

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5292400号  
(P5292400)

(45) 発行日 平成25年9月18日(2013.9.18)

(24) 登録日 平成25年6月14日(2013.6.14)

|              |                             |
|--------------|-----------------------------|
| (51) Int.Cl. | F 1                         |
| C07D 211/52  | (2006.01) C07D 211/52 C S P |
| C07D 401/12  | (2006.01) C07D 401/12       |
| C07D 405/06  | (2006.01) C07D 405/06       |
| C07D 413/12  | (2006.01) C07D 413/12       |
| A61K 31/451  | (2006.01) A61K 31/451       |

請求項の数 15 (全 150 頁) 最終頁に続く

|               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2010-518342 (P2010-518342)  |
| (86) (22) 出願日 | 平成20年7月23日 (2008.7.23)        |
| (65) 公表番号     | 特表2010-534670 (P2010-534670A) |
| (43) 公表日      | 平成22年11月11日 (2010.11.11)      |
| (86) 國際出願番号   | PCT/US2008/070804             |
| (87) 國際公開番号   | W02009/015166                 |
| (87) 國際公開日    | 平成21年1月29日 (2009.1.29)        |
| 審査請求日         | 平成23年1月14日 (2011.1.14)        |
| (31) 優先権主張番号  | 60/951,478                    |
| (32) 優先日      | 平成19年7月24日 (2007.7.24)        |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                        |
| (31) 優先権主張番号  | 61/081,529                    |
| (32) 優先日      | 平成20年7月17日 (2008.7.17)        |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                        |

|           |  |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 391015708<br>ブリストルマイヤーズ スクイブ カン<br>パニー                 |
|           | B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B<br>B C O M P A N Y |
|           | アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015<br>4 ニューヨーク パーク アベニュー<br>345       |
| (74) 代理人  | 100068526<br>弁理士 田村 恒生                                 |
| (74) 代理人  | 100100158<br>弁理士 鮫島 瞳                                  |
| (74) 代理人  | 100126778<br>弁理士 品川 永敏                                 |

最終頁に続く

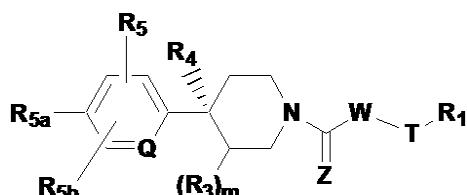
(54) 【発明の名称】ケモカイン受容体活性のモジュレーターとしてのピペリジン誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I):

## 【化1】



(I)

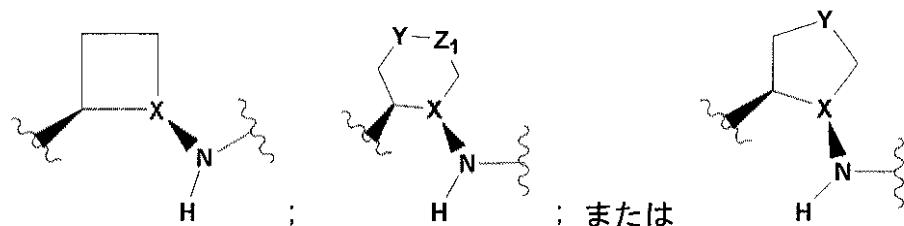
[式中、

Qは、C HまたはNであり；

Zは、OまたはSであり；

Wは、

## 【化2】



であり；

Xは、C(R<sub>8</sub>)であり；

Yは、CH(R<sub>1a</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sub>8</sub>)、C(=O)または

## 【化3】

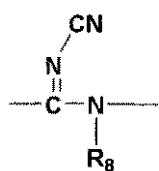
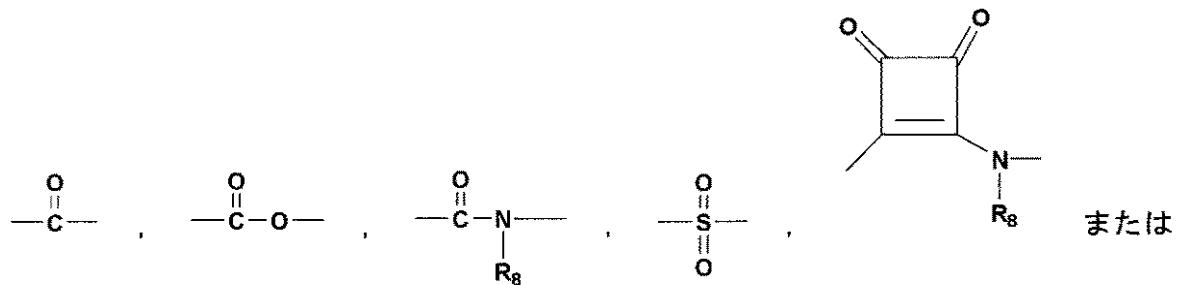


であり；

Z<sub>1</sub>は、CH(R<sub>7</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、S、N(R<sub>8</sub>)、SOまたはSO<sub>2</sub>であり；

Tは、結合、

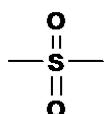
## 【化4】



であり；

R<sub>1</sub>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<sub>1a</sub>で適宜置換されていてもよいが；ただし、Tが

## 【化5】



である場合、R<sub>1</sub>は無置換のフェニルではなく；

R<sub>1a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

$\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}\text{R}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NH}\text{C}(=\text{N}\text{R}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、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 $\text{R}_{1b}$ 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 $\text{R}_{1a}$ 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へテロ原子は、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、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ またはアリールアルキル；  
 20

$\text{R}_{1b}$ 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、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}\text{R}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NH}\text{C}(=\text{N}\text{R}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、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

$\text{R}_3$ は、各々独立して、 $\text{OH}$ もしくはアルキルであるか；または、2つの $\text{R}_3$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3~6員環を形成していてもよく；  
 30

$\text{R}_4$ は、水素、F、OH、CNまたは $-\text{NH}_2$ であり；

$\text{R}_5$ は、水素、ハロ、 $-\text{CN}$ または $-\text{O}$ アルキルであり；

$\text{R}_{5a}$ は、水素、ハロ、 $-\text{CN}$ またはアルキニルであり；

$\text{R}_{5b}$ は、水素、ハロ、 $-\text{CN}$ または $-\text{O}$ アルキルであり；  
 40

$\text{R}_6$ 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；  
 40

$\text{R}_7$ 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、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9$ ；  
 50

$S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9\underline{S(O)_2R_6}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、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 $R_{7b}$ 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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=N)NR_{14}NR_9R_9$ 、 $-NHC(=N)NR_{14}NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9\underline{S(O)_2R_6}$ 、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、一緒にになって3～6員環を形成してもよく、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へテロ原子は、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；

$R_{9a}$ 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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=N)NR_{14}NR_{14}R_{14}$ 、 $-NH$

$C(=N R_{1-4})NR_{1-4}R_{1-4}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-S(O)_2$   
 $(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{1-4}\underline{S(O)_2R_6}$ 、  
 $-OC(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

$R_{1-0}$ 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 $R_{1-0a}$ 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；

$R_{1-0a}$ 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<sub>2</sub>、-C(=O)  
 $OH$ 、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>1-4</sub>R<sub>1-4</sub>、-NR<sub>1-4</sub>R<sub>1-4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1-4</sub>R<sub>1-4</sub>、-NR<sub>1-4</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>1-4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1-4</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1-4</sub>C(=O)NR<sub>1-4</sub>R<sub>1-4</sub>、-C(=O)NR<sub>1-4</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-NR<sub>1-4</sub>C(=O)H、-NR<sub>1-4</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-C(=NR<sub>1-4</sub>)NR<sub>1-4</sub>R<sub>1-4</sub>、-NH  
 $C(=NR_{1-4})NR_{1-4}R_{1-4}$ 、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-NR<sub>1-4</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>1-4</sub>\underline{S(O)\_2R\_6}、  
 $-OC(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

$R_{1-4}$ 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) Tが結合であり、 $R^4$ がHまたはOHである場合、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ は、すべてが同時にHではない】

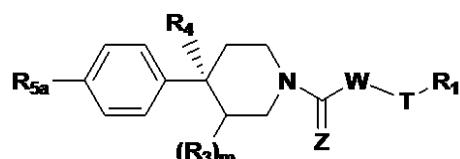
の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

30

### 【請求項2】

式(Ia)：

### 【化6】



(Ia)

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。

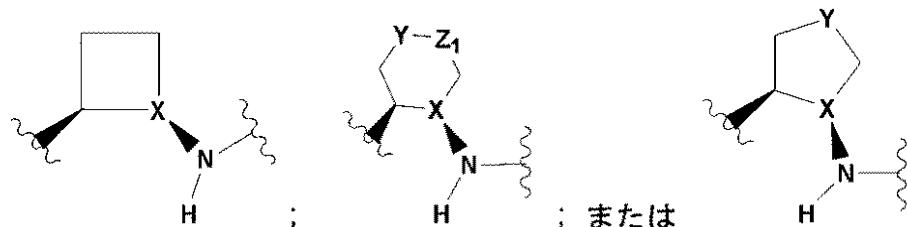
40

### 【請求項3】

Zが、OまたはSであり；

Wが、

## 【化7】



であり；

Xが、C(R<sub>8</sub>)であり；

Yが、CH(R<sub>1a</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sub>8</sub>)、C(=O)または

## 【化8】

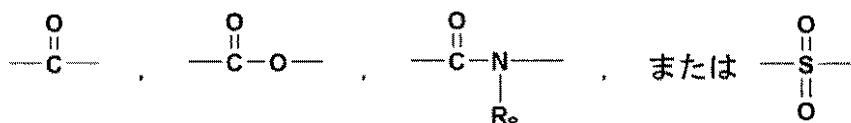


であり；

Z<sub>1</sub>が、CH(R<sub>7</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、S、N(R<sub>8</sub>)、SOまたはSO<sub>2</sub>であり；

Tが、

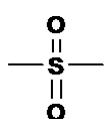
## 【化9】



であり；

R<sub>1</sub>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<sub>1a</sub>で適宜置換されていてもよいが；ただし、Tが

## 【化10】



である場合、R<sub>1</sub>は無置換のフェニルではなく；

R<sub>1a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>1b</sub>で適宜置換されていてもよ

40

50

いか；または、同じ炭素原子に結合したいずれか2つのR<sub>1a</sub>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へテロ原子が、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>1b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3～6員環を形成していてもよく；

R<sub>4</sub>が、水素、F、OH、CNまたは-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>5</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>5a</sub>が、ハロ、-CNまたはアルキニルであり；

R<sub>5b</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>7b</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>7b</sub>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

10

20

30

40

50

ル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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<sub>8</sub>が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R<sub>9</sub>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<sub>9a</sub>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<sub>9</sub>が、一緒にになって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へテロ原子が、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>9a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、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<sub>10</sub>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<sub>10a</sub>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<sub>10a</sub>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

10

20

30

40

50

キル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1~4</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1~4</sub>C(=O)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-C(=O)NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>C(=O)H、-NR<sub>1~4</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-NHC(=NR<sub>1~4</sub>)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、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<sub>1~4</sub>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、

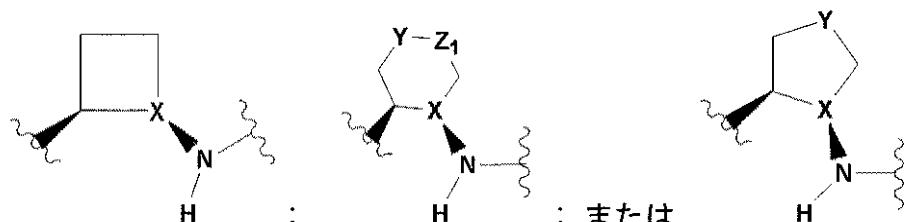
請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

#### 【請求項4】

Zが、OまたはSであり；

Wが、

#### 【化11】



であり；

Xが、C(R<sub>8</sub>)であり；

Yが、CH(R<sub>1~a</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、S、S(O)<sub>2</sub>、N(R<sub>8</sub>)、C(=O)または

#### 【化12】

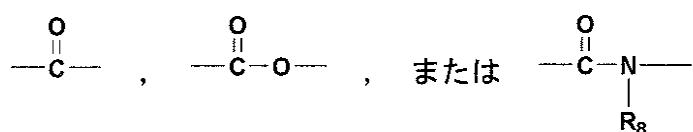


であり；

Z<sub>1</sub>が、CH(R<sub>7</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、S、N(R<sub>8</sub>)またはS(O)<sub>2</sub>であり；

Tが、

#### 【化13】



であり；

R<sub>1</sub>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<sub>1~a</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1~a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~0</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>

10

20

30

40

50

R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>1b</sub>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<sub>1a</sub>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へテロ原子が、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、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>1b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3～6員環を形成していてもよく；

R<sub>4</sub>が、水素、F、OH、CNまたは-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>5</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>5a</sub>が、ハロ、-CNまたはアルキニルであり；

R<sub>5b</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>

N R<sub>9</sub> C(=O)N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - C(=O)N R<sub>9</sub> S(O)<sub>2</sub>(C F<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C(=O)(C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - N R<sub>9</sub> C(=O)H、 - N R<sub>9</sub> C(=O)(C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - O C(=O)(C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - S(=O)(C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>(C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - N R<sub>9</sub> C(=O)OR<sub>6</sub>、 - N R<sub>9</sub> S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 =O、 - O C(=O)N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 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<sub>7b</sub>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、-C<sub>n</sub>N、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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  $R_9$  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へテロ原子が、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub> またはアリールアルキル；

$R_9$  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、-C<sub>n</sub>N、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>1-4</sub>R<sub>1-4</sub>、-NR<sub>1-4</sub>R<sub>1-4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1-4</sub>R<sub>1-4</sub>、-NR<sub>1-4</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>1-4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1-4</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1-4</sub>C(=O)NR<sub>1-4</sub>R<sub>1-4</sub>、-C(=O)NR<sub>1-4</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-NR<sub>1-4</sub>C(=O)H、-NR<sub>1-4</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1-4</sub>、-S

$(O)_2(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{1-4}\underline{S(O)_2}$   
 $R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

$R_{1-0a}$ 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 $R_{1-0a}$ 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；

$R_{1-0a}$ 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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}R_{1-4}$ 、 $-S(O)_2NR_1$   
 $R_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{1-4}S(O)_2$   
 $R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{1-4}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{1-4}C(=O)NR_1$   
 $R_{1-4}$ 、 $-C(=O)NR_{1-4}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-O C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{1-4}\underline{S(O)_2}$   
 $R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

$R_{1-4}$ 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、

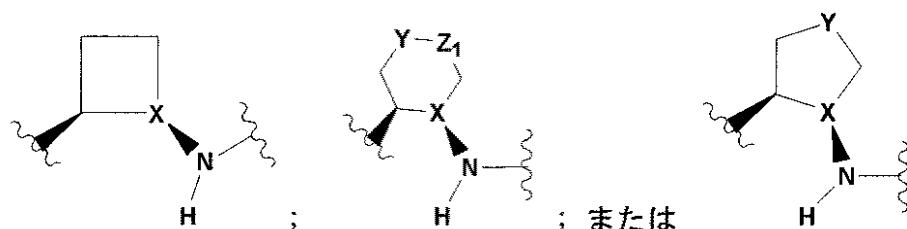
請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

#### 【請求項5】

$Z$ が、Oであり；

$W$ が、

#### 【化14】



であり；

$X$ が、 $C(R_8)$ であり；

$Y$ が、 $CH(R_{1a})$ 、 $CH_2$ 、O、S、 $S(O)_2$ 、 $N(R_8)$ または $C(=O)$ であり；

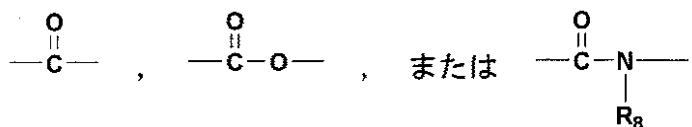
$Z_1$ が、 $CH(R_7)$ 、 $CH_2$ 、O、Sまたは $N(R_8)$ であり；

$T$ が、

30

40

## 【化15】



であり；

$\text{R}_{1a}$  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  $\text{R}_{1a}$  で適宜置換されていてもよく；

$\text{R}_{1a}$  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<sub>2</sub>、 - C(=O)OH、 - C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OH、 - SH、 - S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - S(O)<sub>3</sub>H、 - C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)H、 - NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 = O、 - OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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  $\text{R}_{1b}$  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  $\text{R}_{1a}$  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へテロ原子が、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が、0 ~ 3 個の  $\text{R}_{1a}$  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へテロ原子が、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OH、 - SH、 - C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、 - C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、 - C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub> またはアリールアルキル；

$\text{R}_{1b}$  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<sub>2</sub>、 - C(=O)OH、 - C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OH、 - SH、 - S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - S(O)<sub>3</sub>H、 - C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)H、 - NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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；

$\text{R}_3$  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  $\text{R}_3$  が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3 ~ 6員環を形成していてもよく；

10

20

30

40

50

R<sub>4</sub> が、水素、F、OH、または -NH<sub>2</sub> であり；

R<sub>5</sub> が、水素、ハロまたは -CN であり；

R<sub>5a</sub> が、ハロ、-CN またはアルキニルであり；

R<sub>5b</sub> が、水素、ハロまたは -CN であり；

R<sub>6</sub> 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<sub>7</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O 10 H、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)N 20 R<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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 20 およびアリールアルキルが、0～3 個の R<sub>7b</sub> で適宜置換されていてもよく；

R<sub>7b</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)O 30 H、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)O 30 R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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<sub>8</sub> が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R<sub>9</sub> 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<sub>9a</sub> 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<sub>9</sub> が、一緒にになって 3～6 員環を形成してもよく、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O 40 H、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N 50 R<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>

、 - C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub> またはアリールアルキル；  
 R<sub>9a</sub> 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、 - C N、 - NO<sub>2</sub>、 - C (= O)  
 OH、 - C (= O) O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - O ( CF<sub>2</sub> )<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - O ( CR<sub>8</sub>  
 R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - OH、 - SH、 - S ( CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - S ( O )<sub>3</sub> H、 - C  
 (= O) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub>  
 S ( O )<sub>2</sub> ( CF<sub>2</sub> )<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) NR<sub>14</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N  
 R<sub>14</sub> C (= O) OR<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> NR<sub>14</sub> C (= O) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - C (= O)  
 ) NR<sub>14</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( CF<sub>2</sub> )<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) ( CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - N  
 R<sub>14</sub> C (= O) H、 - NR<sub>14</sub> C (= O) ( CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - OC (= O) ( 10  
 CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - S (= O) ( CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> ( CR<sub>8</sub>  
 R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> C (= O) OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>14</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - OC (= O)  
 ) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、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<sub>10</sub> 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<sub>10a</sub> 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<sub>10a</sub> 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、 - C N、 - NO<sub>2</sub>、 - C (= O)  
 OH、 - C (= O) O ( CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - O ( CF<sub>2</sub> )<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - O ( CR<sub>8</sub>  
 R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - OH、 - SH、 - S ( CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - S ( O )<sub>3</sub> H、 - C  
 (= O) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub>  
 S ( O )<sub>2</sub> ( CF<sub>2</sub> )<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) NR<sub>14</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub>  
 NR<sub>14</sub> C (= O) OR<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> NR<sub>14</sub> C (= O) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - C (= O)  
 NR<sub>14</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( CF<sub>2</sub> )<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) ( CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - N  
 R<sub>14</sub> C (= O) H、 - NR<sub>14</sub> C (= O) ( CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - OC (= O)  
 ( CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - S (= O) ( CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> ( CR<sub>8</sub>  
 R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> C (= O) OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>14</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - OC (= O)  
 ) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、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<sub>14</sub> 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、

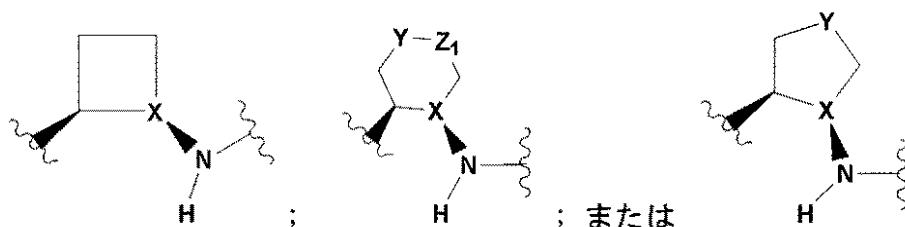
請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

#### 【請求項6】

Z が、O であり；

W が、

#### 【化16】



であり；

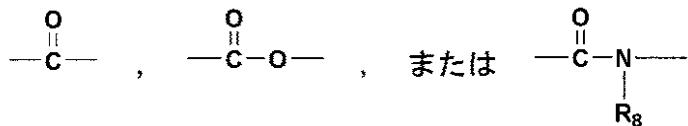
X が、C ( R<sub>8</sub> ) であり；

Yが、CH(R<sub>1a</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、S、S(O)<sub>2</sub>、N(R<sub>8</sub>)、またはC(=O)であり；

Z<sub>1</sub>が、CH(R<sub>7</sub>)、CH<sub>2</sub>、OまたはN(R<sub>8</sub>)であり；

Tが、

【化17】



10

であり；

R<sub>1</sub>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<sub>1a</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>1b</sub>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<sub>1a</sub>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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>1b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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

50

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になって、3～6員環を形成していてもよく；

$R_4$  が、水素、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、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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O$  ( $CR_8R_8$ )<sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-O(CF_2)$ <sub>r</sub> $CF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)$ <sub>r</sub> $CF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)$ <sub>r</sub> $CF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、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 $R_{7b}$ 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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-O(CF_2)$ <sub>r</sub> $CF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)$ <sub>r</sub> $CF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)$ <sub>r</sub> $CF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、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リキルから選択され；

$R_8$  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、 $-C(=O)O(CR_8R_8)$ <sub>r</sub> $R_{10}$ 、

- O H、 - S H、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> S (O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> S (O)<sub>2</sub> (C F<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C (= O) (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~0</sub> またはアリールアルキル；

R<sub>9~a</sub> 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、 - C N、 - N O<sub>2</sub>、 - C (= O) O H、 - C (= O) O (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O (C F<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - O (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O H、 - S H、 - S (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> S (O)<sub>2</sub> (C F<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> S (O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (= O) (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C (= O) (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> C (= O) H、 - N R<sub>1~4</sub> C (= O) (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O C (= O) (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> S (O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - O C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、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<sub>1~0</sub> 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<sub>1~0~a</sub> 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<sub>1~0~a</sub> 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、 - C N、 - N O<sub>2</sub>、 - C (= O) O H、 - C (= O) O (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O (C F<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - O (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O H、 - S H、 - S (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> S (O)<sub>2</sub> (C F<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> S (O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> S (O)<sub>2</sub> (C F<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C (= O) (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> C (= O) H、 - N R<sub>1~4</sub> C (= O) (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O C (= O) (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> S (O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - O C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、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<sub>1~4</sub> 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、

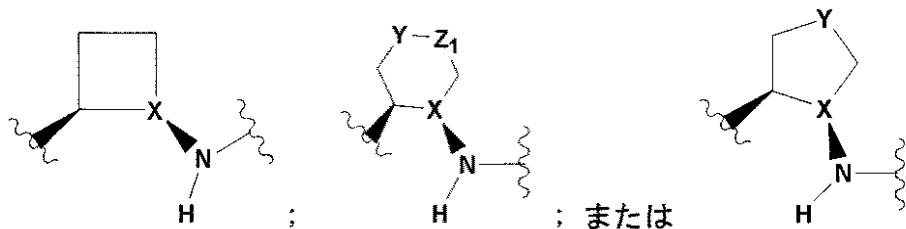
請求項 1 の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

#### 【請求項 7】

Z が、O であり；

W が、

## 【化18】



であり；

10

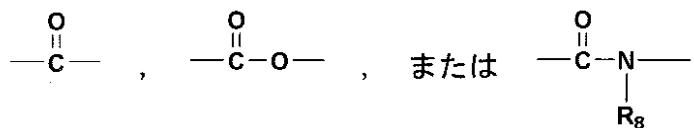
Xが、C(R<sub>8</sub>)であり；

Yが、CH(R<sub>1a</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、SまたはSO<sub>2</sub>であり；

Z<sub>1</sub>が、CH(R<sub>7</sub>)、CH<sub>2</sub>またはOであり；

Tが、

## 【化19】



20

であり；

R<sub>1</sub>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<sub>1a</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)

O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-

OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-

S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>

S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-

C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-

OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-

NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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が、0～3個のR<sub>1b</sub>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<sub>1a</sub>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へテロ原子が、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH

、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>

C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>1b</sub>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

40

50

ル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3～6員環を形成してもよく；

R<sub>4</sub>が、F、OH、または-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>5</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>5a</sub>が、ハロまたは-CNであり；

R<sub>5b</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>7b</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>7b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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<sub>8</sub>が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R<sub>9</sub>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<sub>9a</sub>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<sub>9</sub>が、一緒にになって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へテロ原子が、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、  
-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>  
、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>9a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、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<sub>10</sub>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<sub>10a</sub>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<sub>10a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、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<sub>14</sub>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、

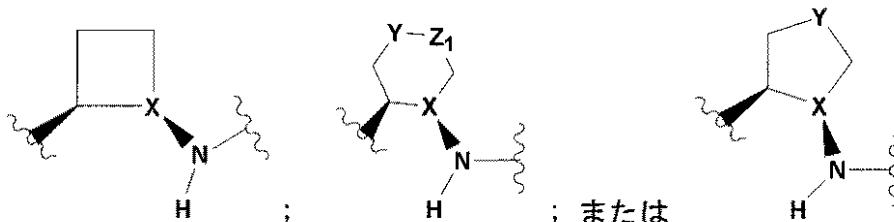
請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

## 【請求項 8】

Z が、O であり；

W が、

## 【化 2 0】



10

であり；

X が、C (R<sub>8</sub>) であり；Y が、CH (R<sub>1a</sub>)、CH<sub>2</sub>、O または S であり；Z<sub>1</sub> が、CH (R<sub>7</sub>) または CH<sub>2</sub> であり；

T が、

## 【化 2 1】



20

であり；

R<sub>1</sub> 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<sub>1a</sub> で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1a</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>1b</sub> で適宜置換されていてもよく；

30

R<sub>1b</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、

40

-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>1b</sub> で適宜置換されていてもよく；

50

$O_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O)_2R_6$ 、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になって、3～6員環を形成してもよく；

$R_4$  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、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<sub>2</sub>、- C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、- O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- OH、- SH、- S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、- NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、- S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、- NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、- C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、- S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、- S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、- C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、- C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- NR<sub>9</sub>C(=O)H、- NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、- NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、- OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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 $R_{7b}$  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<sub>2</sub>、- C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、- O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- OH、- SH、- S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、- NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、- S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、- NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、- C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、- S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、- S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、- C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、- C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- NR<sub>9</sub>C(=O)H、- NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、- NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、- NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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、- NO<sub>2</sub>、- C(=O)

10

20

30

40

50

O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O H、 - S H、 - S ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (=O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C (=O) N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (=O) O R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (=O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (=O) N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C (=O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> C (=O) H、 - N R<sub>1~4</sub> C (=O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O C (=O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S ( =O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> C (=O) O R<sub>6</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - O C (=O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 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<sub>1~0</sub> 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<sub>1~0</sub><sub>a</sub>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<sub>1~0</sub><sub>a</sub> 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、-C N、-NO<sub>2</sub>、-C (=O) O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、-O ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、-O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、-O H、-S H、-S ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、-C (=O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、-N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、-S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、-N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、-C (=O) N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、-S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (=O) O R<sub>6</sub>、-S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (=O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、-C (=O) N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、-C (=O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、-N R<sub>1~4</sub> C (=O) H、-N R<sub>1~4</sub> C (=O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、-S ( =O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、-S ( O )<sub>2</sub> ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、-N R<sub>1~4</sub> C (=O) O R<sub>6</sub>、-N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、-O C (=O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、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<sub>1~4</sub> 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、

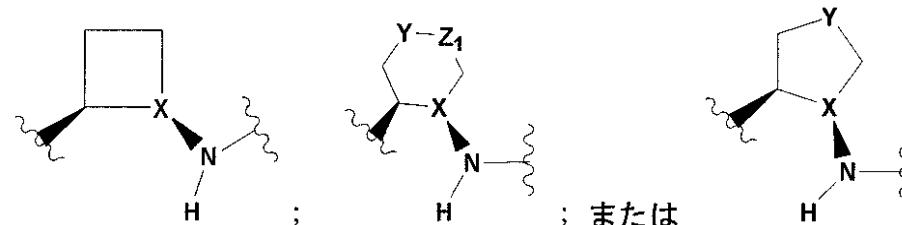
請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

#### 【請求項9】

Z が、O であり；

W が、

#### 【化22】



であり；

X が、C ( R<sub>8</sub> ) であり；

Y が、C H ( R<sub>1~a</sub> )、C H<sub>2</sub> またはO であり；

Z<sub>1</sub> が、C H ( R<sub>7</sub> ) またはC H<sub>2</sub> であり；

T が、

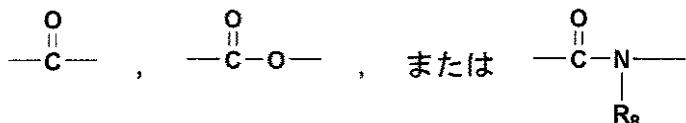
10

20

30

40

## 【化23】



であり；

$\text{R}_{1\alpha}$  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  $\text{R}_{1\alpha}$  で適宜置換されていてもよく；

$\text{R}_{1\alpha}$  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<sub>2</sub>、 - C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OH、 - SH、 - S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)H、 - NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 = O、 - OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 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  $\text{R}_{1\beta}$  で適宜置換されていてもよく；

$\text{R}_{1\beta}$  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<sub>2</sub>、 - C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OH、 - SH、 - S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)H、 - NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 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；

$\text{R}_3$  が、各々アルキルであり；

$\text{R}_4$  が、OH であり；

$\text{R}_5$  が、水素またはハロであり；

$\text{R}_{5\alpha}$  が、ハロまたは - CN であり；

$\text{R}_{5\beta}$  が、水素またはハロであり；

$\text{R}_6$  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；

$\text{R}_7$  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<sub>2</sub>、 - C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OH、 - SH、 - S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - C(=O)N

$R_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_1$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9\underline{S(O)_2R_6}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、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、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_1$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9\underline{S(O)_2R_6}$ 、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、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、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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}\underline{S(O)_2R_6}$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、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、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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_1$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$

10

20

30

40

50

$R_{1-4}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{1-4}\underline{S(O)_2}R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

$R_{1-4}$ 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、

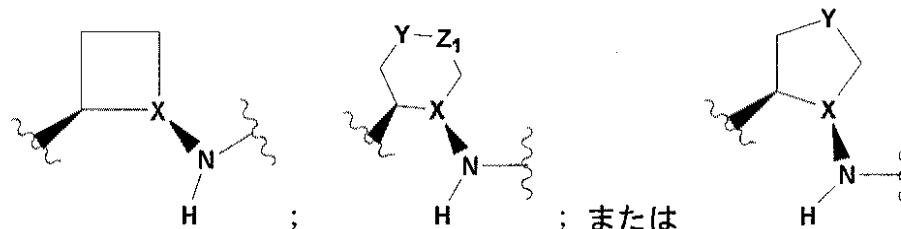
請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

【請求項10】

$Z$ が、Oであり；

$W$ が、

【化24】



10

20

であり；

$X$ が、 $CR_8$ であり；

$Y$ が、 $CH(R_{1-a})$ または $CH_2$ であり；

$Z_1$ が、 $CH(R_7)$ または $CH_2$ であり；

$T$ が、

【化25】



30

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 $R_{1-a}$ で適宜置換されていてもよく；

$R_{1-a}$ 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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-O(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9\underline{S(O)_2}R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、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 $R_{1-b}$ で適宜置換されていてもよく；

$R_{1-b}$ 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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{1-10}$

40

50

$r R_{10}$ 、 $-O(CF_2)_r CF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9\underline{S(O)}_2R_6$ 、またはアリールオキシから選択され；

$R_3$  が、各々アルキルであり；

10

$R_4$  が、 $OH$  であり；

$R_5$  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；

$R_6$  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；

$R_7$  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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-O(CF_2)_r CF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9\underline{S(O)}_2R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、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  $R_{7b}$  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、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-O(CF_2)_r CF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_r R_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9\underline{S(O)}_2R_6$  またはアリールオキシから選択され；

40

$R_8$  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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-O(CF_2)_r CF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_r R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_r CF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}$

50

$S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{1-4}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{1-4}C(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ 、 $-C(=O)NR_{1-4}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)H$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{1-4}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ 、またはアリールオキシから選択され；

$R_{1-10}$ 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 $R_{1-10}$ 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；

$R_{1-10}$ 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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-C(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}R_{1-4}$ 、 $-S(O)_2NR_{1-4}R_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{1-4}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{1-4}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{1-4}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-C(=O)NR_{1-4}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)H$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{1-4}S(O)_2R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ またはアリールオキシから選択され；

$R_{1-4}$ 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、

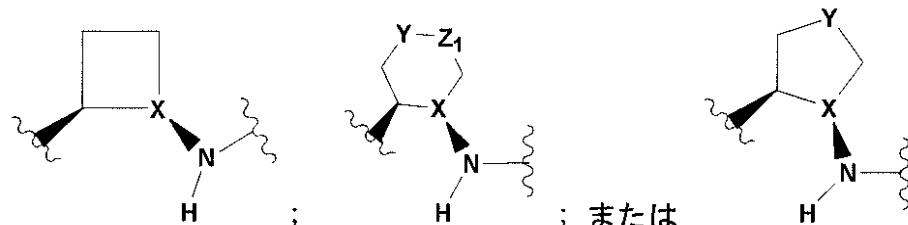
請求項1の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態。

