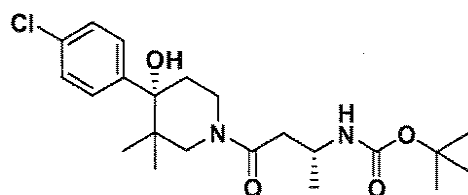
【 化 4 2 】



10

工程 1 : tert - ブチル (R) - 4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキシブタン - 2 - イルカルバメート

【 化 4 3 】



20

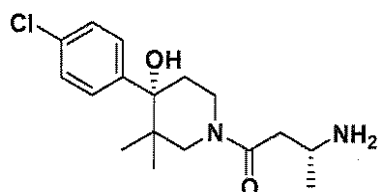
tert - ブチル (R) - 4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキシブタン - 2 - イルカルバメートを、(S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 4 - オールおよび Boc - D - ベータ - ホモアラニンから、実施例 1 の工程 2 で記載した条件を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 425.1 (M+H)⁺.

【 0 1 3 5 】

工程 2 : (R) - 3 - アミノ - 1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン、HCl

30

【 化 4 4 】



(R) - 3 - アミノ - 1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン、HCl を、tert - ブチル (R) - 4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキシブタン - 2 - イルカルバメートから、実施例 1 の工程 3 で記載した条件を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 325.1 (M+H)⁺.

40

【 0 1 3 6 】

工程 3 : 実施例 3

実施例 3 を、(R) - 3 - アミノ - 1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン、HCl および 3 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸から、実施例 1 の工程 8 で記載した条件を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 617.2(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) ppm 8.68 (s, 0.6 H), 8.59 (s, 0.4 H), 8.37 (d, J=7.7 Hz, 0.6 H), 8.31 (d, J=8.1 Hz, 0.4 H), 8.03 (d, J=8.1 Hz

50

, 0.6 H), 7.96 (d, J=7.7 Hz, 0.4 H), 7.74 - 7.59 (m, 1 H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 0.8 H), 7.39 - 7.23 (m, 7 H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1.2 H), 6.08 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.62 - 4.47 (m, 1.4 H), 4.19 - 4.00 (m, 2 H), 3.70 - 3.55 (m, 1.4 H), 3.19 - 2.94 (m, 2 H), 2.68 - 2.48 (m, 2 H), 1.56 - 1.48 (m, 1 H), 1.43 (d, J=7.0 Hz, 1.8 H), 1.36 (d, J=7.0 Hz, 1.2 H), 0.85 (s, 1.2 H), 0.84 (s, 1.2 H), 0.75 (s, 1.8 H), 0.67 (s, 1.8 H); HPLC 方法: 注入量 = 5 μ L; B の開始% = 10%, 12分: 100%, 15分: 100%, 流速 = 1 mL / 分、波長 1 = 220、波長 2 = 254、溶媒 A = 0.05% TFA の H₂O 溶液: MeCN (95:5)、溶媒 B = 0.05% TFA の H₂O 溶液: MeCN (5:95)、カラム 1: Sunfire C18 3.5 μ m、4.6 \times 150 mm; 保持時間 = 13.96 分、カラム 2: Xbridge Phenyl 3.5 μ m、4.6 \times 150 mm; 保持時間 = 12.92 分。

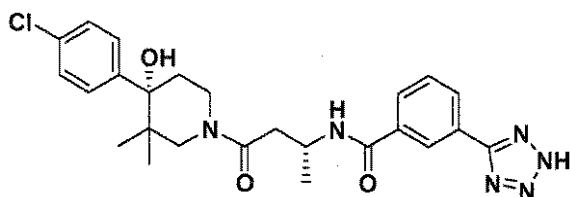
10

【0137】

実施例 4

N - ((R) - 4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン - 2 - イル) - 3 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

【化 45】



20

実施例 4 を、3 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - N - ((R) - 4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン - 2 - イル) ベンズアミドから、実施例 2 で記載した条件を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 497.2(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) ppm 8.55 (s, 0.6 H), 8.49 (s, 0.4 H), 8.23 (d, J=7.8 Hz, 0.6 H), 8.20 (d, J=7.8 Hz, 0.4 H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 0.6 H), 8.00 (d, J=7.8 Hz, 0.4 H), 7.75 - 7.66 (m, 1 H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 0.9 H), 7.36 - 7.28 (m, 2.1 H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 4.64 - 4.48 (m, 1.4 H), 4.11 (dt, J=13.3, 2.5 Hz, 0.6 H), 4.05 (dd, J=12.8, 1.8 Hz, 0.6 H), 3.69 - 3.54 (m, 1.4 H), 3.13 (td, J=12.9, 3.4 Hz, 0.6 H), 3.10 - 3.03 (m, 1 H), 2.98 (dd, J=15.1, 6.0 Hz, 0.4 H), 2.70 - 2.56 (m, 1.6 H), 2.53 (dd, J=15.1, 7.3 Hz, 0.4 H), 1.58 - 1.48 (m, 1 H), 1.42 (d, J=6.9 Hz, 1.8 H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 1.2 H), 1.35 - 1.26 (m, 0.6 H), 0.90 (t, J=6.9 Hz, 0.4 H), 0.84 (s, 1.2 H), 0.84 (s, 1.2 H), 0.77 (s, 1.8 H), 0.69 (s, 1.8 H); HPLC 方法: 注入量 = 5 μ L; B の開始% = 10%, 12分: 100%, 15分: 100%, 流速 = 1 mL / 分、波長 1 = 220、波長 2 = 254、溶媒 A = 0.05% TFA の H₂O 溶液: MeCN (95:5)、溶媒 B = 0.05% TFA の H₂O 溶液: MeCN (5:95)、カラム 1: Sunfire C18 3.5 μ m、4.6 \times 150 mm; 保持時間 = 11.08 分、カラム 2: Xbridge Phenyl 3.5 μ m、4.6 \times 150 mm; 保持時間 = 10.57 分。

30

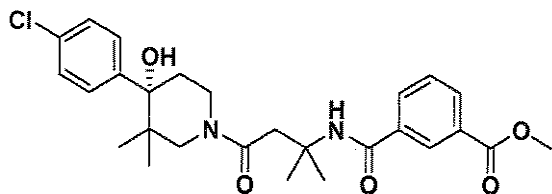
40

【0138】

実施例 5

(S) - メチル 3 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イルカルバモイル) ベンゾアート

【化 4 6】



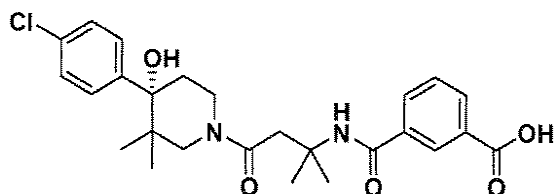
実施例 5 を、(S)-3-アミノ-1-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン、HCl および 3-(メトキシカルボニル)安息香酸から、実施例 1 の工程 8 で記載した条件を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 501.1(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) ppm 8.47 (s, 0.6 H), 8.42 (s, 0.4 H), 8.17 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=7.3 Hz, 0.6 H), 8.00 (d, J=7.7 Hz, 0.4 H), 7.65 - 7.56 (m, 1 H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.22 (m, 3 H), 4.86-4.83 (m, 1 H + 水), 4.18 - 4.05 (m, 1 H), 3.94 (s, 1.5 H), 3.92 (s, 1.5 H), 3.63 - 3.52 (m, 1.4 H), 3.29 - 3.19 (m, 1 H), 3.16 - 3.10 (m, 0.4 H), 3.10 - 3.02 (m, 0.6 H), 2.89 - 2.80 (m, 0.4 H), 2.72 - 2.54 (m, 1.6 H), 1.69 - 1.55 (m, 6 H), 1.55 - 1.44 (m, 1 H), 0.88 - 0.80 (m, 3 H), 0.77 (s, 1.5 H), 0.67 (s, 1.5 H); HPLC 方法: 注入量 = 5 μL、B の開始 % = 10%、12 分: 100%、15 分: 100%、流速 = 1 mL / 分、波長 1 = 220、波長 2 = 254、溶媒 A = 0.05% TFA の H₂O 溶液: MeCN (95:5)、溶媒 B = 0.05% TFA の H₂O 溶液: MeCN (5:95)、カラム 1: Sunfire C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 保持時間 = 13.86 分、カラム 2: Xbridge Phenyl 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 保持時間 = 12.53 分。

【0139】

実施例 6

(S)-3-(4-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-4-オキソブタン-2-イルカルバモイル)安息香酸

【化 4 7】



実施例 5 (70 mg、0.140 mmol) のメタノール溶液 (1 mL) を NaOH (1 M、0.699 mL、0.699 mmol) で処理し、反応混合物を約 16 時間室温で撹拌した。その後、反応混合物を HCl (1 M、0.7 mL) で処理し、次いでプレパラティブ HPLC に直接注入して、以下の条件を用いて精製した:

A = H₂O + 0.05% TFA、B = アセトニトリル + 0.05% TFA

カラム: Phenomenex Luna 5 μ C18 (2) 250 × 21.2 mm

流速: 1.5 mL / 分

グラジエント: 0% B で 3 分、0 - 100% B で 15 分、100% B で 5 分間

【0140】

目的化合物を含むフラクションを合わせて、凍結乾燥して、実施例 6 を無色の粉末として得た (48 mg、0.099 mmol、収率 70.5%)。MS (ESI⁺) = 487.2(M+H)⁺.

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 8.50 (s, 0.6 H), 8.43 (s, 0.4 H), 8.21 - 8.13 (m, 1 H), 8.03 (d, J=7.7 Hz, 0.6 H), 7.99 (d, J=7.7 Hz, 0.4 H), 7.62 - 7.53 (m, 1 H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 0.8 H), 7.35 - 7.28 (m, 2 H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1.2 H), 4.59 (dt, J=12.6, 2.2 Hz, 0.4 H), 4.17 - 4.05 (m, 1.2

10

20

3 - ((R) - 4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸メチル

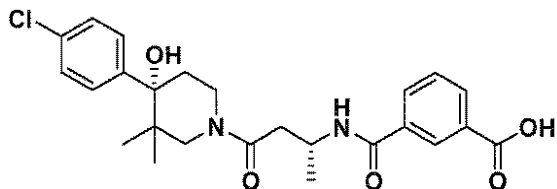
CC1(C)CN(C(=O)C[C@H](C)NC(=O)c2ccc(cc2)C(=O)OC)CC1(O)c3ccc(Cl)cc3

30

40

3 - ((R) - 4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン - 2 - イルカルバモイル) 安息香酸

【化 4 9】



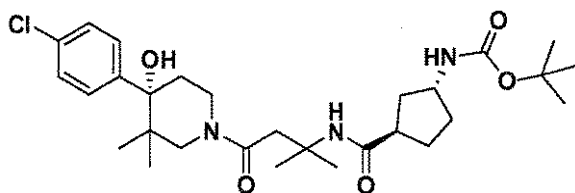
実施例 8 を、メチル 3 - ((R) - 4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキシブタン - 2 - イルカルバモイル) ベンゾアートから、実施例 6 で記載した条件を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 473.2(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) ppm 8.54 (t, J=1.6 Hz, 0.6 H), 8.46 (t, J=1.6 Hz, 0.4 H), 8.22 (d, J=7.7 Hz, 0.6 H), 8.17 (d, J=7.7 Hz, 0.4 H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 0.6 H), 8.02 (d, J=7.7 Hz, 0.4 H), 7.61 (t, J=7.7 Hz, 0.6 H), 7.57 (t, J=7.7 Hz, 0.4 H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 0.8 H), 7.32 - 7.25 (m, 2 H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 1.2 H), 4.64 - 4.46 (m, 1.4 H), 4.10 (dt, J=13.2, 2.5 Hz, 0.6 H), 4.04 (dd, J=12.6, 2.2 Hz, 0.6 H), 3.67 - 3.53 (m, 1.4 H), 3.17 - 3.03 (m, 1.6 H), 2.97 (dd, J=14.9, 6.1 Hz, 0.4 H), 2.67 - 2.46 (m, 2 H), 1.57 - 1.47 (m, 1 H), 1.40 (d, J=6.6 Hz, 1.8 H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 1.2 H), 0.83 (s, 1.2 H), 0.82 (s, 1.2 H), 0.76 (s, 1.8 H), 0.66 (s, 1.8 H); HPLC 方法: 注入量 = 5 μL、B の開始 % = 10 %、12 分 . 100 %、15 分 . 100 %、流速 = 1 mL / 分、波長 1 = 220、波長 2 = 254、溶媒 A = 0.05 % TFA の H₂O 溶液: MeCN (95 : 5)、溶媒 B = 0.05 % TFA の H₂O 溶液: MeCN (5 : 95)、カラム 1 : Sunfire C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 保持時間 = 10.92 分、カラム 2 : Xbridge Phenyl 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 保持時間 = 10.45 分。

【 0 1 4 3】

実施例 9

tert - ブチル (1 R , 3 R) - 3 - (4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキシブタン - 2 - イルカルバモイル) シクロペンチルカルバメート

【化 5 0】



実施例 9 を、(S) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オン、HCl および (1 R , 3 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロペンタンカルボン酸から、実施例 1 の工程 8 で記載した条件を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 550.2(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) ppm 7.51 - 7.45 (m, 2 H), 7.35 - 7.28 (m, 2 H), 4.63 - 4.51 (m, 0.5 H), 4.12 - 4.02 (m, 1 H), 4.02 - 3.92 (m, 1 H), 3.62 - 3.45 (m, 1.5 H), 3.22 (dd, J=13.5, 1.5 Hz, 0.5 H), 3.15 - 3.02 (m, 1 H), 3.01 - 2.89 (m, 1 H), 2.84 - 2.45 (m, 2.5 H), 2.09 - 1.84 (m, 2.5 H), 1.80 - 1.67 (m, 2 H), 1.63 - 1.36 (m, 18 H), 0.85 - 0.77 (m, 4 H), 0.77 - 0.71 (m, 2 H); HPLC 方法: 注入量 = 5 μL、B の開始 % = 10 %、12 分 . 100 %、15 分 . 100 %、流速 = 1 mL / 分、波長 1 = 220、波長 = 254、溶媒 A = 0.05 % TFA の H₂O 溶液: MeCN (95 : 5)、溶媒 B = 0.05 % TFA の H₂O 溶液: MeCN (5 : 95)、カラム 1 : Sunfire C18 3.5 μm、4.

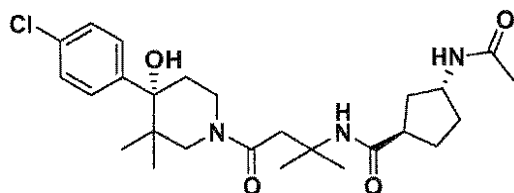
6 × 150 mm ; 保持時間 = 13.32 分、カラム 2 : X b r i d g e P h e n y l 3 . 5 μ m、4.6 × 150 mm ; 保持時間 = 12.19 分。

【0144】

実施例 10

(1R, 3R) - 3 - アセトアミド - N - (4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド

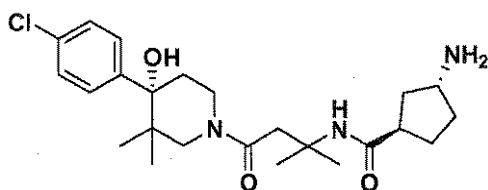
【化 5 1】



10

工程 1 : (1R, 3R) - 3 - アミノ - N - (4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド、HCl

【化 5 2】



20

実施例 9 の、HCl (4 M) 入りのジオキサン溶液 (2 mL、8.00 mmol) を室温で 3 時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮し、塩化メチレンから蒸発させ (3 ×)、残留 HCl およびジオキサンを除去し、表題化合物を無色の固形物として得た (62 mg、0.127 mmol、収率 100%)。LCMS は生成物が少量の (S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジンを含むことを示した。その物質を次の工程でそのまま用いた。MS (ESI⁺) = 450.2 (M+H)⁺.

