(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2009-523729
(P2009-523729A)
(43)公表日　平成21年6月25日(2009.6.25)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 209/08	(2006.01)	C07D 209/08	CSP	4C050
C07D 209/42	(2006.01)	C07D 209/42		4C063
C07D 491/056	(2006.01)	C07D 491/056		4C086
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12		4C204
C07D 413/04	(2006.01)	C07D 413/04		4H050

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 629 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-550442 (P2008-550442)
(86)(22)出願日　平成19年1月16日 (2007.1.16)
(85)翻訳文提出日　平成20年9月16日 (2008.9.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/000923
(87)国際公開番号　WO2007/084413
(87)国際公開日　平成19年7月26日 (2007.7.26)
(31)優先権主張番号　60/758,527
(32)優先日　平成18年1月13日 (2006.1.13)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　11/331,180
(32)優先日　平成18年1月13日 (2006.1.13)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　11/921,482
(32)優先日　平成19年1月13日 (2007.1.13)
(33)優先権主張国　米国 (US)

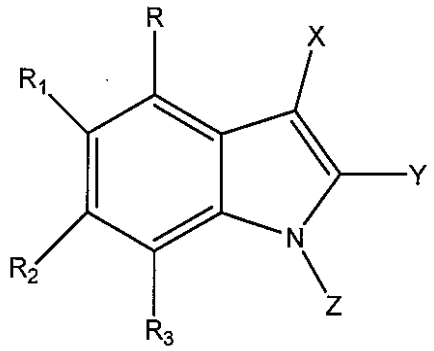
(71)出願人　503369705
ピーティーシー　セラピューティクス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　０７０８０　ニュージャージー州，サウス　プレインフィールド，ミドルセックス　ビジネス　センター，コーポレート　コート　１００
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100096183
弁理士　石井　貞次
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｃ型肝炎の治療方法

(57)【要約】
本発明は、ウイルスによる感染症を治療するための、またはウイルス由来IRES活性に影響を及ぼすための化合物、医薬組成物、およびそのような化合物または医薬組成物の使用方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式IIaの化合物
【化１】



(IIa)

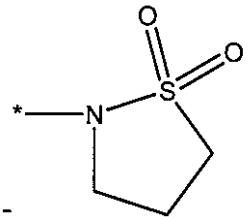
[式中、
Xは、
- シアノ、
- ニトロ、
- ホルミル、
- COOH、
- COR_x(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上の独立に選択されるハロまたはシアノで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキニル、
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ

であり、
Yは、
- アミノ(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているベンゾチアゾリル、
- 窒素上が-SO_2R_xで場合により置換されているインドリル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：

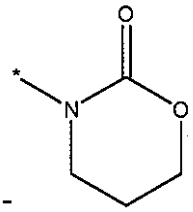
- ハロ、
- C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
  - 1個以上のハロ、および
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
- ヒドロキシ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
  - SO_2R_x、
  - 1個以上の5員または6員ヘテロアリールで場合によりおよび独立に置換されているC_1～C_6アルキル、および
  - PO_2R_x、
- $OC(O)NHR_x$、
- $OC(O)N(R_x)_2$、
- $OC(O)NH(OR_x)$、
- $OC(O)NR_x(OR_x)$、
- $OC(O)N(OR_x)_2$、
- $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員ヘテロシクロである)、
- NR_oCOR_p(R_pは、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/もしくはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、R_oは、
    - 水素、または
    - C_1～C_6アルキルである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - 1個以上のハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、または
  - 5員または6員ヘテロシクロ、である)、
- SO_2R_{aa}(R_{aa}は、
  - ヒドロキシで場合により置換されている5または6ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルコキシ、または
  - C_1～C_6アルキル、である)、
- COR_m(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
  - C_1～C_6アルキル(このアルキルはジアルキル-アミノで場合により置換されている)で場合により置換されている3員～7員ヘテロシクロ、である)、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
  - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のアルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
  - ハロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、および
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_2～C_6アルケニル、または
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、である)、
- NHR_{bb}(R_{bb}は、
  - $C(=S)NH_2$、または
  - $PO(OR_x)_2$である)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、
  - C_1～C_6アルキル、または
  - ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノである)、

【化２】



- ；または



-

であり、

Zは、

- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

Rは水素であり、

R_1は、

- 水素、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、および
  - C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、

- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- C_6～C_8アリール、

- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、

または

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール

であり、

R_2は、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および
  - ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、
- 5員または6員ヘテロアリール(このヘテロアリールはアルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキルチオ、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキルチオ、
- 5員または6員ヘテロアリール(このヘテロアリールは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているSO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているSO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ、
  - アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキル(このアルキルは以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている：

- 5員または6員ヘテロシクロ、および
- 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ)、

から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、

- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- S-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
- S-C_1～C_6アルキル、
- S-C_6～C_8アリール、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
- スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
- スルフィニル-C_6～C_8アリール、
- スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
- スルホニル-C_1～C_6アルキル、
- スルホニル-C_6～C_8アリール、
- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、および
- C_6～C_8アリール、
- C_6～C_8アリール、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されているC(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)NH_2：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)で場合により置換されているアミド、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
    - C_1～C_6アルキル、

  および
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、および
  - C(O)OR_x、

または
- OR_{kk}(R_{kk}は、

- C_6～C_8アリール、
- C_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- SO_2R_x、または
- $Si(R_x)_3$である)

であり、

R_3は水素であり、

但し、X、Y、Z、R_1およびR_2の少なくとも1つは以下から選択される:

Xは、

- COOH、
- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキニル、
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで置換されている)で置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール:
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ、

であり、

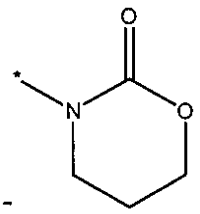
Yは、

- アミノ(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で置換されているベンゾチアゾリル、
- 窒素上が-SO_2R_xで場合により置換されているインドリル、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール:
  - 以下のもの:
    - SO_2R_x、および
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリールで置換されているC_1～C_6アルキル

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、

- $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員ヘテロシクロである)、
- NR_oCOR_p(R_pは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノまたは
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - 1個以上のハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - C_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、または
  - 5員または6員ヘテロシクロである)、
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、および
    - 5員または6員ヘテロアリール、または
  - C_2～C_6アルケニル、である)、および

【化３】



-

であり、

Zは、

- 5員または6員ヘテロシクロで置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

R_1は、

- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルキル：
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および/または
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロシクロ、および/または
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので場合により置換されているSO_2R_x：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、

- C_6～C_8アリール、および/もしくは
- 5員または6員ヘテロアリール、または

- 以下のもので場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール

であり、

R_2は、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、ならびに
  - ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、
- 5員または6員ヘテロアリール(このヘテロアリールはアルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキルチオ、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキルチオ、
- 5員または6員ヘテロアリール(このヘテロアリールは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているSO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているSO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 以下のもので置換されているアルコキシ：
  - アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- S-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
- S-C_1～C_6アルキル、
- S-C_6～C_8アリール、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
- スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
- スルフィニル-C_6～C_8アリール、
- スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、

- スルホニル-C_1～C_6アルキル、
- スルホニル-C_6～C_8アリール、
- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～7員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
- C_6～C_8アリール、
- 1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されているC(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、および
  - $C(O)OR_x$、
- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルおよび/もしくはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、または
  - $Si(R_x)_3$である)、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ、または
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール

である]、
または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２】

Xが、
- COOH、
- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキニル、
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで置換されている)で置換

されている5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項３】

Xが、シアノ、ハロ、または1個以上のハロで置換されているアルキルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項４】

Xがシアノである、請求項3に記載の化合物。

【請求項５】

Xが、フルオロ、ブロモ、クロロまたはヨードである、請求項3に記載の化合物。

【請求項６】

Xがトリフルオロメチルである、請求項3に記載の化合物。

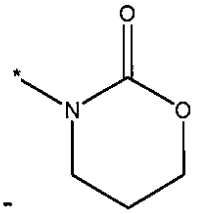
【請求項７】

Yが、以下の1個以上で置換されているC_6～C_8アリール：
- 以下のもの：
  - SO_2R_x、および
  - 1個以上の5員または6員ヘテロアリールで置換されているC_1～C_6アルキル

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、
- $OC(O)NHR_x$、
- $OC(O)N(R_x)_2$、
- $OC(O)NH(OR_x)$、
- $OC(O)NR_x(OR_x)$、
- $OC(O)N(OR_x)_2$、
- $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員ヘテロシクロである)、
- NR_oCOR_p(R_pは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/もしくはC_6～C_8アリールで置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - C_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、または
  - 5員または6員ヘテロシクロである)、
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、および

- 5員または6員ヘテロアリール、
- C_2～C_6アルケニルである)、または

【化４】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項８】

C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項９】

フェニルが少なくとも1個の置換基をパラ位に有する、請求項8に記載の化合物。

【請求項１０】

Zが、

- 5員または6員ヘテロシクロで置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項１１】

ZがC_1～C_6アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項１２】

Zが、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、エチルまたはシクロペンチルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項１３】

R_1が、

- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルキル：
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロシクロ、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (0)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (0)-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので場合により置換されているSO_2R_x：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のもので場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項１４】

R_2が、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、

- 5員または6員ヘテロアリール、
- C_6～C_8アリール、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および
- ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、
- 5員または6員ヘテロアリール(このヘテロアリールはアルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキルチオ、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキルチオ、
- 5員または6員ヘテロアリール(このヘテロアリールは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているSO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているSO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 以下のもので置換されているアルコキシ：
  - アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - S-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
  - S-C_1～C_6アルキル、
  - S-C_6～C_8アリール、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
  - スルフィニル-C_6～C_8アリール、
  - スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - スルホニル-C_1～C_6アルキル、
  - スルホニル-C_6～C_8アリール、
  - ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルはC_1～C_6アルコキシで置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～7員ヘテロシクロ、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
  - C_6～C_8アリール、
- 1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されているC(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている1個以上のC_1～C_6アルキル

で置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、および
  - $C(O)OR_x$、
- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルおよび/もしくはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、または
  - $Si(R_x)_3$である)、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、または
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項１５】

Xが、
- シアノ、
- ハロ、または
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキニル

であり、

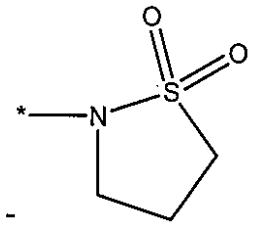
Yが、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ、
  - 以下のもので場合により置換されているアルコキシ：
    - 1個以上のハロ、または
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、および
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリールで場合によりおよび独立に置換されているC_1～C_6アルキル、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - NR_oCOR_p(R_pは、
    - C_1～C_6アルキル、または
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ

    であり、R_oは水素である)、
  - $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rは、
    - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、または
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールである)、
  - SO_2R_{aa}(R_{aa}は、
    - ヒドロキシで場合により置換されている5または6ヘテロシクロ、
    - C_1～C_6アルコキシ、または
    - C_1～C_6アルキルである)、
  - COR_m(R_mは、

- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
- C_1～C_6アルキル(このアルキルはジアルキル-アミノで場合により置換されている)で場合により置換されている3員～7員ヘテロシクロである)、

- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/もしくはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - ハロ、ならびに
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、または
  - 5員または6員ヘテロシクロ、である)、
- NHR_{bb}(R_{bb}は、
  - C(=S)NH_2、または
  - $PO(OR_x)_2$である)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、
  - C_1～C_6アルキル、または
  - ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノである)、または

【化５】



-

であり、

Zは、
- C_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

Rは水素であり、

R_1は、
- 水素、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

R_2は、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ、
  - アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独

立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
- 5員または6員ヘテロシクロ、および
- 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、
から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
- S-C_1～C_6アルキル、
- スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
- スルホニル-C_1～C_6アルキル、
- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ、および
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されているC(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$C(O)NH_2$：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - C_1～C_6アルキル、および
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - 1個以上のハロ、
  - C_1～C_6アルキル、および
  - SO_2R_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)で場合により置換されているアミド、または
- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
  - C_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロである)

であり、
R_3が水素である、
請求項1に記載の化合物。

【請求項１６】
Xが、
- シアノ、または

- ハロ
であり、
Yが、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているフェニル：
  - ハロ、および
  - NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
      - 1個以上のハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
      - ハロ、および
      - 5員または6員ヘテロアリール
である)、
  - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、または
  - 5員または6員ヘテロシクロ
であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
  - ハロ、および
  - アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)で場合により置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - 1個以上のハロ、
  - C_1～C_6アルキル、および
  - SO_2R_x
であり、
R_3が水素である、
請求項15に記載の化合物。

【請求項１７】
Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_uから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリールであり、は水素であり、R_uは1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルであり、
Zが5員または6員ヘテロシクロであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がアルコキシであり、
R_3が水素である、
請求項15に記載の化合物。

【請求項１８】
Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
  - $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、

- COR_m(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
  - 3員～7員ヘテロシクロである)、ならびに
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
    - ハロ、または
  - 5員または6員ヘテロシクロである)

であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がアルコキシで置換されているアルコキシであり、
R_3が水素である、
請求項15に記載の化合物。

【請求項１９】

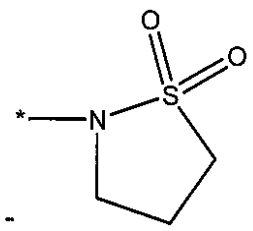
Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)

であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで置換されている)で場合により置換されているアミド、
R_3が水素である、
請求項15に記載の化合物。

【請求項２０】

Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)、および

【化６】



であり、

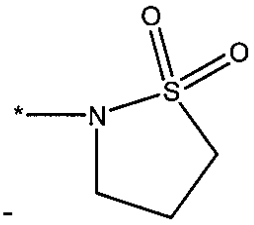
ZがC1～C6アルキルであり、
Rが水素であり、
R1が水素であり、
R2が、スルホニル-C1～C6アルキルで置換されているアルコキシであり、
R3が水素である、
請求項15に記載の化合物。
【請求項２１】
Yが、NRtCOORuから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC6～C8アリールであり、Rtは水素であり、Ruは1個以上のハロで場合により置換されているC1～C12アルキルである、請求項15に記載の化合物。
【請求項２２】
Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC6～C8アリール：
- C1～C6アルキル、
- 1個以上のC1～C6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- NRqCONRqRr(Rqは水素であり、RrはC1～C6アルキルである)、
- NRtCOORu(Rtは水素であり、RuはC1～C12アルキルである)、
- NRvSO2Rw(Rvは水素であり、Rwは、
  - C1～C6アルキル、または
  - アルキル-もしくはジアルキル-アミノである)

であり、
ZがC1～C6アルキルであり、
Rが水素であり、
R1が水素であり、
R2がORkk(Rkkは、ハロ、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシおよびC1～C6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R3が水素である、
請求項15に記載の化合物。
【請求項２３】
Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC6～C8アリール：
- NRtCOORu(Rtは水素であり、RuはC1～C12アルキルである)、および
- NRvSO2Rw(Rvは水素であり、Rwは、
  - C1～C6アルキル、または
  - アルキル-もしくはジアルキル-アミノである)

であり、
ZがC1～C6アルキルであり、
Rが水素であり、
R1が水素であり、
R2がORkk(Rkkは、ハロ、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシおよびC1～C6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R3が水素である、
請求項22に記載の化合物。
【請求項２４】
R2がORkkであり、Rkkは1個以上のC1～C6ハロアルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリールである、請求項22に記載の化合物。

【請求項２５】
R_2がOR_{kk}であり、R_{kk}は1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリールである、請求項22に記載の化合物。
【請求項２６】
Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)
であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がC(O)-5員または6員ヘテロシクロであり、
R_3が水素である、
請求項1に記載の化合物。
【請求項２７】
Xがハロであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- アミノ、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、および
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)
であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がアルコキシであり、
R_3が水素である、
請求項1に記載の化合物。
【請求項２８】
Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- ハロ、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
  - ハロ
  である)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、
  - C_1～C_6アルキル、または
  - ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノである)、および

【化７】



-

であり、

ZがC_1～C_6アルキル、

Rが水素であり、

R_1が水素であり、

R_2が5員または6員ヘテロシクロであり、

R_3が水素である、

請求項15に記載の化合物。

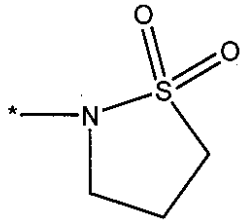
【請求項２９】

Yが$NR_vSO_2R_w$で置換されているC_6～C_8アリールであり、R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである、請求項28に記載の化合物。

【請求項３０】

Yが、

【化８】



で置換されているC_6～C_8アリールである、請求項28に記載の化合物。

【請求項３１】

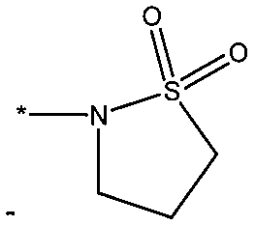
Xがシアノであり、

Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- ハロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- $OC(O)NHR_x$、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
  - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
  - ハロ

  である)、
- NHR_{bb}(R_{bb}は-C(=S)NH_2である)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、
  - C_1～C_6アルキル、または
  - ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノである)、および

【化９】



であり、
ZがC$_1$～C$_6$アルキルであり、
Rが水素であり、
R$_1$が水素であり、
R$_2$が(O)-5員または6員ヘテロシクロであり、
R$_3$が水素である、
請求項15に記載の化合物。
【請求項３２】
YがNR$_t$COOR$_u$で置換されているC$_6$～C$_8$アリールであり、R$_t$は水素であり、R$_u$は、1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC$_6$～C$_8$アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC$_1$～C$_{12}$アルキルである、請求項31に記載の化合物。
【請求項３３】
Xがシアノであり、
Yが、NR$_t$COOR$_u$(R$_t$は水素であり、R$_u$は1個以上のハロで置換されているC$_1$～C$_{12}$アルキルである)から独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC$_6$～C$_8$アリールであり、
ZがC$_1$～C$_6$アルキルであり、
Rが水素であり、
R$_1$が、
- 水素、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、または
- 5員または6員ヘテロシクロ
であり、
R$_2$が、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - アルコキシ、
  - スルホニル-C$_1$～C$_6$アルキル、
  - 5員～7員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロシクロ、または
- OR$_{kk}$(R$_{kk}$は1個以上のC$_1$～C$_6$アルコキシで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリールである)
であり、
R$_3$が水素である、
請求項15に記載の化合物。
【請求項３４】
R$_1$が水素であり、R$_2$が1個以上のハロで置換されているアルコキシである、請求項33に記載の化合物。
【請求項３５】

R_1が水素であり、R_2が1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシである、請求項33に記載の化合物。

【請求項３６】

Xがシアノであり、

Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはハロで置換されているC_6～C_8アリールである)、および
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_6～C_8アリールで置換されているC_1～C_{12}アルキルであり、このアリールは1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されている)

であり、

ZがC_1～C_6アルキルであり、

Rが水素であり、

R_1が水素であり、

R_2が、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
  - アルコキシ、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、または
- (O)-5員または6員ヘテロアリール

であり、

R_3が水素である、

請求項15に記載の化合物。

【請求項３７】

Yが$NR_qCONR_qR_r$で置換されているC_6～C_8アリールであり、R_qは水素であり、R_rはハロで置換されているC_6～C_8アリールである、請求項36に記載の化合物。

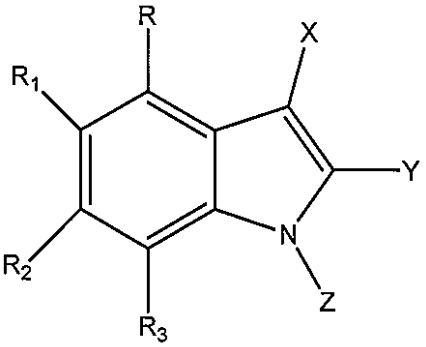
【請求項３８】

Yが、NR_tCOOR_uから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは水素であり、R_uはC_6～C_8アリールで置換されているC_1～C_{12}アルキルであり、このアリールは1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されている、請求項36に記載の化合物。

【請求項３９】

式IIbの化合物

【化１０】



(IIb)

[式中、

Xはシアノであり、

Yは、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- C_1～C_6アルキル、
- C_1～C_6アルキルで置換されているアミノ、

- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)

であり、
ZはC_1～C_6アルキルであり、
Rは水素であり、
R_1は水素であり、
R_2は、
- 1個以上のハロで置換されているアルコキシ、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - C_1～C_6アルキル、および
  - NO_2、
- C(O)-3員～7員ヘテロシクロまたは-C(O)-5員ヘテロシクロ、ならびに
- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - シアノ、およびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
  - 1個以上の=Oで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロである)

であり、
R_3は水素である]、
または薬学的に許容されるその塩。

【請求項４０】
Xがシアノ基であり、
YがNR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである)で置換されているC_6～C_8アリールであり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が1個以上のハロで置換されているアルコキシであり、
R_3が水素である、
請求項39に記載の化合物。

【請求項４１】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項40に記載の化合物。

【請求項４２】
フェニルがパラ位において置換されている、請求項41に記載の化合物。

【請求項４３】
R_uがフルオロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである、請求項41に記載の化合物。

【請求項４４】
Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- C_1～C_6アルキル、
- C_1～C_6アルキルで置換されているアミノ、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)

であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}はシアノで置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、

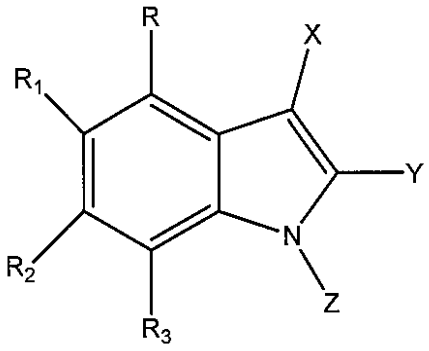
R_3が水素である、
請求項39に記載の化合物。
【請求項４５】
Yが$NR_vSO_2R_w$でパラ置換されているC_6～C_8アリールであり、R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである、請求項44に記載の化合物。
【請求項４６】
Yが、C_1～C_6アルキルでパラ置換されているC_6～C_8アリール、および$NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)である、請求項44に記載の化合物。
【請求項４７】
Yが、C_1～C_6アルキルで置換されているアミノでパラ置換されているC_6～C_8アリールである、請求項44に記載の化合物。
【請求項４８】
R_2がOR_{kk}であり、R_{kk}はオルト位においてシアノで置換されている5員または6員ヘテロアリールである、請求項44に記載の化合物。
【請求項４９】
Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)

であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}はC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R_3が水素である、
請求項39に記載の化合物。
【請求項５０】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項49に記載の化合物。
【請求項５１】
Yが、パラ位において$NR_vSO_2R_w$で置換されているフェニルであり、R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである、請求項50に記載の化合物。
【請求項５２】
Yが、パラ位においてNR_tCOOR_uで置換されているフェニルであり、R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである、請求項50に記載の化合物。
【請求項５３】
Xがシアノであり、
YがNR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである)で置換されているC_6～C_8アリールであり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}は5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R_3が水素である、
請求項39に記載の化合物。
【請求項５４】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項53に記載の化合物。
【請求項５５】
フェニルがパラ位において置換されている、請求項54に記載の化合物。

【請求項５６】
R_uがフルオロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである、請求項55に記載の化合物。
【請求項５７】
Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)で置換されているC_6～C_8アリールであり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリールであり、
R_3が水素である、
請求項39に記載の化合物。
【請求項５８】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項57に記載の化合物。
【請求項５９】
Yが、パラ位においてNR_tCOOR_uで置換されているフェニルであり、R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである、請求項58に記載の化合物。
【請求項６０】
Yが、パラ位においてNR_tCOOR_uで置換されているフェニルであり、R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである、請求項58に記載の化合物。
【請求項６１】
R_uが、フルオロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである、請求項60に記載の化合物。
【請求項６２】
Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)で置換されているC_6～C_8アリールであり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}は5員または6員ヘテロシクロである)であり、
R_3が水素である、
請求項39に記載の化合物。
【請求項６３】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項62に記載の化合物。
【請求項６４】
フェニルがパラ位において置換されている、請求項63に記載の化合物。
【請求項６５】
Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)で置換されているC_6～C_8アリールであり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が5員または6員ヘテロシクロであり、
R_3が水素である、
請求項39に記載の化合物。
【請求項６６】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項65に記載の化合物。
【請求項６７】

フェニルがパラ位において置換されている、請求項66に記載の化合物。
【請求項６８】
Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)で置換されているC_6～C_8アリールであり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、NO_2で置換されている5員または6員ヘテロアリールであり、
R_3が水素である、
請求項39に記載の化合物。
【請求項６９】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項68に記載の化合物。
【請求項７０】
フェニルがパラ位において置換されている、請求項69に記載の化合物。
【請求項７１】
Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)で置換されているC_6～C_8アリールであり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、-C(O)-3員～7員ヘテロシクロまたは-C(O)-5員ヘテロシクロであり、
R_3が水素である、
請求項39に記載の化合物。
【請求項７２】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項71に記載の化合物。
【請求項７３】
フェニルがパラ位において置換されている、請求項72に記載の化合物。
【請求項７４】
Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)で置換されているC_6～C_8アリールであり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}は1個以上の=Oで置換されている-5員または6員複素環である)であり、
R_3が水素である、
請求項39に記載の化合物。
【請求項７５】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項74に記載の化合物。
【請求項７６】
フェニルがパラ位において置換されている、請求項75に記載の化合物。
【請求項７７】
式IIcの化合物

【化１１】



(IIc)

[式中、
Xはシアノであり、
Yは、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは以下のもの：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - ハロ、および
  - 5員または6員ヘテロアリール

から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、ならびに
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)

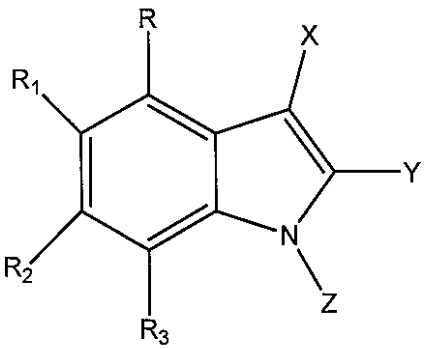
であり、
Zは、
- C_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、
Rは水素であり、
R_1は、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、
R_2は水素であり、
R_3は水素であり、
但し、R_1が5員または6員ヘテロシクロで置換されているC_1～C_6アルコキシである場合、またはR_1が5員または6員ヘテロシクロである場合、YはNR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uは、
1個以上のハロで置換されているC_1～C_{12}アルキル、または
1個以上のハロで置換されているアリール
である)である]、
または薬学的に許容されるその塩。

【請求項７８】
Yが、NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)で置換されているC_6～C_8アリールであり、

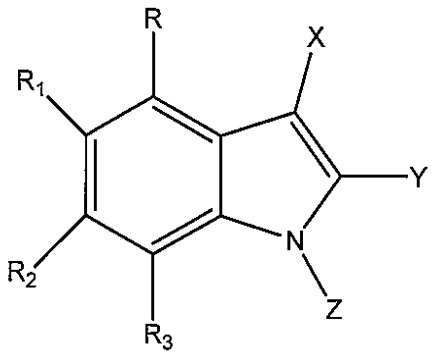
ZがC1～C6アルキルであり、
R1が、5員または6員ヘテロアリールで置換されているC1～C6アルコキシである、
請求項77に記載の化合物。
【請求項７９】
R1が、5員または6員ヘテロアリールで置換されているC1～C6アルコキシである、請求項77に記載の化合物。
【請求項８０】
R1が(O)-5員または6員ヘテロシクロである、請求項77に記載の化合物。
【請求項８１】
R1が(O)-5員または6員ヘテロアリールである、請求項77に記載の化合物。
【請求項８２】
Zが、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルまたはシクロペンチルである、請求項77に記載の化合物。
【請求項８３】
式IIdの化合物
【化１２】



(IId)

[式中、
Xは水素であり、
Yは、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC6～C8アリール：
- NRqCONRqRr(Rqは水素であり、RrはC1～C6アルキルである)、および
- NRtCOORu(Rtは水素であり、Ruは1個以上のハロで場合により置換されているC1～C12アルキルである)
であり、
ZはC1～C6アルキルであり、
Rは水素であり、
R1は水素であり、
R2はORkk(Rkkは、
- 5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロシクロ、または
- 1個以上の独立に選択されるハロで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R3は水素である]、
または薬学的に許容されるその塩。
【請求項８４】
Xが水素であり、
Yが、NRtCOORu(Rtは水素であり、Ruは1個以上のハロで置換されているC1～C12アルキルである)で置換されているC6～C8アリールであり、
ZがC1～C6アルキルであり、
Rが水素であり、

R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}は5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R_3が水素である、
請求項83に記載の化合物。
【請求項８５】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項84に記載の化合物。
【請求項８６】
Yが、パラ位においてNR_tCOOR_uで置換されているフェニルであり、R_tは水素であり、R_uはフルオロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである、請求項84に記載の化合物。
【請求項８７】
Zが、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、エチルまたはシクロペンチルである、請求項84に記載の化合物。
【請求項８８】
R_2が(O)-5員または6員ヘテロシクロである、請求項83に記載の化合物。
【請求項８９】
式IIeの化合物
【化１３】



(IIe)

[式中、
Xは、
- 水素、
- シアノ、
- ニトロ、
- ホルミル、
- COOH、
- COR_x(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- シアノまたはC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキニル、
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、

- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ

であり、

Yは、

- アミノ(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているベンゾチアゾリル、
- 窒素上が$-SO_2R_x$で場合により置換されているインドリル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
    - ハロ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、
    - $C(O)NH-(C_1$～$C_6)$-アルキル、
  - ヒドロキシ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - ニトロ、
  - COOH、
  - $N=CHN(R_x)_2$、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびC_6～C_8アリール（これはハロで場合により置換されている）から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - ヒドロキシ、=O、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
      - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
      - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
      - アルコキシ、および
      - ハロ、ならびに
    - PO_2R_x、
  - $OC(O)NHR_x$(R_xはビニルで場合により置換されている)、
  - $OC(O)N(R_u)_2$(R_uはアルキルまたはC_6～C_8アリールであり、このアルキルまたはア

リールはジアルキルアミノで場合により置換されている)、
- OC(O)NH(OR_{uu})(R_{uu}はジアルキルアミノで場合により置換されている-C_6～C_8アリールである)、
- OC(O)NR_x(OR_x)、
- OC(O)N(OR_x)$_2$、
- OC(O)R_{ab}(R_{ab}はヘテロアリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、このヘテロアリールはアルキルまたはハロアルキルで場合により置換されている)、
- $NR_oC(O)R_p$(R_pは、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
  - C_1～C_6アルキルおよびC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、R_oは、
    - 水素、または
    - C_1～C_6アルキルである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、または
  - アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、
- SO_2R_{aa}(R_{aa}は、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5または6ヘテロシクロ：
    - ヒドロキシ、
    - C_1～C_6アルコキシ、および
    - C_1～C_6アルキル、
  - アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - アルコキシ、
    - ヒドロキシ、
    - ハロ

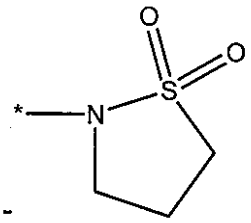
    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)である)、
- COR_m(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは5員または6員ヘテロシクロまたはC_6～C_8アリールで場合により置換されており、このヘテロシクロまたはアリールはハロおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
  - ヒドロキシで場合により置換されているヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキル(このアルキルはジアルキル-アミノで場合により置換されている)である)で場合により置換されている3員～7員ヘテロシクロ、

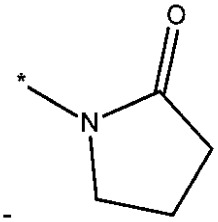
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - ハロ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_2～C_6アルケニル、
  - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている4員～7員ヘテロシクロ：
    - =O、
    - SO_2R_w、
    - COR_p、および
    - (CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)

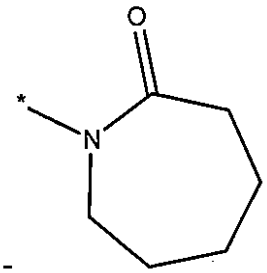
  である)、
- NHR_{bb}(R_{bb}は、
  - $C(=S)NH_2$、
  - $C(=S)NHR_x$、
  - $C(=S)NR_xR_x$、
  - $C(=N-CN)NHR_x$、または
  - $PO(OR_x)_2$である)、
- $N(CONHR_w)_2$、
- $NH(SOR_w)$、
- $N(SO_2R_w)_2$、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素または4員～7員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルであり、R_wは、
  - C_6～C_8アリール(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_6～C_8ヘテロアリール、または
  - ヘテロシクロもしくはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、(CO)O-(C_1～C_6)アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)

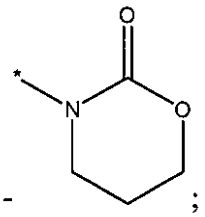
  である)、

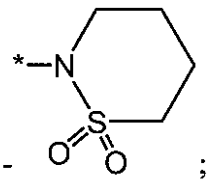
【化１４】

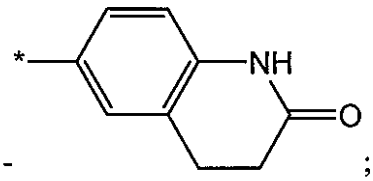

;

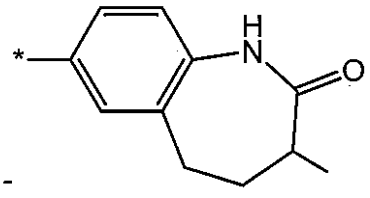

;


;


;


;


;または



、

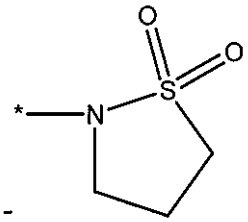
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されてい

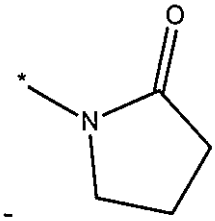
るアルコキシ：
- ハロ、
- 5員または6員ヘテロシクロ、および
- C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- ヒドロキシ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- ニトロ、
- COOH、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
  - SO_2R_x、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、および-C_6～C_8アリール（これはハロで場合により置換されている）から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、ならびに
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
    - 1個以上のアルキル、ハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルC_6～C_8アリール、
    - アルコキシ、ならびに
    - ハロ、
- NR_oCOR_p(R_pは、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、R_oは、
  - 水素、または
  - C_1～C_6アルキルである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、または
  - アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、

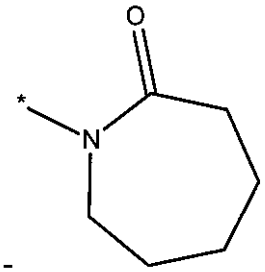
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - ハロ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - 5員または6員ヘテロシクロ

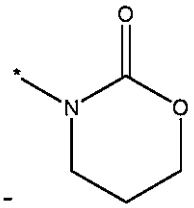
  である)、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素または4員～7員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルであり、R_wは、
  - C_6～C_8アリール(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_6～C_8ヘテロアリール、
  - ヘテロシクロもしくはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)

【化１５】

- ;

- ;

- ;または

- 

である)、

であり、

Zは、

- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

Rは水素であり、

R_1は、

- 水素、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - $C(O)$-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または
- 以下から独立に選択される1個以上で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、

- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
- ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- C_6～C_8アリール、
- SO_2R_x、
- $-SO_2R_x$で場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルコキシ：
- ハロ、
- ヒドロキシ、
- シアノ、
- アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：
  - C_1～C_6アルコキシ、および
  - C_6～C_8アリール

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5

員または6員ヘテロアリール：
- C_1～C_6アルキル、および
- 4員～7員ヘテロシクロ、
- アルコキシ、および
- C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)NH_2：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、ならびに
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているC(O)NH_2、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：
- C_6～C_8アリール、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- ヒドロキシで置換されている1個以上でさらに場合により置換されているC_1～C_6アルキ、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、
  - ヒドロキシ、
  - COOH、
  - CO_2R_x、
  - COR_x、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、および
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
  - C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、
  - COOH、または
  - OR_{kk}(R_{kk}は、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
      - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
      - アルコキシ、
      - ハロ、
      - アルキルチオ、
      - ハロアルキル、

- シアノ、
- アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、および
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド

である)、

であり、

R_2は、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および
  - ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、および
  - SO_2R_x、
- SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
  - アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$S(O)R_x$：
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および

- C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ、
  - シアノ、
  - アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
  - -SO_2-C_1～C_4アルキル、5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - S-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているS-C_1～C_6アルキル：
    - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
    - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
  - S-C_6～C_8アリール、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルフィニル-C_1～C_6アルキル：
    - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
    - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
  - スルフィニル-C_6～C_8アリール、
  - スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルホニル-C_1～C_6アルキル：
    - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
    - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
  - スルホニル-C_6～C_8アリール、
  - ヒドロキシ、=O、ヘテロシクロおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：
    - C_1～C_6アルコキシ、および
    - C_6～C_8アリール

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：

- 1個以上のアルコキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- 4員～7員ヘテロシクロ、および
- アルコキシ、ならびに

- C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、および
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
- =O、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、または

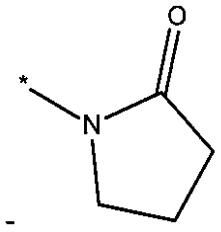
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、

- アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルはハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、および
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$C(O)$-3員～7員ヘテロシクロ：
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員ヘテロアリール、および
  - 1個以上のヒドロキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- $C(O)$-5員または6員ヘテロアリール、
- $C(O)$-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)で場合により置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
  - SO_2R_x、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
    - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - アルコキシ、および
    - ハロ、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員

または6員ヘテロアリール：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- 1個以上のアルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
=O、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、
- OR_{kk}(R_{kk}は、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、

- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、および
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
- C_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)で場合により置換されている5員～6員ヘテロシクロ、または
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール、
- SO_2R_x、または
- $Si(R_x)_3$である)、
- $OC(O)NHR_x$(R_xは-C_6～C_8アリールで場合により置換されている)、
- $OC(O)N(R_x)_2$、または

【化１６】



-

であり、

R_3は、水素、または

- ニトロ

であり、

但し、X、Y、Z、R_1、R_2およびR_3の少なくとも1つは以下から選択される:

Xは、

- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキニル、
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルおよび/または-$C(O)$-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されてい

る)で置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ

であり、
Yは、
- アミノ(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で置換されているベンゾチアゾリル、
- 窒素上が$-SO_2R_x$で場合により置換されているインドリル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下のもの：
    - C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、および
    - $C(O)NH-(C_1～C_6)$-アルキル

    から独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - COOH、
  - $N=CHN(R_x)_2$、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - ヒドロキシ、=O、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_7アルキル、
      - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
      - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
      - アルコキシ、および
      - ハロ、ならびに
    - PO_2R_x、
  - $OC(O)NHR_x$(R_xはビニルで場合により置換されている)、
  - $OC(O)N(R_u)_2$(R_uはアルキルまたはC_6～C_8アリールであり、このアルキルまたはアリールはジアルキルアミノで場合により置換されている)、
  - $OC(O)NH(OR_{uu})$(R_{uu}はジアルキルアミノで場合により置換されている$-C_6$～C_8アリールである)、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}はヘテロアリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、このヘテロアリールはアルキルまたはハロアルキルで場合により置換されている)、

- $NR_oC(O)R_p$(R_pは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
  - C_1～C_6アルキルおよびC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、または
  - アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、
- SO_2R_{aa}(R_{aa}は、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5または6ヘテロシクロ：
    - ヒドロキシ、
    - C_1～C_6アルコキシ、および
    - C_1～C_6アルキル、
  - アルキル(このアルキルは以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ
    - アルコキシ、
    - ヒドロキシ、
    - ハロ

  である)、
- COR_m(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは5員または6員ヘテロシクロまたはC_6～C_8アリールで置換されており、このヘテロシクロは1個以上のハロおよび/またはアルコキシで置換されており、このアリールは1個以上のハロおよび/またはアルコキシで場合により置換されている)で置換されているアミノ、
  - ヒドロキシで置換されているヘテロシクロである)、
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、および
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルケニル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている4員～7員ヘテロシクロ：
    - =O、

- SO_2R_w、
- COR_p、および
- (CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)、

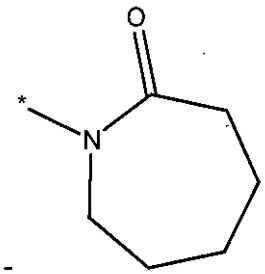
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている4員または7員ヘテロシクロ：

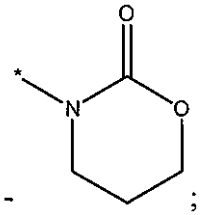
=O、
- SO_2R_w、
- COR_p、および
- (CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)

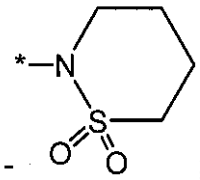
である)、

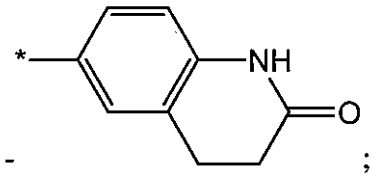
- NHR_{bb}(R_{bb}は、
  - C(=S)NHR_x、
  - C(=S)NR_xR_x、または
  - C(=N-CN)NHR_xである)、
- $N(CONHR_w)_2$、
- $NH(SOR_w)$、
- $N(SO_2R_w)_2$、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは4員または7員ヘテロシクロで置換されているアルキルであり、R_wは、
  - C_6～C_8アリール(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)で置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ヘテロシクロもしくはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、(CO)O-(C_1～C_6)アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)

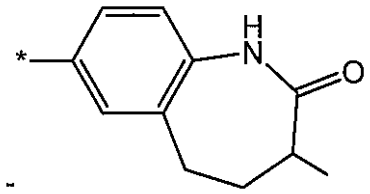
【化１７】


;


;


;


;または



である)、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
    - ハロ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、
  - ヒドロキシ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - ニトロ、
  - COOH、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員

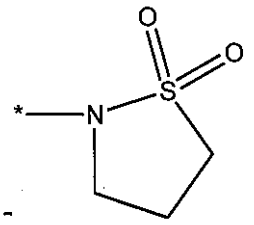
アリール、
- アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、および
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
  - 1個以上のアルキル、ハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - アルコキシ、ならびに
  - ハロ、
- NR_oCOR_p(R_pは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、または
  - アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール

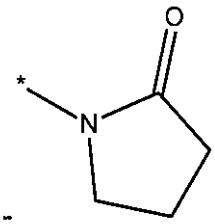
  である)、
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、および
    - 5員または6員ヘテロアリール

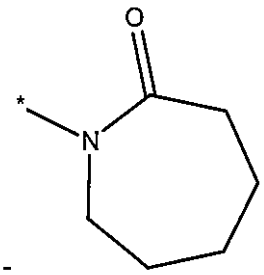
  である)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは、4員～7員ヘテロシクロで置換されているアルキルであり、またはR_wは、
  - C_6～C_8アリール(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)で置換されているC_1～C_6アルキル、
  - C_6～C_8アリール、

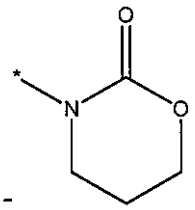
- ヘテロシクロまたはアルキルで置換されているアミノ(このヘテロシクロは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されており、このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)

【化１８】


;


;


;または



である)、

であり、

Zは、

- 5員または6員ヘテロシクロで置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

R_1は、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - $C(O)$-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または
- 以下から独立に選択される1個以上で置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員また

は6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
- ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- C_6～C_8アリール、
- SO_2R_x、
- -SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルコキシ：
- ヒドロキシ、
- シアノ、
- アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、
  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～7員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルコキシ、および

- C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - C_1～C_6アルキル、および
  - 4員～7員ヘテロシクロ、および
- アルコキシ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、
  - ヒドロキシ、
  - COOH、
  - CO_2R_x、
  - COR_x、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$C(O)NH_2$：
    - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、および
    - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：
    - C_6～C_8アリール、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ヒドロキシで置換されている1個以上でさらに場合により置換されているC_1～C_6ア

ルキ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリールである)

であり、

R_2は、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および
  - ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、ならびに
  - SO_2R_x、
- SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
  - アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$S(O)R_x$：
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：

- ハロ、
- ヒドロキシ、
- シアノ、
- アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- -SO_2-C_1～C_4アルキルおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、
  から独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、
- C_1～C_6アルキルで置換されているアミド、
- S-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているS-C_1～C_6アルキル：
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
- S-C_6～C_8アリール、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルフィニル-C_1～C_6アルキル：
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
- スルフィニル-C_6～C_8アリール、
- スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルホニル-C_1～C_6アルキル：
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
- スルホニル-C_6～C_8アリール、
- ヒドロキシ、=O、ヘテロシクロ、およびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：
  - C_1～C_6アルコキシ、および
  - C_6～C_8アリール、
  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - 1個以上のアルコキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - 4員～7員ヘテロシクロ、および
  - アルコキシ、ならびに
- C_6～C_8アリール、

- C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  =O、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、
  - ヒドロキシ、
  - COOH、
  - CO_2R_x、
  - COR_x、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているC(O)NH_2、
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは、1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：
    - C_6～C_8アリール、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - 1個以上のヒドロキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、
  - COOH、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているC(O)NH_2、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)で置換されているアミド、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ：

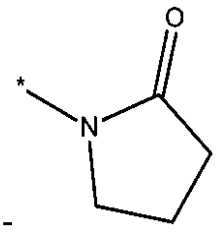
- SO_2R_x、
- アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
- アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
  - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - アルコキシ、ならびに
  - ハロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - 1個以上のアルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、
  - ヒドロキシ、
  - COOH、
  - CO_2R_x、
  - COR_x、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - =O、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、

- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、

- OR_{kk}(R_{kk}は、
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- C_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)で場合により置換されている5員～6員ヘテロシクロ、または
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～6員ヘテロアリール、
- SO_2R_x、または
- $Si(R_x)_3$である)、

- $OC(O)NHR_x$(R_xは-C_6～C_8アリールで場合により置換されている)、
- $OC(O)N(R_x)_2$、または

【化１９】



-

であり、
R_3はニトロである]、
または薬学的に許容されるその塩。
【請求項９０】
Xが、

- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキニル、
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)で置換されている5員または6員ヘテロアリールまたは
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール:
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ

である、請求項89に記載の化合物。
【請求項９１】

Yが、
- アミノ(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で置換されているベンゾチアゾリル、
- 窒素上が-SO_2R_xで場合により置換されているインドリル、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
    - C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、および
    - C(O)NH-(C_1～C_6)-アルキル、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - COOH、
  - $N=CHN(R_x)_2$、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシおよびハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - ヒドロキシ、=O、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_7アルキル：
      - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
      - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
      - アルコキシ、および
      - ハロ、ならびに
    - PO_2R_x、
  - $OC(O)NHR_x$(R_xはビニルで場合により置換されている)、
  - $OC(O)N(R_u)_2$(R_uはアルキルまたはC_6～C_8アリールであり、このアルキルまたはアリールはジアルキルアミノで場合により置換されている)、
  - $OC(O)NH(OR_{uu})$(R_{uu}はジアルキルアミノで場合により置換されている-C_6～C_8アリールである)、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}はヘテロアリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、このヘテロアリールはアルキルまたはハロアルキルで場合により置換されている)、
  - $NR_oC(O)R_p$(R_pは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
    - C_1～C_6アルキルおよびC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
  - $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6ア

ルキル：
- ヒドロキシ、
- アルコキシ、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- ハロで置換されているC_6～C_8アリール、

- 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- C_1～C_6アルコキシ、
- 5員または6員ヘテロシクロ、または
- アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、

- SO_2R_{aa}(R_{aa}は、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5または6ヘテロシクロ：
    - ヒドロキシ、
    - C_1～C_6アルコキシ、および
    - C_1～C_6アルキル、
  - アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - アルコキシ、
    - ヒドロキシ、
    - ハロ

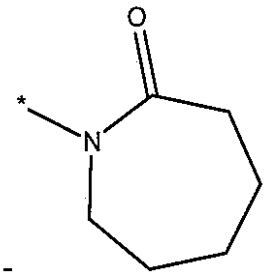
    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)である)、
- COR_m(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは5員または6員ヘテロシクロまたはC_6～C_8アリールで置換されており、このヘテロシクロは1個以上のハロおよび/またはアルコキシで置換されており、このアリールは1個以上のハロおよび/またはアルコキシで場合により置換されている)で置換されているアミノ、
  - ヒドロキシで置換されているヘテロシクロである)、
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、および
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルケニル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている4員～7員ヘテロシクロ：
    - =O、
    - SO_2R_w、
    - COR_p、および
    - (CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)

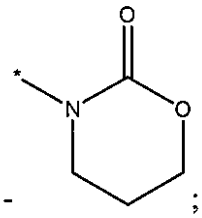
    である)、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている4員または7員ヘテロシクロ：
    - =O、
    - SO_2R_w、

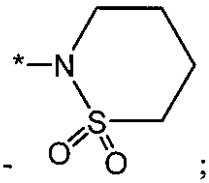
- COR_p、および
- $(CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)$、

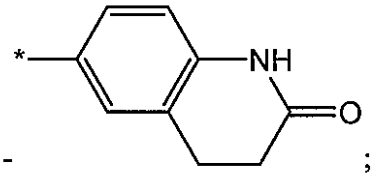
- NHR_{bb}(R_{bb}は、
  - $C(=S)NHR_x$、
  - $C(=S)NR_xR_x$、または
  - $C(=N-CN)NHR_x$である)、
- $N(CONHR_w)_2$、
- $NH(SOR_w)$、
- $N(SO_2R_w)_2$、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは4員または7員ヘテロシクロで置換されているアルキルであり、R_wは、
  - $C_6～C_8$アリール(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)で置換されている$C_1～C_6$アルキル、
  - ヘテロシクロまたはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、$C_1～C_6$アルコキシ、アルコキシカルボニル、$(CO)O-(C_1～C_6)$アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、

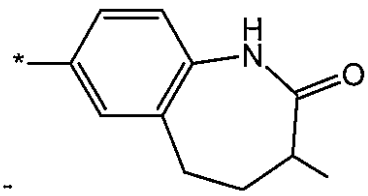
【化２０】

- 
;

- 
;

- 
;

- 
;または

- 

である)、

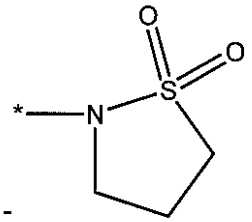
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5

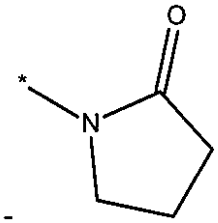
員～6員ヘテロアリール：
- ハロ、
- C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- ヒドロキシ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- ニトロ、
- COOH、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
  - SO_2R_x、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシおよびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、および
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
    - 1個以上のアルキル、ハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - アルコキシ、および
    - ハロ、
- NR_oCOR_p(R_pは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノ、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、または
  - アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、

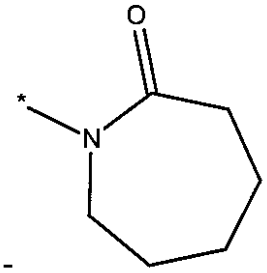
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、および
    - 5員または6員ヘテロアリール

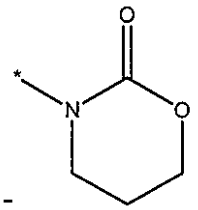
  である)、ならびに
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは、4員～7員ヘテロシクロで置換されているアルキルであり、またはR_wは、
  - C_6～C_8アリール(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)で置換されているC_1～C_6アルキル、
  - C_6～C_8アリール、
  - ヘテロシクロまたはアルキルで置換されているアミノ(このヘテロシクロは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されており、このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、

【化２１】


;


;


;または



である）

である、請求項89に記載の化合物。

【請求項９２】

Zが、

- 5員または6員ヘテロシクロで置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

である、請求項89に記載の化合物。

【請求項９３】

R_1が、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - $C(O)$-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または
- 以下から独立に選択される1個以上で置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、

- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
- ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- C_6～C_8アリール、
- SO_2R_x、
- $-SO_2R_x$で場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルコキシ：
- ヒドロキシ、
- シアノ、
- アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：
  - C_1～C_6アルコキシ、および
  - C_6～C_8アリール、

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：

- C_1～C_6アルキル、および
- 4員～7員ヘテロシクロ、ならびに

- アルコキシ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、
  - ヒドロキシ、
  - COOH、
  - CO_2R_x、
  - COR_x、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$C(O)NH_2$：
    - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、ならびに
    - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：
    - C_6～C_8アリール、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ヒドロキシで置換されている1個以上でさらに場合により置換されているC_1～C_6アルキ、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：

- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_6～C_8アリール、および
- 5員または6員ヘテロアリール、または

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、または
- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリールである)

である、請求項89に記載の化合物。

【請求項９４】

R_2が、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および
  - ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、および
  - SO_2R_x、
- SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
  - アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているS(O)R_x：
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ、

- シアノ、
- アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- -SO_2-C_1～C_4アルキルおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ
  から独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、
- C_1～C_6アルキルで置換されているアミド、
- S-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているS-C_1～C_6アルキル：
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
- S-C_6～C_8アリール、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルフィニル-C_1～C_6アルキル：
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
- スルフィニル-C_6～C_8アリール、
- スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルホニル-C_1～C_6アルキル：
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
  - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
- スルホニル-C_6～C_8アリール、
- ヒドロキシ、=O、ヘテロシクロ、およびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：
  - C_1～C_6アルコキシ、および
  - C_6～C_8アリール、
  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - 1個以上のアルコキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - 4員～7員ヘテロシクロ、および
  - アルコキシ、ならびに
- C_6～C_8アリール、
- C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている(O)-5員または6

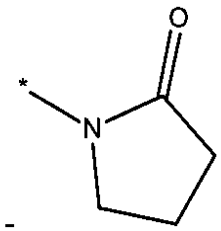
員ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
=O、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：
- C_6～C_8アリール、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- 1個以上のヒドロキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)で置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ：
- SO_2R_x、
- アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキ

シから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、

- アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシおよびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
  - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - アルコキシ、および
  - ハロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロアリール：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- 1個以上のアルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
- =O、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、

- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)で場合により置換されている5員～6員ヘテロシクロ、または
  - ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～6員ヘテロアリール、
  - SO_2R_x、または
  - $Si(R_x)_3$である)、
- $OC(O)NHR_x$(R_xは-C_6～C_8アリールで場合により置換されている)、
- $OC(O)N(R_x)_2$、または

【化２２】



である、請求項89に記載の化合物。

【請求項９５】

R_3がニトロである、請求項89に記載の化合物。

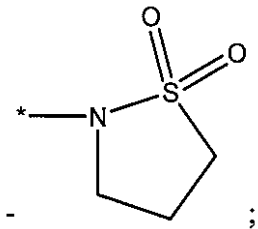
【請求項９６】

Xがシアノまたは水素であり、

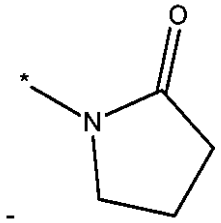
Yが、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - C_1～C_7アルキル、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルまたはアルキルで場合により置換されているアミノである)、

【化２３】



-　　；または



-

であり、
ZがC_1～C_6アルキル、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がシアノで置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリールであり、
R_3が水素である、
請求項89に記載の化合物。

【請求項９７】
C_6～C_8アリールがフェニルである、請求項96に記載の化合物。

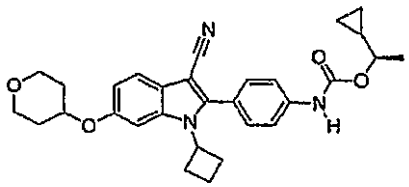
【請求項９８】
Xがシアノであり、
Yが$NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)でパラ置換されているフェニルであり、
R_2が、オルト位においてシアノで置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリールである、
請求項97に記載の化合物。

【請求項９９】
Xがシアノであり、
Yが、C_1～C_6アルキルおよび$NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)で置換されているフェニルであり、
R_2が、オルト位においてシアノで置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリールである、
請求項97に記載の化合物。

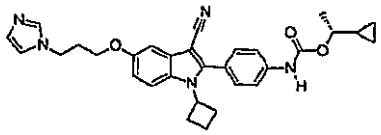
【請求項１００】
Xがシアノであり、
Yが、ハロおよび$NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)で置換されているフェニルであり、
R_2が、オルト位においてシアノで置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリールである、
請求項97に記載の化合物。

【請求項１０１】
Xが水素であり、
Yが、$-NR_tCOOR_u$(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)でパラ置換されているフェニルであり、
Zが、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、エチルまたはシクロペンチルであり、

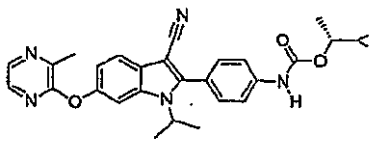
R_2が、オルト位においてシアノで置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリールである、
請求項97に記載の化合物。
【請求項１０２】
Xがシアノであり、
Yが、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、または
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)
であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、1個以上の=Oで置換されている-(O)-5員または6員ヘテロシクロであり、
R_3が水素である、
請求項89に記載の化合物。
【請求項１０３】
化合物範囲:1330～2128および2600～3348から選択される化合物。
【請求項１０４】
以下：



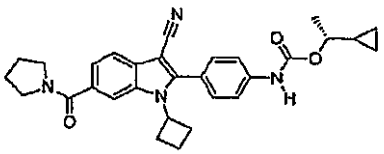
2696



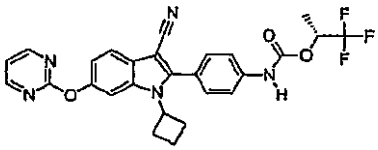
2722



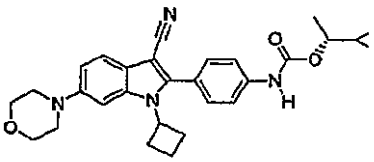
2701



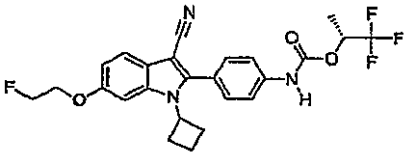
2788



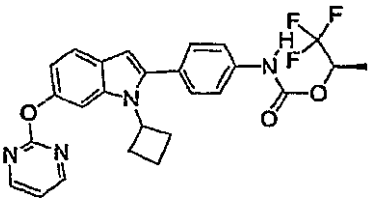
2852



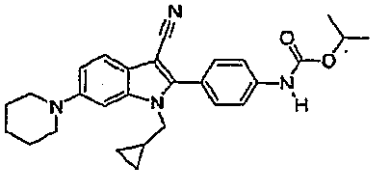
2866



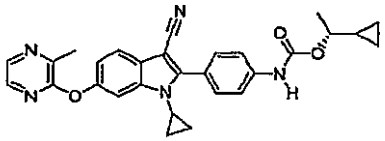
2879



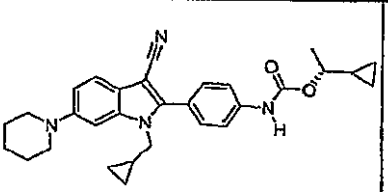
2888



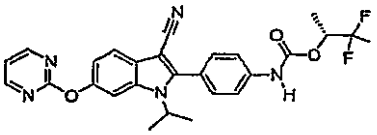
2892



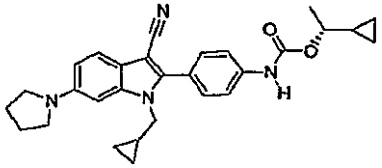
2895



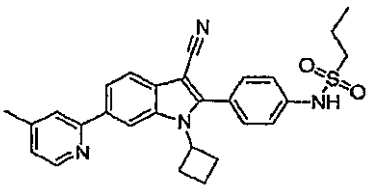
2907



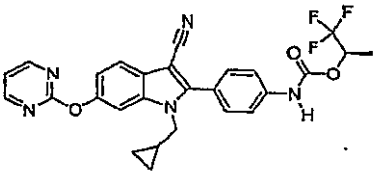
2922



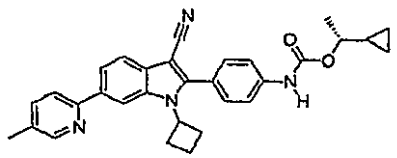
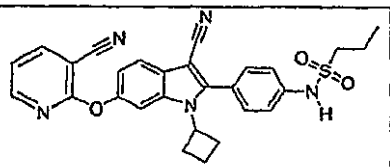
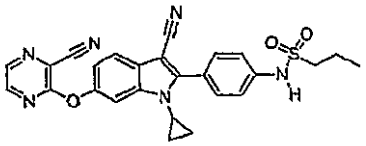
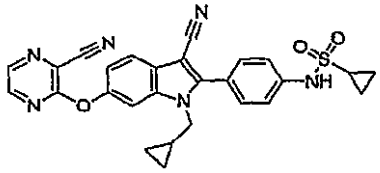
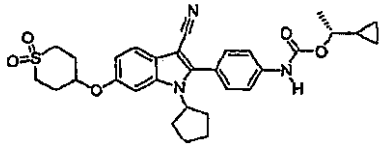
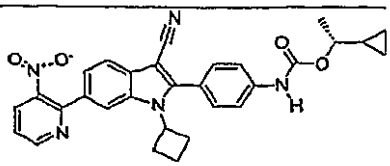
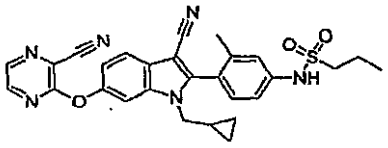
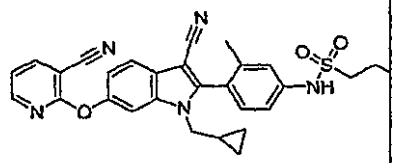
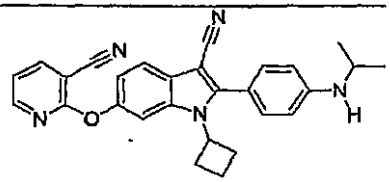
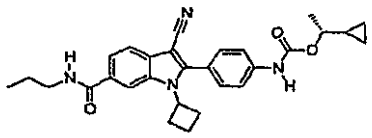
2976



2978



2925

 3002	 3192	 3194
 3239	 3245	 3247
 3248	 3249	 3260
 2274		

から選択される、請求項103に記載の化合物。

【請求項１０５】

請求項1に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【請求項１０６】

請求項39に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【請求項１０７】

請求項77に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【請求項１０８】

請求項83に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【請求項１０９】

請求項89に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【請求項１１０】

C型肝炎ウイルス感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の請求項1に記載の化合物または有効量の1種以上の請求項1に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項１１１】

C型肝炎ウイルス感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の請求項39に記載の化合物または有効量の1種以上の請求項39に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項１１２】

C型肝炎ウイルス感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の請求項77に記載の化合物または有効量の1種以上の請求項77

に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項１１３】
C型肝炎ウイルス感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の請求項83に記載の化合物または有効量の1種以上の請求項83に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項１１４】
C型肝炎ウイルス感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の請求項89に記載の化合物または有効量の1種以上の請求項89に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項１１５】
内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の請求項1に記載の化合物または有効量の1種以上の請求項1に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項１１６】
内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の請求項39に記載の化合物または有効量の1種以上の請求項39に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項１１７】
内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の請求項77に記載の化合物または有効量の1種以上の請求項77に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項１１８】
内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の請求項83に記載の化合物または有効量の1種以上の請求項83に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項１１９】
内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の請求項89に記載の化合物または有効量の1種以上の請求項89に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、2004年7月14日出願の米国特許仮出願第60/587,487号、2004年12月13日出願の米国特許仮出願第60/634,979号、2005年1月24日出願の米国特許仮出願第60/645,586号、2005年3月28日出願の米国特許仮出願第60/665,349号および2005年4月28日出願の米国特許仮出願第60/675,440号の利益を主張する、2005年7月14日出願の米国特許出願第11/180,961号および2005年7月14日出願の国際出願番号PCT/US2005/024881の両方の一部継続出願である、2006年1月13日出願の米国特許出願第11/331,180号の一部継続出願であり、本出願は、2006年1月13日出願の米国特許仮出願第60/758,527号の利益も主張し、これらの出願の内容のすべては参照により本明細書に援用する。
【０００２】
発明の分野
本発明は、ウイルスによる感染症を治療するための、またはウイルス由来IRES活性に影響を及ぼすための化合物、医薬組成物、およびそのような化合物または医薬組成物の使用方法を提供する。

【背景技術】
【０００３】
発明の背景
世界中で推定1億7000万人が、C型肝炎の原因物質であるC型肝炎ウイルス(HCV)に感染していると報告されている。HCV感染症の70～80パーセントは慢性肝臓感染症に至り、これは、次いで、肝線維症、肝硬変および肝細胞癌を含む深刻な肝臓疾患に至り得る(115)。
【０００４】
HCVは、フラビウイルス科ヘパシウイルス属の一員であり(106)、プラス鎖9.6kb RNAゲノムを有している。HCVゲノムの構成エレメントには、3,010アミノ酸からなるポリタンパク質をコードする1つの長いオープンリーディングフレーム(ORF)の翻訳を誘導する内部リボソーム進入部位(IRES)をコードする5'-非翻訳領域(UTR)が含まれている。HCV ORFの後ろには、アンチゲノムストランド合成の開始に必要とされる配列をコードする、HCV変種に応じて長さが変わる3'-UTRがある(79)。
【０００５】
HCV IRESおよび3'-UTRはいずれも、ゲノムの翻訳および複製に必要なRNA構築物の領域をコードしている。HCVポリタンパク質は、翻訳後に、構造タンパク質コア(推定ヌクレオカプシド)、E1およびE2、非構造(NS)タンパク質NS2～NS5Bなどの少なくとも10種の成熟ウイルスタンパク質にプロセシングされる。
【０００６】
HCV IRES介在翻訳には次の3つの別個のエレメントが関係していることがこれまでに分かっている:(1)HCV IRES全体構造の一体化、(2)HCVゲノムの3'末端領域、および(3)HCV IRESエレメントと相互作用し、翻訳開始を助けるトランス作用性細胞側因子(35)。
【０００７】
真核細胞におけるタンパク質合成の開始は、5'キャップ依存性の第一AUG規則に主に従う(61)。しかし、IRESエレメントを使って翻訳開始を誘導していると分かったウイルスmRNAの数(6、12、28、31a、50、95、97、98、105、128)および細胞mRNAの数(18、39、45、78、91、130)は増大している。1992年に、IRESエレメントは、HCV RNAゲノムの5'UTR中に存在することが報告された(129)。これは、ウイルスタンパク質の合成がキャップ非依存性の方式で開始されることを示すものである。
【０００８】
バイシストロン性発現系を用いることで、IRESエレメントの機能を確定・評価することができる。この試験系には2つの異なるレポーター遺伝子が含まれており、5'-隣接レポーター遺伝子はキャップ依存性翻訳機構によって発現され、第2のレポーター遺伝子は、遺伝子間空白部に挿入された上流配列がIRES配列エレメントを含む場合のみ発現される。この系を用いることで、HCV5'UTR中の推定IRESがウイルスタンパク質の翻訳調節機構に関与するIRESとして機能していることが明確に立証された(133)。in vitro翻訳の研究、RNAトランスフェクションの研究および変異誘発の研究により、HCV5'UTRがIRESエレメントを含むというさらなる証拠が提供された(23、41、42、108、129、132、133、134)。in vitroの研究と細胞ベースでの研究のいずれによっても、HCV IRESは細胞翻訳開始因子をウイルスRNAの配列内部位に誘導することが立証された(56、58、120)。つまり、これは、HCV IRES活性を機能的に立証するものである。総合すると、これらの結果は、HCV5'-UTRが、HCVタンパク質翻訳のための配列内開始の機構において積極的かつ重要な役割を果たすIRESエレメントを含むことを立証するものである。
【０００９】
IRESは、HCVゲノムの最も保存された領域の1つである。これは、それが、ウイルス複製およびタンパク質の合成にとって最も重要なものであるということを反映するものである(13、118、122)。IRESの5'配列と3'配列の両方は、翻訳開始制御において役割を果たしているように見える(42、109、110、113、136)が、HCV IRESが機能するための最小限の配列要件はヌクレオチド44～354間の領域にあると位置決定された(40)。
【００１０】

生化学的探査およびコンピューターモデリングにより、HCV IRESおよびその5'鎖は、4つの主ドメインと1つのシュードノットとからなる独特の構造体に折り畳まれていることが分かっている(11、42、122)。ドメインIには、IRESエレメントの機能部分であるようには見えない小さなステムループ構造が含まれているが、ドメインII、IIIおよびIVにはHCV IRES活性が含まれている(43、111)。HCV IRESの二次構造体と三次構造体間の関係およびその機能は、最近になって明らかにされた(5、55、56、99、124)。ドメインIIおよびドメインIIIの両方は、複数のステム、ループおよびバルジから構成されており、IRES活性にとって重要である(23、40、51、52、54、56、64、74、75、93、107、108、110、124、127、131、139、141、142)。ドメインIIは、リボソームに、解読プロセスに関係しているとされている構造変化を誘発することができる(124)。種々のHCV株の中では、ドメインIIIは、最高度の構造保存を示す。ドメインIIIには、フラビウイルスIRESのコアが含まれており、6つのサブドメインを有している(40)。種々の研究により、サブドメインIIIdは複雑な二次/三次構造体を形成しており、開始活性にとって重要であることが分かっている(55、56、57、124、129)。ドメインIVは、開始コドンをそのスパン内に含む1本のステムループを有していてHCV IRESに対して特異的である(41、122)が、IRES活性におけるドメインIVの正確な役割については、議論が分かれている(41、112)。

【００１１】

HCV IRESの役割は、その翻訳機構をウイルスmRNA中の配列内開始コドンの近くに配置することである。HCVおよびその他のウイルスIRESの翻訳開始機序は、5'キャップ依存翻訳開始の翻訳開始機序とは大きく異なっている(7、21、31、35、61、71、72、81、88、96、114、123)。大部分のキャップされた細胞内mRNAは、翻訳開始プロセスに必要とされるいくつもの開始因子(eIF)を利用する。このプロセスの初期の段階では、5'キャップ構造と相互作用し、その40SリボソームサブユニットをmRNAのキャップ隣接領域にリクルートするタンパク質が必要とされる。次いで、この複合体は、キャップの3'をスキャンし、AUGコドンに到達すると翻訳を開始する(21、114)。しかし、HCVの場合、IRESが5'キャップ構造体に機能的に置き換わり、40SリボソームサブユニットおよびeIF3を前記RNAに直接結合させる。HCV IRESのサブドメインIIIdには40Sリボソームサブユニットのための結合部位が含まれており、翻訳開始に必要とされる開始因子は、eIF2、eIF3およびeIF4Eだけである(15、58、94、100、120、124)。

【００１２】

ポリピリミジントラクト結合タンパク質(PTB)およびLa自己抗原は非典型的翻訳開始因子であり、これはHCV IRESに結合してその活性を増大させる(1、2、3、4、5、30、48、49、53)。RNAのスプライシングに関与する57-kDaタンパク質であるPTBは、ピコルナウイルスmRNAおよび一部の細胞mRNAの効果的なIRES介在翻訳開始にも必要である(10、11、36、53、59、89、92)。52kDa二本鎖RNA巻戻しタンパク質であるLa自己抗原は、ポリオウイルスおよび細胞IRESの活性も増大させる(38、85、86)。HCV IRES介在翻訳開始に関与しているその他の細胞因子としては、プロテアソームα-サブユニットPSMA7(62)、リボソームタンパク質S5(26)、リボソームタンパク質S9(24、25、100)、およびhnRNPL(33)がある。しかし、翻訳のHCV IRES介在開始におけるこれらのRNA結合性タンパク質の役割ははっきりしていない。最近になって、HCVの複製に対抗するインターフェロン(IFN)αの活性は、Laタンパク質濃度の低下を引き起こすことによって、HCV IRES介在翻訳開始を標的としている可能性があると報告された(117)。NS5A、コアおよびNS4A/4BなどのHCVタンパク質もHCV IRES機能に関与していることが報告された(143～146)。つまり、IRESと非典型的因子間の相互作用を遮断する阻害物質は、HCVの複製を効果的に阻害し、かつ細胞毒性もない可能性がある。

【００１３】

現在、HCV感染症の治療のためには、IFNαとヌクレオシド類似体リバビリンだけが、組合せで販売されている。しかし、これら2つの薬剤は免疫調節剤であって効果が限られており、比較的高い毒性があり、またコストも高い(80、83、84、138)。治療結果は、6つの主要HCV遺伝子型の間では様々であるが、治療を受けた全患者のおよそ半分だけが治療に

反応を示す。これは、このウイルスが、IFNの抗ウイルス作用を直接的または間接的に弱め得るタンパク質生成物をコードしていることを示唆するものである。IFNは、ウイルス感染に応答して自然に産生されるもので、INFに細胞が曝露されると様々なIFN誘発遺伝子(ISG)の発現が誘発される。このうちの多くは、抗ウイルス作用を有している。ISGの作用により、複製サイクル内の複数の箇所において、ウイルス複製を制限することができる。

【００１４】

HCVに冒された患者を治療するより効果的な手段が求められている。特に、既存の治療法との交差耐性を有さず、その他の抗HCV剤と相乗作用を示す新規な抗ウイルス薬が求められている。

【００１５】

本明細書で言及した文献はすべて、本明細書に完全に挙げられているものとして、参照により本明細書に援用する。

【発明の開示】

【００１６】

発明の要旨

本発明は、ウイルスによる感染症を治療するための、またはウイルス由来IRES活性に影響を及ぼすための化合物、医薬組成物、およびそのような化合物または医薬組成物の使用方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

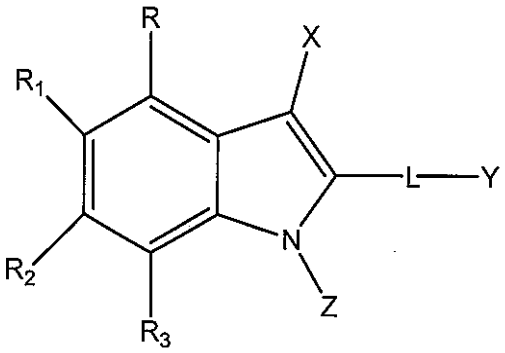
【００１７】

本発明の詳細な説明

A.本発明の化合物

別の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物

【化１】



(I)

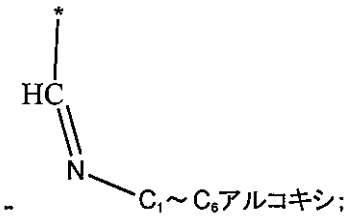
【００１８】

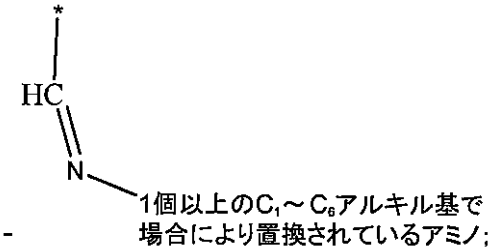
[式中、

Xは、

- 水素、
- シアノ基、
- ニトロ基、
- ホルミル基、
- -COOH基、
- COR_x基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、

【化２】





【００１９】

、

- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- 1個以上の独立に選択されるハロまたはシアノ基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキン、
- オキシム、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基またはC_1～C_6アルキルカルボニル基で場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミド基

、

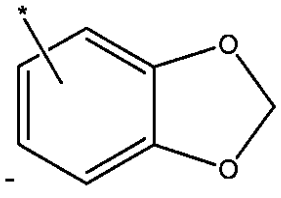
- 5員または6員複素環、
- 1個以上のハロで場合により置換されている1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール基：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、または
  - シアノ

であり、

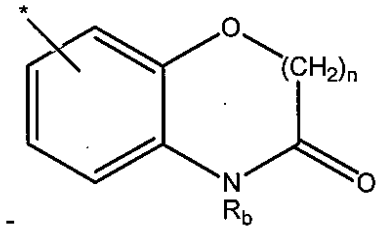
Yは、

- 水素、
- ハロアルキル、
- ハロ、
- ベンゾフラン、
- ベンゾチオフェン、
- ジベンゾフラン、
- ジベンゾチオフェン、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で場合により置換されているベンゾチアゾール、
- ナフタレン、
- 窒素上がC_1～C_6アルキルまたは-SO_2R_x基で場合により置換されているインドール、

【化３】



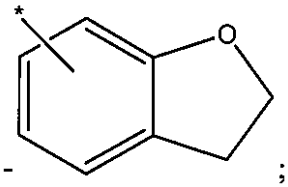
;



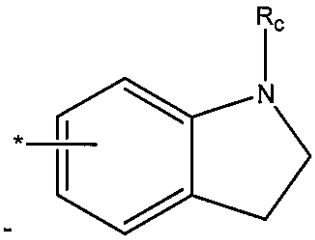
【００２０】

(R_bは水素またはC_1～C_6アルキルであり、nは0または1である)、

【化４】



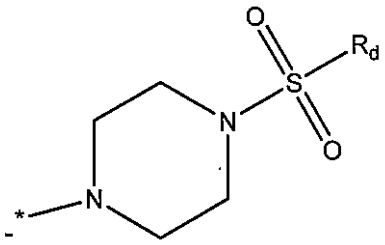
;



【００２１】

(R_cは、水素、-$CONHR_x$(R_xはC_1～C_6アルキルである)、または-SO_2R_x(R_xはC_1～C_6アルキルである)である)、または

【化５】



【００２２】

(R_dはC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリールである)、

- -$NHCOR_e$基(R_eは、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - C_1～C_6アルキル、
    - アルコキシ、
    - シアノ基、
    - ニトロ基、または
    - ハロ

  である)、

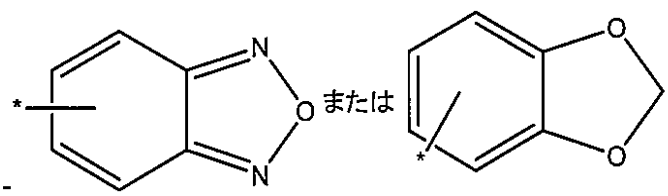
- -NHCOOR$_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- -NR$_g$R$_h$基(R_gはC_1～C_6アルキルまたは水素であり、R_hは、水素、C_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリールであり、このC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリールはアルコキシで場合により置換されている)、
- C_1～C_6アルキル、
- 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - 1個以上のハロまたはC_6～C_8アリールで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - -COOR$_x$で場合により置換されているC_6～C_8アリール(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
  - アミノ基、または
  - グループAからの置換基、
- 以下のもので場合により置換されている5員または6員複素環：
  - -COOR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、または
  - -NHCOOR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下のもので場合により置換されているアルコキシ：
    - アルコキシ、
    - ヒドロキシ、
    - 1個以上のハロ、
    - 以下のもので場合により置換されている5員または6員複素環：
      - C_1～C_6アルキル、もしくは
      - ヒドロキシ、
    - グループAから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - グループAから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - -NR$_i$SO$_2$R$_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルであり、R_iは、
      - 水素、
      - C_1～C_6アルキル、
      - -COR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
      - ハロアルキル、もしくは
      - ハロアルコキシである)、
    - -NR$_j$COR$_k$基(R_kは、
      - C_1～C_6アルキル、
      - 水素、または
      - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノであり、R_jは、
        - 水素、
        - C_1～C_6アルキル、
        - -COR$_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
        - ハロアルキル、もしくは
        - ハロアルコキシである)、
    - -N=N$^+$=N$^-$基、または
    - -COR$_1$(R_1はヒドロキシで場合により置換されている5員または6員複素環である)、
  - アミノ、
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル基、
    - -NHSO$_2$R$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、または

- -$NR_xSO_2R_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- ハロアルコキシ、
- ハロ、
- ヒドロキシ、
- $OC(O)NHR_x$、
- $OC(O)N(R_x)_2$、
- $OC(O)NH(OR_x)$、
- $OC(O)NR_x(OR_x)$、
- $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
- -$COOR_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- -COR_m基(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(C_1～C_6アルキルは以下のもの：
    - ヒドロキシ、
    - 5員または6員複素環、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - アルコキシ、

    で場合により置換されている)、
  - ジアルキル-アミノで場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている3員～7員複素環、
  - -NHR_n基(R_nは、
    - -CH_2CONH_2、もしくは
    - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：
      - アルキル、
      - 1個以上のハロ、
      - ニトロ基、もしくは
      - 1個以上のアルコキシである)、

    である)、
- -NR_oCOR_p基(R_pは、
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - アルコキシ、もしくは
    - C_6～C_8アリール、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で場合により置換されている5員または6員複素環、
  - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 水素、

【化６】



【００２３】

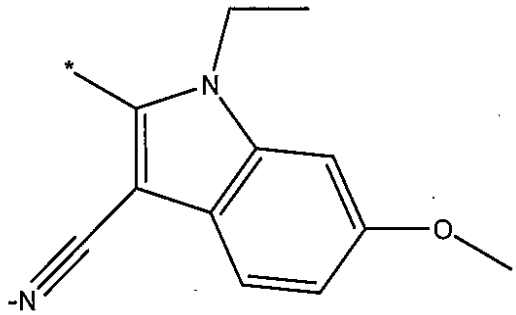
であり、R_oは、

- 水素、
- C_1～C_6アルキル、

- -COR_x基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- ハロアルキル、または
- ハロアルコキシである)、

- -$NR_qCONR_qR_r$基(R_qは、
- 水素、
- C_1～C_6アルキル、
- ハロアルキル、
- ハロアルコキシ、または
- -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)であり、R_rは、
- 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：

【化７】



【００２４】

、

- ハロ、
- 1個以上のC_6～C_8アリール、ハロおよび/もしくはC_1～C_6アルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されているC_1～C_6アルキル、
- C_1～C_6アルコキシ、
- C_1～C_6ハロアルコキシ、
- -OR_s基(R_sはC_6～C_8アリールである)、もしくは
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、

- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - ハロ、
  - ヒドロキシル、
  - アルコキシ、
  - アルキレン、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシで場合により置換されている5員または6員複素環、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリール、もしくは
  - -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- C_2～C_6アルキレン基、
- C_1～C_6アルコキシ基、
- 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシで場合により置換されている5員または6員複素環基、
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)
  である)、

- -NR_tCOOR_u基(R_uは、
  - 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：

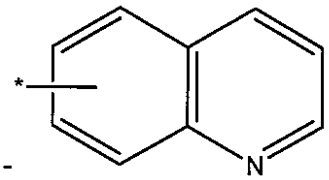
- 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- アルキレン、
- アルコキシ、
- アルキン、
- 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- ハロ、もしくは
- 5員または6員複素環、
- 5員または6員ヘテロアリール、

- C_2～C_6アルキレン、
- 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - アルコキシ、
  - ハロ、もしくは
  - C_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環であり、R_tは、
- 水素、
- C_1～C_6アルキル、
- -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
- ハロアルキル、または
- ハロアルコキシである)、

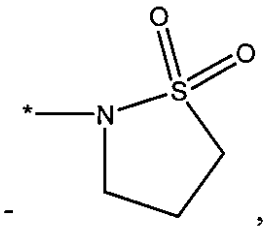
- -$NR_vSO_2R_w$基(R_vは、
  - 水素、
  - -COR_x(R_xは上記定義の通りである)、または
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
    - -$OCOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
    - ヒドロキシル、もしくは
    - アルコキシ

  であり、R_wは、
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - ハロアルキル、
    - C_6～C_8アリール、もしくは
    - 5員または6員複素環、
  - C_2～C_6アルキレン、
  - ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノ、
  - 5員または6員複素環、または
  - 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
    - ハロ、
    - C_1～C_6アルキル、
    - C_1～C_6ハロアルキル、
    - C_1～C_6アルコキシ、
    - C_1～C_6ハロアルコキシ、
    - 5員または6員複素環、もしくは

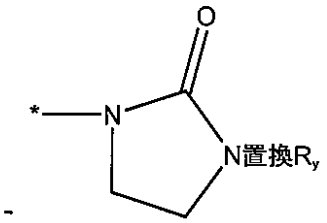
【化８】



、



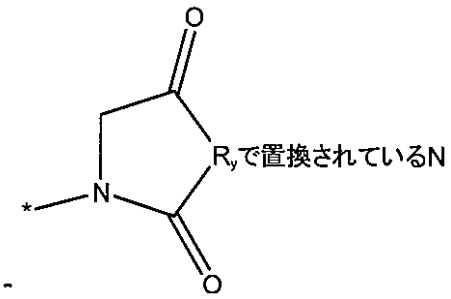
、



【００２５】

(R_yは、水素、C_1～C_6アルコキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_6～C_8アリール、5員または6員ヘテロアリール、または5員または6員複素環であり、C_6～C_8アリール、5員または6員ヘテロアリールおよび5員または6員複素環は、1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシでそれぞれ場合によりおよび独立に置換されている)、

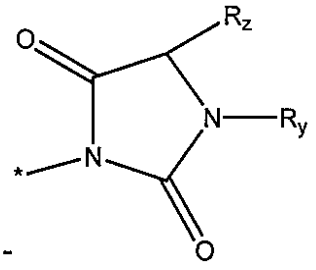
【化９】



【００２６】

(R_yは上記定義の通りである)、

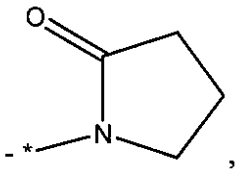
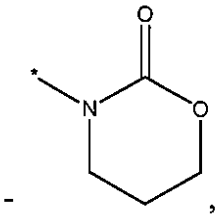
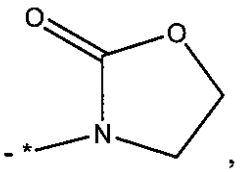
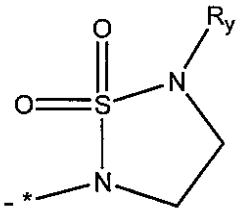
【化１０】



【００２７】

(R_yは上記定義の通りであり、R_zは、水素、またはC_6～C_8アリールで場合により置換されているC_1～C_6アルキルである)、

【化１１】

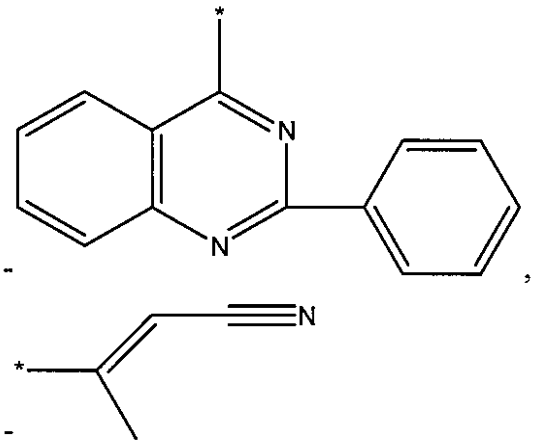

,

,

,


【００２８】

(R_yは上記定義の通りである)、

- -SR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
- -SO_2R_{aa}基(R_{aa}は、
  - C_1～C_6アルキル、
  - アミノ基、
  - ヒドロキシ、5員または6員複素環、5員または6員ヘテロアリール、または-$CO OR_x$基で場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノ基(R_xは上記定義の通りである)、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - ヒドロキシ、C_1～C_6アルコキシまたはC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のヒドロキシで場合により置換されている)で場合により置換されている5または6複素環、
- C_6～C_8アリール、または
- -NHR_{bb}基(R_{bb}は、

【化１２】

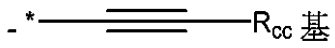


【００２９】

、

- -C(=S)NH_2基、または
- -PO$(OR_x)_2$(R_xは上記定義の通りである)、

【化１３】

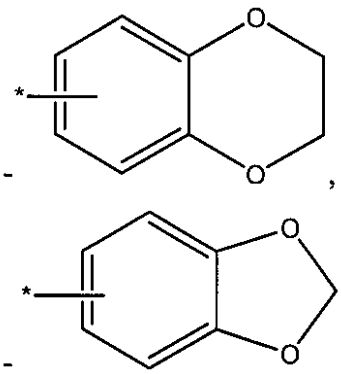


【００３０】

(R_{cc}は、

- ナフタレン、
- 5員または6員ヘテロアリール、

【化１４】



【００３１】

、

- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - アルコキシ、
  - ヒドロキシ、
  - ハロ、
  - シアノ基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
  - -NHPOR_xR_x(R_xは上記定義の通りである)、
  - -$NR_{ee}CONR_{ff}R_{ff}$基(R_{ee}は、水素、またはハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキルであり、R_{ff}は、
    - 水素、
    - ハロアルキル、
    - ハロアルコキシ、

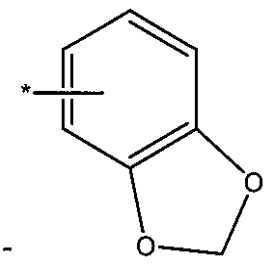
- C_1～C_6アルキル、もしくは
- -COR_x(R_xは上記定義の通りである)である)、

- -$NR_{gg}COR_{hh}$基(R_{hh}は、
- 水素、
- 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
- アルコキシ、
- ハロ、もしくは
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルはハロで場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
- 5員または6員複素環、
- 5員または6員ヘテロアリールであり、R_{gg}は、
- 水素、
- C_1～C_6アルキル、
- ハロアルキル、
- ハロアルコキシ、もしくは
- -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)である)、

- ハロアルキル、
- 5員または6員複素環基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- -$NR_{ii}SO_2R_x$基(R_xは上記定義の通りであり、R_{ii}は、
- 水素、
- C_1～C_6アルキル、
- ハロアルキル、
- ハロアルコキシ、
- -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)である)

であり、
Zは、
- 水素、
- 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - アルコキシ、
  - 1個以上のハロ、
  - 5員または6員複素環、または
  - C_6～C_8アリール、
- 5員または6員複素環、
- C_2～C_6アルキレン、
- アルコキシまたは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、または

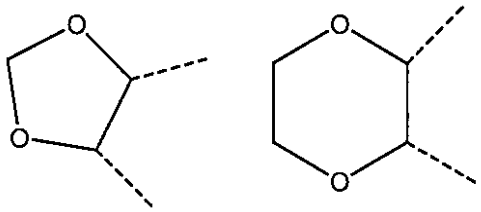
【化１５】



【００３２】
であり、

Rは、水素、ハロまたはアルコキシであり、
R_1は、
- 水素、
- ヒドロキシ、
- ハロ、
- ハロアルキル、
- ニトロ基、
- 5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員複素環、
- 以下のもので場合により置換されているアルコキシ、
  - 1個以上のハロ、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されている5員または6員複素環、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 複素環で場合により置換されているアミノ、
- アルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
- 1個以上のジアルキル-アミノ、C_6～C_8アリール、5員または6員ヘテロアリールおよび/または5員または6員複素環で場合により置換されているC_1～C_6アルキル(C_6～C_8アリール、5員または6員ヘテロアリールおよび5員または6員複素環のそれぞれは、1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されている)

であり、あるいは
R_1はR_2と一緒になって
【化１６】



【００３３】
を形成し、
R_2は、
- ニトロ基、
- 水素、
- ハロ、
- ヒドロキシ基、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル基、
  - ハロ、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されている5員または6員複素環基、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～

C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基、

- 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されているC_6～C_8アリール基、
- 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上のアルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ基、
  - アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
  - -OCOR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
  - 1個以上の5員または6員複素環基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基(このアルキル基は以下の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
    - 5員または6員複素環、または
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ基、
  - アルコキシで場合により置換されているジアルキル-アミノ、
  - 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている4員～7員複素環基(このC_1～C_6アルキル基は1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシ基で場合により置換されている)、
  - 1個以上の独立に選択されるハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基、あるいは
  - 1個以上の独立に選択されるハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されているC_6～C_8アリール基、
- 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
- -COOH基、
- -COOR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- ハロアルキル、
- 以下の1個以上で場合により置換されている-C(O)NH_2：
  - 1個以上の独立に選択されるハロ、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシ、5員または6員複素環および/または5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されているC_1～C_6アルキル基、
    - ヒドロキシ基、または
    - C_6～C_8アリール基、あるいは
  - 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：
    - C_1～C_6アルキル、
    - SO2R$_x$、
    - C(O)-C_6～C_8アリール、
    - C(O)OR$_x$、または
    - ヒドロキシ、
  - 1個以上の独立に選択されるハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - -OCOR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
  - -NHCOR$_{jj}$基(R_{jj}は、
    - アルキル、

- C_6～C_8アリール、
- アルコキシ、または
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノである)、

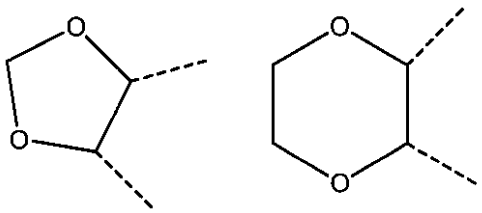
- -OR_{kk}基(R_{kk}は、
- 1個以上の独立に選択されるハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシ、C_1～C_6ヒドロキシおよび/またはSO_2R_x基で場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール、
- C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
- $Si(Rx)_3$である)、

- -$NHSO_2R_x$基(R_xは上記定義の通りである)

であり、あるいは

R_2はR_1と一緒になって

【化１７】



【００３４】

を形成し、

R_3は、

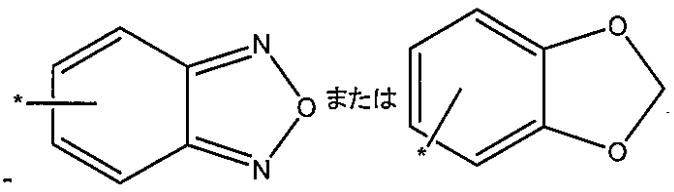
- 水素、または
- CH_2OCOR_x(R_xは上記定義の通りである)

であり、

グループAは、

- ハロ、
- C_1～C_6アルキル、
- C_1～C_6アルコキシ、
- C_1～C_6ハロアルキル、
- C_1～C_6ハロアルコキシ、
- -NR_oCOR_p基(R_pは、
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - アルコキシ、または
    - C_6～C_8アリール、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で場合により置換されている5員または6員複素環、
  - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 水素、

【化１８】

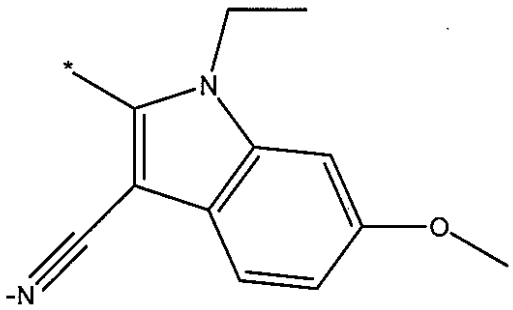


【００３５】

であり、R_oは、

- 水素、
- C_1～C_6アルキル、
- -COR_x基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- ハロアルキル、または
- ハロアルコキシである)、
- -$NR_qCONR_qR_r$基(R_qは、
  - 水素、
  - C_1～C_6アルキル、
  - ハロアルキル、
  - ハロアルコキシ、または
  - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)であり、R_rは、
  - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：

【化１９】



【００３６】

、

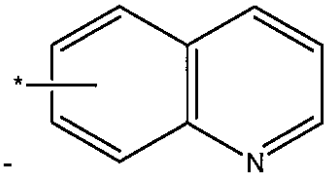
- ハロ、
- 1個以上のC_6～C_8アリール、ハロおよび/またはC_1～C_6アルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されているC_1～C_6アルキル、
- C_1～C_6アルコキシ、
- C_1～C_6ハロアルコキシ、
- -OR_s基(R_sはC_6～C_8アリールである)、または
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - ハロ、
  - ヒドロキシル、
  - アルコキシ、
  - アルキレン、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシで場合により置換されている5員または6員複素環、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキ

シ、C_1～C_6ハロアルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリール、または
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- C_2～C_6アルキレン基、
- C_1～C_6アルコキシ基、
- 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシで場合により置換されている5員または6員複素環基、
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)である)、
- -NR_tCOOR_u基(R_uは、
  - 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6ハロアルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - アルキレン、
    - アルコキシ、
    - アルキン、
    - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - ハロ、もしくは
    - 5員または6員複素環、
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルキレン、
  - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - アルコキシ、
    - ハロ、もしくは
    - C_1～C_6アルキル、または
  - 5員または6員複素環であり、R_tは、
  - 水素、
  - C_1～C_6アルキル、
  - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
  - ハロアルキル、または
  - ハロアルコキシである)、
- -$NR_vSO_2R_w$基(R_vは、
  - 水素、
  - -COR_x(R_xは上記定義の通りである)、または
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
    - -$OCOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
    - ヒドロキシル、もしくは
    - アルコキシ

であり、R_wは、
- 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - ハロ、
  - ハロアルキル、
  - C_6～C_8アリール、もしくは
  - 5員または6員複素環、
- C_2～C_6アルキレン、
- ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノ、
- 5員または6員複素環、または
- 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：

- ハロ、
- C_1～C_6アルキル、
- C_1～C_6ハロアルキル、
- C_1～C_6アルコキシ、
- C_1～C_6ハロアルコキシ、
- 5員または6員複素環、もしくは

【化２０】



【００３７】

である)、

- $-SO_2R_{aa}$基(R_{aa}は、
  - C_1～C_6アルキル、
  - アミノ基、
  - ヒドロキシ、5員または6員複素環、5員または6員ヘテロアリール、または$-COOR_x$基で場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノ基(R_xは上記定義の通りである)、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - ヒドロキシ、C_1～C_6アルコキシまたはC_1～C_6アルキル(アルキルは1個以上のヒドロキシで場合により置換されている)で場合により置換されている5または6複素環である)、
- $-NHR_{bb}$基(R_{bb}は、
  - $-C(=S)NH_2$基、または
  - $-PO(OR_x)_2$(R_xは上記定義の通りである)、
- $-COR_m$基(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル(C_1～C_6アルキルは以下のもので場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、
    - ヒドロキシ、
    - 5員または6員複素環、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - アルコキシ、
  - ジアルキル-アミノで場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている3員～7員複素環、
  - $-NHR_n$基(R_nは、
    - $-CH_2CONH_2$、または
    - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：
      - アルキル、
      - 1個以上のハロ、
      - ニトロ基、もしくは
      - 1個以上のアルコキシ

である)

であり、

Lは、直接結合、C_1～C_{12}アルキレン、C_2～C_{12}アルケニレンまたはC_2～C_{12}アルキニレン(このアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンの1個以上の$-CH_2-$基は、-O-、-S-、$-SO_2-$および/または$-NR_{mm}-$で置換されており、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンは、1個以上のカルボニル酸素、ハロおよび/またはヒドロキシで場合により置換されており、R_{mm}は水素またはC_1～C_6アルキルである)である]、

またはその薬学的塩を含む。

【００３８】

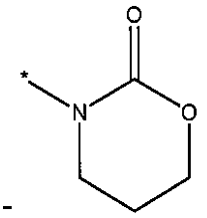
さらなる実施形態では、本発明は、式Iの化合物であって、但し、Y、Z、R_1およびR_2の少なくとも1つが以下から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【００３９】

Yは、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で置換されているベンゾチアゾール、
- 窒素上が-SO_2R_x基で置換されているインドール、
- 以下の1個以上で置換されているC_6～C_8アリール、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ、
    - SO_2R_x、または
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で置換されているC_1～C_6アルキル、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
  - -NR_oCOR_p基(R_pは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は、1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、または
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で置換されている5員または6員複素環である)、
  - -$NR_qCONR_qR_r$基(R_rは、
    - 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル、
      - ヒドロキシル、
      - アルコキシ、
      - 5員または6員複素環、
      - 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
      - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
    - C_2～C_6アルキレン基、
    - C_1～C_6アルコキシ基、または
    - 5員または6員複素環基である)、
  - -NR_tCOOR_u基(R_uは、
    - 以下の1個以上の基で置換されているC_1～C_{12}アルキル、
      - 1個以上のアルコキシ基で置換されているアルコキシ基、
      - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、もしくは
      - 5員または6員ヘテロアリール、
    - C_2～C_6アルキレンである)、または

【化２１】



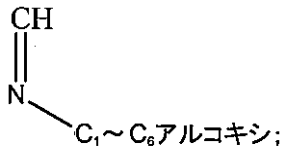
-

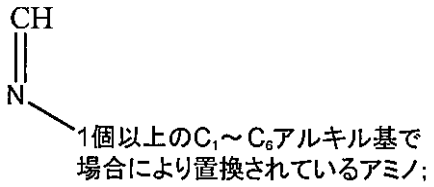
【００４０】

であり、

Zは、
- 5員または6員複素環で置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環
であり、あるいは
R_1は、アミノで置換されているアルコキシであり、このアミノは複素環で場合により置換されており、
R_2は、
- 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル基：
  - 5員または6員複素環基、または
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上のアルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で置換されているアルコキシ基：
  - ヒドロキシ基、
  - アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
  - 1個以上の5員または6員複素環基またはアルキル基で置換されているアミノ基(アルキル基は以下：
    - 5員または6員複素環、または
    - 1個以上のアルキル基で場合により置換されているアミノ、
    の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - 7員複素環基、
  - 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基で置換されている、もしくはC_1～C_6アルコキシで置換されている1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で置換されている5員～7員複素環基、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
- 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
- -COOH基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されているアミド基、
- 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、または
  - C(O)OR_x基、
- -OR_{kk}基(R_{kk}は、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
  - -Si$(Rx)_3$である)
である。
【００４１】
別の実施形態では、式Iの化合物であって、但し、X、Y、Z、R_1およびR_2の少なくとも1つが以下から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩が含まれる。
【００４２】
Xは、
- -COOH基、

【化２２】





【００４３】

、

- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- 1個以上のハロまたはシアノ基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキン、
- オキシム、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(Rx)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基または$C(O)$-C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミド基

、

- 5員または6員複素環、
- 1個以上のハロで置換されている1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- 以下の1個以上で置換されているC_6～C_8アリール基：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、または
  - シアノ

であり、

Yは、

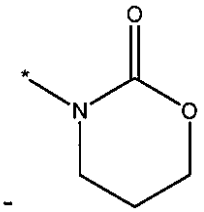
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で置換されているベンゾチアゾール、
- 窒素上がSO_2R_x基で置換されているインドール、
- 以下の1個以上で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、または
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で置換されているC_1～C_6アルキル、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
  - $-NR_oCOR_p$基(R_pは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6ア

ルキル基は1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、または

- 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で置換されている5員または6員複素環である)、

- $-NR_qCONR_qR_r$基(R_rは、
  - 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシル、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員複素環、
    - 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - C_2～C_6アルキレン基、
  - C_1～C_6アルコキシ基、
  - 5員または6員複素環基である)、
- $-NR_tCOOR_u$基(R_uは、
  - 以下から独立に選択される1個以上の基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のアルコキシ基で置換されているアルコキシ基、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、もしくは
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルキレン、または

【化２３】



-

【００４４】

であり、

Zは、

- 5員または6員複素環で置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環

であり、

R_1は、

- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルキル：
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、または
- 5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - 複素環で場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員複素環、または
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員複素環、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので場合により置換されている$-SO_2R_x$基：
  - 5員または6員複素環、
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のもので場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員複素環、

- C_6～C_8アリール、
- 5員または6員ヘテロアリール

であり、あるいは

R_2は、

- 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル基：
  - 5員または6員複素環基、
  - 5員または6員ヘテロアリール基、
  - C_6～C_8アリール基、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、または
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上の複素環、アルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
  - アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基で場合により置換されているアルキルチオ基、
  - 5員または6員複素環基で場合により置換されているアルキルチオ基、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているアルキルチオ基、
  - C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアルキルチオ基、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されているSO_2R_x基、
  - 5員または6員複素環基で場合により置換されているSO_2R_x基、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているSO_2R_x基、
  - C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているSO_2R_x基、
  - 5員または6員ヘテロアリール基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
  - 5員または6員複素環基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
  - C_1～C_6アルキル基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
  - アルコキシ基で置換されているアルコキシ基、
  - 1個以上の5員または6員ヘテロアリール、5員または6員複素環基またはアルキル基で置換されているアミノ基(このアルキル基は以下：
    - 5員または6員複素環、または
    - 1個以上のアルキル基で場合により置換されているアミノ、

    の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - S-5員または6員複素環、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
  - S-C_1～C_6アルキル、
  - S-C_6～C_8アリール、
  - スルフィニル-5員または6員複素環、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
  - スルフィニル-C_6～C_8アリール、
  - スルホニル-5員または6員複素環、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - スルホニル-C_1～C_6アルキル、
  - スルホニル-C_6～C_8アリール、
  - 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基で置換されている、もしくはC_1～C_6アルコキシで置換されている1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で置換されている5員～7員複素環基、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
  - C_6～C_8アリール基、

- 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
- -C(O)-C_6～C_8アリール、
- -COOH基、
- 1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されているアミド基、
- 以下の1個以上で置換されている5員または6員複素環：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x基、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、または
  - $C(O)OR_x$基、
- $-OR_{kk}$基(R_{kk}は、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
  - $-Si(Rx)_3$である)、
- (O)-5員または6員複素環、または
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール

である。

【００４５】

別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物であって、但し、Y、ZおよびR_2の少なくとも1つが以下から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【００４６】

Yは、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で置換されているベンゾチアゾール、
- 窒素上が$-SO_2R_x$基で置換されているインドール、
- 以下の1個以上で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、または
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で置換されているC_1～C_6アルキル、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
  - $-NR_oCOR_p$基(R_pは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で置換されている5員または6員複素環である)、
  - $-NR_qCONR_qR_r$基(R_rは、
    - 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル：
      - ヒドロキシル、
      - アルコキシ、
      - 5員または6員複素環、

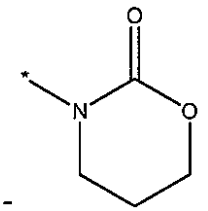
- 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
- ハロで置換されているC_6～C_8アリール、

- C_2～C_6アルキレン基、
- C_1～C_6アルコキシ基、
- 5員または6員複素環基である)、

- $-NR_tCOOR_u$基(R_uは、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
- 1個以上のアルコキシ基で置換されているアルコキシ基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、もしくは
- 5員または6員ヘテロアリール、

- C_2～C_6アルキレンである)、

【化２４】



-

【００４７】

であり、

Zは、

- 5員または6員複素環で置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環

であり、

R_2は、

- 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル基：
- 5員または6員複素環基、
- 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上のアルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で置換されているアルコキシ基：
- ヒドロキシ基、
- アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
- 1個以上の5員または6員複素環基またはアルキル基で置換されているアミノ基(このアルキル基は以下：
- 5員または6員複素環、もしくは
- 1個以上のアルキル基で場合により置換されているアミノ、

の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、

- 7員複素環基、
- 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基で置換されている、またはC_1～C_6アルコキシで置換されている1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で置換されている5員～7員複素環基、または
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
- 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
- -COOH基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されているアミド基、
- 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x基、
- C(O)-C_6～C_8アリール、または

- $C(O)OR_x$基、
- $-OR_{kk}$基(R_{kk}は、
- C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
- $-Si(Rx)_3$である)

である。

【００４８】

本明細書で用いる用語「アルキル」は、一般に、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、シクロヘキシル、n-ヘプチル、オクチル、n-オクチルなどの直鎖、分枝鎖もしくは環式配置の飽和ヒドロカルビル基、または環式と分枝鎖もしくは直鎖との組合せを指す。いくつかの実施形態では、アルキル置換基はC_1～C_{12}またはC_1～C_8またはC_1～C_6アルキル基であってもよい。

【００４９】

本明細書で用いる「アルキレン」は、一般に、3-プロペニルなどのC_2～C_6アルキレン基などの、1個以上の炭素-炭素二重結合を有する線状、分枝状または環式アルケン基を指す。

【００５０】

本明細書で用いる「アリール」は、炭素環式芳香環構造を指す。アリール基の範囲に含まれるのは、5～20個の炭素原子を有する芳香環である。アリール環構造としては、一環式、二環式、または三環式化合物などの、1個以上の環構造を有する化合物が挙げられる。アリール基の例としては、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、フェナントレニル(即ち、フェナントレン)、およびナフチル(即ち、ナフタレン)環構造が挙げられる。特定の実施形態では、アリール基は場合により置換されていてもよい。