【請求項11】

$Z$ が、Oであり；

$W$ が、

【化26】



であり；

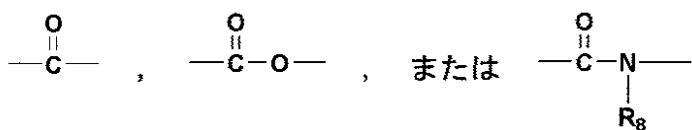
$X$ が、CHであり；

$Y$ が、 $CH_2$ であり；

$Z_1$ が、 $CH_2$ であり；

$T$ が、

【化27】



10

20

30

40

50

であり；

$R_{1a}$  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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、またはアリールオキシから選択され；

$R_3$  が、各々アルキルであり；

$R_4$  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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub> 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、

20

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12】

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13】

治療有効量の少なくとも1つの請求項1の化合物を含む、ケモカインまたはケモカイン受容体活性の調節剤。

#### 【請求項14】

治療有効量の少なくとも1つの請求項1の化合物を含む、障害の治療剤であって、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、肺胞炎、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剤。

30

#### 【請求項15】

治療有効量の少なくとも1つの請求項1の化合物を含む、炎症性疾患の治療剤。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

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。

40

#### 【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6～15kDa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

50

質 - 2 ( N A P - 2 ) および黒色腫成長刺激活性タンパク質 ( M G S A ) などの C X C 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、 R A N T E S 、 M I P - 1 、 M I P - 1 、 単球走化性タンパク質 ( M C P - 1 、 M C P - 2 、 M C P - 3 、 M C P - 4 、 および M C P - 5 ) ならびにエオタキシン ( - 1 および - 2 ) などの C C 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 ) 、およびフラクトタルカイン ( C X<sub>3</sub> C ケモカイン ) も存在する。

## 【 0 0 0 3 】

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 C C 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 ) : C C R - 1 ( または「 C K R - 1 」もしくは「 C C - C K R - 1 」 ) [ M I P - 1 、 M C P - 3 、 M C P - 4 、 R A N T E S ] ( Ben-Barruch et al., Cell 1993, 72, 415-425 、および Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445 ) ; C C R - 2 A および C C R - 2 B ( または「 C K R - 2 A 」 / 「 C K R - 2 B 」もしくは「 C C - C K R - 2 A 」 / 「 C C - C K R - 2 B 」 ) [ M C P - 1 、 M C P - 2 、 M C P - 3 、 M C P - 4 、 M C P - 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 ) ; C C R - 3 ( または「 C K R - 3 」もしくは「 C C - C K R - 3 」 ) [ エオタキシン - 1 、エオタキシン - 2 、 R A N T E S 、 M C P - 3 、 M C P - 4 ] ( Combadiere et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 16491-16494 、および Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445 ) ; C C R - 4 ( または「 C K R - 4 」もしくは「 C C - C K R - 4 」 ) [ T A R C 、 M D C ] ( Power et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 19495-19500 、および Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445 ) ; C C R - 5 ( または「 C K R - 5 」もしくは「 C C - C K R - 5 」 ) [ M I P - 1 、 R A N T E S 、 M I P - 1 ] ( Sanson et al., Biochemistry 1996, 35, 3362-3367 ) ; C C R - 6 ( または「 C K R - 6 」もしくは「 C C - C K R - 6 」 ) [ L A R C ] ( Baba et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 14893-14898 ) ; C C R - 7 ( または「 C K R - 7 」もしくは「 C C - C K R - 7 」 ) [ E L C ] ( Yoshie et al., J. Leukoc. Biol. 1997, 62, 634-644 ) ; C C R - 8 ( または「 C K R - 8 」もしくは「 C C - C K R - 8 」 ) [ I - 3 0 9 ] ( Napolitano et al., J. Immunol. 1996, 157, 2759-2763 ) ; C C R - 1 0 ( または「 C K R - 1 0 」もしくは「 C C - C K R - 1 0 」 ) [ M C P - 1 、 M C P - 3 ] ( Bonini et al., DNA and Cell Biol. 1997, 16, 1249-1256 ) ; ならびに C C R - 1 1 [ M C P - 1 、 M C P - 2 、 および M C P - 4 ] ( Schweickart et al., J. Biol. Chem. 2000, 275, 9550 ) 。

## 【 0 0 0 4 】

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ポックスウイルスが、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 ) 。 R A N T E S および M C P - 3 などのヒト C C 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、 C X C R 4 、 C C R 2 、 C C R 3 、 C C R 5 および C C R 8 などのヒトケモカイン受容体は、たとえばヒト免疫

10

20

30

40

50

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<sup>a</sup>）およびその受容体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<sup>a</sup>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。10

#### 【0006】

さらに、ヒトにおけるMIP-1<sup>a</sup>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<sup>a</sup>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）。

#### 【0007】

MIP-1<sup>a</sup>/CCR-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。MIP-1<sup>a</sup>-/-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、MIP-1<sup>a</sup>-/-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、CCR-1-/-マウスは、MIP-1<sup>a</sup>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、CCR-1ヌルマウスの末梢血好中球はMIP-1<sup>a</sup>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、MIP-1<sup>a</sup>/CCR-1相互作用の特異性が実証された。MIP-1<sup>a</sup>-/-およびCCR-1-/-動物の生存度および全体的に正常な健康は、MIP-1<sup>a</sup>/CCR-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、MIP-1<sup>a</sup>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。2030

#### 【0008】

MIP-1<sup>a</sup>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MIP-1<sup>a</sup>/CCR-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）。40

#### 【0009】

MIP-1<sup>a</sup>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（EAE）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、MIP-1<sup>a</sup>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）。

#### 【0010】

CCR-1は、ケモカインRANTES、MCP-3、HCC-1、Lkn-1/HCC-2、HCC-4、およびMIP-1<sup>a</sup>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50

しい化合物は CCR - 1 受容体と結合することによって MIP - 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、CCR - 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「MIP - 1 の拮抗」に言及する場合、「CCR - 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。

#### 【0011】

たとえば、ヒトにおける RANTES 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 RANTES 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、RANTES 抗体は、ラットアジュバント誘発関節炎 (AIA) 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 AIA (Shahrara, S. et al., Arthritis & Rheum. 2005, 52, 1 907-1919) およびマウス CIA (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、RANTES / CCR - 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。

#### 【0012】

近年、いくつかのグループが MIP - 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。

#### 【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。

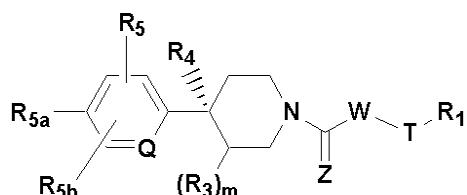
#### 【0018】

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環状誘導体の使用を提供する。

#### 【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】



10

20

30

40

50

## ( I )

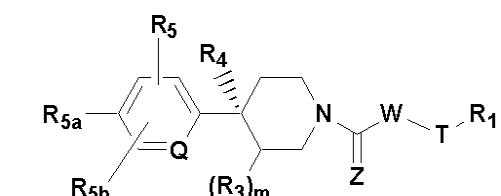
またはその立体異性体もしくはプロドラッグもしくは医薬的に許容される塩 [ 式中、 m、 Q、 T、 W、 Z、 R<sub>1</sub>、 R<sub>3</sub>、 R<sub>4</sub>、 R<sub>5</sub>、 R<sub>5a</sub> および R<sub>5b</sub> は以下に定義するとおりである ] が、 M I P - 1 およびケモカイン活性の有効なモジュレーターであるという本発明者らの発見によって達成されている。

## 【 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 :

## 【 化 2 】



10

## ( I )

## [ 式中、

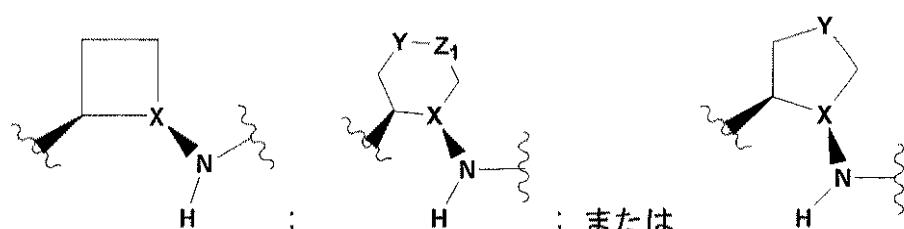
Q は、 C H または N であり ;

Z は、 O または S であり ;

W は、

20

## 【 化 3 】



であり ;

30

X は、 C ( R<sub>8</sub> ) であり ;

Y は、 C H ( R<sub>1a</sub> ) 、 C H<sub>2</sub> 、 O 、 S 、 S ( O ) 、 S ( O )<sub>2</sub> 、 N ( R<sub>8</sub> ) 、 C ( = O ) または

## 【 化 4 】



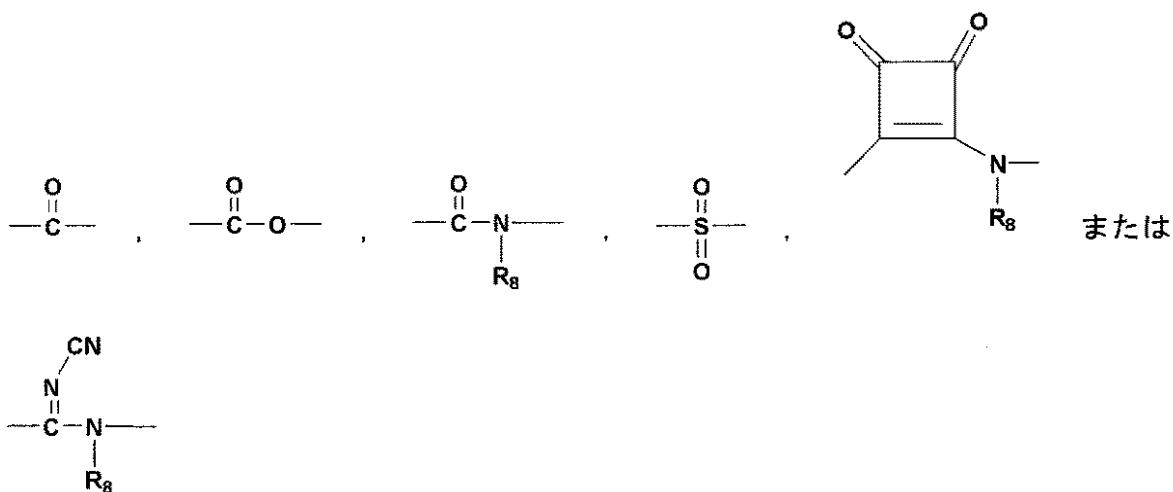
であり ;

Z<sub>1</sub> は、 C H ( R<sub>7</sub> ) 、 C H<sub>2</sub> 、 O 、 S 、 N ( R<sub>8</sub> ) 、 S ( O ) または S ( O )<sub>2</sub> であ  
り ;

T は、 結合、

40

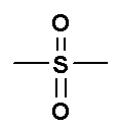
## 【化5】



であり；

$\text{R}_{1\alpha}$  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  $\text{R}_{1\alpha}$  で適宜置換されていてもよいが；ただし、T が

## 【化6】



20

である場合、 $\text{R}_{1\alpha}$  は無置換のフェニルではなく；

$\text{R}_{1\alpha}$  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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=N)NR<sub>14</sub>)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NH C(=N)NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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  $\text{R}_{1\beta}$  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  $\text{R}_{1\alpha}$  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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub> またはアリ

30

40

50

## -ルアルキル；

R<sub>1\_b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-C(=N)NR<sub>1\_4</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NHC(=N)NR<sub>1\_4</sub>NR<sub>1\_4</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3~6員環を形成していてもよく；

R<sub>4</sub>は、水素、F、OH、CNまたは-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>5</sub>は、水素、ハロ、-CNまたは-Oアルキルであり；

R<sub>5\_a</sub>は、水素、ハロ、-CNまたはアルキニルであり；

R<sub>5\_b</sub>は、水素、ハロ、-CNまたは-Oアルキルであり；

R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>7\_b</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>7\_b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1\_0</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>1\_4</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NHC(=NR<sub>1\_4</sub>)NR<sub>1\_4</sub>R<sub>1\_4</sub>、-

10

20

30

40

50

$S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O_2)R_6$ 、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；

$R_8$  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へテロ原子は、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；

$R_{9a}$  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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-NH$ 、 $C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{14}S(O_2)R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

$R_{10}$  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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{14}R_{14}$ 、 $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、 $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)H$ 、 $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ 、 $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ 、 $-N$

10

20

30

40

50

$\text{H C} (= \text{N R}_{1-4}) \text{N R}_{1-4} \text{R}_{1-4}$ 、 $-\text{S} (= \text{O}) (\text{C R}_8 \text{R}_8)_r \text{R}_{1-4}$ 、 $-\text{S} (\text{O})_2 (\text{C R}_8 \text{R}_8)_r \text{R}_{1-4}$ 、 $-\text{N R}_{1-4} \text{C} (= \text{O}) \text{O R}_6$ 、 $-\text{N R}_{1-4} \text{S} (\text{O}_2) \text{R}_6$ 、 $-\text{O C} (= \text{O}) \text{N R}_{1-4} \text{R}_{1-4}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され； $\text{R}_{1-4}$ 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)  $T$ が結合であり、 $\text{R}^4$ がHまたはOHである場合、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{5a}$ および $\text{R}^{5b}$ はすべてが同時にHではなく；

(2)  $T$ が結合であり、 $\text{R}^4$ がHである場合、 $\text{R}^4$ は、ピペリジン-4-イル、ピリジン-4-イル、またはピリミジン-4-イルではない]。

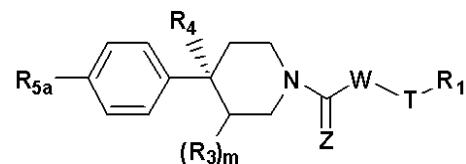
### 【0021】

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】

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7】



(Ia)

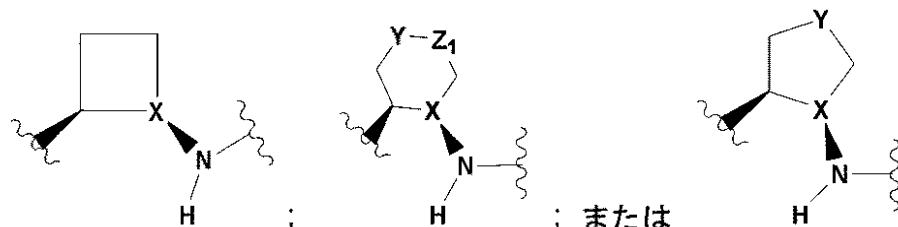
### 【0023】

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、

### 【化8】

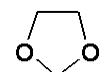


であり；

$X$ が、 $\text{C} (\text{R}_8)$ であり；

$Y$ が、 $\text{C H} (\text{R}_{1a})$ 、 $\text{C H}_2$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S} (\text{O})$ 、 $\text{S} (\text{O})_2$ 、 $\text{N} (\text{R}_8)$ 、 $\text{C} (= \text{O})$ または

### 【化9】



であり；

$Z_1$ が、 $\text{C H} (\text{R}_7)$ 、 $\text{C H}_2$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{N} (\text{R}_8)$ 、 $\text{S} (\text{O})$ または $\text{S} (\text{O})_2$ であり；

$T$ が、

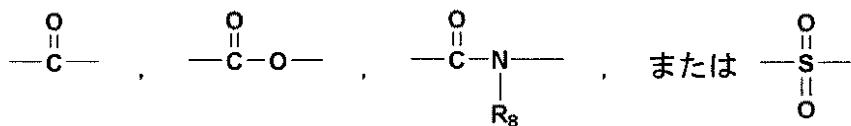
10

20

30

40

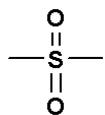
## 【化10】



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  $0 \sim 5$  個の  $R_{1a}$  で適宜置換されていてもよいが；ただし、T が

## 【化11】



である場合、 $R_1$  は無置換のフェニルではなく；

$R_{1a}$  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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NH C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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、 $0 \sim 3$  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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O) 50

$=O$ )H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3~6員環を形成していてもよく；

R<sub>4</sub>が、水素、F、OH、CNまたは-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>5</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>5a</sub>が、ハロ、-CNまたはアルキニルであり；

R<sub>5b</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O H、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>7b</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>7b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、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<sub>8</sub>が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R<sub>9</sub>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<sub>9a</sub>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<sub>9</sub>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へテロ原子が、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>9a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NH<sub>2</sub>(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、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<sub>10</sub>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<sub>10a</sub>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<sub>10a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NH<sub>2</sub>(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、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<sub>14</sub>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。

#### 【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、

10

20

30

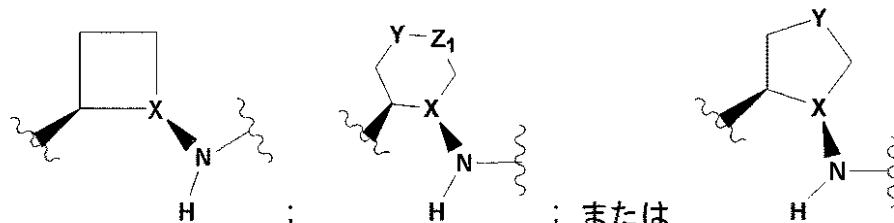
40

50

Z が、O または S であり；

W が、

【化 1 2】



10

であり；

X が、C (R<sub>8</sub>) であり；

Y が、CH (R<sub>1a</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、S、SO<sub>2</sub>、N (R<sub>8</sub>)、C (=O) または

【化 1 3】



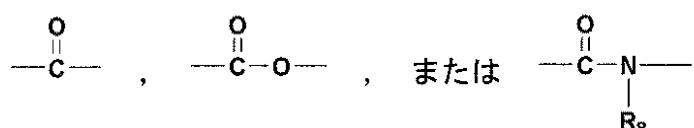
であり；

Z<sub>1</sub> が、CH (R<sub>7</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、S、N (R<sub>8</sub>) または SO<sub>2</sub> であり；

T が、

【化 1 4】

20



であり；

R<sub>1</sub> 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<sub>1a</sub> で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1a</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)

30

OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>

R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-P

(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-N

R<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>

35

NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR

<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(

=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)

<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>

40

、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R

<sub>9</sub>、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<sub>1b</sub> 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<sub>1a</sub> 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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>1</sub>

45

、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>1</sub>

50

$R_4$  R<sub>1~4</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (= O) NR<sub>1~4</sub> S (O) <sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>1~4</sub> C (= O) OR<sub>6</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>1~4</sub> C (= O) NR<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (= O) NR<sub>1~4</sub> S (O) <sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>) <sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub> またはアリールアルキル；

$R_{1~b}$  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<sub>2</sub>、 - C (= O) OH、 - C (= O) O (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - O (CF<sub>2</sub>) <sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - O (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - OH、 - SH、 - S (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - S (O) <sub>3</sub> H、 - P (O) <sub>3</sub> H<sub>2</sub>、 - C (= O) NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - N R<sub>9</sub> S (O) <sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>) <sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) NR<sub>9</sub> S (O) <sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>9</sub> C (= O) OR<sub>6</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>9</sub> C (= O) NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - C (= O) NR<sub>9</sub> S (O) <sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>) <sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - NR<sub>9</sub> C (= O) H、 - NR<sub>9</sub> C (= O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - OC (= O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - NR<sub>9</sub> C (= O) OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>9</sub> S (O<sub>2</sub>) R<sub>6</sub>、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<sub>3</sub> が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3~6員環を形成していてもよく；

$R_4$  が、水素、F、OH、CNまたは-NH<sub>2</sub> であり；

$R_5$  が、水素、ハロまたは-CN であり；

$R_{5~a}$  が、ハロ、-CN またはアルキニルであり；

$R_{5~b}$  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、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<sub>2</sub>、 - C (= O) OH、 - C (= O) O (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - O (CF<sub>2</sub>) <sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - O (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - OH、 - SH、 - S (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - C (= O) NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub> S (O) <sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>) <sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) NR<sub>9</sub> S (O) <sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>9</sub> C (= O) OR<sub>6</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - C (= O) NR<sub>9</sub> S (O) <sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>) <sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - NR<sub>9</sub> C (= O) H、 - NR<sub>9</sub> C (= O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - OC (= O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - NR<sub>9</sub> C (= O) OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>9</sub> S (O<sub>2</sub>) R<sub>6</sub>、 = O、 - OC (= O) NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、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<sub>7~b</sub> で適宜置換されていてもよく；

$R_{7~b}$  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<sub>2</sub>、 - C (= O) OH、 - C (= O) O (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - O (CF<sub>2</sub>) <sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - O (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - OH、 - SH、 - S (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - S (O) <sub>3</sub> H、 - P (O) <sub>3</sub> H<sub>2</sub>、 - C (= O) NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - N R<sub>9</sub> S (O) <sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>) <sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) NR<sub>9</sub> S (O) <sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>9</sub> C (= O) OR<sub>6</sub>、 - S (O) <sub>2</sub> NR<sub>9</sub> C (= O) NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - C (= O) NR<sub>9</sub> S (O) <sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>) <sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C (= O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>) <sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、 - NR<sub>9</sub> C (= O) (

= O ) H、 - N R<sub>9</sub> C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - O C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - S (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - N R<sub>9</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、 - N R<sub>9</sub> S (O<sub>2</sub>) R<sub>6</sub>、 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<sub>8</sub> が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R<sub>9</sub> 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<sub>9a</sub> 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<sub>9</sub> が、一緒にになって3～6員環を形成してもよく、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 ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、- O H、- S H、- C (= O) N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- C (= O) N R<sub>14</sub> S (O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> C (= O) N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- C (= O) N R<sub>14</sub> S (O)<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub> 20、- C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub> またはアリールアルキル；

R<sub>9a</sub> 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、- C N、- N O<sub>2</sub>、- C (= O) O H、- C (= O) O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- O ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、- O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- O H、- S H、- S ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- S (O)<sub>3</sub> H、- P (O)<sub>3</sub> H<sub>2</sub>、- C (= O) N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- N R<sub>14</sub> S (O)<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、- C (= O) N R<sub>14</sub> S (O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> C (= O) N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- C (= O) N R<sub>14</sub> S (O)<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、- C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- N R<sub>14</sub> C (= O) H、- N R<sub>14</sub> C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- O C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- S (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- S (O)<sub>2</sub> ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- N R<sub>14</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、- N R<sub>14</sub> S (O<sub>2</sub>) R<sub>6</sub>、- O C (= O) N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、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<sub>10</sub> 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<sub>10a</sub> 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<sub>10a</sub> 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、- C N、- N O<sub>2</sub>、- C (= O) O H、- C (= O) O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- O ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、- O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- O H、- S H、- S ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- S (O)<sub>3</sub> H、- P (O)<sub>3</sub> H<sub>2</sub>、- C (= O) N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- N R<sub>14</sub> S (O)<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、- C (= O) N R<sub>14</sub> S (O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> C (= O) N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、- C (= O) N R<sub>14</sub> S (O)<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、- C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、- N R<sub>14</sub> C (= O) H、- N R<sub>14</sub> C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>14</sub> 50

$R_4$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{1-4}$ 、 $-NR_{1-4}C(=O)OR_6$ 、 $-NR_{1-4}S(O_2)R_6$ 、 $-OC(=O)NR_{1-4}R_{1-4}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

$R_{1-4}$ 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。

### 【0025】

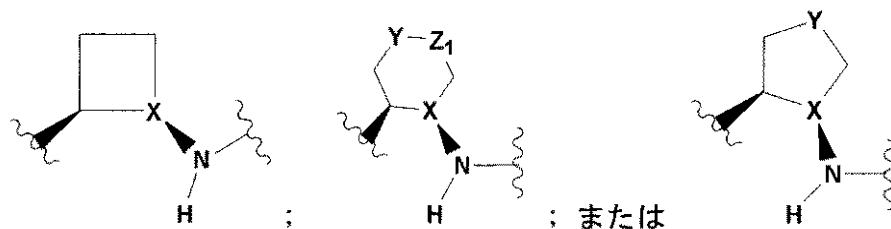
一実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

10

$Z$ が、Oであり；

$W$ が、

### 【化15】



20

であり；

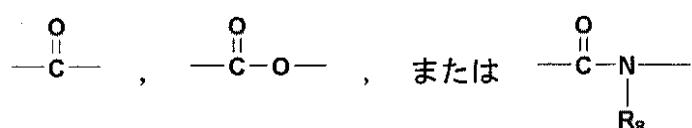
$X$ が、 $C(R_8)$ であり；

$Y$ が、 $CH(R_{1-a})$ 、 $CH_2$ 、O、S、 $S(O)_2$ 、 $N(R_8)$ または $C(=O)$ であり；

$Z_1$ が、 $CH(R_7)$ 、 $CH_2$ 、O、Sまたは $N(R_8)$ であり；

$T$ が、

### 【化16】



30

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 $R_{1-a}$ で適宜置換されていてもよく；

$R_{1-a}$ 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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)O$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-O(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{1-10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O_2)R_6$ 、 $=O$ 、 $-O(=O)NR_9R_9$ 、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、

40

50

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<sub>1b</sub>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<sub>1a</sub>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へテロ原子が、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>1b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3～6員環を形成していてもよく；

R<sub>4</sub>が、水素、F、OH、または-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>5</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>5a</sub>が、ハロ、-CNまたはアルキニルであり；

R<sub>5b</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>7b</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>7b</sub>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

10

20

30

40

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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、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<sub>8</sub>が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R<sub>9</sub>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<sub>9a</sub>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<sub>9</sub>が、一緒にになって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へテロ原子が、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>9a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-O(C=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、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<sub>10</sub>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<sub>10a</sub>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<sub>10a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>3</sub>H、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-O(C=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

) OH、 - C (= O) O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - OH、 - SH、 - S ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S ( O )<sub>3</sub> H、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>1~4</sub> C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 - C (= O) N R<sub>1~4</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - O C (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S (= O) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>1~4</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、 - N R<sub>1~4</sub> S ( O<sub>2</sub> ) R<sub>6</sub>、 - O C (= O) N R<sub>1~4</sub> R<sub>1~4</sub>、 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<sub>1~4</sub> 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。

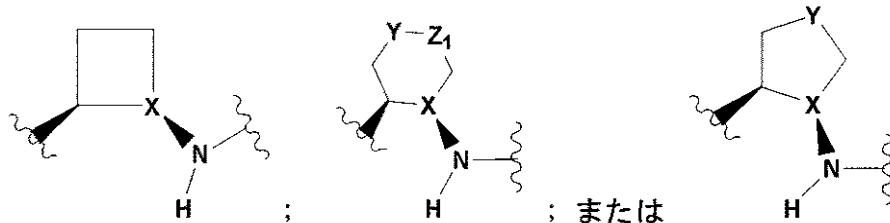
### 【0026】

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、

### 【化17】



であり；

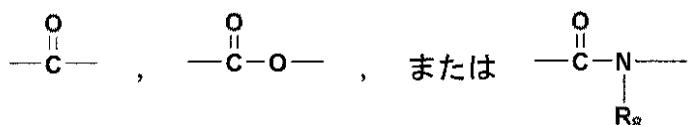
X が、C (R<sub>8</sub>) であり；

Y が、C H (R<sub>1~a</sub>)、C H<sub>2</sub>、O、S、S (O)<sub>2</sub>、N (R<sub>8</sub>)、またはC (= O) であり；

Z<sub>1</sub> が、C H (R<sub>7</sub>)、C H<sub>2</sub>、O または N (R<sub>8</sub>) であり；

T が、

### 【化18】



であり；

R<sub>1</sub> 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<sub>1~a</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1~a</sub> 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、- C N、- NO<sub>2</sub>、- C (= O) OH、- C (= O) O (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、- O (C F<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、- O (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、- OH、- SH、- S (C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>1~0</sub>、- C (= O) N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、- N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、- N R<sub>9</sub> S (O)<sub>2</sub> (C F<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、- C (= O) N R<sub>9</sub> S (O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> C (= O) O R<sub>6</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> C (= O) N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、- C (= O) N R<sub>9</sub> S (O)<sub>2</sub> (C F<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、-

10

20

40

50

$C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O_2)R_6$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)NR_9R_9$ 、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へテロ原子が、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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O_2)R_6$ 、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になって、3～6員環を形成していてもよく；

$R_4$ が、水素、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、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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(CF_2)_rCF_3$ 、 $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-C(=O)NR_9R_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 $-S(O)_2NR_9R_9$ 、 $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ 、 $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)H$ 、 $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-O(C=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$ 、 $-NR_9C(=O)OR_6$ 、 $-NR_9S(O_2)R_6$ 、 $=O$ 、 $-O(C=O)NR_9R_9$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され、

10

20

30

40

50

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<sub>7b</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>7b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、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<sub>8</sub>が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R<sub>9</sub>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<sub>9a</sub>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<sub>9</sub>が、一緒にになって3～6員環を形成してもよく、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<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>9a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、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<sub>10</sub>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<sub>10a</sub>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<sub>10a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、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<sub>14</sub>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】

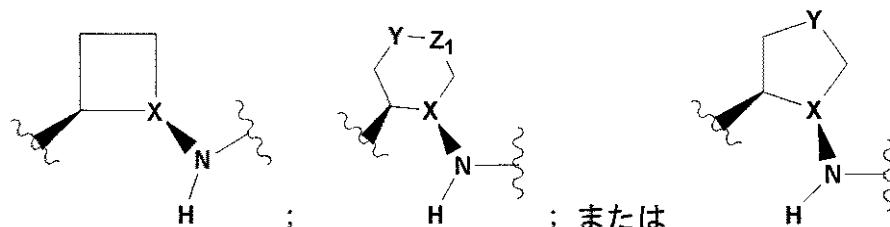
さらに別の実施形態では、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の形態は、

20

Zが、Oであり；

Wが、

### 【化19】



30

であり；

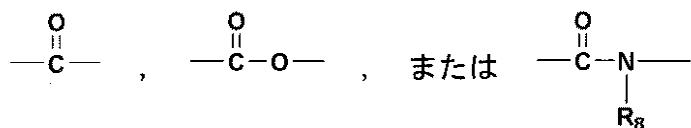
Xが、C(R<sub>8</sub>)であり；

Yが、CH(R<sub>1a</sub>)、CH<sub>2</sub>、O、SまたはS(O)<sub>2</sub>であり；

Z<sub>1</sub>が、CH(R<sub>7</sub>)、CH<sub>2</sub>またはOであり；

Tが、

### 【化20】



40

であり；

R<sub>1</sub>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<sub>1a</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-

50

O H、 - S H、 - S ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - N R<sub>9</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>9</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> C ( = O ) O R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> C ( = O ) N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>9</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C ( = O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - N R<sub>9</sub> C ( = O ) H、 - N R<sub>9</sub> C ( = O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - S ( = O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - N R<sub>9</sub> C ( = O ) O R<sub>6</sub>、 - N R<sub>9</sub> S ( O<sub>2</sub> ) R<sub>6</sub>、 = O、 - O C ( = O ) N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、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<sub>1b</sub>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<sub>1a</sub>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へテロ原子が、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 ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - OH、 - S H、 - C ( = O ) N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>14</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> C ( = O ) O R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>14</sub> C ( = O ) N R<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>14</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C ( = O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>またはアリールアルキル；

R<sub>1b</sub>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、 - C N、 - N O<sub>2</sub>、 - C ( = O ) O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - O ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - OH、 - S H、 - S ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - N R<sub>9</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>9</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> C ( = O ) O R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> C ( = O ) N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>9</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C ( = O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - N R<sub>9</sub> C ( = O ) H、 - N R<sub>9</sub> C ( = O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - O C ( = O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - S ( = O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - N R<sub>9</sub> C ( = O ) O R<sub>6</sub>、 - N R<sub>9</sub> S ( O<sub>2</sub> ) R<sub>6</sub>、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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3～6員環を形成していてもよく；

R<sub>4</sub>が、F、OH、または-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>5</sub>が、水素、ハロまたは-C Nであり；

R<sub>5a</sub>が、ハロまたは-C Nであり；

R<sub>5b</sub>が、水素、ハロまたは-C Nであり；

R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>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、 - C N、 - N O<sub>2</sub>、 - C ( = O ) O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - O ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - O ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - OH、 - S H、 - S ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - N R<sub>9</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>9</sub> S ( O )<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> C ( = O ) O R<sub>6</sub>、 - S ( O )<sub>2</sub> N R<sub>9</sub> C ( = O ) N R<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - C ( = O ) N R<sub>9</sub> S ( O )<sub>2</sub> ( C F<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C F<sub>3</sub>、 - C ( = O ) ( C R<sub>8</sub> R<sub>8</sub> )<sub>r</sub> R<sub>10</sub>

$R_8$ )<sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $NR_9C(=O)H$ 、-  $NR_9C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $OC(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $S(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $S(O)_2(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $NR_9C(=O)OR_6$ 、-  $NR_9S(O_2)R_6$ 、=  $O$ 、-  $OC(=O)NR_9R_9$ 、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  $R_{7b}$  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、-  $CN$ 、-  $NO_2$ 、-  $C(=O)O(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $O(CF_2)rCF_3$ 、-  $O(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $OH$ 、-  $SH$ 、-  $S(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $C(=O)NR_9R_9$ 、-  $NR_9R_9$ 、-  $S(O)_2NR_9R_9$ 、-  $NR_9S(O)_2(CF_2)rCF_3$ 、-  $C(=O)NR_9S(O)_2R_6$ 、-  $S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$ 、-  $S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$ 、-  $C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)rCF_3$ 、-  $C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $NR_9C(=O)H$ 、-  $NR_9C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $S(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $S(O)_2(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $NR_9C(=O)OR_6$ 、-  $NR_9S(O_2)R_6$ 、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；