30

【0145】

工程 2 : 実施例 10

(1R, 3R) - 3 - アミノ - N - (4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド、HCl (51 mg、0.105 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.055 mL、0.315 mmol) の塩化メチレン溶液 (2 mL) を無水酢酸 (9.89 μL、0.105 mmol) で処理し、反応混合物を約 16 時間室温で攪拌した。溶媒を窒素気流で蒸発させ、生じた残渣を酢酸エチル中に取り込んだ。混合物を HCl (1 N) で (3 ×)、水で 1 回、食塩水で 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を 12 g シリカゲルカラムで精製して (30 mL / 分、酢酸エチル / ヘキサングラジエントで溶離)、実施例 10 (24 mg、0.049 mmol、収率 46.5%) を無色の固形物として得た。MS (ESI⁺) = 492.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) (NMR は複数の回転異性体を示す) ppm 7.77 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.58 (s, 0.5 H), 7.54 (s, 0.5 H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.39 - 7.33 (m, 2 H), 5.04 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 4.47 (ddd, J=13.1, 2.1, 1.9 Hz, 0.5 H), 4.07 - 3.91 (m, 2 H), 3.45 - 3.32 (m, 1.5 H), 2.98 (d, J=14.3 Hz, 0.5 H), 2.91 - 2.83 (m, 1.5 H), 2.75 - 2.66 (m, 1.5 H), 2.59 - 2.51 (m, 0.5 H), 2.47 - 2.39 (m, 1 H), 1.90 - 1.77 (m, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 1.67 - 1.50 (m, 2 H), 1.47 - 1.36 (m, 1.5 H), 1.36 - 1.30 (m, 6.5 H), 0.70 (s, 1.5 H), 0.68 (s, 1.5 H), 0.66 (s, 1.5 H), 0.62 (s, 1.5 H); HPLC 方法 : 注入量 = 5 μL、B の開始 % = 1

40

50

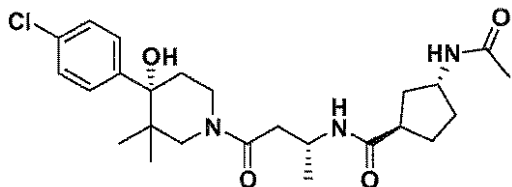
0%、12分・100%、15分・100%、流速 = 1 ml / 分、波長 1 = 220、波長 2 = 254、溶媒 A = 0.05% TFA の H₂O 溶液 : MeCN (95 : 5)、溶媒 B = 0.05% TFA の H₂O 溶液 : MeCN (5 : 95)、カラム 1 : Sunfire C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm ; 保持時間 = 10.52 分、カラム 2 : Xbridge Phenyl 3.5 μm、4.6 × 150 mm ; 保持時間 = 10.18 分。

【0146】

実施例 11

(1R, 3R) - 3 - アセトアミド - N - ((R) - 4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド

【化 53】



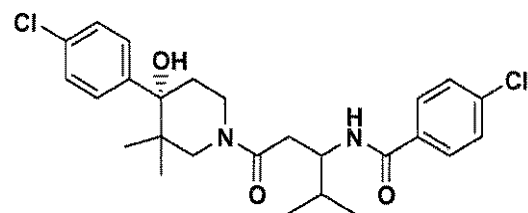
実施例 11 を、(R) - 3 - アミノ - 1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン、HCl および (1R, 3R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロペンタンカルボン酸から、実施例 9 および 10 で記載した条件を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 478.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) (NMR は複数の回転異性体を示す) ppm 7.71 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.2 Hz, 0.6 H), 7.56 (d, J=7.8 Hz, 0.4 H), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.32 - 7.26 (m, 2 H), 4.99 (s, 0.4 H), 4.96 (s, 0.6 H), 4.36 (ddd, J=12.6, 2.3, 2.1 Hz, 0.4 H), 4.09 - 3.92 (m, 2 H), 3.86 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.38 - 3.29 (m, 1.2 H), 2.87 - 2.76 (m, 1 H), 2.69 - 2.50 (m, 3 H), 2.22 - 2.11 (m, 1 H), 1.85 - 1.72 (m, 3.4 H), 1.70 (s, 1.8 H), 1.69 (s, 1.2 H), 1.60 - 1.45 (m, 2 H), 1.42 - 1.24 (m, 2 H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 1.6 H), 1.00 (d, J=6.9 Hz, 1.4 H), 0.64 (s, 1.4 H), 0.62 (s, 1.4 H), 0.61 (s, 1.6 H), 0.54 (s, 1.6 H); HPLC 方法 : 注入量 = 5 μL、B の開始 % = 10%、12 分・100%、15 分・100%、流速 = 1 ml / 分、波長 1 = 220、波長 2 = 254、溶媒 A = 0.05% TFA の H₂O 溶液 : MeCN (95 : 5)、溶媒 B = 0.05% TFA の H₂O 溶液 : MeCN (5 : 95)、カラム 1 : Sunfire C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm ; 保持時間 = 9.84 分、カラム 2 : Xbridge Phenyl 3.5 μm、4.6 × 150 mm ; 保持時間 = 9.64 分。

【0147】

実施例 12

4 - クロロ - N - (1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 3 - イル) ベンズアミド、異性体 1

【化 54】



工程 1 : 3 - アミノ - 1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - メチルペンタン - 1 - オン、HCl

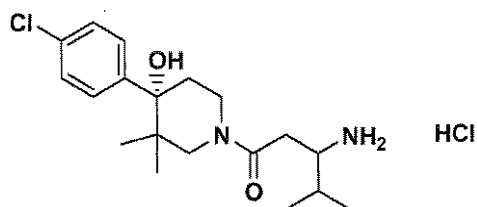
10

20

30

40

【化 5 5】



表題化合物を、(S)-4-(4-クロロフェニル)-3,3-ジメチルピペリジン-4-オールおよび Boc-DL-ベータ-ロイシン-OH から、実施例 1、工程 2 ~ 3 で記載した手順を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 353.5 (M+H)⁺.

10

【0148】

工程 2：実施例 1 2

3-アミノ-1-((S)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-メチルペンタン-1-オン、HCl (21 mg、0.05 mmol)、4-クロロ安息香酸 (9 mg、0.6 mmol)、HOBt (15 mg、0.11 mmol)、およびトリエチルアミン (20 mg、0.2 mmol) の塩化メチレン溶液 (1 mL) を EDC (21 mg、0.11 mmol) で処理し、反応混合物を約 16 時間室温で攪拌した。その後、溶媒を窒素気流で蒸発させ、生じた残渣をメタノール中に取り込んだ。生じた混合物を Phenomenex Luna 5 μM C18 (2) カラムを用いて、prep HPLC により精製した (15 mL / 分、0 ~ 100 % アセトニトリル / 水グラジエントで 30 分間溶離)。表題化合物の 2 つのジアステレオマーを、この HPLC 精製で分離した。1 つ目の溶離ピークを含むフラクションを合わせて、凍結乾燥して、実施例 1 2 を得た。MS (ESI⁺) = 491.3 (M+H)⁺. 2 つ目の溶離ピークを含むフラクションを合わせて、凍結乾燥して、異性体 2 を得た。MS (ESI⁺) = 491.3 (M+H)⁺.

20

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz,) (NMR は複数の回転異性体を示す) ppm 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1.25 H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 0.75 H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 1.25 H), 7.42 - 7.35 (m, 1.5 H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 0.75 H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 1.25 H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 1.25 H), 4.84 - 4.81 (m, 1 H), 4.45 (dt, J=12.7, 2.6 Hz, 0.25 H), 4.40 - 4.36 (m, 0.1 H), 4.27 - 4.18 (m, 1 H), 3.97 - 3.88 (m, 1.25 H), 3.79 - 3.75 (m, 0.1 H), 3.74 - 3.69 (m, 0.1 H), 3.61 - 3.51 (m, 0.75 H), 3.50 - 3.45 (m, 0.25 H), 3.41 - 3.35 (m, 0.25 H), 2.99 (td, J=13.0, 3.2 Hz, 0.25 H), 2.93 (d, J=12.9 Hz, 0.75 H), 2.88 - 2.78 (m, 0.75 H), 2.77 - 2.71 (m, 0.25 H), 2.63 (dd, J=14.3, 4.1 Hz, 0.75 H), 2.57 - 2.47 (m, 0.75 H), 2.35 (td, J=13.5, 4.8 Hz, 0.75 H), 1.99 - 1.88 (m, 1 H), 1.41 (dt, J=13.7, 2.7 Hz, 0.25 H), 1.36 (dt, J=13.8, 2.6 Hz, 0.75 H), 0.98 (d, J=6.9 Hz, 1.8 H), 0.96 - 0.87 (m, 4.2 H), 0.73 (s, 2 H), 0.65 (s, 2 H), 0.51 (s, 2 H).

30

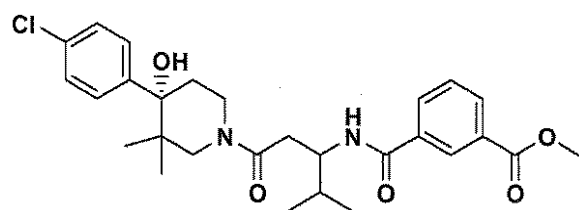
【0149】

実施例 1 3

3-(1-((S)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-3-イルカルバモイル)安息香酸メチル、異性体 2

40

【化 5 6】



実施例 1 3 を、3-アミノ-1-((S)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-メチルペンタン-1-オン、HCl

50

1 およびイソフタル酸モノメチルから、実施例 1 2 の工程 2 で記載した手順を用いて製造した。表題化合物の 2 つのジアステレオマーを、この H P L C 精製で分離した。1 つ目の溶離ピークを含むフラクションを合わせて、凍結乾燥して、異性体 1 を得た。MS (ESI⁺) = 515.4(M+H)⁺. 2 つ目の溶離ピークを含むフラクションを合わせて、凍結乾燥して、実施例 1 3 を得た。MS (ESI⁺) = 515.4(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz,) (NMRは複数の回転異性体を示す) ppm 8.38 (t, J=1.6 Hz, 0.7 H), 8.36 (t, J=1.6 Hz, 0.3 H), 8.11 - 8.06 (m, 1 H), 7.95 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.54 - 7.47 (m, 1 H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1.4 H), 7.38 (d, J=8.7 Hz, 0.6 H), 7.25 - 7.20 (m, 2 H), 4.44 - 4.34 (m, 0.7 H), 4.26 (td, J=7.8, 4.6 Hz, 0.3 H), 3.91 (dd, J=12.8, 2.3 Hz, 0.7 H), 3.87 - 3.80 (m, 3.3 H), 3.60 - 3.52 (m, 1 H), 3.30 (dd, J=13.1, 2.1 Hz, 0.3 H), 3.03 - 2.90 (m, 2 H), 2.87 - 2.76 (m, 1 H), 2.59 - 2.47 (m, 1.7 H), 1.96 - 1.85 (m, 1.2 H), 1.49 (dt, J=14.2, 2.7 Hz, 0.7 H), 1.41 (dt, J=14.2, 2.7 Hz, 0.3 H), 1.01 - 0.90 (m, 6.4 H), 0.75 (d, J=1.8 Hz, 2 H), 0.65 (s, 2 H), 0.48 (s, 2 H).

10

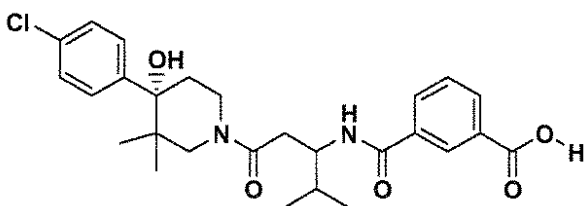
【0150】

実施例 1 4

3 - (1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 3 - イルカルバモイル) 安息香酸

【化 5 7】

20



実施例 1 3 を加水分解して、実施例 1 4 を、実施例 6 で記載した手順によって得た。MS (ESI⁺) = 501.3(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz,) (NMRは複数の回転異性体を示す)

ppm 8.55 (t, J=1.8 Hz, 0.3 H), 8.46 - 8.39 (m, 1 H), 8.23 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 0.3 H), 8.18 - 8.11 (m, 0.6 H), 8.08 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 0.3 H), 8.05 - 8.01 (m, 0.2 H), 7.99 - 7.94 (m, 0.6 H), 7.67 - 7.59 (m, 0.5 H), 7.58 - 7.49 (m, 0.7 H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 0.7 H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 0.6 H), 7.31 - 7.24 (m, 1.2 H), 7.16 (d, J=8.7 Hz, 0.6 H), 7.10 (d, J=8.7 Hz, 0.6 H), 4.54 - 4.26 (m, 0.8 H), 4.03 - 3.94 (m, 0.9 H), 3.93 - 3.86 (m, 0.3 H), 3.66 - 3.52 (m, 1 H), 3.38 - 3.33 (m, 0.3 H), 3.10 - 2.91 (m, 1.8 H), 2.91 - 2.77 (m, 0.7 H), 2.69 - 2.52 (m, 1.4 H), 2.41 (td, J=13.6, 4.8 Hz, 0.4 H), 2.06 - 1.91 (m, 1 H), 1.58 - 1.51 (m, 0.4 H), 1.49 - 1.36 (m, 0.8 H), 1.07 - 0.95 (m, 6 H), 0.79 (s, 2 H), 0.70 (s, 1 H), 0.55 (s, 2 H).

30

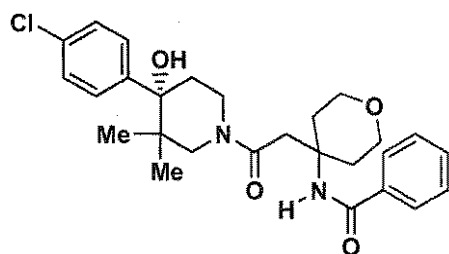
【0151】

実施例 1 5

(S) - N - (4 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンズアミド

40

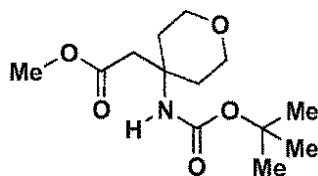
【化 5 8】



50

工程 1 : 2 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸メチル

【化 5 9】

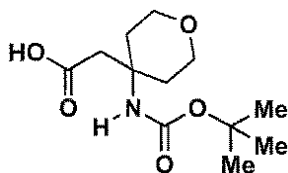


2 - (4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アセテート p - トルエンシルホン酸メチル (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2699-2704 に記載されているのと同様の方法で製造、1.0 g、2.9 mmol) の無水ジオキサン溶液 (5 mL) に、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL、5.8 mmol) および (BOC)₂O (1.26 g、5.8 mmol) を連続的に室温で加えた。添加の完了後、反応混合物を室温で 60 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、酢酸エチル (30 mL) および HCl (1 N、10 mL) で分液処理した。酢酸エチル層を NaOH (1 N、10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物を油状物として得た (1.0 g)。それをさらなる精製もせずに次の工程で用いた。

【 0 1 5 2】

工程 2 : 2 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸

【化 6 0】

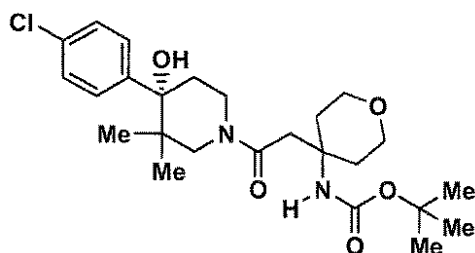


2 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸メチル (0.73 g、2.67 mmol) のエタノール (5 mL) および水 (2 mL) の溶液に、水酸化カリウム (0.3 g、5.34 mmol) を室温で加えた。添加の完了後、反応混合物を 60 で 4 時間加熱し、次いで酢酸エチル (30 mL) および HCl (1 N、10 mL) で分液処理した。酢酸エチル層を分離し、食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、表題化合物を白色の固形物として得た (0.615 g)。MS実測値: (M - H)⁺ = 258.2.