【００５１】

本明細書で用いる「ヘテロアリール」は、環中の1個以上の原子、ヘテロ原子が炭素以外の元素である環式芳香環構造を指す。ヘテロ原子は典型的にはO、SまたはN原子である。ヘテロアリールの範囲内に含まれ、独立に選択可能なものは、O、NおよびSヘテロアリール環構造である。環構造は一環式、二環式、または三環式化合物などの1個以上の環構造を有する化合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、2個以上のヘテロ原子、3個以上のヘテロ原子または4個以上のヘテロ原子を含むヘテロアリール基から選択することができる。ヘテロアリール環構造は、5個以上の原子、6個以上の原子、または8個以上の原子を含むものから選択することができる。ヘテロアリール環構造の例としては、アクリジン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキソール、ベンゾフラン、1,3-ジアジン、1,2-ジアジン、1,2-ジアゾール、1,4-ジアザナフタレン、フラン、フラザン、イミダゾール、インドール、イソキサゾール、イソキノリン、イソチアゾール、オキサゾール、プリン、ピリダジン、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピロール、キノリン、キノキサリン、チアゾール、チオフェン、1,3,5-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,2,3-トリアジン、テトラゾールおよびキナゾリンが挙げられる。

【００５２】

本明細書で用いる「複素環」は、環中の1個以上の原子、ヘテロ原子が炭素以外の元素である環式環構造を指す。ヘテロ原子は典型的には、O、SまたはN原子である。複素環の範囲内に含まれ、独立に選択可能であるものは、O、NおよびS複素環構造である。この環構造は、一環式、二環式、または三環式化合物などの1個以上の環構造を有する化合物を含んでもよい。複素環基の例としては、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロプリミジニル、テトラヒドロチオフェニルまたはテトラヒドロチオピラニルな

どが挙げられる。特定の実施形態では、複素環は場合により置換されていてもよい。

【００５３】

本明細書で用いる「アルコキシ」は、一般に、-O-R構造を有する基を指し、ここで、Rは上記定義の通りのアルキル基である。

【００５４】

本発明の目的のために、ハロ置換基は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素およびアスタチンなどのハロゲンから独立に選択することができる。ハロアルキルは、上記定義の通りの、1個以上のハロゲンで置換されているアルキル基である。ハロアルコキシは、上記定義の通りの、1個以上のハロゲンで置換されているアルコキシ基である。

【００５５】

本発明の目的のために、X、Y、Z、R、R_1、R_2およびR_3を包含する1個以上の官能基が式Iの分子に入れられる場合、開示の化合物の任意の位置に出現する各官能基は独立に選択されてよく、適切な場合、独立に置換されている。さらに、より一般的な置換基が本発明の分子の任意の位置に挙げられている場合、その一般的な置換基は、より具体的な置換基で置き換えられてよく、その得られた分子は本発明の分子の範囲内であることは理解される。

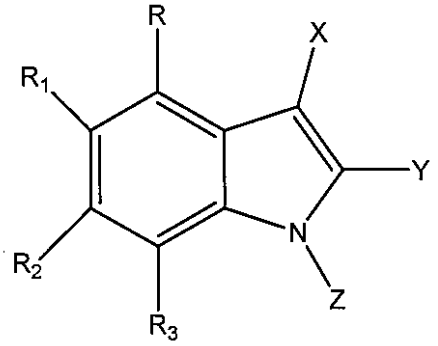
【００５６】

「置換されている」または「場合により置換されている」は、化学基が具体的に挙げられていない限り、その具体的な置換基は、言及された置換基に適切なように当業者に知られた化学基で置換されていてよいことを意味する。

【００５７】

別の実施形態では、本発明は、式(I-X)の化合物

【化２５】



(I-X)

【００５８】

[式中、

Xは、

- シアノ基

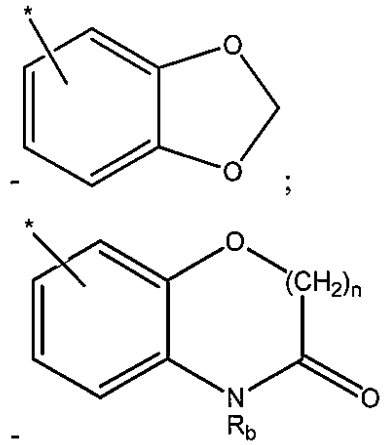
であり、

Yは、

- 水素、
- ハロアルキル、
- ハロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- ベンゾフラン、
- ベンゾチオフェン、
- ジベンゾフラン、
- ジベンゾチオフェン、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で場合により置換さ

れているベンゾチアゾール、
- ナフタレン、
- 窒素上がC_1～C_6アルキルまたは-SO_2R_x基で場合により置換されているインドール、

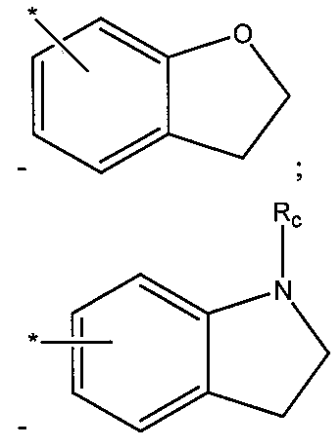
【化２６】



【００５９】

(R_bは水素またはC_1～C_6アルキルであり、nは0または1である)、

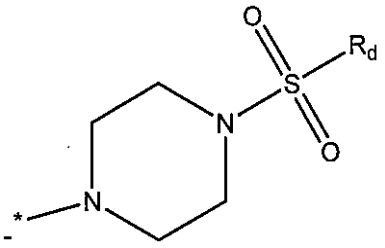
【化２７】



【００６０】

(R_cは、水素、-$CONHR_x$(R_xはC_1～C_6アルキルである)、または-SO_2R_x(R_xはC_1～C_6アルキルである)である)、または

【化２８】



【００６１】

(R_dはC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリールである)、
- -$NHCOR_e$基(R_eは、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：
    - C_1～C_6アルキル、
    - アルコキシ、
    - シアノ基、

- ニトロ基、または
- ハロ

である)、

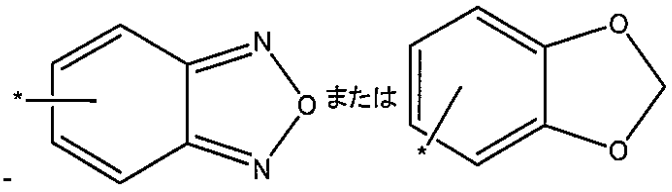
- -NHCOOR$_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- -CH$_2$O-R$_f$基(R_fはC_6～C_8アリールである)、
- -NR$_g$R$_h$基(R_gはC_1～C_6アルキルまたは水素であり、R_hはアルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリールである)、
- C_1～C_6アルキル、
- 以下のもので場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - C_6～C_8アリールで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - -COOR$_x$で場合により置換されているC_6～C_8アリール(R_xはC_1～C_6アルキルである)、または
  - アミノ基、
- 以下のもので場合により置換されている5員または6員複素環：
  - -COOR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、または
  - -NHCOOR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下のもので場合により置換されているアルコキシ：
    - アルコキシ、
    - ヒドロキシ、
    - 1個以上のハロ、
    - 以下のもので場合により置換されている5員または6員複素環：
      - C_1～C_6アルキル、もしくは
      - ヒドロキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - -NR$_i$SO$_2$R$_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルであり、R_iは、
      - 水素、
      - C_1～C_6アルキル、
      - -COR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
      - ハロアルキル、もしくは
      - ハロアルコキシである)、
    - -NR$_j$COR$_k$基(R_kは、
      - C_1～C_6アルキル、
      - 水素、もしくは
      - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノであり、R_jは、
        - 水素、
        - C_1～C_6アルキル、
        - -COR$_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
        - ハロアルキル、もしくは
        - ハロアルコキシである)、
    - -N=N$^+$=N$^-$基、または
    - -COR$_l$(R_lはヒドロキシで場合により置換されている5員または6員複素環である)、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
    - SO$_2$(R_x)、または
    - C_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - ニトロ基、
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル基：

- -$NHSO_2R_x$基(R_xは上記定義の通りである)、または
- -$NR_xSO_2R_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- ハロアルコキシ、
- ハロ、
- ヒドロキシ、
- $OC(O)NHR_x$、
- $OC(O)N(R_x)_2$、
- $OC(O)NH(OR_x)$、
- $OC(O)NR_x(OR_x)$、
- $OC(O)N(OR_x)_2$、
- $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
- -$COOR_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- -COR_m基(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(C_1～C_6アルキルは以下のもの：
    - ヒドロキシ、
    - 5員または6員複素環、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、もしくは
    - アルコキシ、

    で場合により置換されている)、
  - ジアルキル-アミノで場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている3員～7員複素環、または
  - -NHR_n基(R_nは、
    - -CH_2CONH_2、または
    - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：
      - アルキル、
      - 1個以上のハロ、
      - ニトロ基、もしくは
      - 1個以上のアルコキシ

    である)、
  - -NR_oCOR_p基(R_pは、
    - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
      - ハロ、
      - アルコキシ、もしくは
      - C_6～C_8アリール、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基(C_1～C_6アルキル基は1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノ基、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で場合により置換されている5員または6員複素環、
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - 水素、

【化２９】

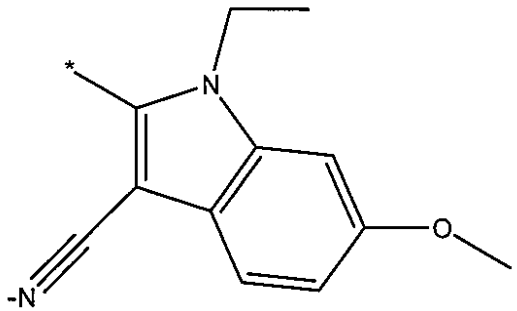


【００６２】

であり、R_oは、

- 水素、
- C_1～C_6アルキル、
- -COR_x基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- ハロアルキル、または
- ハロアルコキシである)、
- -$NR_qCONR_qR_r$基(R_qは、
  - 水素、
  - C_1～C_6アルキル、
  - ハロアルキル、
  - ハロアルコキシ、または
  - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)であり、R_rは、
  - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：

【化３０】



【００６３】

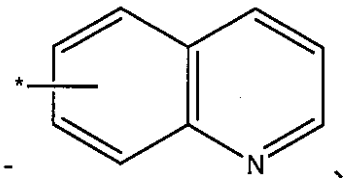
、

- C_1～C_6アルキル、
- ハロアルキル、
- -OR_s基(R_sはC_6～C_8アリールである)、もしくは
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - ハロ、
  - ヒドロキシル、
  - アルコキシ、
  - アルキレン、
  - 5員または6員複素環、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、もしくは
  - -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- C_2～C_6アルキレン基、
- C_1～C_6アルコキシ基、
- 5員または6員複素環基、または
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)である)、

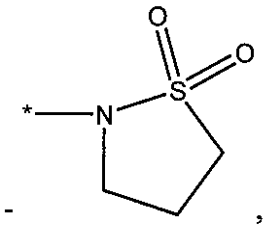
- -NR_tCOOR_u基(R_uは、
  - 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - ハロ、C_1～C_6アルキルもしくはアルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - アルキレン、
    - アルコキシ、
    - アルキン、
    - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - ハロ、
    - 5員または6員複素環、もしくは
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルキレン、
  - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：
    - アルコキシ、
    - ハロ、もしくは
    - C_1～C_6アルキル、または
  - 5員または6員複素環であり、R_tは、
  - 水素、
  - C_1～C_6アルキル、
  - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
  - ハロアルキル、または
  - ハロアルコキシである)、
- -$NR_vSO_2R_w$基(R_vは、
  - 水素、
  - -COR_x(R_xは上記定義の通りである)、または
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
    - -$OCOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
    - ヒドロキシル、または
    - アルコキシ

  であり、R_wは、
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - ハロアルキル、
    - C_6～C_8アリール、もしくは
    - 5員または6員複素環、
  - C_2～C_6アルキレン、
  - ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノ、
  - 5員または6員複素環、または
  - 以下のもので場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
    - C_1～C_6アルキル、
    - 5員または6員複素環、または

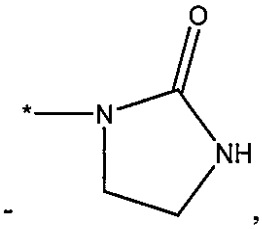
【化３１】



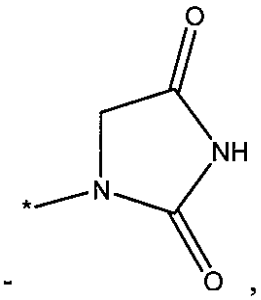
、



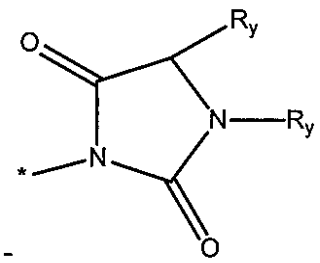
、



、



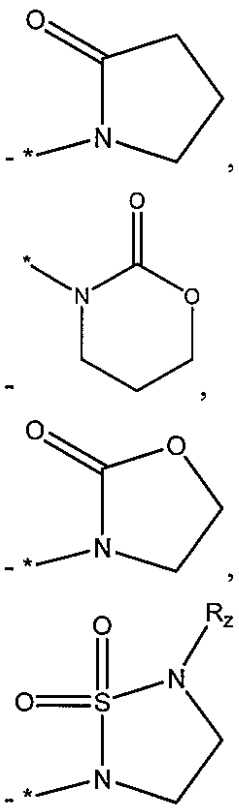
、



【００６４】

(C_1～C_6アルキルで場合により置換されており、R_yはC_1～C_6アルキルまたは水素である)、

【化３２】

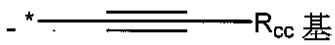


【００６５】

(R_zは、水素、またはC_6～C_8アリールで場合により置換されているC_1～C_6アルキルである)、

- -SR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
- -SO_2R_{aa}基(R_{aa}は、
  - C_1～C_6アルキル、
  - アミノ基、
  - ヒドロキシまたは-$COOR_x$基で場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノ基(R_xは上記定義の通りである)、または
  - 5員または6員ヘテロアリールである)、
- C_6～C_8アリール、または
- -NHR_{bb}基(R_{bb}は、
  - -C(=S)NH_2基、または
  - -$PO(OR_x)_2$(R_xは上記定義の通りである)、あるいは

【化３３】

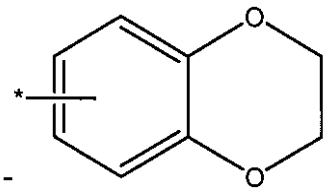


【００６６】

(R_{cc}は、

- ナフタレン、
- 5員または6員ヘテロアリール、

【化３４】



【００６７】

、

- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - アルコキシ、
  - ヒドロキシ、
  - ハロ、
  - シアノ基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
  - -$NHPOR_xR_x$(R_xは上記定義の通りである)、
  - -$NR_{ee}CONR_{ff}R_{ff}$基(R_{ee}は、水素、またはハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキルであり、R_{ff}は、
    - 水素、
    - ハロアルキル、
    - ハロアルコキシ、
    - C_1～C_6アルキル、もしくは
    - -COR_x(R_xは上記定義の通りである)である)、
  - -$NR_{gg}COR_{hh}$基(R_{hh}は、
    - 水素、
    - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
      - アルコキシ、
      - ハロ、もしくは
      - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(アルキルはハロで場合により置換されている)、
    - 5員または6員複素環、もしくは
    - 5員または6員ヘテロアリール

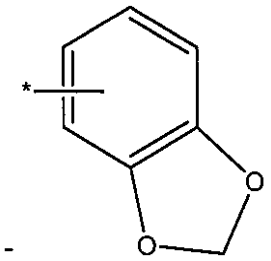
    であり、R_{gg}は、
    - 水素、
    - C_1～C_6アルキル、
    - ハロアルキル、
    - ハロアルコキシ、もしくは
    - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)である)、
  - ハロアルキル、
  - 5員または6員複素環基、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、または
  - -$NR_{ii}SO_2R_x$基(R_xは上記定義の通りであり、R_{ii}は、
    - 水素、
    - C_1～C_6アルキル、
    - ハロアルキル、
    - ハロアルコキシ、もしくは
    - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)である)

  である)であり、

Zは、

- 水素、
- 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - アルコキシ、
  - 1個以上のハロ、
  - 5員または6員複素環、または
  - C_6～C_8アリール、
- 5員または6員複素環、
- C_2～C_6アルキレン、
- アルコキシまたは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、または

【化３５】



【００６８】

であり、

Rは、水素、ハロまたはアルコキシであり、

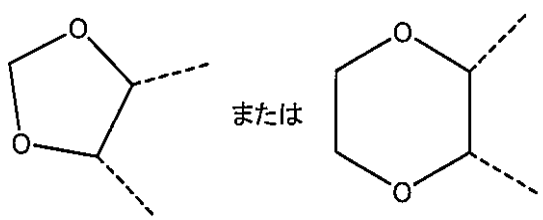
R_1は、

- 水素、
- ヒドロキシ、
- ハロ、
- ハロアルキル、
- ニトロ基、
- 5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員複素環、
- 以下のもので場合により置換されているアルコキシ：
  - 1個以上のハロ、
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員複素環、または
  - 複素環で場合により置換されているアミノ、
- アルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、あるいは
- ジアルキル-アミノまたは5員または6員複素環で場合により置換されているC_1～C_6アルキル

であり、あるいは

R_1はR_2と一緒になって

【化３６】



【００６９】

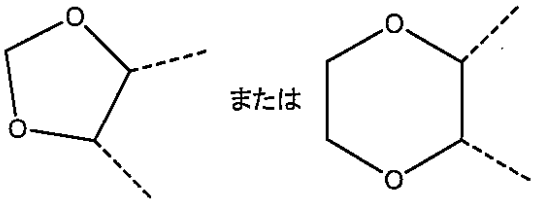
を形成し、
R_2は、
- ニトロ基、
- 水素、
- ハロ、
- ヒドロキシ基、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル基：
  - ハロ、
  - 5員または6員複素環基、または
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上のアルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
- アミノ基、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ基、
  - アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
  - -OCOR_x基(R_xは上記定義の通りである)、または
  - 1個以上の5員または6員複素環基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基(このアルキル基は以下：
    - 5員または6員複素環、または
    - 1個以上のアルキル基で場合により置換されているアミノ、
    の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - アルコキシで場合により置換されているジアルキル-アミノ、
  - 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員～7員複素環基(このC_1～C_6アルキル基は1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシ基で場合により置換されている)、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基、または
  - C_6～C_8アリール基、
- 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
- -COOH基、
- -COOR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
- ハロアルキル、
- 以下の1個以上で場合により置換されているアミド基：
  - C_1～C_6アルキル基、
  - ヒドロキシ基、または
  - C_6～C_8アリール基、
- 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：
  - C_1～C_6アルキル、
  - $SO2R_x$、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、または
  - C(O)OR_x基、
- 5員または6員ヘテロアリール、
- -OCOR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
- -NHCOR_{jj}基(R_{jj}は、
  - アルコキシ、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノである)、
- -OR_{kk}基(R_{kk}は、
  - 5員～6員ヘテロアリール、

- C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
- $Si(Rx)_3$である)、または
- $-NHSO_2R_x$基(R_xは上記定義の通りである)

であり、あるいは

R_2はR_1と一緒になって

【化３７】



【００７０】

を形成し、

R_3は、

- 水素、または
- CH_2OCOR_x

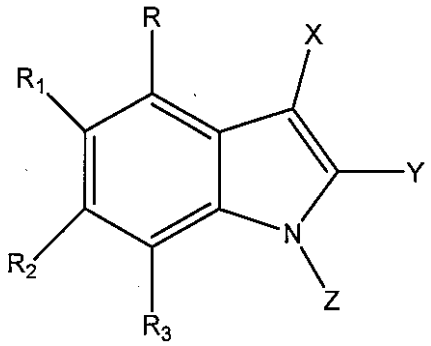
であり、R_xは上記定義の通りである]、

または薬学的に許容されるその塩を含む。

【００７１】

別の実施形態では、本発明は、式(I-Xa)の化合物

【化３８】



(I-Xa)

【００７２】

[式中、

Xは、

- シアノ基

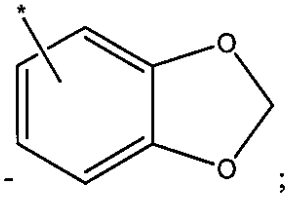
であり、

Yは、

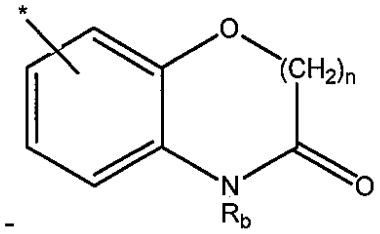
- 水素、
- ハロアルキル、
- ハロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- ベンゾフラン、
- ベンゾチオフェン、
- ジベンゾフラン、
- ジベンゾチオフェン、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で場合により置換されているベンゾチアゾール、

- ナフタレン、
- 窒素上がC_1～C_6アルキルまたは-SO_2R_x基で場合により置換されているインドール、

【化３９】



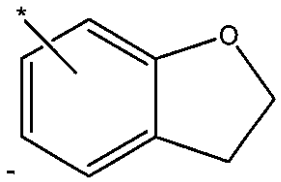
;



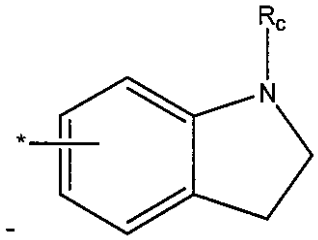
【００７３】

(R_bは水素またはC_1～C_6アルキルであり、nは0または1である)、

【化４０】



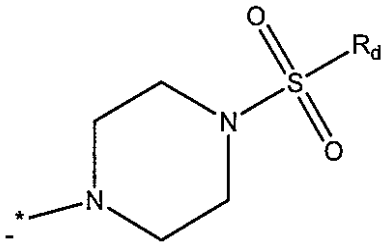
;



【００７４】

(R_cは、水素、-$CONHR_x$(R_xはC_1～C_6アルキルである)、または-SO_2R_x（R_xはC_1～C_6アルキルである)である)、または

【化４１】



【００７５】

(R_dはC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリールである)、

- -$NHCOR_e$基(R_eは、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：
    - C_1～C_6アルキル、
    - アルコキシ、
    - シアノ基、
    - ニトロ基、または

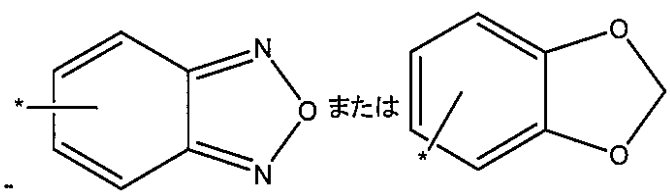
- ハロ
である)、
- -NHCOOR$_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- -CH$_2$O-R$_f$基(R_fはC_6～C_8アリールである)、
- -NR$_g$R$_h$基(R_gはC_1～C_6アルキルまたは水素であり、R_hはアルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリールである)、
- C_1～C_6アルキル、
- 以下のもので場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - C_6～C_8アリールで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - -COOR$_x$で場合により置換されているC_6～C_8アリール(R_xはC_1～C_6アルキルである)、または
  - アミノ基、
- 以下のもので場合により置換されている5員または6員複素環：
  - -COOR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、または
  - -NHCOOR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下のもので場合により置換されているアルコキシ、
    - アルコキシ、
    - ヒドロキシ、
    - 1個以上のハロ、
    - 以下のもので場合により置換されている5員または6員複素環：
      - C_1～C_6アルキル、もしくは
      - ヒドロキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - -NR$_i$SO$_2$R$_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルであり、R_iは、
      - 水素、
      - C_1～C_6アルキル、
      - -COR$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
      - ハロアルキル、もしくは
      - ハロアルコキシである)、
    - -NR$_j$COR$_k$基(R_kは、
      - C_1～C_6アルキル、
      - 水素、もしくは
      - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノであり、R_jは、
      - 水素、
      - C_1～C_6アルキル、
      - -COR$_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
      - ハロアルキル、もしくは
      - ハロアルコキシである)、
    - -N=N$^+$=N$^-$基、または
    - -COR$_l$(R_lはヒドロキシで場合により置換されている5員または6員複素環である)、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
    - SO$_2$(R_x)、または
    - C_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - ニトロ基、
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル基：
    - -NHSO$_2$R$_x$基(R_xは上記定義の通りである)、または

- -$NR_xSO_2R_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- ハロアルコキシ、
- ハロ、
- ヒドロキシ、
- $OC(O)NHR_x$、
- $OC(O)N(R_x)_2$、
- $OC(O)NH(OR_x)$、
- $OC(O)NR_x(OR_x)$、
- $OC(O)N(OR_x)_2$、
- $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
- -$COOR_x$基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- -COR_m基(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(C_1～C_6アルキルは以下のもの：
    - ヒドロキシ、
    - 5員または6員複素環、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、もしくは
    - アルコキシ、

    で場合により置換されている)、
  - ジアルキル-アミノで場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている3員～7員複素環、
  - -NHR_n基(R_nは、
    - -CH_2CONH_2、または
    - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：
      - アルキル、
      - 1個以上のハロ、
      - ニトロ基、もしくは
      - 1個以上のアルコキシ

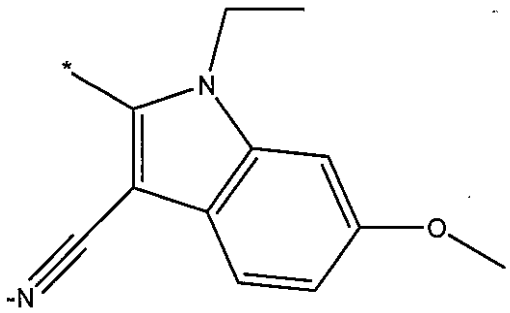
    である)、
  - -NR_oCOR_p基(R_pは、
    - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
      - ハロ、
      - アルコキシ、もしくは
      - C_6～C_8アリール、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で場合により置換されている5員または6員複素環、
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - 水素、

【化４２】



【００７６】
であり、R_oは、
- 水素、
- C_1～C_6アルキル、
- -COR_x基(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- ハロアルキル、または
- ハロアルコキシである)、
- -$NR_qCONR_qR_r$基(R_qは、
  - 水素、
  - C_1～C_6アルキル、
  - ハロアルキル、
  - ハロアルコキシ、または
  - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)であり、R_rは、
  - 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：

【化４３】



【００７７】
、
- C_1～C_6アルキル、
- ハロアルキル、
- -OR_s基(R_sはC_6～C_8アリールである)、もしくは
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - ハロ、
  - ヒドロキシル、
  - アルコキシ、
  - アルキレン、
  - 5員または6員複素環、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、もしくは
  - -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- C_2～C_6アルキレン基、
- C_1～C_6アルコキシ基、
- 5員または6員複素環基、または
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)である)、
- -NR_tCOOR_u基(R_uは、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - ハロ、C_1～C_6アルキルもしくはアルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - アルキレン、
    - アルコキシ、
    - アルキン、

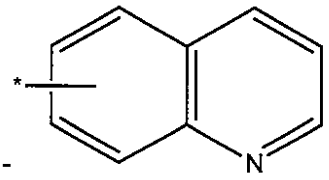
- 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- ハロ、
- 5員または6員複素環、もしくは
- 5員または6員ヘテロアリール、

- C_2～C_6アルキレン、
- 以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - アルコキシ、
  - ハロ、もしくは
  - C_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環であり、R_tは、
- 水素、
- C_1～C_6アルキル、
- -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
- ハロアルキル、または
- ハロアルコキシである)、

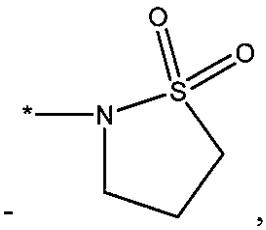
- -$NR_vSO_2R_w$基(R_vは、
  - 水素、
  - -COR_x(R_xは上記定義の通りである)、または
  - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
    - -$OCOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
    - ヒドロキシル、もしくは
    - アルコキシ

であり、R_wは、
- 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - ハロ、
  - ハロアルキル、
  - C_6～C_8アリール、もしくは
  - 5員または6員複素環、
- C_2～C_6アルキレン、
- ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノ、
- 5員または6員複素環、または
- 以下のもので場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - C_1～C_6アルキル、
  - 5員または6員複素環、もしくは

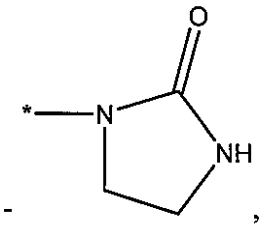
【化４４】



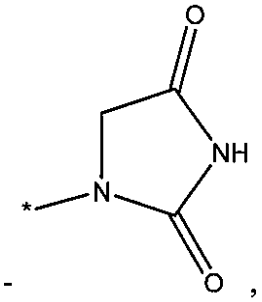
、



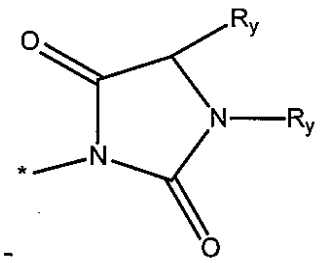
、



、



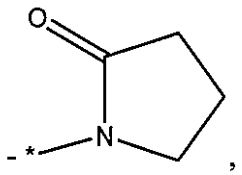
、

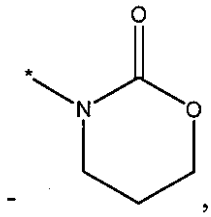


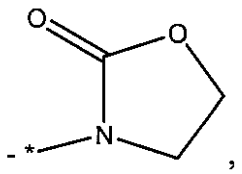
【００７８】

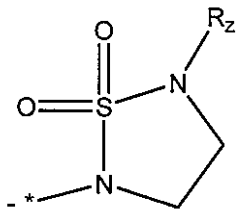
(C_1～C_6アルキルで場合により置換されており、R_yはC_1～C_6アルキルまたは水素である)、

【化４５】


,


,


,

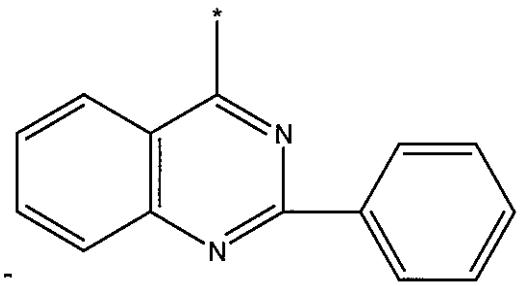


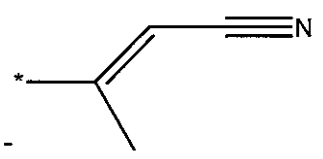
【００７９】

(R_zは、水素、またはC_6～C_8アリールで場合により置換されているC_1～C_6アルキルである)、

- -SR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
- -SO_2R_{aa}基(R_{aa}は、
  - C_1～C_6アルキル、
  - アミノ基、
  - ヒドロキシまたは-$COOR_x$基で場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノ基(R_xは上記定義の通りである)、または
  - 5員または6員ヘテロアリールである)、
- C_6～C_8アリール、または
- -NHR_{bb}基(R_{bb}は、

【化４６】

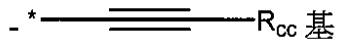

,


,

【００８０】

- -C(=S)NH_2基、または
- -PO(OR_x)$_2$(R_xは上記定義の通りである)である)、あるいは

【化４７】

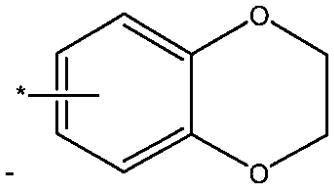


【００８１】

(R_{cc}は、

- ナフタレン、
- 5員または6員ヘテロアリール、

【化４８】



【００８２】

、または

- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - アルコキシ、
  - ヒドロキシ、
  - ハロ、
  - シアノ基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
  - -NHPO$R_x$$R_x$($R_x$は上記定義の通りである)、
  - -$NR_{ee}CONR_{ff}R_{ff}$基(R_{ee}は、水素、またはハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキルであり、R_{ff}は、
    - 水素、
    - ハロアルキル、
    - ハロアルコキシ、
    - C_1～C_6アルキル、もしくは
    - -COR_x(R_xは上記定義の通りである)である)、
  - -$NR_{gg}COR_{hh}$基(R_{hh}は、
    - 水素、
    - 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
      - アルコキシ、
      - ハロ、もしくは
      - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(アルキルはハロで場合により置換されている)、
    - 5員または6員複素環、もしくは
    - 5員または6員ヘテロアリール

  であり、R_{gg}は、
    - 水素、
    - C_1～C_6アルキル、
    - ハロアルキル、
    - ハロアルコキシ、もしくは
    - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)である)、
  - ハロアルキル、
  - 5員または6員複素環基、

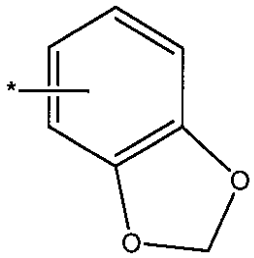
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、または
- -$NR_{ii}SO_2R_x$基(R_xは上記定義の通りであり、R_{ii}は、
  - 水素、
  - C_1～C_6アルキル、
  - ハロアルキル、
  - ハロアルコキシ、もしくは
  - -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)である)

であり、

Zは、

- 水素、
- 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - アルコキシ、
  - 1個以上のハロ、
  - 5員または6員複素環、または
  - C_6～C_8アリール、
- 5員または6員複素環、
- C_2～C_6アルキレン、
- アルコキシまたは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- -$COOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、または

【化４９】



-

【００８３】

であり、

Rは、水素、ハロまたはアルコキシであり、

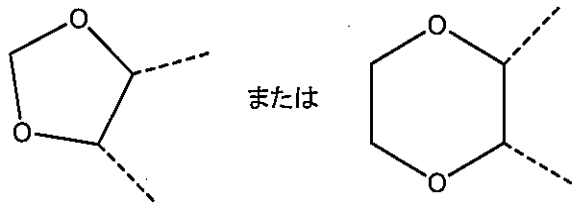
R_1は、

- 水素、
- ヒドロキシ、
- ハロ、
- ハロアルキル、
- ニトロ基、
- 5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員複素環、
- 以下のもので場合により置換されているアルコキシ：
  - 1個以上のハロ、
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員複素環、または
  - 5員または6員複素環で場合により置換されているアミノ、
- アルコキシで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- -COR_x基(R_xは上記定義の通りである)、または
- ジアルキル-アミノまたは5員または6員複素環で場合により置換されているC_1～C_6アルキル

であり、あるいは

R_1はR_2と一緒になって

【化５０】



【００８４】

を形成し、

R_2は、

- ニトロ基、
- 水素、
- ハロ、
- ヒドロキシ基、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル基：
  - ハロ、
  - 5員または6員複素環基、または
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上のアルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
- アミノ基、
- 以下の1個以上で場合により置換されているアルコキシ基：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ基、
  - アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
  - -OCOR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
  - 1個以上の5員または6員複素環基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基(このアルキル基は以下：
    - 5員または6員複素環、または
    - 1個以上のアルキル基で場合により置換されているアミノ、

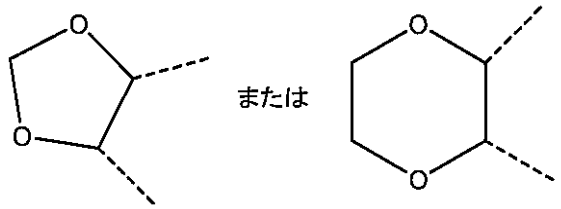
    の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - アルコキシで場合により置換されているジアルキル-アミノ、
  - 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員～7員複素環基(このC_1～C_6アルキル基は1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシ基で場合により置換されている)、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基、または
  - C_6～C_8アリール基、
- 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
- -COOH基、
- -COOR_x基(R_xは上記定義の通りである)、
- ハロアルキル、
- 以下の1個以上で場合により置換されているアミド基：
  - C_1～C_6アルキル基、
  - ヒドロキシ基、または
  - C_6～C_8アリール基、
- 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x基、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、または

- $C(O)OR_x$基、
- 5員または6員ヘテロアリール、
- $-OCOR_x$基(R_xは上記定義の通りである)、
- $-NHCOR_{jj}$基(R_{jj}は、
  - アルコキシ、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノである)、
- $-OR_{kk}$基(R_{kk}は、
  - 5員～6員ヘテロアリール、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
  - $-Si(Rx)_3$である)、
- $-NHSO_2R_x$基(R_xは上記定義の通りである)

であり、あるいは

R_2はR_1と一緒になって

【化５１】



【００８５】

を形成し、

R_3は、

- 水素、または
- CH_2OCOR_x(R_xは上記定義の通りである)

であり、

但し、Y、Z、R_1およびR_2の少なくとも1つは以下から選択される:

Yは、

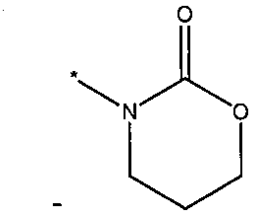
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で置換されているベンゾチアゾール、
- 窒素上が$-SO_2R_x$基で置換されているインドール、
- 以下の1個以上で置換されているC_6～C_8アリール:
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ:
    - SO_2R_x、または
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で置換されているC_1～C_6アルキル、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
  - $-NR_oCOR_p$基(R_pは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は、1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、または
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で置換されている5員または6員複素環である)、
  - $-NR_qCONR_qR_r$基(R_rは、
    - 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル：

- ヒドロキシル、
- アルコキシ、
- 5員または6員複素環、
- 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
- ハロで置換されているC_6～C_8アリール、

- C_2～C_6アルキレン基、
- C_1～C_6アルコキシ基、または
- 5員または6員複素環基である)、

- $-NR_tCOOR_u$基(R_uは、
  - 以下から独立に選択される1個以上の基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のアルコキシ基で置換されているアルコキシ基、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、もしくは
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルキレンである)、または

【化５２】



【００８６】

であり、

Zは、

- 5員または6員複素環で置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環

であり、あるいは

R_1は、アミノで置換されているアルコキシであり、このアミノは複素環で場合により置換されており、

R_2は、

- 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル基：
  - 5員または6員複素環基、または
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上のアルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で置換されているアルコキシ基：
  - ヒドロキシ基、
  - アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
  - 1個以上の5員または6員複素環基またはアルキル基で置換されているアミノ基(アルキル基は以下：
    - 5員または6員複素環、または
    - 1個以上のアルキル基で場合により置換されているアミノ、

    の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - 7員複素環基、
  - 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基で置換されている、もしくはC_1～C_6アルコキシで置換されている1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で置換されている5員～7員複素環基、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
- 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
- -COOH基、

- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されているアミド基、
- 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、または
  - $C(O)OR_x$基、
- -OR_{kk}基(R_{kk}は、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
  - -Si(Rx)$_3$である)

である]、
または薬学的に許容されるその塩を含む。

【００８７】

いくつかの実施形態では、Rは、化合物1330～2128および2600～3348のR置換基から選択される。

【００８８】

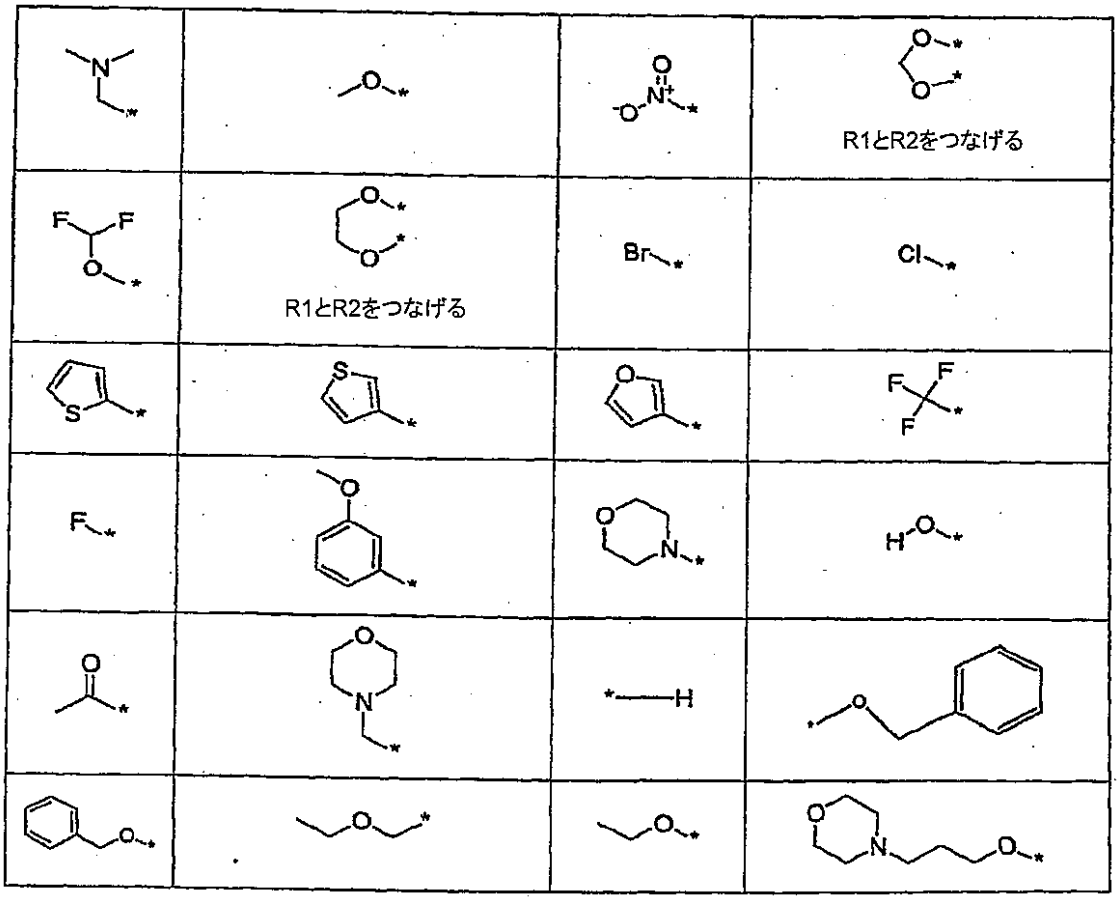
本発明のいくつかの実施形態では、Rが以下の非限定的置換基から選択される化合物が提供される。



【００８９】

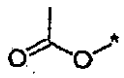
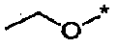
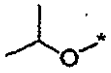
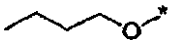
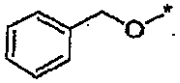
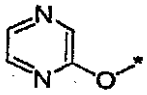
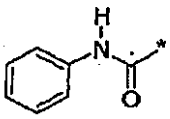
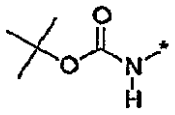
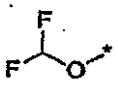
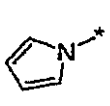
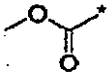
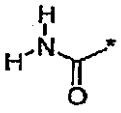
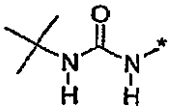
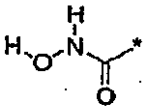
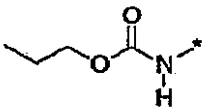
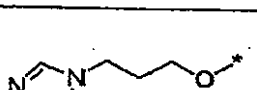
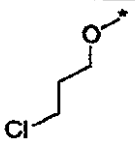
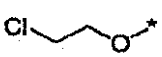
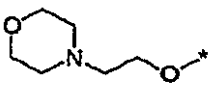
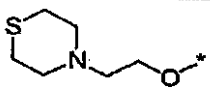
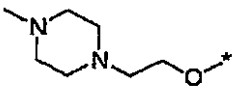
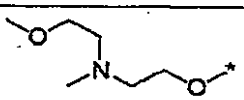
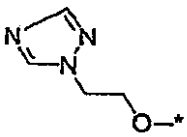
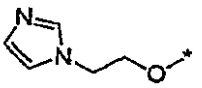
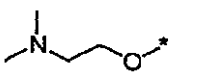
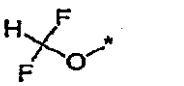
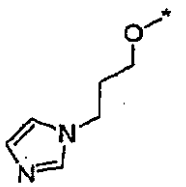
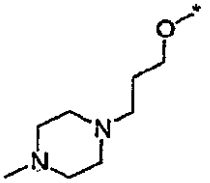
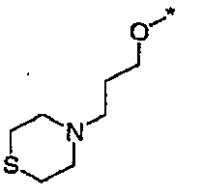
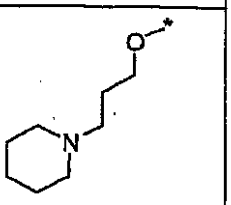
本発明の他の実施形態では、Rは水素である。

本発明のいくつかの実施形態では、R_1は以下の非限定的置換基から選択される。



【００９０】

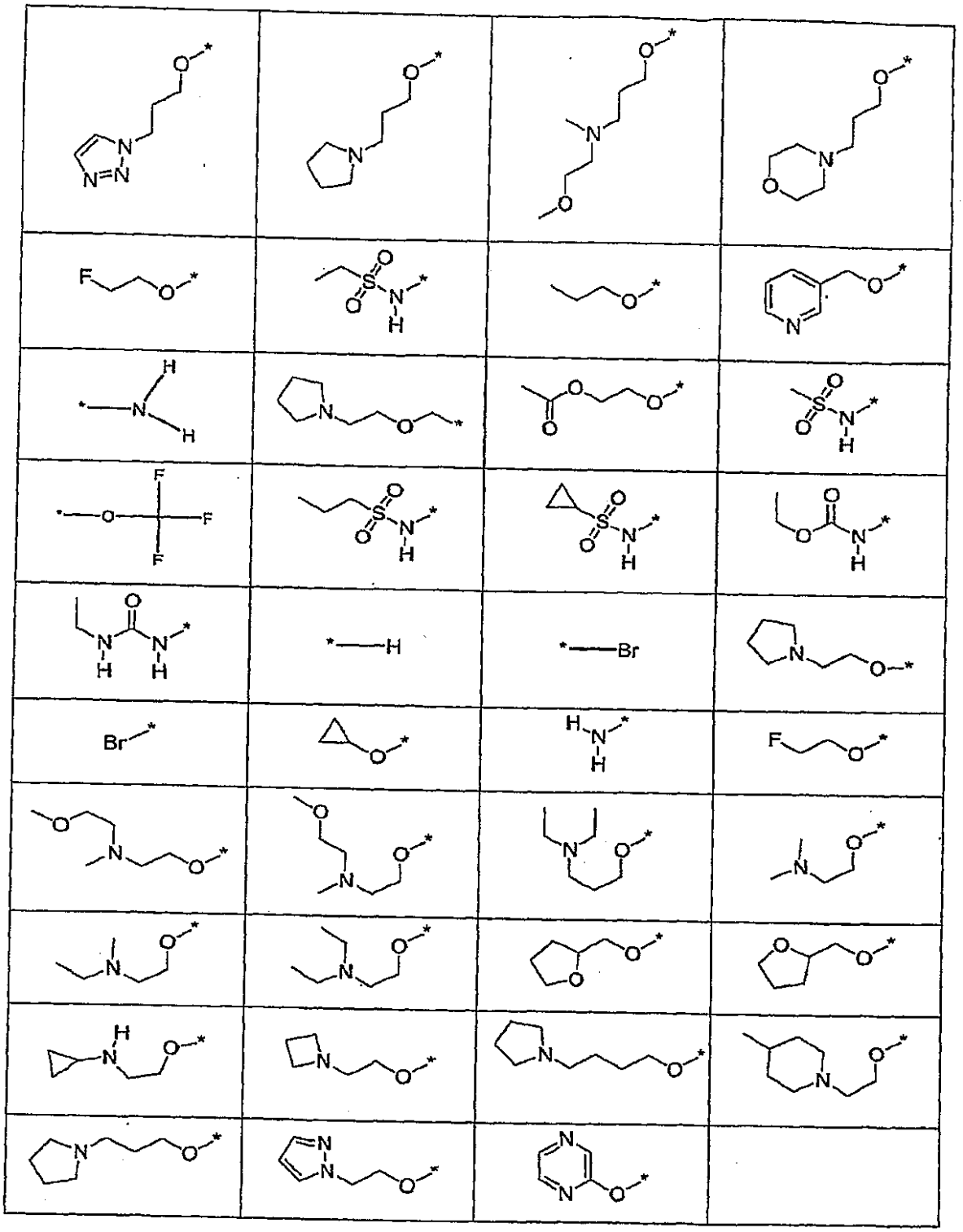
本発明のいくつかの実施形態では、R_2は以下の非限定的置換基から選択される。

			
			
			
	 R1とR2をつなげる	 R1とR2をつなげる	
			
			
			
			
			
			

10

20

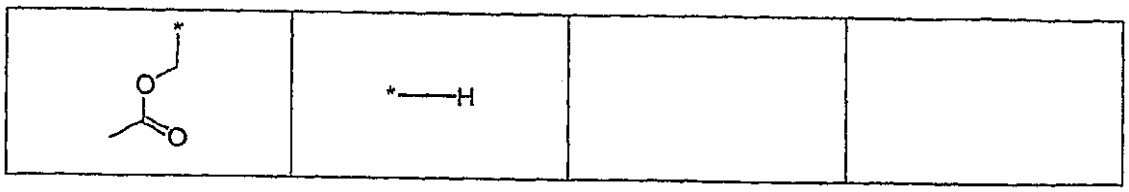
30



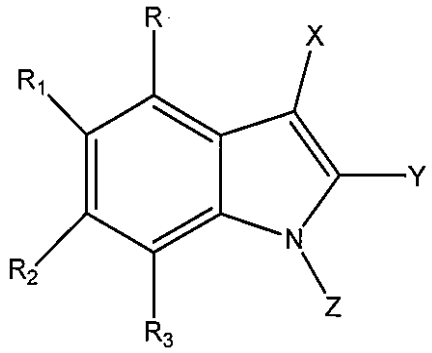
【００９１】

いくつかの実施形態では、R_3は、化合物1330～2128および2600～3348のR_3置換基から選択される。

本発明のいくつかの実施形態では、R_3が以下の非限定的置換基から選択される化合物が提供される。

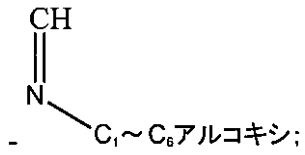


【００９２】
本発明の他の実施形態では、R_3が水素である化合物が提供される。
【００９３】
別の実施形態では、本発明は、式(I-XI)の化合物
【化５３】

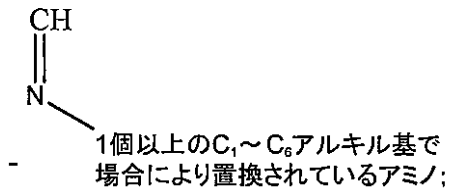


(I-XI)

【００９４】
[式中、
Xは、
- 水素、
- シアノ基、
- ニトロ基、
- ホルミル基、
- -COOH基、
- CORx基(RxはC_1～C_6アルキル、
【化５４】



-



-
【００９５】
、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- 1個以上の独立に選択されるハロまたはシアノ基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキン、
- オキシム、

- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基またはC(O)-C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミド基、
- 5員または6員複素環、
- 1個以上のハロで場合により置換されている1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、あるいは
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール基：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、または
  - シアノ

であり、

Yは、

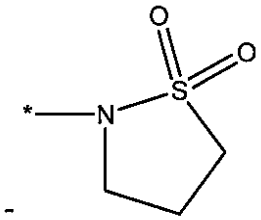
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で場合により置換されているベンゾチアゾール、
- 窒素上が-SO_2R_x基で場合により置換されているインドール、または
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - C_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で場合によりおよび独立に置換されている)、または
    - PO_2R_x、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
  - -NR_oCOR_p基(R_pは、
    - C_1～C_6アルキル、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、または
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で場合により置換されている5員または6員複素環であり、R_oは、
    - 水素、または
    - C_1～C_6アルキルである)、
  - -$NR_qCONR_qR_r$基(R_qは水素であり、R_rは、
    - 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
      - ハロ、
      - ヒドロキシル、
      - アルコキシ、
      - 5員または6員複素環、

- 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルキレン基、
- C_1～C_6アルコキシ基、または
- 5員または6員複素環基、

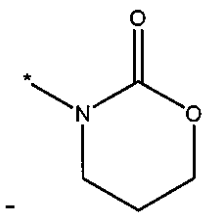
- $-NR_tCOOR_u$基(R_uは、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- ハロ、もしくは
- 5員または6員ヘテロアリール、
- C_2～C_6アルキレン、または
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは、
- 水素である)、

- $-NHR_{bb}$基(R_{bb}は、
- $-C(=S)NH_2$基、または
- $-PO(OR_x)_2$(R_xは上記定義の通りである)である)、
- $-NR_vSO_2R_w$基(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)、

【化５５】



-



-

【００９６】

であり、

Zは、
- 5員または6員複素環で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環

であり、

Rは水素であり、

R_1は、
- 水素、
- 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 複素環で場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員複素環、
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
  - C_6～C_8アリール、
- 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - 複素環で場合により置換されているアミノ、

- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員複素環、
- 5員または6員ヘテロアリール、または
- C_6～C_8アリール、

- (O)-5員または6員複素環、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので場合により置換されている-SO_2R_x基：
  - 5員または6員複素環、
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のもので場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員複素環、
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員ヘテロアリール

であり、

R_2は、

- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル基：
  - 5員または6員複素環基、
  - 5員または6員ヘテロアリール基、
  - C_6～C_8アリール基、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、または
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上の複素環、アルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
  - アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基で場合により置換されているアルキルチオ基、
- 5員または6員複素環基で場合により置換されているアルキルチオ基、
- C_6～C_8アリール基で場合により置換されているアルキルチオ基、
- C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアルキルチオ基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されているSO_2R_x基、
- 5員または6員複素環基で場合により置換されているSO_2R_x基、
- C_6～C_8アリール基で場合により置換されているSO_2R_x基、
- C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているSO_2R_x基、
- 5員または6員ヘテロアリール基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
- 5員または6員複素環基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
- C_6～C_8アリール基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
- C_1～C_6アルキル基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ基、
  - アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
  - 1個以上の5員または6員ヘテロアリール基、5員または6員複素環基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基(このアルキル基は以下：
    - 5員または6員複素環、または
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ基、