$R_8$  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、一緒にになって3～6員環を形成してもよく、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、-  $C(=O)O(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$ 、-  $OH$ 、-  $SH$ 、-  $C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、-  $S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、-  $C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、-  $S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、-  $S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、-  $C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)rCF_3$ 、-  $C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{10}$  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、-  $CN$ 、-  $NO_2$ 、-  $C(=O)O(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{14}$ 、-  $O(CF_2)rCF_3$ 、-  $O(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{14}$ 、-  $OH$ 、-  $SH$ 、-  $S(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{14}$ 、-  $C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、-  $NR_{14}R_{14}$ 、-  $S(O)_2NR_{14}R_{14}$ 、-  $NR_{14}S(O)_2(CF_2)rCF_3$ 、-  $C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ 、-  $S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ 、-  $S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、-  $C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)rCF_3$ 、-  $C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{14}$ 、-  $NR_{14}C(=O)H$ 、-  $NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{14}$ 、-  $S(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{14}$ 、-  $O C(=O)(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{14}$ 、-  $S(O)_2(CR_8R_8)$ <sub>r</sub>  $R_{14}$ 、-  $NR_{14}C(=O)OR_6$ 、-  $NR_{14}S(O_2)R_6$ 、-  $O C(=O)NR_{14}R_{14}$ 、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

$R_{10}$  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  $R_{1a}$  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<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、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。

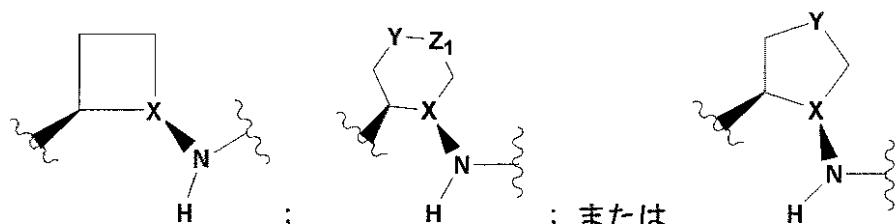
### 【0028】

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、

### 【化21】



であり；

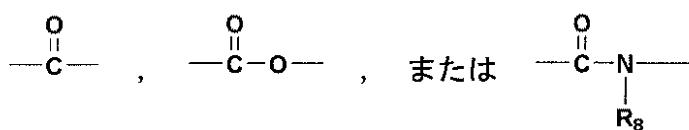
Xが、C(R<sub>8</sub>)であり；

Yが、CH(R<sub>1a</sub>)、CH<sub>2</sub>、OまたはSであり；

Z<sub>1</sub>が、CH(R<sub>7</sub>)またはCH<sub>2</sub>であり；

Tが、

### 【化22】



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

10

20

30

40

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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>1b</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3～6員環を形成していてもよく；

R<sub>4</sub>が、FまたはOHであり；

30

R<sub>5</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>5a</sub>が、ハロまたは-CNであり；

R<sub>5b</sub>が、水素、ハロまたは-CNであり；

R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>7b</sub>で適宜置換されていてもよく；

50

$R_{7b}$  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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、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、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、アリールオキシまたはアリールアルキルから選択され；

) OR<sub>6</sub>、-NR<sub>1~4</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、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<sub>1~4</sub>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。

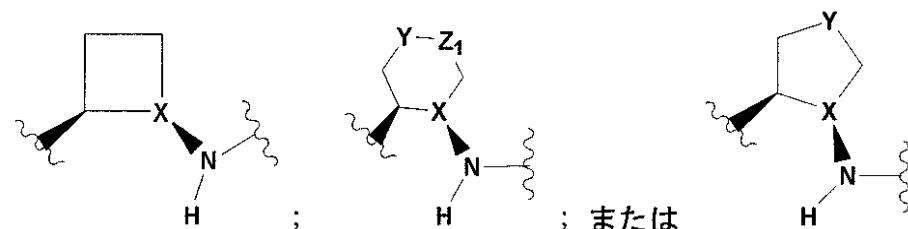
### 【0029】

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、

### 【化23】



であり；

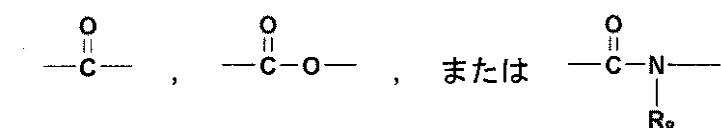
Xが、C(R<sub>8</sub>)であり；

Yが、CH(R<sub>1~a</sub>)、CH<sub>2</sub>またはOであり；

Z<sub>1</sub>が、CH(R<sub>7</sub>)またはCH<sub>2</sub>であり；

Tが、

### 【化24】



であり；

R<sub>1</sub>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<sub>1~a</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1~a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~0</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~0</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~0</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~0</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~0</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~0</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~0</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>1~b</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1~b</sub>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

10

20

30

40

50

ロシクリルアルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、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；

10

R<sub>3</sub>が、各々アルキルであり；

R<sub>4</sub>が、OHであり；

R<sub>5</sub>が、水素またはハロであり；

R<sub>5a</sub>が、ハロまたは-CNであり；

R<sub>5b</sub>が、水素またはハロであり；

R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>7b</sub>で適宜置換されていてもよく；

20

R<sub>7b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、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<sub>8</sub>が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R<sub>9</sub>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<sub>9a</sub>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<sub>9a</sub>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

40

50

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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-C(=O)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1~4</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1~4</sub>C(=O)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-C(=O)NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>C(=O)H、-NR<sub>1~4</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、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<sub>1~0</sub>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<sub>1~0</sub><sub>a</sub>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<sub>1~0</sub><sub>a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-C(=O)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1~4</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1~4</sub>C(=O)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、-C(=O)NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>C(=O)H、-NR<sub>1~4</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>1~4</sub>、-NR<sub>1~4</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>1~4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>1~4</sub>R<sub>1~4</sub>、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<sub>1~4</sub>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。

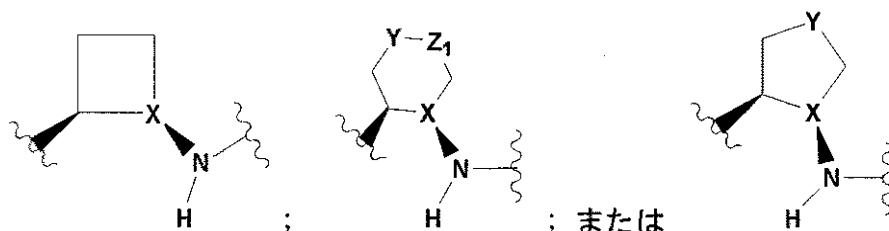
### 【0030】

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、

### 【化25】



であり；

Xが、C(R<sub>8</sub>)であり；

Yが、CH(R<sub>1~a</sub>)またはCH<sub>2</sub>であり；

Z<sub>1</sub>が、CH(R<sub>7</sub>)またはCH<sub>2</sub>であり；

10

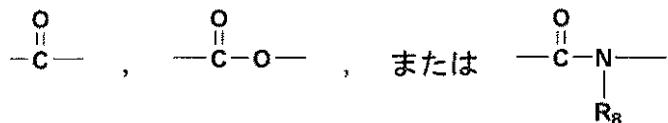
20

30

40

50

T が、  
【化 2 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、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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、=O、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>1b</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、またはアリールオキシから選択され：

R<sub>3</sub>が、各タアルキルであり；

R<sub>4</sub> が、OH であり；

R<sub>5</sub> が、水素またはハロゲンであり；

R<sub>5,a</sub> が、ハロであり；

$R_{5b}$  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、アリールまたはヘテロアリールであり；

$R_7$  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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>

)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub> C(=O) OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>9</sub> S(O<sub>2</sub>) R<sub>6</sub>、 = O、 - OC(=O) NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub> 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<sub>7b</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>7b</sub> 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<sub>2</sub>、 - C(=O) O(CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - O(CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - OH、 - SH、 - S(CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - C(=O) NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - S(O)<sub>2</sub> NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub> S(O)<sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C(=O) NR<sub>9</sub> S(O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub> NR<sub>9</sub> C(=O) OR<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub> NR<sub>9</sub> C(=O) NR<sub>9</sub> R<sub>9</sub>、 - C(=O) NR<sub>9</sub> S(O)<sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C(=O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub> C(=O) H、 - NR<sub>9</sub> C(=O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - OC(=O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - S(=O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - S(O)<sub>2</sub> (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub> C(=O) OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>9</sub> S(O<sub>2</sub>) R<sub>6</sub> またはアリールオキシから選択され；

R<sub>8</sub> が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R<sub>9</sub> 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<sub>9a</sub>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<sub>9a</sub> 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<sub>2</sub>、 - C(=O) O(CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - O(CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - OH、 - SH、 - S(CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - C(=O) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - S(O)<sub>2</sub> NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> S(O)<sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C(=O) NR<sub>14</sub> S(O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub> NR<sub>14</sub> C(=O) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - C(=O) NR<sub>14</sub> S(O)<sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C(=O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> C(=O) H、 - NR<sub>14</sub> C(=O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - S(=O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - S(O)<sub>2</sub> (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> C(=O) OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>14</sub> S(O<sub>2</sub>) R<sub>6</sub>、 - OC(=O) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 またはアリールオキシから選択され；

R<sub>10</sub> 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<sub>10a</sub>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<sub>10a</sub> 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<sub>2</sub>、 - C(=O) O(CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - O(CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - OH、 - SH、 - S(CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - C(=O) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - S(O)<sub>2</sub> NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> S(O)<sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C(=O) NR<sub>14</sub> S(O)<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub> NR<sub>14</sub> C(=O) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 - C(=O) NR<sub>14</sub> S(O)<sub>2</sub> (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub> CF<sub>3</sub>、 - C(=O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> C(=O) H、 - NR<sub>14</sub> C(=O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - S(=O) (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - S(O)<sub>2</sub> (CR<sub>8</sub> R<sub>8</sub>)<sub>r</sub> R<sub>14</sub>、 - NR<sub>14</sub> C(=O) OR<sub>6</sub>、 - NR<sub>14</sub> S(O<sub>2</sub>) R<sub>6</sub>、 - OC(=O) NR<sub>14</sub> R<sub>14</sub>、 またはアリールオキシから選択され；

R<sub>14</sub> 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。

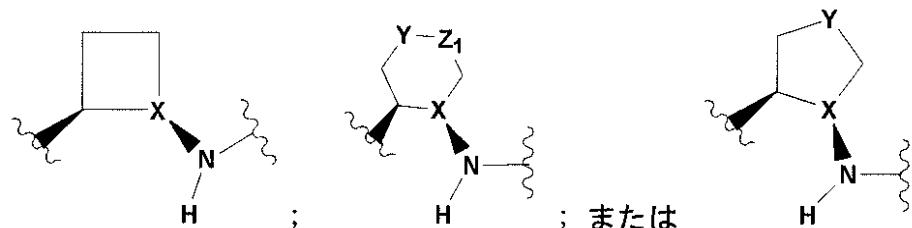
**【0031】**

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、

**【化27】**



10

であり；

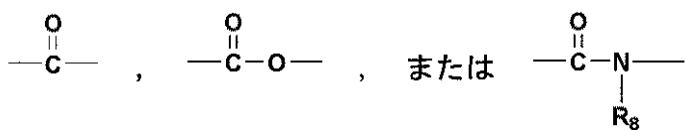
X が、CH であり；

Y が、CH<sub>2</sub> であり；

Z<sub>1</sub> が、CH<sub>2</sub> であり；

T が、

**【化28】**



20

であり；

R<sub>1</sub> 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<sub>1a</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1a</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、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<sub>1b</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1b</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub> 50

$\text{CR}_8\text{R}_8$ )<sub>r</sub> $\text{R}_{10}$ 、-S(=O)( $\text{CR}_8\text{R}_8$ )<sub>r</sub> $\text{R}_{10}$ 、-S(O)<sub>2</sub>( $\text{CR}_8\text{R}_8$ )<sub>r</sub> $\text{R}_{10}$ 、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、またはアリールオキシから選択され；

$\text{R}_3$ が、各々アルキルであり；

$\text{R}_4$ が、OHであり；

$\text{R}_5$ が、水素またはハロであり；

$\text{R}_{5a}$ が、クロロであり；

$\text{R}_{5b}$ が、水素またはハロであり；

$\text{R}_6$ 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；

$\text{R}_8$ が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

$\text{R}_9$ 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 $\text{R}_{9a}$ 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；

$\text{R}_{9a}$ 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<sub>2</sub>、-C(=O)O( $\text{CR}_8\text{R}_8$ )<sub>r</sub> $\text{R}_{14}$ 、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O( $\text{CR}_8\text{R}_8$ )<sub>r</sub> $\text{R}_{14}$ 、-OH、-SH、-S( $\text{CR}_8\text{R}_8$ )<sub>r</sub> $\text{R}_{14}$ 、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、またはアリールオキシから選択され；

$\text{R}_{10}$ 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 $\text{R}_{10a}$ 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；

$\text{R}_{10a}$ 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<sub>2</sub>、-C(=O)O( $\text{CR}_8\text{R}_8$ )<sub>r</sub> $\text{R}_{14}$ 、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O( $\text{CR}_8\text{R}_8$ )<sub>r</sub> $\text{R}_{14}$ 、-OH、-SH、-S( $\text{CR}_8\text{R}_8$ )<sub>r</sub> $\text{R}_{14}$ 、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、-OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>またはアリールオキシから選択され；

$\text{R}_{14}$ 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】

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、  
【化29】



であり；

10

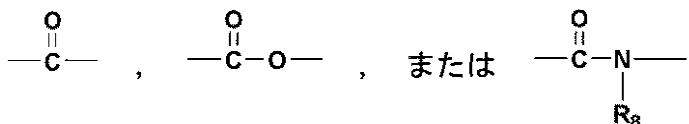
Xが、CHであり；

Yが、CH<sub>2</sub>であり；

Z<sub>1</sub>が、CH<sub>2</sub>であり；

Tが、

【化30】



20

であり；

R<sub>1</sub>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<sub>1a</sub>で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1a</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、または-OC(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>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<sub>1b</sub>で適宜置換されていてもよく；

30

R<sub>1b</sub>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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)H、-NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、-NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、および-NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>から選択され；

40

R<sub>3</sub>が、各々アルキルであり；

R<sub>4</sub>が、OHであり；

R<sub>5</sub>が、水素またはハロであり；

R<sub>5a</sub>が、クロロであり；

50

R<sub>5</sub><sub>b</sub> が、水素またはハロであり；

R<sub>6</sub> 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<sub>8</sub> が、各々独立して、水素またはアルキルであり；

R<sub>9</sub> 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<sub>9a</sub>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<sub>9a</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、または-O-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>から選択され；

R<sub>10</sub> 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<sub>10a</sub>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<sub>10a</sub> 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<sub>2</sub>、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OH、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>6</sub>、または-O-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>から選択され；

R<sub>14</sub> 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または2であり；

rが、0～2であるものである。

### 【0033】

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、

## 【化31】



であり；

10

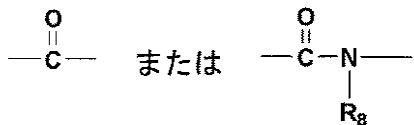
X が、 CH であり；

Y が、 CH<sub>2</sub> であり；

Z が、 CH<sub>2</sub> であり；

T が、

## 【化32】



20

であり；

R<sub>1</sub> 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<sub>1a</sub> で適宜置換されていてもよく；

R<sub>1a</sub> 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、 - NH<sub>2</sub>、 - CN、 - NO<sub>2</sub>、 - C(=O)OH、 - C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OH、 - SH、 - S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)H、 - NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NH C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、 - S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>8</sub> 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、 ヘテロシクリルまたはアリールオキシが、 0 ~ 3 個の R<sub>1b</sub> で適宜置換されていてもよく；

30

R<sub>1b</sub> 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、 - NH<sub>2</sub>、 - CN、 - NO<sub>2</sub>、 - C(=O)OH、 - C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - OH、 - SH、 - S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、 - C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)H、 - NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>、 - NH C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、 - S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>、 - NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>、 - NR<sub>9</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>8</sub>、 またはアリールオキシから選択され；

40

R<sub>3</sub> が、 メチルであり；

50

R<sub>4</sub> が、OHであり；  
 R<sub>5</sub> が、水素またはハロであり；  
 R<sub>5a</sub> が、クロロであり；  
 R<sub>5b</sub> が、水素またはハロであり；  
 R<sub>6</sub> 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<sub>8</sub> が、各々独立して、水素またはアルキルであり；  
 R<sub>9</sub> 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<sub>9a</sub>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<sub>9a</sub> 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、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>8</sub>、またはアリールオキシから選択され；

R<sub>10</sub> 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<sub>10a</sub>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<sub>10a</sub> 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、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-SH、-S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、-C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)H、-NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>、-S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>、-NR<sub>14</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sub>8</sub>またはアリールオキシから選択され；

R<sub>14</sub> 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。

#### 【0034】

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。

#### 【0035】

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。

#### 【0036】

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、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。

【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、CCR-1受容体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物を投与することを含む、CCR-1受容体に媒介される、MIP-1<sub>α</sub>、MCP-3、MCP-4、RANTESの活性を調節する、好ましくはMIP-1<sub>α</sub>の活性を調節する方法に向けられている。

10

【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、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、肺胞炎、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。

20

【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、炎症性疾患を治療する方法に向けられている。

【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、炎症性腸疾患を治療する方法に向けられている。

【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、クローン病を治療する方法に向けられている。

30

【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、乾癬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、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。

【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、多発性硬化症を治療する方法に向けられている。

40

【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、関節リウマチ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、乾癬性関節炎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、多発性骨髄腫を治療する方法に向けられている。

【0049】

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、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。

【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、肝細胞癌を治療する方法に向けられている。

【0051】

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。

【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、腎線維症を治療する方法に向けられている。

10

【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、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。

【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、CCR1活性を調節する方法に向けられている。

【0055】

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、肺胞炎、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

【0056】

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。  
。

【0057】

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。

【0058】

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。

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、CCR-1受容体活性を調節する方法に向けられている。

【0060】

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<sup>a</sup>、MCP-3、MCP-4、RANTESの活性を調節する、好ましくはMIP-1<sup>a</sup>の活性を調節する方法に向けられている。

40

50

**【 0 0 6 1 】**

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、肺胞炎、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

**【 0 0 6 2 】**

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CCR-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。

**【 0 0 6 3 】**

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活性を調節する方法に向けられている。20

**【 0 0 6 4 】**

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、肺胞炎、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。30

**【 0 0 6 5 】**

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。

**【 0 0 6 6 】**

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。40

**【 0 0 6 7 】****( 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50

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。

#### 【0068】

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。

#### 【0069】

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。

#### 【0070】

任意の記号(例えば、R<sub>4</sub>)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<sub>4</sub>)<sub>m</sub>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<sub>4</sub>基で適宜置換されてもよく、各々におけるR<sub>4</sub>はR<sub>4</sub>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。

#### 【0071】

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。

#### 【0072】

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、ヘプチル、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<sub>3</sub>)、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。

#### 【0073】

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

10

20

30

40

50

ニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、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、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。

## 【0074】

10

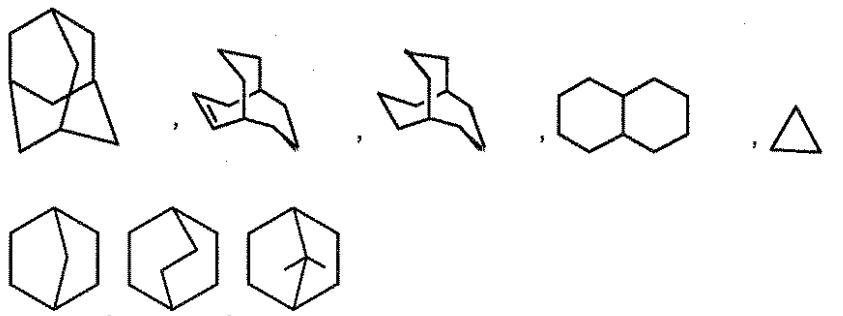
特に断りがなければ、それ自体または別の基の一部として本明細書で用いられるような「アルキニル」という用語は、直鎖における2~20個の炭素、好ましくは2~12個の炭素、より好ましくは2~8個の炭素の直鎖または分岐鎖の遊離基を指し、これには、2-ブロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニルなどの、直鎖における1つの三重結合が含まれ、かつこれらは、1~4個の置換基、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、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。

## 【0075】

20

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、シクロヘキシリル、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33】



30

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。

## 【0076】

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

40

50

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。

### 【0077】

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」とおよび「アルキニレン基」と称され、「アルケニル」とおよび「アルキニル」に関して上で定義されたように適宜置換されてもよい。

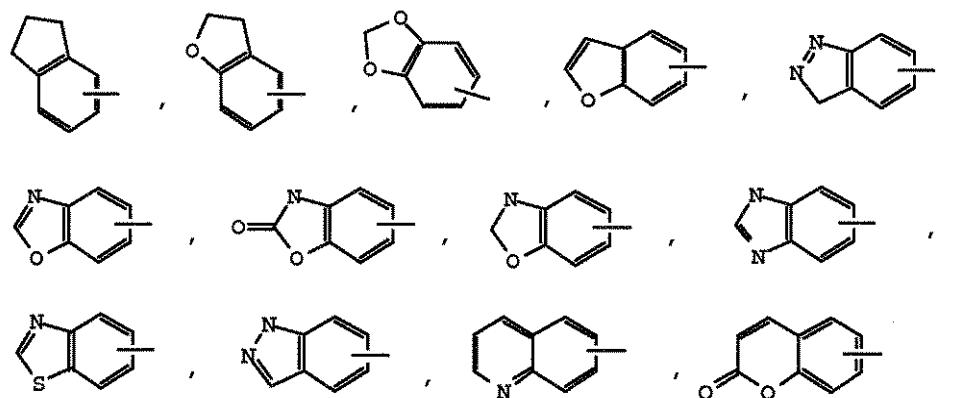
### 【0078】

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、ブロモ、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、 $-C_v F_w$ （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、 $C F_3$  を含むことが意図される。  
10

### 【0079】

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個の炭素を含む单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、  
20

### 【化34】



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ニアミノカルボニル、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。  
40  
50

## 【0080】

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。

## 【0081】

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いてもよい<sup>1</sup>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<sup>1</sup>基もしくは上に提示されたようなR<sup>1</sup>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になって、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-ペペリジニル、1-アゼビニル、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-ペペリジニル、または1-アゼビニルを形成してもよい。

10

## 【0082】

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。

20

## 【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。

## 【0084】

30

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、部分的不飽和または不飽和(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7員单環式、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員の单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。

40

## 【0085】

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

50

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、ベンズトリニアゾリル、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、ブテリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ブテリジニル、ブリニル、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、4H-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、6H-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、チオフェニル、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、インドリニル、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。

## 【0086】

ヘテロアリールの例は、1H-インダゾール、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、インドリル、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、ベンズトリニアゾリル、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ノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-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、フェノキサチニル 40  
50

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、ブテリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ブテリジニル、ブリニル、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、ヘテロアリールの例は、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、ベンズイミダゾロニル、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。

## 【0087】

10

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。

## 【0088】

20

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「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアリールアルケニル」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ール基を指す。

## 【0089】

30

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。

## 【0090】

本明細書で用いられるような「ニトロ」という用語は、- NO<sub>2</sub> 基を指す。

## 【0091】

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。

## 【0092】

「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。

## 【0093】

40

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

50

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、エタンニスルホン酸、  
シユウ酸、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。

【0094】

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、この開示は参考により本明細書に組み込まれる。10

【0095】

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。

【0096】

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リ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。20

【0097】

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. Meyer (Wiley-VCH, 2003).30

これらの引用文献は参考により本明細書に組み込まれる。

【0098】

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、本明細書で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。

【0099】

本発明の化合物のすべての立体異性体は、混合形態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。40

【0100】

「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。

【0101】

10

20

30

40

50

「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。

#### 【0102】

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
- (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。

#### 【0103】

##### （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。

#### 【0104】

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。

#### 【0105】

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。

#### 【0106】

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（国際特許出願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。

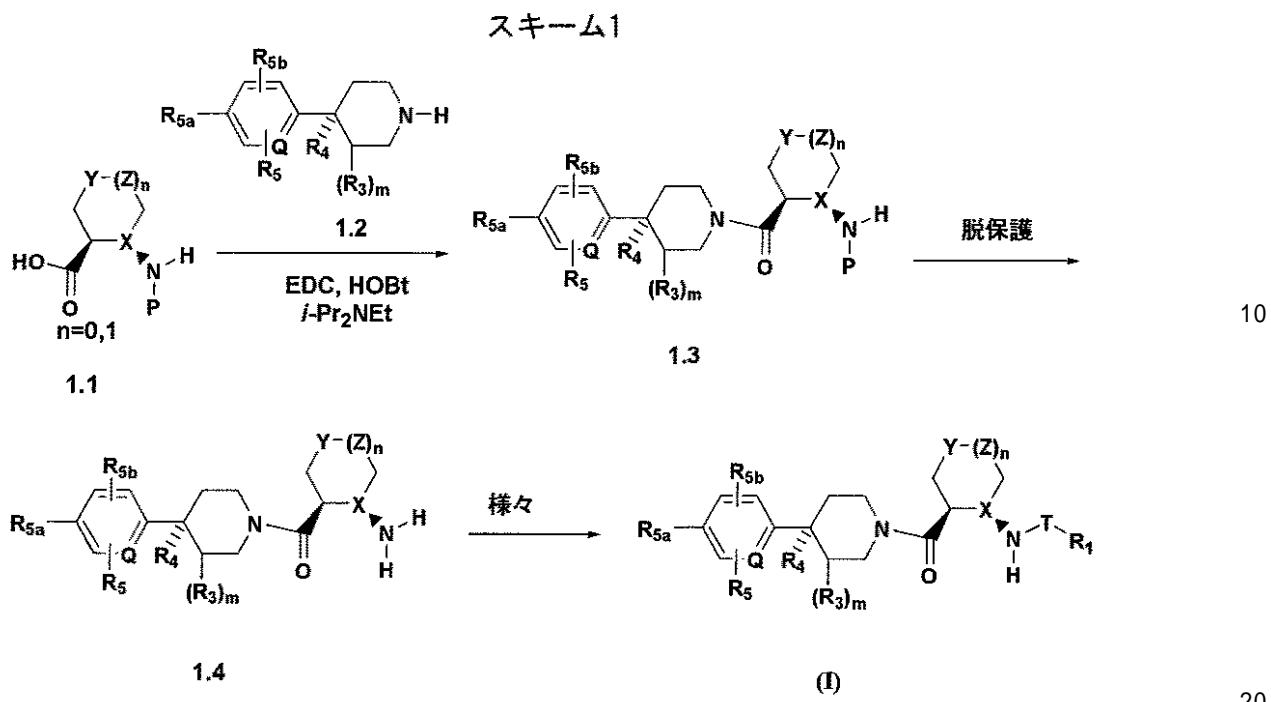
10

20

30

40

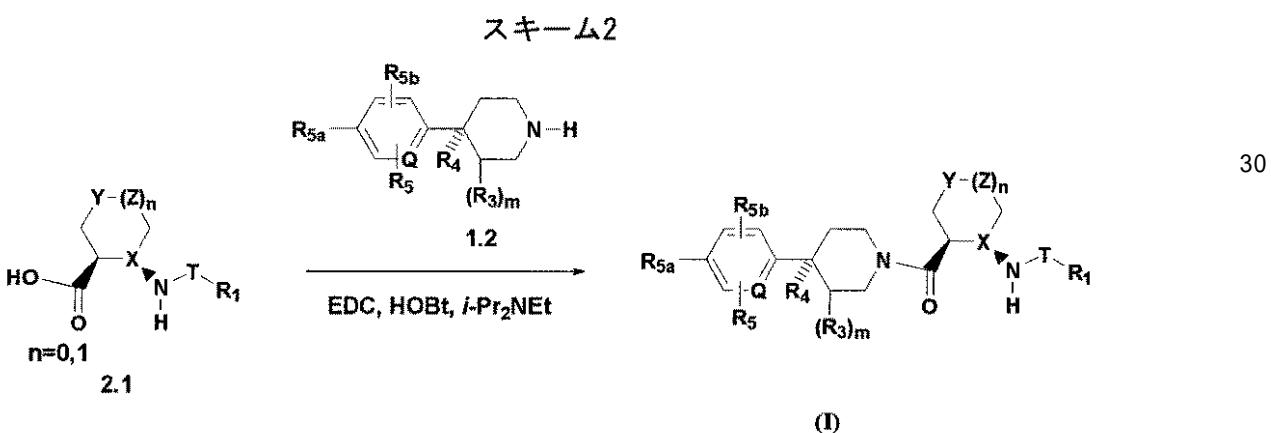
## 【化35】



## 【0107】

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。

## 【化36】



## 【0108】

本出願の範囲内にある、Wによって表したリンカーは、購入可能か、または、Cimarelli, C. et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 5557-5563およびHanselmann, R. et al., J. Org. Chem. 2003, 68, 8739-8741中に開示されている方法ならびにその変形によって合成することができる。たとえば、シクロヘキシル-アミノ酸鉄型 (Wは6員環であり、X、Y、Z = CH<sub>2</sub>である)は、スキーム3に示すように合成し得る。ケトエステル3.1は、キラルアミン3.2を縮合させて、3.3を形成することができる。STABを用いて、または触媒水素化を介して本明細書中に記載のように行う還元により、示す主要なアミノエステルジアステレオマー(3.4)および少量の副ジアステレオマーを得ることができる。トルエンスルホン酸などの酸を用いた結晶化により、塩3.5を生成することができる。-メチルベンジル基の水素化分解により、アミノエステル3.6を得ることができる。HClを用いた加水分解、次いでBOCを用いた保護およびピペリジン3.9を用いたカップリングにより、3.10を得ることができる。BOC基の脱保護によりアミ