【 0 1 5 3】

工程 3 : (S) - t e r t - ブチル 4 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ = 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルカルバメート

【化 6 1】



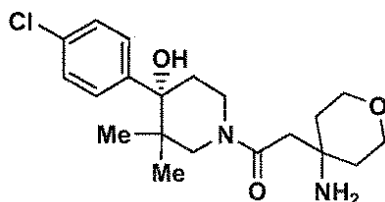
2 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸 (工程 2、0.125 g、0.48 mmol) の無水 DMF 溶液 (1 mL) に、(S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 4 - オール (0.182 g、0.48 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.96 mmol) および (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホス

ホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.225 g、0.50 mmol) を室温で連続的に加えた。添加の完了後、反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (20 mL) および HCl (1 N、10 mL) で分液処理した。酢酸エチル層を分離し、NaOH (1 N、10 mL)、食塩水 (10 mL) で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、プレバックされた (pre-packed) シリカゲルカラム (40 g) を用いて精製した (ヘキサンおよび酢酸エチルを用いた)。目的のフラクションを回収し、減圧下で濃縮して、表題化合物を泡沫状の固形物として得た (0.175 g)。MS (ESI⁺) = 481.1 (M+H)⁺。

【0154】

工程 4: (S) - 2 - (4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) エタノン

【化 62】



(S) - tert - ブチル 4 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルカルバメート (工程 3 から得た、0.17 g、0.35 mmol) に、HCl (4.0 N) のジオキサン溶液 (2 mL) を室温で加えた。添加の完了後、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。この期間の終わりで、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで酢酸エチル (20 mL) および NaOH (1 N、10 mL) で分液処理した。酢酸エチル層を分離し、食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物を泡沫状の固形物として得た (0.135 g)。MS (ESI⁺) = 381.1 (M+H)⁺。

【0155】

工程 5: 実施例 15

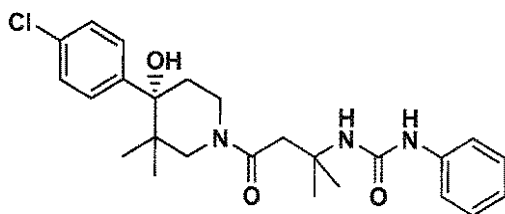
(S) - 2 - (4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) エタノン (0.07 g、0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に、ジイソプロピルエチルアミン (71 μL、0.34 mmol) および塩化ベンゾイル (26 μL、0.19 mmol) を室温で、3 分間かけて連続的に加えた。添加の完了後、反応混合物を 30 分間攪拌した。30 分後、反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣をプレパラティブ HPLC で精製した (Phenomenex S5 30 × 100 mm、10 分グラジエント; 溶媒 A: 10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA; 溶媒 B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA; 波長: 254 nm)。目的のフラクションを回収し、減圧下で濃縮して、残渣をジクロロメタン (20 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水 (10 mL) で分液処理した。ジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、実施例 15 を白色の固形物として得た (0.05 g)。MS (ESI⁺) = 485.09 (M+H)⁺。

【0156】

実施例 16

(S) - 1 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキシブタン - 2 - イル) - 3 - フェニルウレア

【化 6 3】



(S) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オン、HCl (25 mg、0.067 mmol、実施例 1 の工程 3 に記載されるように製造) を THF (3 ml) 中、
25 で攪拌した。それにトリエチルアミン (9.28 μ L、0.067 mmol) を加え、
続いてイソシアン酸フェニル (7.93 mg、0.067 mmol) を加えた。混合物を
20 時間攪拌した。反応液を揮散させ、次いでプレパラティブ HPLC / MS で精製した。
(S) - 1 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル
ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) - 3 - フェニル
ウレアを白色の固形物として得た (25 mg、0.044 mmol、収率 65.6%)。MS
実測値：(M+H)⁺ = 458.10。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す)

7.48-7.35 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 4H), 7.18 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.02-6.92 (m, 1H), 4.61-4.57 (m, 0.5H), 4.23-4.17 (m, 0.5H), 4.11-4.06 (m, 0.5H), 3.63-3.37 (m, 2.5H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.68-2.45 (m, 2H), 1.57-1.37 (m, 7H), 0.82-0.65 (m, 6H) ; LCMS 方法：注入量 = 2000 μ L、B の開始% = 30、B の最終% = 100、グラジエント時間 = 18 分、流速 = 20 ml / 分、波長 = 220、溶媒 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH - 10% - H₂O 0.1% TFA、カラム 2 = Waters Sunfire C - 18 19 \times 100 mm、保持時間 = 16.14 分。

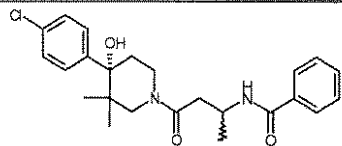
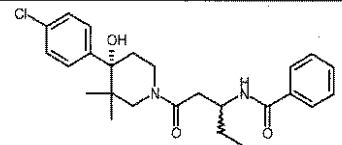
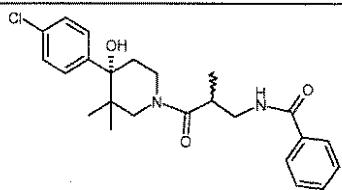
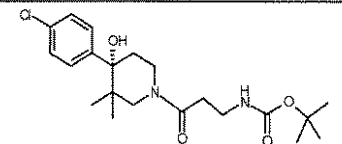
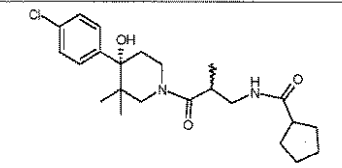
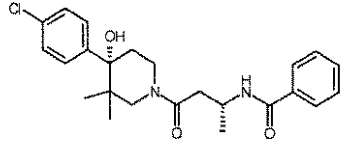
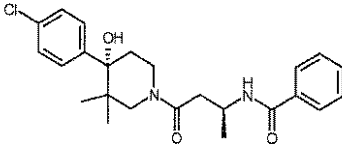
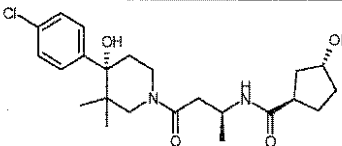
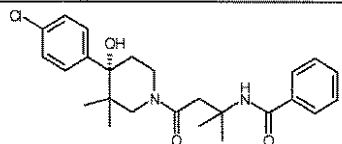
【0157】

実施例 17 ~ 62

表 1 で記載されるように、実施例 17 ~ 62 を、実施例 1 ~ 16 の製造で記載したのと同様の方法で製造した。「MS」欄中のデータは、MS 実験中、測定された (M + H)⁺ イオンの値を示す。

【表 1】

表 1

実施例番号	構造	質量分析 (M+H) ⁺
17		429
18		443
19		451
20		411
21		421
22		429
23		429
24		437
25		443

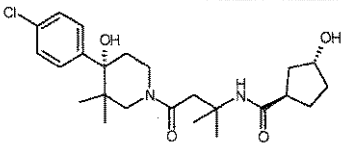
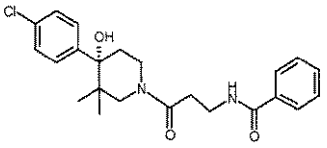
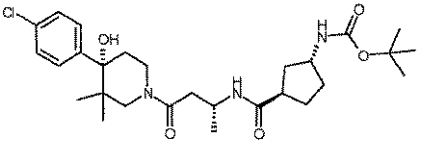
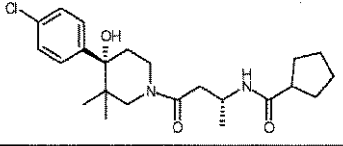
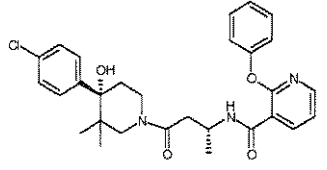
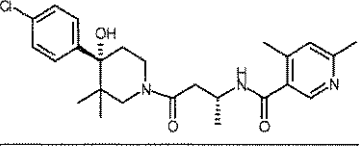
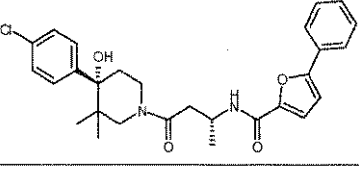
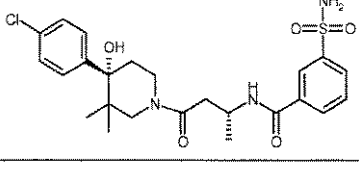
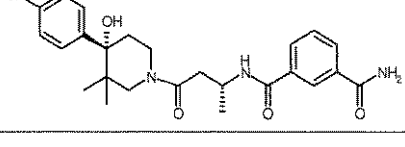
10

20

30

40

【表 2】

実施例番号	構造	質量分析 (M+H) ⁺
26		脚注 a) を参照
27		415
28		536
29		421
30		522
31		458 (TFA 塩)
32		495
33		508
34		472

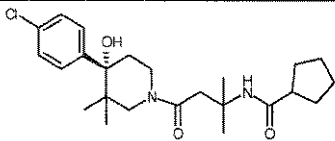
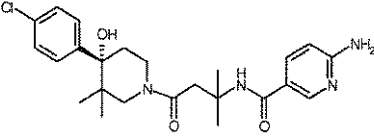
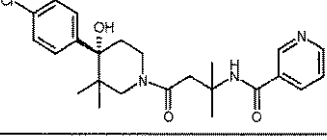
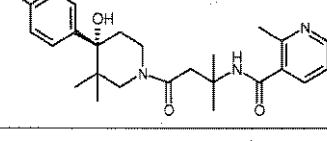
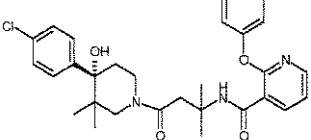
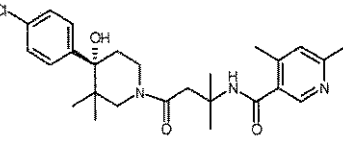
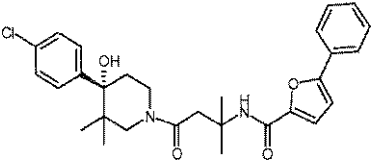
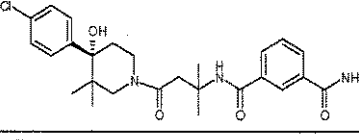
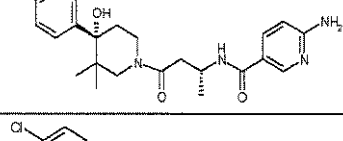
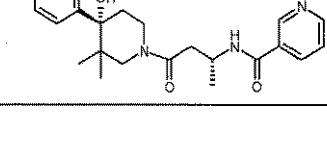
10

20

30

40

【表 3】

実施例番号	構造	質量分析 (M+H) ⁺
35		435
36		459 (TFA 塩)
37		444 (TFA 塩)
38		458 (TFA 塩)
39		536
40		472 (TFA 塩)
41		509
42		486
43		445
44		430

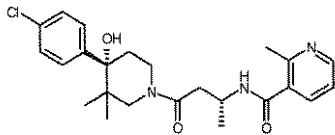
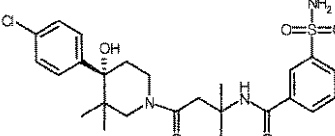
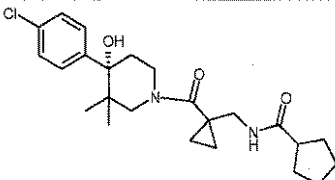
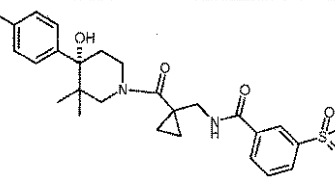
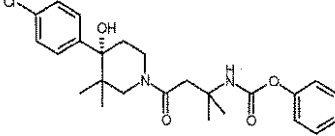
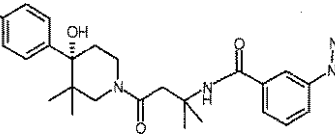
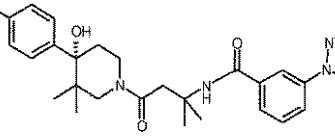
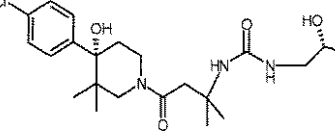
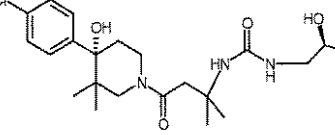
10

20

30

40

【表 4】

実施例番号	構造	質量分析 (M+H) ⁺
45		444
46		522
47		433
48		520
49		459
50		511
51		525
52		440
53		440

10

20

30

40

【表 5】

実施例番号	構造	質量分析: (M+H) ⁺
54		454
55		479
56		450
57		481
58		381
59		427
60		434
61		429.3
62		459.2

10

20

30

40

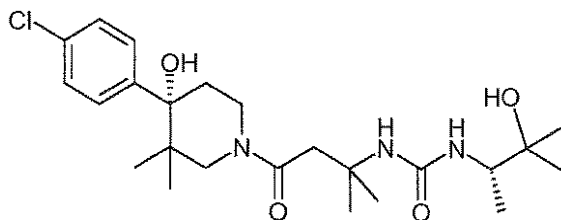
a) ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 回転異性体) ppm 7.45 (2 H, m), 7.19 - 7.40 (2 H, m), 4.55 (0.1 H, br. d), 4.33 (0.6 H, br. s), 3.97 - 4.21 (1.7 H, m), 3.52 (1.3 H, m), 2.79 - 3.21 (3 H, m), 2.28 - 2.79 (1.3 H, m), 1.33 - 2.17 (13 H, m), 1.23 (1 H, m, +EtOAc), 0.62 - 0.96 (6 H, m).

【 0 1 5 8 】

実施例 6 3

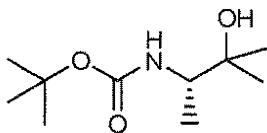
1 - (4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル
 ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) - 3 - ((S) -
 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) ウレア

【化 6 4】



工程 1 : (S) - t e r t - ブチル 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イルカルバメート

【化 6 5】



無色の (S) - メチル 2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) プロパノアート (2.0 g、9.84 mmol) の T H F 溶液 (14 mL) に、0 で CH_3MgBr (3.0 M、13.97 mL、41.9 mmol) を 10 分かけて滴下ロートにより滴下して加え、その間に溶液は黄色くなり、次いで無色になり、白色の固形物が得られた。添加の完了後、反応混合物を室温まで加温し、終夜攪拌した。慎重に、窒素下で、ワークアップは飽和塩化アンモニウム (25 mL) をゆっくりと滴下して加えることを必要とした。気体の発生、および起泡を観察した。添加の完了後、懸濁溶液となり、それを塩化メチレンで抽出した (2 x)。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで揮散させて、(S) - t e r t - ブチル 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イルカルバメート (2.00 g、9.84 mmol、収率 100%) を無色の油状生成物として得た。MS実測値 : $(\text{M}+\text{H}-\text{t-ブチル})^+ = 148.06$ 。

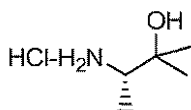
10

20

【 0 1 5 9】

工程 2 : (S) - 3 - アミノ - 2 - メチルブタン - 2 - オール、H C l

【化 6 6】



(S) - t e r t - ブチル 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イルカルバメート (2.00 g、9.84 mmol) をジオキサン (5 mL) 中に、25 で攪拌しながら窒素下で溶解し、次いで H C l (4 N) のジオキサン溶液 (7.38 mL、29.5 mmol) を加え、続いて t - ブタノール (1 mL) を加えた。反応液を 3 時間攪拌し、その間にいくつかの固形物が沈殿し、反応液は暗色になった。L C / M S は反応が基本的に完了したことを示し、それは出発物質マイナス (minus) t - ブチルに関して 148 マス (mass) を欠くことによって判断した。E t ₂ O (50 mL) を加え、混合物を 10 分間攪拌した。存在していた固形物を濾過し、すばやく高減圧下に置いた。(S) - 3 - アミノ - 2 - メチルブタン - 2 - オール、H C l (1.19 g、8.52 mmol、収率 87%) を黄褐色の固形物として得た。

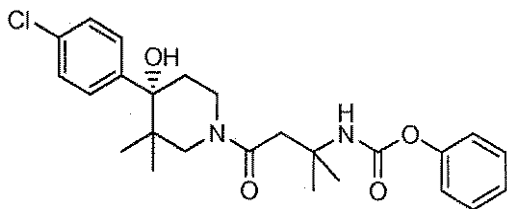
30

40

【 0 1 6 0】

工程 3 : (S) - フェニル 4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イルカルバメート

【化 6 7】



(S) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オン、HCl (実施例 1 の工程 3 で記載された方法で製造、200 mg、0.533 mmol) およびトリエチルアミン (0.074 ml、0.533 mmol) を、塩化メチレン中 (10 ml)、攪拌しながら室温で混合し、次いで 0 °C まで冷却した。フェニルカルボノクロリダート (83 mg、0.533 mmol) の塩化メチレン溶液 (3 mL) を、滴下ロートで滴下して加えた。30 分後、MS 実測値 (M+H - t-ブチル)⁺ = 459.10。混合物を HCl (1 N) で (1 ×)、続いて飽和炭酸水素ナトリウムで (1 ×) すすいでワークアップした。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、揮散させて、白色のガラス状物を得た。白色のガラス状物をシリカゲルで精製して (3 : 1 ~ 1 : 1 ヘキサン / EtOAc ~ 100 % EtOAc)、表題化合物 (180 mg、0.392 mmol、収率 73.6 %) を白色のアモルファスガラス状物として得た。MS 実測値：(M+H - t-ブチル)⁺ = 459.13。