    の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - S-5員または6員複素環、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
  - S-C_1～C_6アルキル、

- S-C_6～C_8アリール、
- スルフィニル-5員または6員複素環、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
- スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
- スルフィニル-C_6～C_8アリール、
- スルホニル-5員または6員複素環、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
- スルホニル-C_1～C_6アルキル、
- スルホニル-C_6～C_8アリール、
- 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員～7員複素環基(このC_1～C_6アルキル基は1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシ基で場合により置換されている)、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
- C_6～C_8アリール基、

C_6～C_8アリール基、
(O)-5員または6員複素環、
1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール、
1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
-C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
-C(O)-C_6～C_8アリール、
-COOH基、
1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミド基、
以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：

- ヒドロキシ、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、または
- C(O)OR_x基、

-OR_{kk}基(R_{kk}は、

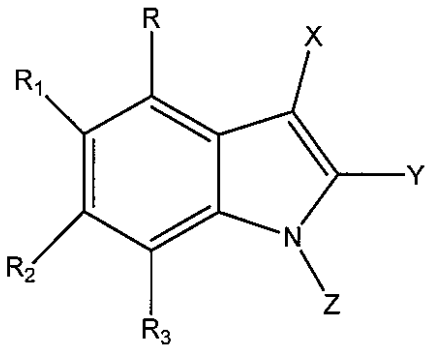
- C_6～C_8アリール、
- 5員～6員ヘテロアリール、
- C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
- -$Si(Rx)_3$

であり、
R_3は水素である]、
または薬学的に許容されるその塩を含む。

【００９７】

本発明のさらなる実施形態では、本発明の化合物は、式(I-XIa)の化合物

【化５６】



(I-XIa)

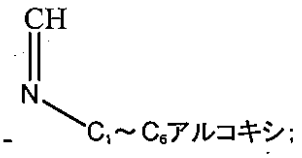
【００９８】

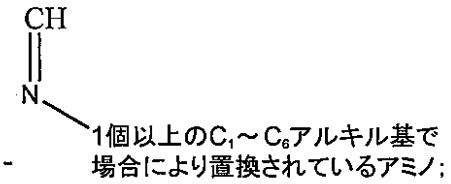
[式中、

Xは、

- 水素、
- シアノ基、
- ニトロ基、
- ホルミル基、
- -COOH基、
- COR_x基(R_xはC_1～C_6アルキル、

【化５７】





【００９９】

、

- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- 1個以上のハロまたはシアノ基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキン、
- オキシム、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基または$C(O)$-C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミド基、
- 5員または6員複素環、
- 1個以上のハロで場合により置換されている1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合によ

り置換されている5員または6員ヘテロアリール、あるいは
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール基：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、または
  - シアノ

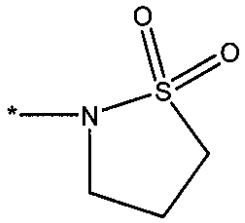
であり、
Yは、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で場合により置換されているベンゾチアゾール、
- 窒素上が$-SO_2R_x$基で場合により置換されているインドール、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x基、
    - C_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で場合によりおよび独立に置換されている)、または
    - PO_2R_x基、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
  - $-NR_oCOR_p$基(R_pは、
    - C_1～C_6アルキル、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で場合により置換されている5員または6員複素環であり、R_oは、
      - 水素、または
      - C_1～C_6アルキルである)、
  - $-NR_qCONR_qR_r$基(R_qは水素であり、R_rは、
    - 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
      - ハロ、
      - ヒドロキシル、
      - アルコキシ、
      - 5員または6員複素環、
      - 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
      - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルキレン基、
    - C_1～C_6アルコキシ基、または
    - 5員または6員複素環基である)、
  - $-NR_tCOOR_u$基(R_uは、
    - 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
      - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
      - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- ハロ、もしくは
- 5員または6員ヘテロアリール、

- C_2～C_6アルキレン、または
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは水素である)、

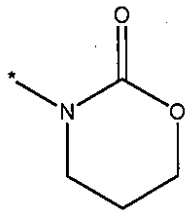
- -NHR_{bb}基(R_{bb}は、
  - -C(=S)NH_2基、または
  - -$PO(OR_x)_2$(R_xは上記定義の通りである)である)、
- -$NR_vSO_2R_w$基(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)、

【化５８】



-

, または



-

【０１００】

であり、

Zは、

- 5員または6員複素環で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環

であり、

Rは水素であり、

R_1は、

- 水素、
- 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 複素環で場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員複素環、
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
  - C_6～C_8アリール、
- 以下のもので場合により置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - 複素環で場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員複素環、
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
  - C_6～C_8アリール、
- (0)-5員または6員複素環、
- (0)-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので場合により置換されている-SO_2R_x基：
  - 5員または6員複素環、
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のもので場合により置換されているアルキルチオ：

- 5員または6員複素環、
- C_6～C_8アリール、
- 5員または6員ヘテロアリール

であり、

R_2は、

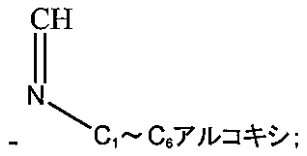
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル基：
  - 5員または6員複素環基、
  - 5員または6員ヘテロアリール基、
  - C_6～C_8アリール基、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、または
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上の複素環、アルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
  - アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基で場合により置換されているアルキルチオ基、
  - 5員または6員複素環基で場合により置換されているアルキルチオ基、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているアルキルチオ基、
  - C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアルキルチオ基、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されているSO_2R_x基、
  - 5員または6員複素環基で場合により置換されているSO_2R_x基、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているSO_2R_x基、
  - C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているSO_2R_x基、
  - 5員または6員ヘテロアリール基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
  - 5員または6員複素環基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
  - C_1～C_6アルキル基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
  - 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基：
    - ハロ、
    - ヒドロキシ基、
    - アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリール基、5員または6員複素環基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基(このアルキル基は以下：
      - 5員または6員複素環、または
      - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ基、

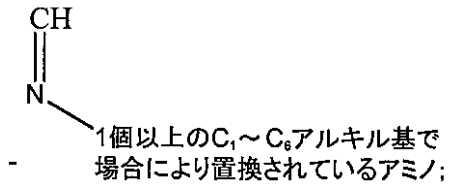
      の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
    - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
    - S-5員または6員複素環、
    - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
    - S-C_1～C_6アルキル、
    - S-C_6～C_8アリール、
    - スルフィニル-5員または6員複素環、
    - スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
    - スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
    - スルフィニル-C_6～C_8アリール、
    - スルホニル-5員または6員複素環、
    - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
    - スルホニル-C_1～C_6アルキル、
    - スルホニル-C_6～C_8アリール、
    - 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置

換されている5員～7員複素環基(このC1～C6アルキル基は1個以上の独立に選択されるC1～C6アルコキシ基で場合により置換されている)、
- 1個以上のC1～C6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
- C6～C8アリール基、
- C6～C8アリール基、
- (O)-5員または6員複素環、
- 1個以上の独立に選択されるC1～C6アルキル基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 1個以上のC6～C8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
- -C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- -C(O)-C6～C8アリール、
- -COOH基、
- 以下の1個以上で場合により置換されているアミド基：
  - 1個以上のC1～C6アルコキシで場合により置換されているC1～C6アルキル基、
- 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：
  - ヒドロキシ、
  - C1～C6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C6～C8アリール、または
  - C(O)ORx基、
- -ORkk基(Rkkは、
  - C6～C8アリール、
  - 5員～6員ヘテロアリール、
  - C6～C8アリール基で場合により置換されているC1～C6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
  - -Si(Rx)3である)

であり、
R3は水素であり、
但し、X、Y、Z、R1およびR2の少なくとも1つは以下から選択される：
Xは、
- -COOH基、

【化５９】





【０１０１】

、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- 1個以上のハロまたはシアノ基で場合により置換されているC1～C6アルキルで場合により置換されているアルキン、

- オキシム、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(Rx)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基またはC(O)-C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミド基、
- 5員または6員複素環、
- 1個以上のハロで置換されている1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- 以下の1個以上で置換されているC_6～C_8アリール基：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、または
  - シアノ

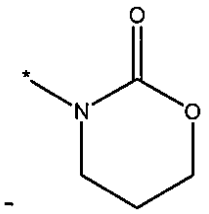
であり、

Yは、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で置換されているベンゾチアゾール、
- 窒素上が-SO_2R_x基で置換されているインドール、
- 以下の1個以上で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、または
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で置換されているC_1～C_6アルキル、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
  - -NR_oCOR_p基(R_pは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、または
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で置換されている5員または6員複素環である)、
  - -$NR_qCONR_qR_r$基(R_rは、
    - 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル：
      - ヒドロキシル、
      - アルコキシ、
      - 5員または6員複素環、
      - 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
      - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
    - C_2～C_6アルキレン基、
    - C_1～C_6アルコキシ基、
    - 5員または6員複素環基である)、
  - -NR_tCOOR_u基(R_uは、
    - 以下から独立に選択される1個以上の基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
      - 1個以上のアルコキシ基で置換されているアルコキシ基、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、もしくは
- 5員または6員ヘテロアリール、
- C_2～C_6アルキレン、または

【化６０】



【０１０２】

であり、

Zは、

- 5員または6員複素環で置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環

であり、

R_1は、

- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルキル：
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、または
- 5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - 複素環で場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員複素環、または
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員複素環、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので場合により置換されている-SO_2R_x基：
  - 5員または6員複素環、
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のもので場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員複素環、
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員ヘテロアリール

であり、あるいは

R_2は、

- 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル基：
  - 5員または6員複素環基、
  - 5員または6員ヘテロアリール基、
  - C_6～C_8アリール基、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、または
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上の複素環、アルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
  - アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基で場合により置換されているアルキルチオ基、
- 5員または6員複素環基で場合により置換されているアルキルチオ基、
- C_6～C_8アリール基で場合により置換されているアルキルチオ基、
- C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアルキルチオ基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリー

ルで場合により置換されているSO_2R_x基、
- 5員または6員複素環基で場合により置換されているSO_2R_x基、
- C_6～C_8アリール基で場合により置換されているSO_2R_x基、
- C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているSO_2R_x基、
- 5員または6員ヘテロアリール基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
- 5員または6員複素環基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
- C_6～C_8アリール基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
- C_1～C_6アルキル基で場合により置換されている$S(O)R_x$基、
- アルコキシ基で置換されているアルコキシ基、
- 1個以上の5員または6員ヘテロアリール、5員または6員複素環基またはアルキル基で置換されているアミノ基(このアルキル基は以下：
  - 5員または6員複素環、または
  - 1個以上のアルキル基で場合により置換されているアミノ、

  の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- S-5員または6員複素環、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
- S-C_1～C_6アルキル、
- S-C_6～C_8アリール、
- スルフィニル-5員または6員複素環、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
- スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
- スルフィニル-C_6～C_8アリール、
- スルホニル-5員または6員複素環、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
- スルホニル-C_1～C_6アルキル、
- スルホニル-C_6～C_8アリール、
- 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基で置換されている、もしくはC_1～C_6アルコキシで置換されている1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で置換されている5員～7員複素環基、または
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
- C_6～C_8アリール基、
- 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
- -C(O)-C_6～C_8アリール、
- -COOH基、
- 1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されているアミド基、
- 以下の1個以上で置換されている5員または6員複素環：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x基、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、または
  - $C(O)OR_x$基、
- $-OR_{kk}$基(R_{kk}は、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
  - $-Si(Rx)_3$である)、

- (0)-5員または6員複素環、あるいは
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている(0)-5員または6員ヘテロアリール

である]、
または薬学的に許容されるその塩を含む。

【０１０３】

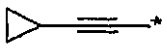
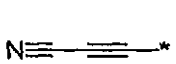
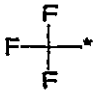
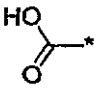
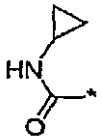
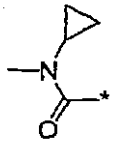
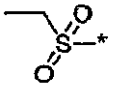
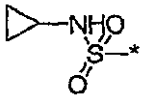
別の実施形態では、式I-XIb、X以外のすべての置換基が式I-XIについて述べた通りであり、Xが電子求引基である化合物を提供する。さらなる実施形態では、式I-XIc、X以外のすべての置換基が式I-XIaについて述べた通りであり、Xが電子求引基である化合物を提供する。例として、電子求引基は、芳香環に結合していてよい、または芳香環に隣接していてよい任意の電気陰性元素を含む。非限定的な例として、電子求引基は、シアノ基、アルキニル基、ニトロ基、オキシム、ハロ、ハロ置換アルキル、カルボニル基、スルホニル基、および複素環を含むことができる。本発明のある実施形態では、Xはシアノ基である。式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの別の実施形態では、Xはハロである。式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの実施形態では、Xは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの実施形態では、Xは、フッ素、臭素またはヨウ素である。式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの実施形態では、Xはフッ素または塩素である。式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの実施形態では、Xはフッ素である。式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IId、またはIIeの実施形態では、Xは塩素である。式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの実施形態では、Xは臭素である。式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの実施形態では、Xはヨウ素である。式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeのさらなる実施形態では、Xは1個以上のハロで置換されているアルキルである。別の実施形態では、Xはトリフルオロメチル基である。

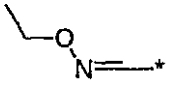
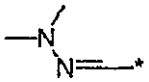
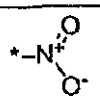
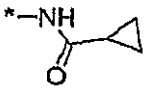
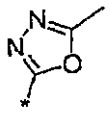
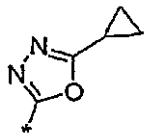
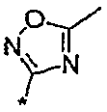
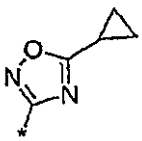
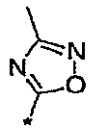
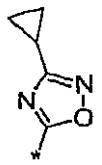
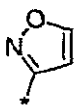
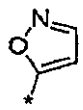
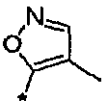
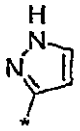
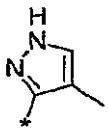
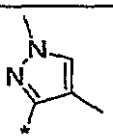
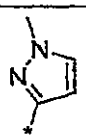
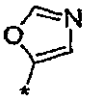
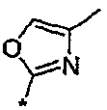
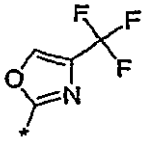
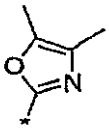
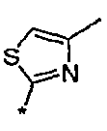
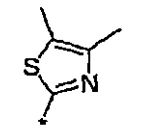
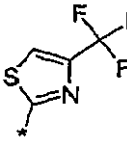
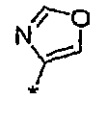
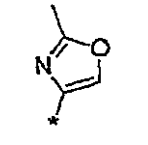
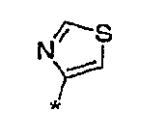
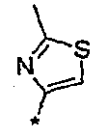
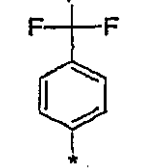
【０１０４】

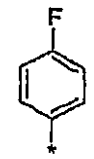
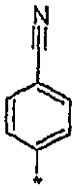
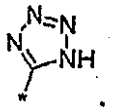
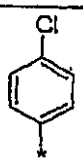
いくつかの実施形態では、Xは、化合物1330～2128および2600～3348のX置換基から選択される。

【０１０５】

式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの実施形態では、Xは、以下：

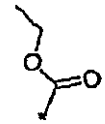
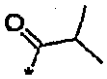
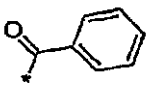
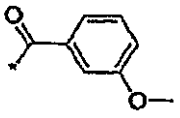
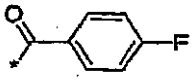
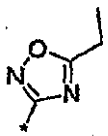
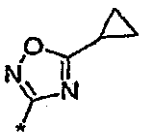
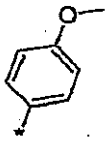
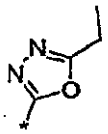
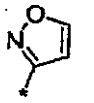
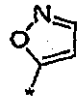
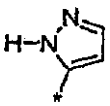
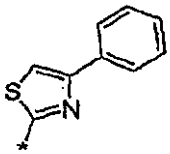
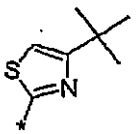
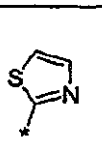
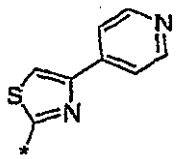
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

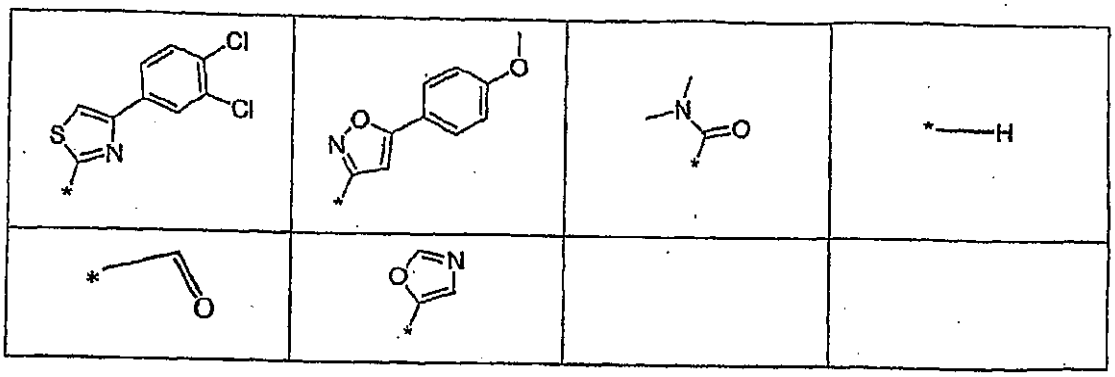
		
 および		

からなる群から選択される。

【０１０６】

式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIcまたはIIeの他の非限定的な例では、Xは、以下：



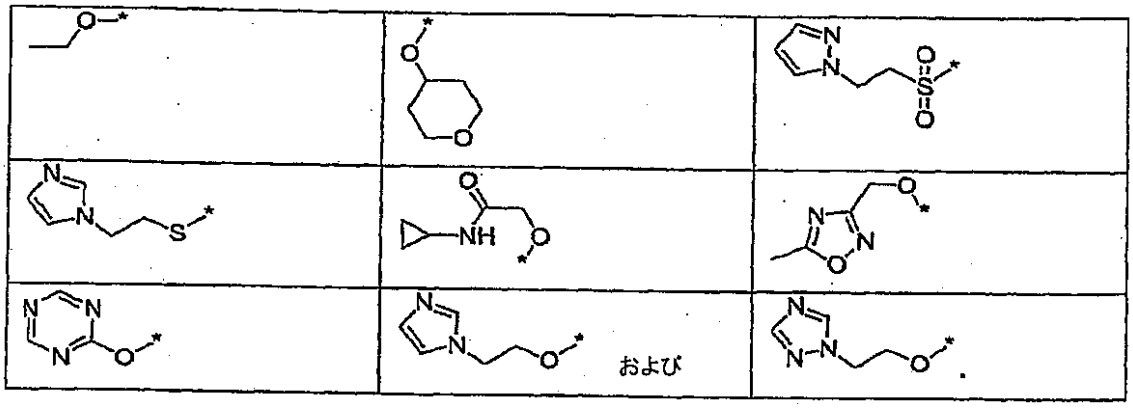
からなる群から選択される。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、R_1は、化合物1330～2128および2600～3348のR_1置換基から選択される。

【０１０８】

式I、I-XI、I-XIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの実施形態では、R_1は、以下：

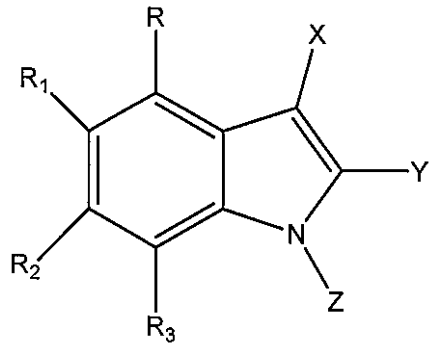


からなる群から選択される。

【０１０９】

別の実施形態では、本発明は、式(I-XII)の化合物

【化６１】



(I-XII)

【０１１０】

[式中、

Xは、

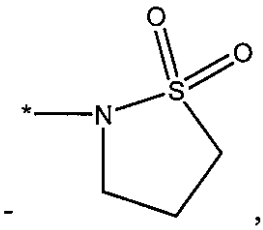
- シアノ基

であり、

Yは、

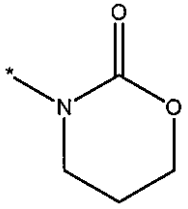
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で場合により置換されているベンゾチアゾール、
- 窒素上がSO_2R_x基で場合により置換されているインドール、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - アルコキシ、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x基、または
    - C_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - $OC(O)NHR_x$,
  - $OC(O)N(R_x)_2$,
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$,
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
  - $-NR_oCOR_p$基(R_pは、
    - C_1～C_6アルキル、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で場合により置換されている5員または6員複素環であり、R_oは、
      - 水素、
      - C_1～C_6アルキルである)、
  - $-NR_qCONR_qR_r$基(R_qは水素であり、R_rは、
    - 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
      - ヒドロキシル、
      - アルコキシ、
      - 5員または6員複素環、
      - 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
      - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - C_2～C_6アルキレン基、
    - C_1～C_6アルコキシ基、
    - 5員または6員複素環基、
  - $-NR_tCOOR_u$基(R_uは、
    - 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
      - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
      - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
      - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
      - ハロ、もしくは
      - 5員または6員ヘテロアリール、
    - C_2～C_6アルキレン、
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは、
    - 水素、
  - $-NHR_{bb}$基(R_{bb}は、
    - $-C(=S)NH_2$基、または
    - $-PO(OR_x)_2$(R_xは上記定義の通りである)、
  - $-NR_vSO_2R_w$基(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)、

【化６２】



-

,



-

【０１１１】

であり、

Zは、

- 5員または6員複素環で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環

であり、

Rは水素であり、

R_1は水素であり、

R_2は、

- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル基：
  - 5員または6員複素環基、
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上のアルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
  - 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基：
    - ハロ、
    - ヒドロキシ基、
    - アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
    - 1個以上の5員または6員複素環基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基(このアルキル基は以下：
      - 5員または6員複素環、もしくは
      - 1個以上のアルキル基で場合により置換されているアミノ、

      の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
    - 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員～7員複素環基(このC_1～C_6アルキル基は1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシ基で場合により置換されている)、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
  - 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
  - -COOH基、
  - 1個以上の-C_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミド基、
  - 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：
    - C_1～C_6アルキル、
    - SO_2R_x、
    - C(O)-C_6～C_8アリール、または
    - C(O)OR_x基、
  - -OR_{kk}基(R_{kk}は、

- C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
- -Si(Rx)$_3$である)

であり、

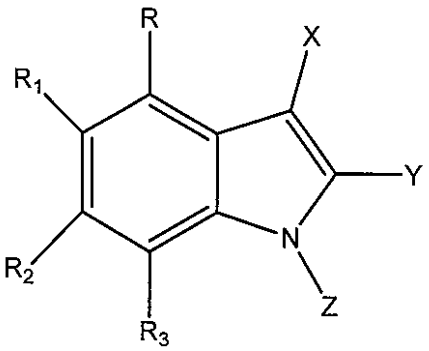
R_3は水素である]、

または薬学的に許容されるその塩を含む。

【０１１２】

別の実施形態では、本発明は、式(I-XIIa)の化合物

【化６３】



(I-XIIa)

【０１１３】

[式中、

Xは、

- シアノ基

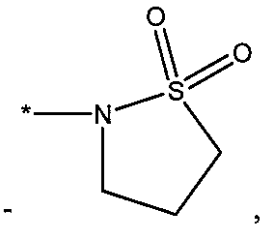
であり、

Yは、

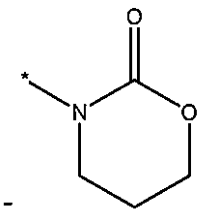
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で場合により置換されているベンゾチアゾール、
- 窒素上がSO_2R_x基で場合により置換されているインドール、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - アルコキシ、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x基、または
    - C_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - $OC(O)NHR_x$,
  - $OC(O)N(R_x)_2$,
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$,
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
  - -NR_oCOR_p基(R_pは、
    - C_1～C_6アルキル、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で場合により置換されている5員または6員複素環であり、R_oは、
    - 水素、

- C_1～C_6アルキルである)、
- $-NR_qCONR_qR_r$基(R_qは水素であり、R_rは、
- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
- ヒドロキシル、
- アルコキシ、
- 5員または6員複素環、
- 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- C_2～C_6アルキレン基、
- C_1～C_6アルコキシ基、
- 5員または6員複素環基である)、
- $-NR_tCOOR_u$基(R_uは、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- ハロ、もしくは
- 5員または6員ヘテロアリール、
- C_2～C_6アルキレン、
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは、
- 水素である)、
- $-NHR_{bb}$基(R_{bb}は、
- $-C(=S)NH_2$基、または
- $-PO(OR_x)_2$(R_xは上記定義の通りである)である)、
- $-NR_vSO_2R_w$基(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)、

【化６４】



-,



-

【０１１４】

であり、

Zは、

- 5員または6員複素環で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環

であり、

Rは水素であり、

R_1は水素であり、

R_2は、

- 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル基：
- 5員または6員複素環基、

- 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上のアルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ基、
  - アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
  - 1個以上の5員または6員複素環基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基(このアルキル基は以下：
    - 5員または6員複素環、もしくは
    - 1個以上のアルキル基で場合により置換されているアミノ、

    の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員～7員複素環基(このC_1～C_6アルキル基は1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシ基で場合により置換されている)、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
- 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環、
- -COOH基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミド基、
- 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、または
  - C(O)OR_x基、
- -OR_{kk}基(R_{kk}は、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
  - -Si(Rx)$_3$である)

であり、

R_3は水素であり、

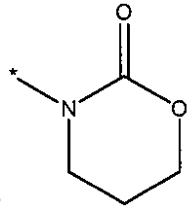
但し、Y、ZおよびR_2の少なくとも1つは以下から選択される：

Yは、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ基で置換されているベンゾチアゾール、
- 窒素上が-SO_2R_x基で置換されているインドール、
- 以下の1個以上で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、または
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で置換されているC_1～C_6アルキル、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
  - -NR_oCOR_p基(R_pは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は、1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で置換されている5員または6員複素環である)、
- -$NR_qCONR_qR_r$基(R_rは、
  - 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシル、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員複素環、
    - 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - C_2～C_6アルキレン基、
  - C_1～C_6アルコキシ基、
  - 5員または6員複素環基である)、
- -NR_tCOOR_u基(R_uは、
  - 以下から独立に選択される1個以上の基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のアルコキシ基で置換されているアルコキシ基、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、もしくは
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルキレンである)、

【化６５】



-

【０１１５】

であり、

Zは、

- 5員または6員複素環で置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員複素環

であり、

R_2は、

- 以下の1個以上で置換されているC_1～C_6アルキル基：
  - 5員または6員複素環基、
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されている1個以上のアルコキシ基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で置換されているアルコキシ基：
  - ヒドロキシ基、
  - アルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
  - 1個以上の5員または6員複素環基またはアルキル基で置換されているアミノ基(アルキル基は以下：
    - 5員または6員複素環、または
    - 1個以上のアルキル基で場合により置換されているアミノ、

    の1個以上で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - 7員複素環基、
  - 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基で置換されている、もしくはC_1～C_6アルコキシで置換されている1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル基で置換されている5員～7員複素環基、または
    - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
  - 1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環

、
- -COOH基、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で置換されているアミド基、
- 以下の1個以上で場合により置換されている5員または6員複素環：
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x基、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、または
  - $C(O)OR_x$基、
- -OR_{kk}基(R_{kk}は、
  - C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環、または
  - -$Si(Rx)_3$である)

である]、
または薬学的に許容されるその塩を含む。

【０１１６】

別の実施形態では、本発明は、式I、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの化合物を含み、Yは、以下の1個以上で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
- -$NR_qCONR_qR_r$基(R_qは水素であり、R_rは、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシル、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員複素環、
    - 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - C_2～C_6アルキレン基、
  - C_1～C_6アルコキシ基、
  - 5員または6員複素環基、
- -NR_tCOOR_u基(R_uは、
  - 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - ハロ、もしくは
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルキレン、
  - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは、
  - 水素である)、
- -NHR_{bb}基(R_{bb}は、
  - -$C(=S)NH_2$基、または
  - -$PO(OR_x)_2$(R_xは上記定義の通りである)、

あるいは
- -$NR_vSO_2R_w$基(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)

である。

【０１１７】

別の実施形態では、本発明は、Yが、以下のもので場合により置換されているC_6～C_8アリール：
- -$NR_qCONR_qR_r$基(R_qは水素であり、R_rは、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：

- ヒドロキシル、
- アルコキシ、
- 5員または6員複素環、
- 5員または6員ヘテロアリール、もしくは
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、

- C_2～C_6アルキレン基、
- C_1～C_6アルコキシ基、または
- 5員または6員複素環基

である化合物を含む。

【０１１８】

さらなる実施形態では、本発明は、Yが、$-NR_tCOOR_u$基(R_uは、

- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
  - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
  - ハロ、もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- C_2～C_6アルキレン、
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは、
- 水素である)

である化合物を含む。

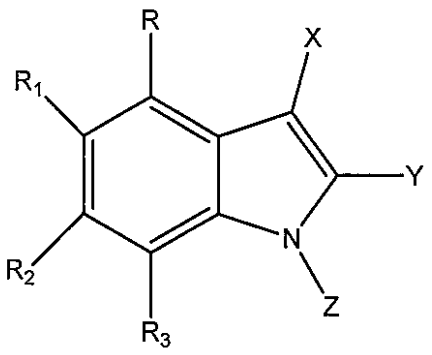
【０１１９】

さらに別の実施形態では、本発明は、以下の化合物を含む。

【０１２０】

1.式IIaの化合物

【化６６】



(IIa)

【０１２１】

または薬学的に許容されるその塩[式中、

Xは、

- シアノ、
- ニトロ、
- ホルミル、
- COOH、
- COR_x(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキニル(このアルキルは1個以上の

ハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)、
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ

であり、

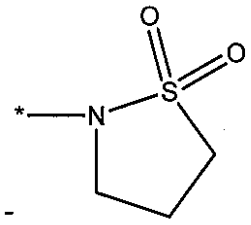
Yは、
- アミノで場合により置換されているベンゾチアゾリル(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)、
- 窒素上が-SO_2R_xで場合により置換されているインドリル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
    - 1個以上のハロ、および
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - ヒドロキシ、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリールで場合によりおよび独立に置換されているC_1～C_6アルキル、および
    - PO_2R_x、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員ヘテロシクロである)、
  - NR_oCOR_p(R_pは、
    - C_1～C_6アルキル、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)、または
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/もしくはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、R_oは、

- 水素、または
- C_1～C_6アルキルである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - 1個以上のハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール

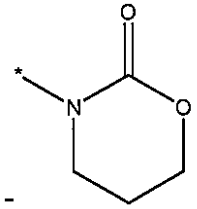
  である)、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、または
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
- SO_2R_{aa}(R_{aa}は、
  - ヒドロキシで場合により置換されている5または6ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルコキシ、または
  - C_1～C_6アルキルである)、
- COR_m(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このC_1～C_6アルキルは5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている)、または
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されている3員～7員ヘテロシクロ(このアルキルはジアルキル-アミノで場合により置換されている)

  である)、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - ハロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_2～C_6アルケニル、または
  - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールである)、
- NHR_{bb}(R_{bb}は、
  - C(=S)NH_2、または
  - $PO(OR_x)_2$である)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、
  - C_1～C_6アルキル、または
  - ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノである)、

【化６７】



-　　；または



-

【０１２２】

であり、

Zは、

- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

Rは水素であり、

R_1は、

- 水素、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、および
  - C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、および
  - C_6～C_8アリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール

であり、
R_2は、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および
  - ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキルアミノから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されているアルキルチオ(このヘテロアリールはアルキルで場合により置換されている)、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキルチオ、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されているSO_2R_x(このヘテロアリールは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているSO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ、
  - アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - S-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
  - S-C_1～C_6アルキル、
  - S-C_6～C_8アリール、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
  - スルフィニル-C_6～C_8アリール、
  - スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - スルホニル-C_1～C_6アルキル、
  - スルホニル-C_6～C_8アリール、

- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、および
- C_6～C_8アリール、
- C_6～C_8アリール、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されているC(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)NH_2：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
- C_1～C_6アルキル、および
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、および
- $C(O)OR_x$、または
- OR_{kk}(R_{kk}は、
- C_6～C_8アリール、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)、
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- SO_2R_x、または
- $Si(R_x)_3$である)

であり、

R_3は水素であり、

但し、X、Y、Z、R_1およびR_2の少なくとも1つは以下から選択される:

Xは、

- COOH、
- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキニル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)、
- オキシミル、

- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリール(このアルキルは1個以上のハロで置換されている)、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ

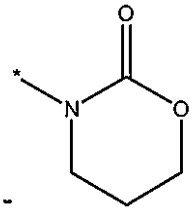
であり、

Yは、

- アミノで置換されているベンゾチアゾリル(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)、
- 窒素上がSO_2R_xで場合により置換されているインドリル、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、および
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリールで置換されているC_1～C_6アルキル、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - $OC(O)N(R_x)_2$、
  - $OC(O)NH(OR_x)$、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員ヘテロシクロである)、
  - NR_oCOR_p(R_pは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)、または
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
  - $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
      - ヒドロキシ、
      - アルコキシ、
      - 5員または6員ヘテロシクロ、
      - 5員または6員ヘテロアリール、および
      - 1個以上のハロで置換されているC_6～C_8アリール、
    - C_2～C_6アルケニル、
    - C_1～C_6アルコキシ、または
    - 5員または6員ヘテロシクロである)、
  - NR_tCOOR_u(R_uは、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
  - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- C_2～C_6アルケニルである)、および

【化６８】



【０１２３】

であり、

Zは、

- 5員または6員ヘテロシクロで置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

R_1は、

- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルキル：
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および/または
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロシクロ、および/または
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので場合により置換されているSO_2R_x：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のもので場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール

であり、

R_2は、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、ならびに
  - ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されているアルキルチオ(このヘテロ

アリールはアルキルで場合により置換されている)、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキルチオ、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されているSO_2R_x(このヘテロアリールは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているSO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 以下のもので置換されているアルコキシ：
  - アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキル(このアルキルは以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - S-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
  - S-C_1～C_6アルキル、
  - S-C_6～C_8アリール、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
  - スルフィニル-C_6～C_8アリール、
  - スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - スルホニル-C_1～C_6アルキル、
  - スルホニル-C_6～C_8アリール、
  - ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで置換されている)、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
  - C_6～C_8アリール、
- 1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されているC(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、

- C(O)-C_6～C_8アリール、および
- C(O)OR_x、
- OR_{kk}(R_{kk}は、
- C_6～C_8アリール、
- C_1～C_6アルキルおよび/もしくはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、または
- $Si(R_x)_3$である)、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ、または
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール

である]。

【０１２４】

2.Xが、
- COOH、
- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキニル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)、
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリール(このアルキルは1個以上のハロで置換されている)、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ

である、実施形態1に記載の化合物。

【０１２５】

3.Xが、1個以上のハロで置換されているシアノ、ハロ、またはアルキルである、実施形態2に記載の化合物。

【０１２６】

4.Xがシアノである、実施形態3に記載の化合物。

【０１２７】

5.Xが、フルオロ、ブロモ、クロロまたはヨードである、実施形態3に記載の化合物。

【０１２８】

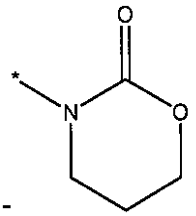
6.Xがトリフルオロメチルである、実施形態3に記載の化合物。

【０１２９】

7.Yが、以下の1個以上で置換されているC_6～C_8アリール：
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミ

ノ：
- SO_2R_x、および
- 1個以上の5員または6員ヘテロアリールで置換されているC_1～C_6アルキル、
- $OC(O)NHR_x$、
- $OC(O)N(R_x)_2$、
- $OC(O)NH(OR_x)$、
- $OC(O)NR_x(OR_x)$、
- $OC(O)N(OR_x)_2$、
- $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員ヘテロシクロである)、
- NR_oCOR_p(R_pは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/もしくはC_6～C_8アリールで置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - C_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、または
  - 5員または6員ヘテロシクロである)、
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、および
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルケニルである)、または

【化６９】



-

【０１３０】
である、実施形態1に記載の化合物。
【０１３１】
8.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態7に記載の化合物。
【０１３２】
9.フェニルが少なくとも1個の置換基をパラ位に有する、実施形態8に記載の化合物。
【０１３３】
10.Zが、
- 5員または6員ヘテロシクロで置換されているC_1～C_6アルキル、または

- 5員または6員ヘテロシクロ

である、実施形態1に記載の化合物。

【０１３４】

11.ZがC_1～C_6アルキルである、実施形態1に記載の化合物。

【０１３５】

12.Zが、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、エチルまたはシクロペンチルである、実施形態11に記載の化合物。

【０１３６】

13.R_1が、

- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルキル：
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロシクロ、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のもので場合により置換されているSO_2R_x：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のもので場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および/もしくは
  - 5員または6員ヘテロアリール

である、実施形態1に記載の化合物。

【０１３７】

14.R_2が、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および
  - ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されているアルキルチオ(このヘテロアリールはアルキルで場合により置換されている)、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているアルキルチオ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキルチオ、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されているSO_2R_x(このヘテロアリールは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)、
- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているSO_2R_x、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているSO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、

- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 以下のもので置換されているアルコキシ：
  - アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、

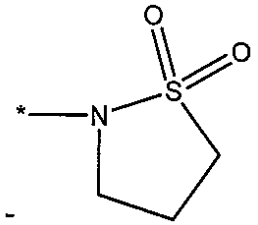
    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- S-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
- S-C_1～C_6アルキル、
- S-C_6～C_8アリール、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
- スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
- スルフィニル-C_6～C_8アリール、
- スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
- スルホニル-C_1～C_6アルキル、
- スルホニル-C_6～C_8アリール、
- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルはC_1～C_6アルコキシで置換されている)、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
- C_6～C_8アリール、
- 1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されているC(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されているアミド、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、および
  - $C(O)OR_x$、
- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルおよび/もしくはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、または
  - $Si(R_x)_3$である)、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、あるいは
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール

である、実施形態1に記載の化合物。

【０１３８】
15.Xが、
- シアノ、
- ハロ、または
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキニル
であり、
Yが、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ、
  - 以下のもので場合により置換されているアルコキシ：
    - 1個以上のハロ、または
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、および
    - 1個以上の5員または6員ヘテロアリールで場合によりおよび独立に置換されているC_1～C_6アルキル、
  - $OC(O)NHR_x$、
  - NR_oCOR_p(R_pは、
    - C_1～C_6アルキル、または
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノであり、R_oは水素である)、
  - $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rは、
    - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、または
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールである)、
  - SO_2R_{aa}(R_{aa}は、
    - ヒドロキシで場合により置換されている5または6ヘテロシクロ、
    - C_1～C_6アルコキシ、または
    - C_1～C_6アルキルである)、
  - COR_m(R_mは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このC_1～C_6アルキルは5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている)、または
    - C_1～C_6アルキルで場合により置換されている3員～7員ヘテロシクロ(このアルキルはジアルキル-アミノで場合により置換されている)である)、
  - NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
      - 1個以上のハロおよび/もしくはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
      - ハロ、ならびに
      - 5員または6員ヘテロアリール、
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、または
    - 5員または6員ヘテロシクロである)、
  - $-NHR_{bb}$(R_{bb}は、
    - $C(=S)NH_2$、または
    - $PO(OR_x)_2$である)、
  - $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、

- C_1～C_6アルキル、または
- ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノである)、または

【化７０】



【０１３９】

であり、

Zは、

- C_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

Rは水素であり、

R_1は、

- 水素、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (0)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (0)-5員または6員ヘテロアリール、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

R_2は、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ、
  - アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
- S-C_1～C_6アルキル、
- スルフィニル-C_1～C_6アルキル、
- スルホニル-C_1～C_6アルキル、
- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、ならびに
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているSO_2R_x、

- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている$S(O)R_x$、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されているC(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$C(O)NH_2$：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - C_1～C_6アルキル、ならびに
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - 1個以上のハロ、
  - C_1～C_6アルキル、および
  - SO_2R_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、あるいは
- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、または
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)である)

であり、

R_3が水素である、

実施形態1に記載の化合物。

【０１４０】

16.Xが、

- シアノ、または
- ハロ

であり、

Yが、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているフェニル：
  - ハロ、および
  - NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
      - 1個以上のハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
      - ハロ、および
      - 5員または6員ヘテロアリール

    である)、
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、または
    - 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

ZがC_1～C_6アルキルであり、

Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
  - ハロ、および
  - アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - 1個以上のハロ、
  - C_1～C_6アルキル、および
  - SO_2R_x

であり、
R_3が水素である、
実施形態15に記載の化合物。

【０１４１】

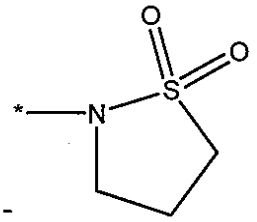
17.Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_uから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリールであり、は水素であり、R_uは1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルであり、
Zが5員または6員ヘテロシクロであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がアルコキシであり、
R_3が水素である、
実施形態15に記載の化合物。

【０１４２】

18.Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、
- COR_m(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このC_1～C_6アルキルは5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている)、または
  - 3員～7員ヘテロシクロである)、ならびに
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
    - ハロ、または
  - 5員または6員ヘテロシクロである)

であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がアルコキシで置換されているアルコキシであり、

R_3が水素である、
実施形態15に記載の化合物。
【０１４３】
19.Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)
であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで置換されている)、
R_3が水素である、
実施形態15に記載の化合物。
【０１４４】
20.Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)、および
【化７１】



【０１４５】
であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、スルホニル-C_1～C_6アルキルで置換されているアルコキシであり、
R_3が水素である、
実施形態15に記載の化合物。
【０１４６】
21.Yが、NR_tCOOR_uから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである、実施形態15に記載の化合物。
【０１４７】
22.Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- C_1～C_6アルキル、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、
  - C_1～C_6アルキル、または
  - アルキル-もしくはジアルキル-アミノである)

であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}は、ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R_3が水素である、
実施形態15に記載の化合物。

【０１４８】

23.Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、
  - C_1～C_6アルキル、または
  - アルキル-もしくはジアルキル-アミノである)

であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}は、ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R_3が水素である、
実施形態22に記載の化合物。

【０１４９】

24.R_2がOR_{kk}であり、R_{kk}は1個以上のC_1～C_6ハロアルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリールである、実施形態22に記載の化合物。

【０１５０】

25.R_2がOR_{kk}であり、R_{kk}は1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリールである、実施形態22に記載の化合物。

【０１５１】

26.Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである

であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がC(O)-5員または6員ヘテロシクロであり、
R_3が水素である、

実施形態1に記載の化合物。

【０１５２】

27.Xがハロであり、

Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- アミノ、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、および
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)

であり、

ZがC_1～C_6アルキルであり、

Rが水素であり、

R_1が水素であり、

R_2がアルコキシであり、

R_3が水素である、

実施形態1に記載の化合物。

【０１５３】

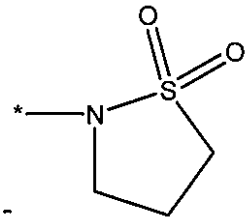
28.Xがシアノであり、

Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- ハロ、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは以下のもの：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
  - ハロ

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、
  - C_1～C_6アルキル、または
  - ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノである)、および

【化７２】



【０１５４】

であり、

ZがC_1～C_6アルキル、

Rが水素であり、

R_1が水素であり、

R_2が5員または6員ヘテロシクロであり、

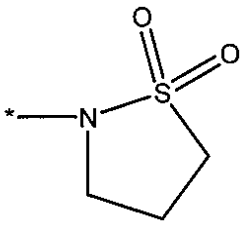
R_3が水素である、

実施形態15に記載の化合物。

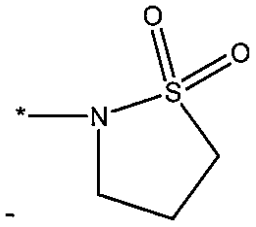
【０１５５】

29.Yが$NR_vSO_2R_w$で置換されているC_6～C_8アリールであり、R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである、実施形態28に記載の化合物。

【０１５６】

30.Yが、
【化７３】

【０１５７】
で置換されているC_6～C_8アリールである、実施形態28に記載の化合物。
【０１５８】
31.Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- ハロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- $OC(O)NHR_x$、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
  - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
  - ハロ

である)、
- NHR_{bb}(R_{bb}は-C(=S)NH_2である)、
- $-NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、
  - C_1～C_6アルキル、または
  - ハロで場合により置換されているアルキル-もしくはジアルキル-アミノである)、および

【化７４】

-
【０１５９】
であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が(O)-5員または6員ヘテロシクロであり、
R_3が水素である、
実施形態15に記載の化合物。
【０１６０】
32.YがNR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは水素であり、R_uは、1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである、実施形態31に記載の化合物。

【０１６１】
33.Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_uから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである)であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が、
- 水素、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、
R_2が、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - アルコキシ、
  - スルホニル-C_1～C_6アルキル、
  - 5員～7員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロシクロ、または
- OR_{kk}(R_{kk}は1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリールである)

であり、
R_3が水素である、
実施形態15に記載の化合物。
【０１６２】
34.R_1が水素であり、R_2が1個以上のハロで置換されているアルコキシである、実施形態33に記載の化合物。
【０１６３】
35.R_1が水素であり、R_2が1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシである、実施形態33に記載の化合物。
【０１６４】
36.Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはハロで置換されているC_6～C_8アリールである)、および
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_6～C_8アリールで置換されているC_1～C_{12}アルキルであり、このアリールは1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されている)

であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
  - アルコキシ、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、または

- (O)-5員または6員ヘテロアリール

であり、

R_3が水素である、

実施形態15に記載の化合物。

【０１６５】

37.Yが$NR_qCONR_qR_r$で置換されているC_6～C_8アリールであり、R_qは水素であり、R_rはハロで置換されているC_6～C_8アリールである、実施形態36に記載の化合物。

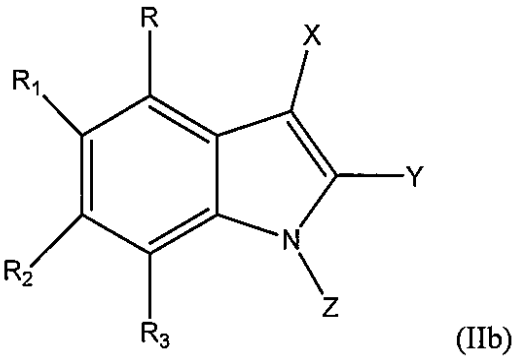
【０１６６】

38.Yが、NR_tCOOR_uから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは水素であり、R_uはC_6～C_8アリールで置換されているC_1～C_{12}アルキルであり、このアリールは1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されている、実施形態36に記載の化合物。

【０１６７】

39.式IIbの化合物

【化７５】



(IIb)

【０１６８】

または薬学的に許容されるその塩[式中、

Xはシアノであり、

Yは、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- C_1～C_6アルキル、
- C_1～C_6アルキルで置換されているアミノ、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)

であり、

ZはC_1～C_6アルキルであり、

Rは水素であり、

R_1は水素であり、

R_2は、

- 1個以上のハロで置換されているアルコキシ、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - C_1～C_6アルキル、および
  - NO_2、
- C(O)-3員～7員ヘテロシクロまたは-C(O)-5員ヘテロシクロ、ならびに
- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - シアノ、およびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、または

- 1個以上の=Oで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロである)

であり、

R_3は水素である]。

【０１６９】

40.Xがシアノ基であり、

YがNR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである)であり、

ZがC_1～C_6アルキルであり、

Rが水素であり、

R_1が水素であり、

R_2が1個以上のハロで置換されているアルコキシであり、

R_3が水素である、

実施形態39に記載の化合物。

【０１７０】

41.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態40に記載の化合物。

【０１７１】

42.フェニルがパラ位において置換されている、実施形態41に記載の化合物。

【０１７２】

43.R_uがフルオロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである、実施形態41に記載の化合物。

【０１７３】

44.Xがシアノであり、

Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- C_1～C_6アルキル、
- C_1～C_6アルキルで置換されているアミノ、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)

であり、

ZがC_1～C_6アルキルであり、

Rが水素であり、

R_1が水素であり、

R_2がOR_{kk}(R_{kk}はシアノで置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、

R_3が水素である、

実施形態39に記載の化合物。

【０１７４】

45.Yが$NR_vSO_2R_w$でパラ置換されているC_6～C_8アリールであり、R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである、実施形態44に記載の化合物。

【０１７５】

46.Yが、C_1～C_6アルキルでパラ置換されているC_6～C_8アリール、および$NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)である、実施形態44に記載の化合物。

【０１７６】

47.Yが、C_1～C_6アルキルで置換されているアミノでパラ置換されているC_6～C_8アリールである、実施形態44に記載の化合物。

【０１７７】

48.R_2がOR_{kk}であり、R_{kk}はオルト位においてシアノで置換されている5員または6員ヘテロアリールである、実施形態44に記載の化合物。

【０１７８】

49.Xがシアノであり、

Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)

であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}はC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R_3が水素である、
実施形態39に記載の化合物。

【０１７９】
50.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態49に記載の化合物。

【０１８０】
51.Yが、パラ位において$NR_vSO_2R_w$で置換されているフェニルであり、R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである、実施形態50に記載の化合物。

【０１８１】
52.Yが、パラ位においてNR_tCOOR_uで置換されているフェニルであり、R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである、実施形態50に記載の化合物。

【０１８２】
53.Xがシアノであり、
YがNR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである)であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}は5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R_3が水素である、
実施形態39に記載の化合物。

【０１８３】
54.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態53に記載の化合物。

【０１８４】
55.フェニルがパラ位において置換されている、実施形態54に記載の化合物。

【０１８５】
56.R_uがフルオロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである、実施形態55に記載の化合物。

【０１８６】
57.Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリールであり、
R_3が水素である、
実施形態39に記載の化合物。

【０１８７】
58.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態57に記載の化合物。

【０１８８】
59.Yが、パラ位においてNR_tCOOR_uで置換されているフェニルであり、R_tは水素であり、

R_uはC_1～C_{12}アルキルである、実施形態58に記載の化合物。

【０１８９】

60.Yが、パラ位においてNR_tCOOR_uで置換されているフェニルであり、R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである、実施形態58に記載の化合物。

【０１９０】

61.R_uが、フルオロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである、実施形態60に記載の化合物。

【０１９１】

62.Xがシアノであり、

Yが、NR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)であり、

ZがC_1～C_6アルキルであり、

Rが水素であり、

R_1が水素であり、

R_2がOR_{kk}(R_{kk}は5員または6員ヘテロシクロである)であり、

R_3が水素である、

実施形態39に記載の化合物。

【０１９２】

63.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態62に記載の化合物。

【０１９３】

64.フェニルがパラ位において置換されている、実施形態63に記載の化合物。

【０１９４】

65.Xがシアノであり、

Yが、NR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)であり、

ZがC_1～C_6アルキルであり、

Rが水素であり、

R_1が水素であり、

R_2が5員または6員ヘテロシクロであり、

R_3が水素である、

実施形態39に記載の化合物。

【０１９５】

66.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態65に記載の化合物。

【０１９６】

67.フェニルがパラ位において置換されている、実施形態66に記載の化合物。

【０１９７】

68.Xがシアノであり、

Yが、NR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)であり、

ZがC_1～C_6アルキルであり、

Rが水素であり、

R_1が水素であり、

R_2が、NO_2で置換されている5員または6員ヘテロアリールであり、

R_3が水素である、

実施形態39に記載の化合物。

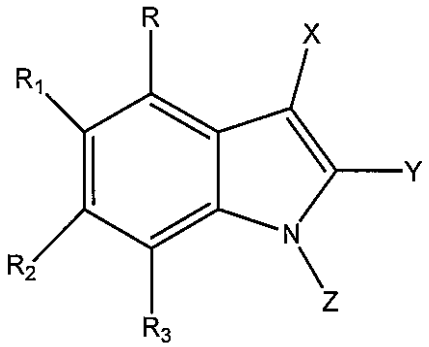
【０１９８】

69.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態68に記載の化合物。

【０１９９】

70.フェニルがパラ位において置換されている、実施形態69に記載の化合物。

【０２００】
71.Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、-C(O)-3員～7員ヘテロシクロまたは-C(O)-5員ヘテロシクロであり、
R_3が水素である、
実施形態39に記載の化合物。
【０２０１】
72.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態71に記載の化合物。
【０２０２】
73.フェニルがパラ位において置換されている、実施形態72に記載の化合物。
【０２０３】
74.Xがシアノであり、
Yが、NR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2がOR_{kk}(R_{kk}は1個以上の=Oで置換されている-5員または6員複素環である)であり、
R_3が水素である、
実施形態39に記載の化合物。
【０２０４】
75.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態74に記載の化合物。
【０２０５】
76.フェニルがパラ位において置換されている、実施形態75に記載の化合物。
【０２０６】
77.式IIcの化合物
【化７６】



(IIc)

【０２０７】
または薬学的に許容されるその塩[式中、
Xはシアノであり、
Yは、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは以下のもの：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - ハロ、および

- 5員または6員ヘテロアリール

から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、ならびに

- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)

であり、

Zは、

- C_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

Rは水素であり、

R_1は、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルコキシ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- (O)-5員または6員ヘテロシクロ、
- (O)-5員または6員ヘテロアリール、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

R_2は水素であり、

R_3は水素であり、

但し、R_1が5員または6員ヘテロシクロで置換されているC_1～C_6アルコキシである場合、またはR_1が5員または6員ヘテロシクロである場合、YはNR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uは、