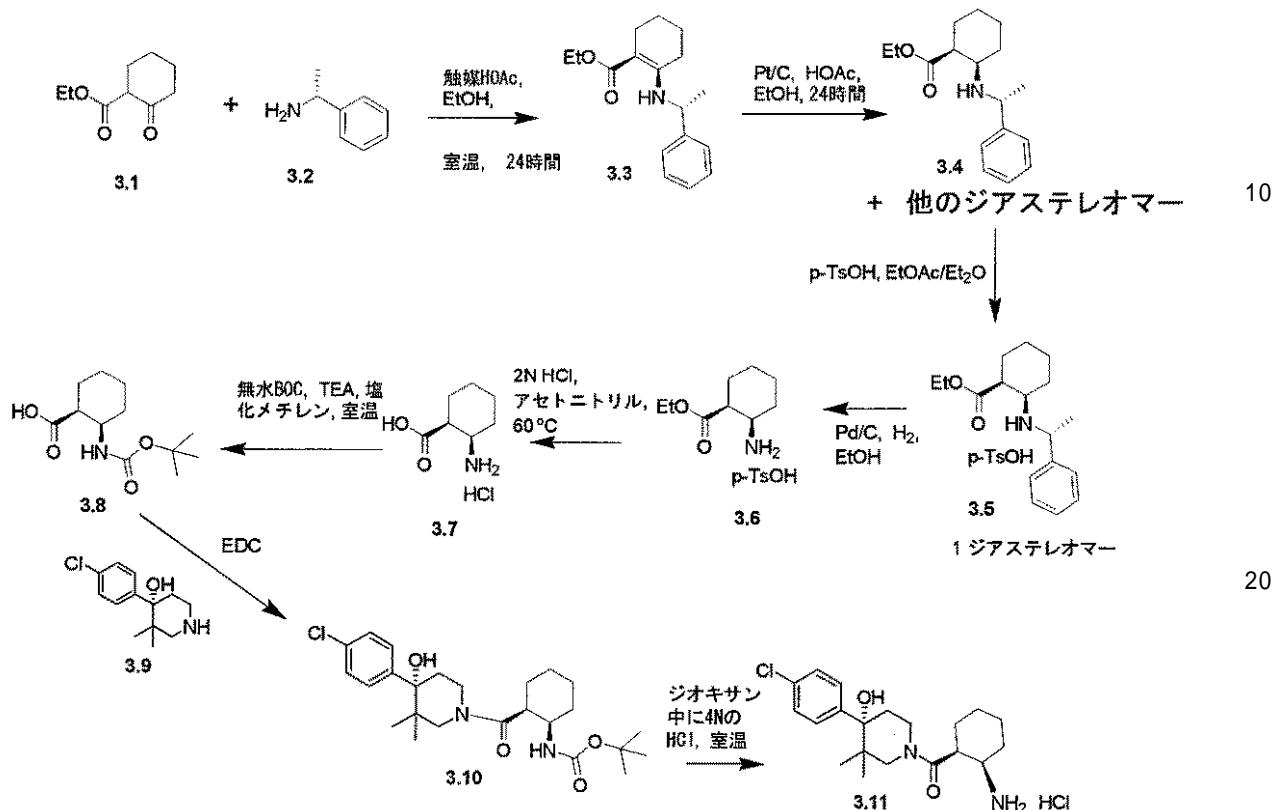
40

50

ン 3 . 1 . 1 を得ることができ、これを、スキーム 1 に記載のようにさらに誘導体化することができる。

【化 3 7】

スキーム 3



【0109】

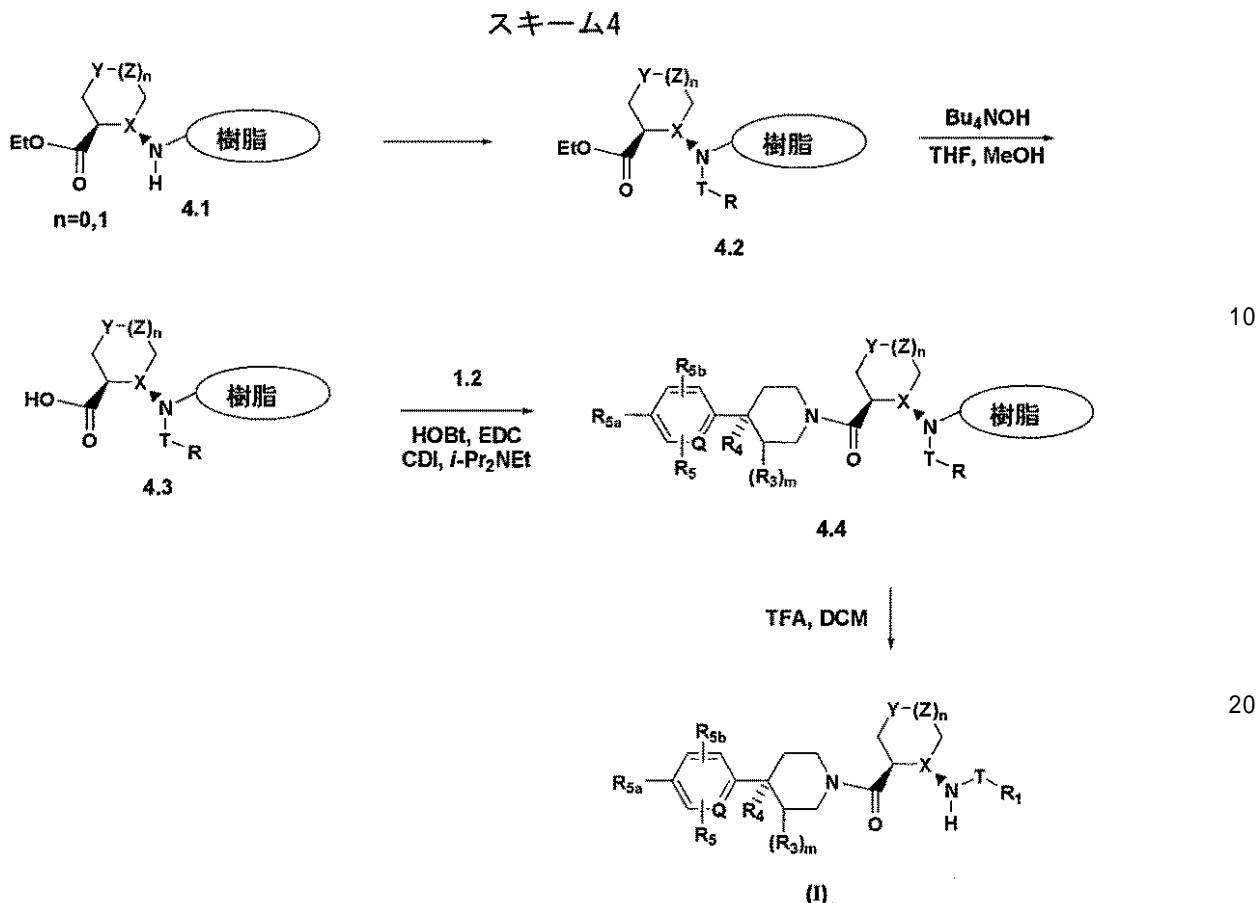
樹脂担持の合成も、スキーム 4 に概要を示した反応を用いて採用することができる。アミンエステルを適切に官能化された樹脂とカップリングさせることで 4 . 1 を得ることができ、これをアミン官能化した後に 4 . 2 を形成することができる。標準の鹹化によりペンダント酸で誘導体化した樹脂 4 . 3 を得ることができる。アミン 1 . 2 を用いたアミド結合の形成により類似体 4 . 4 をもたらすことができる。酸を用いて樹脂から取り外すことにより、4 . 4 からピペリジン (I) をもたらすことができる。

10

20

30

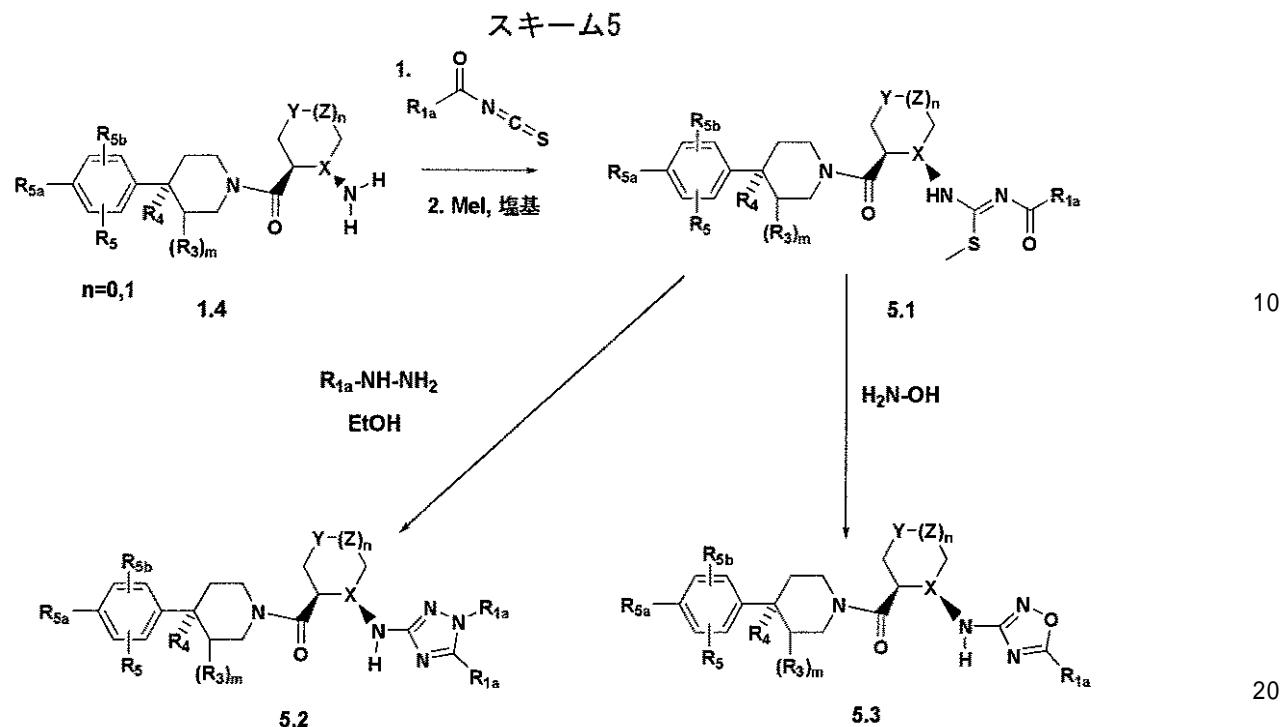
【化 3 8】



[ 0 1 1 0 ]

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リア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39】

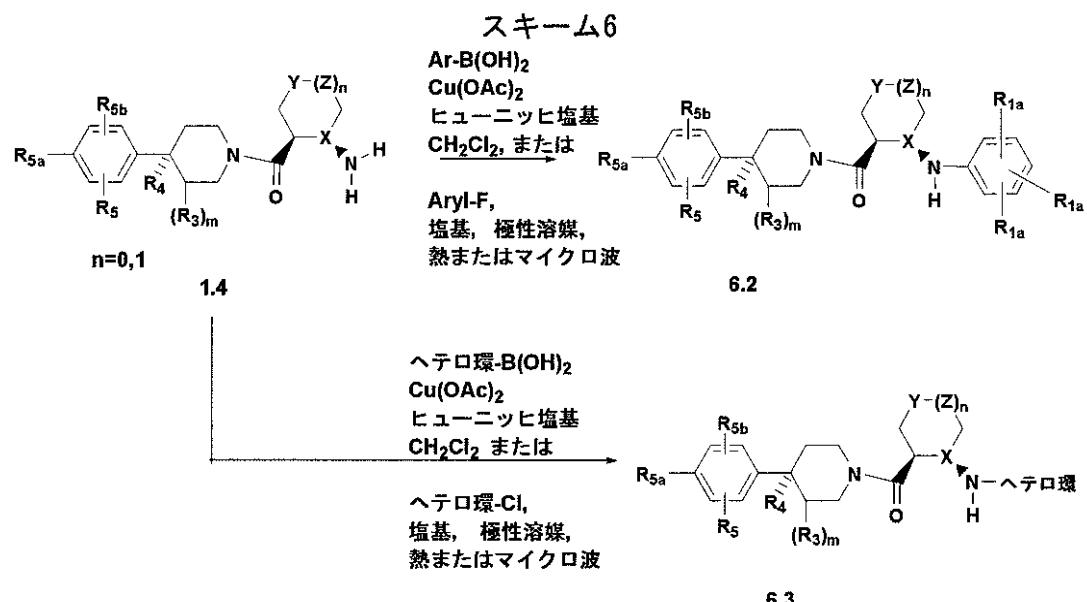


【0111】

さらに、本発明の化合物は、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

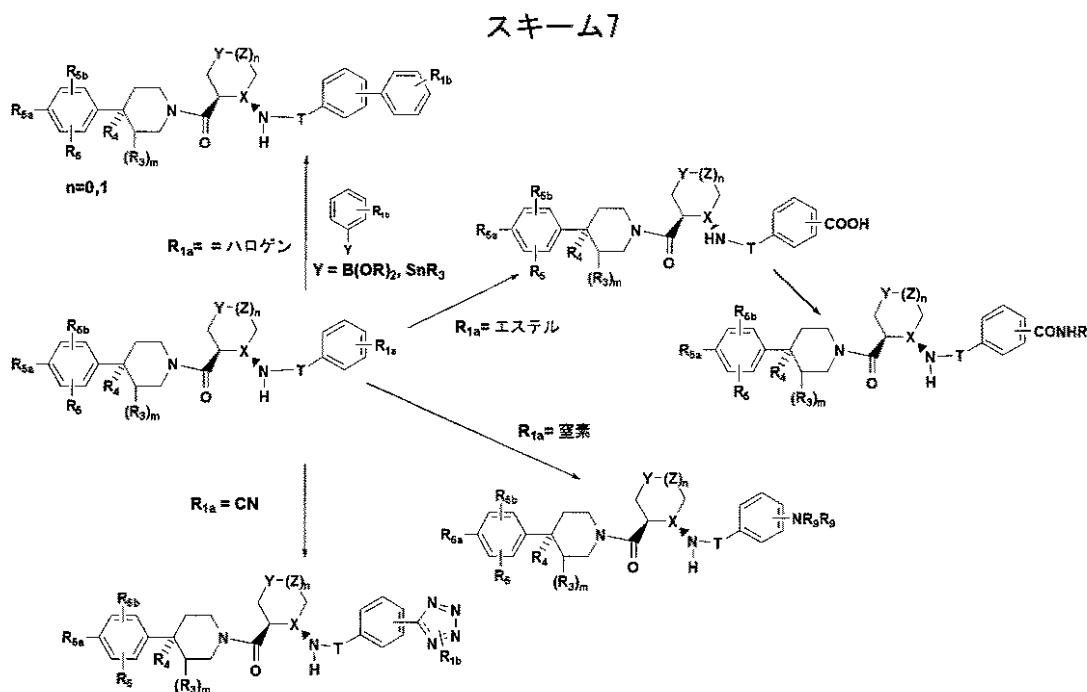
## 【化40】



## 【0112】

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。

## 【化41】



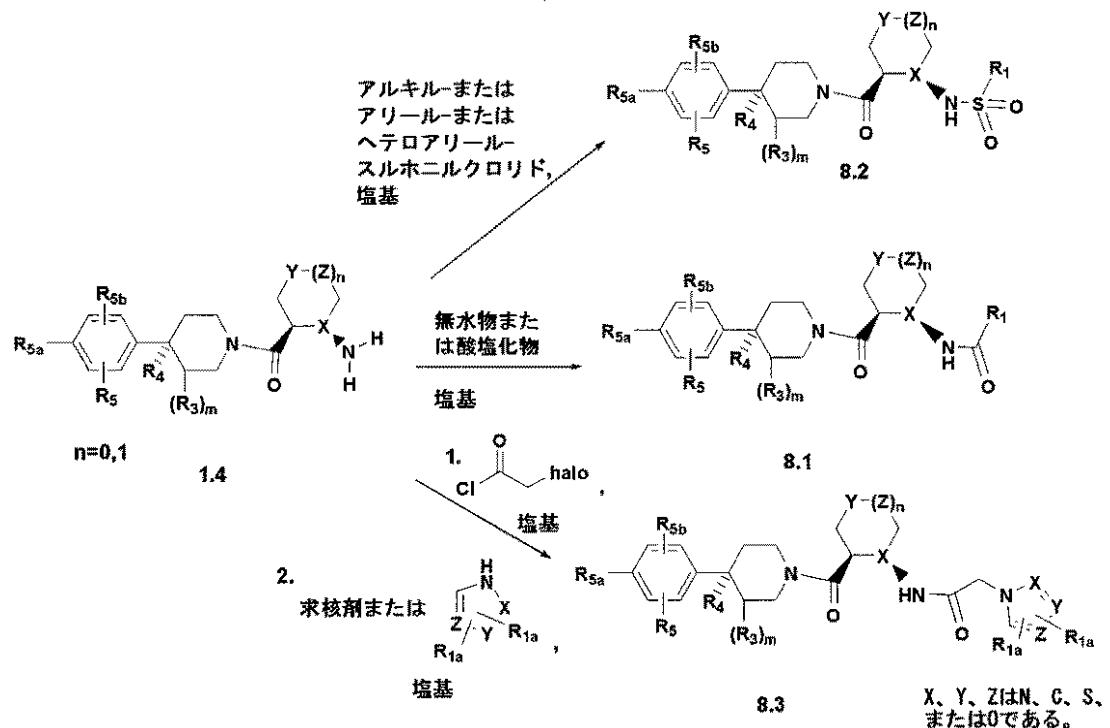
## 【0113】

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（スキーム8）。また、これを塩化スルホニルと反応させてスルホニアミド8.2を得ることもできる。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、 $R_1 - S^-$ 、 $R_1 - \text{アミノ}$ 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42】

スキーム8



## 【0114】

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、 $R_8 = H$ 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、 $R_8 = H$ である9 . 2が得られる。さらに、シアノグアニジン（ $T = -(C=N-CN)NR_8-$ ）を、K.S. Atwal et al. (J. Med. Chem. 1998, 41, 217-275)およびそれ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）。

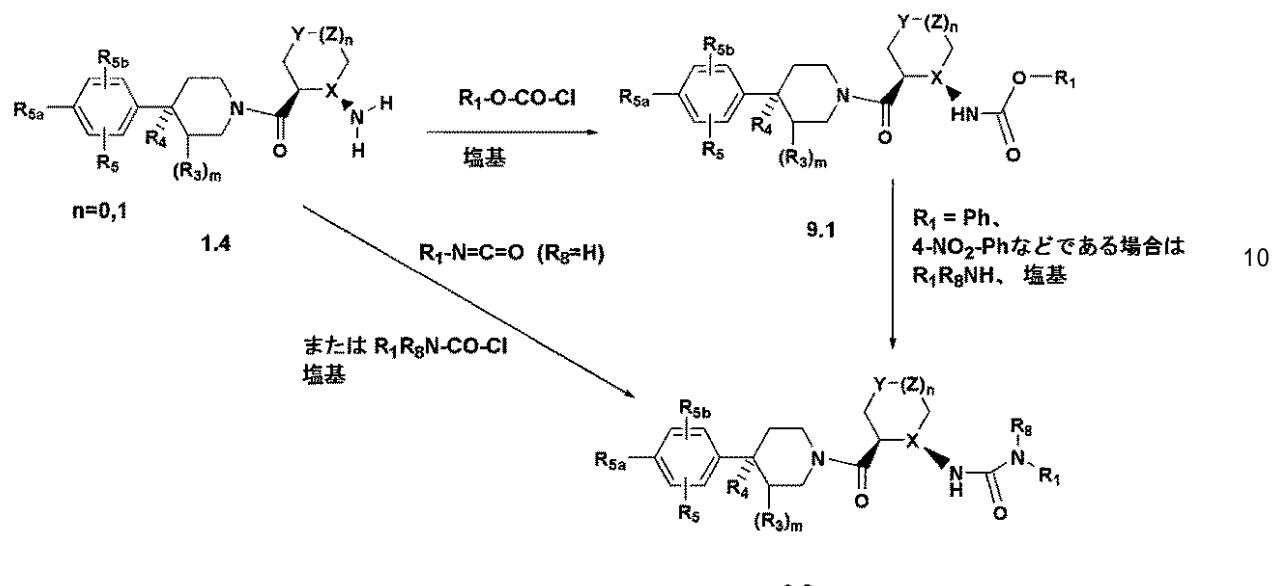
30

40

40

## 【化43】

スキーム9



## 【0115】

20

## (実施例)

実施例で用いられる略語は以下で定義される：「1×」は1回、「2×」は2回、「3×」は3回、「5×」は5回、「B o c」はtert-ブチルオキシカルボニル、「B O P」は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)-ホスホニアムヘキサフルオロホスフェート、「」はセルシウス度、「p s i」はポンド・スクエア・インチ、「E t <sub>2</sub> O」はジエチルエーテル、「C b z」はベンジルオキシカルボニル、「C H <sub>3</sub> M g B r」は臭化メチルマグネシウム、「D C M」はジクロロメタン、「D M F」はN,N-ジメチルホルムアミド、「D I P E A」はN,N-ジイソプロピルエチルアミン、「N a O H」は水酸化ナトリウム、「E D C」はN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩、「M g S O <sub>4</sub>」はステアリン酸マグネシウム、「P t / C」は白金炭素、「P d / C」はパラジウム炭素、「E t O A c」は酢酸エチル、「K <sub>2</sub> H P O <sub>4</sub>」はリン酸水素カリウム、「e q」または「e q u i v .」は当量、「a q .」は水性、「g」はグラム、「H O B t」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、「L C」は液体クロマトグラフィー、「m g」はミリグラム、「m L」はミリリットル、「μ L」はマイクロリットル、「h」は時間、「m m o l」はミリモル、「M」はモル、「N」は規定濃度、「H C l」は塩酸、「M e C N」はアセトニトリル、「M e O H」はメタノール、「K O H」は水酸化カリウム、「m i n」は分、「M S」は質量分析、「r t .」または「R T」は室温、「T F A」はトリフルオロ酢酸、「T H F」はテトラヒドロフラン、「L i O H」は水酸化リチウム、「N a B H <sub>4</sub>」は水素化ホウ素ナトリウム、「P d (O H) <sub>2</sub>」は水酸化パラジウム、「H B r」は臭化水素、「N a N O <sub>2</sub>」は亜硝酸ナトリウム、「p-Ts O H」はp-トルエンスルホン酸、「P d (O A c) <sub>2</sub>」は酢酸パラジウム、「P d <sub>2</sub> (d b a) <sub>3</sub>」はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、「S - P h o s」は2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル、「g r a d」はグラジエント、および「v / v」は体積比。「D」、「L」、「R」および「S」は、当業者によく知られた立体化学命名である。化学名はChemDraw Ultra, version 8.0.8により得られた。このプログラムから、問題となっている構造の名前が得られないときは、プログラムによって利用されているのと同一の方法論を用いて、適当な名前が付けられた。

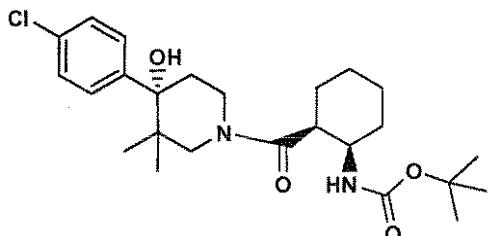
## 【0116】

実施例1

50

tert - ブチル ( 1 R , 2 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 ) シクロヘキシリカルバメート

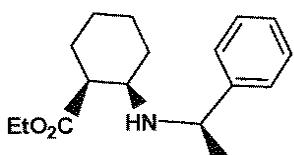
## 【化 4 4】



10

工程 1 : ( 1 S , 2 R ) - エチル 2 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート

## 【化 4 5】



20

2 - オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル ( 5 . 0 0 m L , 3 1 . 3 m m o l , 1 等量 ) 、 R - ( + ) - メチルベンジルアミン ( 4 . 7 7 m L , 3 7 . 5 m m o l , 1 . 2 等量 ) 、 氷酢酸 ( 0 . 0 5 4 m L , 0 . 9 4 m m o l , 0 . 0 3 等量 ) およびエタノール ( 2 0 m L ) を混合し、室温で 4 8 時間攪拌した。全ての内容物をフラスコに流し込み、そのフラスコには前もって慎重に窒素下、エタノール ( 5 0 m L ) で濡らした 5 % P t / C ( 1 . 0 5 ) が含まれる。次いでそれに氷酢酸 ( 4 . 5 m L ) を加え、約 1 6 時間 5 5 p s i でパール・シェイカー ( Parr shaker ) 装置上、混合物全体を水素付加した。混合物を、窒素下でガラス纖維濾紙に通じて慎重に濾過した。濾液を濃縮し、残渣を E t O A c 中に溶解した。混合物を pH が 8 になるまで 5 % K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> ( 水 ) で洗浄した ( 合計で 3 回洗浄 ) 。次いで有機層を食塩水 ( 1 × ) で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。生じた残渣をシリカゲルでフラッシュ・クロマトグラフィーした ( 9 : 1 ヘキサン / E t O A c 溶液中 ~ 7 : 3 ヘキサン / E t O A c 溶液中 ) 。フラクションを回収し、溶媒を濃縮して、清澄で無色の油状物を得た ( 6 . 6 9 g ) 。 L C M S は 2 つのピークを 8 2 : 8 の割合で示した。MS ( E S I <sup>+</sup> ) = 276.29/278.32 ( M + H ) <sup>+</sup>.

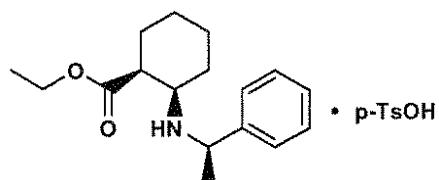
30

## 【 0 1 1 7 】

工程 2 : ( 1 S , 2 R ) - エチル 2 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート、 p - T s O H 塩

40

## 【化 4 6】



( 1 S , 2 R ) - エチル 2 - ( 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート ( 6 . 5 0 g , 2 3 . 6 0 m m o l ) を、攪拌しながら 2 5 ℃ で酢酸エチル ( 4 0

50

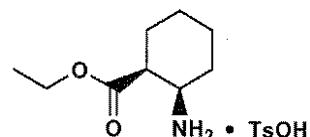
m L) 中に溶解した。p - トルエンスルホン酸(4.49 g、23.60 mmol)を1回でそれに加えた。攪拌しながら Et<sub>2</sub>O(40 mL)を加えて、固体物が1分以内に沈殿するのを助けた。混合物を20分間攪拌した。次いで固体物を濾過し、Et<sub>2</sub>O(40 mL)ですすぎ、次いで高減圧下で汲み出して(pumped)、(1S, 2R)-エチル2-(1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート、トシリ酸を白色のふわふわの固体物として得た(8.5 g、19.03 mmol、収率81%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 276.20 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0118】

工程3：(1S, 2R)-エチル2-アミノシクロヘキサンカルボキシレート、p-TsOH塩

10

## 【化47】



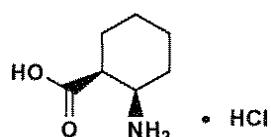
10% Pd/C(デグサ、50%ウェット、0.87 g)をアルゴン下、エタノールで慎重に濡らし、次いで(1S, 2R)-エチル2-(1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート、トシリ酸(8.7 g、19.4 mmol)のエタノール溶液(75 mL)を加えた。次いで混合物を20時間50 psi、パール・シェイカー装置で水素付加した。アルゴン下、触媒を濾去した。濾液を1.70 gの10% Pd/C(デグサ、50%ウェット)で再び水素化した。6時間後に反応液をLCMSで分析したが、ほとんど変化を検出しなかった。アルゴン下、反応液を慎重にガラス纖維濾紙で濾過した。濾液を濃縮して、無色の油状物を得た。油状物を10% Pd/C(デグサ、50%ウェット、1.70 g)のエタノール溶液(50 mL)に再びさらし、20時間50 psiで水素付加した。アルゴン下、反応液を慎重にガラス纖維濾紙で濾過した。濾液を濃縮して、(1S, 2R)-エチル2-アミノシクロヘキサンカルボキシレート、トシリ酸を無色の油状物として得た(5.4 g、15.7 mmol、収率81%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 172.16 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0119】

工程4：(1S, 2R)-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸、HCl塩

## 【化48】



(1S, 2R)-エチル2-アミノシクロヘキサンカルボキシレート、トシリ酸(5.4 g、15.7 mmol)を室温で攪拌しながらアセトニトリル(10 mL)中に溶解し、次いでHCl(2N、40 mL、80 mmol)を加えた。次いで無色の溶液を60まで加温し、20時間攪拌した。反応液をイソプロパノールから3回濃縮した。沈殿固体物を濾過により回収し、イソプロパノールですすいだ。濾液を濃縮して体積を減少させている間に、より多くの固体物が沈殿した。これらを濾過し、イソプロパノールですすぎ、乾燥して、(1S, 2R)-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸、HCl塩を白色の固体物として得た(1.7 g、9.46 mmol、収率60.2%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 144.10 (M+H)<sup>+</sup>.

40

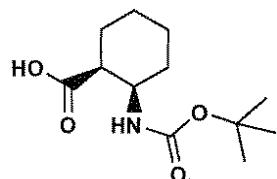
## 【0120】

工程5：(1S, 2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン

50

## カルボン酸

## 【化49】



(1S, 2R)-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸、HCl塩(1.7 g、9.46 mmol)およびトリエチルアミン(1.319 mL、9.46 mmol)を5で攪拌しながら塩化メチレン(20 mL)中で混合し、続いてBOC無水物(2.197 mL、9.46 mmol)を添加した。混合物を3時間攪拌した。反応液をHCl(1N)ですすいで(2×)、ワークアップした。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、(1S, 2R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexylpropanoic acidを白色のガラス状物として得た(2.2 g、9.04 mmol、収率96%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 188.11 (M + H- t-butyl)<sup>+</sup>.

## 【0121】

## 工程6：実施例1

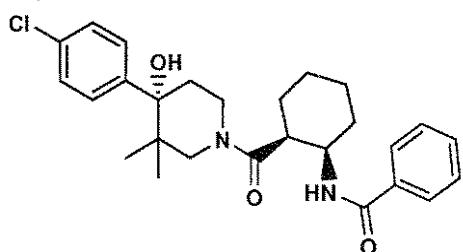
(S)-4-(4-クロロフェニル)-3,3-ジメチルピペリジン-4-オール(国際公開番号第WO04/043965号で記載されるのと同様の方法で製造、1.715 g、7.15 mmol)、(1S, 2R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexylpropanoic acid(1.74 g、7.15 mmol)、HOBT(1.314 g、8.58 mmol)、EDC(1.645 g、8.58 mmol)およびトリエチルアミン(1.994 mL、14.30 mmol)を25の塩化メチレン中(25 mL)で混合し、20時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムですすいで(1×)ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、琥珀色の油状物を得た。琥珀色の油状物は、粗製物質(10 mLの塩化メチレン溶液中)を330 gのプレパックされた(prepacked)シリカゲルカラムに乗せ、60分かけてプレパラティブLCで精製した(100%ヘキサン～100%EtOAc溶液中)。早く溶離するフラクションを回収し、実施例1を白色のガラス状物として得た(2.85 g、6.13 mmol、86%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 465.23 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.50-7.45 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.32-6.00 (m, 0.5H), 4.20-3.92 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.88-2.43 (m, 1H), 1.90-1.27 (m, 16H), 0.85-0.63 (m, 6H). [LCMS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 = 2分; 流速 = 5 mL / 分; 波長 = 220; 溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; カラム1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6 × 50 mm (2分間グラジエント); 保持時間 = 2.07分]

## 【0122】

## 実施例2

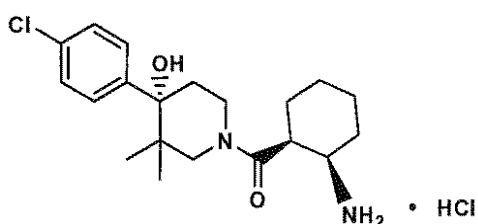
N-((1R, 2S)-2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)ベンズアミド

## 【化 5 0】



工程 1 : ((1S,2R)-2-アミノシクロヘキシリル)((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)メタノン、HCl 塩

## 【化 5 1】



t<sub>er</sub>t - ブチル (1R,2S)-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)シクロヘキシリルカルバメート (2.8 g、6.02 mmol) を、25 度攪拌しながらジオキサン中 (10 mL) に溶解し、次いで HCl (4 N) のジオキサン溶液 (7.53 mL、30.1 mmol) を加えた。混合物を 3 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンから濃縮する (5 ×) ことを伴ってワークアップして、((1S,2R)-2-アミノシクロヘキシリル)((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)メタノン、HCl 塩を白色の固体として得た (2.40 g、5.98 mmol、収率 99 %)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 365.27 (M + H - t-butyl)<sup>+</sup>.

## 【0123】

## 工程 2 : 実施例 2

((1S,2R)-2-アミノシクロヘキシリル)((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)メタノン、HCl 塩 (25 mg、0.062 mmol)、安息香酸 (7.61 mg、0.062 mmol)、HOBT (19.08 mg、0.125 mmol)、EDC (23.88 mg、0.125 mmol) およびトリエチルアミン (0.043 mL、0.311 mmol) を、25 度の塩化メチレン中 (3 mL) で混合し、20 時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、続いて飽和炭酸ナトリウムですすいで (1 ×) ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油状物を得た。無色の油状物をプレパラティブ HPLC / MS で精製して、実施例 2 を白色の固体として得た (20 mg、0.034 mmol、収率 55.1 %)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 469.26 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) (NMR は複数の回転異性体を示す) 7.79-7.75 (m, 2H), 7.58-7.44 (m, 4H), 7.38-7.22 (m, 3H), 4.55 (m, 0.5H), 4.39 (m, 0.5H), 4.19 (m, 0.5H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1.5H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.73 (m, 0.5H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.20 (m, 0.5H), 2.04 (m, 0.5H), 1.92 (m, 0.5H), 1.81-1.65 (m, 3.5H), 1.58-1.43 (m, 3.5H), 0.79 (s, 0.5 × 3H), 0.77 (s, 0.5 × 3H), 0.74 (s, 0.5 × 3H), 0.65 (s, 0.5 × 3H). [LCMS 方法 : 注入量 = 10 μL; B の開始 % = 0; B の最終 % = 100; グラジェント時間 = 2 分; 流速 = 5 mL / 分; 波長 = 220 nm; 溶媒 A = 10% M

10

20

30

40

50

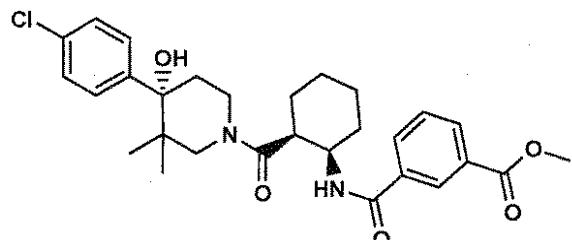
eOH - 90%H<sub>2</sub>O - 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH - 10%H<sub>2</sub>O - 0.1%TFA; カラム1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6 × 50mm (2分間グラジエント); 保持時間 = 2.01分]

## 【0124】

## 実施例3

3 - ((1R, 2S) - 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) シクロヘキシリカルバモイル) 安息香酸メチル

## 【化52】



10

((1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシリ) ((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) メタノン、HCl塩(50mg、0.125mmol)、3 - (メトキシカルボニル) 安息香酸(22.44mg、0.125mmol)、HOBT(38.2mg、0.249mmol)、EDC(47.8mg、0.249mmol)およびトリエチルアミン(0.087mL、0.623mmol)を、25°Cの塩化メチレン中(3mL)で混合し、20時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、続いて飽和炭酸ナトリウムですすいで(1×)ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油状物を得た。無色の油状物をシリカゲルで精製して(3:1~1:1ヘキサン/EtOAc~100%EtOAc)、実施例3を白色のガラス状物として得た(60mg、0.114mmol、収率91%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 525.55 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 8.16 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 8.00 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.98 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.62 (app. t, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.58 (app. t, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.56 (m, 0.5H), 4.42 (m, 0.5H), 4.20 (m, 0.5H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.96 (s, 0.5 × 3H), 3.94 (s, 0.5 × 3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.74 (m, 0.5H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 0.5H), 2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 0.5H), 1.82-1.66 (m, 3.5H), 1.66-1.43 (m, 3.5H), 0.78 (s, 0.5 × 3H), 0.77 (s, 0.5 × 3H), 0.74 (s, 0.5 × 3H), 0.65 (s, 0.5 × 3H). [LCMS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 = 2分; 流速 = 5 mL / 分; 波長 = 220 nm; 溶媒A = 10%MeOH - 90%H<sub>2</sub>O - 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH - 10%H<sub>2</sub>O - 0.1%TFA; カラム1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6 × 50mm (2分間グラジエント); 保持時間 = 2.02分]

20

## 【0125】

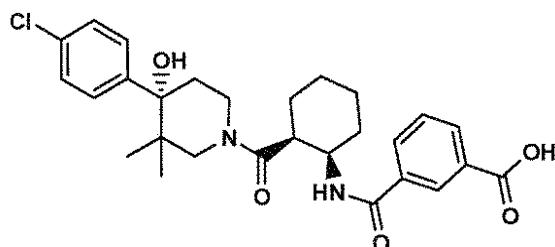
## 実施例4

3 - ((1R, 2S) - 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) シクロヘキシリカルバモイル) 安息香酸

30

40

## 【化 5 3】



10

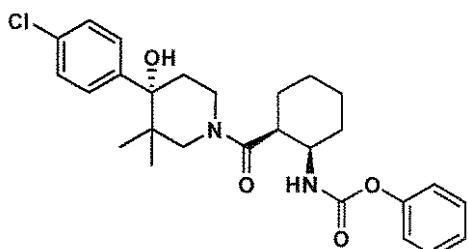
3 - ((1R, 2S) - 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボニル) シクロヘキシリカルバモイル) 安息香酸メチル (55 mg、0.104 mmol) を、25で攪拌しながら、メタノール中 (3 mL) に溶解し、次いで NaOH (1.000 N、0.209 mL、0.209 mmol) をそこに加えた。混合物を 20 時間攪拌し、水で希釈し、次いで MeOH を蒸発させた。塩基性の水性混合物を HCl (1 N) で pH = 3 に酸性化した。生じた固体を溶解し、塩化メチレン (2 x) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、実施例 4 を白色のガラス状物として得た (50 mg、0.097 mmol、収率 93 %)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 513.17(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 8.39 (m, 1H), 8.20 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 8.16 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 8.05 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 8.03 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.98 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.96 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.60 (app. t, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.56 (app. t, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.57 (m, 0.5H), 4.42 (m, 0.5H), 4.20 (m, 0.5H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.73 (m, 0.5H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 0.5H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 0.5H), 1.85-1.61 (m, 3.5H), 1.61-1.41 (m, 3.5H), 0.77 (s, 0.5 x 3H), 0.76 (s, 0.5 x 3H), 0.73 (s, 0.5 x 3H), 0.65 (s, 0.5 x 3H)。[LCMS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 = 2 分；流速 = 5 mL / 分；波長 = 220 nm；溶媒 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6 x 50 mm (2 分間グラジエント)；保持時間 = 2.06 分]

## 【0126】

## 実施例 5

(1R, 2S) - 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) シクロヘキシリカルバミン酸フェニル

## 【化 5 4】



40

((1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシリ) ((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) メタノン、HCl 塩 (250 mg、0.623 mmol) (実施例 2 の工程 1 で記載されるとおり) およびトリエ

50

チルアミン（0.174 mL、1.246 mmol）を、室温で攪拌しながら塩化メチレン中（10 mL）に溶解し、次いで0まで冷却した。それに、塩化メチレンおよびフェニルカルボノクロリダート（phenyl carbonochloride）（98 mg、0.623 mmol）の溶液を滴下して加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いでEtOAcを加えた。生じた混合物をHCl（1N）ですすぎ（1×）、飽和炭酸水素ナトリウムですすいだ（1×）。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油状物を得た。無色の油状物をシリカゲルで精製して（3:1~1:1ヘキサン/EtOAc~100%EtOAc）、実施例5を白色のガラス状物として得た（280 mg、0.577 mmol、収率93%）。MS (ESI<sup>+</sup>) = 485.15 (M+H)<sup>+</sup>.