10

20

【 0 1 6 1】

工程 4 : 実施例 6 3

(S) - フェニル 4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イルカルバメート (30 mg、0.065 mmol)、(S) - 3 - アミノ - 2 - メチルブタン - 2 - オール HCl (6.74 mg、0.065 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.011 mL、0.065 mmol) を、アセトニトリル (3 mL) 中、室温で混合し、次いで 150 °C で 30 分間マイクロ波加熱した。MS 実測値 (M+H - t-ブチル)⁺ = 468.09。いくらのカルバメートがまだ存在していたが、いくつかの分解産物が観察されたので、さらなる加熱は行わなかった。反応液を揮散させ、次いでプレパラティブ HPLC / MS で精製した。MeOH / 水混合物を揮散させて、乾燥させた。塩化メチレンを加え、混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで揮散させて、実施例 6 3 を白色の固形物として得た (12 mg、0.026 mmol、収率 39.2 %)。MS 実測値：(M+H)⁺ = 468.20。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) (NMR は複数の回転異性体を示す) 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 4.62 - 4.53 (m, 0.5H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 2.5H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 1.5H), 2.80 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 0.5H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 6H), 1.19 - 1.14 (m, 6H), 1.14 - 1.05 (m, 3H), 0.81 (s, 0.5 × 3H), 0.79 (s, 0.5 × 3H), 0.77 (s, 0.5 × 3H), 0.75 (s, 0.5 × 3H); LCMS 方法：注入量 = 2000 μL、B の開始 % = 0、B の最終 % = 100、グラジエント時間 = 2 分、流速 = 5 mL / 分、波長 = 220、溶媒 A = 10 % MeOH - 90 % H₂O - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % MeOH - 10 % H₂O - 0.1 % TFA、カラム 1 = Sunfire S5 C18 4.6 × 30 mm (2 分間グラジエント)、保持時間 = 1.72 分。

30

40

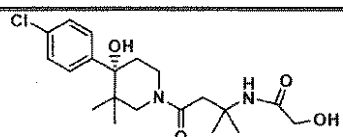
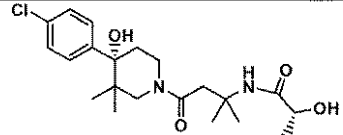
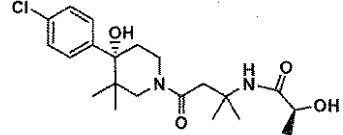
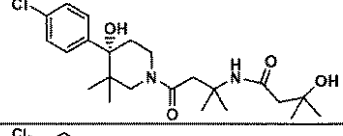
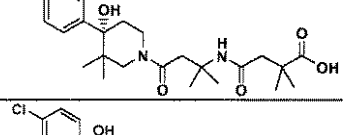
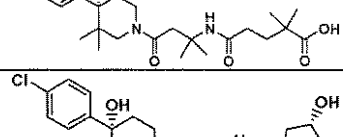
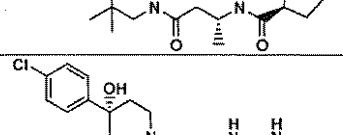
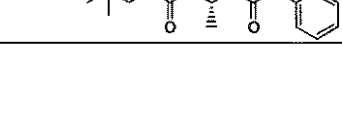
【 0 1 6 2】

実施例 6 4 ~ 7 1

表 2 で記載されるように、実施例 6 4 ~ 7 1 を、実施例 1 ~ 1 7 および / または実施例 6 3 の製造で記載したのと同様の方法で製造した。「MS」欄中のデータは、MS 実験中、測定された (M+H)⁺ イオンの値を示す。

【表 6】

表 2

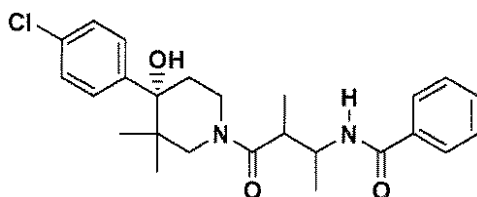
実施例番号	構造	質量分析 (M+H) ⁺
64		397
65		411
66		411
67		439
68		467
69		481
70		437
71		444

【 0 1 6 3 】

実施例 7 2 a および 7 2 b

N - (4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル
 ピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 4 - オキシブタン - 2 - イル) ベンズアミド (ホ
 モキラル 7 2 a 、 7 2 b)

【 化 6 8 】



工程 1 : エチル 3 - アミノ - 2 - メチルブタノートの沈殿

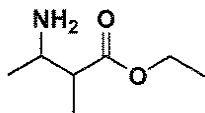
10

20

30

40

【化 6 9】



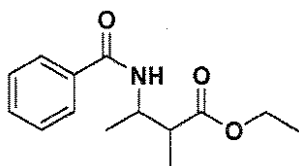
(Z) - エチル 3 - アミノ - 2 - メチルブタ - 2 - エノエート (Org. Lett. 2003, 5(25) 4779-4782、1.1 g、7.68 mmol) のアセトニトリル溶液 (15 mL) に、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.88 g、23.05 mmol) を一回に室温で加えた。酢酸 (2.0 mL、34.9 mmol) を添加した後 (反応混合物の pH は ~ 6.0)、内容物を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン (60 mL) および 20% NaOH (10 mL) で分液処理した。ジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、表題化合物を油状物として得た (1.05 g、7.23 mmol、収率 94%)。それをさらなる精製もせずに続く工程でそのまま用いた。MS 実測値: (M+H)⁺ = 146.1.

10

【0164】

工程 2: エチル 3 - ベンズアミド - 2 - メチルブタノートの沈殿

【化 7 0】



20

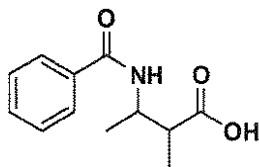
エチル 3 - アミノ - 2 - メチルブタノート (0.15 g、1.033 mmol) のジクロロメタン溶液 (3 mL) に、トリエチルアミン (0.288 mL、2.066 mmol) を加え、続いて塩化ベンゾイル (0.120 mL、1.033 mmol) を室温で滴下して加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、ジクロロメタン (20 mL) および HCl (1 N、10 mL) で分液処理した。ジクロロメタン層を NaOH (1 N、10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、油状物得た。油状物を、ISCO セットアップ (ISCO setup) を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した (12 g シリカゲル、RediSep cartridge、ヘキサン/EtOAc を溶離液に用いる)。目的のフラクションを回収し、濃縮して、表題化合物を油状物として得た (0.066 g、0.265 mmol、収率 25.6%)。

30

【0165】

工程 3: 3 - ベンズアミド - 2 - メチルブタン酸の沈殿

【化 7 1】



40

エチル 3 - ベンズアミド - 2 - メチルブタノート (0.08 g、0.321 mmol) の MeOH (2 mL) および水 (1.000 mL) 溶液に、水酸化リチウム (0.015 g、0.642 mmol) を室温で加えた。内容物を 60 °C で 1.5 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン (10 mL) および HCl (1 N、5 mL) で分液処理した。ジクロロメタン層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、表題化合物を泡沫状の固形物として得た (0.055 g、0.249 mmol、収率 77%)。それはさらなる精製もせずに、続く工程でそのまま用いた。MS (ESI) m/z 222.16 (M+H)⁺.

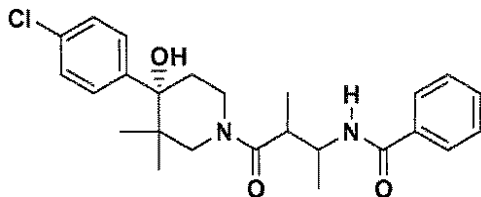
【0166】

工程 4: N - (4 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 -

50

ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 4 - オキシブタン - 2 - イル) ベンズアミド (ジアステレオマー混合物) の沈殿

【化 7 2】



3 - ベンズアミド - 2 - メチルブタン酸 (0.055 g、0.249 mmol) の THF 溶液 (2 mL) に、(S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3,3 - ジメチルピペリジン - 4 - オール (国際公開第 04 / 043965 号、0.060 g、0.249 mmol)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.087 mL、0.497 mmol) および BOP (0.110 g、0.249 mmol) を室温で、続いて加えた。反応混合物を室温で 70 時間攪拌し、濃縮した。油状の残渣を MeOH (2.0 mL) 中に溶解し、プレパラティブ HPLC で精製した (Phenomex S10 30 × 100 mm; 10 分グラジエント; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。2 つのフラクション (ジアステレオマー A および B) を回収し、それぞれ、濃縮し、ジクロロメタン (10 mL) および飽和 NaHCO₃ 水 (10 mL) で分液処理をした。ジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、ジアステレオマー A を泡沫状の固形物として得た (0.042 g、0.089 mmol、収率 35.9%)。保持時間 = 3.23 分 (YMC S5 Comb i ODS 4.6 × 50 mm; 4 分グラジエント; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、0.2% H₃PO₄、溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、0.2% H₃PO₄)。MS (ESI) m/z 443.11 (M+H)⁺。並びに、泡沫状の固形物としてジアステレオマー B を得た (0.03 g、0.064 mmol、収率 25.9%)。保持時間 = 3.42 分 (YMC S5 Comb i ODS 4.6 × 50 mm; 4 分グラジエント; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、0.2% H₃PO₄、溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、0.2% H₃PO₄)。MS (ESI) m/z 443.12 (M+H)⁺。

【0167】

工程 5 : 実施例 72 a および 72 b

上記工程 D から得たジアステレオマー A (30 mg) を、プレパラティブキラル HPLC で精製した (Chiracel OJ - H カラムで、CO₂ / MeOH を溶離液として用いた)。2 つのフラクションを単離して、それぞれ減圧下で濃縮して以下 :

実施例 72 a を白色の固形物として得た (0.010 g)。ee > 99%。保持時間 = 3.28 分 (YMC S5 Comb i ODS 4.6 × 50 mm; 4 分グラジエント; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、0.2% H₃PO₄、溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、0.2% H₃PO₄)。MS (ESI) m/z 443.18 (M+H)⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO, 回転異性体の ~1:1 混合物) ppm 8.20 (1 H, ddd, J=14.37, 8.75, 5.60.5 Hz), 7.89 (1 H, dd, J=8.42, 2.15 Hz), 7.85 (1 H, dd, J=6.61, 1.65 Hz), 7.53 (1 H, q, J=7.49 Hz), 7.48 (3 H, dd, J=7.93, 4.61 Hz), 7.39 - 7.44 (1 H, m), 7.36 (2 H, d, J=8.23 Hz), 5.12 (0.5 H, s), 5.09 (0.5 H, d, J=1.31 Hz), 4.53 (0.5 H, d, J=12.21 Hz), 4.21 - 4.32 (0.5 H, m), 4.10 - 4.20 (0.5 H, m), 4.02 (0.5 H, d, J=12.55 Hz), 3.90 (0.5 H, d, J=11.53 Hz), 3.49 - 3.52 (0.5 H, m), 3.47 (1 H, br. s.), 3.18 (1 H, t, J=9.25 Hz), 2.97 (0.5 H, tt, J=12.92, 3.23 Hz), 2.92 (0.5 H, d, J=11.53 Hz), 2.51 (1 H, qd, J=13.43, 13.20.5 Hz), 1.47 (1 H, td, J=13.29, 1.81 Hz), 1.20 (1.5 H, dd, J=6.61, 3.30 Hz), 1.07 (1.5 H, dd, J=6.61, 2.30.5 Hz), 1.03 (3 H, dd, J=5.28, 1.65 Hz), 0.72 (1.5 H, s), 0.70 (3 H, s), 0.63 (1.5 H, s);

並びに、実施例 72 b を白色の固形物として得た (0.011 g)。ee > 99%。保持時間 = 3.27 分 (YMC S5 Comb i ODS 4.6 × 50 mm; 4 分グラジエント

; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、0.2% H₃PO₄、溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、0.2% H₃PO₄。MS (ESI) m/z 443.18 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d, 回転異性体の ~1:1 混合物) ppm 7.74 (2 H, dd, J=6.90, 1.38 Hz), 7.46 - 7.54 (1 H, m), 7.39 - 7.46 (2 H, m), 7.33 - 7.39 (2 H, m), 7.27 - 7.33 (2 H, m), 6.64 (0.5 H, d, J=8.01.5 Hz), 6.55 (0.5 H, d, J=7.78 Hz), 4.65 (0.5 H, ddd, J=12.99, 2.51, 2.31 Hz), 4.24 - 4.43 (1 H, m), 4.18 (0.5 H, dd, J=12.92, 1.61.5 Hz), 3.90 (0.5 H, ddd, J=13.55, 2.51, 2.00.5 Hz), 3.56 - 3.62 (0.5 H, m), 3.55 (0.5 H, d, J=13.30 Hz), 3.32 - 3.40 (0.5 H, m), 3.29 (0.5 H, dd, J=13.30, 1.25 Hz), 3.21 (0.5 H, quin, J=7.01.5 Hz), 3.05 (0.5 H, td, J=13.05, 3.00.5 Hz), 2.97 (0.5 H, d, J=12.80 Hz), 2.64 (0.5 H, td, J=13.49, 4.89 Hz), 2.49 (0.5 H, td, J=13.55, 5.01 Hz), 1.59 - 1.74 (1 H, m), 1.46 (1.5 H, d, J=6.78 Hz), 1.41 (1.5 H, d, J=6.78 Hz), 1.29 (1.5 H, d, J=7.01.5 Hz), 1.19 (1.5 H, d, J=7.28 Hz), 0.81 (3 H, s), 0.75 (1.5 H, s), 0.68 (1.5 H, s)。

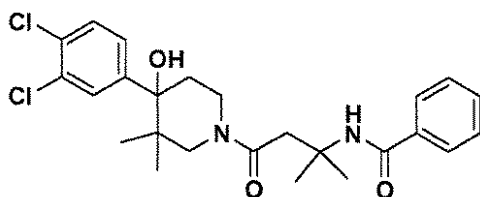
10

【0168】

実施例 73

N - (4 - (4 - (3, 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) ベンズアミド

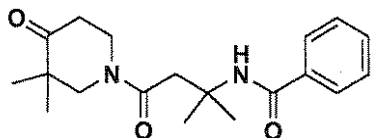
【化 73】



20

工程 1: N - (4 - (3, 3 - ジメチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) ベンズアミド:

【化 74】



30

3, 3 - ジメチル - 4 - オキソピペリジウムクロリド (0.53 g、3.26 mmol)、3 - ベンズアミド - 3 - メチルブタン酸 (0.66 g、2.96 mmol)、1H - ベンゾ[d] - [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - オール (0.48 g、3.56 mmol)、N1 - ((エチルイミノ)メチレン) - N3, N3 - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン塩酸塩 (1.25 g、6.52 mmol) および N - エチル - N - イソプロプロピル - 2 - アミン (1.53 g、11.86 mmol) を DMF 溶液 (2 ml) 中、室温で終夜攪拌した。DMF を蒸発により除去し、残渣を DCM (50 ml) および飽和食塩水 (2 x 50 ml) で分液処理し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色の樹脂を得た。フラッシュ・クロマトグラフィーして (シリカゲル、2:1 EtOAc:ヘプタン) 、表題化合物を黄色の樹脂として得た (0.82 g、収率 84%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41-7.52 (m, 5 H), 7.68-7.80 (m, 4 H), 3.79-3.99 (2 t, J=4 Hz, 2 H), 3.66 (s, 1 H), 3.56 (s, 1 H), 2.95 (s, 1 H), 2.89 (s, 1 H), 2.52-2.60 (2 t, J=8 Hz, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H); M+H = 331.35。

40

LCMS 方法; HPLC 方法: 注入量 = 10 μL、流速 = 4 ml / 分; 波長 1 = 220、溶媒 A = 0.1% TFA の H₂O 溶液: MeOH (90:10)、溶媒 B = 0.1% TFA の H₂O 溶液: MeOH (10:90) 開始 = 0% 溶媒 B、終了 = 100% 溶媒 B; カラム - YMC ODS - AS5 4.6 x 33 mm (4 分グラジエント); 保持時間 = 2.190; HPLC 方法: 注入量 = 5 μL、B の開始 % = 10%、12 分、100%、15 分、100%、流速 = 1 ml / 分; 波長 1 = 220、波長 2 = 254、溶媒 A = 0.05

50

% T F A の H_2O 溶液 : M e C N (9 5 : 5) 、溶媒 B = 0 . 0 5 % T F A の H_2O 溶液 : M e C N (5 : 9 5) 、カラム 1 : S u n f i r e C 1 8 3.5 μ m、4.6 \times 1 5 0 mm ; 保持時間 = 7 . 8 8 分、カラム 2 : X b r i d g e P h e n y l 3.5 μ m、4.6 \times 1 5 0 mm ; 保持時間 = 7 . 2 1 分。