1個以上のハロで置換されているC_1～C_{12}アルキル、または

1個以上のハロで置換されているアリール

である]。

【０２０８】

78.Yが、NR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)であり、

ZがC_1～C_6アルキルであり、

R_1が、5員または6員ヘテロアリールで置換されているC_1～C_6アルコキシである、

実施形態77に記載の化合物。

【０２０９】

79.R_1が、5員または6員ヘテロアリールで置換されているC_1～C_6アルコキシである、実施形態77に記載の化合物。

【０２１０】

80.R_1が(O)-5員または6員ヘテロシクロである、実施形態77に記載の化合物。

【０２１１】

81.R_1が(O)-5員または6員ヘテロアリールである、実施形態77に記載の化合物。

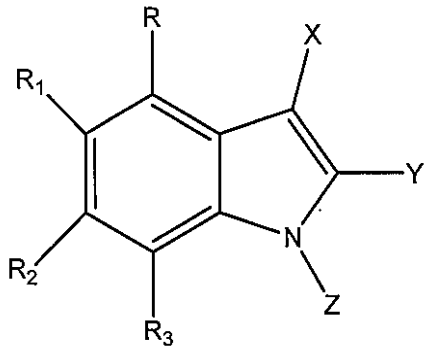
【０２１２】

82.Zが、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルまたはシクロペンチルである、実施形態77に記載の化合物。

【０２１３】

83.式IIdの化合物

【化７７】



(IId)

【０２１４】

または薬学的に許容されるその塩[式中、

Xは水素であり、

Yは、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：

- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、および
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)

であり、

ZはC_1～C_6アルキルであり、

Rは水素であり、

R_1は水素であり、

R_2はOR_{kk}(R_{kk}は、

- 5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロシクロ、または
- 1個以上の独立に選択されるハロで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、

R_3は水素である]。

【０２１５】

84.Xが水素であり、

Yが、NR_tCOOR_uで置換されているC_6～C_8アリール(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである)であり、

ZがC_1～C_6アルキルであり、

Rが水素であり、

R_1が水素であり、

R_2がOR_{kk}(R_{kk}は5員または6員ヘテロアリールである)であり、

R_3が水素である、

実施形態83に記載の化合物。

【０２１６】

85.C_6～C_8アリールがフェニルである、実施形態84に記載の化合物。

【０２１７】

86.Yが、パラ位においてNR_tCOOR_uで置換されているフェニルであり、R_tは水素であり、R_uはフルオロで置換されているC_1～C_{12}アルキルである、実施形態84に記載の化合物。

【０２１８】

87.Zが、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、エチルまたはシクロペンチルである、実施形態84に記載の化合物。

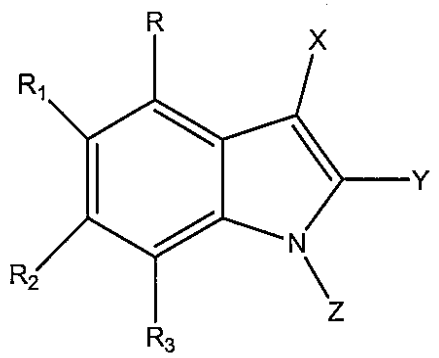
【０２１９】

88.R_2が(O)-5員または6員ヘテロシクロである、実施形態83に記載の化合物。

【０２２０】

89.式IIeの化合物

【化７８】



(IIe)

【０２２１】

または薬学的に許容されるその塩[式中、

Xは、

- 水素、
- シアノ、
- ニトロ、
- ホルミル、
- COOH、
- COR_x(R_xはC_1～C_6アルキルである)、
- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキニル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ

であり、

Yは、

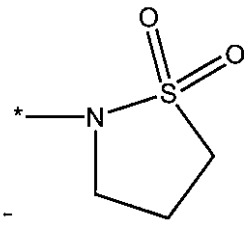
- アミノで場合により置換されているベンゾチアゾリル(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)、
- 窒素上が-SO_2R_xで場合により置換されているインドリル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：

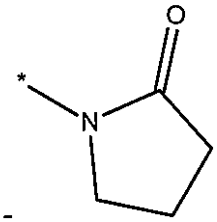
- ハロ、
- C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、
  - $C(O)NH-(C_1～C_6)$-アルキル、
- ヒドロキシ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- ニトロ、
- COOH、
- $N=CHN(R_x)_2$、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
  - SO_2R_x、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - ヒドロキシ、=O、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
    - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - アルコキシ、および
    - ハロ、ならびに
  - PO_2R_x、
- $OC(O)NHR_x$(R_xはビニルで場合により置換されている)、
- $OC(O)N(R_u)_2$(R_uはアルキルまたはC_6～C_8アリールであり、このアルキルまたはアリールはジアルキルアミノで場合により置換されている)、
- $OC(O)NH(OR_{uu})$(R_{uu}はジアルキルアミノで場合により置換されている-C_6～C_8アリールである)、
- $OC(O)NR_x(OR_x)$、
- $OC(O)N(OR_x)_2$、
- $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}はヘテロアリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、このヘテロアリールはアルキルまたはハロアルキルで場合により置換されている)、
- $NR_oC(O)R_p$(R_pは、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルはC_6～C_8アリールおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、または
  - C_1～C_6アルキルおよびC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基

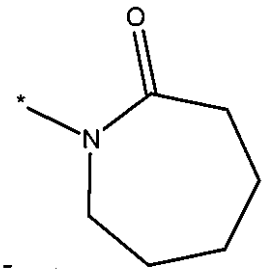
で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、R_oは、
- 水素、または
- C_1～C_6アルキルである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rは、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
- ハロ、
- ヒドロキシ、
- アルコキシ、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- C_1～C_6アルコキシ、
- 5員または6員ヘテロシクロ、または
- アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、
- SO_2R_{aa}(R_{aa}は、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5または6ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
- C_1～C_6アルコキシ、および
- C_1～C_6アルキル、
- アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
- アルコキシ、
- ヒドロキシ、
- ハロ
から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)である)、
-COR_m(R_mは、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは5員または6員ヘテロシクロまたはC_6～C_8アリールで場合により置換されており、このヘテロシクロまたはアリールはハロおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヒドロキシで場合により置換されているヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている3員～7員ヘテロシクロ(このアルキルはジアルキル-アミノで場合により置換されている)である)、
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
- 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- 1個以上のアルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- ハロ、
- SO_2R_w、
- SO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_2～C_6アルケニル、
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、

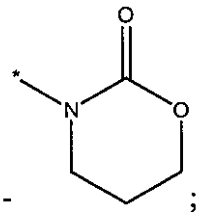
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている4員～7員ヘテロシクロである：
=O、
- SO_2R_w、
- COR_p、および
- (CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル))、
- NHR_{bb}(R_{bb}は、
- $C(=S)NH_2$、
- $C(=S)NHR_x$、
- $C(=S)NR_xR_x$、
- $C(=N-CN)NHR_x$、または
- $PO(OR_x)_2$である)、
- $N(CONHR_w)_2$、
- $NH(SOR_w)$、
- $N(SO_2R_w)_2$、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素または4員～7員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルであり、R_wは、
- C_6～C_8アリールで場合により置換されているC_1～C_6アルキル(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- C_6～C_8アリール、
- C_6～C_8ヘテロアリール、もしくは
- ヘテロシクロもしくはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、(CO)O-(C_1～C_6)アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)
である)、

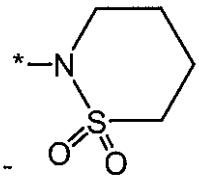
【化７９】

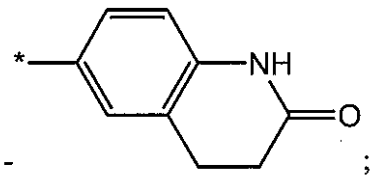
- ;

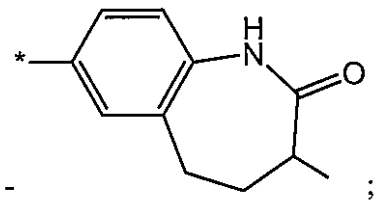
- ;

- ;

- ;

- ;

- ;または

- ;

【０２２２】

、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されてい

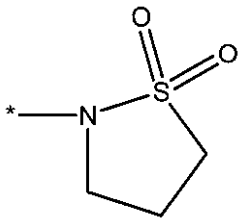
るアルコキシ：
- ハロ、
- 5員または6員ヘテロシクロ、および
- C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、
- ヒドロキシ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- ニトロ、
- COOH、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
  - SO_2R_x、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、ならびに
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
    - 1個以上のアルキル、ハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - アルキル、ハロおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルC_6～C_8アリール、
    - アルコキシ、ならびに
    - ハロ、
- NR_oCOR_p(R_pは、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)、あるいは
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、R_oは、
  - 水素、または
  - C_1～C_6アルキルである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ハロ、
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、または
  - アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、

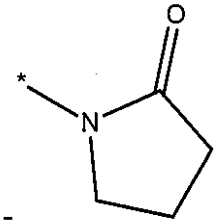
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - ハロ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - 5員または6員ヘテロシクロ

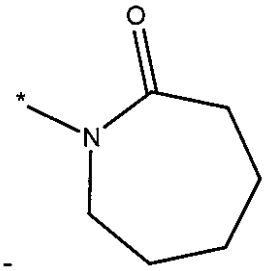
  である)、および
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素または4員～7員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルであり、R_wは、
  - C_6～C_8アリールで場合により置換されているC_1～C_6アルキル(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_6～C_8ヘテロアリール、
  - ヘテロシクロもしくはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)

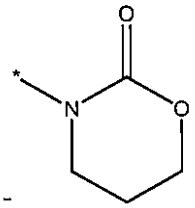
  である)、

【化８０】


;


-
;


-
;または


-

【０２２３】

であり、

Zは、

- 5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

Rは水素であり、

R_1は、

- 水素、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - $C(O)$-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または
- 以下から独立に選択される1個以上で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、

- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
- ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- C_6～C_8アリール、
- SO_2R_x、
- $-SO_2R_x$で場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルコキシ：
- ハロ、
- ヒドロキシ、
- シアノ、
- アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：
  - C_1～C_6アルコキシ、および
  - C_6～C_8アリール

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - C_1～C_6アルキル、および
  - 4員～7員ヘテロシクロ、
- アルコキシ、および
- C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、あるいは
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$C(O)NH_2$：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、ならびに
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$C(O)$-3員～7員ヘテロシクロ：
- C_6～C_8アリール、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- ヒドロキシで置換されている1個以上でさらに場合により置換されているC_1～C_6ア

ルキ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - 5員または6員ヘテロアリール、
- C_6～C_8アリール、
- C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、あるいは
- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール

であり、

R_2は、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および
  - ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)、および
  - SO_2R_x、
- SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
  - アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているS(O)R_x：
  - 5員または6員ヘテロアリール、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_6～C_8アリール、および
  - C_1～C_6アルキル、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ、
  - シアノ、
  - アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
  - -SO_2-C_1～C_4アルキル、5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
  - S-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているS-C_1～C_6アルキル：
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
  - S-C_6～C_8アリール、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルフィニル-C_1～C_6アルキル：
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
  - スルフィニル-C_6～C_8アリール、
  - スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルホニル-C_1～C_6アルキル：
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、および
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
  - スルホニル-C_6～C_8アリール、
  - ヒドロキシ、=O、ヘテロシクロおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：
    - C_1～C_6アルコキシ、および
    - C_6～C_8アリール

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
    - 1個以上のアルコキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、

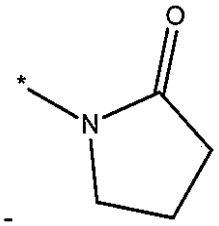
- 4員～7員ヘテロシクロ、および
- アルコキシ、ならびに

- C_6～C_8アリール、
- C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  =O、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、
  - ヒドロキシ、
  - COOH、
  - CO_2R_x、
  - COR_x、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルはハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員ヘテロアリール、および
  - 1個以上のヒドロキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
  - SO_2R_x、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
    - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - アルコキシ、および
    - ハロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、
  - ヒドロキシ、
  - COOH、
  - CO_2R_x、
  - COR_x、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、

=O、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、
- OR_{kk}(R_{kk}は、
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロシクロ(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)、または
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール、
- SO_2R_x、または
- $Si(R_x)_3$である)、
- $OC(O)NHR_x$(R_xは-C_6～C_8アリールで場合により置換されている)、
- $OC(O)N(R_x)_2$、または

【化８１】



-

【０２２４】

であり、
R_3は、水素、またはニトロであり、
但し、X、Y、Z、R_1、R_2およびR_3の少なくとも1つは以下から選択される:
Xは、
- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキニル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)、
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリール(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール:
- 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、

- ハロ、および
- シアノ

であり、

Yは、

- アミノで置換されているベンゾチアゾリル(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)、
- 窒素上が-SO_2R_xで場合により置換されているインドリル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
    - C_6～C_8アルキルで場合により置換されているC(O)NH_2、および
    - C(O)NH-(C_1～C_6)-アルキル、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - COOH、
  - N=CHN(R_x)$_2$、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - ヒドロキシ、=O、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_7アルキル：
      - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
      - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
      - アルコキシ、および
      - ハロ、ならびに
    - PO_2R_x、
  - OC(O)NHR_x(R_xはビニルで場合により置換されている)、
  - OC(O)N(R_u)$_2$(R_uはアルキルまたはC_6～C_8アリールであり、このアルキルまたはアリールはジアルキルアミノで場合により置換されている)、
  - OC(O)NH(OR_{uu})(R_{uu}はジアルキルアミノで場合により置換されている-C_6～C_8アリールである)、
  - OC(O)NR_x(OR_x)、
  - OC(O)N(OR_x)$_2$、
  - OC(O)R_{ab}(R_{ab}はヘテロアリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、このヘテロアリールはアルキルまたはハロアルキルで場合により置換されている)、
  - NR_oC(O)R_p(R_pは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルはC_6～C_8アリールおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、または
    - C_1～C_6アルキルおよびC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基

で置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、または
  - アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、
- SO_2R_{aa}(R_{aa}は、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5または6ヘテロシクロ：
    - ヒドロキシ、
    - C_1～C_6アルコキシ、および
    - C_1～C_6アルキル、
  - アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - アルコキシ、
    - ヒドロキシ、
    - ハロ

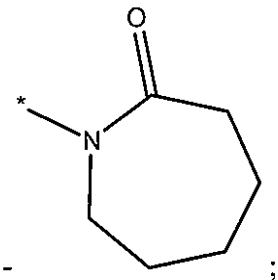
    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、

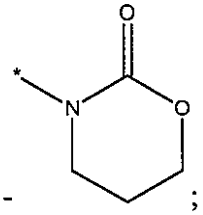
  である)、
- COR_m(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されているアミノ(このアルキルは5員または6員ヘテロシクロまたはC_6～C_8アリールで置換されており、このヘテロシクロは1個以上のハロおよび/またはアルコキシで置換されており、このアリールは1個以上のハロおよび/またはアルコキシで場合により置換されている)、
  - ヒドロキシで置換されているヘテロシクロである)、
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロで置換されているおよび/またはハロアルキルC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、および
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルケニル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている4員～7員ヘテロシクロ：
    - =O、
    - SO_2R_w、
    - COR_p、および
    - (CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている4員または7員ヘテロシクロ：

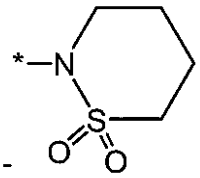
=O、
- SO_2R_w、
- COR_p、および
- (CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)である)、

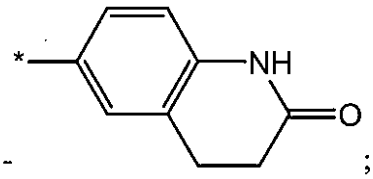
- NHR_{bb}(R_{bb}は、
  - C(=S)NHR_x、
  - C(=S)NR_xR_x、または
  - C(=N-CN)NHR_xである)、
- $N(CONHR_w)_2$、
- $NH(SOR_w)$、
- $N(SO_2R_w)_2$、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは4員または7員ヘテロシクロで置換されているアルキルであり、R_wは、
  - C_6～C_8アリールで置換されているC_1～C_6アルキル(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、
  - ヘテロシクロもしくはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、(CO)O-(C_1～C_6)アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)である)、

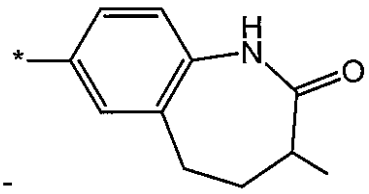
【化８２】


;


;


;


;または



【０２２５】

、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
    - ハロ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、
  - ヒドロキシ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - ニトロ、
  - COOH、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロ

アルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、

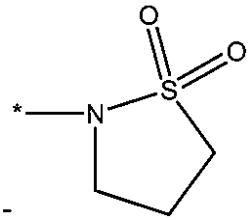
- アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、および
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
  - 1個以上のアルキル、ハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - アルコキシ、ならびに
  - ハロ、
- NR_oCOR_p(R_pは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、または
  - アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール

  である)、
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、および
    - 5員または6員ヘテロアリール

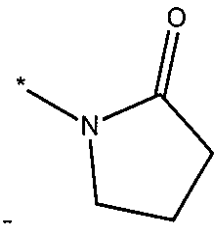
  である)、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは、4員～7員ヘテロシクロで置換されているアルキルであり、またはR_wは、
  - C_6～C_8アリールで置換されているC_1～C_6アルキル(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、

- C_6～C_8アリール、
- ヘテロシクロまたはアルキルで置換されているアミノ(このヘテロシクロは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されており、このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)である)、

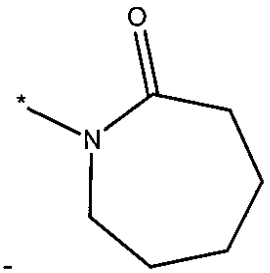
【化８３】



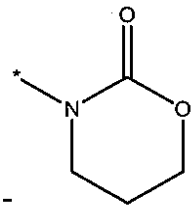
- ;



- ;



- ;または



-

【０２２６】

であり、

Zは、

- 5員または6員ヘテロシクロで置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

であり、

R_1は、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - $C(O)$-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または

- 以下から独立に選択される1個以上で置換されている5員または6員ヘテロアリール：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
- ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のアルコキシで置換されている)、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- C_6～C_8アリール、
- SO_2R_x、
- -SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルコキシ：
- ヒドロキシ、
- シアノ、
- アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：

- C_1～C_6アルコキシ、および
- C_6～C_8アリール、

から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - C_1～C_6アルキル、および
  - 4員～7員ヘテロシクロ、および
- アルコキシ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、
  - ヒドロキシ、
  - COOH、
  - CO_2R_x、
  - COR_x、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$C(O)NH_2$：
    - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、および
    - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：
    - C_6～C_8アリール、

- 5員または6員ヘテロアリール、および
- ヒドロキシで置換されている1個以上でさらに場合により置換されているC_1～C_6アルキ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x、
- 5員または6員ヘテロシクロ：
- C_6～C_8アリール、および
- 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_6～C_8アリール、および
- 5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- OR_{kk}(R_{kk}は、
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリールである)

であり、

R_2は、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 5員または6員ヘテロアリール、
- C_6～C_8アリール、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および
- ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)、ならびに
- SO_2R_x、
- SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
- アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_6～C_8アリール、および
- C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_6～C_8アリール、および
- C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているS(O)R_x：
- 5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_6～C_8アリール、および

- C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
  - ハロ、
  - ヒドロキシ、
  - シアノ、
  - アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
  - -SO_2-C_1～C_4アルキルおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、

    から独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、
  - C_1～C_6アルキルで置換されているアミド、
  - S-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているS-C_1～C_6アルキル：
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
  - S-C_6～C_8アリール、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルフィニル-C_1～C_6アルキル：
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
  - スルフィニル-C_6～C_8アリール、
  - スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルホニル-C_1～C_6アルキル：
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
    - アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
  - スルホニル-C_6～C_8アリール、
  - ヒドロキシ、=O、ヘテロシクロ、およびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：
    - C_1～C_6アルコキシ、および
    - C_6～C_8アリール、

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
    - 1個以上のアルコキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
    - 4員～7員ヘテロシクロ、および

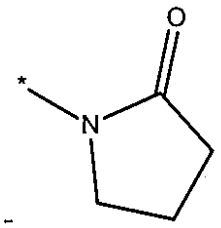
- アルコキシ、ならびに
- C_6～C_8アリール、
- C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
=O、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：
- C_6～C_8アリール、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- 1個以上のヒドロキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6

アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ：
- SO_2R_x、
- アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
- アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
- アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- アルコキシ、ならびに
- ハロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロアリール：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
=O、
- C_1～C_6アルキル、

- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、

- OR_{kk}(R_{kk}は、
  - ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロシクロ(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)、または
  - ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～6員ヘテロアリール、
  - SO_2R_x、または
  - $Si(R_x)_3$である)、
- $OC(O)NHR_x$(R_xは-C_6～C_8アリールで場合により置換されている)、
- $OC(O)N(R_x)_2$、または

【化８４】



【０２２７】

であり、

R_3はニトロである]。

【０２２８】

90.Xが、

- CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、
- CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、
- ハロ、
- 1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキニル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)、
- オキシミル、
- SO_2R_x、
- SO_2NH_2、
- $SO_2NH(R_x)$、
- $SO_2N(R_x)_2$、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリール(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール:
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - ハロ、および
  - シアノ

である、実施形態89に記載の化合物。

【０２２９】

91.Yが、

- アミノで置換されているベンゾチアゾリル(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)、
- 窒素上が-SO_2R_xで場合により置換されているインドリル、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
    - C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、および
    - C(O)NH-(C_1～C_6)-アルキル、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - COOH、
  - $N=CHN(R_x)_2$、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシおよびハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - ヒドロキシ、=O、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、
    - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_7アルキル：
      - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
      - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
      - アルコキシ、および
      - ハロ、ならびに
    - PO_2R_x、
  - $OC(O)NHR_x$(R_xはビニルで場合により置換されている)、
  - $OC(O)N(R_u)_2$(R_uはアルキルまたはC_6～C_8アリールであり、このアルキルまたはアリールはジアルキルアミノで場合により置換されている)、
  - $OC(O)NH(OR_{uu})$(R_{uu}はジアルキルアミノで場合により置換されている-C_6～C_8アリールである)、
  - $OC(O)NR_x(OR_x)$、
  - $OC(O)N(OR_x)_2$、
  - $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}はヘテロアリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、このヘテロアリールはアルキルまたはハロアルキルで場合により置換されている)、
  - $NR_oC(O)R_p$(R_pは、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルはC_6～C_8アリールおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、または
    - C_1～C_6アルキルおよびC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、

- $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、または
  - アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール

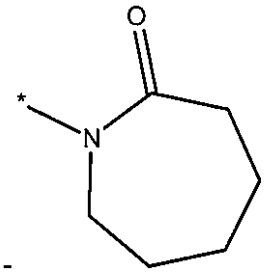
  である)、
- SO_2R_{aa}(R_{aa}は、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5または6ヘテロシクロ：
    - ヒドロキシ、
    - C_1～C_6アルコキシ、および
    - C_1～C_6アルキル、
  - アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
    - アルコキシ、
    - ヒドロキシ、
    - ハロ

    から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)である)、
- COR_m(R_mは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されているアミノ(このアルキルは5員または6員ヘテロシクロまたはC_6～C_8アリールで置換されており、このヘテロシクロは1個以上のハロおよび/またはアルコキシで置換されており、このアリールは1個以上のハロおよび/またはアルコキシで場合により置換されている)、
  - ヒドロキシで置換されているヘテロシクロである)、
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、および
    - 5員または6員ヘテロアリール、
  - C_2～C_6アルケニル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている4員～7員ヘテロシクロ：
    - =O、
    - SO_2R_w、
    - COR_p、および
    - (CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)

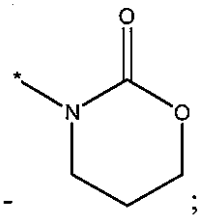
  である)、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されてい

る4員または7員ヘテロシクロ：
=O、
- SO_2R_w、
- COR_p、および
- (CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)、
- NHR_{bb}(R_{bb}は、
  - C(=S)NHR_x、
  - C(=S)NR_xR_x、または
  - C(=N-CN)NHR_xである)、
- $N(CONHR_w)_2$、
- $NH(SOR_w)$、
- $N(SO_2R_w)_2$、
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは4員または7員ヘテロシクロで置換されているアルキルであり、R_wは、
  - C_6～C_8アリールで置換されているC_1～C_6アルキル(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、
  - ヘテロシクロまたはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、(CO)O-(C_1～C_6)アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)である)、

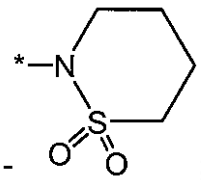
【化８５】

- 

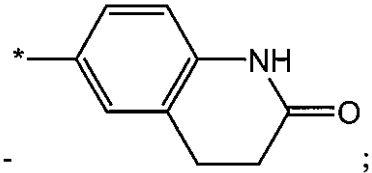
;

- 

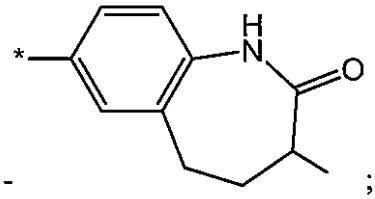
;

- 

;

- 

;または

- 

;

【０２３０】

、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：
    - ハロ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、および
    - C_6～C_8アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$、
  - ヒドロキシ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - ニトロ、
  - COOH、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロ

アルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、

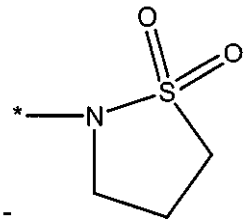
- アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシおよびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、および
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
  - 1個以上のアルキル、ハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - アルコキシ、および
  - ハロ、

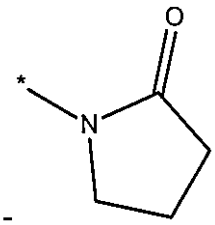
- NR_oCOR_p(R_pは、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)、または
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、
- $NR_qCONR_qR_r$(R_rは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシ、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員ヘテロシクロ、
    - 5員または6員ヘテロアリール、および
    - ハロで置換されているC_6～C_8アリール、
  - 1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
  - C_1～C_6アルコキシ、
  - 5員または6員ヘテロシクロ、または
  - アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、
- NR_tCOOR_u(R_uは、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - 1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、
    - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
    - SO_2R_w、
    - SO_2R_x、および
    - 5員または6員ヘテロアリール

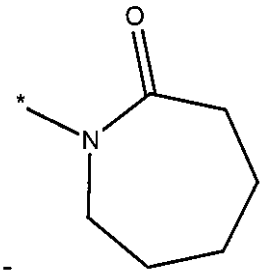
  である)、ならびに
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは、4員～7員ヘテロシクロで置換されているアルキルであり、またはR_wは、
  - C_6～C_8アリールで置換されているC_1～C_6アルキル(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、
  - C_6～C_8アリール、

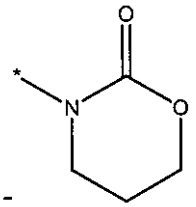
- ヘテロシクロまたはアルキルで置換されているアミノ(このヘテロシクロは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されており、このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)である)、

【化８６】


;


;


;または



【０２３１】

である、実施形態89に記載の化合物。

【０２３２】

92.Zが、

- 5員または6員ヘテロシクロで置換されているC_1～C_6アルキル、または
- 5員または6員ヘテロシクロ

である、実施形態89に記載の化合物。

【０２３３】

93.R_1が、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - $C(O)$-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および

- $C(O)OR_x$、または

- 以下から独立に選択される1個以上で置換されている5員または6員ヘテロアリール：

- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、

- アルコキシ、

- ハロ、

- アルキルチオ、

- ハロアルキル、

- シアノ、

- アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、

- ヘテロシクロ、

- ニトロ、

- ヒドロキシ、

- COOH、

- CO_2R_x、

- COR_x、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、

- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：

- ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のアルコキシで置換されている)、

- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、

- C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロシクロ、

- 5員または6員ヘテロアリール、および

- C_6～C_8アリール、

- SO_2R_x、

- $-SO_2R_x$で場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルコキシ：

- ヒドロキシ、

- シアノ、

- アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、

- 5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：

  - 5員または6員ヘテロシクロ、および

  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、

- ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、

- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、

- ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換さ

れている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：
- C_1～C_6アルコキシ、および
- C_6～C_8アリール、
から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：
- C_1～C_6アルキル、および
- 4員～7員ヘテロシクロ、ならびに
- アルコキシ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
- ヒドロキシ、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- アルコキシ、
- ハロ、
- アルキルチオ、
- ハロアルキル、
- シアノ、
- アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- ヘテロシクロ、
- ニトロ、
- ヒドロキシ、
- COOH、
- CO_2R_x、
- COR_x、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)NH_2：
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、ならびに
- ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：

- C_6～C_8アリール、
- 5員または6員ヘテロアリール、および
- ヒドロキシで置換されている1個以上でさらに場合により置換されているC_1～C_6アルキ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_6～C_8アリール、および
- 5員または6員ヘテロアリール、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_6～C_8アリール、および
- 5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、または
- OR_{kk}(R_{kk}は、
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリールである)

である、実施形態89に記載の化合物。

【０２３４】

94.R_2が、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- 5員または6員ヘテロアリール、
- C_6～C_8アリール、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および
- ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)、および
- SO_2R_x、
- SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：
- アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_6～C_8アリール、および
- C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているSO_2R_x：
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_6～C_8アリール、および
- C_1～C_6アルキル、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているS(O)R_x：
- 5員または6員ヘテロアリール、

- 5員または6員ヘテロシクロ、
- C_6～C_8アリール、および
- C_1～C_6アルキル、

- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
- ハロ、
- ヒドロキシ、
- シアノ、
- アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
- -SO_2-C_1～C_4アルキルおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：
  - 5員または6員ヘテロシクロ、および
  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ

  から独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、
- C_1～C_6アルキルで置換されているアミド、
- S-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているS-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているS-C_1～C_6アルキル：
  - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
  - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
- S-C_6～C_8アリール、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルフィニル-C_1～C_6アルキル：
  - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
  - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
- スルフィニル-C_6～C_8アリール、
- スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルホニル-C_1～C_6アルキル：
  - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびに
  - アルキル、ハロアルキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、
- スルホニル-C_6～C_8アリール、
- ヒドロキシ、=O、ヘテロシクロ、およびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：
  - C_1～C_6アルコキシ、および
  - C_6～C_8アリール、

  から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：

- 1個以上のアルコキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- 4員～7員ヘテロシクロ、および
- アルコキシ、ならびに

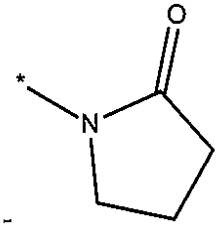
- C_6～C_8アリール、

- C_6～C_8アリール、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、
  =O、
  - C_1～C_6アルキル、
  - SO_2R_x、
  - C(O)-C_6～C_8アリール、
  - COR_p、および
  - $C(O)OR_x$、または
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている(O)-5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、
  - ヒドロキシ、
  - COOH、
  - CO_2R_x、
  - COR_x、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：
  - C_6～C_8アリール、
  - 5員または6員ヘテロアリール、および
  - 1個以上のヒドロキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
- C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COOH、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテ

ロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
- 1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ：
  - SO_2R_x、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、
  - アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシおよびハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
  - ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：
    - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - アルコキシ、および
    - ハロ、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロアリール：
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
  - アルコキシ、
  - ハロ、
  - アルキルチオ、
  - ハロアルキル、
  - シアノ、
  - 1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - ヘテロシクロ、
  - ニトロ、
  - ヒドロキシ、
  - COOH、
  - CO_2R_x、
  - COR_x、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている$C(O)NH_2$(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、
  - ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
  - ヒドロキシ、

=O、
- C_1～C_6アルキル、
- SO_2R_x、
- C(O)-C_6～C_8アリール、
- COR_p、および
- $C(O)OR_x$、
- OR_{kk}(R_{kk}は、
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、
- C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロシクロ(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)、または
- ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～6員ヘテロアリール、
- SO_2R_x、または
- $Si(R_x)_3$である)、
- $OC(O)NHR_x$(R_xは-C_6～C_8アリールで場合により置換されている)、
- $OC(O)N(R_x)_2$、または

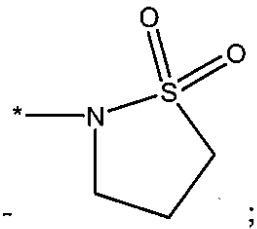
【化８７】



-

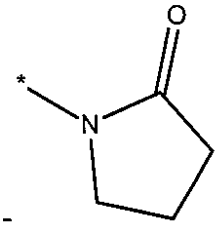
【０２３５】
である、実施形態89に記載の化合物。
【０２３６】
95.R_3がニトロである、実施形態89に記載の化合物。
【０２３７】
96.Xがシアノまたは水素であり、
Yが、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
  - ハロ、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：
    - SO_2R_x、
    - 1個以上のアルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、
    - C_1～C_7アルキル、
  - NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)、
  - $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルまたはアルキルで場合により置換されているアミノである)、

【化８８】



-

;または



-

【０２３８】

であり、

ZがC$_1$～C$_6$アルキル、

Rが水素であり、

R$_1$が水素であり、

R$_2$がシアノで置換されている-(0)-5員または6員ヘテロアリールであり、

R$_3$が水素である、

実施形態89に記載の化合物。

【０２３９】

97.C$_6$～C$_8$アリールがフェニルである、実施形態96に記載の化合物。

【０２４０】

98.Xがシアノであり、

YがNR$_v$SO$_2$R$_w$(R$_v$は水素であり、R$_w$はC$_1$～C$_6$アルキルである)でパラ置換されているフェニルであり、

R$_2$が、オルト位においてシアノで置換されている-(0)-5員または6員ヘテロアリールである、

実施形態97に記載の化合物。

【０２４１】

99.Xがシアノであり、

Yが、C$_1$～C$_6$アルキルおよびNR$_v$SO$_2$R$_w$(R$_v$は水素であり、R$_w$はC$_1$～C$_6$アルキルである)で置換されているフェニルであり、

R$_2$が、オルト位においてシアノで置換されている-(0)-5員または6員ヘテロアリールである、

実施形態97に記載の化合物。

【０２４２】

100.Xがシアノであり、

Yが、ハロおよびNR$_v$SO$_2$R$_w$(R$_v$は水素であり、R$_w$はC$_1$～C$_6$アルキルである)で置換されているフェニルであり、

R$_2$が、オルト位においてシアノで置換されている-(0)-5員または6員ヘテロアリールである、

実施形態97に記載の化合物。

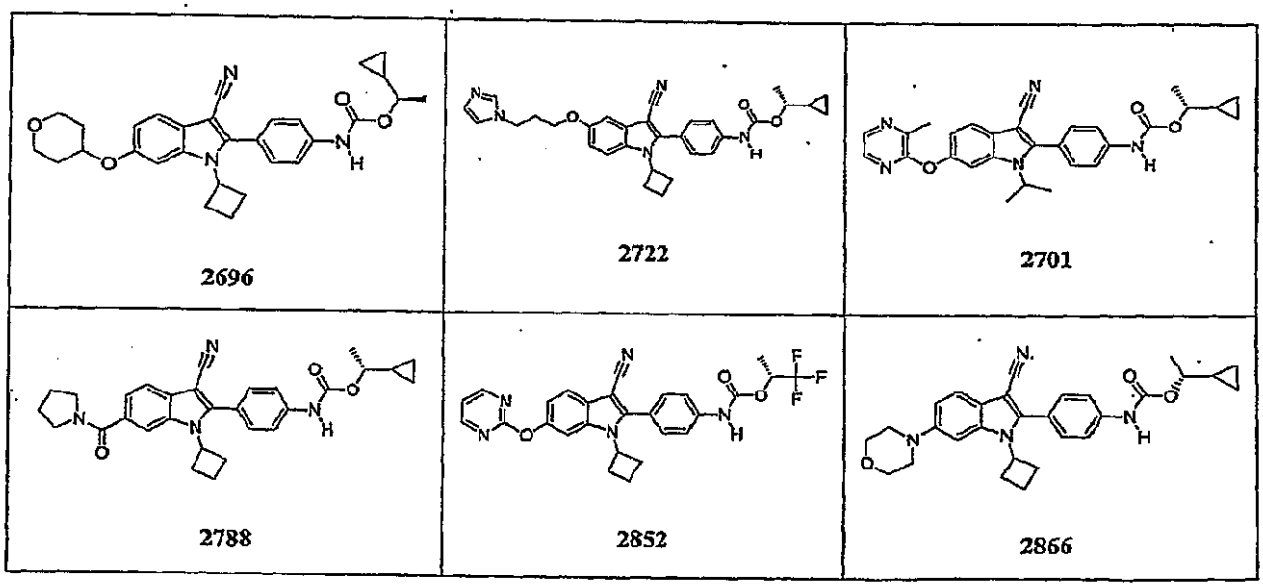
【０２４３】

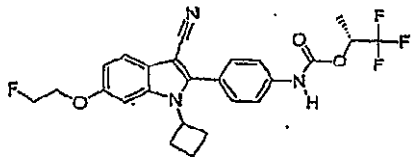
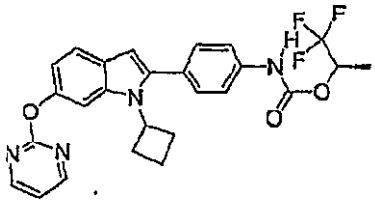
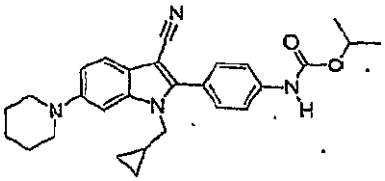
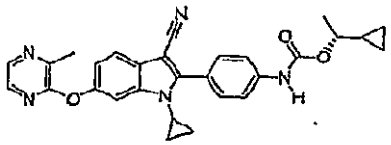
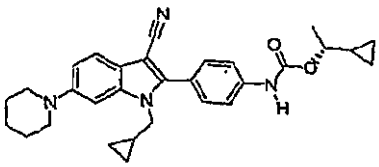
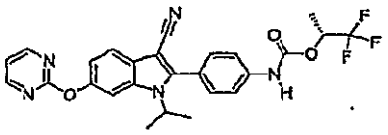
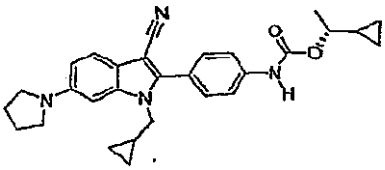
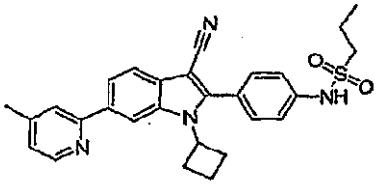
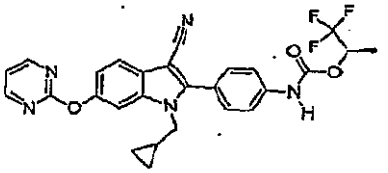
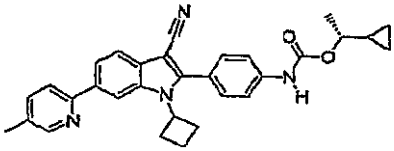
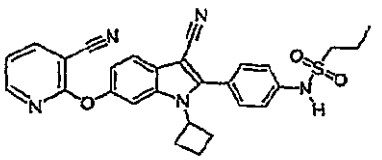
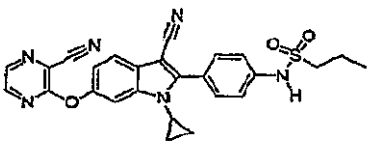
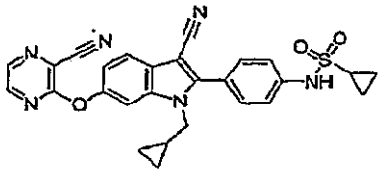
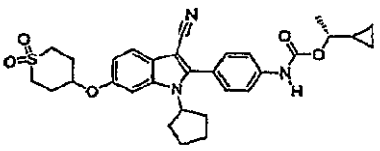
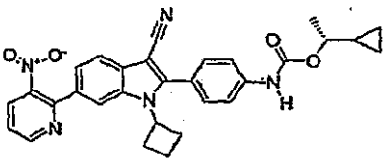
101.Xが水素であり、

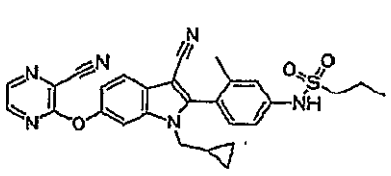
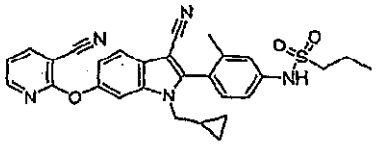
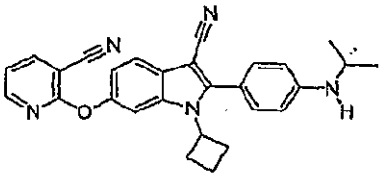
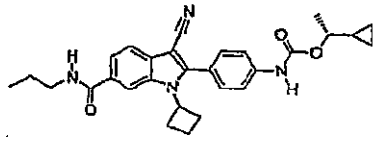
Yが、-NR$_t$COOR$_u$(R$_t$は水素であり、R$_u$はC$_1$～C$_{12}$アルキルである)でパラ置換されているフェニルであり、

Zが、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、エチルまたはシクロペ

ンチルであり、
R_2が、オルト位においてシアノで置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリールである、
実施形態97に記載の化合物。
【０２４４】
102.Xがシアノであり、
Yが、
- 以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：
- NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_{12}アルキルである)、または
- $NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)
であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、1個以上の=Oで置換されている-(O)-5員または6員ヘテロシクロであり、
R_3が水素である、
実施形態89に記載の化合物。
【０２４５】
103.化合物範囲:1330～2128および2600～3348から選択される化合物。
【０２４６】
104.
以下：



 2879	 2888	 2892
 2895	 2907	 2922
 2976	 2978	 2925
 3002	 3192	 3194
 3239	 3245	 3247

 3248	 3249	 3260
 2274		

から選択される実施形態103に記載の化合物。

【０２４７】

105.実施形態1に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【０２４８】

106.実施形態39に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【０２４９】

107.実施形態77に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【０２５０】

108.実施形態83に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【０２５１】

109.実施形態89に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【０２５２】

110.C型肝炎ウイルス感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の実施形態1に記載の化合物または有効量の1種以上の実施形態1に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【０２５３】

111.C型肝炎ウイルス感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の実施形態39に記載の化合物または有効量の1種以上の実施形態39に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【０２５４】

112.C型肝炎ウイルス感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の実施形態77に記載の化合物または有効量の1種以上の実施形態77に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【０２５５】

113.C型肝炎ウイルス感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の実施形態83に記載の化合物または有効量の1種以上の実施形態83に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【０２５６】

114.C型肝炎ウイルス感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって

、前記被験体に有効量の1種以上の実施形態89に記載の化合物または有効量の1種以上の実施形態89に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【０２５７】

115.内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の実施形態1に記載の化合物または有効量の1種以上の実施形態1に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【０２５８】

116.内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の実施形態39に記載の化合物または有効量の1種以上の実施形態39に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【０２５９】

117.内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の実施形態77に記載の化合物または有効量の1種以上の実施形態77に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【０２６０】

118.内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の実施形態83に記載の化合物または有効量の1種以上の実施形態83に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【０２６１】

119.内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に有効量の1種以上の実施形態89に記載の化合物または有効量の1種以上の実施形態89に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【０２６２】

さらに別の実施形態では、本発明は、式I、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの化合物を含み、ここで、Yは$-NR_tCOOR_u$基であり、R_uはC_1～C_6アルキルである。一実施形態では、Yが$-NR_tCOOR_u$基であり、R_uがパラ位のC_1～C_6アルキルである化合物が提供される。別の実施形態では、本発明は、式I、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの化合物を含み、ここで、Yは$-NR_tCOOR_u$基であり、R_uは分枝鎖C_1～C_6アルキルである。式I、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの実施形態では、Yは$-NR_tCOOR_u$基であり、R_uはパラ位の分枝鎖C_1～C_6アルキルである。別の実施形態では、本発明は、式I、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの化合物を含み、ここで、Yは$-NR_tCOOR_u$基であり、R_uはイソプロピルである。別の実施形態では、本発明は、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの化合物を含み、ここで、Yは$-NR_tCOOR_u$基であり、R_uはメチルシクロプロピルである。別の実施形態では、本発明は、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの化合物を含み、ここで、Yは$-NR_tCOOR_u$基であり、R_uはエチルシクロプロピルである。

【０２６３】

別の実施形態では、本発明は、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの化合物を含み、ここで、Yは$-NR_vSO_2R_w$基であり、R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである。さらなる実施形態では、本発明は、Yが$-NR_vSO_2R_w$基であり、R_wがプロピル基である化合物を含む。

【０２６４】

本発明の一実施形態では、Yが置換されているC_6～C_8アリールである化合物が提供され

る。本発明の一実施形態では、Yが置換されているフェニルである化合物が提供される。本発明の一実施形態では、Yが、1、2、3または4個の置換基を有するC_6～C_8アリールである化合物が提供される。本発明の化合物の別の実施形態では、Yは、1、2または3個の置換基を有するC_6～C_8アリールである。別の実施形態では、Yは1または2個の置換基を有するC_6～C_8アリールである。さらなる実施形態では、Yは3個の置換基を有するC_6～C_8アリールである。さらなる実施形態では、Yは2個の置換基を有するC_6～C_8アリールである。さらなる実施形態では、Yは1個の置換基を有するC_6～C_8アリールである。

【０２６５】

本発明の別の実施形態では、Yが、オルト、メタまたはパラ位に少なくとも1個の置換基を有するC_6～C_8アリールである化合物が提供される。さらなる実施形態では、Yは、メタまたはパラ位に少なくとも1個の置換基を有するC_6～C_8アリールである。さらに別の実施形態では、Yは、パラ位に置換基を有するC_6～C_8アリールである。

【０２６６】

本発明の一実施形態では、Yが、パラ位に以下の1個で場合により置換されているC_6～C_8アリール、

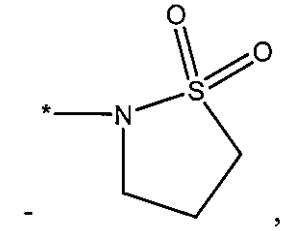
- アルコキシ、
- 以下の1個以上で場合により置換されているアミノ：
  - SO_2R_x基、または
  - C_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは1個以上の5員または6員ヘテロアリール基で場合によりおよび独立に置換されている)、
- $OC(O)NHR_x$、
- $OC(O)N(R_x)_2$、
- $OC(O)NH(OR_x)$、
- $OC(O)NR_x(OR_x)$、
- $OC(O)N(OR_x)_2$、
- $OC(O)R_{ab}$(R_{ab}は5員または6員複素環基である)、
- $-NR_oCOR_p$基(R_pは、
  - C_1～C_6アルキル、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されているアミノ基(C_1～C_6アルキル基は1個以上のC_6～C_8アリール基および/またはアルコキシ基で場合によりおよび独立に置換されている)、
  - 1個以上のC_1～C_6アルキルまたはC_6～C_8アリール基で場合により置換されている5員または6員複素環であり、R_oは、
    - 水素、
    - C_1～C_6アルキルである)、
- $-NR_qCONR_qR_r$基(R_qは水素であり、R_rは、
  - 以下の1個以上で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：
    - ヒドロキシル、
    - アルコキシ、
    - 5員または6員複素環、
    - 5員または6員ヘテロアリールである)、もしくは
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
  - C_2～C_6アルキレン基、
  - C_1～C_6アルコキシ基、
  - 5員または6員複素環基である)、
- $-NR_tCOOR_u$基(R_uは、
  - 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
    - ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
    - 1個以上のアルコキシ基で場合により置換されているアルコキシ基、

- 1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
- ハロ、もしくは
- 5員または6員ヘテロアリール、

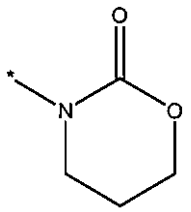
- C_2～C_6アルキレン、
- ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールであり、R_tは、
- 水素である)、

- -NHR_{bb}基(R_{bb}は、
- -C(=S)NH_2基、または
- -$PO(OR_x)_2$(R_xは上記定義の通りである)である)、
- -$NR_vSO_2R_w$基(R_vは水素であり、R_wはC_1～C_6アルキルである)、