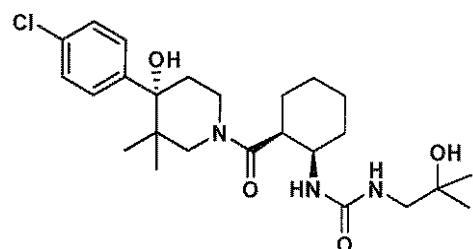
## 【0127】

10

## 実施例6

1 - ((1R, 2S) - 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) シクロヘキシリル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ウレア

## 【化55】



20

実施例5（30 mg、0.062 mmol）、1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール（5.51 mg、0.062 mmol）およびトリエチルアミン（0.017 mL、0.124 mmol）を室温、アセトニトリル（3 mL）中で混合し、次いで150のマイクロ波で30分間加熱した。溶媒を蒸発させた。次いで、生じた残渣をシリカゲルで精製して（100%EtOAc~4:1 塩化メチレン / MeOH）、実施例6を白色のガラス状物として得た（25 mg、0.052 mmol、収率84%）。MS (ESI<sup>+</sup>) = 480.18 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.43-7.34 (m, 2H), 7.22 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.15-5.95 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 0.5H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1.5H), 3.66-3.44 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.64 (m, 0.5H), 2.47 (m, 0.5H), 2.15-2.05 (m, 0.5H), 1.80-1.69 (m, 1.5H), 1.69-1.30 (m, 7H), 1.07 (s, 6H), 0.76-0.62 (m, 6H). [LCMS方法：注入量 = 10 μL；Bの開始% = 0；Bの最終% = 100；グラジェント時間 = 4分；流速 = 4 mL/分；波長 = 220 nm；溶媒A = 10%MeOH - 90%H<sub>2</sub>O - 0.1%TFA；溶媒B = 90%MeOH - 10%H<sub>2</sub>O - 0.1%TFA；カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4分間グラジェント)；保持時間 = 3.59分]

30

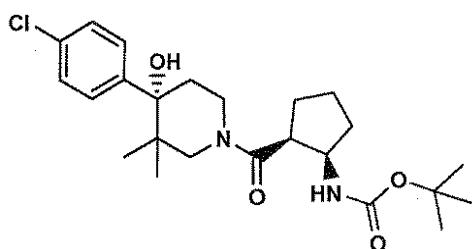
## 【0128】

40

## 実施例7

tert - ブチル（1R, 2S) - 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) シクロペンチルカルバメート

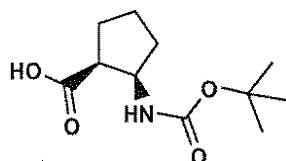
## 【化56】



10

工程1：(1S,2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロ pentan カルボン酸

## 【化57】



20

(1S,2R)-2-アミノシクロ pentan カルボン酸、HCl (515mg、3.11mmol) を、25℃で攪拌しながら水中 (5.00mL) に溶解し、次いで KOH (349mg、6.22mmol) を加えた。次いで、BOC無水物 (0.722mL、3.11mmol) のジオキサン溶液 (5mL) を加え、反応混合物を20時間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、残った水相をクロロホルムで抽出した (3×)。クロロホルム抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、(1S,2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロ pentan カルボン酸を粘性の無色の油状物として得た (550mg、2.399mmol、収率77%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 230.30 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0129】

工程2：実施例7

30

(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 (105mg、0.436mmol)、(1S,2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロ pentan カルボン酸 (100mg、0.436mmol)、HOBT (134mg、0.872mmol)、EDC (167mg、0.872mmol) およびトリエチルアミン (0.304mL、2.181mmol) を25℃の塩化メチレン中 (15mL) で混合し、20時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムですすいで (1×) ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油状物を得た。無色の油状物をシリカゲルで精製して (3:1~1:1ヘキサン/EtOAc~100%EtOAc)、実施例7 (44mg、0.098mmol、収率22.37%) を白色のガラス状物として得た。MS (ESI<sup>+</sup>) = 451.27 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.49-7.43 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.28 (m, 1H), 4.55 (m, 0.5H), 4.35 (m, 0.5H), 4.24 (m, 0.5H), 4.17 (m, 0.5H), 4.10-3.99 (m, 1.5), 3.67-3.32 (m, 2H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 0.5H), 2.62-2.53 (m, 0.5H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.74-1.47 (m, 3.5H), 1.44 (s, 0.5×9H), 1.43 (s, 0.5×9H), 0.84-0.68 (m, 6H). [LCMS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 = 2分；流速 = 5 mL / 分；波長 = 220 nm；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6×50 mm (2分間グラジエント)；保持時間 = 2.03分]

40

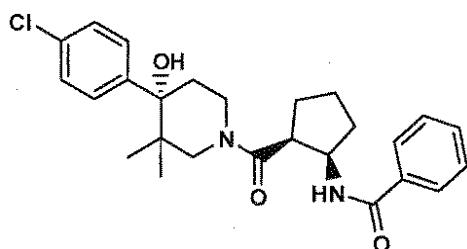
50

## 【0130】

## 実施例 8

N - ((1R, 2S) - 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) シクロペンチル) ベンズアミド

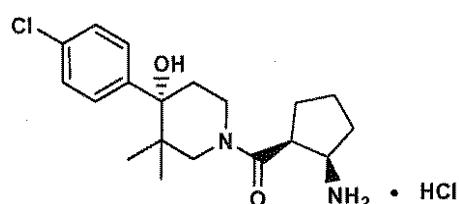
## 【化58】



10

工程 1 : ((1S, 2R) - 2 - アミノシクロペンチル) ((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) メタノン

## 【化59】



20

t e r t - ブチル (1R, 2S) - 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) シクロペンチルカルバメート (180 mg, 0.399 mmol) を、25°で攪拌しながら、ジオキサン中 (2 mL) に溶解し、次いで HCl (4N) のジオキサン溶液 (0.499 mL, 1.996 mmol) を加え、生じた混合物を 3 時間攪拌した。その後、反応混合物を塩化メチレンから濃縮して (5×)、((1S, 2R) - 2 - アミノシクロペンチル) ((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) メタノン、HCl 塩を白色のガラス状物として得た (150 mg, 0.387 mmol、収率 97%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 351.21(M+H)<sup>+</sup>.

30

## 【0131】

## 工程 2 : 実施例 8

((1S, 2R) - 2 - アミノシクロペンチル) ((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) メタノン、HCl (35 mg, 0.090 mmol)、安息香酸 (11.03 mg, 0.090 mmol)、HOBT (27.7 mg, 0.181 mmol)、EDC (34.6 mg, 0.181 mmol) およびトリエチルアミン (0.063 mL, 0.452 mmol) を、25°の塩化メチレン中 (3 mL) で混合し、3 日間攪拌した。この期間の終わりで、反応液に塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムですすいで (1×) ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油状物を得た。無色の油状物をプレパラティブ HPLC / MS で精製して、実施例 8 を白色の固体として得た (22 mg, 0.039 mmol、収率 42.8%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 455.08(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.90 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.80 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.58-7.40 (m, 4H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.84-4.48 (m, 1H), 4.13-3.98 (m, 1.5H), 3.63-3.50 (m, 3.5H), 3.17-2.97 (m, 0.5H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.70-2.37 (m, 1H), 2.26-2.01 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2.5H),

40

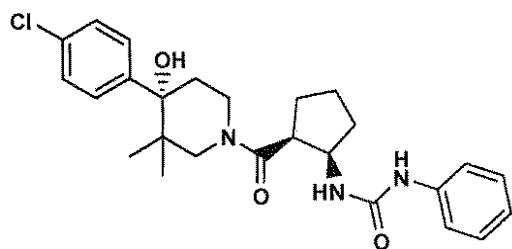
50

1.91-1.80 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 1H), 0.83-0.65 (m, 6H). [ LCMS 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 = 2 分 ; 流速 = 5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm ; 溶媒 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA ; 溶媒 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA ; カラム 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6 × 50 mm (2 分間グラジエント) ; 保持時間 = 1.96 分 ]

## 実施例 9

1 - ((1R, 2S)-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) シクロペンチル) - 3 - フェニルウレア  
【化 6 0】

10



((1S, 2R)-2 - アミノシクロペンチル) ((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) メタノン、HCl 塩 (25 mg、0.065 mmol) を、25 の THF 中 (3 mL) で攪拌した。それにトリエチルアミン (0.018 mL、0.129 mmol) を加え、続いてフェニルイソシアネート (7.05 μL、0.065 mmol) を加えた。混合物を 1 時間攪拌した。次いで反応液を濃縮し、プレパラティブ HPLC / MS で精製して、実施例 9 を白色の固体として得た (20 mg、0.034 mmol、収率 53%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 470.26(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) (NMR は複数の回転異性体を示す) 7.37 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.28-7.09 (m, 7H), 6.92-6.84 (m, 1H), 4.47 (m, 0.5H), 4.37 (m, 1H), 4.23 (m, 0.5H), 3.97 (m, 1.5H), 3.54-3.33 (m, 2.5H), 3.09-2.91 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.98-1.71 (m, 4H), 1.66-1.48 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 6H). [LCMS 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 = 2 分 ; 流速 = 5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm ; 溶媒 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA ; 溶媒 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA ; カラム 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6 × 50 mm (2 分間グラジエント) ; 保持時間 = 1.96 分 ]

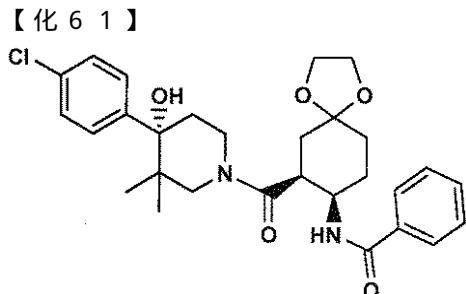
20

## 【0132】

## 実施例 10

N - ((7S, 8R)-7 - ((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) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) ベンズアミド  
【化 6 1】

30

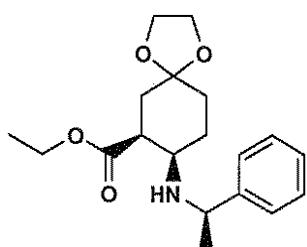


40

50

工程 1 : ( 7 S , 8 R ) - エチル 8 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 7 - カルボキシレート

【化 6 2】



10

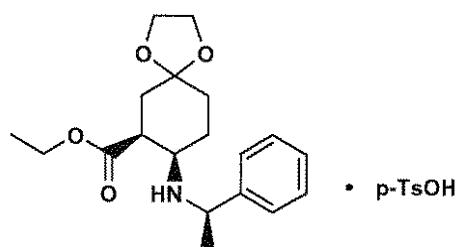
5 % Pt / C (シグマアルドリッヂ・カタログ番号 205931、0.80 g、30.2 mmol) をアルゴン下、エタノールで慎重に濡らした。それに酢酸 (5.30 mL、93 mmol) を加え、続いて (R) - エチル 8 - (1 - フェニルエチルアミノ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカ - 7 - エン - 7 - カルボキシレート (国際公開番号第 WO 2005 / 048932 号で記載されるのと同様の方法で製造、10.0 g、30.2 mmol) のエタノール溶液 (50 mL) を加えた。次いで反応液をパールシェーカー装置内、50 psi、約 16 時間で攪拌しながら、水素付加した。触媒をアルゴン下で慎重に濾過し、濾液を濃縮して、琥珀色の油状物を得た。油状物を EtOAc に溶解し、次いで pH = 8 ~ 9 になるまで 5 % Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> ですすいだ (5 回)。EtOAc 層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、(7S,8R) - エチル 8 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチルアミノ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 7 - カルボキシレートを琥珀色の油状物として得た (5.40 g、16.2 mmol、収率 54 %)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 334.25 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0133】

工程 2 : ( 7 S , 8 R ) - エチル 8 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 7 - カルボキシレート、p-TsOH 塩

【化 6 3】



30

( 7 S , 8 R ) - エチル 8 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 7 - カルボキシレート (7.80 g、23.39 mmol) を、25 ℃ で攪拌しながら、酢酸エチル中 (40 mL) に溶解した。次いで Et<sub>2</sub>O (40 mL) を加え、続いて p - トルエンスルホン酸 - 一水和物 (4.45 g、23.39 mmol) を 1 回で添加した。沈殿はすぐに生じた。混合物を 1 / 2 時間攪拌し、沈殿物を濾過して回収した。固体物を Et<sub>2</sub>O ですすぎ、次いで高減圧下で乾燥して、(7S,8R) - エチル 8 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチルアミノ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 7 - カルボキシレート、p - トルエンスルホン酸をオフ・ホワイトの固体物として得た (10.3 g、20.37 mmol、収率 87 %)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 334.30 (M+H)<sup>+</sup>.

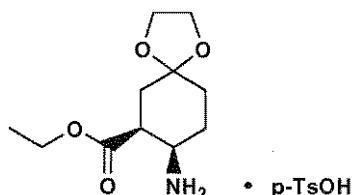
40

【0134】

工程 3 : ( 7 S , 8 R ) - エチル 8 - アミノ - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン

50

- 7 - カルボキシレート、p - トルエンスルホン酸塩  
【化 6 4】



10

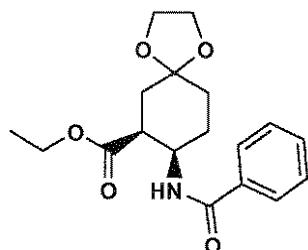
10 % Pd / C (デグサ、50% ウェット、1.0 g、9.40 mmol) をアルゴン下、エタノールで慎重に濡らし、次いで (7S, 8R) - エチル 8 - ((R) - 1 - フェニルエチルアミノ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 7 - カルボキシレート p - トルエンスルホン酸塩 (10.3 g、20.37 mmol) のエタノール溶液 (75 mL) を加えた。次いで混合物をパールシェーカー装置で、50 psi、約16時間水素付加した。アルゴン下、反応液を慎重にガラス纖維濾紙で濾過した。濾液を濃縮して、(7S, 8R) - エチル 8 - アミノ - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 7 - カルボキシレート p - トルエンスルホン酸塩を粘着性の白色のガラス状物として得た (8.10 g、20.18 mmol、収率 99%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 230.12 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0135】

20

工程 4 : (7S, 8R) - エチル 8 - ベンズアミド - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 7 - カルボキシレート

## 【化 6 5】



30

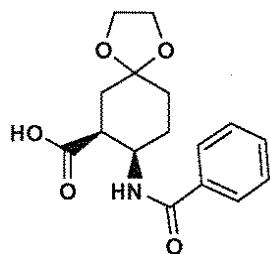
(7S, 8R) - エチル 8 - アミノ - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 7 - カルボキシレート、p - トルエンスルホン酸塩 (1.0 g、2.491 mmol)、安息香酸 (0.304 g、2.491 mmol)、HOBT (0.458 g、2.99 mmol)、EDC (0.573 g、2.99 mmol) およびトリエチルアミン (0.694 mL、4.98 mmol) を、25 °C のアセトニトリル中 (20 mL) で混合し、20時間攪拌した。アセトニトリルを濃縮して、明色の油状物を得た。油状物を塩化メチレン中に溶解し、飽和炭酸ナトリウムで洗浄した (1×)。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油状物を得た。無色の油状物をシリカゲルで精製して (3:1 ~ 1:1 へキサン / EtOAc ~ 100% EtOAc)、(7S, 8R) - エチル 8 - ベンズアミド - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 7 - カルボキシレートを得た (740 mg、2.22 mmol、収率 99%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 334.25 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0136】

工程 5 : (7S, 8R) - 8 - ベンズアミド - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 7 - カルボン酸

## 【化66】



10

(7S,8R)-エチル 8 - ベンズアミド - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 7 - カルボキシレート ( 740 m g 、 2 . 2 2 m m o l ) を、 25 度攪拌しながら、 T H F 中 ( 10 m L ) に溶解した。次いで LiOH ( 0 . 5 N 、 8 . 8 8 m L 、 4 . 4 4 m m o l ) をそれに加え、混合物を 3 時間攪拌した。反応液は、水を加え、次いで減圧下で T H F を除去してワークアップした。次いで、残った塩基性の水性混合物を H C l ( 1 N ) で pH = 3 に酸性化した。水性混合物を塩化メチレンで抽出した ( 2 × ) 。塩化メチレン抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、 (7S,8R)-8 - ベンズアミド - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 7 - カルボン酸を白色のガラス状物として得た ( 678 m g 、 2 . 2 2 m m o l 、 収率 100% ) 。 MS ( E S I + ) = 306.19 ( M + H ) +

20

## 【0137】

## 工程6：実施例10

(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 ( 25 m g 、 0 . 1 0 4 m m o l ) 、 (7S,8R)-8 - ベンズアミド - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 7 - カルボン酸 ( 31.8 m g 、 0 . 1 0 4 m m o l ) , H O B t ( 19.16 m g 、 0 . 1 2 5 m m o l ) 、 E D C ( 23.99 m g 、 0 . 1 2 5 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 0 2 9 m L 、 0 . 2 0 9 m m o l ) を、 25 度の塩化メチレン中 ( 3 m L ) で混合し、 20 時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、 続いて飽和炭酸ナトリウムですすいで ( 1 × ) ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油状物を得た。無色の油状物をシリカゲルで精製して ( 3 : 1 ~ 1 : 1 ヘキサン / E t O A c ~ 100% E t O A c ~ 9 : 1 塩化メチレン / メタノール ) 、実施例10を白色の固体として得た ( 28 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l 、 収率 51% ) 。 MS ( E S I + ) = 527.17 ( M + H ) + . <sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz ) ( NMR は複数の回転異性体を示す ) 7.81 ( d, 0.5H, J = 8.0 Hz ), 7.74 ( d, 1.5H, J = 8.0 Hz ), 7.60-7.40 ( m, 5H ), 7.33-7.25 ( m, 2H ), 4.62-4.55 ( m, 0.5H ), 4.55-4.47 ( m, 0.5H ), 4.34-4.27 ( m, 0.5H ), 4.07-3.91 ( m, 7H ), 3.78-3.67 ( m, 0.5H ), 3.67-3.58 ( m, 0.5H ), 3.54-3.38 ( m, 1.5H ), 3.16-2.98 ( m, 1H ), 2.82-2.70 ( m, 0.5H ), 2.62-2.50 ( m, 0.5H ), 2.40-2.19 ( m, 1.5H ), 2.11-1.97 ( m, 1.5H ), 1.97-1.44 ( m, 5H ), 0.86-0.71 ( m, 6H ) . [ LCMS 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 = 2 分 ; 流速 = 5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm ; 溶媒 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA ; 溶媒 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA ; カラム 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6 × 50 mm ( 2 分間グラジエント ) ; 保持時間 = 1.93 分 ]

30

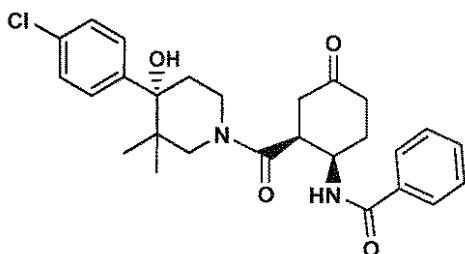
## 【0138】

## 実施例11

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - デミチルピペリジン - 1 - カルボニル ) - 4 - オキソシクロヘキシル ) ベンズアミド

40

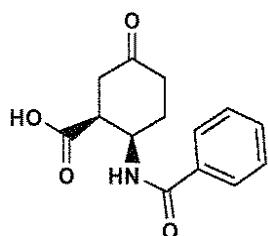
## 【化67】



10

工程1：(1S, 2R)-2-ベンズアミド-5-オキソシクロヘキサンカルボン酸

## 【化68】



20

(7S, 8R)-8-ベンズアミド-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸(750mg、2.456mmol)を、25で攪拌しながら、アセトニトリル中(10mL)に溶解した。次いでHCl(1N、12.28mL、12.28mmol)をそれに加え、反応液を25で約16時間攪拌した。反応液を濃縮して、アセトニトリルを除去した。白色の固体物を沈殿させ、酢酸エチルおよびTHFを加えて、固体物を溶解した。生じた混合物を水ですすいだ(3×)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、(1S, 2R)-2-ベンズアミド-5-オキソシクロヘキサンカルボン酸を白色の固体物として得た(430mg、1.646mmol、収率67.0%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 262.11 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## 【0139】

工程2：実施例11

(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(262mg、1.091mmol)、(1S, 2R)-2-ベンズアミド-5-オキソシクロヘキサンカルボン酸(285mg、1.091mmol)、HOBT(200mg、1.309mmol)、EDC(251mg、1.309mmol)およびトリエチルアミン(0.304mL、2.182mmol)を、25の塩化メチレン中(3mL)で混合し、3時間攪拌した。その後、反応液に塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムですすいで(1×)ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、オフ・ホワイトのガラス状物を得た。オフ・ホワイトのガラスをシリカゲルで精製して(1:1ヘキサン/EtOAc溶液中~100%EtOAc)、実施例11を白色の固体物として得た(430mg、0.89mmol、収率82%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 483.15(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.84 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.59-7.39 (m, 6H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.58-3.34 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 3H), 2.41-2.31 (m, 0.5H), 2.10-2.01 (m, 0.5H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 0.5H), 0.75 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). [LCMS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 = 2分；流速 = 5 mL / 分；波長 = 220 nm；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA]

40

50

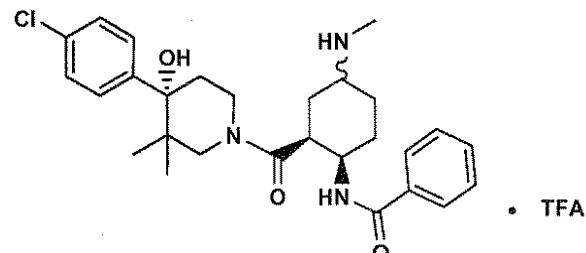
% T F A ; カラム 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6 × 50 mm (2 分間グラジエント) ; 保持時間 = 1.76 分]

**【0140】**

**実施例 12**

N - ((1R, 2S) - 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) - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシリル) ベンズアミド、TFA 塩

**【化 69】**



10

N - ((1R, 2S) - 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) - 4 - オキソシクロヘキシリル) ベンズアミド (30 mg、0.062 mmol) を 25 ℃ で攪拌しながら塩化メチレン (3 mL) 中に溶解し、次いでモノメチルアミン (2.0 M) の THF 溶液 (0.155 mL、0.311 mmol) をそれに加えた。混合物を 3 時間攪拌した。粉末モレキュラ・シーブス 4 A およびモノメチルアミン (2.0 M) の THF 溶液 (0.155 mL、0.311 mmol) をそれに加え、約 16 時間密封バイアル中で攪拌した。次いで三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (19.75 mg、0.093 mmol) を加え、その内容物をさらに 20 時間攪拌した。生成物をプレパラティブ HPLC / MS で精製して、実施例 12 を得た (7.0 mg、0.011 mmol、収率 18 %)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 498.17(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.75-7.65 (m, 2H), 7.52-7.31 (m, 6H), 7.23-7.10 (m, 2H), 4.39-4.34 (m, 0.5H), 4.04-3.88 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 4H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 0.5H), 1.48-1.28 (m, 1H), 0.68-0.64 (m, 6H). [LCMS 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 nm; 溶媒 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; カラム 1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4 分間グラジエント); 保持時間 = 3.59 分]

20

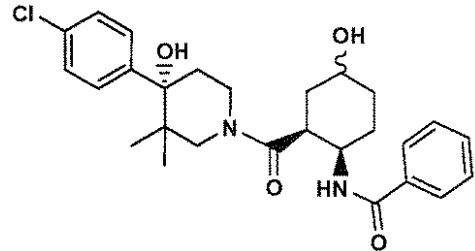
**【0141】**

**実施例 13**

N - ((1R, 2S) - 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) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリル) ベンズアミド

30

**【化 70】**



40

50

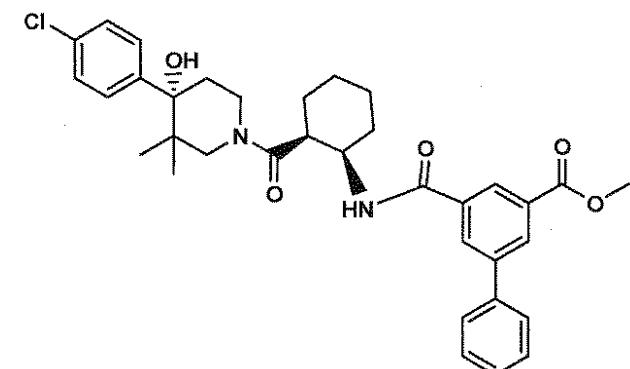
N - ((1R, 2S) - 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 - オキソシクロヘキシリ) ベンズアミド (30 mg、0.062 mmol) を、25で攪拌しながら MeOH 中 (2 mL) に溶解し、次いで NaBH<sub>4</sub> (2.350 mg、0.062 mmol) を加えた。混合物を20時間攪拌した。MeOH 減圧下でを除去し、次いで HCl (1 N) を加えた。水性混合物を塩化メチレンで抽出した (2×)。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、実施例13を白色の固体として得た (28 mg、0.058 mmol、収率93%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 485.33(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 8.10-7.89 (m, 1H), 7.89-7.68 (m, 2H), 7.64-7.39 (m, 5H), 7.39-7.22 (m, 2H), 4.60-4.37 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 0.5H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.83-3.43 (m, 3H), 3.18-2.99 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.62-2.44 (m, 0.5H), 2.42-2.30 (m, 0.5H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.04-1.38 (m, 5.5H), 1.33-1.05 (m, 1H), 0.90-0.65 (m, 6H). [LCMS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 = 2分；流速 = 4 mL / 分；波長 = 220 nm；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4分間グラジエント)；保持時間 = 2.08分]

## 【0142】

## 実施例14

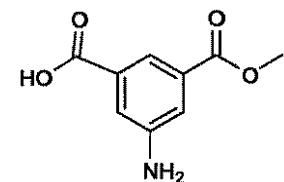
5 - ((1R, 2S) - 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボニル) シクロヘキシリカルバモイル) ピフェニル - 3 - カルボン酸メチル

## 【化71】



## 工程1：3 - アミノ - 5 - (メトキシカルボニル) 安息香酸の沈殿

## 【化72】



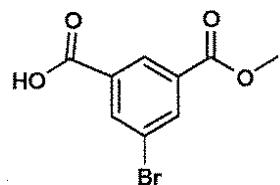
20% Pd(OH)<sub>2</sub> (0.50 g) を慎重にアルゴン下、メタノール (5 mL) で濡らし、次いで 3 - (メトキシカルボニル) - 5 - ニトロ安息香酸 (5.00 g、22.2 mmol) のメタノール溶液 (20 mL) を加えた。次いで混合物をパールシェーカー装置で、5時間50 psi で水素付加した。アルゴン下、反応液を慎重にガラス纖維濾紙で濾過した。濾液を濃縮して、3 - アミノ - 5 - (メトキシカルボニル) 安息香酸のオフ - ホ

ワイト固体物を生成物として得た(4.0 g、20.5 mmol、収率92%)。MS実測値: (M - H)<sup>+</sup> = 194.

## 【0143】

工程2:3-ブロモ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸の沈殿

## 【化73】



10

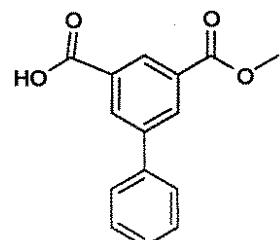
3-アミノ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸(1.0 g、5.12 mmol、1等量)を15%HBr(22.5 mL)中に室温で溶解し、次いで攪拌しながら0まで冷却した。NaNO<sub>2</sub>水溶液(2.5 M、2.3 mL、5.64 mmol、1.1等量)を滴下ロートでゆっくり加え、ジアゾニウム塩を生じさせた。別々のフラスコ内で、CuBrを部分的に15%HBr中(9 mL)に溶解し、攪拌しながら0まで冷却し、続いてジアゾニウム塩溶液を加えた。わずかな発熱を観察した。反応液を室温で30分間攪拌し、次いで慎重に70で1時間加熱した。反応液を、粗生成物としての不溶性物質を濾去することによりワークアップした。固体物を水/EtOAc溶液中に溶解し、層を分離した。水層を再びEtOAcで抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、オフ・ホワイトの固体物を得た。生成物をシリカゲルで精製し(1:1ヘキサン/EtOAc溶液中~100%EtOAc~4:1塩化メチレン/MeOH)、3-ブロモ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸を白色の固体物として得た(0.90 g、3.47 mmol、収率68%)。MS実測値: (M - H)<sup>+</sup> = 257/259.

20

## 【0144】

工程3:5-(メトキシカルボニル)ビフェニル-3-カルボン酸の沈殿

## 【化74】



30

3-ブロモ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸(100 mg、0.386 mmol、1等量)、フェニルボロン酸(47 mg、0.386 mmol、1等量)、およびPd(OAc)<sub>2</sub>(3 mg、0.0012 mmol、0.03等量)をDMF中(2 mL)、室温で攪拌しながら混合し、続いて炭酸セシウム(1.5 M、0.77 mL、1.16 mmol、3等量)を混合した。混合物を40で3時間加熱した。反応液に水を加え、HCl(1 N)でpH 3に調整して、ワークアップした。水層をEtOAc/THFで抽出した(3×)。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、オフ・ホワイトの固体物を得た(140 mg)。生成物をシリカゲルで精製して(3:1~1:1ヘキサン/EtOAc~100%EtOAc)、5-(メトキシカルボニル)ビフェニル-3-カルボン酸を白色の固体物として得た(40 mg、0.156 mmol、収率40%)。MS実測値: (M - H)<sup>+</sup> = 255.