【 0 1 6 9 】

工程 2 : 実施例 7 3

N - (4 - (3 , 3 - ジメチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) ベンズアミド (4 5 . 3 m g 、 0 . 1 3 7 m m o l) 、 4 - プロモ - 1 , 2 - ジクロロベンゼン (7 1 . 2 m g 、 0 . 3 1 5 m m o l) および乾燥 T H F (3 m L) を - 7 8 まで冷却し、n - ブチルリチウム (2 M の T H F 溶液、0 . 2 2 m L 、 0 . 4 3 9 m m o l) を加えた。反応液を - 7 8 で 6 時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム (5 m L) を加えた。添加の完了後、反応液を終夜、室温に戻した。酢酸エチル (2 0 m L) 、次いで水 (2 0 m L) を加え、層を分離し、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。目的の生成物をプレパラティブ H P L C で単離し、D C M 溶液 (5 m L) に再び溶解し、塩基性アルミナ粉末のフィルタープラグに通過させ、次いで蒸発させて、実施例 7 3 を白色の固形物として得た (1 9 . 4 m g 、収率 3 0 %) 。¹ H NMR (回転異性体) (400 mHz, $CDCl_3$) . 8.23 (s, 0.5 H), 7.87 (s, 0.5 H), 7.79-7.83 (m, 2 H), 7.55 (d, J=4 Hz, 0.5 H), 7.51 (d, J=4 Hz, 0.5 H), 7.36-7.47 (m, 4 H), 7.16-7.25 (4 d, J=4 Hz, 1 H), 4.69-4.75 (2 m, 0.5 H), 4.23 (dm, J=4 Hz, 0.5 H), 4.08 (t, J=4 Hz, 1 H), 3.59-3.65 (m, 1 H), 3.37-3.42 (dm, J=20 Hz, 0.5 H), 2.92-3.12 (m, 1 H), 2.78-2.83 (m, 1 H), 2.53-2.70 (m, 2 H), 1.89 (d, J=20 Hz, 1 H), 1.65, 1.63, 1.56 (3 s, 6 H), 0.89, 0.83, 0.72 (3 s, 6 H) . ; M+H = 477.31. L C M S 方法 ; H P L C 方法 : 注入量 = 1 0 μ L 、流速 = 4 m L / 分、波長 1 = 2 2 0 、溶媒 A = 0 . 1 % T F A の H_2O 溶液 : M e O H (9 0 : 1 0) 、溶媒 B = 0 . 1 % T F A の H_2O 溶液 : M e O H (1 0 : 9 0) 、開始 : = 0 % 、終了 = 1 0 0 % 、溶媒 B ; カラム - Y M C O D S - A S 5 4.6 \times 3 3 mm (4 分グラジエント) 、保持時間 = 3 . 5 1 分 ; H P L C 方法 : 注入量 = 5 μ L 、B の開始 % = 1 0 % 、1 2 分 . 1 0 0 % 、1 5 分 . 1 0 0 % 、流速 = 1 m L / 分 ; 波長 1 = 2 2 0 、波長 2 = 2 5 4 、溶媒 A = 0 . 0 5 % T F A の H_2O 溶液 : M e C N (9 5 : 5) 、溶媒 B = 0 . 0 5 % T F A の H_2O 溶液 : M e C N (5 : 9 5) 、カラム 1 : S u n f i r e C 1 8 3.5 μ m、4.6 \times 1 5 0 mm ; 保持時間 = 1 1 . 7 7 分、カラム 2 : X b r i d g e P h e n y l 3.5 μ m、4.6 \times 1 5 0 mm ; 保持時間 = 1 0 . 2 6 分。

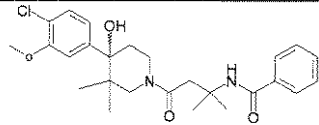
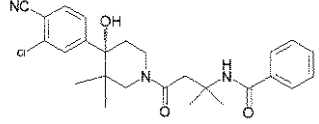
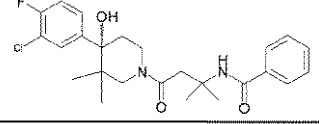
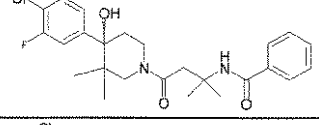
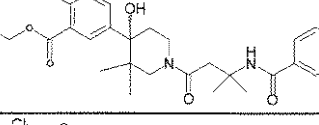
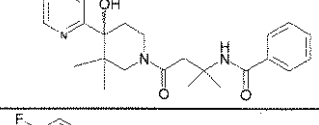
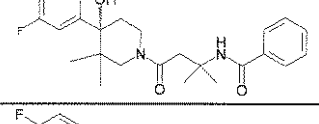
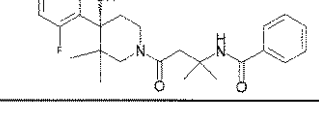
【 0 1 7 0 】

実施例 7 4 ~ 8 6

表 3 で記載されるように、実施例 7 4 ~ 8 6 を、実施例 7 3 の製造で記載されているのと同様の方法で製造した。「M S」欄中のデータは、M S 実験中、測定された (M + H)⁺ イオンの値を示す。

【表 7】

表 3

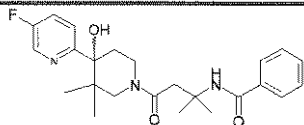
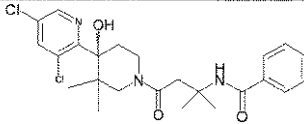
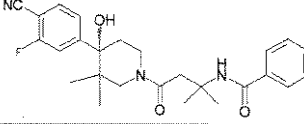
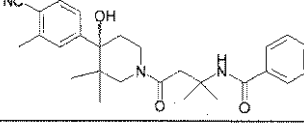
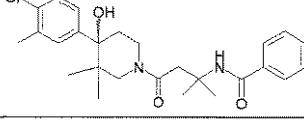
実施例番号	構造	質量分析 (M+H) ⁺
74		473.31
75		468.37
76		461.33
77		461.27
78		515.44
79		444.33
80		445.34
81		445.36

10

20

30

【表 8】

実施例番号	構造	質量分析 (M+H) ⁺
82		428.36
83		478.27
84		452.33
85		448.33
86		457.37

10

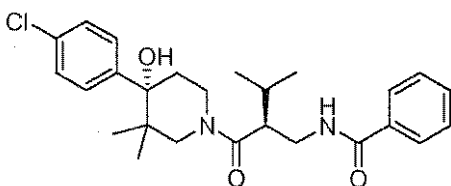
20

【0171】

実施例 87

N - ((S) - 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - メチルブチル) ベンズアミド

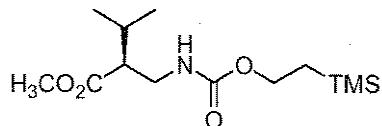
【化 7 5】



30

工程 1 : (S) - メチル 3 - メチル - 2 - (((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニルアミノ) メチル) ブタノートの沈殿

【化 7 6】



還流冷却器および温度計を備えた、乾燥した三頸フラスコ (250 mL) を、アルゴン下、(R) - 3 - (メトキシカルボニル) - 4 - メチルペンタン酸 (1.6 g、9.19 mmol、それは Robert J. Cregge et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 2461-2480 に記載されている手順に従って製造した) および無水アセトニトリル (60 mL) で満たした。混合物に N - メチルモルホリン (2.020 mL、18.37 mmol)、続いてジフェニルホスホリルアジド (1.979 mL、9.19 mmol) を加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。その後、2 - (トリメチルシリル) エタノール (6.58 mL、45.9 mmol) を混合物に加え、混合物を 85 で攪拌しながら 1 時間 40 分加熱した。室温まで冷却し、溶媒を蒸発させ、生じた残渣を EtOAc (~ 100 mL) に溶解した。生じた溶液を水、飽和 NaHCO₃ (2 x)、HCl (1 N) および食塩水で洗浄し; Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させて、油状の残渣を得た。油状の残渣をコンピフラッシュ・クロ

40

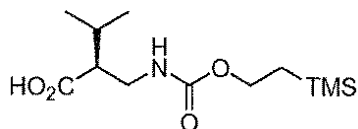
50

マトグラフィー (Combiflash chromatography) で精製して (220g シリカゲル、2 : 8 EtOAc - ヘキサンで溶離)、表題化合物を得た (1.22g)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) ppm 4.95 (1 H, br. s.), 4.03 - 4.22 (2 H, m), 3.70 (3 H, s), 3.40 - 3.54 (1 H, m), 3.23 - 3.34 (1 H, m), 2.38 - 2.53 (1 H, m), 1.97 (1 H, dq, J=13.62, 6.81 Hz), 1.26 (6 H, t, J=7.14 Hz), 0.97 (3 H, d, J=7.03 Hz), 0.94 (3 H, d, J=6.81 Hz), 0.00 (9 H, s)。

【0172】

工程2 : (S) - 3 - メチル - 2 - (((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニルアミノ) メチル) ブタン酸の沈殿

【化77】

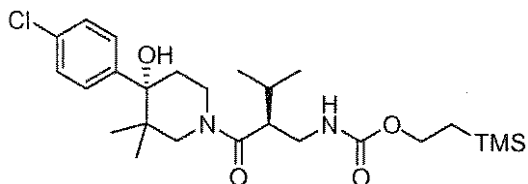


(S) - メチル 3 - メチル - 2 - (((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニルアミノ) メチル) ブタノアート (459mg、1.586mmol) の THF 溶液 (4mL) に、LiOH (2M、4.0mL、8.00mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で20時間攪拌した。その後、反応混合物を飽和 NH₄Cl (約4mL) でクエンチし、次いで HCl (1N、8mL) を加えた。粗生成物を EtOAc で抽出し、抽出物を食塩水で洗浄した。水層を合わせて、EtOAc で逆抽出した。EtOAc 抽出物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させ、表題化合物を油状残渣として得た。それをさらなる精製もせず次の工程で用いた。

【0173】

工程3 : 2 - (トリメチルシリル) エチル (S) - 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - メチルブチルカルバメートの沈殿

【化78】



(S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3,3 - ジメチルピペリジン - 4 - オール (91mg、0.38mmol)、(S) - 3 - メチル - 2 - (((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニルアミノ) メチル) ブタン酸 (105mg、0.380mmol)、EDC (146mg、0.760mmol) および HOBt (11.64mg、0.076mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (2mL) に、ヒューニツヒ塩基 (0.199mL、1.140mmol) を加えた。添加の完了後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。その後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、粗生成物を EtOAc で抽出し、抽出物を食塩水で洗浄した。水層を合わせて、EtOAc で逆抽出した。EtOAc 抽出物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させて、固形の残渣を得た。固形の残渣をコンビフラッシュ・クロマトグラフィー (40g シリカゲル) で精製して (1 : 1 および 8 : 2 EtOAc - ヘキサンで溶離)、表題化合物を白色の泡沫状固形物として得た (110.5mg)。MS (ESI⁺) = 497.15 (M+H)⁺。

【0174】

工程4 : (S) - 2 - (アミノメチル) - 1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オンの沈殿

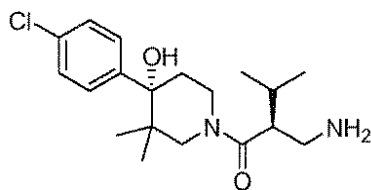
10

20

30

40

【化 7 9】



2 - (トリメチルシリル)エチル (S) - 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - メチルブチルカルバメート (110 mg、0.221 mmol) の THF 溶液 (1 mL) に、テトラ - N - ブチルアンモニウムフルオリド (1 M、1 等量、0.221 mL、0.221 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。その後、反応液を LC / MS で分析し、それは反応がとても遅いことを示した。さらに追加の 4 等量の TBAF (0.88 mL) を加え、混合物を室温でさらに 24 時間攪拌した。その後、反応混合物を EtOAc に加え、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させて、油状の残渣を得た。油状残渣をコンピフラッシュ・クロマトグラフィーで精製して (24 g シリカゲル、6 : 4 EtOAc - ヘキサンで溶離)、表題化合物を得た (85.3 mg)。MS (ESI⁺) = 353.13 (M+H)⁺

10

【0175】

工程 5 : 実施例 8 7

(S) - 2 - (アミノメチル) - 1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オン (0.036 g、0.102 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 mL) に、安息香酸 (0.012 g、0.102 mmol)、o - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボラート (0.039 g、0.122 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.036 mL、0.204 mmol) を加えた。添加の完了後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。その後、反応混合物を prep HPLC で精製して、実施例 8 7 を得た (18.9 mg)。MS (ESI⁺) = 457.14 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (NMR は複数の回転異性体を示す) ppm 7.77 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 7.52 (0.5 H, s), 7.51 (0.5 H, s), 7.44 (2 H, t, J=7.47 Hz), 7.29 - 7.39 (2 H, m), 7.25 (1 H, br. s), 7.24 (1 H, br. s), 4.68 - 4.76 (0.53 H, m), 4.22 (0.37 H, d, J=11.42 Hz), 4.01 (0.35 H, d, J=13.18 Hz), 3.67 - 3.81 (1.49 H, m), 3.57 (1 H, d, J=13.18 Hz), 3.47 - 3.53 (0.31 H, m), 3.41 (0.59 H, d, J=13.18 Hz), 3.00 - 3.22 (2.18 H, m), 2.86 (0.40 H, d, J=4.83 Hz), 2.64 (0.30 H, td, J=13.84, 4.39 Hz), 2.50 (0.46 H, td, J=13.84, 4.83 Hz), 2.06 - 2.16 (0.31 H, m), 1.95 - 2.05 (0.52 H, m), 1.35 - 1.56 (1 H, m), 1.26 (0.34 H, s), 1.1 (1.37 H, d, J=7.03 Hz), 1.09 (1.49 H, d, J=7.03 Hz), 1.04 (1.90 H, d, J=7.03 Hz), 1.01 (1.84 H, d, J=7.03 Hz), 0.85 (1.45 H, s), 0.82 (1.85 H, s), 0.79 (1.35 H, s), 0.58 (1.72 H, s); HPLC 方法: 注入量 = 5 μL、B の開始 % = 10 %、12 分、100 %、15 分、100 %、流速 = 2 mL / 分 (各々カラムにつき 1 mL / 分)、波長 1 = 220、波長 2 = 254、溶媒対 = TFA - ACN / H₂O、溶媒 A = 0.05 % TFA の H₂O 溶液: MeCN (95 : 5)、溶媒 B = 0.05 % TFA の H₂O 溶液: MeCN (5 : 95)、カラム 1 : Sunfire C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 保持時間 = 10.67 分、カラム 2 : Xbridge Phenyl 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 保持時間 = 9.23 分。

20

30

40

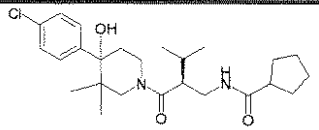
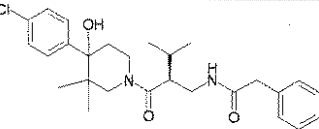
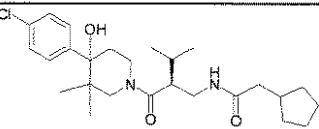
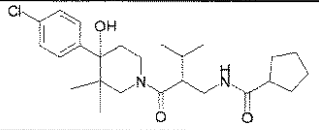
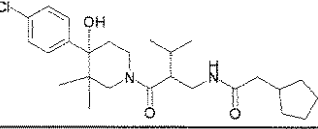
【0176】

実施例 8 8 ~ 9 2

表 4 で記載されるように、実施例 8 8 ~ 9 2 を、実施例 8 7 の製造で記載されていると同様の方法で製造した。「MS」欄中のデータは、MS 実験中、測定された (M + H)⁺ イオンの値を示す。

【表 9】

表 4

実施例番号	構造	質量分析 (M+H) ⁺
88		449.2
89		471.2
90		463.2
91		449.1
92		463.2

10

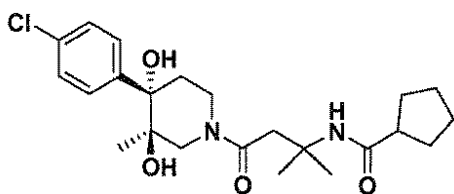
20

【0177】

実施例 93

N - (4 - ((±) - (トランス) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド

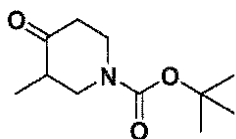
【化 80】



30

工程 1 : tert - ブチル 3 - メチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 81】



40

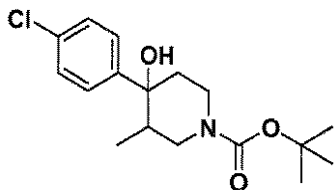
1 - ベンジル - 3 - メチルピペリジン - 4 - オン (5.25 g、25.8 mmol)、B
OC 無水物 (6.60 mL、28.4 mmol)、および 10 % パラジウム炭素 (0.27
5 g、2.58 mmol) の混合物のエタノール溶液 (100 mL) を、減圧した窒素下
で脱気し、次いで 50 psi で 4 時間水素付加した。触媒を濾過により除去し、メタノー
ルですすぎ、濾液とすすぎ液を合わせて減圧下で濃縮した。残渣を 330 g シリカゲルカ
ラムで精製して (100 mL / 分で溶離、10 % ~ 30 % 酢酸エチル / ヘキサングラジエ
ント、続いて 30 % 酢酸エチル / ヘキサン)、表題化合物を無色の油状物として得た (5
.07 g、23.77 mmol、収率 92 %)。それをそのままの状態を保ち、凝固した。
MS (ESI⁺) = 158.1 (M - tert-Bu)⁺.