【化８９】



-,



-

【０２６７】

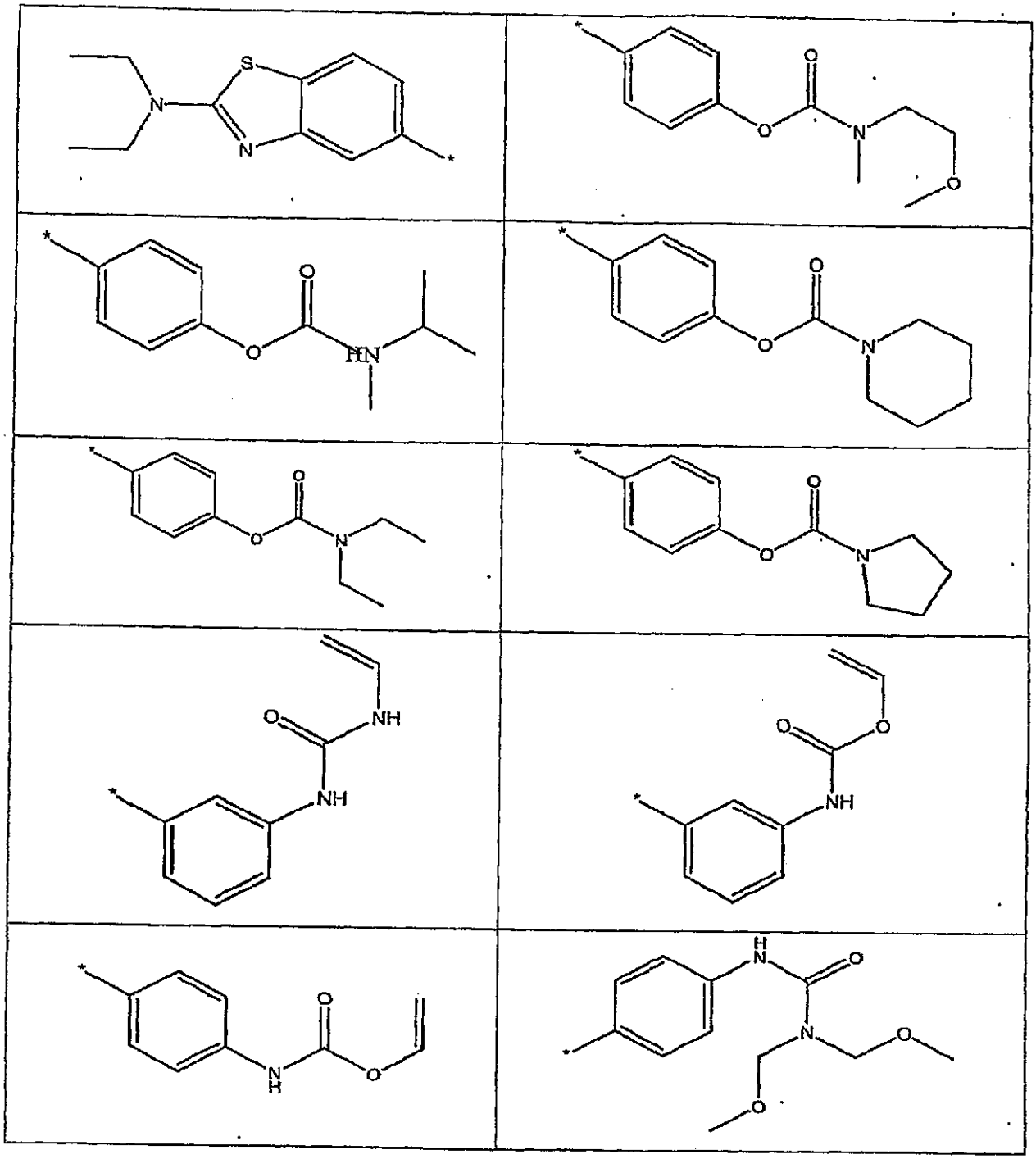
である化合物が提供される。

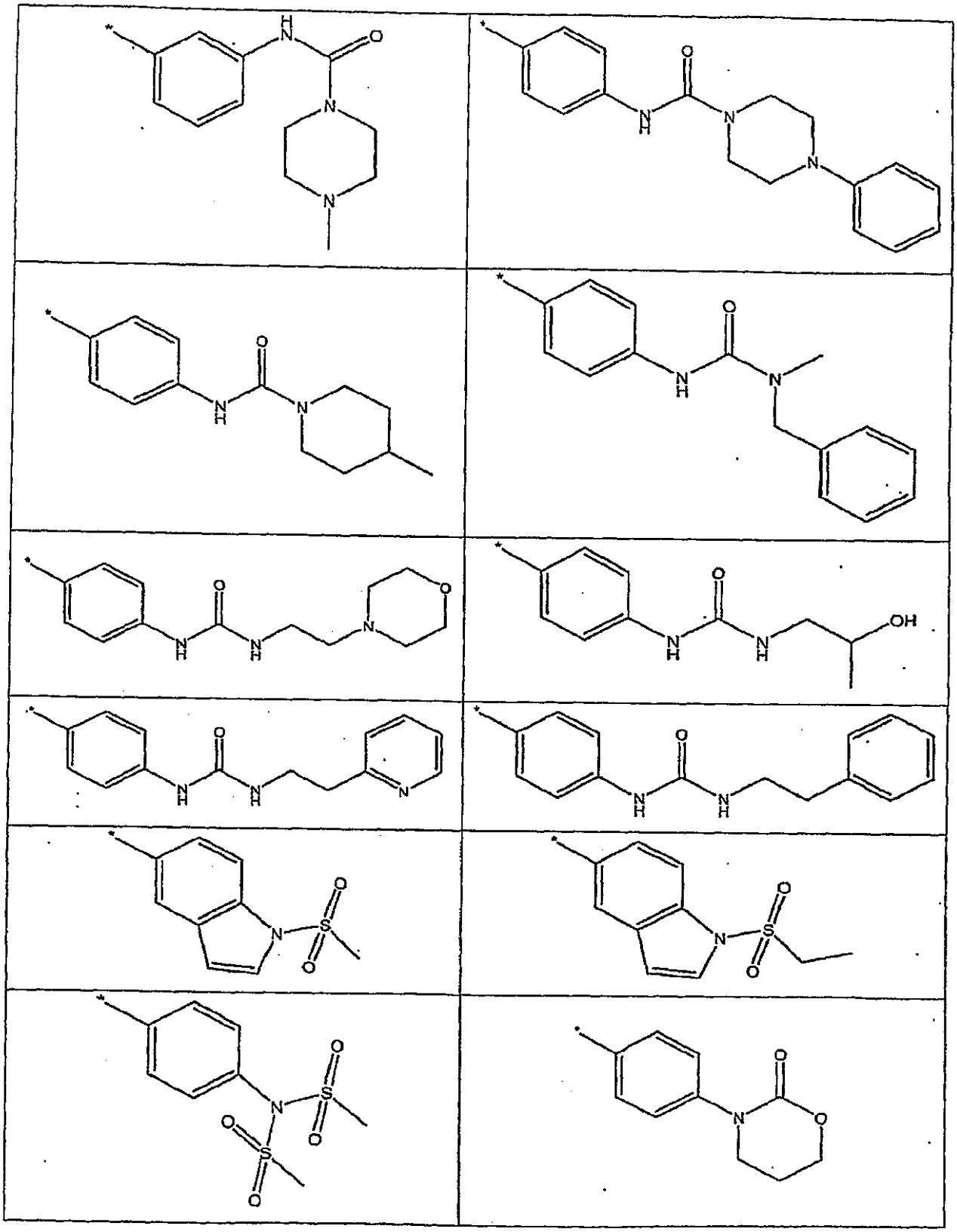
【０２６８】

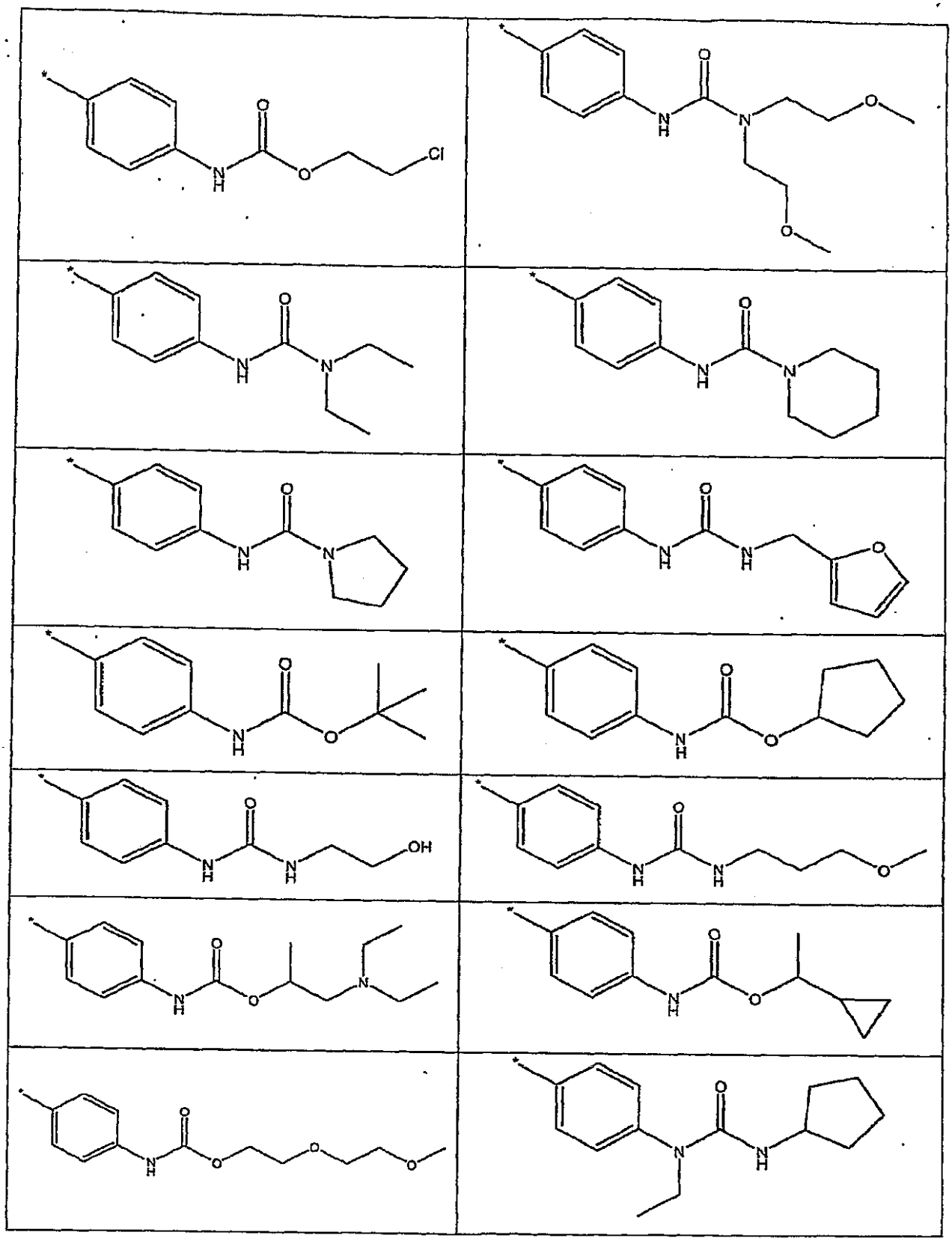
いくつかの実施形態では、Yは化合物1330～2128および2600～3348のY置換基から選択される。

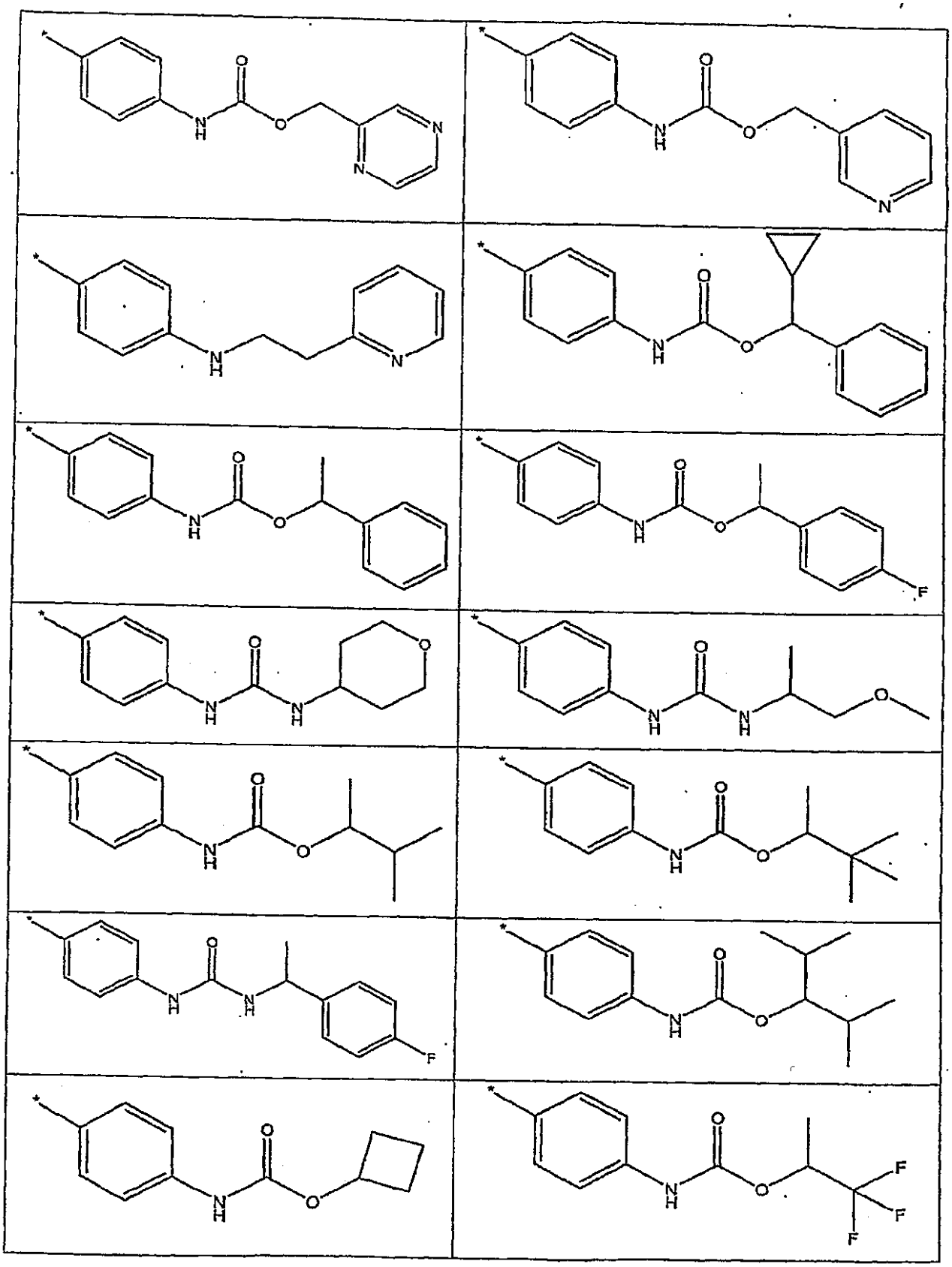
【０２６９】

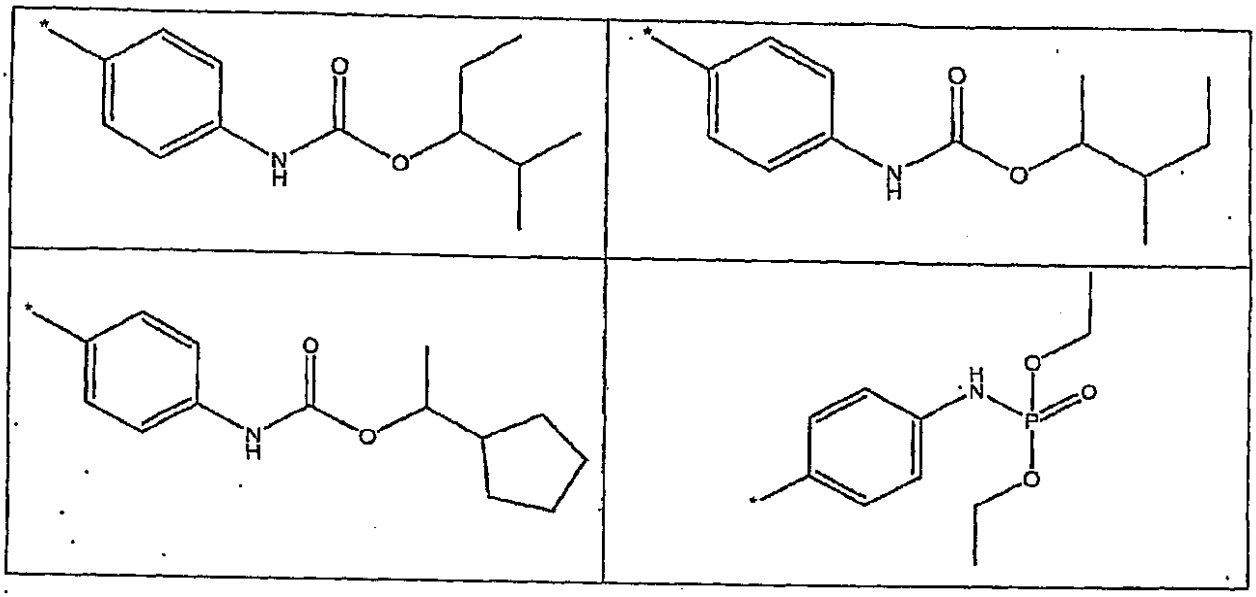
本発明の他の実施形態では、Yが以下の置換基からなる群から選択される化合物が提供される。





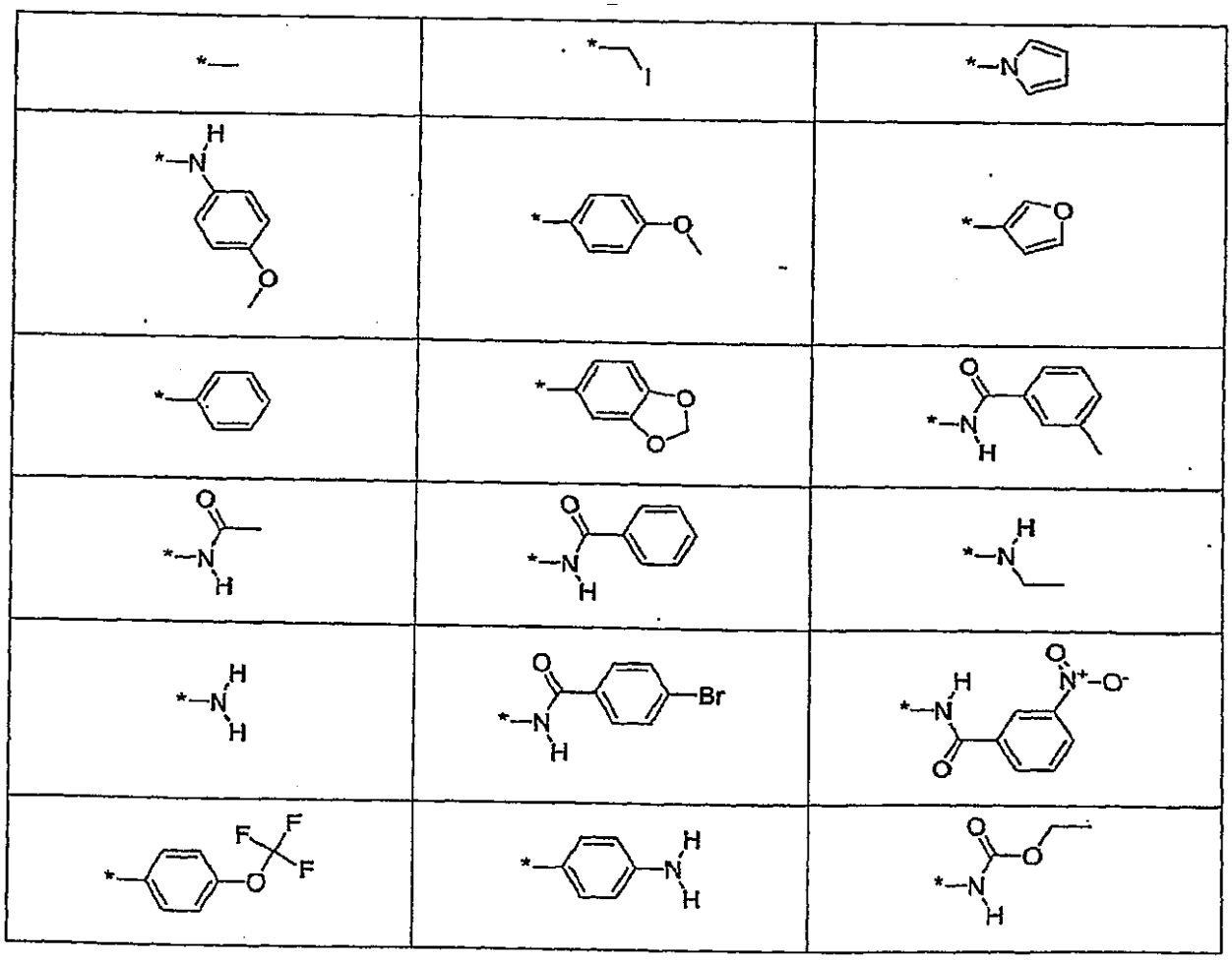


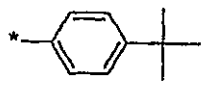
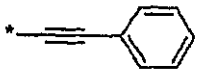
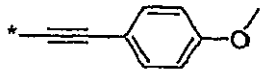
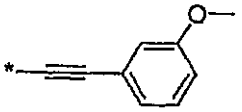
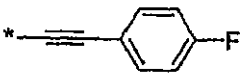
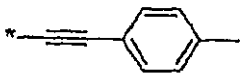
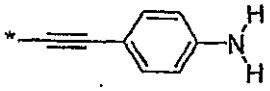
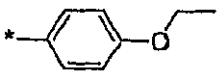
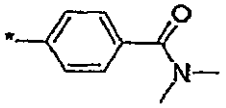
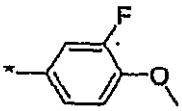
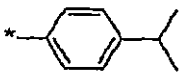
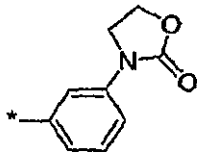
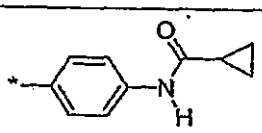
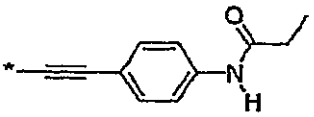
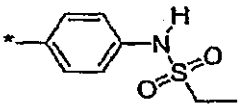
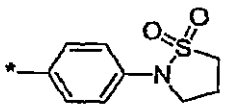
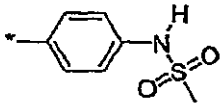
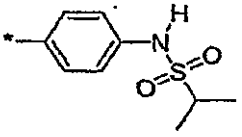
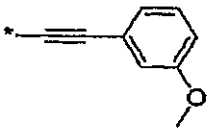
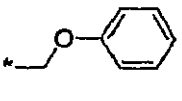
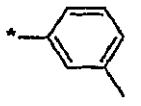
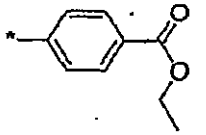
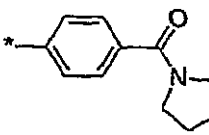
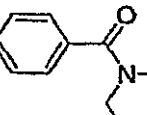
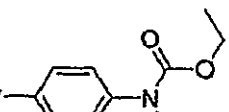
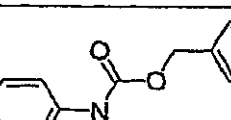
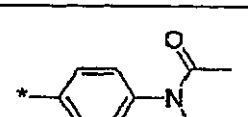
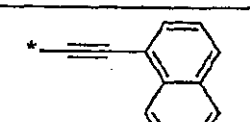
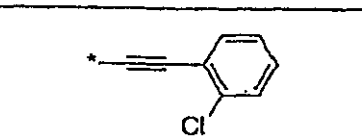
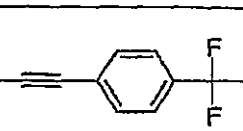




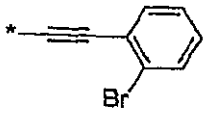
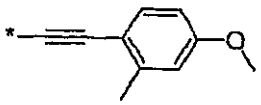
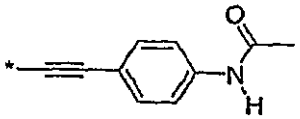
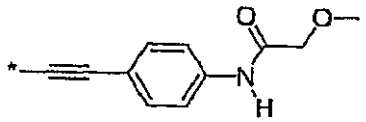
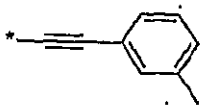
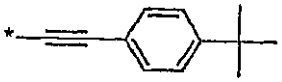
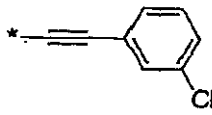
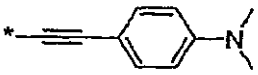
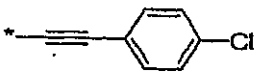
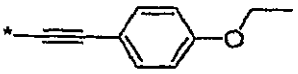
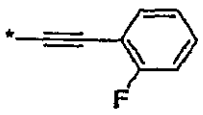
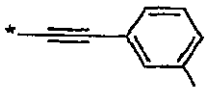
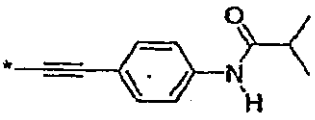
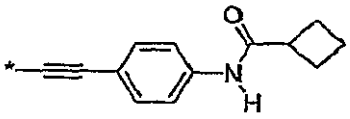
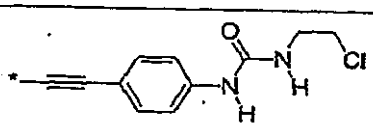
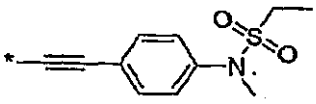
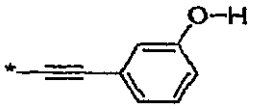
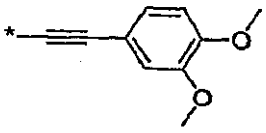
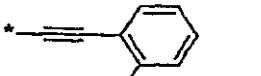
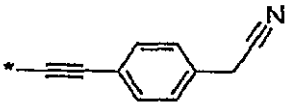
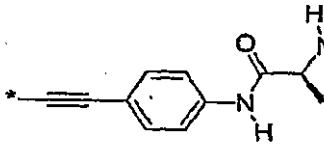
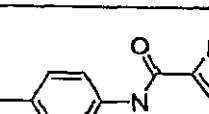
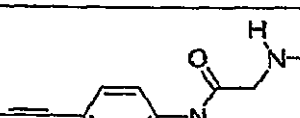
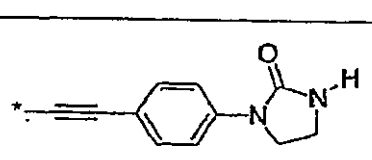
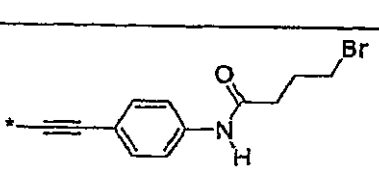
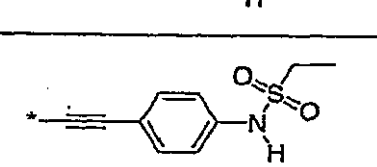
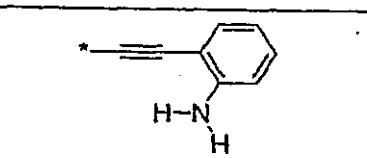
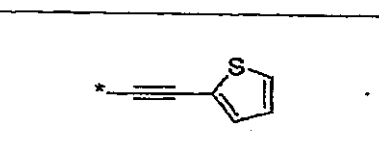
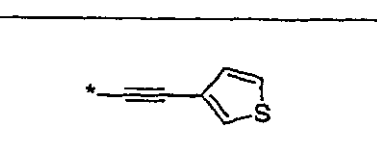
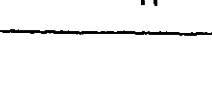
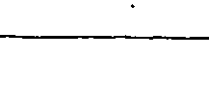
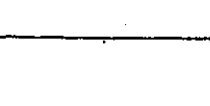
【０２７０】

本発明の他の非限定的な実施形態では、Yが以下からなる群から選択される化合物が提供される。



10 20 30 40

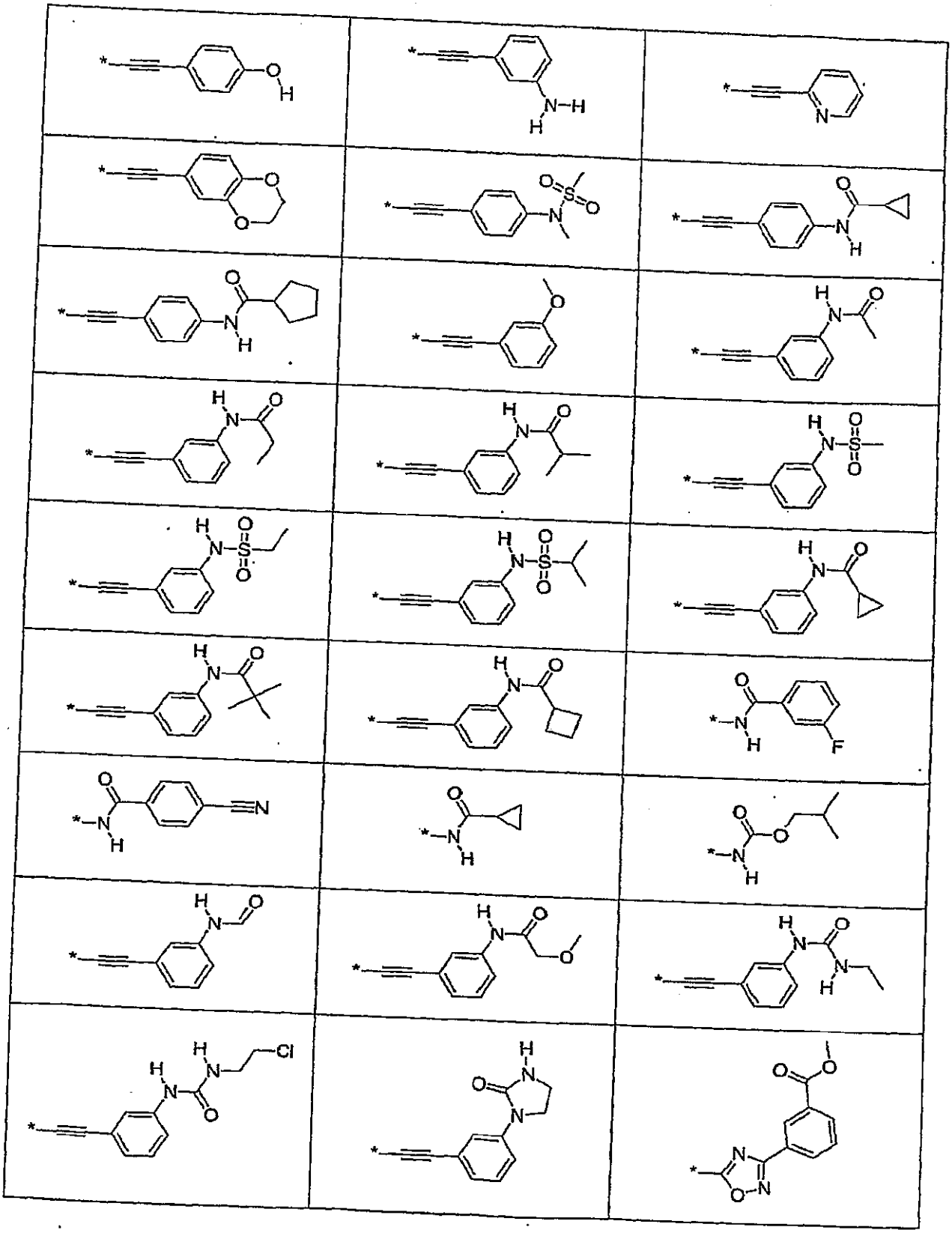
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

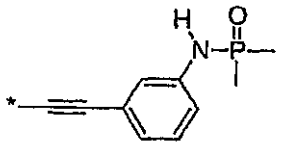
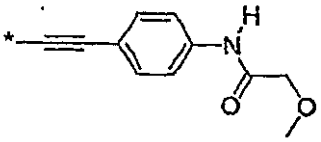
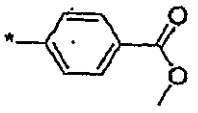
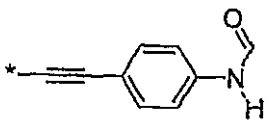
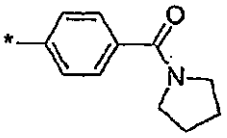
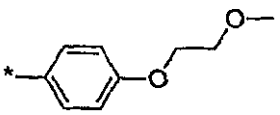
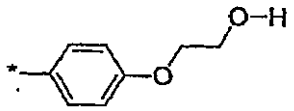
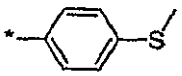
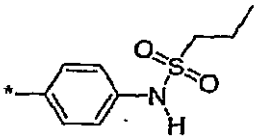
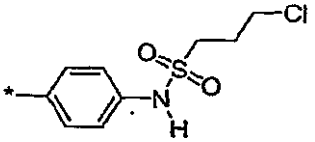
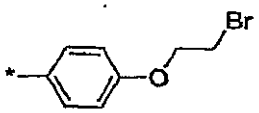
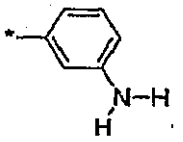
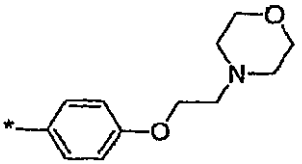
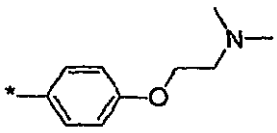
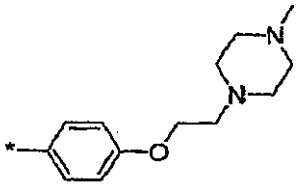
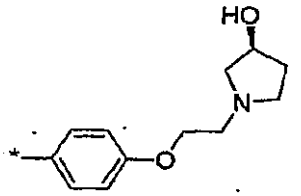
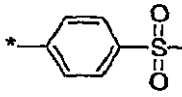
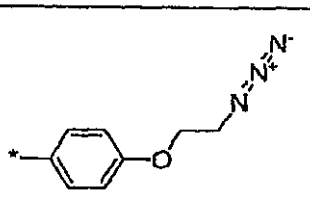
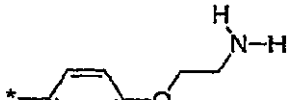
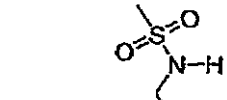
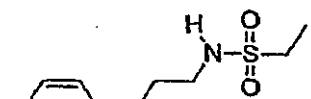
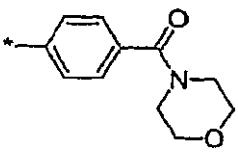
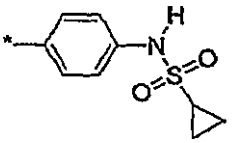
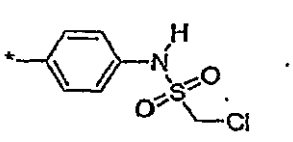
10

20

30

40



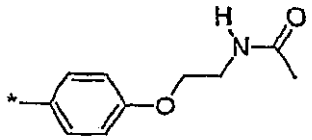
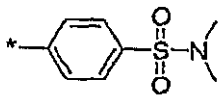
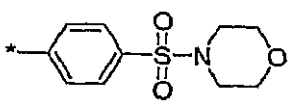
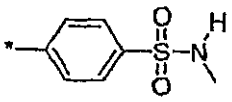
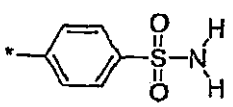
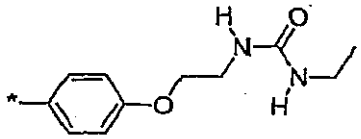
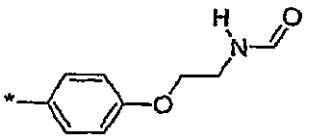
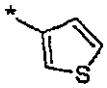
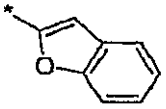
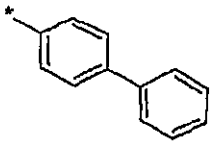
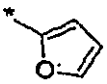
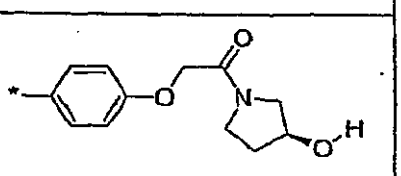
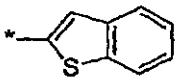
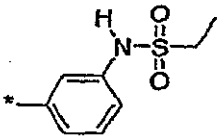
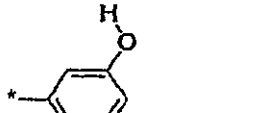
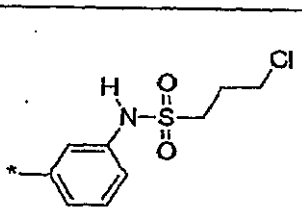
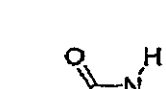
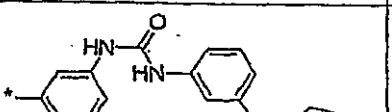
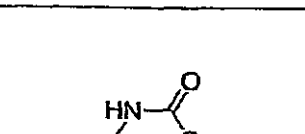
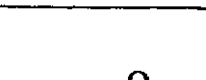
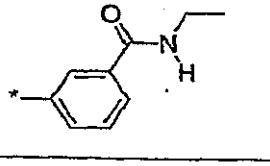
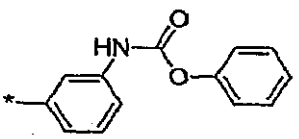
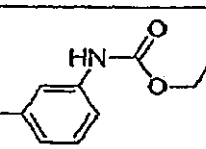
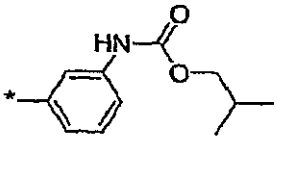
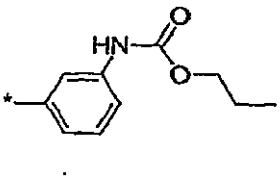
		
		
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40

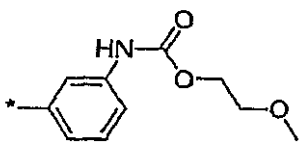
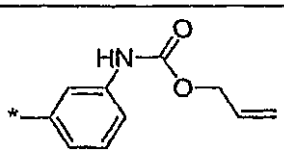
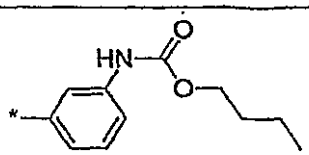
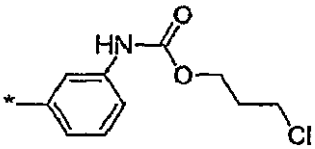
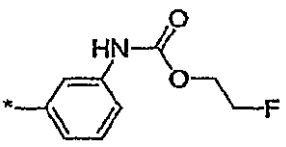
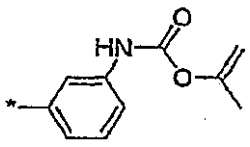
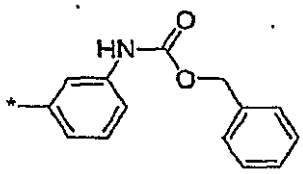
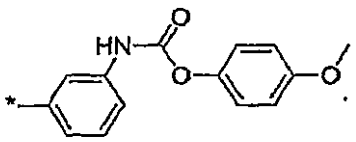
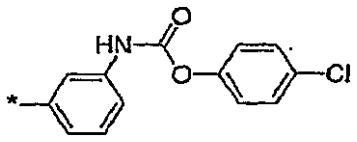
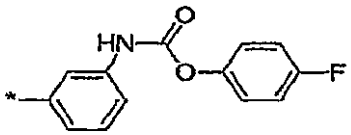
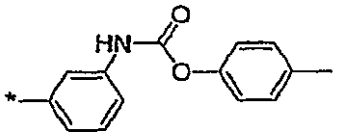
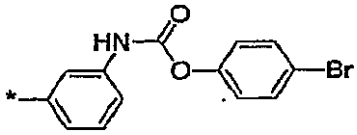
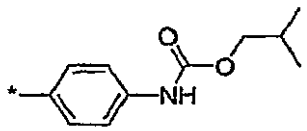
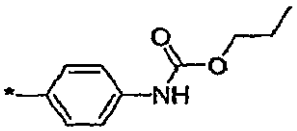
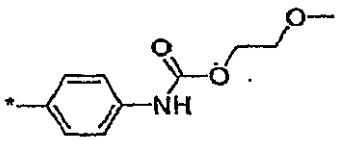
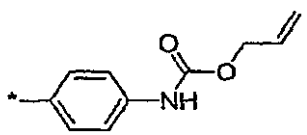
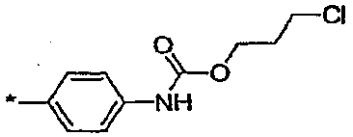
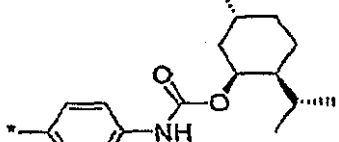
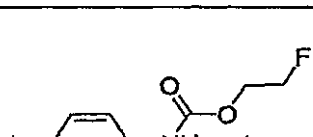
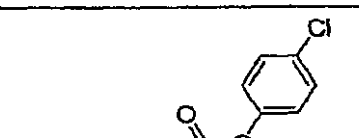
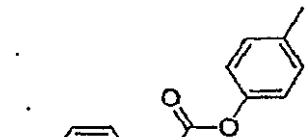
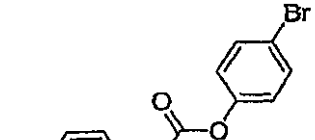
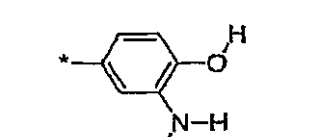
		
		
		
		
		
		
		
		
		

10

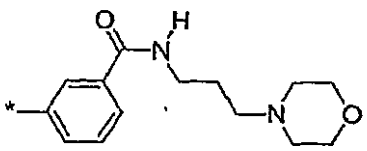
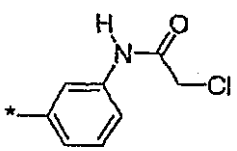
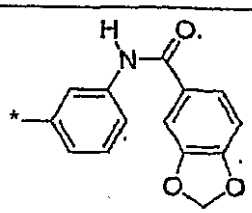
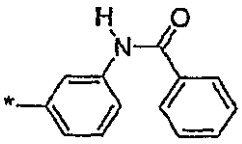
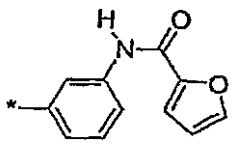
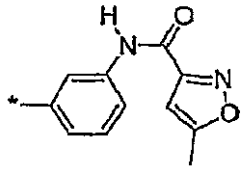
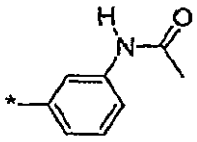
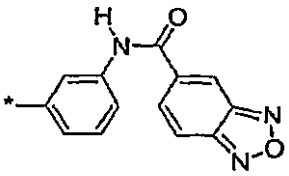
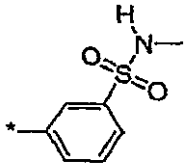
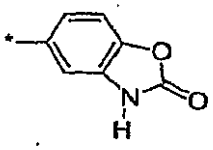
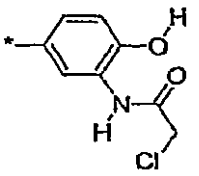
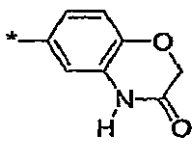
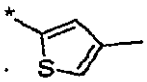
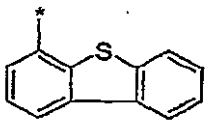
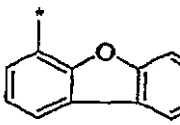
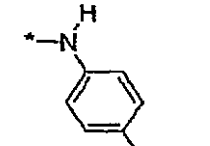
20

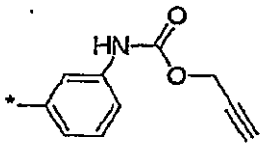
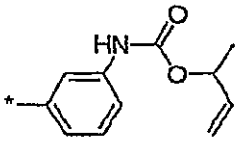
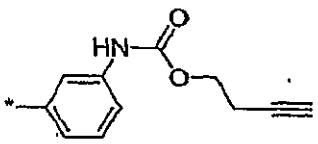
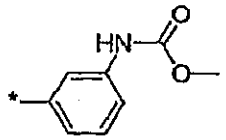
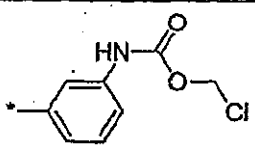
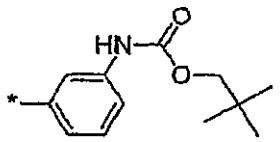
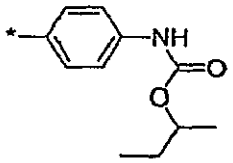
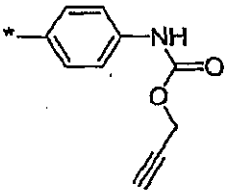
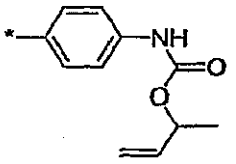
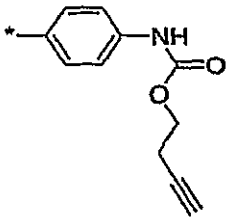
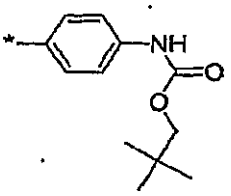
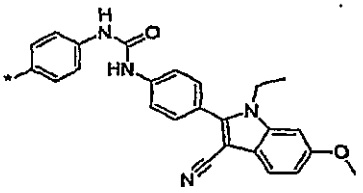
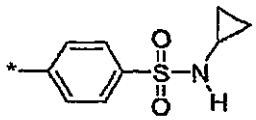
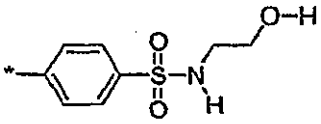
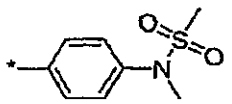
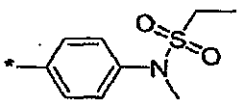
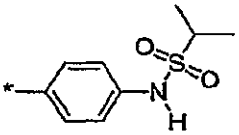
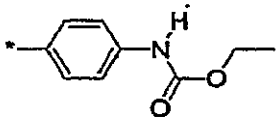
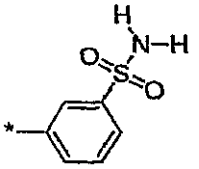
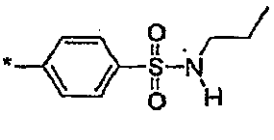
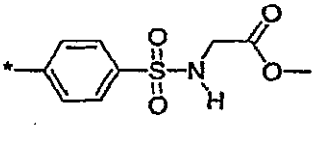
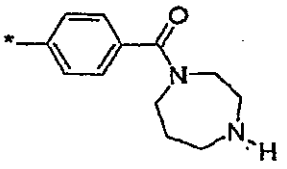
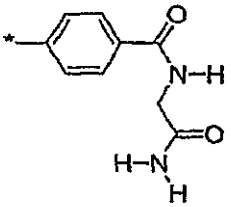
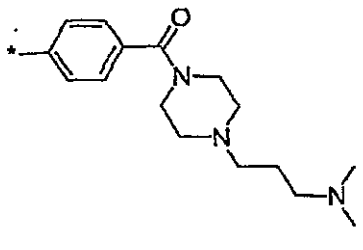
30

40

10 20 30 40

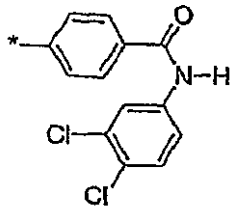
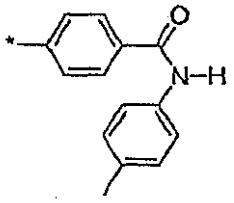
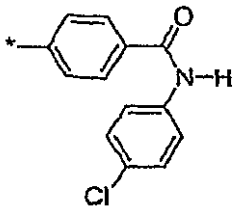
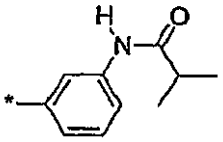
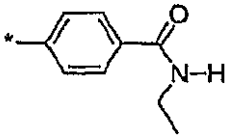
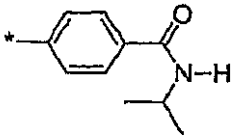
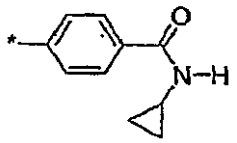
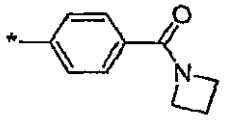
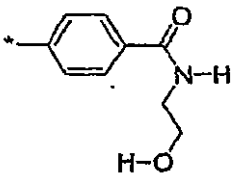
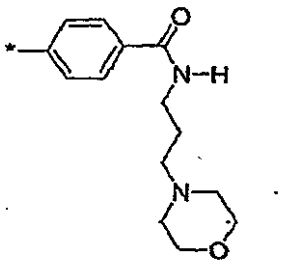
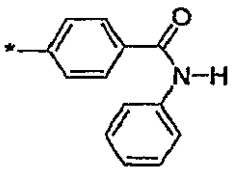
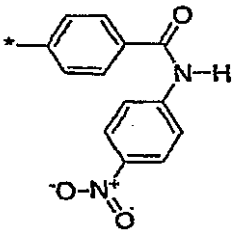
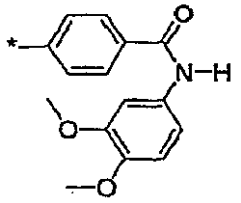
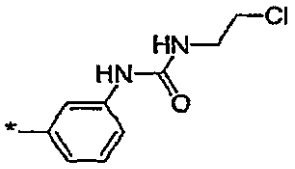
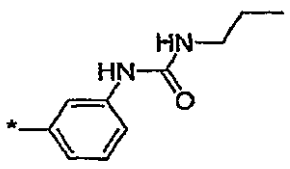
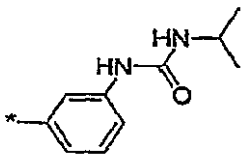
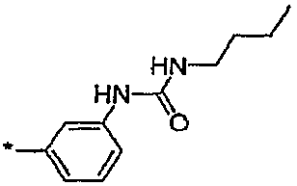
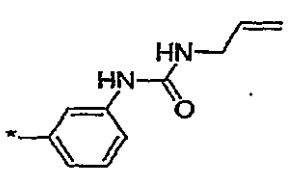
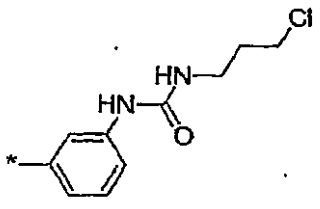
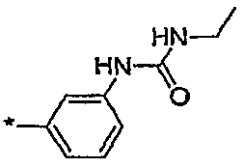
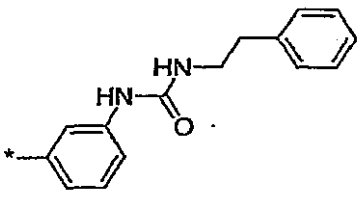
		
		
		
		
		
		
		
		

10

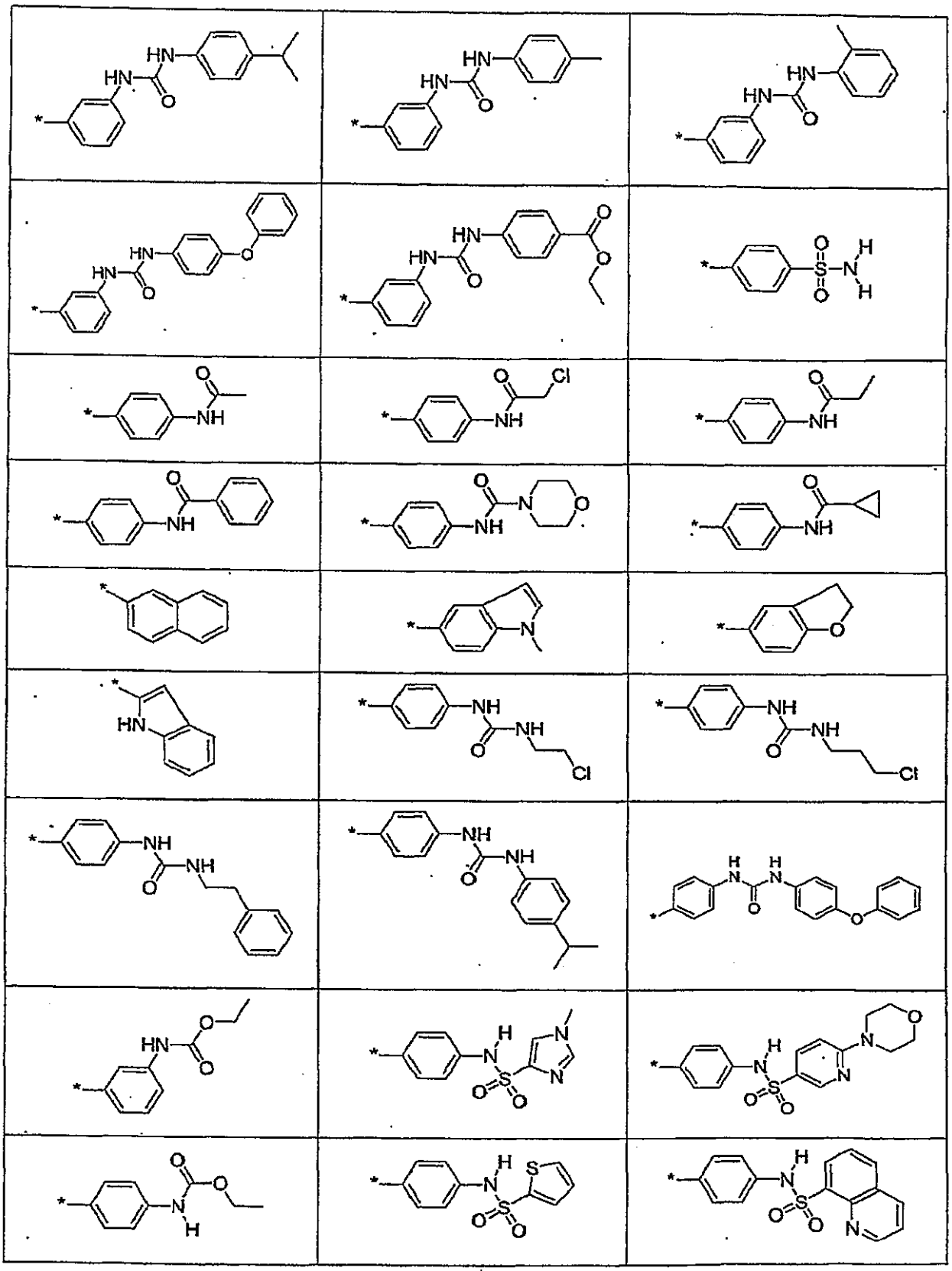
20

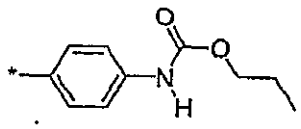
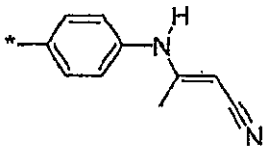
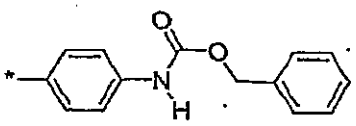
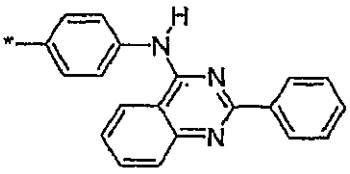
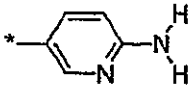
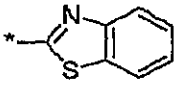
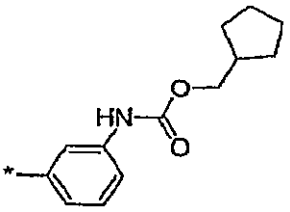
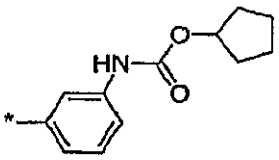
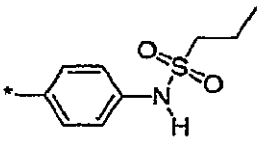
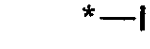
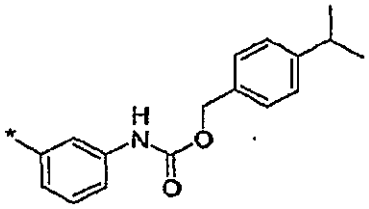
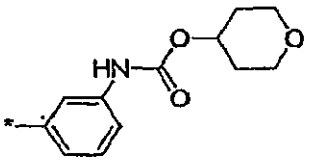
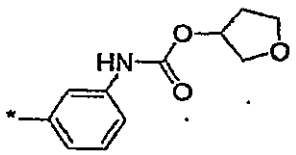
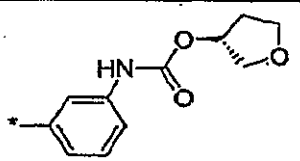
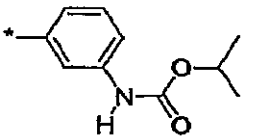
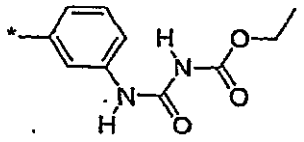
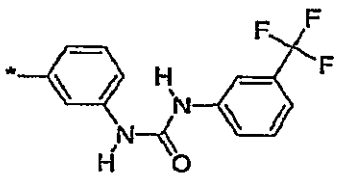
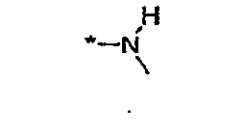
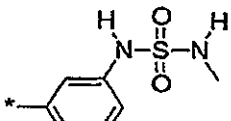
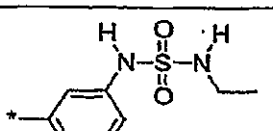
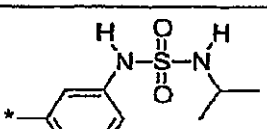
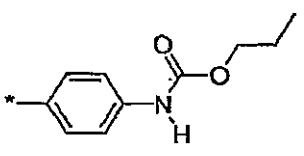
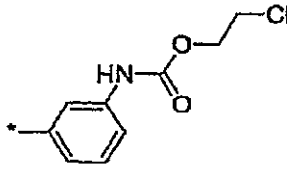
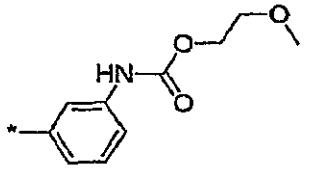
30