40

## 【0145】

工程4:実施例14

50

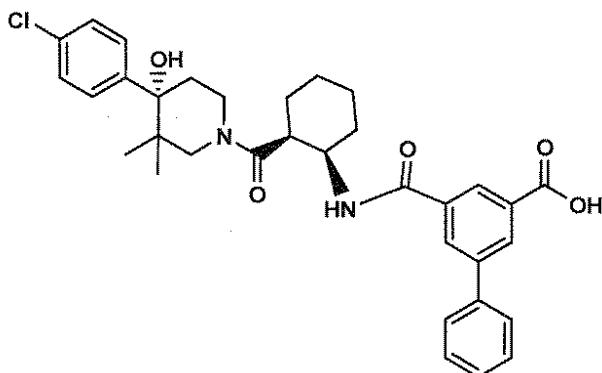
((1S, 2R)-2-アミノシクロヘキシリ) ((S)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)メタノン、HCl (50 mg、0.125 mmol)、5-(メトキシカルボニル)ビフェニル-3-カルボン酸 (31.9 mg、0.125 mmol)、HOBT (22.89 mg、0.149 mmol)、EDC (28.7 mg、0.149 mmol)およびトリエチルアミン (0.035 mL、0.249 mmol)を混合し、塩化メチレン中 (3 mL)、25°Cで20時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムですすいで (1×) ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油状物を得た。無色の油状物をシリカゲルで精製して (3:1~1:1ヘキサン/EtOAc~100%EtOAc)、実施例14を白色のガラス状物として得た (48 mg、0.080 mmol、収率 63.9%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 603.38(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 8.22 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.76 (app. t, 1H, J = 8 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.62-4.53 (m, 0.5H), 4.49-4.40 (m, 0.5H), 4.26-4.16 (m, 0.5H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.97 (s, 0.5 × 3H), 3.95 (s, 0.5 × 3H), 3.70-3.52 (m, 1H), 3.50-3.34 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 0.5H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.33-2.01 (m, 0.5H), 1.98-1.86 (m, 0.5H), 1.86-1.61 (m, 4H), 1.61-1.37 (m, 6H), 1.33-1.15 (m, 2H), 0.79 (s, 0.5 × 3H), 0.77 (s, 0.5 × 3H), 0.74 (s, 0.5 × 3H), 0.66 (s, 0.5 × 3H). [LCMS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 = 2分；流速 = 4 mL / 分；波長 = 220 nm；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4分間グラジエント)；保持時間 = 2.46分]

## 【0146】

## 実施例15

5-((1R, 2S)-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)シクロヘキシリカルバモイル)ビフェニル-3-カルボン酸の沈殿

## 【化75】



30

実施例14をメタノール (3 mL) 中に 25°C で攪拌しながら溶解し、次いで NaOH (1.000 N、0.133 mL、0.133 mmol) を加えた。混合物を 20 時間攪拌した。その後、反応液に水を加え、次いで MeOH を減圧下で除去してワークアップした。塩基性の水性混合物を HCl (1 N) で pH = 3 に酸性化した。生じた沈殿固体物を塩化メチレン中に溶解し、水層および有機層を分離した。水層を塩化メチレンでもう一回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、実施例15を白色の固体物として得た (35 mg、0.059 mmol、収率 90%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 589.29(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 8.14 (t, 2H, J = 8 Hz), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.94-7.64 (m, 4H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.30-7.10 (m, 10H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.75-6.65 (m, 2H), 6.55-6.45 (m, 2H), 6.35-6.25 (m, 2H), 6.15-6.05 (m, 2H), 5.95-5.85 (m, 2H), 5.85-5.75 (m, 2H), 5.75-5.65 (m, 2H), 5.65-5.55 (m, 2H), 5.55-5.45 (m, 2H), 5.45-5.35 (m, 2H), 5.35-5.25 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H), 5.15-5.05 (m, 2H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 2H), 0.35-0.25 (m, 2H), 0.25-0.15 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H), 0.05-0.05 (m, 2H).

40

8.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.60-4.54 (m, 0.5H), 4.50-4.40 (m, 0.5H), 4.27-4.17 (m, 0.5H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1.5H), 3.50-3.34 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 0.5H), 2.58-2.30 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 0.5H), 2.12-2.00 (m, 0.5H), 1.86-1.64 (m, 3.5H), 1.64-1.33 (m, 3.5H), 1.35-1.24 (m, 1H), 0.77 (app. s, 3H), 0.74 (s, 0.5 x 3H), 0.64 (s, 0.5 x 3H). [LCMS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 = 2分；流速 = 4 mL / 分；波長 = 220；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 x 50 mm (4分間グラジエント)；保持時間 = 2.45分]

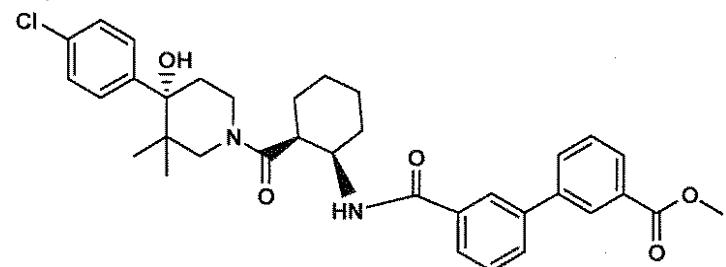
10

## 【0147】

## 実施例16

3'-(1R,2S)-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)シクロヘキシリカルバモイル)ビフェニル-3-カルボン酸メチルの沈殿

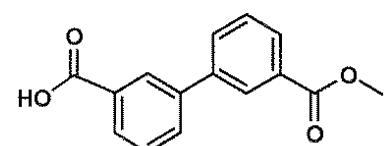
## 【化76】



20

## 工程1：3'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-3-カルボン酸の沈殿

## 【化77】



30

3-ヨード安息香酸(1.0 g、4.03 mmol、1等量)、3-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸(0.73 g、4.03 mmol、1等量)、およびPd(OAc)<sub>2</sub>(27 mg、0.12 mmol、0.03等量)を、室温で攪拌しながらDMF中(10 mL)で混合し、続いて炭酸セシウム(1.5 M、8.06 mL、1.16 mmol、3等量)を添加した。混合物を40℃で4時間加熱した。この期間の終わりで、反応液に水を加え、HCl(1N)でpH3に調整してワークアップした。水性混合物をEtOAc/THFで抽出した(3×)。有機層を水ですすいだ(3×)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、オフ・ホワイトの固体物を得た。固体物をヘキサン中(10 mL)で攪拌し、濾過し、高減圧下で乾燥して、3'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-3-カルボン酸を白色の固体物として得た(860 mg、3.36 mmol、収率83%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 257.23 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0148】

## 工程2：実施例16

((1S,2R)-2-アミノシクロヘキシリ)((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)メタノン、HCl(50 mg、0.125 mmol)、3'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-3-カルボン酸(31.9 mg、0.125 mmol)、HOBT(22.89 mg、0.149 mmol)

50

)、EDC(28.7mg、0.149mmol)およびトリエチルアミン(0.035mL、0.249mmol)を、25の塩化メチレン中(3mL)で混合し、20時間攪拌した。この期間の終わりで、反応液に塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムですすいで(1×)ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油状物を得た。油状物をシリカゲルで精製して(3:1~1:1ヘキサン/EtOAc~100%EtOAc)、実施例16を白色の固体として得た(60mg、0.099mmol、収率80%)。MS(ESI<sup>+</sup>) = 603.33(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz)(NMRは複数の回転異性体を示す) 8.36(s, 0.5H), 8.32(s, 0.5H), 8.15-7.75(m, 5H), 7.67-7.54(m, 2H), 7.47(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.30(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.14(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.09(d, 1H, J = 8.0Hz), 4.62-4.53(m, 0.5H), 4.50-4.41(m, 0.5H), 4.27-4.17(m, 0.5H), 4.14-3.98(m, 1H), 3.94(s, 1.5H), 3.92(s, 1.5H), 3.71-3.53(m, 1H), 3.48-3.33(m, 1.5H), 3.16-2.96(m, 1H), 2.73(m, 0.5H), 2.58-2.44(m, 0.5H), 2.35(m, 0.5H), 2.26-2.16(m, 0.5H), 2.16-2.01(m, 1H), 1.98-1.65(m, 4H), 1.65-1.33(m, 4H), 0.77(app. s, 3H), 0.75(s, 0.5×3H), 0.63(s, 0.5×3H)。[LCMS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 = 2分；流速 = 4 mL/分；波長 = 220 nm；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6×50 mm(4分間グラジエント)；保持時間 = 2.45分]

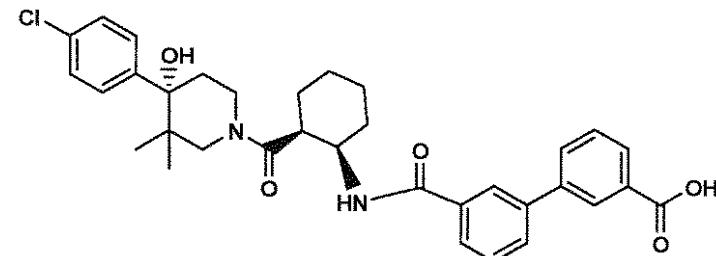
## 【0149】

10

## 実施例17

3'-(1R,2S)-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)シクロヘキシリカルバモイル)ビフェニル-3-カルボン酸の沈殿

## 【化78】



20

実施例16(55mg、0.091mmol)を、25で攪拌しながら、メタノール中(3mL)に溶解し、次いでNaOH(1.000N、0.182mL、0.182mmol)を加えた。混合物を20時間攪拌した。その後、反応液に水を加え、次いでMeOHを減圧下で除去してワークアップした。塩基性の水性混合物をHCl(1N)でpH = 3に酸性化した。沈殿固体を塩化メチレン中に溶解し、水層および有機層を分離した。水層を塩化メチレンでもう一回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し(硫酸ナトリウム)、濃縮して、実施例17を白色の固体として得た(45mg、0.076mmol、収率84%)。MS(ESI<sup>+</sup>) = 589.36(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz)(NMRは複数の回転異性体を示す) 8.38(s, 0.5H), 8.33(s, 0.5H), 8.17-7.74(m, 6H), 7.67-7.54(m, 2H), 7.47(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.0(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.19(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.13(d, 1H, J = 8.0Hz), 4.62-4.54(m, 0.5H), 4.50-4.41(m, 0.5H), 4.27-4.17(m, 0.5H), 4.09-3.97(m, 1H), 3.68-3.54(m, 1H), 3.49-3.33(m, 2H), 3.12-2.98(m, 1H), 2.74(m, 0.5H), 2.56-2.45(m, 0.5H), 2.36(m, 0.5H), 2.26-2.16(m, 0.5H), 2.13-2.01(m, 1H), 2.01-1.87(m, 0.5H), 1.87-1.64(m, 3.5H), 1.64-1.33(m, 3.5H), 0.76(app. s, 3H), 0.74(s, 0.5×3H), 0.62(s, 0.5×3H)。[LCMS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 = 2分；流

30

40

50

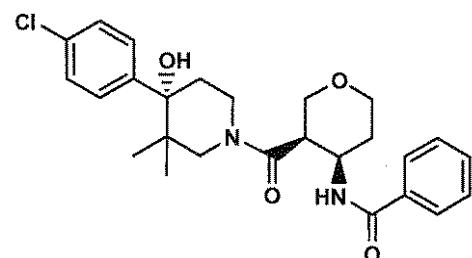
速 = 4 ml / 分 ; 波長 = 220 nm ; 溶媒 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA ; 溶媒 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA ; カラム 1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4 分間グラジエント) ; 保持時間 = 2.34 分]

## 【0150】

## 実施例 18

N - ((3R, 4R) - 3 - ((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) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ベンズアミドおよび N - ((3S, 4S) - 3 - ((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) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ベンズアミドの混合物

## 【化79】

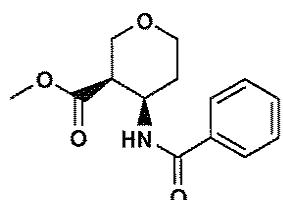


10

20

工程 1 : (3R, 4R) - メチル 4 - ベンズアミドテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - カルボキシレートおよび (3S, 4S) - メチル 4 - ベンズアミドテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - カルボキシレートの混合物の沈殿

## 【化80】



30

(3S, 4S) - および (3R, 4R) - メチル 4 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - カルボキシレート、HBr (国際特許出願番号第 WO 2003 / 024899 号で記載されるのと同様の方法で製造、500 mg、2.083 mmol) 、安息香酸 (254 mg、2.083 mmol) 、HOBT (383 mg、2.499 mmol) 、EDC (479 mg、2.499 mmol) およびトリエチルアミン (0.581 mL、4.17 mmol) の混合物を、25 の塩化メチレン中 (10 mL) で混合し、20 時間攪拌した。この期間の終わりで、反応液に塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムで混合物をすすいで (1×) ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、オフ・ホワイトの固体を得た。オフ・ホワイトの固体をシリカゲルで精製して (3 : 1 ~ 1 : 1 ヘキサン / EtOAc ~ 100% EtOAc) 、(3R, 4R) - メチル 4 - ベンズアミドテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - カルボキシレートおよび (3S, 4S) - メチル 4 - ベンズアミドテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - カルボキシレートの混合物を白色の固体として得た (500 mg、1.899 mmol、収率 91%) 。MS (ESI<sup>+</sup>) = 264.24 (M+H)<sup>+</sup>。

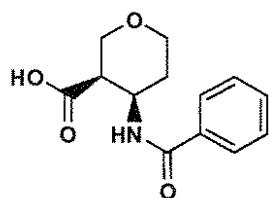
40

## 【0151】

工程 2 : (3S, 4S) - および (3R, 4R) - 4 - ベンズアミドテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - カルボン酸の沈殿

50

## 【化 8 1】



(3R,4R)-メチル 4 - ベンズアミドテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレートおよび(3S,4S)-メチル 4 - ベンズアミドテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレートの混合物(500mg、1.899mmol)を、25でテトラヒドロフラン中(10mL)に溶解し、それにLiOH(0.5N、7.60mL、3.80mmol)を加えた。添加の完了後、反応液を20時間攪拌した。その後、反応液に水を加え、次いで減圧下でTHFを除去してワークアップした。塩基性の水性混合物をHCl(1N)でpH=3に酸性化した。生じた固体を溶解し、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、白色の油状固体を得た。固体をEt<sub>2</sub>O中で攪拌し、濾過し、高減圧下で乾燥して、(3S,4S)-および(3R,4R)-4 - ベンズアミドテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボン酸を白色の固体として得た(350mg、1.404mmol、収率73.9%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 250.23 (M+H)<sup>+</sup>. 10

## 【0152】

## 工程3：実施例18

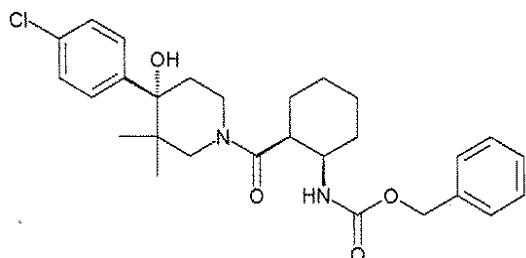
(S)-4-(4-クロロフェニル)-3,3-ジメチルピペリジン-4-オール(25mg、0.104mmol)、(3R,4R)-および(3S,4S)-4 - ベンズアミドテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボン酸の混合物(26.0mg、0.104mmol)、HOBT(19.16mg、0.125mmol)、EDC(23.99mg、0.125mmol)およびトリエチルアミン(0.029mL、0.209mmol)を、25の塩化メチレン中(3mL)で混合し、4日間攪拌した。この期間の終わりで、反応液に塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムですすいで(1×)ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色の油状物を得た。無色の油状物をプレバラティブHPLCで精製して、実施例18を白色の固体として得た(34mg、0.058mmol、収率55.7%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 471.09(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.62-7.43 (m, 4H), 7.38-7.23 (m, 3H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 0.5H), 4.19-4.10 (m, 0.5H), 4.10-3.89 (m, 2.5H), 3.89-3.82 (m, 0.5H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 1.5H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.11 (m, 0.5H), 3.01 (d, 0.5H, J = 8 Hz), 2.76 (m, 0.5H), 2.66-2.54 (m, 0.5H), 2.54-2.41 (m, 0.5H), 2.26-2.14 (m, 0.5H), 2.00-1.85 (m, 0.5H), 1.82-1.72 (m, 0.5H), 1.58-1.43 (m, 1H), 0.79 (s, 0.5 × 3H), 0.77 (s, 0.5 × 3H), 0.75 (s, 0.5 × 3H), 0.65 (s, 0.5 × 3H). [LCMS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 = 2分；流速 = 4 mL / 分；波長 = 220 nm；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4分間グラジエント)；保持時間 = 2.12分]

## 【0153】

## 実施例19

ベンジル(1R,2S)-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)シクロヘキシリカルバメート

## 【化 8 2】



10

((1S,2R)-2-アミノシクロヘキシリ) ((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)メタノン、HCl塩(20mg、0.05mmol)をTHF溶液として、ベンジルカルボノクロリダート(18mg、0.11mmol)を含む容器に加えた。この混合物にTHF(250μL)およびN',N'-ジイソプロピルエチルアミン(50μL)を加えた。添加の完了後、反応液を20時間振盪させ、次いでワークアップをせずにプレパラティブHPLC/MSで精製して、実施例19を得た(27mg、0.05mmol、収率100%)。MS(ESI<sup>+</sup>)=499.13(M+H)<sup>+</sup>.

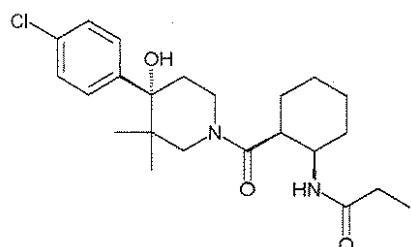
## 【0154】

実施例20

20

N-((1R,2S)-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)シクロヘキシリ)プロピオンアミド

## 【化 8 3】



30

((1S,2R)-2-アミノシクロヘキシリ) ((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)メタノン、HCl塩(16mg、0.04mmol)、プロピオン酸(41mg、0.55mmol)、HOBT(6.8mg、0.05mmol)、EDC(6.8mg、0.05mmol)およびN',N'-ジイソプロピルエチルアミン(0.035mL、0.2mmol)を、25のDMF中(0.6mL)で混合した。反応液を20時間振盪させ、次いでワークアップをせずにプレパラティブHPLC/MSで精製して、実施例20を得た(10.6mg、0.025mmol、収率63%)。MS(ESI<sup>+</sup>)=421.08(M+H)<sup>+</sup>.

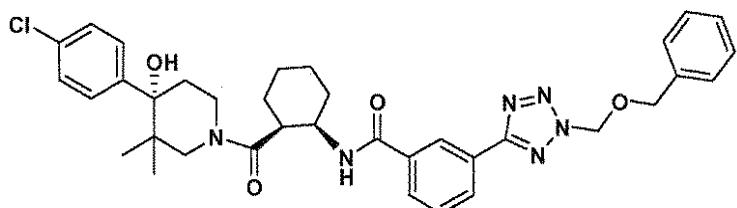
40

## 【0155】

実施例21

3-(2-(ベンジルオキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-((1R,2S)-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)シクロヘキシリ)ベンズアミド

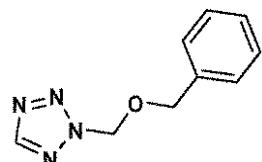
## 【化 8 4】



工程 1 : 2 - (ベンジルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール

10

## 【化 8 5】



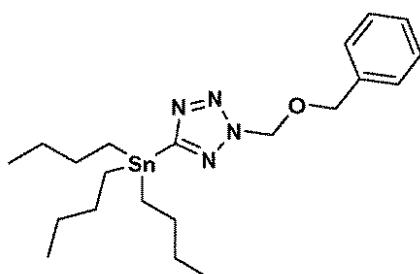
1 - H - テトラゾール (2.0 g、28.5 mmol) および炭酸カリウム (5.9 g、42.7 mmol) の DMF 懸濁液 (30 mL) をベンジルクロロメチルエーテル (5.36 g、34.2 mmol) で処理し、反応混合物を4時間攪拌した。その後、反応混合物を LC / MS で分析し、それは反応が未完了であることを示した。結果的に、反応液をベンジルクロロメチルエーテル (0.5 g、3.19 mmol) で処理し、さらに約16時間攪拌した。この期間の終わりで、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、水 (50 mL) で5回洗浄し、食塩水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮した。生じた残渣を精製して (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)、2 - (ベンジルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール (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。

20

## 【0156】

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

## 【化 8 6】



30

40

火炎乾燥した (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 まで冷却した。いったん所定の温度になったら、混合物は n - ブチルリチウム (1.6 M のヘキサン溶液中、7.3 mL、11.62 mmol) を滴下して添加処理し、それにより溶液の色が暗赤色に変化した。添加の完了後、混合物を 10 分間攪拌し、次いでカニューレ

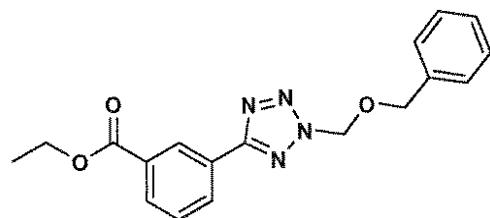
50

でトリプチルチクロライド（2.9 mL、10.57 mmol）のジエチルエーテル溶液（20 mL）（予め-78に冷却）に移した。移すのを完了した後、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。混合物を室温まで戻し、水層および有機層を分離した。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%～5%～10%酢酸エチル/ヘキサン）、2-(ベンジルオキシメチル)-5-(トリプチルスタンニル)-2H-テトラゾールを無色の油状物として得た（3.0 g、収率60%）。

## 【0157】

工程3：3-(2-(ベンジルオキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾアート 10

## 【化87】



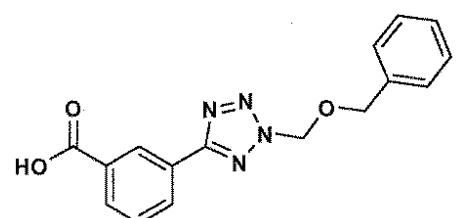
20

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-(トリプチルスタンニル)-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。添加の完了後、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、反応液を還流温度で3時間加熱した。室温まで冷却し、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製して（3.5×12 cmシリカゲルカラム、溶離液；5%～10%～15%酢酸エチル/ヘキサン）、3-(2-(ベンジルオキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゾアートを無色の油状物として得て、それはトリプチルチル不純物を5%含んだ。MS (ESI<sup>+</sup>) = 339.22, (M+H)<sup>+</sup>。油状物を次の工程でそのまま用いた。

## 【0158】

工程4：3-(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 30

## 【化88】



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、反応液を約16時間攪拌した。その後、LC/MSで分析して、反応が未完了であることを示した。その混合物をさらに水酸化リチウム水溶液（0.5 M、5.8 mL、2.9 mmol）で処理し、反応液をさらに6時間攪拌した。その後、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

50

わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、3-(2-(ベンジルオキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸を無色の粉末として得て、それを次の工程でそのまま用いた。

### 【0159】

#### 工程5：実施例21

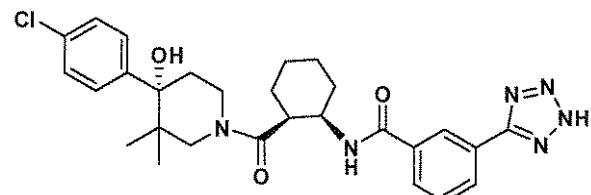
((1S, 2R)-2-アミノシクロヘキシル)((S)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)メタノン、HC1(63mg、0.157mmol)、3-(2-(ベンジルオキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸(53.6mg、0.173mmol)、HOBT(52.9mg、0.345mmol)、およびEDC(66.2mg、0.345mmol)の混合物の塩化メチレン溶液(2mL)を30分間攪拌し、次いでトリエチルアミン(0.109mL、0.785mmol)処理した。反応液を1時間室温で攪拌した。次いで、反応混合物を12gシリカゲルカラムで精製し(30mL/分で、0-40%酢酸エチル/ヘキサン/グラジエントを10分間、続いて40%酢酸エチル/ヘキサン/グラジエントを10分間して溶離)、実施例21を無色の粉末として得た(76mg、0.116mmol、収率73.7%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 657.0(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz,) (NMRは複数の回転異性体を示す) 8.52 (s, 0.5 H), 8.51 (s, 0.5 H), 8.33 (d, 0.5 H, J=7.8 Hz), 8.29 (d, 0.5 H, J=7.8 Hz), 7.91 (t, 1 H, J=8.7 Hz), 7.66 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H, J=8.7 Hz), 7.37 - 7.22 (m, 7 H), 7.15 (d, 1 H, J=8.7 Hz), 6.07 (s, 2 H), 4.75 (s, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.64 - 4.55 (m, 1 H), 4.48 - 4.40 (m, 0.25 H), 4.22 (ddd, J=9.9, 4.8, 4.6 Hz, 0.25 H), 4.08 - 3.97 (m, 0.75 H), 3.69 - 3.56 (m, 1 H), 3.51 - 3.35 (m, 1.5 H), 3.19 - 3.00 (m, 1 H), 2.74 (td, J=13.4, 4.4 Hz, 0.5 H), 2.61 - 2.43 (m, 1 H), 2.29 - 2.17 (m, 0.5 H), 2.12 - 2.02 (m, 0.5 H), 1.99 - 1.90 (m, 0.5 H), 1.87 - 1.65 (m, 3.5 H), 1.63 - 1.41 (m, 3.5 H), 0.78 (s, 1.5H), 0.76 (s, 1.5H), 0.74 (s, 1.5H), 0.68 (s, 1.5H).

### 【0160】

#### 実施例22

N-((1R, 2S)-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)シクロヘキシル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド

### 【化89】



実施例21(65mg、0.099mmol)のメタノール溶液(5mL)をHC1(6N、1mL、6.00mmol)で処理し、混合物を約16時間50で加熱した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をイソプロパノール(5mL)に取り込み、次いで濃縮して、残った水およびHC1を除去した。生じた残渣を12gシリカゲルカラムで精製して(30mL/分で、0-10%メタノール/酢酸エチル/グラジエントを25分間して溶離)、実施例22を無色のガラス状物として得た(33mg、0.061mmol、収率62.1%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 537.3 (M)+. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 8.43 (s, 0.5 H), 8.38 (s, 0.5 H), 8.21 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.94 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=7.7 Hz, 0.5 H), 7.67 (t, J=7.7 Hz, 0.5 H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.8 Hz,

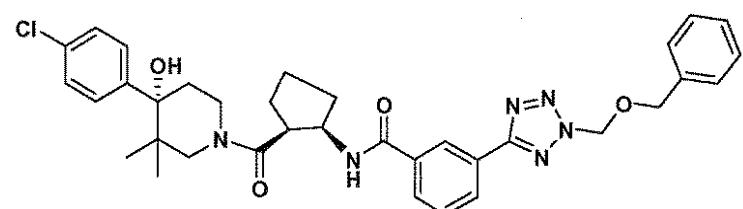
1 H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=11.0 Hz, 0.5 H), 4.48 (br. s, 0.5 H,) , 4.29 - 4.19 (m, 0.5 H), 4.06 - 3.97 (m, 1 H), 3.70 - 3.56 (m, 1 H), 3.46 - 3.36 (m, 1.5 H), 3.10 (t, J=12.8 Hz, 0.5 H), 3.03 (d, J=12.9 Hz 0.5 H), 2.80 - 2.70 (m, 0.5 H), 2.58 - 2.42 (m, 1 H), 2.23 - 2.13 (m, 0.5 H), 2.12 - 2.03 (m, 0.5 H ), 1.99 - 1.90 (m, 0.5 H), 1.84 - 1.41 (m, 7 H), 1.34-1.21 (m, 0.5 H), .91-0.86 (m, 0.5 H), 0.78 (s, 1.5H), 0.76 (s, 1.5H), 0.74 (s, 1.5H), 0.69 (s, 1.5 H). [LCMS方法：注入量 = 10 μL；Bの開始% = 0；Bの最終% = 100；グラジェント時間 = 4分；流速 = 4 mL / 分；波長 = 220 nm；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4分間グラジェント)；保持時間 = 3.65分】

## 【0161】

## 実施例23

3 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - ((1R, 2S) - 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) シクロペンチル) ベンズアミド

## 【化90】



10

20

実施例23を、実施例21で記載したのと同様の条件で、((1S, 2R) - 2 - アミノシクロペンチル) ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) メタノン、HC1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) 安息香酸から製造した。MS (ESI<sup>+</sup>) = 643.2 (M) +. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 8.49 (s, 0.3 H), 8.46 (s, 0.7 H), 8.28 (d, J=7.7 Hz, 0.3 H), 8.23 (d, J=7.7 Hz, 0.7 H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 0.3 H), 7.82 (d, J=7.7 Hz, 0.7 H), 7.64 (t, J=7.7 Hz, 0.3 H), 7.58 (t, J=7.8 Hz, 0.7 H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1.4 H), 7.30 - 7.16 (m, 7 H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 0.6 H), 6.01 (s, 2 H), 4.73 (q, J=7.4 Hz, 0.7 H), 4.68 (s, 1.4 H), 4.66 (s, 0.6 H), 4.62 - 4.55 (m, 0.3 H), 4.54 - 4.50 (q, J=7.4 Hz, 0.3 H), 4.08 - 3.96 (m, 1.4 H), 3.61 - 3.44 (m, 2.3 H), 3.11 - 3.02 (m, 0.3 H), 2.91 (d, J=12.9 Hz, 0.7 H), 2.64 (td, J=13.5, 4.5 Hz, 0.7 H), 2.45 (td, J=13.5, 4.5 Hz, 0.3 H), 2.23 - 1.74 (m, 5 H), 1.69 - 1.56 (m, 1 H), 1.50 - 1.36 (m, 1 H), 0.73 (s, 1H), 0.67 - 0.63 (m, 5 H). [LCMS方法：注入量 = 10 μL；Bの開始% = 0；Bの最終% = 100；グラジェント時間 = 4分；流速 = 4 mL / 分；波長 = 220 nm；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4分間グラジェント)；保持時間 = 4.15分】

30

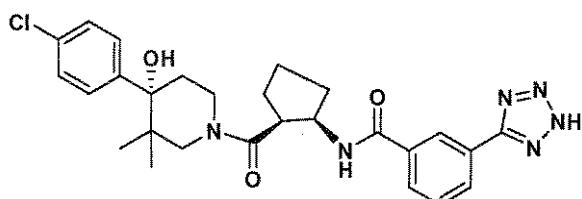
40

## 【0162】

## 実施例24

N - ((1R, 2S) - 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) シクロペンチル) - 3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

## 【化91】

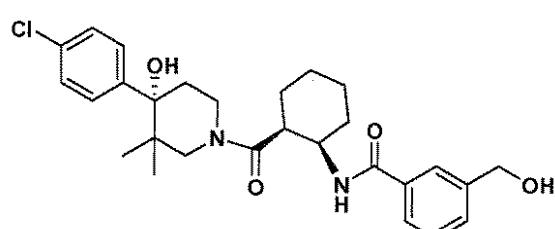


実施例24を、実施例22で記載したのと同様の条件で、3-(2-(ベンジルオキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボニル)シクロペンチル)ベンズアミドから製造した。MS (ESI<sup>+</sup>) = 523 (M)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (C D<sub>3</sub>OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) (NMRは0.5等量 (mol) のベンジルアルコール混入を示した - 混入に関する化学シフトは報告されていない) 8.46 (s, 0.3 H), 8.39 (s, 0.7 H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 0.3 H), 8.20 (d, J=8.0 Hz, 0.7 H), 7.97 (d, J=8.3 Hz, 0.3 H), 7.91 (d, J=8.3 Hz, 0.7 H), 7.73 (t, J=7.8 Hz, 0.3 H), 7.67 (t, J=7.7 Hz, 0.7 H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1.4 H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 0.6 H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 1.4 H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 0.6 H), 4.79 (q, J=7.4 Hz, 0.7 H), 4.62 - 4.54 (m, 0.6 H), 4.15 - 4.06 (m, 0.7 H), 4.02 (d, J=12.7 Hz, 0.7 H), 3.66 - 3.51 (m, 2.3 H), 3.18 - 3.06 (m, 0.3 H), 2.94 (d, J=12.4 Hz, 0.7 H), 2.71 (td, J=13.5, 4.7 Hz, 0.7 H), 2.49 (td, J=13.3, 4.4 Hz, 0.3 H), 2.29 - 1.80 (m, 5 H), 1.76 - 1.63 (m, 1 H), 1.53 (d, J=14.0 Hz, 0.7 H), 1.50 - 1.44 (m, 0.3 H), 0.80 (s, 0.8 H), 0.77 - 0.68 (m, 5.2 H). [LCMS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 = 2分; 流速 = 5 mL / 分; 波長 = 220 nm; 溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 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 = 1.90分]

## 【0163】

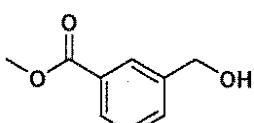
実施例25  
N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド

## 【化92】



工程1：3-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチル

## 【化93】



10

20

30

40

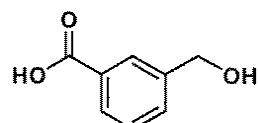
50

3 - (メトキシカルボニル) 安息香酸 (1.05 g、5.83 mmol) の THF 溶液 (25 mL) を 0 ℃ まで冷却し、次いで 2.0 M のボラン - メチルスルフィド複合体の THF 溶液 (14.57 mL、29.1 mmol) を、温度が 5 ℃ を超えないような速度で滴下により添加処理した。混合物を 0 ℃ で 15 分間攪拌し、次いで室温まで加温し、4 時間攪拌した。その後、反応液を 0 ℃ まで冷却し、次いで氷の小片を添加してクエンチし、激しいガス発生を起こした。ガス発生が終わったら、混合物を食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3×)。有機相を合わせて、希漂白剤で洗浄して (3×) 残ったメチルスルフィドを除去し、飽和炭酸ナトリウムで洗浄して (3×) 未反応の酸を除去し、水で洗浄し (1×)、食塩水で洗浄し (1×)、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮して、3 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸メチルを無色の油状物として得た (845 mg、5.09 mmol、収率 87%)。 10