【0178】

50

工程 2 : *tert*-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル
ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 2】



1-ブロモ-4-クロロベンゼン(9.24 g、48.2 mmol)の無水THF溶液(100 mL)を-78℃まで冷却し、*n*-ブチルリチウム(1.6 M)のヘキサン溶液(28.7 mL、46.0 mmol)で滴下処理した。混合物を-78℃で45分間攪拌し、その間に沈殿物の形成を観察し、次いでスラリーを*tert*-ブチル 3-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(4.9 g、22.98 mmol)の無水THF溶液(50 mL)で滴下処理した。反応液を-78℃で2時間攪拌し、次いでゆっくりと-20℃まで加温し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。層を分離し、有機相を減圧下で濃縮した。水相を酢酸エチル(300 mL)で1回抽出し、有機相を、元々の有機相からの残渣と合わせた。混合物を水で(3×)、そして食塩水で1回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を沸騰ヘキサン中(100 mL)で1時間温浸させ、次いで混合物を室温まで冷却した。固形物を濾過により回収し、少量の熱ヘキサンをすすぎ、減圧下で乾燥させて、表題化合物を白色の粉末として得た(6.25 g、19.18 mmol、収率83%)。MS (ESI⁺) = 252.2 (M - *tert*-BuO)⁺.

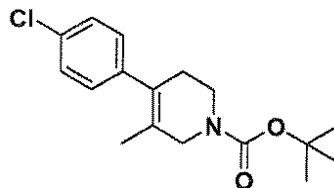
10

20

【0179】

工程 3 : *tert*-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-3-メチル-5,6-ジヒドロ
ピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化 8 3】



30

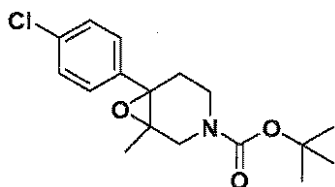
tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(5.5 g、16.88 mmol)の濃HCl(15 mL、180 mmol)懸濁液を、均一溶液が観察されるまで攪拌した。次いで反応液を加熱還流し、終夜攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、固形水酸化ナトリウムを慎重に少量ずつ加える処理をし、pHを~13にした。二相性混合物を酢酸エチルで抽出し(5×)、有機相を合わせて、少量の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、無色の油状物とした(3.3 g)。油状物をTHF(50 mL)に溶解し、生じた溶液をBOC無水物(4.67 mL、20.13 mmol)で処理した。反応液を2日間室温で攪拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、生じた残渣を330 gシリカゲルカラムで精製して(100 mL/分で溶離、0%~15%酢酸エチル/ヘキサングラジエント続いて15%酢酸エチル/ヘキサンを用いる)、表題化合物を無色の固形物として得た(4.93 g、16.02 mmol、収率88%)。単離した生成物は*tert*-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを15%含み、それは前の工程の副産物として生じた。その物質をそのまま用いた。MS (ESI⁺) = 252.2 (M - *tert*-Bu)⁺.

40

【0180】

工程 4 : *tert*-ブチル 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-7-オキサ-3-
-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシレート

【化 8 4】



tert - ブチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (1 . 0 9 g 、 3 . 5 4 m m o l) の塩化メチレン溶液 (1 5 m L) を 0 °C まで冷却し、m - C P B A (1 . 1 1 1 g 、 4 . 9 6 m m o l) の塩化メチレン溶液 (1 5 m L) で滴下処理した。反応液を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いでゆっくりと室温まで加温し、終夜攪拌した。混合物を 0 °C まで冷却し、飽和亜硫酸ナトリウム水 (2 0 m L) で処理し、1 時間攪拌した。層を分離し、有機相を水で 1 回、飽和炭酸ナトリウムで (3 ×)、水で 1 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を 1 2 0 g シリカゲルカラムで精製して (8 5 m L / 分で溶離、0 % ~ 1 7 % 酢酸エチル / ヘキサングラジエント続いて 1 7 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いた)、表題化合物を無色の油状物として得た。MS (ESI⁺) = 268.2 (M - tert-Bu)⁺, 250.1 (M - tert-BuO)⁺.

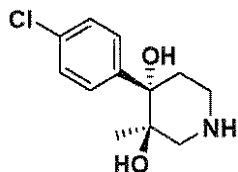
10

【 0 1 8 1】

工程 5 : (±) - (トランス) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 3 , 4 - ジオール

20

【化 8 5】



tert - ブチル 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 3 - カルボキシレート (1 2 0 m g 、 0 . 3 7 1 m m o l) の 2 : 1 水 / ジオキサン溶液 (3 m L) を硫酸 (0 . 0 4 9 m L 、 0 . 9 2 6 m m o l) で処理し、混合物を 6 時間還流した。混合物を 0 °C まで冷却し、固体水酸化ナトリウムで慎重に処理して、pH を 1 3 にした。混合物を酢酸エチルで抽出し (4 ×)、有機相を合わせて、少量の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し表題化合物を無色のガラス状物として得た (8 3 m g 、 0 . 3 4 3 m m o l 、 収率 9 3 %)。MS (ESI⁺) = 242.2 (M+H)⁺.

30

【 0 1 8 2】

工程 6 : 実施例 9 3

(±) - (トランス) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 3 , 4 - ジオール (4 0 m g 、 0 . 1 6 5 m m o l)、3 - (シクロペンタンカルボキサミド) - 3 - メチルブタン酸 (3 5 . 3 m g 、 0 . 1 6 5 m m o l)、およびトリエチルアミン (0 . 0 8 1 m L 、 0 . 5 7 9 m m o l) の混合物の DMF 溶液 (1 m L) を、BOP (7 3 . 2 m g 、 0 . 1 6 5 m m o l) で処理し、混合物を終夜室温で攪拌した。溶媒を窒素気流で蒸発させ、残渣を酢酸エチル中に取り込んだ。混合物を飽和炭酸ナトリウム (3 ×)、および HCl (1 N) (3 ×) で洗浄し、次いで有機相を減圧下で濃縮した。残渣を prep HPLC により以下の条件を用いて精製した : A = H₂O + 0 . 0 5 % TFA、B = アセトニトリル + 0 . 0 5 % TFA ; カラム : Phenomenex Luna 5 μ C18 (2) 2 5 0 × 2 1 . 2 m m、流速 : 1 5 m L / 分、グラジエント : 0 % B で 5 分、0 - 1 0 0 % B で 3 0 分、1 0 0 % B で 5 分間。目的化合物を含むフラクションを合わせて、凍結乾燥して、無色の粉末を得た。それは NMR によれば不純であった。粉末を 1 2 g シリカゲルカラムで精製して (3 0 m L / 分で溶離、0 - 5 % メタノール / 塩化メチレングラジエント)、実施例 9 3 を無色のガラス状物として得た (2 7 m g 、 0 . 0 6 2 m m o l)

40

50

1、収率 37.3%。MS (ESI⁺) = 437.3(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) ppm 7.58 - 7.52 (m, 2 H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 4.49 (ddd, J=12.8, 4.6, 2.3 Hz, 0.6 H), 4.29 (d, J=13.3 Hz, 0.4 H), 4.03 (ddd, J=13.5, 4.6, 2.1 Hz, 0.4 H), 3.68 (d, J=13.3 Hz, 0.6 H), 3.59 - 3.54 (m, 0.6 H), 3.54 - 3.48 (m, 0.4 H), 3.10 (d, J=13.3 Hz, 0.6 H), 3.06 - 3.02 (m, 0.6 H), 2.98 (d, J=14.2 Hz, 0.4 H), 2.83 (d, J=14.2 Hz, 0.4 H), 2.75 - 2.67 (m, 0.4 H), 2.64 - 2.54 (m, 1.8 H), 2.45 (d, J=14.2 Hz, 0.6 H), 1.88 - 1.77 (m, 2.2 H), 1.75 - 1.62 (m, 4.6 H), 1.63 - 1.52 (m, 2.4 H), 1.48 - 1.38 (m, 7.4 H), 0.93 (s, 3 H); HPLC方法: 注入量 = 5 μL、Bの開始% = 10%、12分: 100%、15分: 100%、流速 = 2 mL/分 (各々のカラムにつき、1 mL/分)、波長1 = 220、波長2 = 254、溶媒対 = TFA - ACN/H₂O、溶媒A = 0.05% TFAのH₂O溶液: MeCN (95:5)、溶媒B = 0.05% TFAのH₂O溶液: MeCN (5:95)、カラム1: Sunfire C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 保持時間 = 8.57分、カラム2: Xbridge Phenyl 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 保持時間 = 7.97分。

10

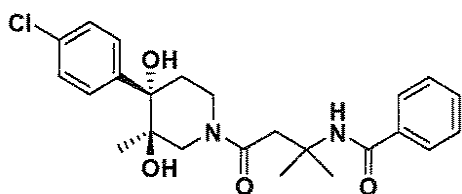
【0183】

実施例 9 4

N - (4 - ((3R, 4S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキシブタン - 2 - イル) ベンズアミド

20

【化 8 6】



実施例 9 4 を、(±) - (トランス) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 3, 4 - ジオールおよび 3 - ベンズアミド - 3 - メチルブタン酸から、実施例 9 3 の工程 6 で記載した手順を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 445.3(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) ppm 7.82 - 7.75 (m, 2 H), 7.57 - 7.49 (m, 2 H), 7.47 - 7.42 (m, 3 H), 7.28 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.51 (ddd, J=12.9, 2.5, 2.4 Hz, 0.6 H), 4.31 (d, J=13.3 Hz, 0.4 H), 4.12 - 4.03 (m, 0.4 H), 3.72 (d, J=13.8 Hz, 0.6 H), 3.60 (d, J=13.8 Hz, 0.6 H), 3.54 (td, J=12.7, 2.1 Hz, 0.4 H), 3.23 (d, J=15.1 Hz, 0.6 H), 3.11 (d, J=13.3 Hz, 0.6 H), 3.09 - 3.02 (m, 1 H), 2.87 (d, J=14.7 Hz, 0.4 H), 2.68 - 2.56 (m, 1.6 H), 1.63 (s, 1.4 H), 1.61 - 1.57 (m, 3.1 H), 1.55 (s, 1.8 H), 1.43 (dd, J=13.7, 6.9 Hz, 1 H), 0.94 (s, 1.7 H), 0.92 (s, 1.3 H).; HPLC方法: 注入量 = 5 μL、Bの開始% = 10%、12分: 100%、15分: 100%、流速 = 2 mL/分 (各々のカラムにつき、1 mL/分)、波長1 = 220、波長2 = 254、溶媒対 = TFA - ACN/H₂O、溶媒A = 0.05% TFAのH₂O溶液: MeCN (95:5)、溶媒B = 0.05% TFAのH₂O溶液: MeCN (5:95)、カラム1: Sunfire C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 保持時間 = 8.78分、カラム2: Xbridge Phenyl 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 保持時間 = 8.23分。

30

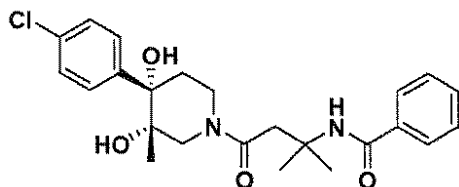
40

【0184】

実施例 9 5

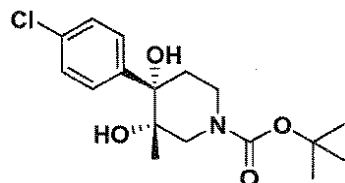
N - (4 - ((3S, 4S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキシブタン - 2 - イル) ベンズアミド

【化 8 7】



工程 1 : (3 S , 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 , 4 - ジ
ヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 8】

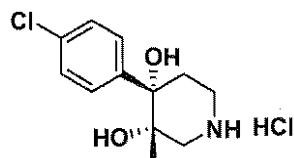


A D - M i x - a l p h a (2 . 5 g) およびメタンスルホンアミド (0 . 3 0 9 g 、 3
. 2 5 m m o l) の混合物の、t e r t - ブタノール / 水 (1 : 1) 溶液 (1 5 m L) を
0 まで冷却し、t e r t - ブチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 5 , 6
- ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (0 . 5 g 、 1 . 6 2 4 m m o l) で
処理し、反応液を 0 で 7 時間攪拌した。L C M S による分析は目的生成物への変換がわ
ずかであることを示したので、混合物を室温まで加温し、終夜攪拌した。L C M S による
分析は出発物質の完全な変換を示したので、混合物を 0 まで冷却し、亜硫酸ナトリウム
で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し (3 x) 、有機相を合わ
せて、水で (3 x) 、食塩水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した
。残渣を 8 0 g シリカゲルカラムで精製して (6 0 m L / 分で溶離、0 % ~ 4 0 % 酢酸エ
チル / ヘキサングラジエント続いて 4 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) 、表題化合物を無色の
固形物として得た (3 9 5 m g 、 1 . 1 5 6 m m o l 、 収率 7 1 . 1 %) 。MS (ESI⁺) = 26
8.2 (M - t e r t - B u O) + , 250.2 (M - t e r t - B u O - H₂O) + .

【 0 1 8 5】

工程 2 : (3 S , 4 S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 3 , 4
- ジオール塩酸塩

【化 8 9】



(3 S , 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ
キシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 8 8 m g 、 1 . 1 3 5 m m o l
) の、H C l (4 M) 入りのジオキサン溶液 (1 0 m L 、 4 0 . 0 m m o l) を室温で 2
時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで塩化メチレンから濃縮して (3 x) 、残
留 H C l およびジオキサンを除去して、表題化合物を得た。MS (ESI⁺) = 242.2 (M + H)⁺ ,
224.2 (M + H - H₂O) + .

【 0 1 8 6】

工程 3 : 実施例 9 5

(3 S , 4 S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 3 , 4 - ジオ
ール、H C l (2 5 m g 、 0 . 0 9 0 m m o l) 、3 - ベンズアミド - 3 - メチルブタン
酸 (1 9 . 8 8 m g 、 0 . 0 9 0 m m o l) 、およびトリエチルアミン (0 . 0 4 4 m L 、
0 . 3 1 5 m m o l) の混合物の塩化メチレン溶液 (1 m L) を B O P (3 9 . 7 m g 、 0
. 0 9 m m o l) で処理し、混合物を終夜室温で攪拌した。溶媒を窒素気流で蒸発させ、

10

20

30

40

50

残渣を酢酸エチル中に取り込んだ。混合物を飽和炭酸ナトリウムで(3×)、HCl(1N)で(3×)洗浄し、次いで有機相を減圧下で濃縮した。残渣をprepHPLCにより以下の条件を用いて精製した：A = H₂O + 0.05% TFA、B = アセトニトリル + 0.05% TFA、カラム：Phenomenex Luna 5 μ C18 (2) 250 × 21.2 mm、流速：15 mL / 分、グラジエント：0% Bで5分、0 - 100% Bで30分、100% Bで5分間。目的化合物を含むフラクションを合わせて、凍結乾燥して、実施例95を無色の粉末として得た(25 mg、0.056 mmol、収率62.5%)。MS (ESI⁺) = 445.3(M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す)

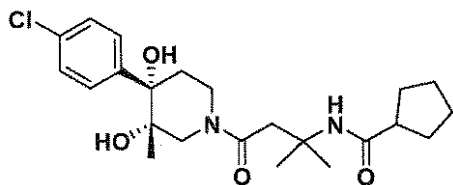
ppm 7.82 (d, J=7.1 Hz, 1.2 H), 7.77 (d, J=7.2 Hz, 0.8 H), 7.56 - 7.49 (m, 1.8 H), 7.48 - 7.42 (m, 2 H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1.2 H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 0.8 H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1.2 H), 4.55 (dt, J=12.9, 2.5 Hz, 0.4 H), 4.29 (dd, J=12.4, 2.2 Hz, 0.6 H), 4.10 (dt, J=13.5, 2.5 Hz, 0.6 H), 3.74 (dd, J=12.9, 2.2 Hz, 0.4 H), 3.63 - 3.51 (m, 1.2 H), 3.23 - 3.16 (m, 1 H), 3.09 (d, J=12.4 Hz, 0.8 H), 2.84 (d, J=14.3 Hz, 0.6 H), 2.70 (d, J=14.8 Hz, 0.4 H), 2.49 - 2.39 (m, 1 H), 1.74 - 1.65 (m, 1.4 H), 1.60 (s, 1.8 H), 1.59 (s, 1.8 H), 1.58 (s, 1.1 H), 1.55 (s, 1.0 H), 0.96 (s, 0.9 H), 0.92 - 0.87 (m, 0.6 H), 0.81 (s, 1.5 H); HPLC方法：、注入量 = 5 μ L、Bの開始% = 10、2分. 100%、15分. 100%、流速 = 2 mL / 分 (各々のカラムにつき、1 mL / 分)、波長1 = 220、波長2 = 254、溶媒対 = TFA - ACN / H₂O、溶媒A = 0.05% TFAのH₂O溶液：MeCN (95 : 5)、溶媒B = 0.05% TFAのH₂O溶液：MeCN (5 : 95)、カラム1 : Sunfire C18 3.5 μ m、4.6 × 150 mm ; 保持時間 = 8.48分、カラム2 : Xbridge Phenyl 3.5 μ m、4.6 × 150 mm ; 保持時間 = 8.00分。