40

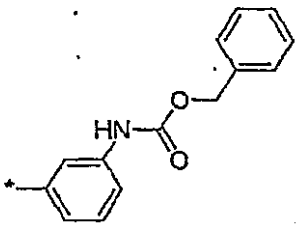
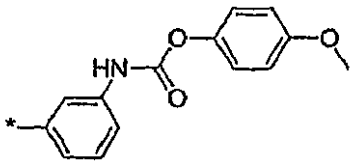
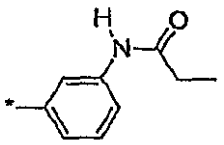
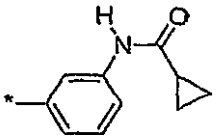
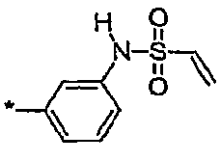
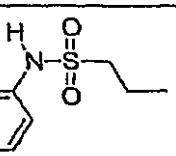
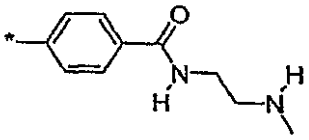
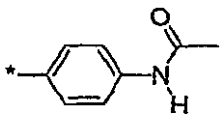
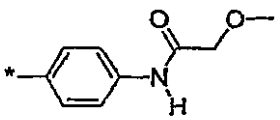
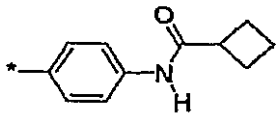
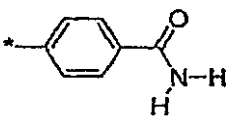
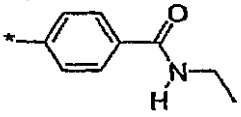
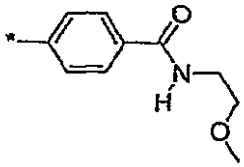
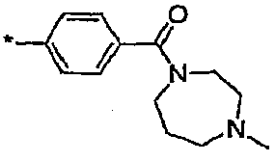
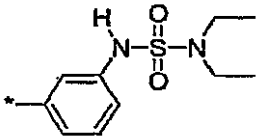
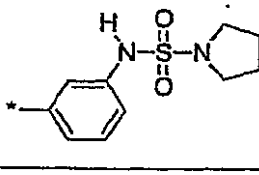
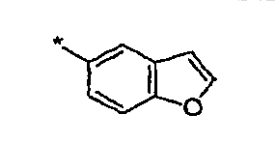
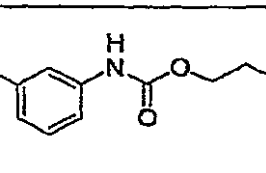
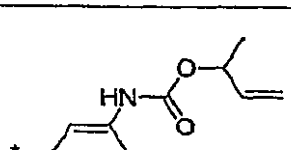
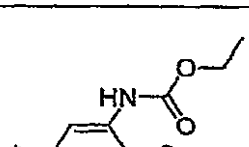
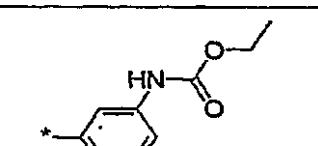
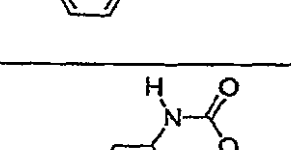
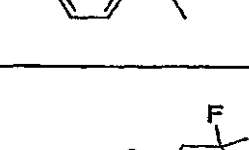
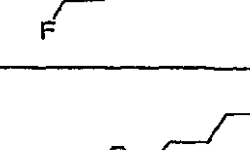
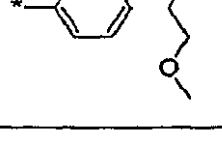
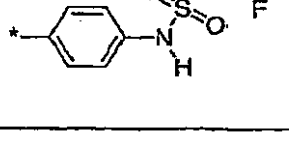
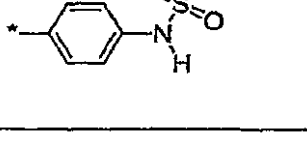
		
		
		
		
		
		
		

10 20 30 40



10 20 30 40

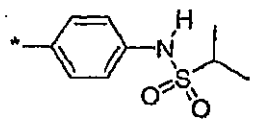
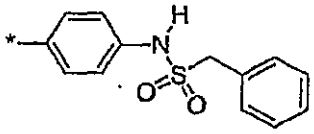
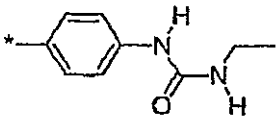
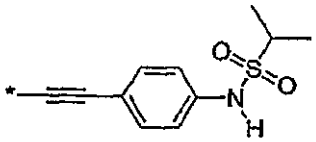
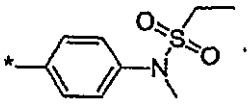
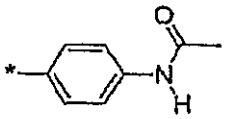
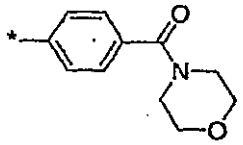
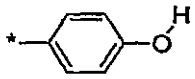
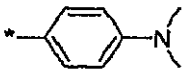
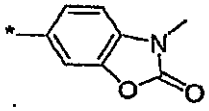
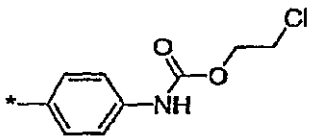
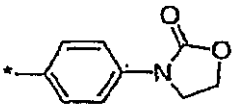
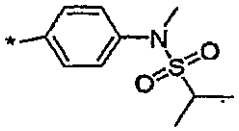
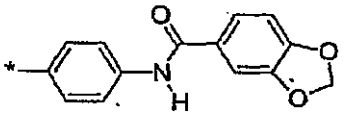
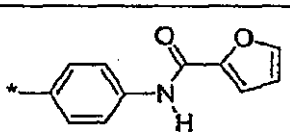
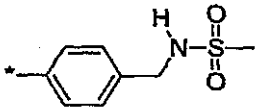
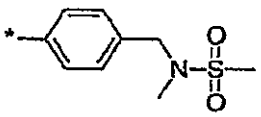
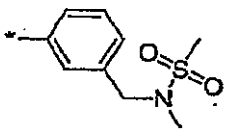
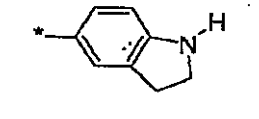
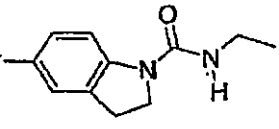
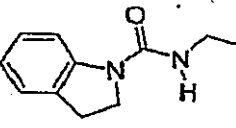
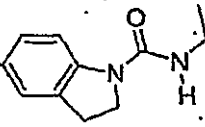
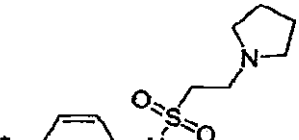
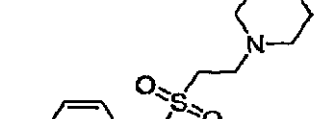
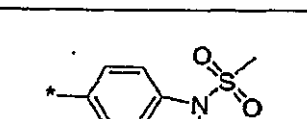
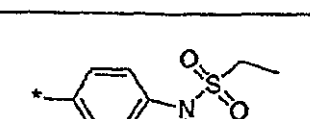
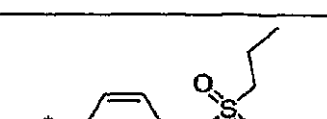
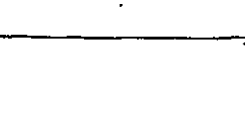
		
		
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40

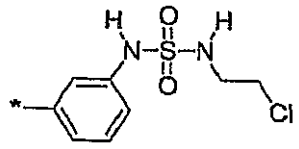
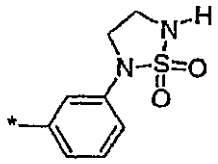
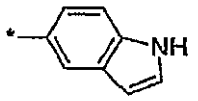
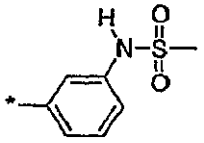
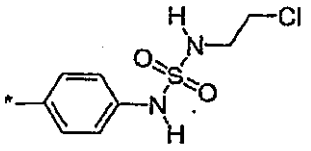
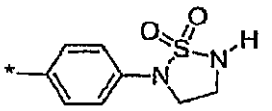
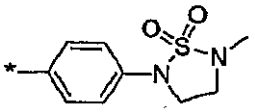
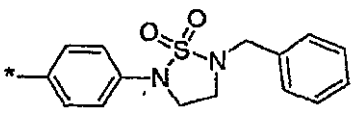
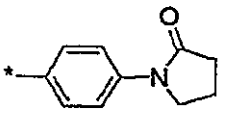
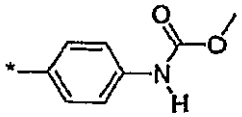
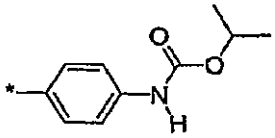
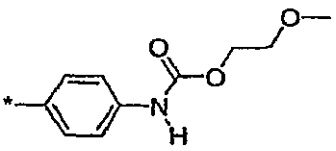
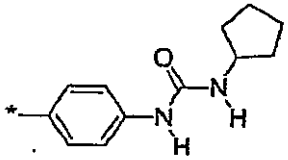
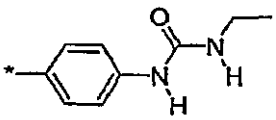
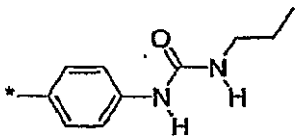
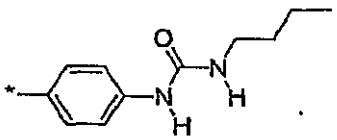
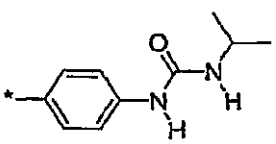
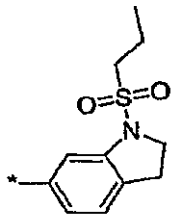
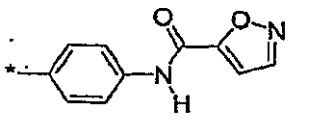
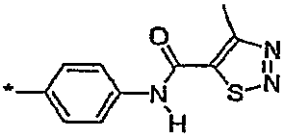
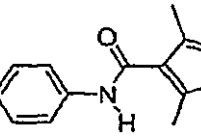
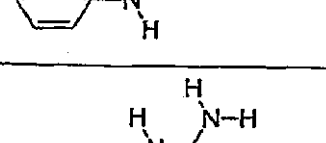
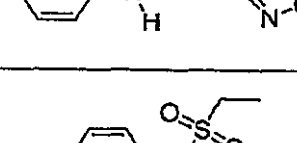
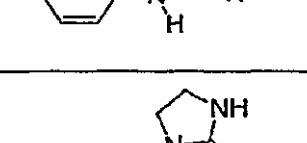
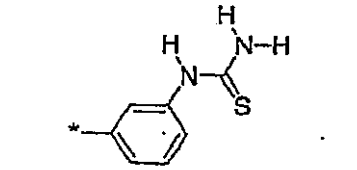
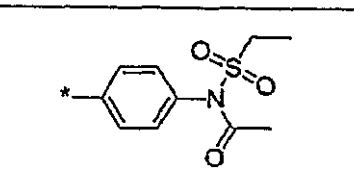
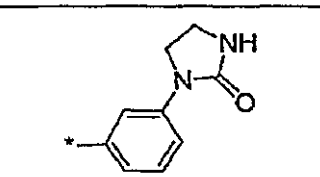
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

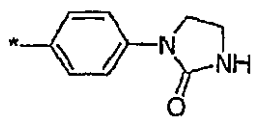
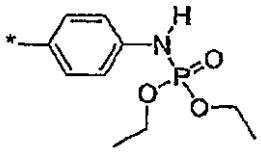
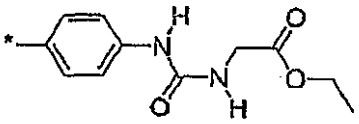
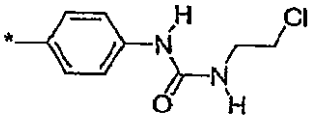
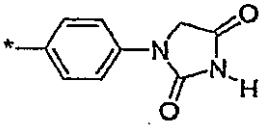
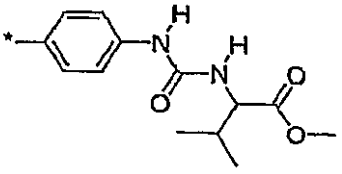
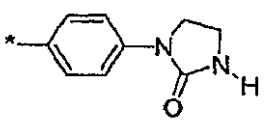
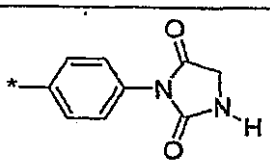
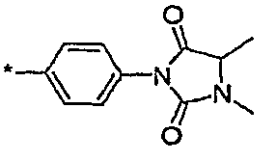
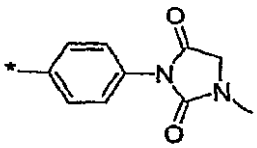
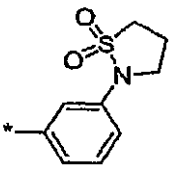
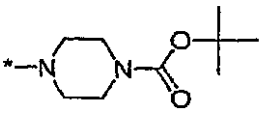
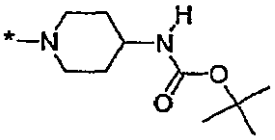
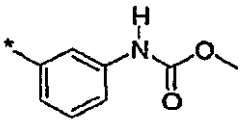
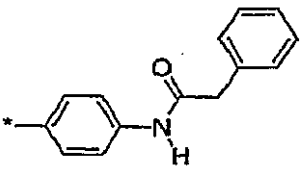
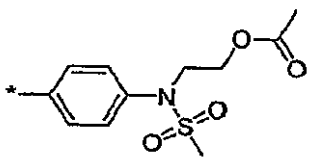
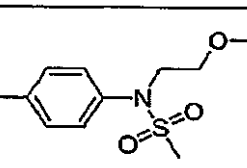
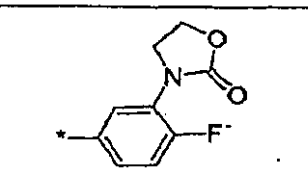
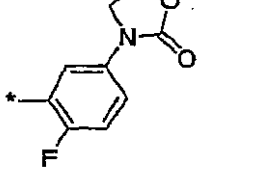
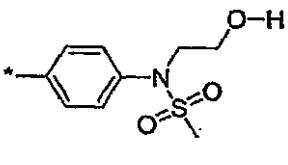
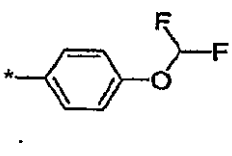
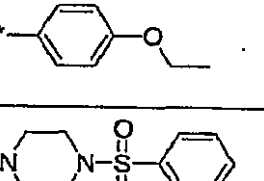
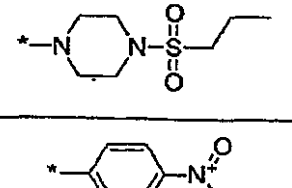
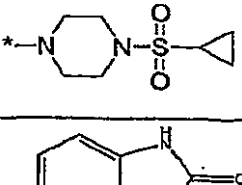
10

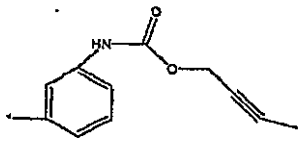
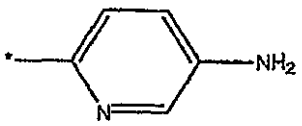
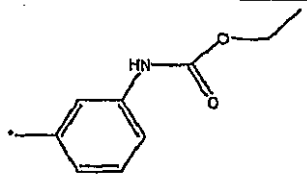
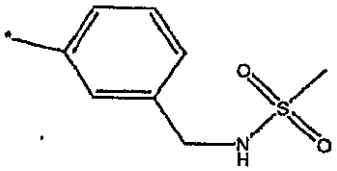
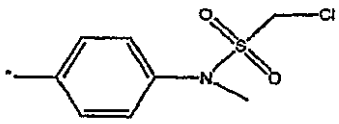
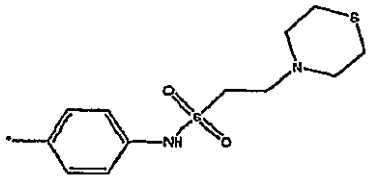
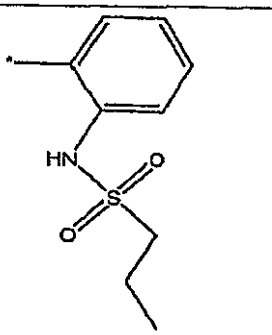
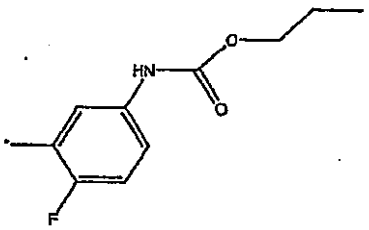
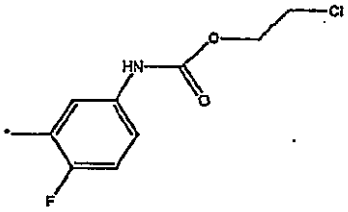
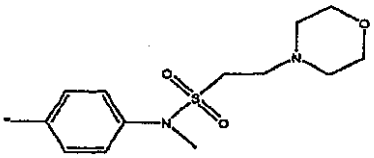
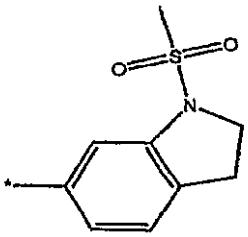
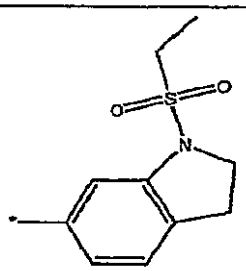
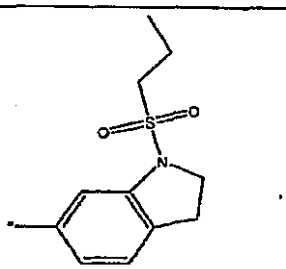
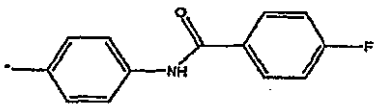
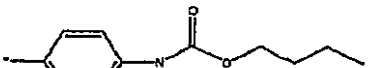
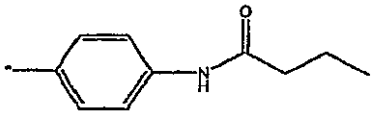
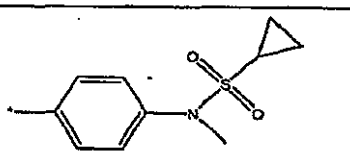
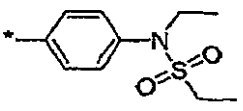
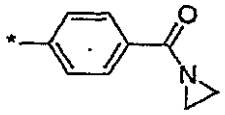
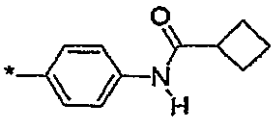
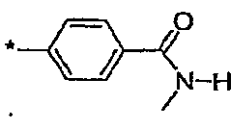
20

30

40

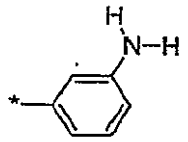
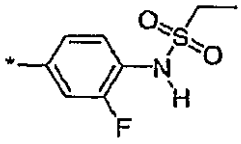
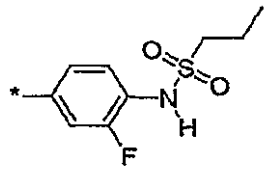
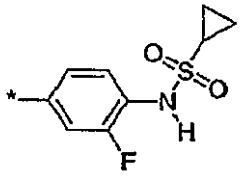
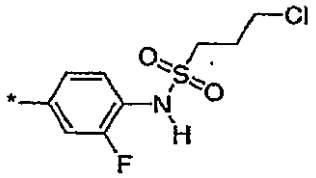
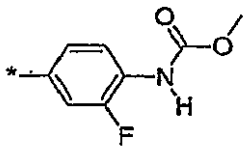
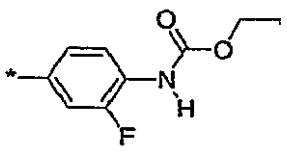
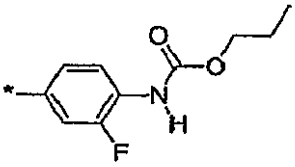
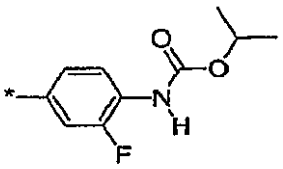
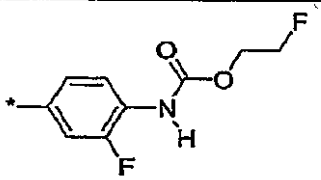
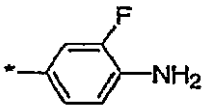
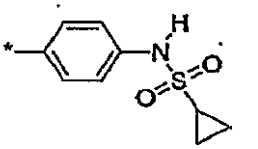
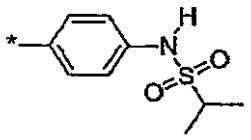
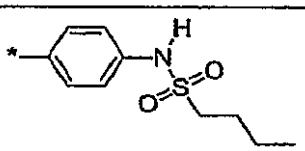
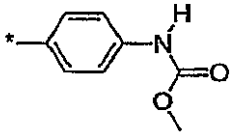
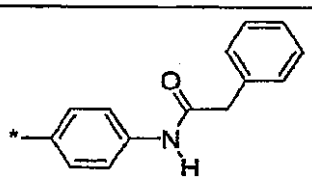
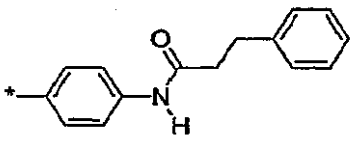
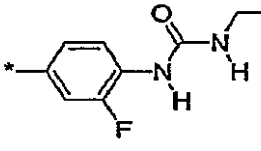
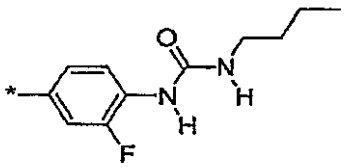
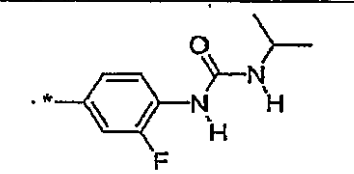
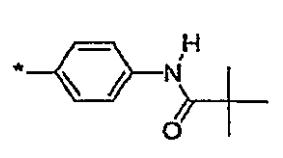
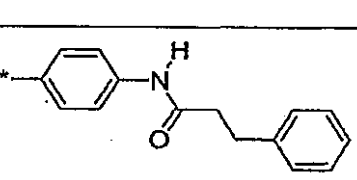
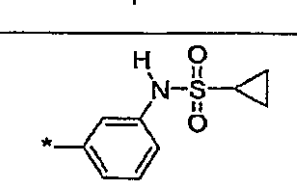
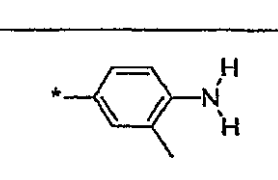
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40

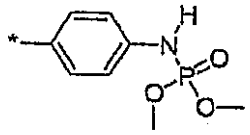
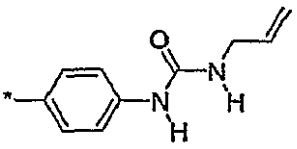
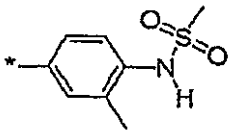
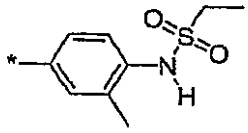
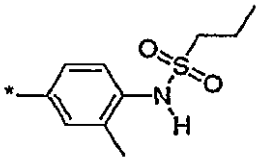
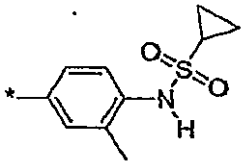
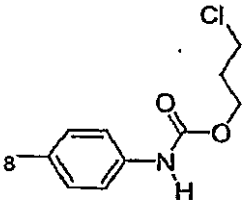
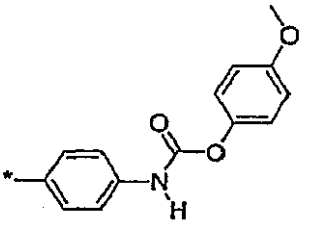
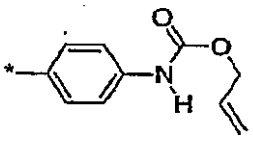
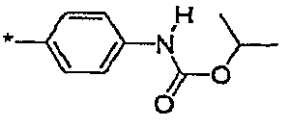
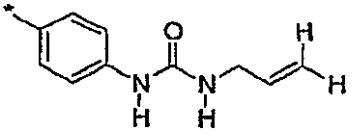
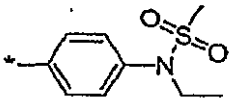
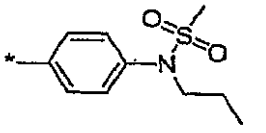
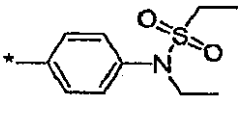
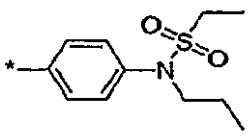
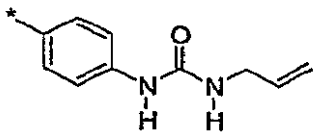
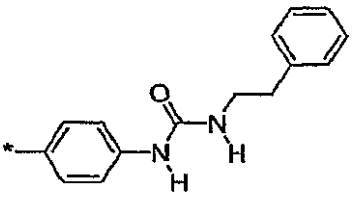
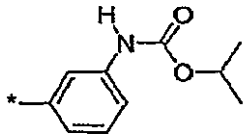
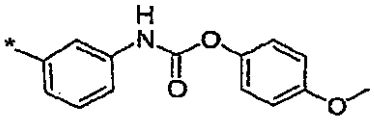
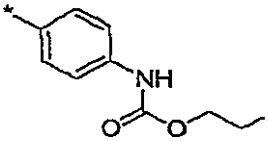
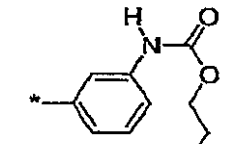
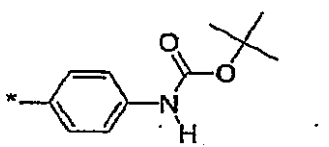
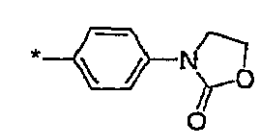
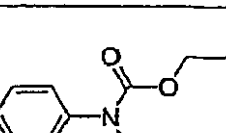
		
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40

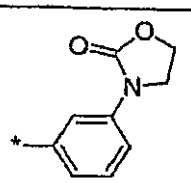
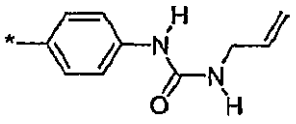
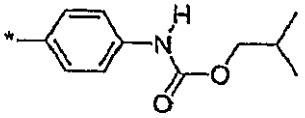
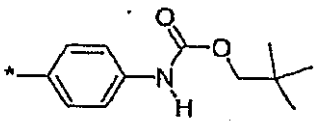
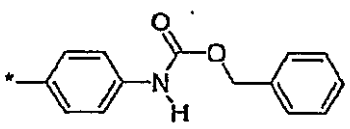
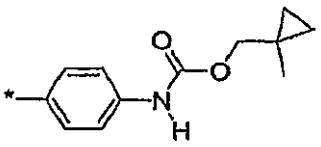
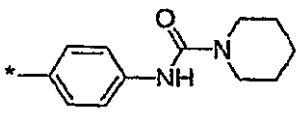
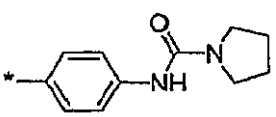
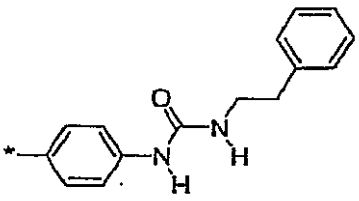
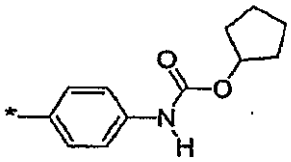
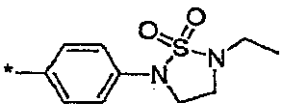
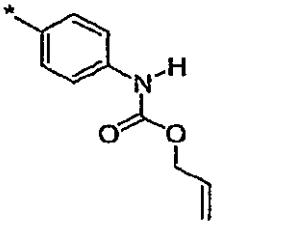
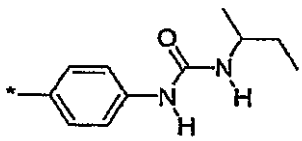
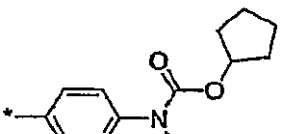
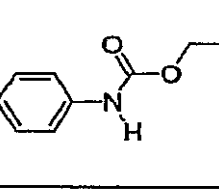
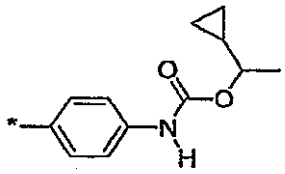
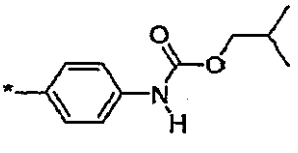
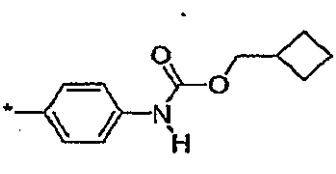
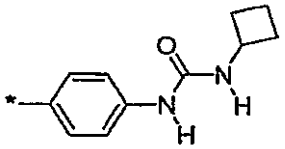
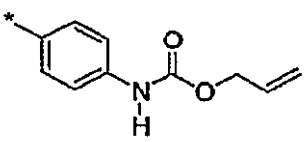
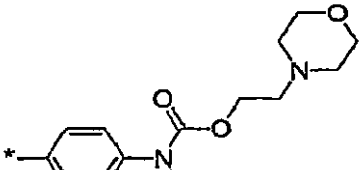
		
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40

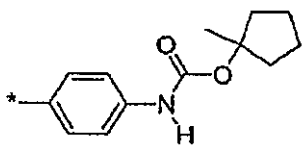
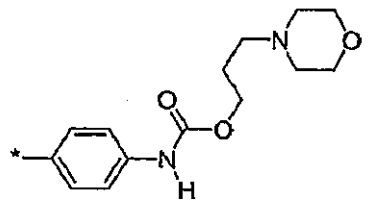
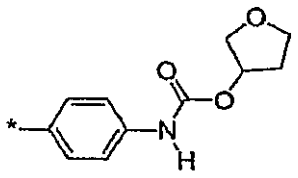
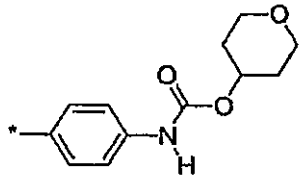
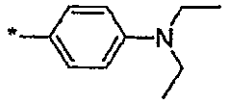
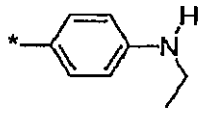
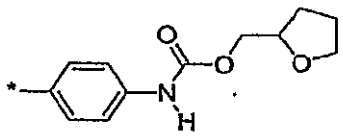
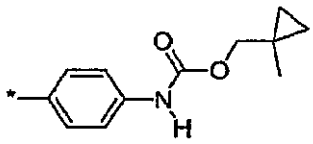
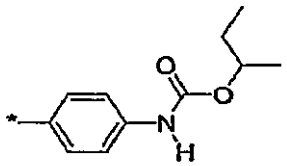
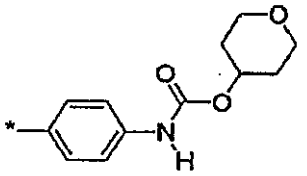
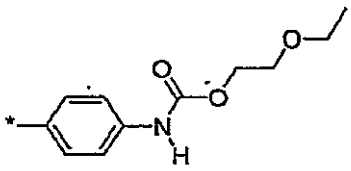
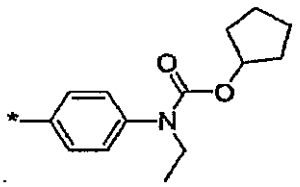
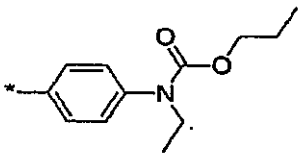
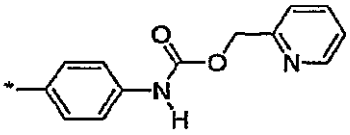
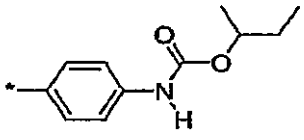
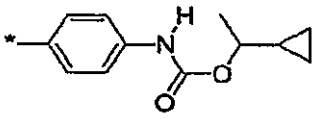
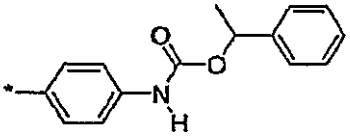
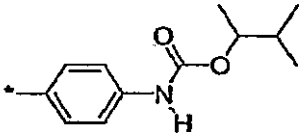
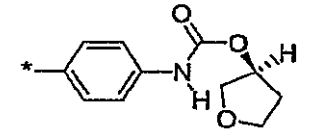
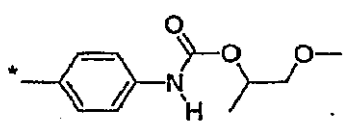
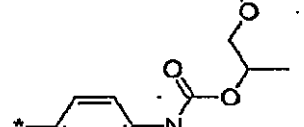
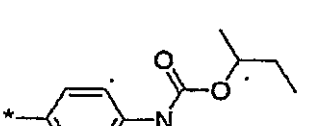
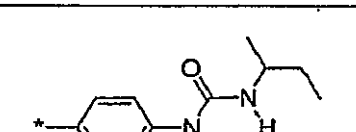
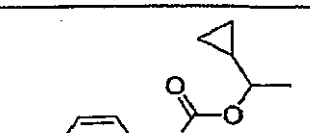
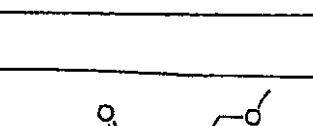
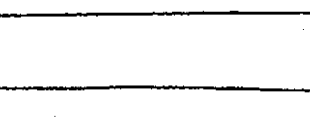
		
		
		
		
		
		
		

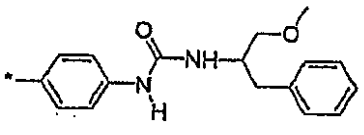
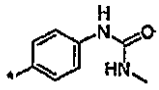
10

20

30

40

	および 	

【０２７１】

一実施形態では、本発明は、式I、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの化合物を含み、ここで、Zは5員または6員複素環である。式I、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの別の実施形態では、Zは5員複素環である。式I、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeのさらなる実施形態では、Zは6員複素環である。別の実施形態では、本発明は、式I、I-X、I-XI、I-XII、I-Xa、I-XIa、I-XIIa、I-XIb、I-XIc、IIa、IIb、IIc、IIdまたはIIeの化合物を含み、ここで、Zは5員または6員複素環で場合により置換されているC_1～C_6アルキルである。別の実施形態では、本発明は、ZがC_1～C_6アルキルである化合物を含む。別の実施形態では、本発明は、ZがC_1アルキルである化合物を含む。別の実施形態では、本発明は、ZがC_2アルキルである化合物を含む。別の実施形態では、本発明は、ZがC_3アルキルである化合物を含む。別の実施形態では、本発明は、ZがC_4アルキルである化合物を含む。別の実施形態では、本発明は、ZがC_5アルキルである化合物を含む。別の実施形態では、本発明は、ZがC_6アルキルである化合物を含む。

【０２７２】

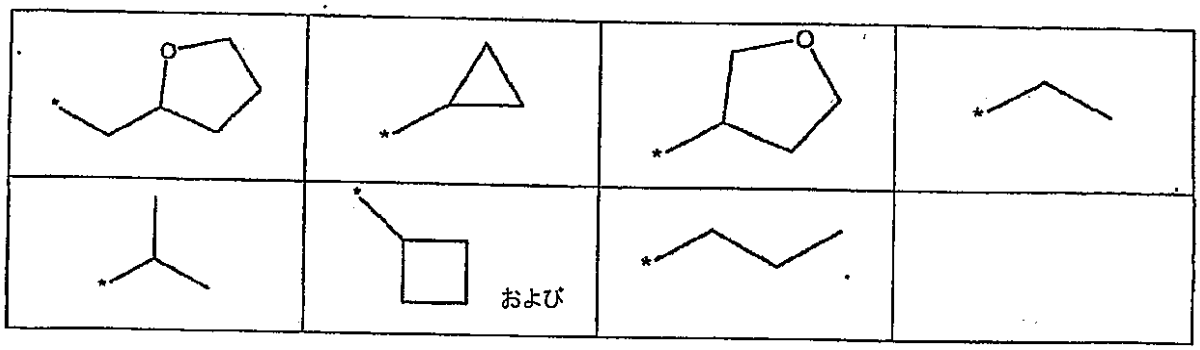
別の実施形態では、本発明は、Zが直鎖C_1～C_6アルキルである化合物を含む。別の実施形態では、本発明は、Zが環式C_1～C_6アルキルである化合物を含む。別の実施形態では、本発明は、Zが直鎖と環式の組合せであるC_1～C_6アルキルである化合物を含む。さらに別の実施形態では、本発明は、Zが、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、エチル、シクロペンチルおよびイソプロピルからなる群から選択される化合物を含む。さらなる実施形態では、本発明は、Zが、シクロブチル、シクロプロピルまたはエチルである化合物を含む。さらなる実施形態では、本発明は、Zが、シクロブチル、シクロプロピルまたはシクロプロピルメチルである化合物を含む。一実施形態では、本発明は、Zがシクロブチルまたはシクロプロピルである化合物を含む。本発明の一実施形態では、Zがシクロブチルである化合物が提供される。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、Zは化合物1330～2128および2600～3348のZ置換基から選択される。

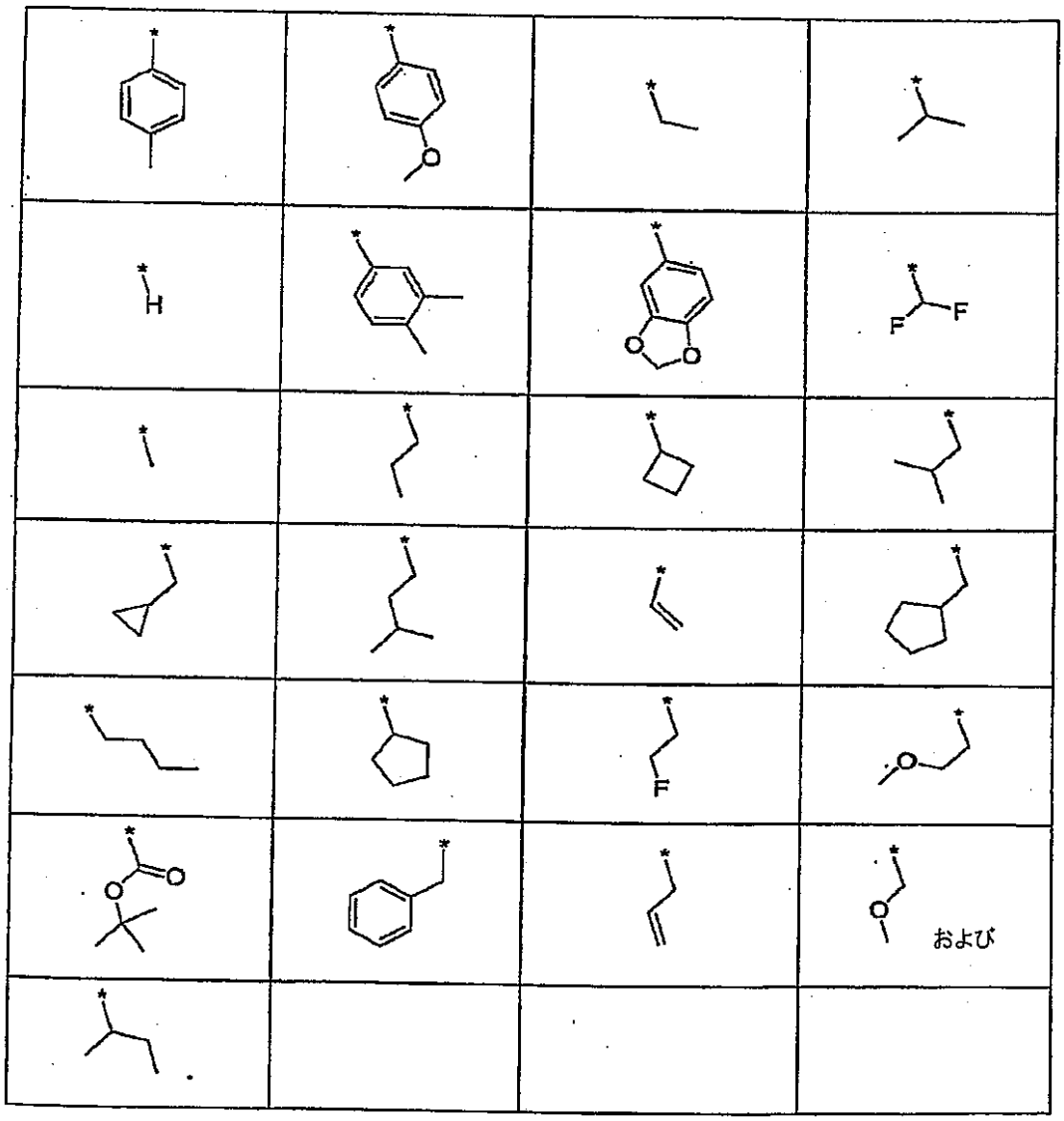
【０２７４】

本発明の化合物の非限定的な実施形態では、Zは以下からなる群から選択される。



【０２７５】

本発明の別の非限定的な実施形態では、Zが以下から選択される化合物が提供される。



【０２７６】

いくつかの実施形態では、Z置換基は水素である。他の実施形態では、Zは5員複素環で場合により置換されているC_1～C_6アルキルである。他の実施形態では、Zは6員複素環で場合により置換されているC_1～C_6アルキルである。本発明の一実施形態では、R_2がアルコキシ基である化合物が提供される。一実施形態では、本発明は、R_2がメトキシまたはエトキシ基である化合物が提供される。本発明の化合物の一実施形態では、R_2はメトキシ基である。本発明の化合物の一実施形態では、R_2はエトキシ基である。一実施形態では、本発明は、R_2が以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基である化合物を提供する:

- 1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキル、アルコキシもしくはヒドロキシ基で場合により置換されている5員～7員複素環基、または
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基。

【０２７７】

一実施形態では、本発明は、R_2が、イミダゾール、トリアゾール、チアゾールで置換されているアルコキシ基である化合物を提供する。別の実施形態では、R_2は、ヒドロキシ基およびイミダゾール、トリアゾールまたはチアゾールで置換されているアルコキシ基である。

【０２７８】

一実施形態では、本発明は、R_2が-OR_{kk}基であり、ここで、R_{kk}がC_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環であ

る化合物を提供する。

【０２７９】

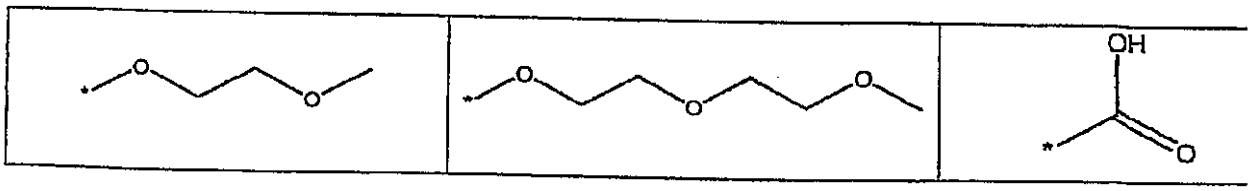
本発明の一実施形態では、R_2が1個以上の5員または6員複素環基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル基である化合物が提供される。本発明のさらなる実施形態では、R_2が1個以上のC_6～C_8アリール基で場合により置換されている-C(O)-5員または6員複素環である化合物が提供される。

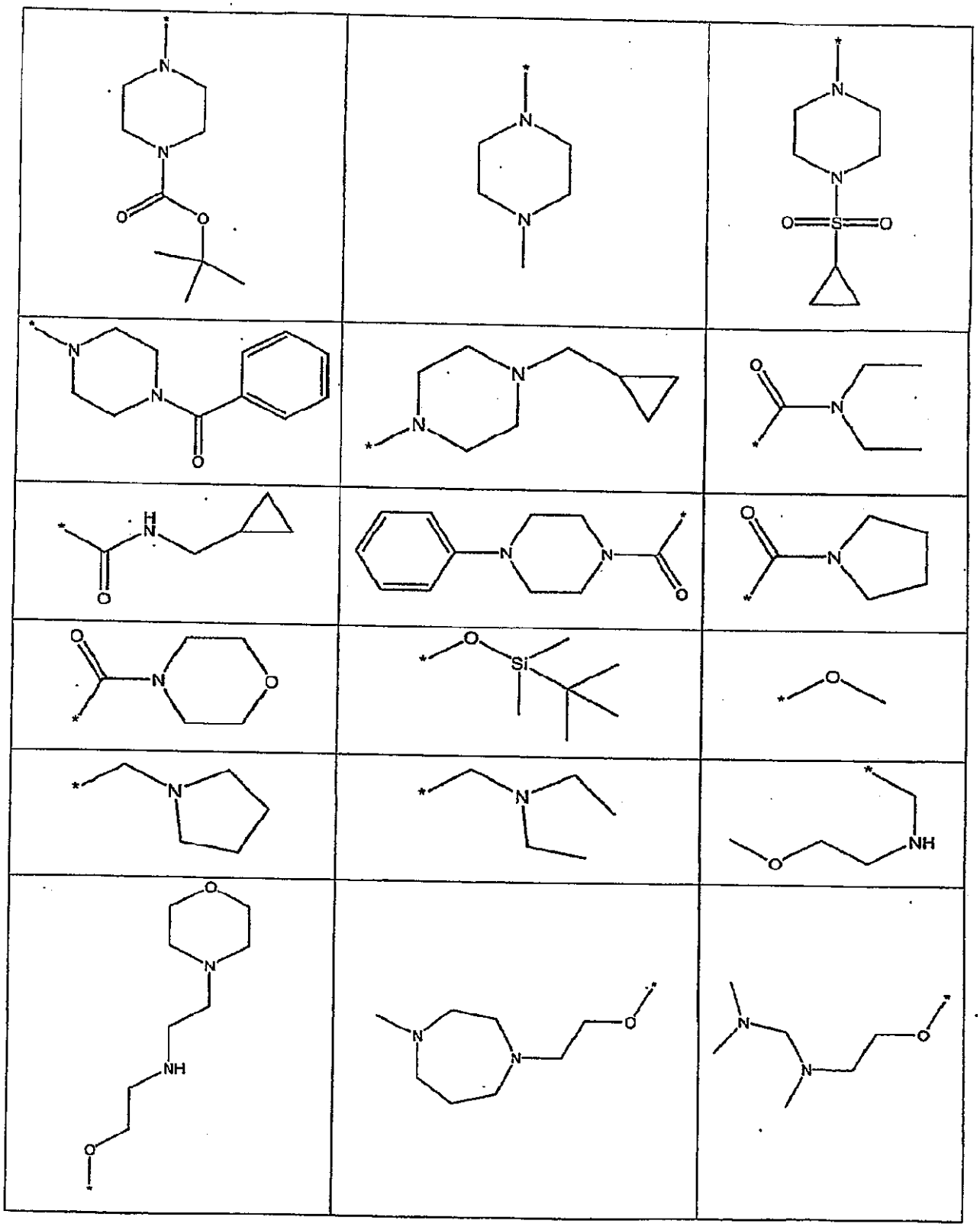
【０２８０】

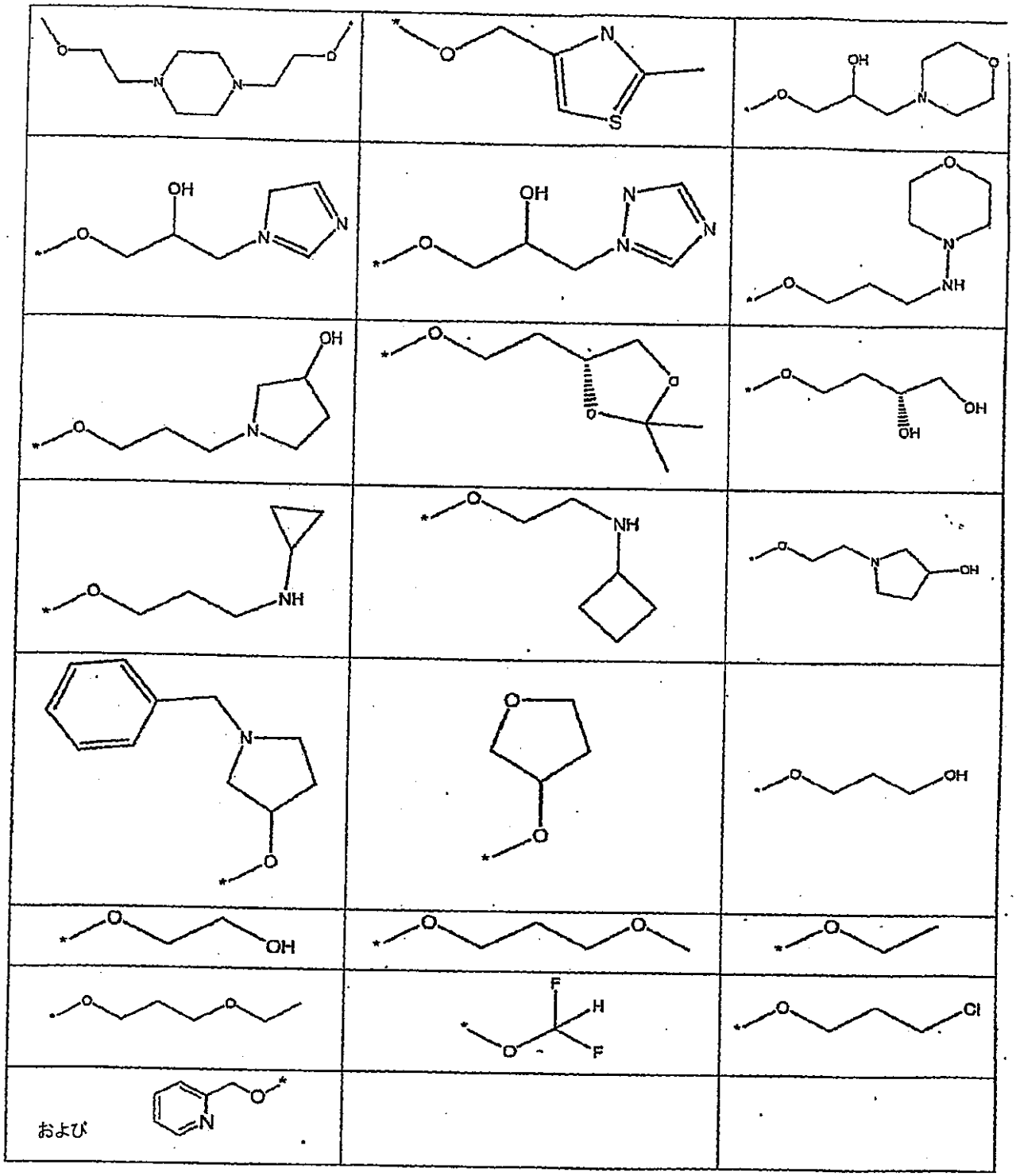
いくつかの実施形態では、R_2は化合物1330～2128および2600～3348のR_2置換基から選択される。

【０２８１】

本発明の一実施形態では、R_2が以下の置換基からなる群から選択される化合物が提供される。

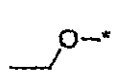
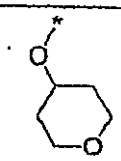
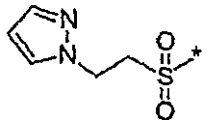
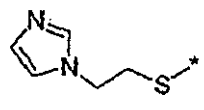
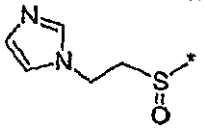
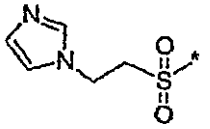
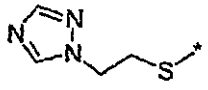
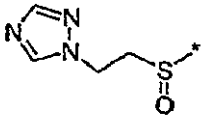
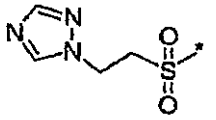
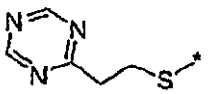
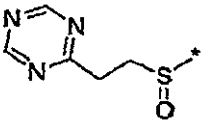
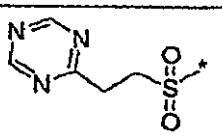
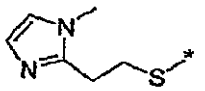
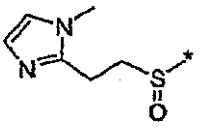
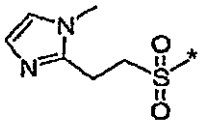
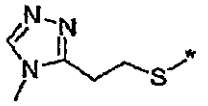
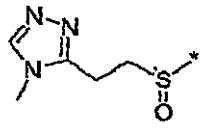
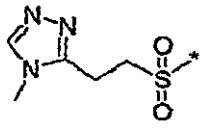
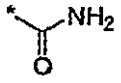
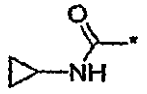
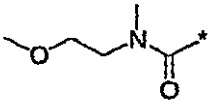
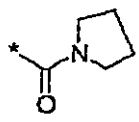
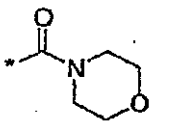
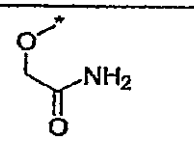
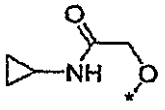
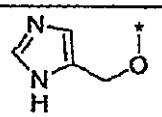
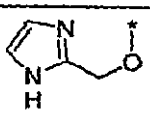
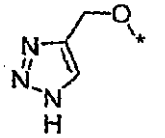
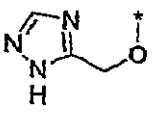
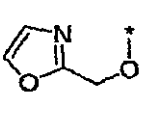