## 【0164】

工程 2 : 3 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸

## 【化94】



20

3 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸メチル (845 mg、5.09 mmol) のメタノール溶液 (15 mL) を NaOH 水 (1 M、15.300 mL、15.30 mmol) で処理し、反応液を約 16 時間室温で攪拌した。この期間の終わりで、メタノールを減圧下で除去し、残った水溶液をジエチルエーテル (10 mL) で洗浄した (3×)。水相を濃 HCl で pH 1 に酸性化し、次いで酢酸エチル (20 mL) で抽出した (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、3 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸を無色の粉末として得た (680 mg、4.47 mmol、収率 88%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 153.10, (M+H)<sup>+</sup>. 30

## 【0165】

工程 3 : 実施例 25

実施例 25 を、実施例 21 の工程 5 で記載したのと同様の条件で、((1S, 2R)-2-アミノシクロヘキシリ) ((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) メタノン、HCl および 3 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸から製造した。MS (ESI<sup>+</sup>) = 499.3 (M)+. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) (NMR は複数の回転異性体を示す) 7.76 (s, 0.5 H), 7.74 (s, 0.5 H), 7.66 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.57 - 7.50 (m, 1 H), 7.49 - 7.40 (m, 2 H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.55 (m, 0.5 H), 4.42 - 4.35 (m, 0.5 H), 4.18 (ddd, J=9.4, 4.5, 4.3 Hz, 0.5 H), 4.04 - 3.96 (m, 1 H), 3.68 - 3.54 (m, 1 H), 3.45 - 3.35 (m, 1.5 H), 3.08 (td, J=12.9, 3.0 Hz, 0.5 H), 3.01 (d, J=12.7 Hz, 0.5 H), 2.73 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 0.5 H), 2.54 - 2.38 (m, 1 H), 2.25 - 2.14 (m, 0.5 H), 2.09 - 2.01 (m, 0.5 H), 1.96 - 1.87 (m, 0.5 H), 1.82 - 1.41 (m, 7 H), 0.78 (s, 1.5 H), 0.76 (s, 1.5 H), 0.74 (s, 1.5 H), 0.66 (s, 1.5 H). [LCMS 方法：注入量 = 10 μL；B の開始 % = 0；B の最終 % = 100；グラジェント時間 = 4 分；流速 = 4 mL / 分；波長 = 220 nm；溶媒 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム 1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4 分間グラジェント)；保持時間 = 3.70 分]

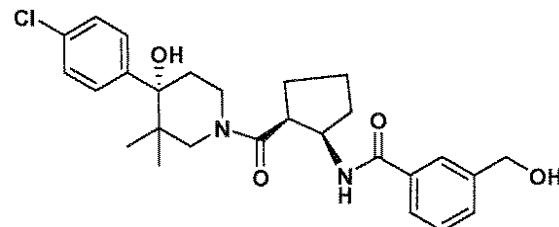
## 【0166】

実施例 26

50

N - ((1R, 2S) - 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) シクロペンチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ベンズアミド

## 【化95】



10

実施例26を、実施例21の工程5で記載したのと同様の条件で、((1S, 2R) - 2 - アミノシクロペンチル) ((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) メタノン、HCl および 3 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸から製造した。MS (ESI<sup>+</sup>) = 485.3 (M)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.80 (s, 0.3 H), 7.73 (s, 0.7 H), 7.69 (d, J=7.5 Hz, 0.3 H), 7.63 (d, J=7.5 Hz, 0.7 H), 7.59 - 7.50 (m, 1 H), 7.49 - 7.40 (m, 2.3 H), 7.36 - 7.27 (m, 2 H), 7.24 (d, J=8.6 Hz, 0.7 H), 4.80 - 4.71 (m, 0.7 H), 4.69 (s, 0.6 H), 4.66 (s, 1.4 H), 4.63 - 4.50 (m, 0.7 H), 4.14 - 3.97 (m, 1.4 H), 3.66 - 3.49 (m, 2.2 H), 3.13 (td, J=12.9, 3.0 Hz, 0.3 H), 2.93 (d, J=12.5 Hz, 0.7 H), 2.70 (td, J=13.5, 4.6 Hz, 0.7 H), 2.46 (td, J=13.6, 4.7 Hz, 0.3 H), 2.27 - 1.78 (m, 5 H), 1.77 - 1.59 (m, 1 H), 1.56 - 1.44 (m, 1 H), 0.80 (s, 1 H), 0.74 (m, 4 H), 0.68 (s, 1 H). [LCMS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 nm；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4分間グラジエント)；保持時間 = 3.59分]

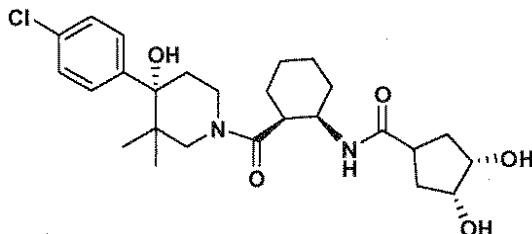
## 【0167】

30

実施例27

N - ((1R, 2S) - 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) シクロヘキシル) - シス - 3, 4 - ジヒドロキシシクロペンタンカルボキサミド

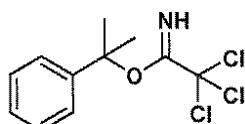
## 【化96】



40

工程1：2 - フェニルプロパン - 2 - イル 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミダート

## 【化97】



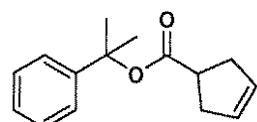
50

鉱油中の 60% 水素化ナトリウム (0.42 g、10.50 mmol) のジエチルエーテル懸濁液 (10 mL) を、2-フェニルプロパン-2-オール溶液 (12.02 mL、8.6 mmol) の滴下により、ジエチルエーテル溶液中 (30 mL) で、添加処理した。添加の完了後、混合物を 30 分間攪拌し、ほぼ清澄な溶液が観察された。その後、混合物を 0 まで冷却し、次いでトリクロロアセトニトリル (8.18 mL、82 mmol) を滴下により添加処理し、混合物が暗褐色に変化した。反応液を 1 時間かけて室温まで加温し、次いで減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をヘキサン (10 mL) に溶解し、メタノール (0.424 mL、10.48 mmol) で処理し、生じた混合物を 5 分間激しく攪拌した。生じた黒い懸濁液をガラス纖維濾紙で濾過し、固体物を回収し、ヘキサンですすいだ (3×)。濾液を合わせて、減圧下で濃縮し、2-フェニルプロパン-2-イル 2,2,2-トリクロロアセトイミダートを琥珀色の油状物として得た (23.8 g、85 mmol、收率 99%)。それを次の工程でそのまま用いた。

## 【0168】

工程 2 : 2-フェニルプロパン-2-イル シクロペント-3-エンカルボキシレート

## 【化98】



10

20

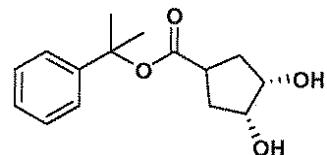
2-フェニルプロパン-2-イル 2,2,2-トリクロロアセトイミダート (23.8 5 g、85 mmol) のシクロヘキサン溶液 (85 mL) を、シクロペント-3-エンカルボン酸 (4.77 g、42.5 mmol) の塩化メチレン溶液 (43 mL) で処理し、混合物を約 16 時間室温で攪拌し、無色の固体物が沈殿した。沈殿物を濾過により回収し、ヘキサンですすいだ。濾液を合わせて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を 330 g シリカゲルカラムで精製して (100 mL / 分で、0-5% 酢酸エチル / ヘキサングラジエントを 2 カラム量、次いで 5% 酢酸エチル / ヘキサングラジエントを 10 カラム量かけて溶離)、2-フェニルプロパン-2-イルシクロペント-3-エンカルボキシレートを黄色の油状物として得た (8.8 4 g、38.4 mmol、收率 90%)。

30

## 【0169】

工程 3 : 2-フェニルプロパン-2-イル シス-3,4-ジヒドロキシシクロペンタカルボキシレート

## 【化99】



40

AD-Mix beta (1.3 g) およびメタンスルホンアミド (83 mg、0.86 8 mmol) の、1:1 の t-ブタノール / 水の懸濁液 (8 mL) を 0 まで冷却し、2-フェニルプロパン-2-イルシクロペント-3-エンカルボキシレート (200 mg、0.868 mmol) で処理した。混合物を 0 で 4 時間攪拌し、次いで室温まで加温し、13 日間攪拌した。生じた黄色い懸濁液を亜硫酸ナトリウム (3 g) で処理し、混合物を 30 分間攪拌し、色が消失した。30 分後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し

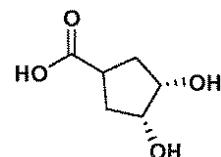
50

た(3×)。有機相を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。生じた残渣を40gシリカゲルカラムで精製して(40mL/分で、0-50%酢酸エチル/ヘキサンジエントを15分間かけて溶離)、2-フェニルプロパン-2-イルシス-3,4-ジヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを無色の油状物として得た(165mg、0.624mmol、収率71.9%)。

## 【0170】

工程4：シス-3,4-ジヒドロキシシクロペンタンカルボン酸

## 【化100】



10

2-フェニルプロパン-2-イル3,4-ジヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート(165mg、0.624mmol)のHCl懸濁液(6M、1mL、6.00mmol)を、数滴のTHFで処理して、エステルの溶解性を増加させた。混合物を約16時間室温で攪拌し、次いで水(5mL)で希釈し、エーテル(5mL)で洗浄した(3×)。水相を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をイソプロパノール中に取り込み、次いで濃縮して(3×)、残留水を除去し、シス-3,4-ジヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を粘性の琥珀色固体として得た(89mg、0.609mmol、収率98%)。それを次の工程でそのまま用いた。

20

## 【0171】

工程5：実施例27

実施例27を、実施例21の工程5で記載したのと同様の条件で、((1S,2R)-2-アミノシクロヘキシル)((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)メタノン、HClおよび3,4-シス-ジヒドロキシシクロペンタンカルボン酸から製造した。MS (ESI<sup>+</sup>) = 493.3 (M)+. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.53 - 7.42 (m, 2 H), 7.35 - 7.27 (m, 2 H), 4.58 - 4.49 (m, 0.4 H), 4.36 - 4.25 (m, 0.6 H), 4.11 - 4.05 (m, 2 H), 4.01 - 3.90 (m, 1.6 H), 3.63 (td, J=13.0, 2.6 Hz, 0.6 H), 3.56 (d, J=13.2 Hz, 0.4 H), 3.26 (q, J=4.6 Hz, 0.4 H), 3.19 ddd, J=8.9, 4.4, 4.3 Hz, 0.6 H), 3.12 - 2.94 (m, 2 H), 2.71 (td, J=13.5, 4.7 Hz, 0.6 H), 2.56 (td, J=13.5, 4.8 Hz, 0.4 H), 2.37 - 2.20 (m, 0.4 H), 1.99 - 1.26 (m, 13 H), 0.69 - 0.83 (m, 6 H).

30

[LCMS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 nm；溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50 mm (4分間グラジエント)；保持時間 = 3.48分]

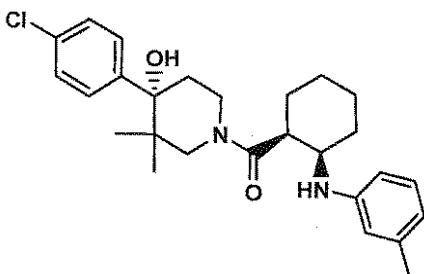
40

## 【0172】

実施例28

((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)((1S,2R)-2-(m-トリルアミノ)シクロヘキシル)メタノン

## 【化101】



10

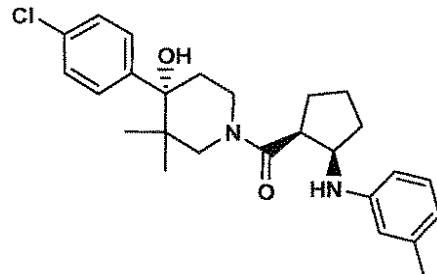
((1S, 2R)-2-アミノシクロヘキシリ) ((S)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)メタノン塩酸塩 (3.8 mg、0.095 mmol)、m-トリルボロン酸 (25.7 mg、0.189 mmol)、ジアセトキシ銅 (17.2 mg、0.095 mmol)、ヒューニッヒ塩基 (24.7 mg、0.189 mmol) およびジクロロメタン (2 mL) を室温で3日間攪拌した。この期間の終わりで、反応液にシリカゲルプラグを通じて、濾液を蒸発させて、残渣を得た。残渣をプレパラティブHPLCで精製して、実施例28を白色の固体物として得た (8.2 mg、収率19%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 455.29(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.30-7.51 (m, 5 H), 7.21-7.28 (m, 3 H), 4.68 (d, 0.5 H, J=16 Hz), 4.14 (d, 0.5 H, J = 16 Hz), 3.55-3.80 (m, 2 H), 3.04-3.38 (m, 2 H), 2.57-2.75 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.06-2.30 (m, 2 H), 1.76-1.92 (2 m, 2 H), 1.32-1.76 (m, 6 H), 0.68, 0.76, 0.85, 0.86 (4 s, 6 H). [HPLC方法：カラム = Chromolith Speedrod 4.6 × 50 mm; 注入量 = 1.0 μL; 開始% B = 0; 最終% B = 100; グラジエント時間 = 4分; 流速 = 4 mL / 分; 波長 = 254 nm; 溶媒A = 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; 溶媒B = 90% MeOH / 10% H<sub>2</sub>O / 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; 保持時間 = 3.51分]

## 【0173】

## 実施例29

((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) ((1S, 2R)-2-(m-トリルアミノ)シクロペンチル)メタノン

## 【化102】



30

((1S, 2R)-2-アミノシクロペンチル) ((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)メタノン塩酸塩 (3.5 mg、0.090 mmol)、m-トリルボロン酸 (24.7 mg、0.181 mmol)、ジアセトキシ銅 (16.4 mg、0.091 mmol)、ヒューニッヒ塩基 (23.36 mg、0.181 mmol) およびジクロロメタン (2 mL) を、室温で3日間攪拌した。この期間の終わりで、反応液にシリカゲルプラグを通じて、濾液を蒸発させて、残渣を得た。残渣をプレパラティブHPLCで精製して、実施例29を白色の固体物として得た (14.9 mg、収率21%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 441.18(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) (N

40

50

MR は複数の回転異性体を示す) 7.20-7.25 (m, 3 H), 7.30-7.40 (m, 5 H), 4.65 (d, 0.5 H, J = 16 Hz), 4.05-4.22 (m, 1 H), 3.41-3.85 (m, 3 H), 3.17-3.23 (m, 2 H), 2.56 - 2.73 (m, 1 H) 2.39, 2.40 (2 s, 回転異性体, 3 H), 2.14-2.34 (m, 1 H), 1.98-2.14 (m, 1 H), 1.81-1.97 (m, 2 H), 1.62-1.79 (m, 1 H), 1.48-1.57 (m, 1 H), 0.82, 0.86 (2s, 3 H), 0.69, 0.78 (2 s, 3 H). [HPLC方法: カラム = Chromalith Speedrod 4.6 × 50 mm; 注入量 = 10 μL; 開始% B = 0; 最終% B = 100; グラジエント時間 = 4分; 流速 = 4 mL/分; 波長 = 254 nm; 溶媒 A = 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; 溶媒 B = 90% MeOH / 10% H<sub>2</sub>O / 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; 保持時間 = 3.73分]

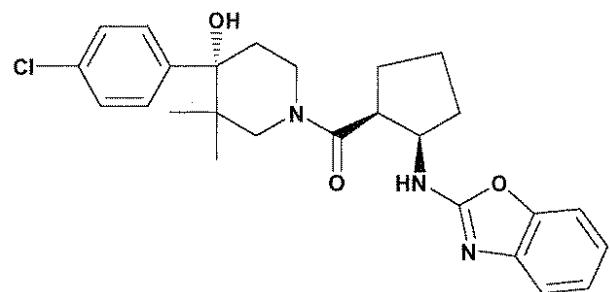
## 【0174】

10

## 実施例 30

((1S, 2R)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)シクロペンチル)((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)メタノン

## 【化103】



20

((1S, 2R)-2-アミノシクロペンチル)((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)メタノン塩酸塩(3.8 mg、0.098 mmol)、2-クロロベンゾオキサゾール(22.6 mg、0.147 mmol)、ヒューニッヒ塩基(31.7 mg、0.245 mmol)、および1-ブタノール(0.5 mL)を、密封管内、1時間150°でマイクロ波加熱した。次いで反応液をプレパラティブHPLCで、続いてシリカゲルクロマトグラフィー(1:1=ヘプタン:酢酸エチル)で精製して、実施例30固形生成物として得た(14.2 mg、収率35%)。MS (ESI<sup>+</sup>) = 468.26(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)(NMRは複数の回転異性体を示す) 7.21-7.38 (m, 6 H), 7.13 (t, 1H, J=8 Hz), 7.00 (t, 1 H, J=8 Hz), 6.62 (d, 0.5 H, J=8 Hz), 6.35 (d, 0.5 H, J=8 Hz), 4.70 (dm, 0.66 H, J=8 Hz), 4.35-4.52 (2 m, 1 H), 4.19 (dd, 0.33 H, J=12 Hz), 3.90 (dm, 0.33 H, J=12 Hz), 3.31-3.58 (m, 3 H), 3.08 (dt, 0.66 H, 12 Hz), 2.95 (d, 0.33 H, J=12 Hz, 2.50-2.69 (2 dt, 1 H, J = 16 Hz), 1.85-2.20 (m, 3 H), 1.63-1.77 (m, 1 H), 1.46-1.59 (3 s, 6H). [HPLC方法: カラム = Chromalith Speedrod 4.6 × 50 mm; 注入量 = 10 μL; 開始% B = 0; 最終% B = 100; グラジエント時間 = 4分; 流速 = 4 mL/分; 波長 = 254 nm; 溶媒 A = 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; 溶媒 B = 90% MeOH / 10% H<sub>2</sub>O / 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; 保持時間 = 3.11分]

## 【0175】

30

## 実施例 31~95

40

表1に記載されるように、実施例31~95を、実施例1~30の製造で記載したのと同様の方法で製造した。データ中の「MS」欄は、MS実験中の(M+H)<sup>+</sup>イオンについて測定された値を示す。

【表1】

表1

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|----------------------------|
| 31  |    | 548                        |
| 32  |    | 527                        |
| 33  |    | 527                        |
| 34  |    | 513                        |
| 35  |    | 484                        |
| 36  |    | 519                        |
| 37  |    | 498                        |
| 38  |    | 450                        |

【表2】

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|----------------------------|
| 39  |    | 436                        |
| 40  |    | 465                        |
| 41  |    | 423                        |
| 42  |    | 512                        |
| 43  |    | 526                        |
| 44  |    | 503                        |
| 45  |    | 503                        |
| 46  |    | 464                        |

【表3】

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|----------------------------|
| 47  |    | 470                        |
| 48  |    | 407                        |
| 49  |    | 435                        |
| 50  |    | 483                        |
| 51  |    | 511                        |
| 52  |    | 449                        |
| 53  |    | 450                        |
| 54  |    | 514                        |

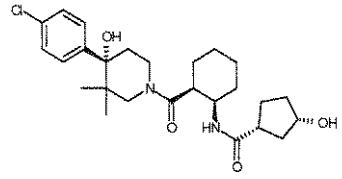
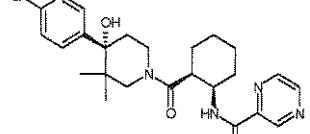
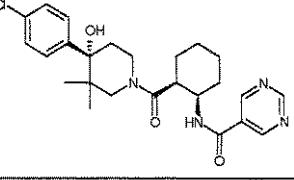
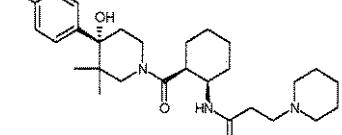
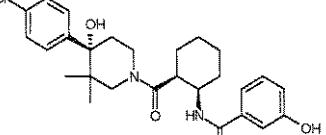
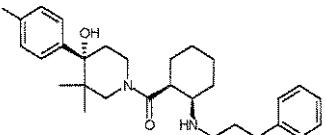
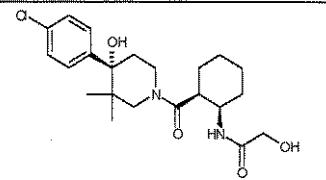
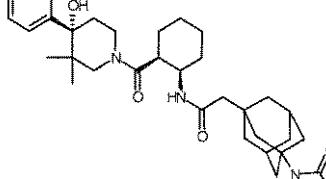
10

20

30

40

【表4】

| 実施例 | 構造  | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|---|----------------------------|
| 55  |    | 477                        |
| 56  |    | 471                        |
| 57  |    | 471                        |
| 58  |   | 504                        |
| 59  |  | 485                        |
| 60  |  | 497                        |
| 61  |  | 423                        |
| 62  |  | 598                        |

【表5】

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|----------------------------|
| 63  |    | 505                        |
| 64  |    | 505                        |
| 65  |    | 500                        |
| 66  |    | 520                        |
| 67  |    | 499                        |
| 68  |    | 499                        |
| 69  |    | 484                        |
| 70  |    | 477                        |

【表 6】

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|----------------------------|
| 71  |    | 477                        |
| 72  |    | 545                        |
| 73  |    | 531                        |
| 74  |    | 513                        |
| 75  |    | 513                        |
| 76  |    | 466                        |
| 77  |    | 466                        |
| 78  |    | 451                        |

【表7】

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |    |
|-----|----|----------------------------|----|
| 79  |    | 513                        |    |
| 80  |    | 534                        | 10 |
| 81  |    | 463                        |    |
| 82  |    | 463                        | 20 |
| 83  |    | 463                        |    |
| 84  |    | 463                        | 30 |
| 85  |    | 499                        |    |
| 86  |    | 447                        | 40 |

【表 8】

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |    |
|-----|----|----------------------------|----|
| 87  |    | 462                        |    |
| 88  |    | 456                        | 10 |
| 89  |    | 498                        |    |
| 90  |    | 459                        | 20 |
| 91  |    | 483                        |    |
| 92  |    | 436                        | 30 |
| 93  |    | 512                        |    |
| 94  |    | 471                        | 40 |

【表 9】

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|----------------------------|
| 95  |    | 466                        |

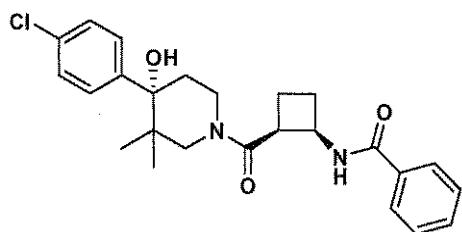
10

## 【0176】

## 実施例 96

N - ((シス) - 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) シクロプロチル) ベンズアミド、異性体 2

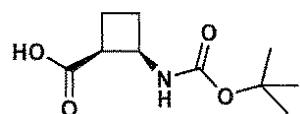
## 【化104】



20

工程 1 : ( ± ) - (シス) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロブタンカルボン酸

## 【化105】



30

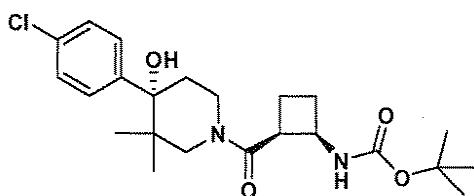
( ± ) - (シス) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロブタンカルボン酸 (100 mg、0.401 mmol)、BOC無水物 (0.102 mL、0.441 mmol)、および10%パラジウム炭素 (42.7 mg、0.401 mmol) の混合物を、45 psiで3時間水素付加した。その後、触媒を濾過により除去し、メタノールですすいだ。濾液を合わせて、減圧下で濃縮してすぎ、表題化合物を無色の膜状物として得た (83 mg、0.386 mmol、収率96%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>) = 238.3 (M+Na)<sup>+</sup>.

40

## 【0177】

工程 2 : tert-ブチル ( ± ) - (シス) - 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) シクロプロチルカルバメート

## 【化106】

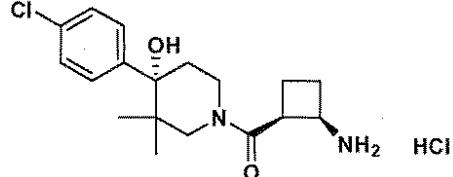


(S)-4-(4-クロロフェニル)-3,3-ジメチルピペリジン-4-オール (9 1 mg、0.381 mmol)、(±)-(シス)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロブantanカルボン酸 (82 mg、0.381 mmol)、およびトリエチルアミン (0.186 mL、1.333 mmol) の混合物の塩化メチレン溶液 (5 mL) を BOP (168 mg、0.381 mmol) で処理し、混合物を室温で終夜攪拌した。この期間の終わりで、溶媒を窒素気流で蒸発させ、生じた残渣を酢酸エチル中に取り込んだ。生じた混合物を飽和炭酸ナトリウムで (3×)、HCl (1N) で (3×)、水で1回、食塩水で1回洗浄し、次いで有機相を減圧下で濃縮して、表題化合物を無色のガラス状物として得た (160 mg、収率 96%)。その物質をそのまま、さらなる精製もせずに用いた。MS (ESI<sup>+</sup>) = 437.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0178】

工程3：(±)-(シス)-2-アミノシクロブチル ((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) メタノン 塩酸塩

## 【化107】

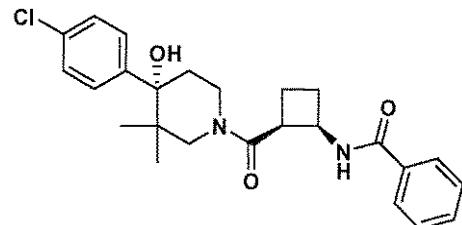


tert-ブチル (±)-(シス)-2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボニル) シクロブチルカルバメート (160 mg、0.366 mmol) の、HCl (4M) を含むジオキサン溶液 (5 mL、20.00 mmol HCl) を、室温で3時間攪拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、次いで塩化メチレンから濃縮して (3×)、残留 HCl およびジオキサンを除去して、表題化合物を無色の固体として得た。それを精製せずに、次の工程でそのまま用いた。MS (ESI<sup>+</sup>) = 327.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0179】

工程4：N-((シス)-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) シクロブチル) ベンズアミド、異性体 2

## 【化108】



10

20

30

40

50

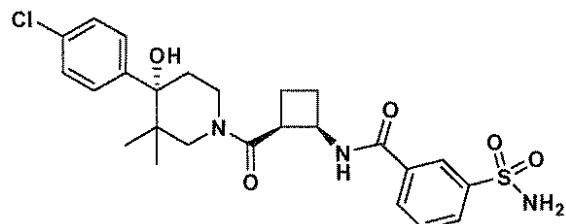
( ( ± ) - ( シス ) - 2 - アミノシクロブチル ) ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) メタノン、HCl ( 19 mg、0.051 mmol ) 、安息香酸 ( 6.22 mg、0.051 mmol ) 、およびトリエチルアミン ( 0.025 mL、0.178 mmol ) の混合物の DMF 溶液 ( 0.5 mL ) を BOP ( 22.51 mg、0.051 mmol ) で処理し、生じた混合物を終夜室温で攪拌した。この期間の終わりで、溶媒を窒素気流で蒸発させ、生じた残渣を酢酸エチル中に取り込んだ。生じた混合物を飽和炭酸ナトリウムで ( 3 × ) 、HCl ( 1 N ) で ( 3 × ) 洗浄して、次いで有機相を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を prep HPLC により以下の条件を用いて精製した：A = H<sub>2</sub>O + 0.05% TFA、B = アセトニトリル + 0.05% TFA；カラム：Phenomenex Luna 5 μ C18 ( 2 ) 10 250 × 21.2 mm 流速：1.5 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。2つのジアステレオマーを単離した。各々の異性体を含むフラクションを合わせて、凍結乾燥して、N - ( ( シス ) - 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 ) シクロブチル ) ベンズアミド、異性体 1 ( 3.6 mg、8.16 μmol 、収率 16.04% ) 、MS (ESI) = 441.3 (M+H)<sup>+</sup>、および N - ( ( シス ) - 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 ) シクロブチル ) ベンズアミド、異性体 2 ( 4.2 mg、9.52 μmol 、収率 18.71% ) 、MS (ESI<sup>+</sup>) = 441.3 (M+H)<sup>+</sup>、を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD 500 MHz,) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.83 (d, J=8.7 Hz, 0.5 H), 7.76 (d, J=8.7 Hz, 1.5 H), 7.61 - 7.40 (m, 4.5 H), 7.35 (d, J=8.7 Hz, 0.5 H), 7.28 (d, J=8.7 Hz, 1.5 H), 7.25 (d, J=8.7 Hz, 0.5 H), 5.00 (q, J=8.3 Hz, 0.75 H), 4.09 (dd, J=12.4, 1.8 Hz, 0.75 H), 4.02 - 3.95 (m, 0.75 H), 3.92 - 3.88 (m, 0.25 H), 3.81 - 3.75 (m, 0.75 H), 3.52 (d, J=13.3 Hz, 0.25 H), 3.40 - 3.34 (m, 0.75 H), 3.34 - 3.32 (m, 0.25 H), 3.29 - 3.24 (m, 0.25 H), 3.17 - 3.11 (m, 0.25 H), 2.99 (d, J=12.4 Hz, 0.75 H), 2.66 (td, J=13.4, 4.8 Hz, 0.75 H), 2.50 (td, J=13.6, 4.8 Hz, 0.25 H), 2.54 - 2.29 (m, 2.75 H), 2.32 - 2.20 (m, 0.25 H), 2.14 - 1.97 (m, 1 H), 1.53 - 1.41 (m, 1 H), 1.36 - 1.29 (m, 1 H), 0.78 (s, 0.8 H), 0.75 (s, 2.2 H), 0.73 (s, 2.2 H), 0.68 (s, 0.8 H). [ HPLC 方法：注入量 = 5 μL ; B の開始 % = 10% 、 12 分、 100% ； 15 分、 100% ； 波長 1 = 220 nm ; 波長 2 = 254 nm ; 溶媒 A = 0.05% TFA の H<sub>2</sub>O 溶液 : MeCN ( 95 : 5 ) ; 溶媒 B = 0.05% TFA の H<sub>2</sub>O 溶液 : MeCN ( 5 : 95 ) ; カラム 1 : Sunfire C18 3.5 μm 、 4.6 × 150 mm ; 保持時間 = 10.48 分 ; カラム 2 : Xbridge Phenyl 3.5 μm 、 4.6 × 50 mm ; 保持時間 = 9.41 分 ; 流速 = 1.0 mL / 分 ( 各々のカラムについて ) ] 20 30 50

## 【 0180 】

## 実施例 97

N - ( ( シス ) - 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 ) シクロブチル ) - 3 - スルファモイルベンズアミド、異性体 2 40

## 【 化 109 】



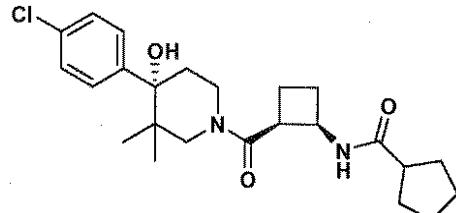
実施例 9 7 を、実施例 9 6 で記載された方法を用いて、( ( ± ) - ( シス ) - 2 - アミノシクロブチル ) ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) メタノン、H C 1 および 3 - スルファモイル安息香酸から製造した。プレパラティブ H P L C の間、2 つのジアステレオマーを分離したが、異性体 1 は純度 5 0 % であり、廃棄した。2 番目の異性体を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥して、実施例 9 7 を無色の粉末として得た。MS (ESI<sup>+</sup>) = 520.3(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>O D, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 8.32 (s, 0.25 H), 8.29 (s, 0.75 H), 8.09 (d, J=7.2 Hz, 0.25 H), 8.06 (d, J=7.7 Hz, 0.75 H), 8.02 (d, J=6.6 Hz, 0.25 H), 7.96 (d, J=7.7 Hz, 0.75 H), 7.72 - 7.63 (m, 1 H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 1.5 H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 0.5 H), 7.31 - 7.23 (m, 2 H), 5.00 (q, J=7.7 Hz, 0.75 H), 4.09 (d, J=12.7 Hz, 0.75 H), 4.04 - 3.97 (m, 0.75 H), 3.96 - 3.89 (m, 0.25 H), 3.79 (d, J=13.8 Hz, 0.75 H), 3.53 (d, J=13.2 Hz, 0.25 H), 3.39 - 3.32 (m, 1 H), 3.18 - 3.10 (m, 0.5 H), 2.99 (d, J=12.7 Hz, 1 H), 2.67 (td, J=13.5, 5.0 Hz, 0.75 H), 2.58 - 2.49 (m, 0.25 H), 2.48 - 2.30 (m, 3 H), 2.26 - 2.16 (m, 0.25 H), 2.14 - 2.03 (m, 1 H), 1.50 (d, J=13.8 Hz, 0.25 H), 1.45 (d, J=13.8 Hz, 0.75 H), 0.78 (s, 0.8 H), 0.75 (s, 1.2 H), 0.73 (s, 1.2 H), 0.67 (s, 0.8 H). [ H P L C 方法 : 注入量 = 5 μL ; B の開始 % = 1 0 % 、 1 2 分 . 1 0 0 % ; 1 5 分 . 1 0 0 % ; 波長 1 = 2 2 0 nm ; 波長 2 = 2 5 4 nm ; 溶媒 A = 0 . 0 5 % T F A の H<sub>2</sub>O 溶液 : M e C N ( 9 5 : 5 ) ; 溶媒 B = 0 . 0 5 % T F A の H<sub>2</sub>O 溶液 : M e C N ( 5 : 9 5 ) ; カラム 1 : Sunfire C 1 8 3 . 5 μm 、 4 . 6 × 1 5 0 mm ; 保持時間 = 8 . 9 4 分 ; カラム 2 : X b r i d g e P h e n y l 3 . 5 μm 、 4 . 6 × 1 5 0 mm ; 保持時間 = 8 . 4 8 分 ; 流速 = 1 . 0 mL / 分 ( 各々のカラムについて ) ]