【0187】

実施例96

N - (4 - ((3S, 4S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド

【化90】



実施例96を、(3S, 4S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩および3 - (シクロペンタンカルボキサミド) - 3 - メチルブタン酸から、実施例93の工程6で記載した手順を用いて製造した。MS (ESI⁺) = 437.3(M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) ppm 7.55 - 7.50 (m, 2 H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 4.53 (dd, J=10.7, 1.9 Hz, 0.4 H), 4.28 (dt, J=12.4, 0.8 Hz, 0.6 H), 4.04 (dd, J=13.2, 2.7 Hz, 0.6 H), 3.69 (dd, J=13.1, 2.3 Hz, 0.4 H), 3.59 - 3.52 (m, 1 H), 3.24 (d, J=14.6 Hz, 0.4 H), 3.09 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 2.65 - 2.49 (m, 2 H), 2.42 (td, J=13.3, 4.7 Hz, 0.4 H), 1.89 - 1.53 (m, 10 H), 1.47 - 1.40 (m, 6 H), 0.93 (s, 1.1 H), 0.92 - 0.86 (m, 2.4 H); HPLC方法：注入量 = 5 μ L、Bの開始% = 10%、12分. 100%、15分. 100%、流速 = 2 mL / 分 (各々のカラムについて、1 mL / 分)、波長1 = 220 nm、波長2 = 254 nm、溶媒対 = TFA - ACN / H₂O、溶媒A = 0.05% TFAのH₂O溶液：MeCN (95 : 5)、溶媒B = 0.05% TFAのH₂O溶液：MeCN (5 : 95)、カラム1 : Sunfire C18 3.5 μ m、4.6 × 150 mm ; 保持時間 = 8.27分、カラム2 : Xbridge Phenyl 3.5 μ m、4.6 × 150 mm ; 保持時間 = 7.76分。

【0188】

(有用性)

一般に、前述の実施例中に開示した具体的な化合物などの本発明の化合物は、ケモカイン受容体活性のモジュレーターであることが示されている。ケモカイン受容体活性のモジュレーターとしての活性を示すことにより、本発明の化合物は、ケモカインおよびその同族受容体に関連するヒト疾患の治療において有用であることが予想される。

【0189】

ヒトTHP-1細胞へのMIP-1 結合のアンタゴニズム

CCR1リガンド結合シンチレーション近接アッセイ(SPA)の記載:

【0190】

放射性リガンド競合研究には、最終濃度 1×10^{-5} のTHP-1単球性白血病細胞を、 $100 \mu\text{g}$ のLS WGA PSビーズ(Amersham、カタログ番号RPNQ0260)と、 $40 \mu\text{l}$ のアッセイバッファー(フェノールレッドを含まないRPMI 1640、 50 mM のHEPES、 5 mM の MgCl_2 、 1 mM の CaCl_2 、 0.1% のBSA)中で合わせる。THP-1細胞/ビーズの混合物を、試験化合物を最終濃度が $8 \mu\text{M} \sim 140 \text{ pM}$ の範囲の3倍段階希釈で含む384ウェルアッセイプレート(PerkinElmer、カタログ番号6007899)の各ウェルに加える。 $20 \mu\text{l}$ のアッセイバッファー中に最終濃度 0.1 nM の $[^{125}\text{I}]$ -MIP-1 (PerkinElmer、カタログ番号NEX298)を反応に加える。密封したアッセイプレートを室温で12時間インキュベーションし、その後、LEADSseeker(商標)で分析する。

【0191】

様々な濃度にわたる試験化合物の競合データを、試験化合物が存在しない場合に特異的結合する放射性リガンドの%阻害(全シグナルの%)としてプロットする。非特異的結合について補正した後、 IC_{50} 値を決定する。 IC_{50} 値とは、 $[^{125}\text{I}]$ -MIP-1の特異的結合を50%減少させるために必要な試験化合物の濃度と定義され、4パラメータのロジスティック方程式を用いて正規化したデータに当てはめることで計算する。 K_i 値は、チェン-プルソフ方程式を IC_{50} 値に当てはめることによって決定され、 $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + \text{リガンド濃度} / K_d)$ である。THP-1細胞における $[^{125}\text{I}]$ -MIP-1の K_d は 0.1 nM である。それぞれの実験は2つ組で実行する。

【0192】

本発明の化合物を直前に記載したアッセイで試験し、以下の表5に示す結果が得られた。

表 5

10

20

30

【表 10】

実施例	CCR1 IC ₅₀ (nM)	複製*
11	43.9	1
15	1181.0	1
21	42.0	1
27	41.6	1
28	46.7	1
35	1.7	1
40	1.5	1
42	1.8	1
50	2.2	2
60	45.3	1
63	1.9	2
72a	1188.0	1
78	991.4	1
83	787.8	1
89	808.9	1

10

*個々のアッセイの決定数

20

【0193】

哺乳動物ケモカイン受容体は、ヒトなどの哺乳動物において免疫細胞機能に干渉するまたはそれを促進するための標的を提供する。ケモカイン受容体の機能を阻害または促進する化合物が、治療目的のための免疫細胞機能の調節に特に有用である。

【0194】

したがって、本発明は、喘息およびアレルギー性疾患、病原性微生物（定義によりウイルスが含まれる）による感染症、ならびに関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化症などの自己免疫病を含めた、様々な炎症性、感染性、および免疫調節性の障害および疾患の予防および/または治療に有用な化合物に向けられている。

【0195】

たとえば、哺乳動物ケモカイン受容体（たとえばヒトケモカイン受容体）の1つまたは複数の機能を阻害する本発明の化合物を、炎症または感染症を阻害（すなわち、軽減または予防）するために投与し得る。その結果、白血球の遊走、接着、化学走性、開口分泌（たとえば酵素、ヒスタミンの）または炎症伝達物質の放出などの、1つまたは複数の炎症プロセスが阻害される。

30

【0196】

同様に、哺乳動物ケモカイン受容体（たとえばヒトケモカイン）の1つまたは複数の機能を促進する本発明の化合物は、白血球の遊走、接着、化学走性、開口分泌（たとえば、酵素ヒスタミンの）または炎症伝達物質の放出などの免疫または炎症反応を刺激（誘発または増強）させるために投与し、これは、炎症プロセスの有益な刺激をもたらす。たとえば、寄生生物感染症と戦うために好酸球を動員することができる。さらに、前述の炎症性、アレルギー性疾患および自己免疫疾患の治療も、ケモカイン受容体の内部移行の誘導によって細胞上の受容体発現の損失を引き起こすために十分な化合物のデリバリー、または細胞遊走の誤った指示をもたらす様式の化合物のデリバリーを企図する場合は、哺乳動物ケモカイン受容体の1つまたは複数の機能を促進する本発明の化合物について企図することができる。

40

【0197】

ヒトなどの霊長類に加えて、様々な他の哺乳動物を、本発明の方法に従って治療することができる。たとえば、それだけには限定されないが、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたは他のウシ科動物、ヒツジ科動物、ウマ科動物、イヌ科

50

動物、ネコ科動物、げっ歯類もしくはネズミ種を含めた哺乳動物を治療することができる。しかし、本方法は、トリ種などの他の種でも実施することができる。上記方法で治療する対象は、ケモカイン受容体活性の調節が所望される、オスまたはメスの哺乳動物である。本明細書中で使用する「調節」とは、拮抗、アゴニズム、部分的拮抗および/または部分的アゴニズムを包含することを意図する。

【0198】

ケモカイン受容体の機能の阻害剤で治療することができるヒトまたは他の種の疾患または状態には、それだけには限定されないが、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏症肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性蜂窩織炎（たとえばウェルズ症候群）、好酸球性肺炎（たとえば、レフラー症候群、慢性好酸球性肺炎）、好酸球性筋膜炎（たとえばシュルマン症候群）、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）（たとえば、特発性肺線維症、または関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎に関連するILD）などの呼吸アレルギー性疾患；全身性アナフィラキシーまたは過敏症応答、薬物アレルギー（たとえば、ペニシリン、セファロスポリンに対する）、汚染トリプトファンの摂取による好酸球増加症 - 筋痛症候群、昆虫刺傷アレルギー；関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年性発症糖尿病などの自己免疫疾患；糸球体腎炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェット病；同種移植片拒絶または移植片対宿主病を含めた移植片拒絶（たとえば移植における）；クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患；脊髄関節症；強皮症；皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹などの乾癬（T細胞媒介性乾癬を含む）および炎症性皮膚疾患；血管炎（たとえば、壊死性、皮膚、および過敏症血管炎）；好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎；皮膚または器官の白血球浸潤を伴う癌を含めた、炎症性またはアレルギー性の疾患および状態が含まれる。それだけには限定されないが、再灌流傷害、アテローム性動脈硬化症、特定の血液学的悪性疾患、サイトカイン誘発毒性（たとえば、敗血症性ショック、内毒素ショック）、多発性筋炎、皮膚筋炎を含めた、望ましくない炎症反応を阻害すべき他の疾患または状態を治療することができる。ケモカイン受容体の機能の阻害剤で治療することができるヒトまたは他の種の感染症または状態には、それだけには限定されないが、HIVが含まれる。

【0199】

ケモカイン受容体の機能の促進剤で治療することができるヒトまたは他の種の疾患または状態には、それだけには限定されないが、AIDSなどの免疫不全症候群または他のウイルス感染症に罹患している個体、免疫抑制を引き起こす、放射線療法、化学療法、自己免疫疾患の治療または薬物療法（たとえばコルチコステロイド治療）を受けている個体などにおける免疫抑制；受容体の機能の先天性欠損または他の原因による免疫抑制；および、それだけには限定されないが、線虫（線虫）；（鞭虫、蟯虫、回虫、鉤虫、糞線虫、旋毛虫、糸状虫）；吸虫（trematode）（吸虫（fluke））（住血吸虫症、肝吸虫症）、条虫（cestode）（条虫（tape worm））（エキノコックス症、無鉤条虫、囊虫）；内蔵虫、内蔵幼虫偏頭痛（たとえばトキシカラ）、好酸球性胃腸炎（たとえば、アニサキs p.、フォカネマs p.）、皮膚幼虫偏頭痛（ブラジル鉤虫、イヌ鉤虫）などの蠕虫感染症を含めた寄生虫疾患等の感染症疾患が含まれる。したがって、本発明の化合物は、様々な炎症性、感染性および免疫調節性の障害および疾患の予防および治療に有用である。

【0200】

さらに、前述の炎症性、アレルギー性疾患および自己免疫疾患の治療も、ケモカイン受容体の内部移行の誘導によって細胞上の受容体発現の損失を引き起こすために十分な化合物のデリバリー、または細胞遊走の誤った指示をもたらす様式の化合物のデリバリーを企図する場合は、ケモカイン受容体の機能の促進剤について企図することができる。

【0201】

別の態様では、本発明を用いて、Gタンパク質共役型受容体の推定上の特異的作用剤または拮抗剤を評価し得る。本発明は、ケモカイン受容体の活性を調節する化合物のスクリ

10

20

30

40

50

ーニングアッセイの調製および実行における、これらの化合物の使用に向けられている。さらに、本発明の化合物は、他の化合物とケモカイン受容体との結合部位を、たとえば競合的阻害によって確立もしくは決定するため、または、その既知の活性を、未知の活性を有する化合物と比較するアッセイにおける参照として、有用である。新しいアッセイまたはプロトコルを開発する際、本発明による化合物を用いて、その有効性を試験することができる。具体的には、そのような化合物を、市販のキット中に、たとえば、前述の疾患に関連する医薬研究で使用するために、提供し得る。また、本発明の化合物は、ケモカイン受容体の推定上の特定気モジュレーターの評価にも有用である。さらに、本発明の化合物を、結合しない化合物の例として、または、相互作用の特異的部位の定義に役立ち得る、これらの受容体に対して活性を有する化合物の構造的変異体として役割を果たすことによって、ケモカイン受容体でないと考えられている G タンパク質共役型受容体の特異性を検査するために利用することができる。

10

【0202】

本発明の化合物は、関節リウマチ、骨関節炎、敗血症性ショック、アテローム性動脈硬化症、動脈瘤、発熱、心血管作用、血行動態ショック、敗血症症候群、虚血後再灌流障害、マラリア、クローン病、炎症性腸疾患、マイコバクテリア感染症、髄膜炎、乾癬、鬱血性心不全、線維性疾患、悪液質、移植片拒絶、自己免疫疾患、皮膚炎症性疾患、多発性硬化症、放射線損傷、過酸素症肺胞傷害、HIV、HIV 認知症、非インスリン依存性真性糖尿病、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、特発性肺線維症、水疱性類天疱瘡、寄生蠕虫感染症、アレルギー性大腸炎、湿疹、結膜炎、移植、家族性好酸球増加症、好酸球性蜂窩織炎、好酸球性肺炎、好酸球性筋膜炎、好酸球性胃腸炎、薬物誘発好酸球増加症、嚢胞性線維症、チャージ-ストラウス症候群、リンパ腫、ホジキン病、結腸癌、フェルティ症候群、サルコイドーシス、ブドウ膜炎、アルツハイマー、糸球体腎炎、および全身性エリテマトーデスから選択される障害の治療または予防に使用する。

20

【0203】

別の態様では、化合物は、関節リウマチ、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、動脈瘤、発熱、心血管作用、クローン病、炎症性腸疾患、乾癬、鬱血性心不全、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚炎症性疾患から選択される炎症性障害の治療または予防に使用する。

【0204】

別の態様では、化合物は、関節リウマチ、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、クローン病、炎症性腸疾患、および多発性硬化症から選択される炎症性障害の治療または予防に使用する。

30

【0205】

喘息およびアレルギー性疾患、ならびに関節リウマチやアテローム性動脈硬化症などの自己免疫病および上述の病状を含めた、炎症性、感染性および免疫調節性の障害および疾患を予防および治療するための組合せ治療は、本発明の化合物とそのような利用が知られている他の化合物との組合せによって例示される。たとえば、炎症の治療または予防では、本発明の化合物は、オピエート作用剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、シクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤、インターロイキン-1 阻害剤などのインターロイキン阻害剤、腫瘍壊死因子阻害剤、NMDA 拮抗剤、一酸化窒素阻害剤または一酸化窒素の合成の阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、あるいはサイトカイン抑制抗炎症剤などの抗炎症剤または鎮痛剤と併せて、たとえば、アセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラック、モルヒネ、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、ステロイド鎮痛剤、スフェンタニル、スリダク (sunlidac)、インターフェロン などの化合物と共に使用し得る。同様に、本発明の化合物は、疼痛緩和剤；カフェイン、H₂-拮抗剤、シメチコン、アルミニウムまたは水酸化マグネシウムなどの増強剤；フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドフェドリン、オキシメタゾリン、エフィネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキサドリン、またはレボデスオキシ-エフェドリンなどの鬱血除去剤；およびコデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、またはデキストラメトル

40

50

ファンなどの鎮咳剤；利尿剤；ならびに鎮静性または非鎮静性抗ヒスタミン剤と共に投与し得る。同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用な疾患または状態の治療／予防／抑制または寛解に用いられている他の薬物と組み合わせて使用し得る。そのような他の薬物は、それについて一般的に使用されている経路および量、本発明の化合物と同時にまたは逐次的に投与し得る。本発明の化合物を1つまたは複数の他の薬物と同時に使用する場合、本発明の化合物に加えてそのような他の薬物を含む医薬組成物を使用し得る。したがって、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて1つまたは複数の他の活性成分も含むものが含まれる。

【0206】

本発明の化合物と組み合わせ得る、別々にまたは同じ医薬組成物中で投与する他の活性成分の例には、それだけには限定されないが；(a) セレクチン、ICAMおよびVLA-4に対するものなどのインテグリン拮抗剤；(b) ベクロメタゾン、メチルプレドニゾン、ベータメタゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、およびヒドロコルチゾンなどのステロイド；(c) シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシンおよび他のFK-506型免疫抑制剤などの免疫抑制剤；(d) プロモフェニラミン、クロルフェニルアミン、デスクロルフェニルアミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミンピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、フェキシフェナジン、デスカルボエトキシロラタジンなどの抗ヒスタミン剤(H1-ヒスタミン拮抗剤)；(e) b2-作用剤(テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテラール、ビトルテロール、およびビルブテロール)、テオフィリン、クロモリンナトリウム、アトロピン、臭化イプラトロピウム、ロイコトリエン拮抗剤(ザフィルルカスト、モンテルカスト、ブランドカスト、イラルカスト、ボビルカスト、SKB-102, 203)、ロイコトリエン生合成阻害剤(ジロートン、BAY-1005)などの非ステロイド性抗喘息薬；(f) プロピオン酸誘導体(アルミノプロフェン、ベンキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ビルプロフェン、ブラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、およびチオキサプロフェン)、酢酸誘導体(インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセパク、オクスピナク、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン、およびゾメピラック)、フェナム酸誘導体(フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸)、ピフェニルカルボン酸誘導体(ジフルニサルおよびフルフェニサル)、オキシカム(イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカムおよびテノキシカン)、サリチレート(アセチルサリチル酸、スルファサラジン)ならびにピラゾロン(アパゾン、ベズピベリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン)などの非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)；(g) シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤；(h) IV型ホスホジエステラーゼ(PDE-IV)阻害剤；(i) ケモカイン受容体の他の拮抗剤；(j) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤(ロバスタチン、シンバスタチンやプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、および他のスタチン)、金属イオン封鎖剤(コレスチラミンおよびコレスチボール)、ニコトン酸、フェノフィブリン酸誘導体(ゲムフィブロジル、クロフィブラート、フェノフィブラートおよびベンザフィブラート)、ならびにプロブコールなどのコレステロール低下剤；(k) インスリン、スルホニル尿素、ピグアニド(メトホルミン)、a-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース)ならびにグリタゾン(トログリタゾンおよびピオグリタゾン)などの抗糖尿病薬；(l) インターフェロン調製物(インターフェロン-2a、インターフェロン-2B、インターフェロン-N3、インターフェロン-1a、インターフェロン-1b、インターフェロン-1b)；(m) エファビレンツ、ネビラピ

10

20

30

40

50

ン、インジナビル、ガンシクロビル、ラミブジン、ファムシクロビル、およびザルシタピンなどの抗ウイルス化合物；(n) 5 - アミノサリチル酸などの他の化合物およびそのプロドラッグ、アザチオプリンおよび 6 - メルカプトプリンなどの代謝拮抗剤、ならびに細胞毒性がある癌化学療法剤が含まれる。本発明の化合物と第 2 の活性成分との重量比は変化してもよく、それぞれの成分の有効量に依存する。

【0207】

一般に、それぞれの有効量を使用する。したがって、たとえば、本発明の化合物を NSAID と組み合わせる場合、本発明の化合物対 NSAID の重量比は、一般に約 1000 : 1 ~ 約 1 : 1000、または約 200 : 1 ~ 約 1 : 200 の範囲である。本発明の化合物と他の活性成分との組合せも、一般に前述の範囲内にあるが、それぞれの場合について、有効量のそれぞれの活性成分を使用すべきである。

10

【0208】

化合物は、治療有効量で哺乳動物に投与する。「治療有効量」とは、単独でまたは追加の治療剤と組み合わせて哺乳動物に投与した場合に、血栓塞栓性の病状または疾患の進行の予防または寛解に有効である、式 I の化合物の量を意味する。

【0209】

(用量および配合物)

本発明の化合物は、錠剤、カプセル(これらのそれぞれに持続放出または徐放性配合物が含まれる)、丸薬、散剤、顆粒、エリキシル、チンキ剤、懸濁液、シロップ、および乳剤などの経口剤形で投与することができる。また、これらを静脈内(ボラスもしくはインフュージョン)、腹腔内、皮下、または筋肉内の形態で投与してもよく、これにはすべて、医薬分野の技術者に周知の剤形を用いる。これらは単独で投与することができるが、一般に、選択した投与経路および標準の医薬の実施に基づいて選択される医薬担体と共に投与する。

20

【0210】

本発明の化合物の投薬レジメンは、もちろん、特定の薬剤の薬力学的特徴およびその投与の様式や経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康、病状、および重量；症状の性質および程度；併用治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎臓および肝臓の機能、ならびに所望する効果などの、既知の要素に応じて変動する。医師または獣医師は、血栓塞栓性障害の進行を予防、対抗、または停止させるために必要な有効量の薬物を決定および処方することができる。

30

【0211】

一般的な指針として、それぞれの活性成分の 1 日経口用量は、示した効果のために使用した場合、約 0.001 ~ 1000 mg / 体重 1 kg、または約 0.01 ~ 100 mg / 体重 1 kg / 日、あるいは、約 1.0 ~ 20 mg / kg / 日の範囲である。静脈内では、用量は、一定速度のインフュージョン中約 1 ~ 約 10 mg / kg / 分の範囲である。本発明の化合物は、単一の 1 日用量で投与するか、または合計 1 日用量を 1 日 2 回、3 回、もしくは 4 回に分割した用量で投与し得る。

【0212】

本発明の化合物は、適切な鼻腔内ビヒクルの局所的使用によって鼻腔内形態で、または経皮皮膚パッチを用いた経皮経路によって投与することができる。経皮デリバリー系の形態で投与した場合、投薬は、もちろん、投薬レジメン全体にわたって間欠的ではなく連続的である。

40

【0213】

化合物は、典型的には、意図する投与形態、すなわち、経口錠剤、カプセル、エリキシル、シロップなどに関して適切であるように選択し、かつ慣用の医薬の実施に矛盾しない、適切な医薬的希釈剤、賦形剤、または担体(本明細書中で医薬担体と総称する)と混合して投与する。

【0214】

たとえば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与では、活性薬物構成成分を、ラクト

50

ース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、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、マンニトール、ソルビトールなどの、経口の無毒性の医薬的に許容される不活性担体と組み合わせることができ；液体形態での経口投与では、経口薬構成成分を、エタノール、グリセロール、水などの、任意の経口の無毒性の医薬的に許容される不活性担体と組み合わせることができる。さらに、所望する場合または必要な場合は、適切な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、および着色料も混合物内に取り込むことができる。適切な結合剤には、デンプン、ゼラチン、グルコースまたは - ラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成のゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが含まれる。これらの剤形で使用する潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、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含まれる。崩壊剤には、それだけには限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが含まれる。

10

【0215】

また、本発明の化合物は、小単層ベシクル、大単層ベシクル、および多重膜小胞などのリポソームデリバリー系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミン、またはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成することができる。

【0216】

また、本発明の化合物は、標的化可能な薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングさせてもよい。そのようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド - フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換したポリエチレンオキシド - ポリリシンが含まれることができる。さらに、本発明の化合物は、薬物の徐放性を達成するために有用な生分解性ポリマーのクラス、たとえば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー、ポリ カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、およびヒドロゲルの架橋結合または両親媒性ブロックコポリマーとカップリングさせてもよい。

20

【0217】

投与に適した剤形（医薬組成物）は、単位用量あたり約 1 ミリグラム ~ 約 100 ミリグラムの活性成分を含み得る。これらの医薬組成物中では、活性成分は通常、組成物の全重量に基づいて約 0.5 ~ 95 重量 % の量で存在する。

30

【0218】

ゼラチンカプセルは、活性成分およびラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末担体を含み得る。同様の希釈剤を用いて圧縮錠剤を作製することができる。錠剤およびカプセルはどちらも、一定期間にわたって医薬品の連続的放出を提供するために、持続放出生成物として製造することができる。圧縮錠剤は、すべての不快な味を覆い隠し、錠剤を大気から保護するために糖もしくはフィルムでコーティングするか、胃腸管内での選択的分解のために腸溶コーティングすることができる。

40

【0219】

経口投与のための液体剤形は、患者の許容性を高めるために着色料および香味料を含むことができる。

【0220】

一般に、水、適切な油、生理食塩水、デキストロース水溶液（グルコース）、ならびに関連する糖溶液およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールが、非経口液剤に適した担体である。非経口投与のための液剤は、活性成分の水溶性の塩、適切な安定化剤、および必要な場合はバッファー物質を含み得る。単独または組み合わせた、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸などの抗酸化剤が、適切な安定化剤である。また、クエン酸およびその塩ならびにナトリウム EDT

50

A も使用される。さらに、非経口液剤は、塩化ベンザルコニウム、メチル - またはプロピル - パラベン、およびクロロブタノールなどの保存料を含むことができる。

【 0 2 2 1 】

適切な医薬担体は、当分野の標準の参考テキストである、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Companyに記載されている。

【 0 2 2 2 】

本発明の化合物を投与するための代表的な有用な医薬剤形は、以下のように例示することができる。

【 0 2 2 3 】

(カプセル)

標準のツーピース硬ゼラチンカプセルに、それぞれ 1 0 0 ミリグラムの粉末活性成分、1 5 0 ミリグラムのラクトース、5 0 ミリグラムのセルロース、および 6 ミリグラムのステアリン酸マグネシウムを満たすことによって、多数の単位カプセルを調製することができる。

【 0 2 2 4 】

(軟ゼラチンカプセル)

ダイズ油、綿実油またはオリーブ油などの消化可能な油中の活性成分の混合物を調製し、容積式ポンプによってゼラチン内に注入して、1 0 0 ミリグラムの活性成分を含む軟ゼラチンカプセルを形成し得る。カプセルを洗浄し、乾燥させるべきである。

【 0 2 2 5 】

(錠剤)

錠剤は、単位用量が 1 0 0 ミリグラムの活性成分、0 . 2 ミリグラムのコロイド状二酸化ケイ素、5 ミリグラムのステアリン酸マグネシウム、2 7 5 ミリグラムの結晶セルロース、1 1 ミリグラムのデンプンおよび 9 8 . 8 ミリグラムのラクトースであるように、慣用の手順によって調製し得る。嗜好性を増加させるまたは吸収を遅延させるために、適切なコーティングを塗布し得る。

【 0 2 2 6 】

(注射液)

1 . 5 重量 % の活性成分を 1 0 容量 % のプロピレングリコールおよび水中で攪拌することによって、注射による投与に適した非経口組成物を調製し得る。液剤は、塩化ナトリウムで等張にし、滅菌するべきである。

【 0 2 2 7 】

(懸濁液)

それぞれの 5 m L が 1 0 0 m g の微粉活性成分、2 0 0 m g のカルボキシメチルセルロースナトリウム、5 m g の安息香酸ナトリウム、1 . 0 g のソルビトール溶液、U . S . P . 、および 0 . 0 2 5 m L のバニリンを含むように、経口投与のための水性懸濁液を調製することができる。

【 0 2 2 8 】

本発明の化合物を他の抗凝血剤と組み合わせる場合、たとえば、1 日用量は、患者の体重 1 キログラムあたり約 0 . 1 ~ 1 0 0 ミリグラムの式 I の化合物および約 1 ~ 7 . 5 ミリグラムの第 2 の抗凝血剤であり得る。錠剤剤形には、本発明の化合物は、一般に単位用量あたり約 5 ~ 1 0 ミリグラムの量、第 2 の抗凝血剤は単位用量あたり約 1 ~ 5 ミリグラムの量で存在し得る。

【 0 2 2 9 】

前述の第 2 の治療剤のうちの 2 つ以上を式 I の化合物と共に投与する場合、一般に、典型的な 1 日用量および典型的な剤形中のそれぞれの構成成分の量は、組み合わせて投与した場合の治療剤の相加効果または相乗効果を考慮して、単独で投与した場合の薬剤の通常の用量と比較して減少させ得る。特に、単一の単位用量として提供する場合、組み合わせた活性成分の間に化学的相互作用の潜在性が存在する。そのため、式 I の化合物と第 2 の治療剤とを単一の単位用量中で組み合わせた場合、これらは、活性成分を単一の単位用量

10

20

30

40

50

で組み合わせているが、活性成分間の物理的接触が最小限となる（すなわち減少される）ように配合する。たとえば、活性成分の１つを腸溶コーティングし得る。活性成分の１つを腸溶コーティングすることにより、組み合わせた活性成分間の接触を最小限にすることが可能になるだけでなく、これらの構成成分の１つが胃内ではなく腸管内で放出されるように、胃腸管におけるこれらの構成成分の１つの放出を制御することも可能となる。また、活性成分の１つを、胃腸管全体にわたる持続放出をもたらす、かつ組み合わせた活性成分間の物理的接触最小限にする役割を果たす物質でコーティングし得る。さらに、持続放出される構成成分を、この構成成分の放出が腸管内でのみ起こるように、さらに腸溶コーティングすることができる。さらに別の手法は、活性構成成分をさらに分離するために、１つの構成成分を持続放出および／または腸内放出ポリマーでコーティングし、他の構成成分も低粘度グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）または当分野で知られている他の適切な物質などのポリマーでコーティングする、組合せ生成物の形成を含む。ポリマーコーティングは、他の構成成分との相互作用に対するさらなる障壁を形成する役割を果たす。

10

【 ０ ２ ３ ０ 】

本発明の組合せ生成物の構成成分間の接触を最小限にするこれらおよび他の方法は、単一の剤形で投与するか、または別々の形態であるが同じ様式で同時に投与するかにかかわらず、本開示で備えれば、当業者には容易に明らかであろう。

【 ０ ２ ３ １ 】

本発明を、その具体的な実施形態を参照しながら詳述したが、当業者には、その精神および範囲から逸脱せずに、様々な変更および改良をそれに行うことができることが明らかであろう。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/070801

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D211/52 C07D401/12 C07D405/12 A61K31/45 A61K31/451
A61K31/4523 A61P29/00 A61P37/00 A61P19/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/092681 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; CARTER PERCY H [US]; CAVALLARO CULLEN L) 16 August 2007 (2007-08-16) page 359, compounds 803, 804; abstract	1-15
A	WO 2006/004741 A (INCYTE CORP [US]; XUE CHU-BIAO [US]; ZHENG CHANGSHENG [US]; FENG HAO []) 12 January 2006 (2006-01-12) claims 1,27; examples 6-9	1,12-15
A	WO 2005/054227 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DOS SANTOS VICTOR [FR]; WAGNON JEAN [FR]) 16 June 2005 (2005-06-16)	1,12-15
A	WO 2004/043965 A (MILLENNIUM PHARM INC [US]; CARSON KENNETH G [US]; HARRIMAN GERALDINE C) 27 May 2004 (2004-05-27) claims 1-20	1,12-15

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2009

Date of mailing of the international search report

06/03/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818, Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/070801

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007092681 A	16-08-2007	AR 059229 A1	19-03-2008
		AU 2007212236 A1	16-08-2007
		KR 20080095890 A	29-10-2008
		US 2007208056 A1	06-09-2007
WO 2006004741 A	12-01-2006	AR 052215 A1	07-03-2007
		AU 2005259983 A1	12-01-2006
		BR PI0512634 A	25-03-2008
		CA 2571397 A1	12-01-2006
		EP 1763347 A2	21-03-2007
		JP 2008074878 A	03-04-2008
		JP 4116671 B2	09-07-2008
		JP 2008504298 T	14-02-2008
WO 2005054227 A	16-06-2005	KR 20070024659 A	02-03-2007
		AR 046935 A1	04-01-2006
		EP 1699778 A1	13-09-2006
		FR 2862967 A1	03-06-2005
		JP 2007512385 T	17-05-2007
WO 2004043965 A	27-05-2004	US 2007021609 A1	25-01-2007
		AT 325124 T	15-06-2006
		AU 2003291452 A1	03-06-2004
		AU 2008202965 A1	31-07-2008
		BR 0316261 A	11-10-2005
		CA 2505874 A1	27-05-2004
		CN 1738824 A	22-02-2006
		DE 60305063 T2	16-11-2006
		DK 1562954 T3	28-08-2006
		EP 1562954 A1	17-08-2005
		ES 2261979 T3	16-11-2006
		HK 1074046 A1	03-11-2006
		JP 2006508966 T	16-03-2006
		KR 20050074609 A	18-07-2005
		MX PA05005105 A	01-07-2005
		PT 1562954 T	31-07-2006
		TW 291467 B	21-12-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
	A 6 1 P 29/00	1 0 1
	A 6 1 P 19/10	
	A 6 1 P 43/00	1 0 5

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 ダニエル・エス・ガードナー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー

(72)発明者 ジョン・ブイ・ダンシア

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー

(72)発明者 ジョン・ハynes

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー

(72)発明者 ティ・ジー・ムラリ・ダール

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー

(72)発明者 パーシー・エイチ・カーター
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロピンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー

(72)発明者 ジョゼフ・ビー・サンテラ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロピンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB01 CC09 DD01 EE04 EE08 FF05 FF11 FF12 FF24
4C063 AA01 BB01 BB04 BB09 CC10 CC12 CC22 CC47 CC75 CC78
DD04 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC62 GA02 GA07 GA08 MA01 MA02
MA04 MA05 NA14 ZA02 ZA07 ZA36 ZA45 ZA59 ZA62 ZA66
ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB05 ZB08 ZB15 ZC41 ZC55