## 【 0 1 8 1 】

## 実施例 9 8

N - ( ( ± ) - ( シス ) - 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 ) シクロペンタンカルボキサミド

## 【 化 1 1 0 】



30

実施例 9 8 を、実施例 9 6 で記載された方法を用いて、( ( ± ) - ( シス ) - 2 - アミノシクロブチル ) ( ( 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 ) メタノン、H C 1 およびシクロペンタンカルボン酸から製造した。実施例 9 8 を、2 つのシス - シクロブantanジアステレオマー混合物として単離した。MS (ESI<sup>+</sup>) = 433.3(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 7.49 - 7.40 (m, 2 H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 4.79 - 4.66 (m, 1 H), 4.57 (d, J=12.7 Hz, 0.5 H), 4.07 (d, J=12.1 Hz, 0.5 H), 4.03 (d, J=12.7 Hz, 0.25 H), 3.94 - 3.76 (m, 1.25 H), 3.71 (d, J=13.2 Hz, 0.5 H), 3.53 - 3.43 (m, 0.25 H), 3.40 - 3.32 (m, 1 H), 3.23 (d, J=13.8 Hz, 0.5 H), 3.18 - 3.00 (m, 1 H), 2.70 - 2.52 (m, 2 H), 2.42 - 2.26 (m, 2 H), 2.22 - 2.06 (m, 1 H), 2.04 - 1.83 (m, 2.5 H), 1.83 - 1.43 (m, 8 H), 0.80 - 0.76 (m, 3 H), 0.73 (s, 1 H), 0.71 (s, 1.75 H), 0.70 (s, 0.25 H). [ H P L C 方法 : 注入量 = 5 μL ; B の開始 % = 1 0 % 、 1 2 分 . 1 0 0 % ; 1 5 分 . 1 0 0 % ; 波長 1 = 2 2 0 nm ; 波長 2 = 2 5 4 nm ; 溶媒 A = 0 . 0 5 % T F A の H<sub>2</sub>O 溶液 : M e C N ( 9 5 : 5 ) ; 溶媒 B = 0 . 0 5 % T F A の H<sub>2</sub>O 溶液 :

40

50

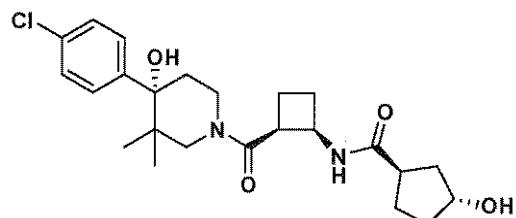
M e C N ( 5 : 9 5 ) ; カラム 1 : S u n f i r e C 1 8 3 . 5 μ m 、 4 . 6 × 1 5 0 m m ; 保持時間 = 1 0 . 1 1 分 ; カラム 2 : X b r i d g e P h e n y l 3 . 5 μ m 、 4 . 6 × 1 5 0 m m ; 保持時間 = 8 . 9 9 、 9 . 0 2 分 ; 流速 = 1 . 0 m L / 分 ( 各々のカラムについて ) ]

## 【 0 1 8 2 】

## 実施例 9 9

( 1 R , 3 R ) - N - ( ( ± ) - ( シス ) - 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 ) シクロブチル ) - 3 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド

## 【 化 1 1 1 】



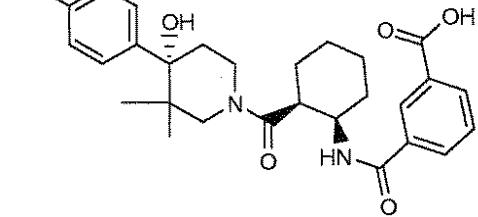
実施例 9 9 を、実施例 9 6 で記載された方法を用いて、( ( ± ) - ( シス ) - 2 - アミノシクロブチル ) ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) メタノン、H C l およびナトリウム ( 1 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレートから製造した。実施例 9 9 を、2 つのシス - シクロブタンジアステレオマー混合物として単離した。MS ( E S I + ) = 449.3 ( M + H ) + . <sup>1</sup> H NMR ( CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz ) ( NMR は複数の回転異性体を示す ) 7.49 - 7.40 ( m , 2 H ) , 7.31 - 7.27 ( m , 2 H ) , 4.79 - 4.73 ( m , 0.6 H ) , 4.73 - 4.65 ( m , 0.4 H ) , 4.58 ( d , J = 13.2 Hz , 0.4 H ) , 4.39 - 4.30 ( m , 1 H ) , 4.08 ( dd , J = 12.7 , 1.7 Hz , 0.4 H ) , 4.03 ( dd , J = 12.7 , 1.7 Hz , 0.25 H ) , 3.93 - 3.86 ( m , 0.5 H ) , 3.86 - 3.76 ( m , 0.75 H ) , 3.71 ( d , J = 13.2 Hz , 0.5 H ) , 3.52 - 3.42 ( m , 0.25 H ) , 3.40 - 3.32 ( m , 0.75 H ) , 3.27 - 3.20 ( m , 0.5 H ) , 3.14 - 3.01 ( m , 1 H ) , 2.99 - 2.83 ( m , 1 H ) , 2.64 ( td , J = 13.5 , 4.4 Hz , 0.5 H ) , 2.57 ( td , J = 13.5 , 5.0 Hz , 0.5 H ) , 2.44 - 2.24 ( m , 2 H ) , 2.20 - 1.40 ( m , 9.5 H ) , 0.81 - 0.76 ( m , 3 H ) , 0.74 ( s , 1 H ) , 0.73 - 0.70 ( m , 1.8 H ) , 0.69 ( s , 0.2 H ) . [ 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 % ; 波長 1 = 2 2 0 n m ; 波長 2 = 2 5 4 n m ; 溶媒 A = 0 . 0 5 % T F A の H<sub>2</sub>O 溶液 : M e C N ( 9 5 : 5 ) ; 溶媒 B = 0 . 0 5 % T F A の H<sub>2</sub>O 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 × 1 5 0 m m ; 保持時間 = 7 . 5 3 分 ; カラム 2 : X b r i d g e P h e n y l 3 . 5 μ m 、 4 . 6 × 1 5 0 m m ; 保持時間 = 7 . 2 3 分 ; 流速 = 1 . 0 m L / 分 ( 各々のカラムについて ) ]

## 【 0 1 8 3 】

## 実施例 1 0 0

3 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボニル ) シクロヘキシリカルバモイル ) 安息香酸

## 【 化 1 1 2 】



10

20

30

40

50

3 - ((1R, 2S) - 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) シクロヘキシリカルバモイル) 安息香酸(実施例4から得た、35mg、0.068mmol)の、N - メチル - 2 - ピロリジノン(2ml)および水(0.1ml)の溶液に、連続的にシアノ化亜鉛(8.81mg、0.075mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(3.12mg、3.41μmol)、およびS - Phos(2.80mg、6.82μmol)を室温で加えた。添加の完了後、反応液を窒素ガスでバージし、密封し、次いで150°の電子レンジで30分間加熱した。この期間の終わりで、反応液をプレパラティブHPLC / MSで精製して、実施例100を白色の固体として得た(4.0mg、6.48μmol、収率9.49%)。MS実測値:(M+H)<sup>+</sup>=504.18。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz)(NMRは複数の回転異性体を示す) 8.30(d, 1H, J=8.0Hz), 8.11(d, 0.5H, J=8.0Hz), 8.07(d, 0.5H, J=8.0Hz), 7.89(t, 1H, J=8.0Hz), 7.61(app. d, 1H, J=8.0Hz), 7.58(app. d, 1H, J=8.0Hz), 7.55-7.45(m, 3H), 4.51(m, 0.5H), 4.34(m, 0.5H), 4.11(m, 0.5H), 3.97-3.89(m, 1H), 3.61-3.47(m, 1H), 3.33(t, 3H, J=8Hz), 3.31-3.25(m, 1H), 3.06-2.91(m, 1H), 2.73(s, 3H), 2.72-2.65(m, 0.5H), 2.53-2.31(m, 1H), 2.26(t, 2H, J=8Hz), 2.14-2.03(m, 0.5H), 2.01-1.80(m, 2H), 1.80-1.77(m, 0.5H), 1.77-1.62(m, 3.5H), 1.62-1.32(m, 3.5H), 0.68(s, 0.5×3H), 0.67(s, 0.5×3H), 0.66(s, 0.5×3H), 0.58(s, 0.5×3H)。[LCMS方法:注入量=10μL: Bの開始% = 0; Bの最終% = 100; グラジエント時間 = 2分; 流速 = 5ml/分; 波長 = 220nm; 溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; カラム1= Waters Sunfire S5 C18 4.6×50mm(2分間グラジエント); 保持時間 = 1.72分]

#### 【0184】

#### 実施例101

表2で記載されるように、実施例101を、実施例100の製造で記載したのと同様の方法で製造した。データ中の「MS」欄は、MS実験中の(M+H)<sup>+</sup>イオンに関して測定された値を示す。

#### 【表10】

表2

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|----------------------------|
| 101 |    | 460                        |

30

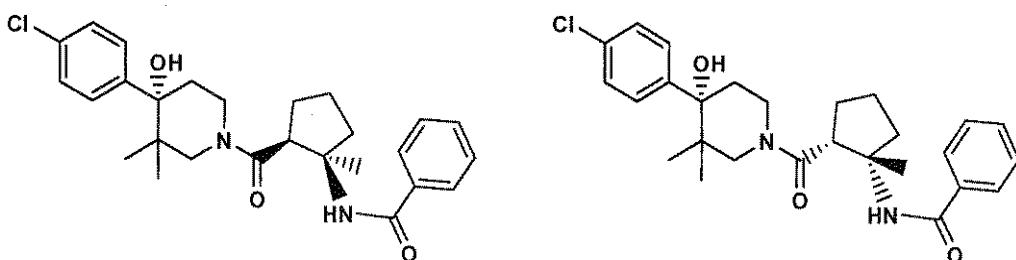
#### 【0185】

#### 実施例102および103

N - ((1R, 2S) - 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) - 1 - メチルシクロペンチル) ベンズアミドおよびN - ((1S, 2R) - 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) - 1 - メチルシクロペンチル) ベンズアミド

40

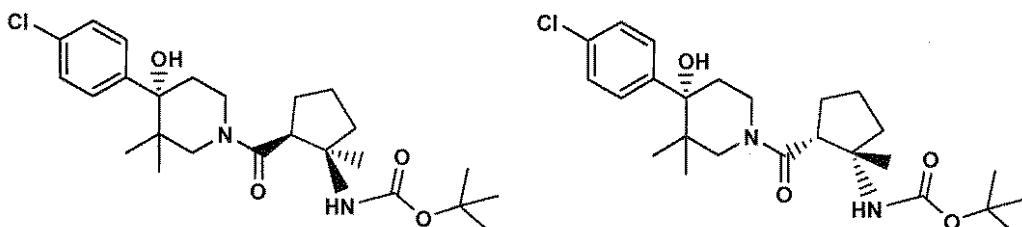
## 【化113】



10

工程1 : *t e r t - ブチル (1R, 2S) - 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) - 1 - メチルシクロペンチルカルバメート* および *t e r t - ブチル (1S, 2R) - 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) - 1 - メチルシクロペンチルカルバメート*

## 【化114】



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、(246 mg、1.028 mmol)、シス - およびトランス - (1S, 2R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸(250 mg、1.028 mmol)、HOBt(189 mg、1.233 mmol)、EDC(236 mg、1.233 mmol)並びにトリエチルアミン(0.286 ml、2.055 mmol)を、ジクロロメタン溶液中(20 ml)、25°で攪拌しながら20時間混合した。反応混合物に塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムですすぎ(1×)、ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、揮散させて、琥珀色のガラス状物を得た。琥珀色のガラスをシリカゲルで精製して(9:1から3:1から1:1へキサン/EtOAc、から100% EtOAcを用いた)、2つのシス - ジアステレオマー生成物の混合物として、白色のガラス状物を得た(450 mg)。2つのシス - ジアステレオマーを、超臨界流体クロマトグラフィーによって単離した。ピーク1では、*t e r t - ブチル (1R, 2S) - 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) - 1 - メチルシクロペンチルカルバメート*を白色のガラス状物として得て(210 mg、0.452 mmol、収率43.9%)、それを異性体Aとして標識した。MS実測値: (M+H)<sup>+</sup> = 465.29.ピーク2では、*t e r t - ブチル (1S, 2R) - 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) - 1 - メチルシクロペンチルカルバメート*(200 mg、0.430 mmol、収率41.9%)を白色のガラス状物として得て、それを異性体Bとして標識した。MS実測値: (M+H)<sup>+</sup> = 465.29.

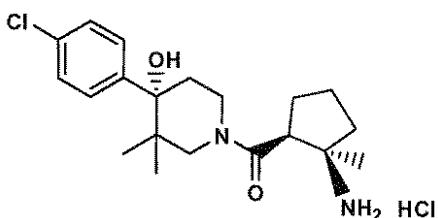
30

## 【0186】

工程2A: ((1R, 2S) - 2 - アミノ - 2 - メチルシクロペンチル)((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)メタノン、HCl

40

## 【化115】

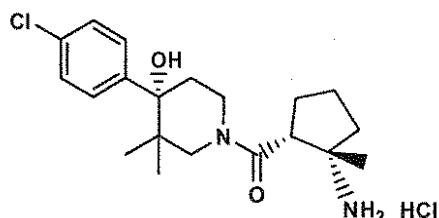


t e r t - プチル ( 1 R , 2 S ) - 2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチルシクロペンチルカルバメート ( 工程 1 からの異性体 A 、 205 mg 、 0.441 mmol ) を、 60 で攪拌しながらジオキサン中 ( 4 ml ) に溶解し、次いで HCl ( 4 N ) のジオキサン溶液 ( 0.551 ml 、 2.204 mmol ) を加えた。添加の完了後、反応液を 3 時間攪拌した。その後、反応液を LC / MS で分析し、それは目的生成物であることを示した。  
 $(M+H)^+ = 365.28$ . 塩化メチレンを反応液に加え、次いで反応液を塩化メチレンから取り除いて ( 5 × ) ワークアップし、表題化合物を白色のガラス状物として得た ( 160 mg 、 0.399 mmol 、 収率 90 % ) 。

## 【0187】

工程 2B : ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - メチルシクロペンチル ) ( ( 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 ) メタノン、 HCl 1

## 【化116】



表題化合物を、工程 2A で上述したのと同様の方法で、 t e r t - プチル ( 1 S , 2 R ) - 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 ) - 1 - メチルシクロペンチルカルバメート ( 工程 1 からの異性体 B 、 195 mg 、 0.419 mmol ) 、ジオキサン ( 4 ml ) 、および HCl ( 4 N ) のジオキサン溶液 ( 0.524 ml 、 2.097 mmol ) を用いて製造した。表題化合物を白色のガラス状物として得た ( 150 mg 、 0.374 mmol 、 収率 89 % ) 。

## 【0188】

工程 3A : 実施例 102

( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - メチルシクロペンチル ) ( ( 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 ) メタノン、 HCl ( 上記工程 2A から得た、 25 mg 、 0.062 mmol ) 、安息香酸 ( 7.61 mg 、 0.062 mmol ) 、 HOBT ( 11.45 mg 、 0.075 mmol ) 、 EDC ( 14.33 mg 、 0.075 mmol ) およびトリエチルアミン ( 0.017 ml 、 0.125 mmol ) を、 25 で攪拌しながら 20 時間、塩化メチレン中 ( 3 ml ) で混合した。反応液に塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムですすぎ ( 1 × ) 、ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、揮散させて、無色の油状物を得た。無色の油状物をプレパラティブ HPLC / MS で精製して、実施例 102 を白色の固

10

20

30

40

50

形物として得た(18mg、0.031mmol、収率61.9%)。MS実測値: (M+H)<sup>+</sup> = 469.16. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 9.32 (s, 0.25H), 9.12 (s, 0.25H), 7.79 (m, 2H), 7.58-7.40 (m, 5H), 7.35-7.26 (m, 2H), 4.68 (m, 0.5H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1.5H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 1.5H), 3.02-2.86 (s, 1H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.22-1.94 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.67 (s, 0.5 x 3H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.55 (s, 0.5 x 3H), 0.85 (s, 0.5 x 3H), 0.80 (s, 0.5 x 3H), 0.79 (s, 0.5 x 3H), 0.70 (s, 0.5 x 3H). [LCMS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 = 2分; 流速 = 4 mL / 分; 波長 = 220 nm; 溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 x 50 mm (4分間グラジエント); 保持時間 = 2.33分]

## 【0189】

## 工程3B: 実施例103

(1S, 2R)-2-アミノ-2-メチルシクロペンチル)((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)メタノン、HCl (上記工程2Bから得た、25mg、0.069mmol)、安息香酸(8.37mg、0.069mmol)、HOBT(12.59mg、0.082mmol)、EDC(15.76mg、0.082mmol)およびトリエチルアミン(0.019ml、0.137mmol)を、25で攪拌しながら20時間、塩化メチレン中(3ml)で混合した。その後、塩化メチレンを加え、次いで飽和炭酸ナトリウムですすぎ(1x)、ワークアップした。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、揮散させて、無色の油状物を得た。無色の油状物をプレパラティブHPLC/MSで精製して、実施例103を白色の固体として得た(12mg、0.021mmol、収率37.0%)。MS実測値: (M+H)<sup>+</sup> = 469.14. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMRは複数の回転異性体を示す) 10.15 (s, 0.25H), 9.30 (s, 0.25H), 7.83 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.78 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.56-7.42 (m, 5H), 7.35-7.29 (m, 2H), 4.65 (m, 0.5H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.68 (m, 0.5H), 3.59 (s, 1H), 3.20-3.04 (m, 2H), 3.04-2.94 (s, 0.5H), 2.78-2.60 (m, 1H), 2.24-2.07 (m, 1.5H), 1.99-1.75 (m, 2.5H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.56 (s, 0.5 x 3H), 1.55 (s, 0.5 x 3H), 0.86 (s, 0.5 x 3H), 0.85 (s, 0.5 x 3H), 0.82 (s, 0.5 x 3H), 0.76 (s, 0.5 x 3H). [LCMS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 = 2分; 流速 = 4 mL / 分; 波長 = 220 nm; 溶媒A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; カラム1 = Waters Sunfire C18 4.6 x 50 mm (4分間グラジエント); 保持時間 = 2.35分]

## 【0190】

## 実施例104

表3で記載されるようにして、実施例104を、実施例102および103の製造で記載したのと同様の方法で製造した。データ中の「MS」欄は、MS実験中の(M+H)<sup>+</sup>イオンに関して測定された値を示す。

10

20

30

40

【表 1 1】

表 3

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|----------------------------|
| 104 |    | 483                        |

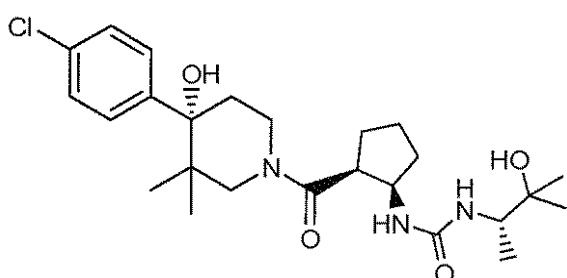
10

【0191】

実施例 105

1 - ((1R, 2S) - 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) シクロペンチル) - 3 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) ウレア

【化 117】

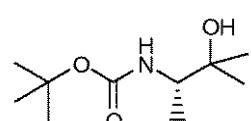


20

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

30

【化 118】



無色の、(S) - メチル 2 - (tert - ブトキカルボニルアミノ) プロパノアート (propanoate) (2.0 g、9.84 mmol) の THF 溶液 (14 mL) に、0 で CH<sub>3</sub>MgBr (3.0 M、13.97 mL、41.9 mmol) を滴下ロートにより 10 分間滴下して加え、その間に溶液は黄色に変わり、次いで無色になって白色の固体を得た。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。その後、窒素雰囲気下で、反応混合物にゆっくりと飽和塩化アンモニウム (25 mL) を滴下添加して、慎重にワークアップした。ガス発生および泡立ちが観察された。添加の完了後、生じた懸濁液は溶液となり、それを塩化メチレンで抽出した (2 ×)。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濃縮し、表題化合物を無色の油状物として得た (2.00 g、9.84 mmol、収率 100 %)。MS 実測値: (M+H - t-butyl)<sup>+</sup> = 148.06.

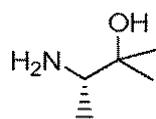
40

【0192】

工程 2 : (S) - 3 - アミノ - 2 - メチルブタン - 2 - オール · HCl

50

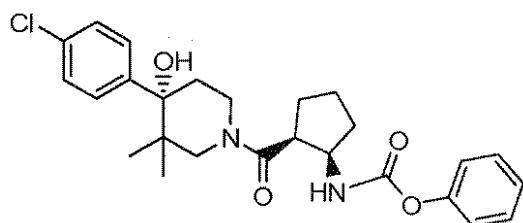
## 【化119】



(S)-tert-butyl 3-hydroxy-3-(methylbutyl)propanoate (2.00 g, 9.84 mmol)を、窒素下、25℃で攪拌しながらジオキサン(5 mL)中に溶解し、次いでHCl(4N)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。添加の完了後、反応液を3時間攪拌し、その間にいくらかの固体物が沈殿し、反応液は暗色に変わった。反応混合物をLC/MSで分析し、出発物質マイナス(minus) t-ブチルに関する148マス(mass)の不足から判断して、反応が基本的に完了したことを示した。Et<sub>2</sub>O(50 mL)を反応混合物に加えた。添加の完了後、反応混合物を10分間攪拌した。生じた固体物を濾過により回収し、次いで急速に高減圧下で濃縮して、表題化合物を黄褐色の固体物として得た(1.19 g, 8.52 mmol、收率87%)。

## 【0193】

工程3：(1R,2S)-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)シクロペンチルカルバミン酸フェニル  
【化120】



((1S,2R)-2-アミノシクロペンチル)((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)メタノン、HCl(実施例8の工程1を参照、90 mg、0.232 mmol)およびトリエチルアミン(0.032 mL, 0.232 mmol)を、25℃で攪拌しながら塩化メチレン(5 mL)中で混合し、次いで0℃まで冷却した。いったん所定の温度になつたら、フェニルカルボノクロリダート(36.4 mg、0.232 mmol)の塩化メチレン溶液(2 mL)を滴下して加えた。添加の完了後、反応液を30分間攪拌した。その後、反応液をHCl(1N)で(1×)、続いて飽和炭酸水素ナトリウムですすいで(1×)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溶液中)、表題化合物を白色のガラス状物として得た(90 mg、0.191 mmol、收率82%)。MS実測値: (M+H)<sup>+</sup> = 471.18.

## 【0194】

工程4：実施例105

(1R,2S)-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)シクロペンチルカルボン酸フェニル(30 mg、0.064 mmol)、(S)-3-アミノ-2-メチルブタン-2-オール・HCl(工程2から得た)(8.89 mg、0.064 mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.011 mL、0.064 mmol)をアセトニトリル(3 mL)中、室温で混合し、次いで140℃で1時間マイクロ波加熱した。その後、反応液を濃縮し、次いでプレパラティ

ブ H P L C / M S により精製した。生じた M e O H / 水混合物を揮散させて、乾燥させ、次いで塩化メチレンを加えた。添加の完了後、混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで揮散させて、実施例 105 を白色の固体として得た (20 mg, 0.042 mmol, 収率 65.4 %)。MS 実測値: ( $M+H^-$ -t-butyl) $^+$  = 480.17.  $^1H$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) (NMR は複数の回転異性体を示す) 7.46 (d, 1.5H, J = 8.0 Hz), 7.42 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.57 (m, 0.5H), 4.42 (q, 0.75H, J = 8 Hz), 4.26 (q, 0.25H, J = 8 Hz), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.66-3.32 (m, 3.5H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.70 (m, 0.75H), 2.52 (m, 0.25H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.06-1.72 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 6H), 1.12-1.06 (m, 3H), 0.82-0.70 (m, 6H). [LCMS 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 = 2 分; 流速 = 5 mL / 分; 波長 = 220 nm; 溶媒 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; カラム 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6 × 50 mm (2 分間グラジエント); 保持時間 = 1.78 分]

## 【0195】

## 実施例 106

表 4 で記載されるようにして、実施例 106 を、実施例 105 の製造で記載されているのと同様の方法で製造した。データ中の「MS」欄は、MS 実験中の ( $M+H$ ) $^+$  イオンに関して測定された値を示す。

## 【表 12】

10

20

表 4

| 実施例 | 構造 | 質量分析<br>( $M+H$ ) $^+$ |
|-----|----|------------------------|
| 106 |    | 494                    |

30

## 【0196】

## (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。

## 【0197】

## CCR1 リガンド結合シンチレーション近接アッセイ (SPA)

40

放射性リガンド競合研究には、最終濃度  $1 \times 10^{-5}$  の THP-1 単球性白血病細胞を、100 μg の LS WGA PS ビーズ (Amer sham、カタログ番号 RPNQ0260) と、40 μl 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<sub>2</sub>、1 mM の CaCl<sub>2</sub>、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 μM ~ 140 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 (Perkin Elmer、カタログ番号 6007899) の各ウェルに加える。20 μl のアッセイバッファー中に最終濃度 0.1 nM の [<sup>125</sup>I]-MIP-1 (Perkin Elmer、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、LEADseeker (商標) で分析する。

50

## 【0198】

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、 $[^{125}I] - MIP - 1$  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、 $K_i = IC_{50} / (1 + リガンド濃度 / K_d)$ である。 $THP - 1$ 細胞における $[^{125}I] - MIP - 1$ の $K_d$ は0.1nMである。それぞれの実験は2つ組で実行する。

## 【0199】

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  
【表13】

| 実施例 | CCR1 IC <sub>50</sub> (nM) | 複製* |
|-----|----------------------------|-----|
| 2   | 2.1                        | 2   |
| 7   | 12.1                       | 1   |
| 9   | 11.5                       | 1   |
| 10  | 1065                       | 1   |
| 11  | 17.2                       | 1   |
| 35  | 18.5                       | 1   |
| 41  | 996.7                      | 2   |
| 57  | 18.7                       | 1   |
| 58  | 931.8                      | 1   |
| 60  | 15.7                       | 1   |
| 61  | 767.5                      | 1   |
| 67  | 857.8                      | 1   |
| 68  | 580.6                      | 1   |
| 76  | 14.6                       | 1   |
| 80  | 1.0                        | 1   |
| 83  | 14.0                       | 1   |
| 84  | 1.5                        | 1   |
| 85  | 1.6                        | 1   |
| 86  | 1.3                        | 1   |
| 89  | 1.8                        | 1   |
| 100 | 11.3                       | 1   |
| 104 | 818                        | 1   |
| 106 | 0.7                        | 1   |

\*個々のアッセイの決定数

## 【0200】

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。

## 【0201】

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

10

20

30

40

50

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。

【0202】

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。

【0203】

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。

10

【0204】

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。

20

【0205】

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、壞死性、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。

30

40

50

## 【0206】

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、蟇虫、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（たとえばトキソカラ）、好酸球性胃腸炎（たとえば、アニサキsp.、フォカネマsp.）、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。

## 【0207】

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。

## 【0208】

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考として、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アミノ酸変換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。

## 【0209】

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、囊胞性線維症、チャーグ - 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。

## 【0210】

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。

## 【0211】

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、クローアン病、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。

## 【0212】

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、リポ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、腫瘍壞死因子阻害剤、NMDA 拮抗剤、阻害剤もしくは一酸化窒素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、フェンタインル、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、スリンダク (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、H<sub>2</sub>-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、プロソイドフェドリン、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、プロピルヘキセドリン、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、カルベタベンタン、またはデキストラメトル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。

## 【0213】

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、メチルプレドニゾロン、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 ) シクロスボリン、タクロリムス、ラバ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、デキ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、フェキソフェナジン、デスカルボエトキシロラタジンなどの抗ヒスタミン剤 ( H<sub>1</sub> - ヒスタミン拮抗剤)；( e ) b<sub>2</sub> - 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、プランルカスト、イラルカスト、ポビルカスト、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、ブクロキシン酸、カルプロフェン、フェンプロフェン、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

10

20

30

40

50

プロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、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、イブフェナック、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)、ビ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、ベズペリロン、フェプラゾン、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ポール)、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、クロフィブラーート、フェノフィブラーートおよびベンザフィブラーート)、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、ビグアニド(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。

#### 【0214】

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。

#### 【0215】

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。

#### 【0216】

##### (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(ボー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。

#### 【0217】

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。

#### 【0218】

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0.001～1000mg / 体重1kg、または約0.01～100mg / 体重1kg / 日、あるいは、約1.0～20mg / 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10mg / 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。

10

#### 【0219】

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。

#### 【0220】

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。

20

#### 【0221】

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。

30

#### 【0222】

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、ステアリルアミン、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。

40

#### 【0223】

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yl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、ポリカブロラクトン、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。

50

**【0224】**

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。

**【0225】**

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、持続放出生産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。10

**【0226】**

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。

**【0227】**

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EDTA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。20

**【0228】**

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。

**【0229】**

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。30

**【0230】****(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100ミリグラムの粉末活性成分、150ミリグラムのラクトース、50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。

**【0231】****(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、100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。40

**【0232】****(錠剤)**

錠剤は、単位用量が100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、275ミリグラムの結晶セルロース、11ミリグラムのデンプンおよび98.8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。

**【0233】****(注射液)**

50

20

30

40

50

1.5重量%の活性成分を10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。

【0234】

(懸濁液)

それぞれの5mLが100mgの微粉活性成分、200mgのカルボキシメチルセルロースナトリウム、5mgの安息香酸ナトリウム、1.0gのソルビトール溶液、U.S.P.、および0.025mL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。

【0235】

10

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0.1~100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5~10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。

【0236】

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の治療剤とを单一の単位用量中で組み合わせた場合、これらは、活性成分を单一の単位用量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し、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（H P M C）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。

20

【0237】

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と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。

30

【0238】

40

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。

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.             | F I             |
|-------------------------|-----------------|
| A 61K 31/4525 (2006.01) | A 61K 31/4525   |
| A 61K 31/453 (2006.01)  | A 61K 31/453    |
| A 61K 31/454 (2006.01)  | A 61K 31/454    |
| A 61K 31/4545 (2006.01) | A 61K 31/4545   |
| A 61P 1/04 (2006.01)    | A 61P 1/04      |
| A 61P 3/10 (2006.01)    | A 61P 3/10      |
| A 61P 7/00 (2006.01)    | A 61P 7/00      |
| A 61P 9/00 (2006.01)    | A 61P 9/00      |
| A 61P 9/04 (2006.01)    | A 61P 9/04      |
| A 61P 9/10 (2006.01)    | A 61P 9/10      |
| A 61P 9/14 (2006.01)    | A 61P 9/10 101  |
| A 61P 11/00 (2006.01)   | A 61P 9/14      |
| A 61P 11/02 (2006.01)   | A 61P 11/00     |
| A 61P 11/06 (2006.01)   | A 61P 11/02     |
| A 61P 13/12 (2006.01)   | A 61P 11/06     |
| A 61P 17/00 (2006.01)   | A 61P 13/12     |
| A 61P 17/06 (2006.01)   | A 61P 17/00     |
| A 61P 19/02 (2006.01)   | A 61P 17/06     |
| A 61P 25/00 (2006.01)   | A 61P 19/02     |
| A 61P 25/28 (2006.01)   | A 61P 25/00     |
| A 61P 27/02 (2006.01)   | A 61P 25/28     |
| A 61P 29/00 (2006.01)   | A 61P 27/02     |
| A 61P 31/04 (2006.01)   | A 61P 29/00     |
| A 61P 31/06 (2006.01)   | A 61P 29/00 101 |
| A 61P 31/18 (2006.01)   | A 61P 31/04     |
| A 61P 33/06 (2006.01)   | A 61P 31/06     |
| A 61P 33/10 (2006.01)   | A 61P 31/18     |
| A 61P 35/00 (2006.01)   | A 61P 33/06     |
| A 61P 35/02 (2006.01)   | A 61P 33/10     |
| A 61P 37/02 (2006.01)   | A 61P 35/00     |
| A 61P 37/06 (2006.01)   | A 61P 35/02     |
| A 61P 37/08 (2006.01)   | A 61P 37/02     |
| A 61P 43/00 (2006.01)   | A 61P 37/06     |
|                         | A 61P 37/08     |
|                         | A 61P 43/00 111 |

(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 ジョゼフ・ビー・サンテラ

アメリカ合衆国 08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート 206 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・ハイネス

アメリカ合衆国 08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート 206 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダニエル・エス・ガードナー

アメリカ合衆国 08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート 206 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・カンパニー内

審査官 春日 淳一

- (56)参考文献 特表2004-516237(JP,A)  
特表2004-517805(JP,A)  
米国特許第06489354(US,B1)  
国際公開第2007/071952(WO,A1)  
特表2005-537255(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K, A61P  
Caplus, REGISTRY(STN)