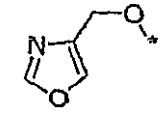
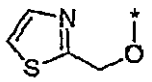
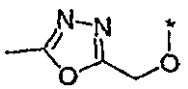
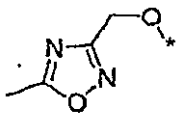
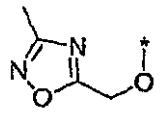
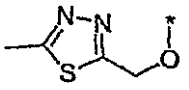
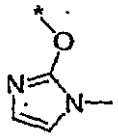
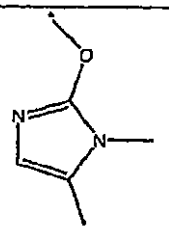
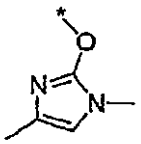
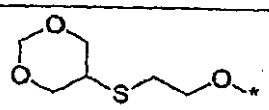
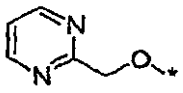
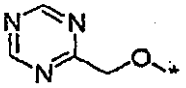
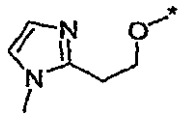
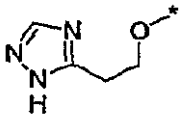
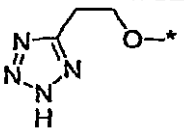
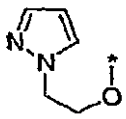
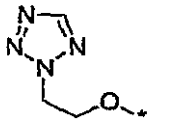
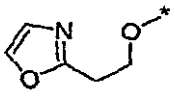
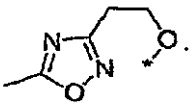
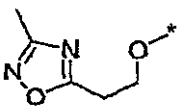
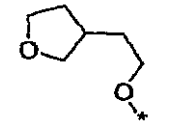
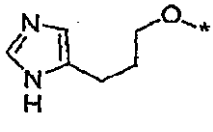
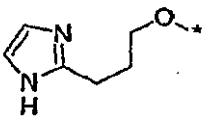
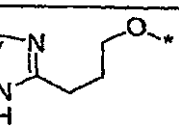
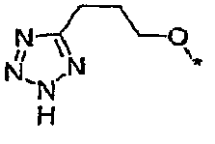
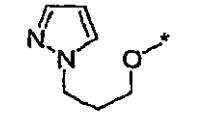
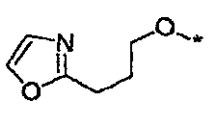
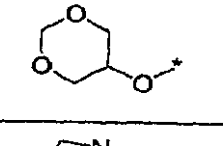
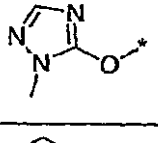
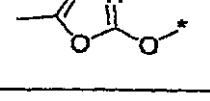
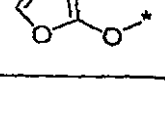
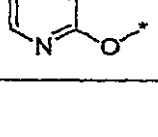
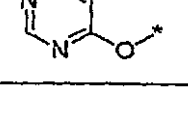


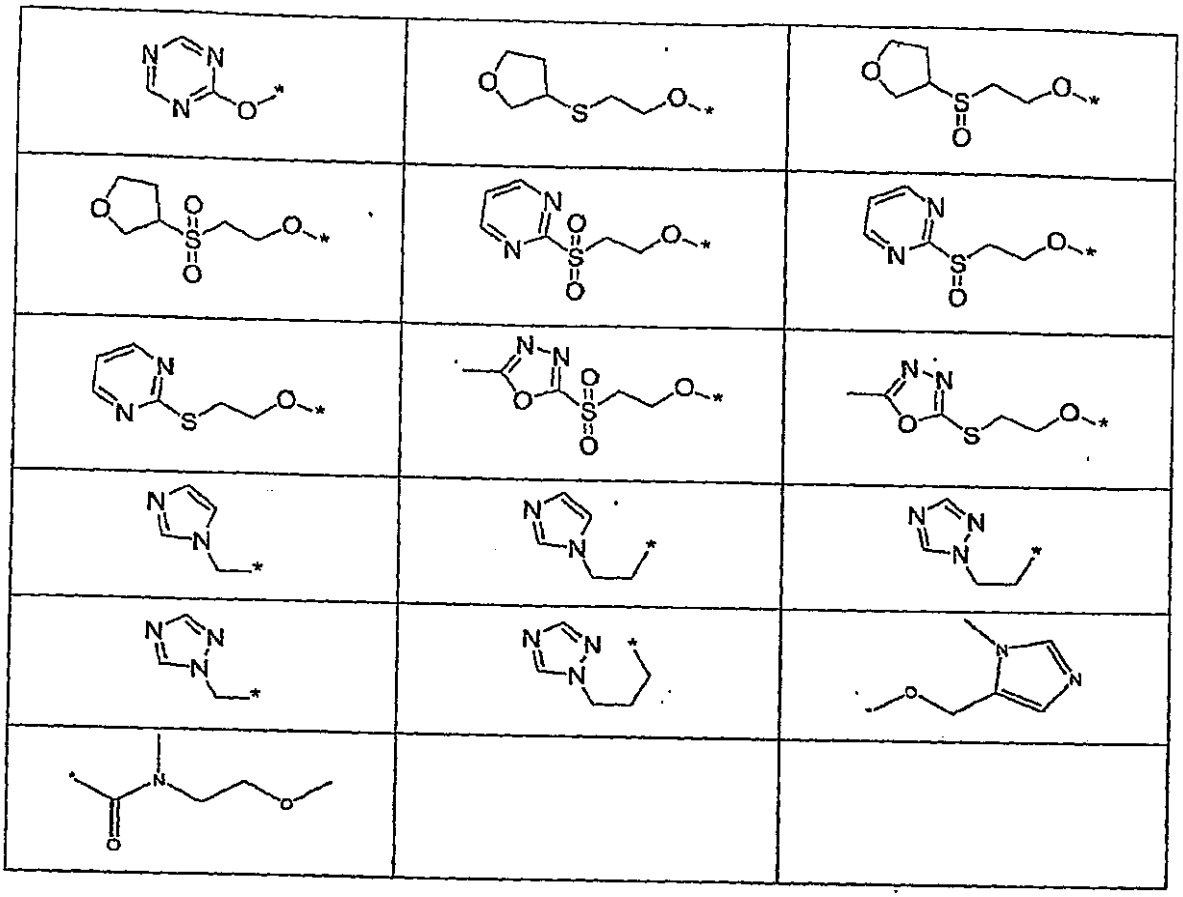


【０２８２】

別の実施形態では、R_2が以下の置換基からなる群から選択される本発明の化合物が提供される。



【０２８３】

本発明の一実施形態では、ZはC_1～C_6アルキル基であり、Yは-NR_tCOOR_u基であり、ここで、R_uは-C_1～C_{12}アルキルであり、R_tは-水素であり、R_2は、

- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基、
- 1個以上の5員または6員複素環基またはアルキル基で場合により置換されているアミノ基(このアルキル基は1個以上の5員または6員複素環で場合によりおよび独立に置換されている)、
- 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員～7員複素環基(このC_1～C_6アルキル基は1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシ基で場合により置換されている)、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
- -OR_{kk}基(R_{kk}は、C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環である)

である。

【０２８４】

本発明の別の実施形態では、ZはC_1～C_6アルキル基であり、Yは-NR_tCOOR_u基であり、ここで、R_uは-C_1～C_{12}アルキルであり、R_tは-水素であり、R_2は、

- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基、
- 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員～7員複素環基(このC_1～C_6アルキル基は、1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシ基で場合により置換されている)、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基、
- -OR_{kk}基(R_{kk}は、C_6～C_8アリール基で場合により置換されているC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員～6員複素環である)

である。

【０２８５】
本発明の別の実施形態では、ZはC_1～C_6アルキル基であり、Yは-NR_tCOOR_u基であり、ここで、R_uは-C_1～C_{12}アルキルであり、R_tは-水素であり、R_2は、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基：
- 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員～7員複素環基(このC_1～C_6アルキル基は1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシ基で場合により置換されている)、
- 1個以上のC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール基

である。

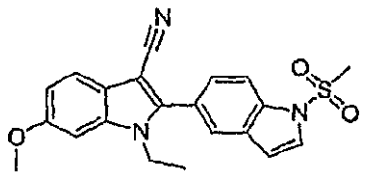
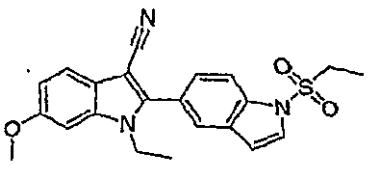
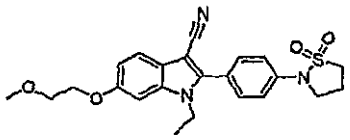
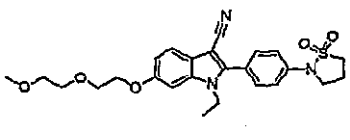
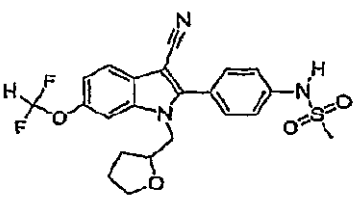
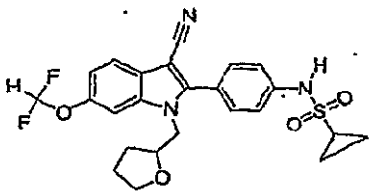
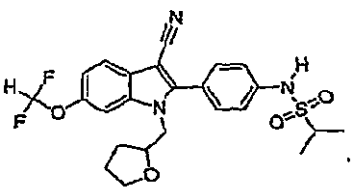
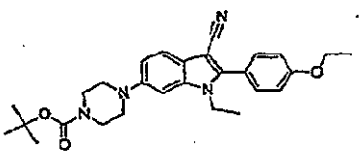
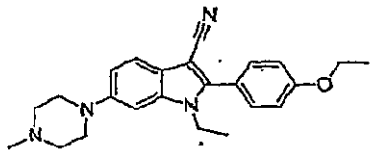
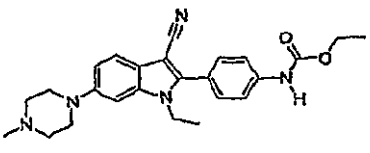
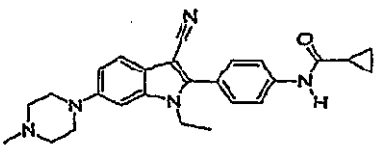
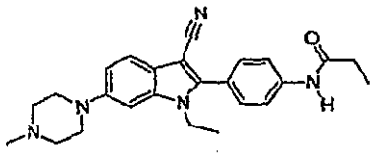
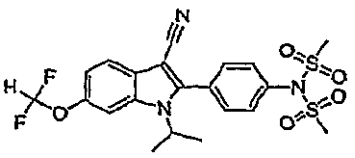
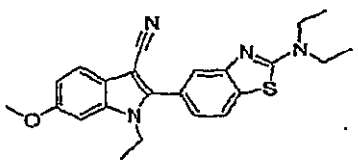
【０２８６】
本発明の別の実施形態では、ZはC_1～C_6アルキル基であり、Yは-NR_tCOOR_u基であり、ここで、R_uは-C_1～C_{12}アルキルであり、R_tは-水素であり、R_2は、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基：
- 1個以上の独立に選択されるヒドロキシ基またはC_1～C_6アルキル基で場合により置換されている5員～7員複素環基(このC_1～C_6アルキル基は1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシ基で場合により置換されている)

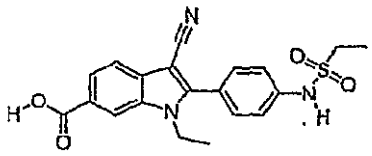
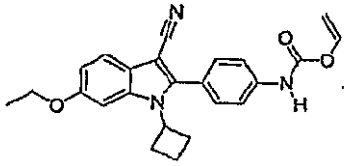
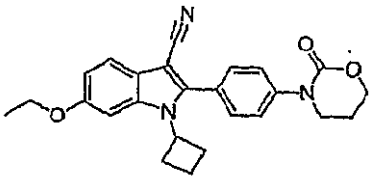
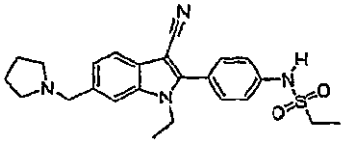
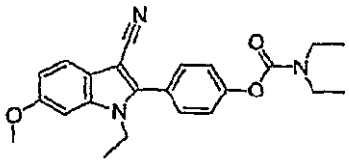
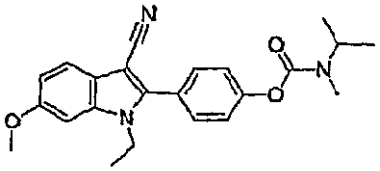
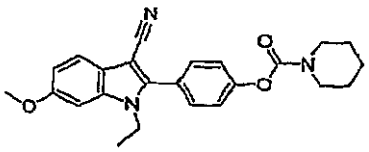
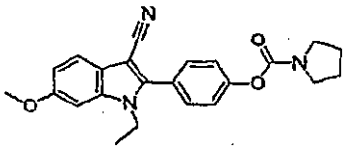
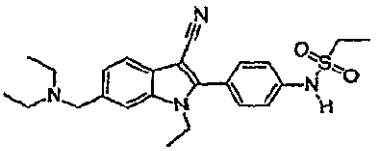
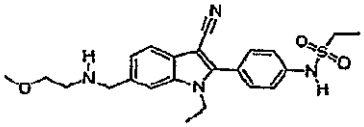
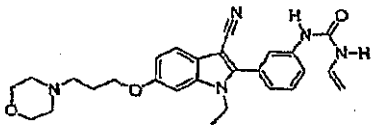
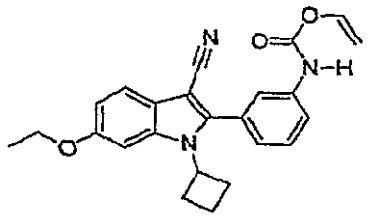
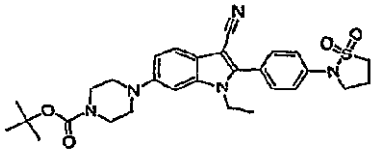
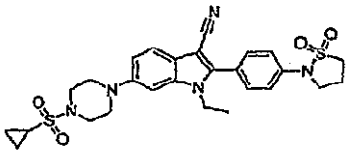
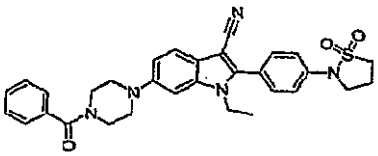
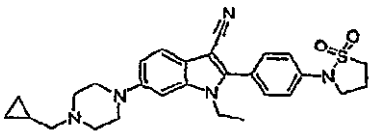
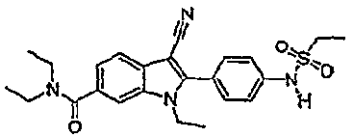
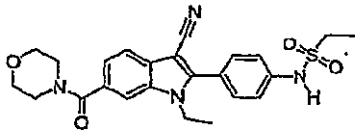
である。

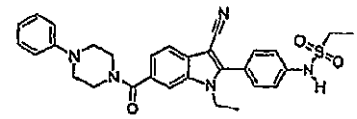
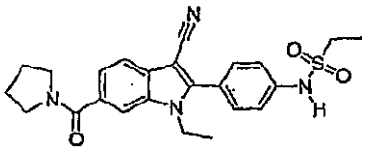
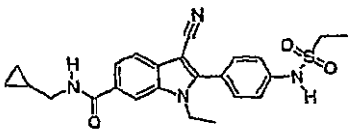
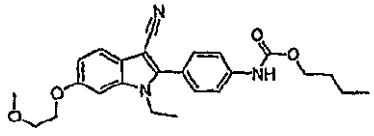
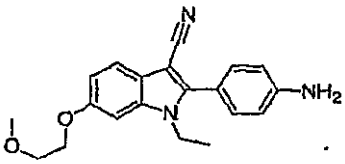
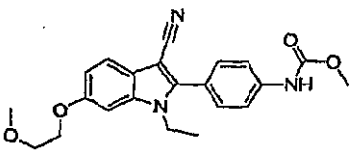
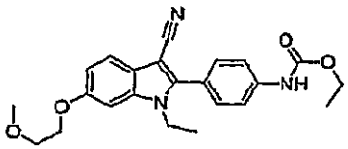
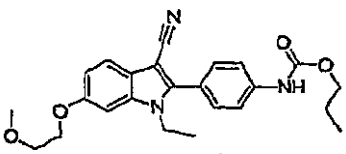
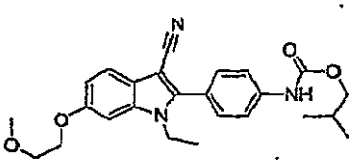
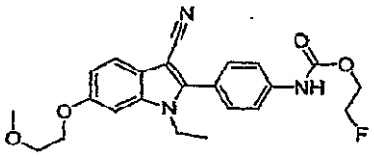
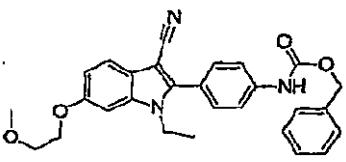
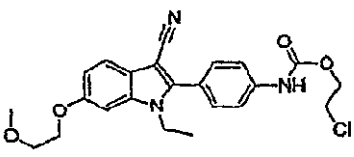
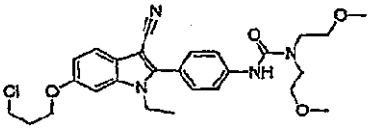
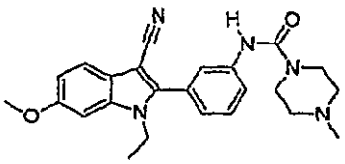
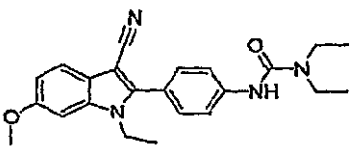
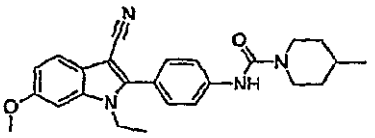
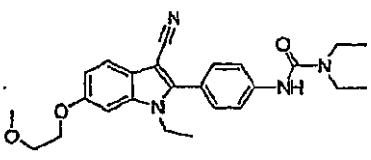
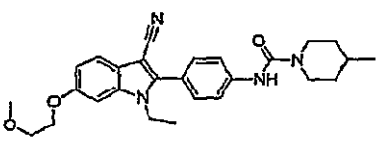
【０２８７】
本発明の別の実施形態では、ZはC_1～C_6アルキル基であり、Yは-NR_tCOOR_u基であり、ここで、R_uは-C_1～C_{12}アルキルであり、R_tは-水素であり、R_2は、
- 以下から独立に選択される1個以上の基で場合により置換されているアルコキシ基である。

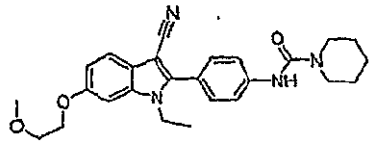
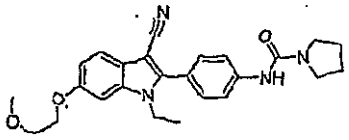
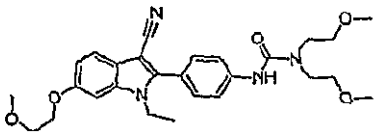
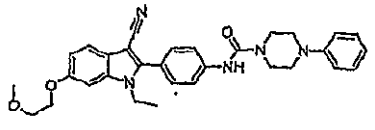
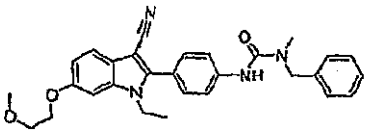
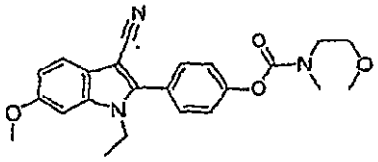
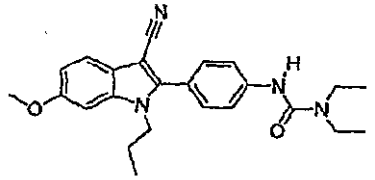
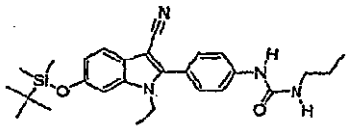
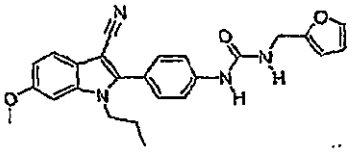
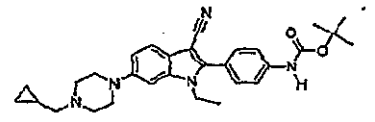
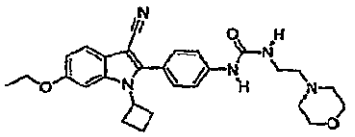
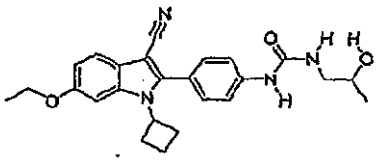
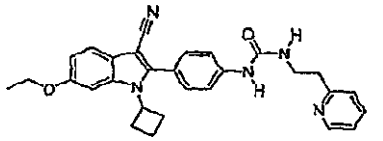
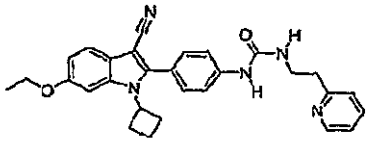
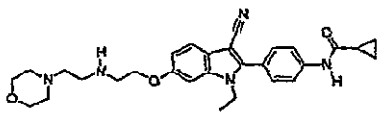
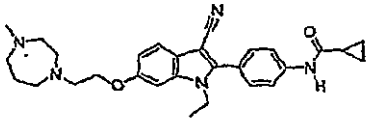
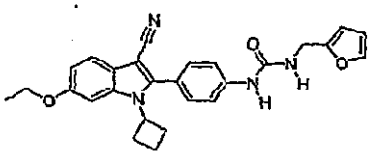
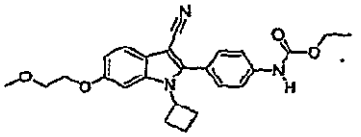
【０２８８】
例示的な化合物には以下のものがある。

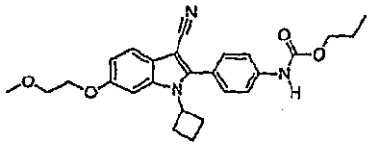
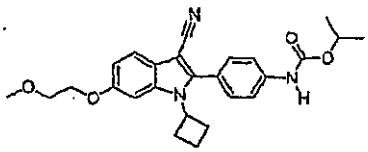
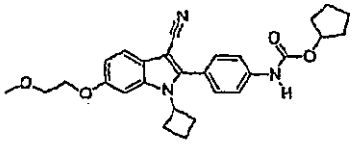
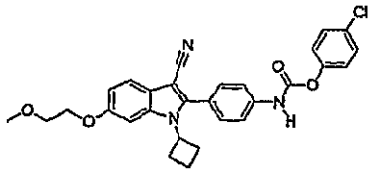
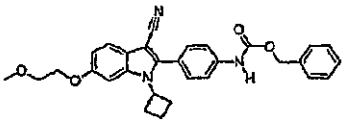
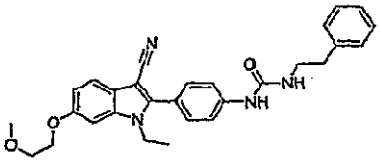
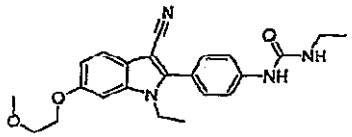
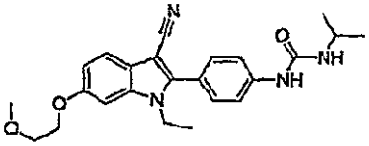
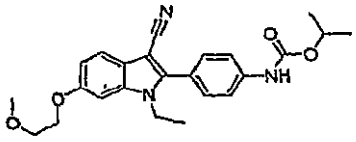
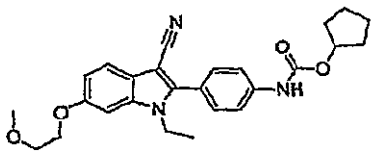
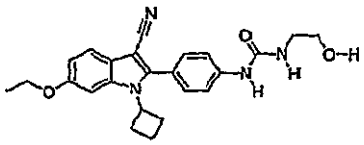
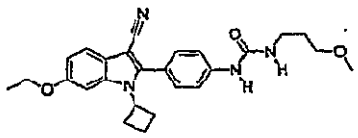
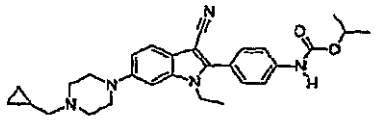
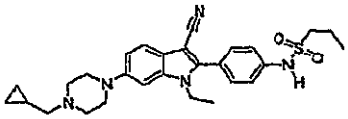
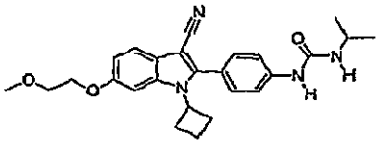
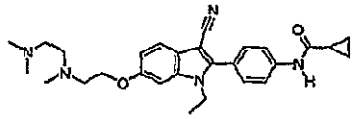
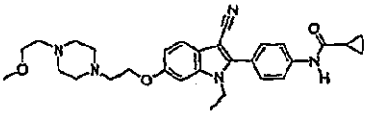
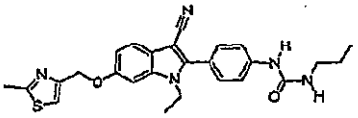
【０２８９】

	 1330	 1331
 1332	 1333	 1334
 1335	 1336	 1337
 1338	 1339	 1340
 1341	 1342	 1343

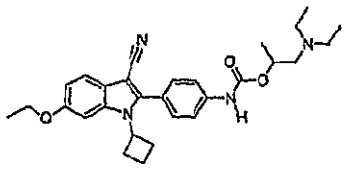
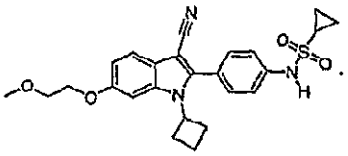
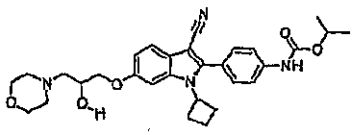
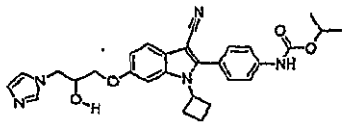
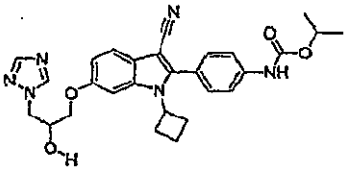
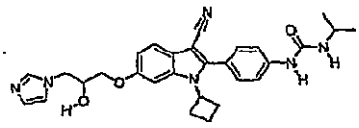
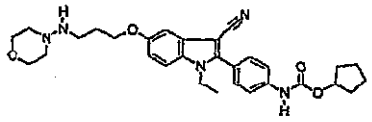
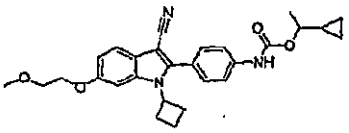
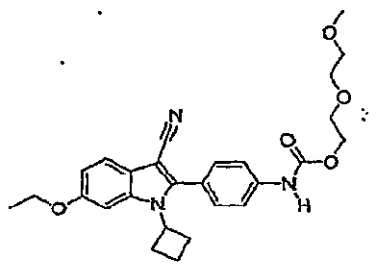
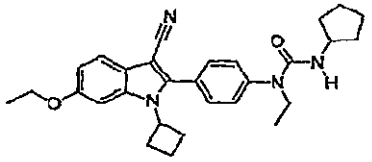
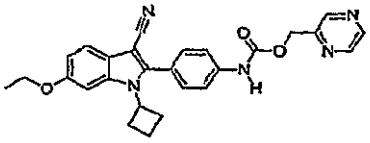
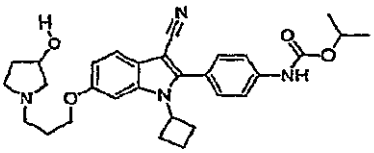
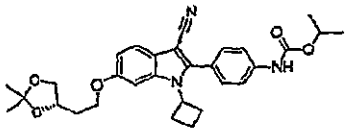
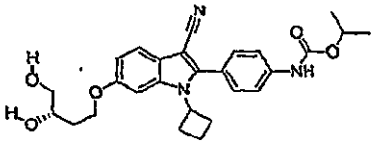
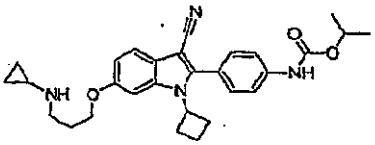
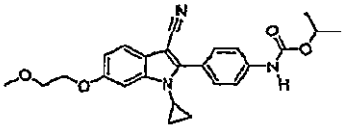
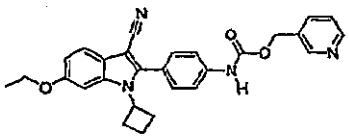
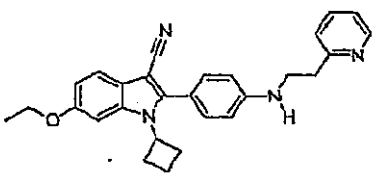
 1344	 1345	 1346
 1347	 1348	 1349
 1350	 1351	 1352
 1353	 1354	 1355
 1356	 1357	 1358
 1359	 1360	 1361

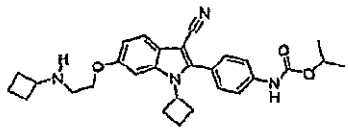
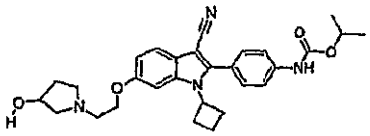
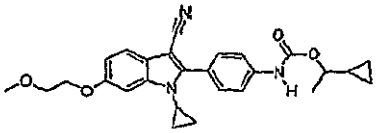
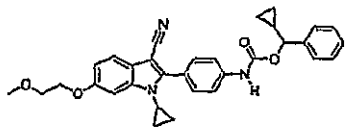
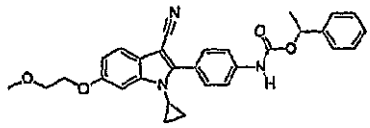
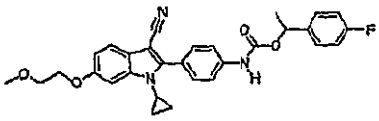
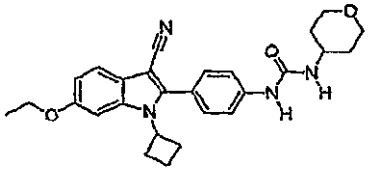
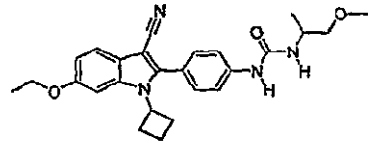
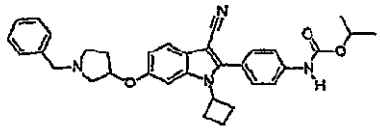
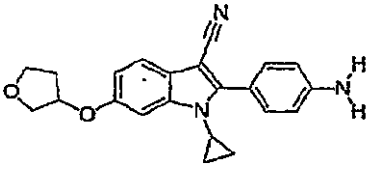
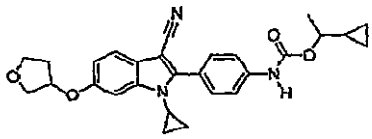
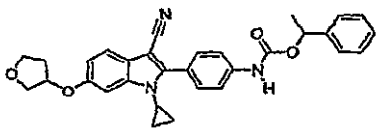
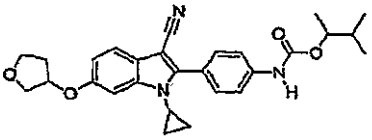
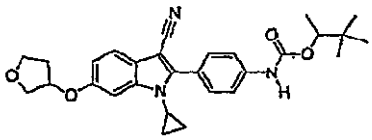
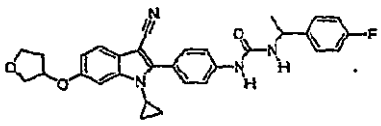
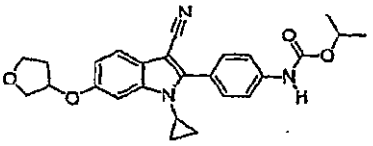
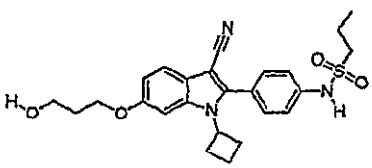
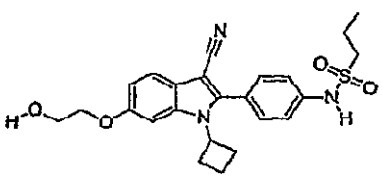
 1362	 1363	 1364
 1365	 1366	 1367
 1368	 1369	 1370
 1371	 1372	 1373
 1374	 1375	 1376
 1377	 1378	 1379

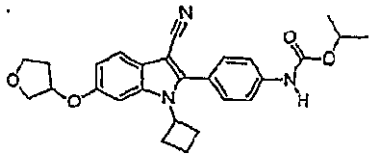
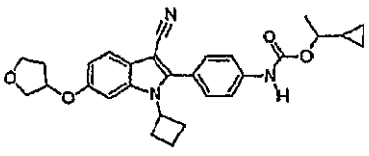
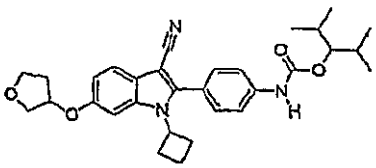
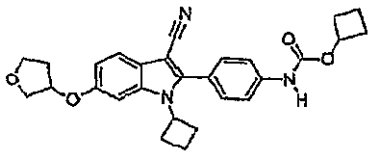
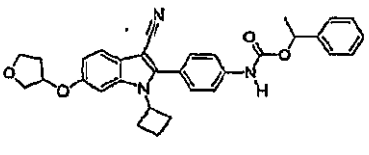
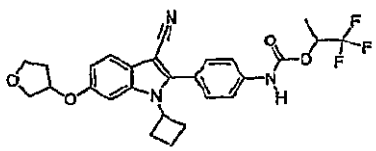
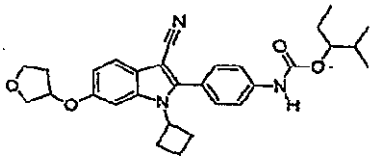
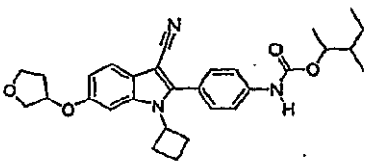
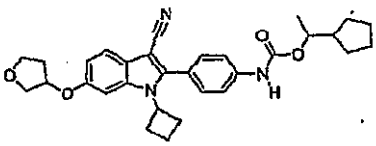
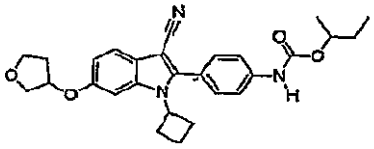
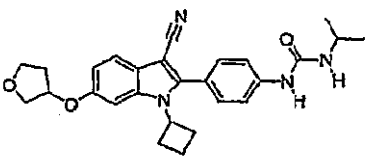
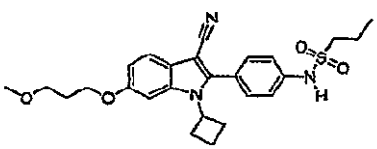
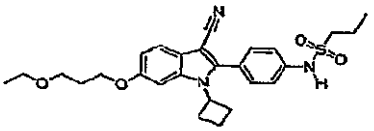
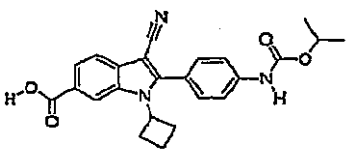
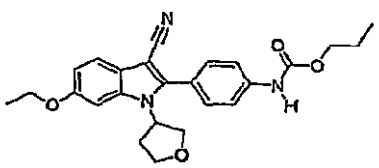
 1380	 1381	 1382
 1383	 1384	 1385
 1386	 1387	 1388
 1389	 1390	 1391
 1392	 1393	 1394
 1395	 1396	 1397

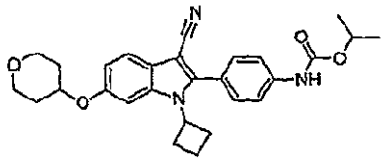
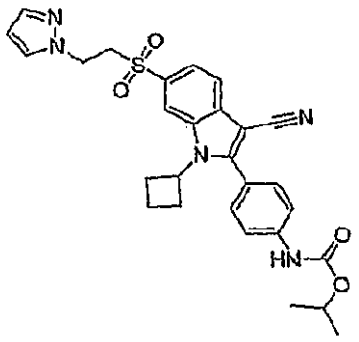
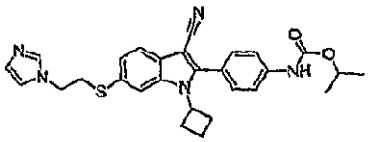
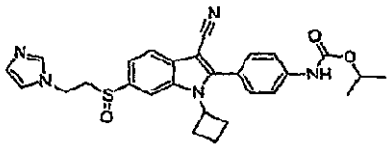
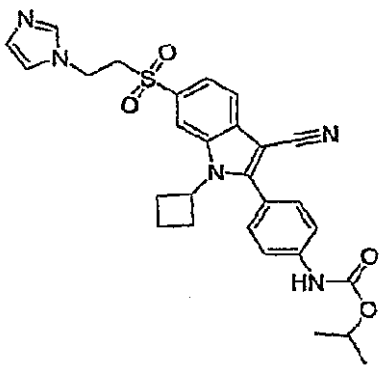
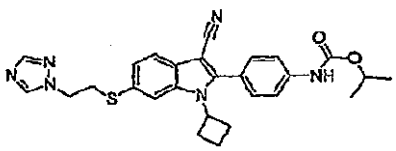
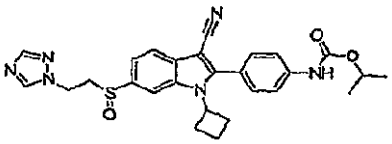
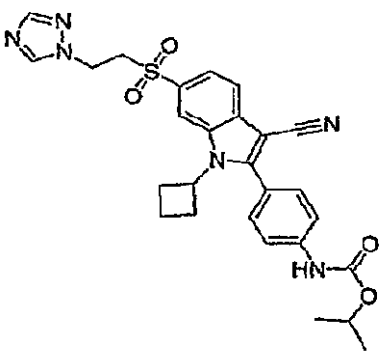
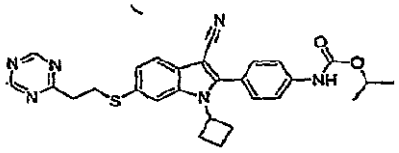
 1398	 1399	 1400
 1401	 1402	 1403
 1404	 1405	 1406
 1407	 1408	 1409
 1410	 1411	 1412
 1413	 1414	 1415

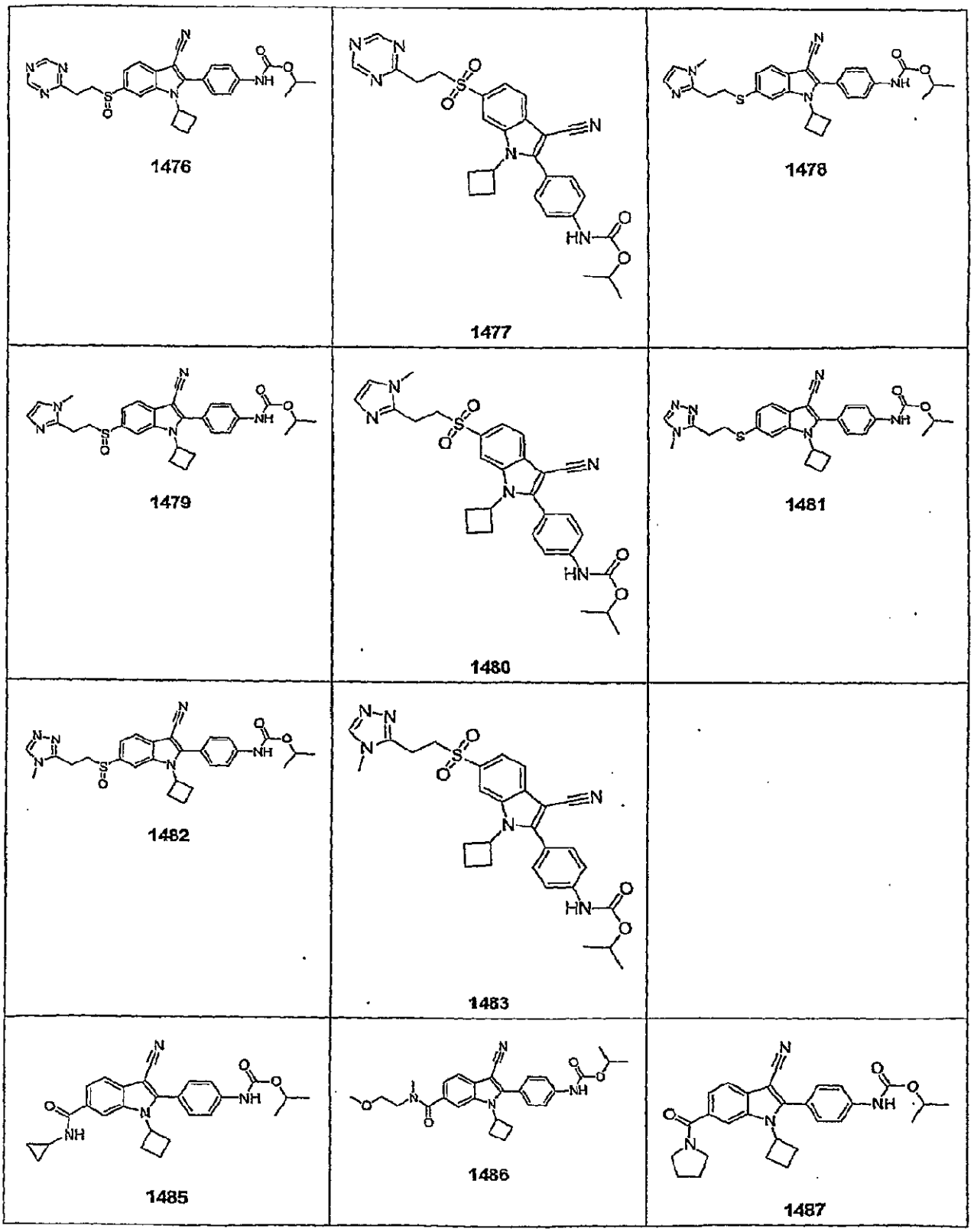
【０２９０】

 1416	 1417	 1418
 1419	 1420	 1421
 1422	 1423	 1424
 1425	 1426	 1427
 1428	 1429	 1430
 1431	 1432	 1433

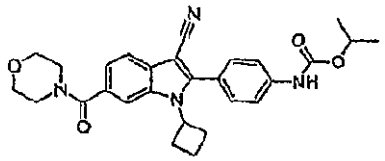
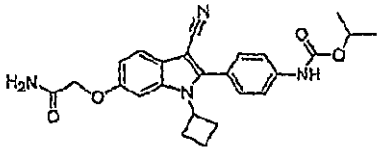
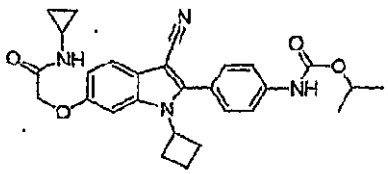
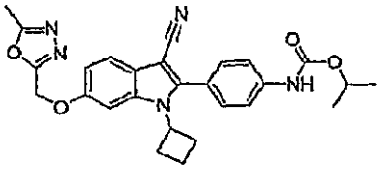
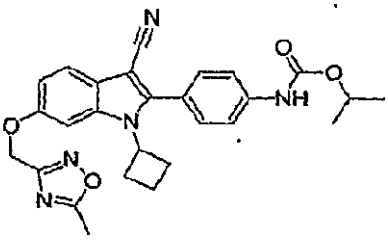
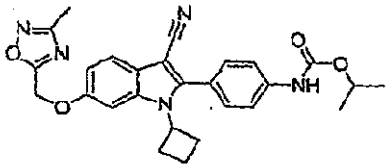
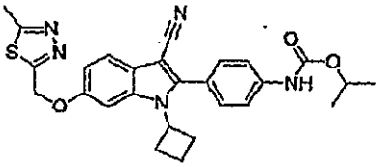
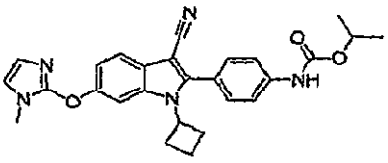
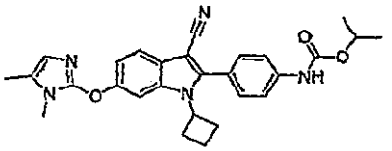
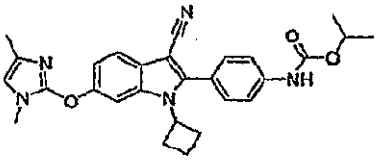
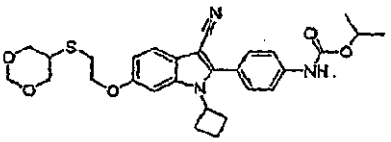
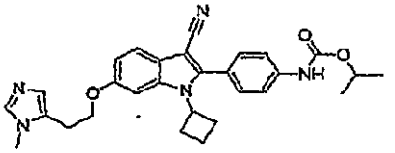
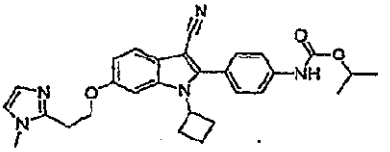
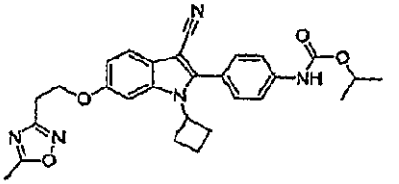
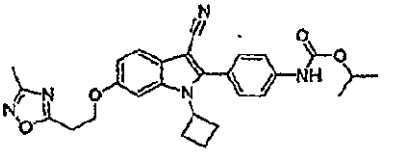
 1434	 1435	 1436
 1437	 1438	 1439
 1440	 1441	 1442
 1443	 1444	 1445
 1446	 1447	 1448
 1449	 1450	 1451

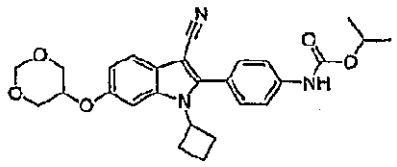
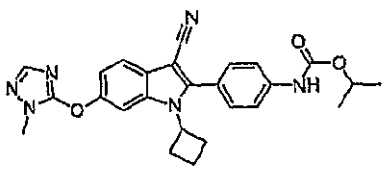
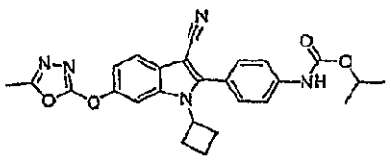
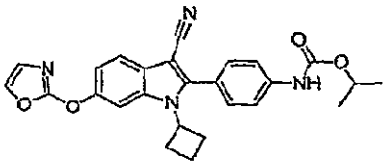
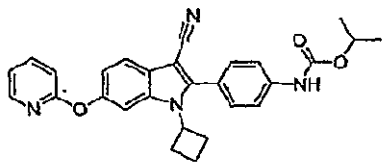
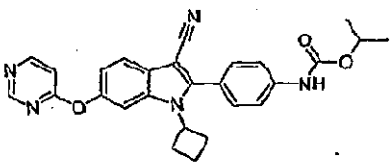
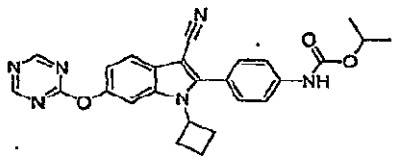
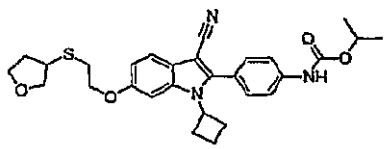
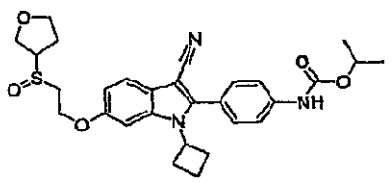
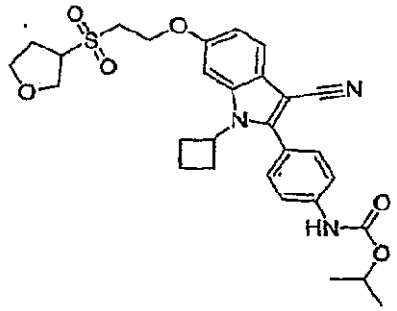
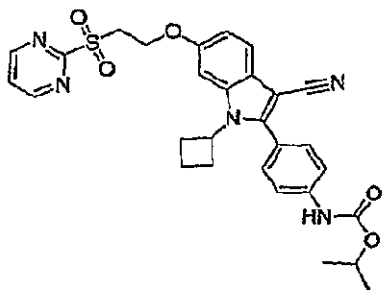
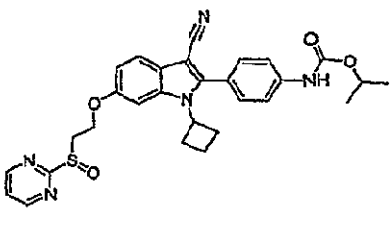
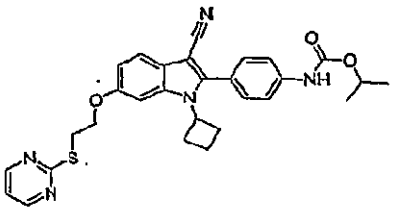
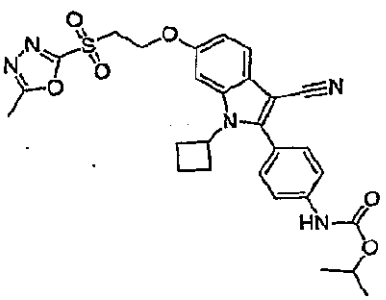
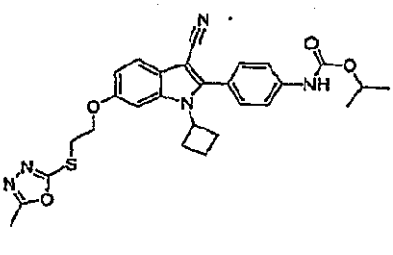
 1452	 1453	 1454
 1455	 1456	 1457
 1458	 1459	 1460
 1461	 1462	 1463
 1464	 1465	 1466

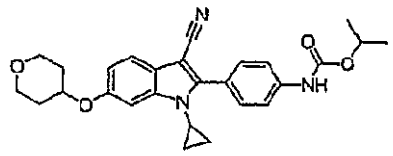
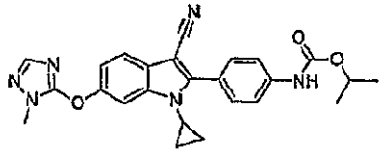
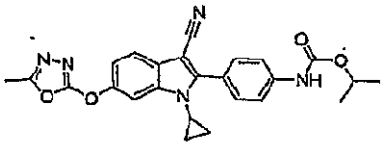
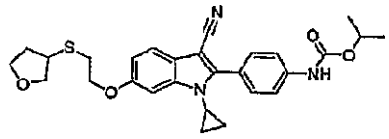
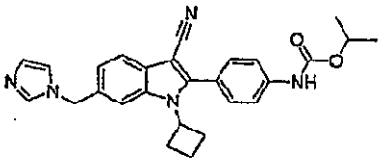
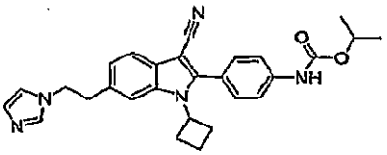
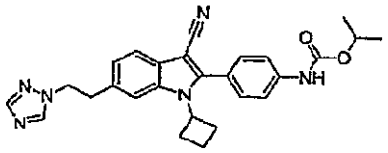
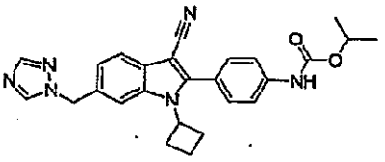
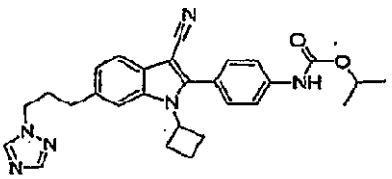
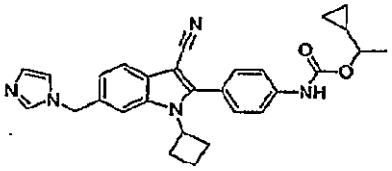
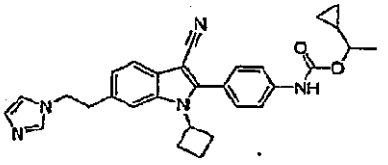
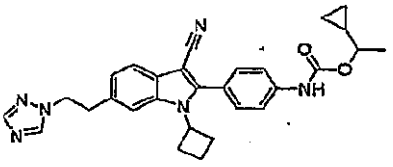
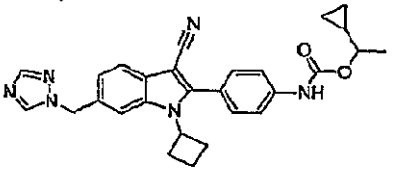
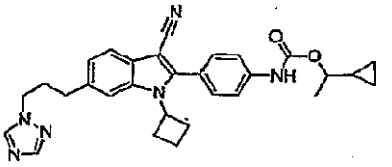
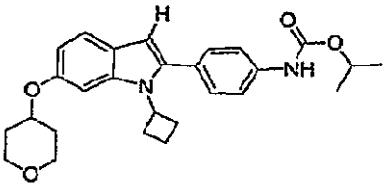
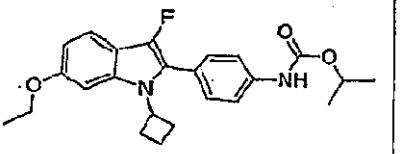
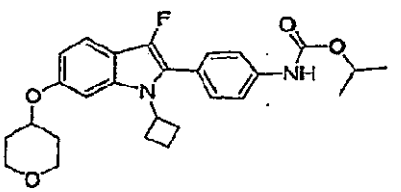
 1467	 1468	 1469
 1470	 1471	 1472
 1473	 1474	 1475

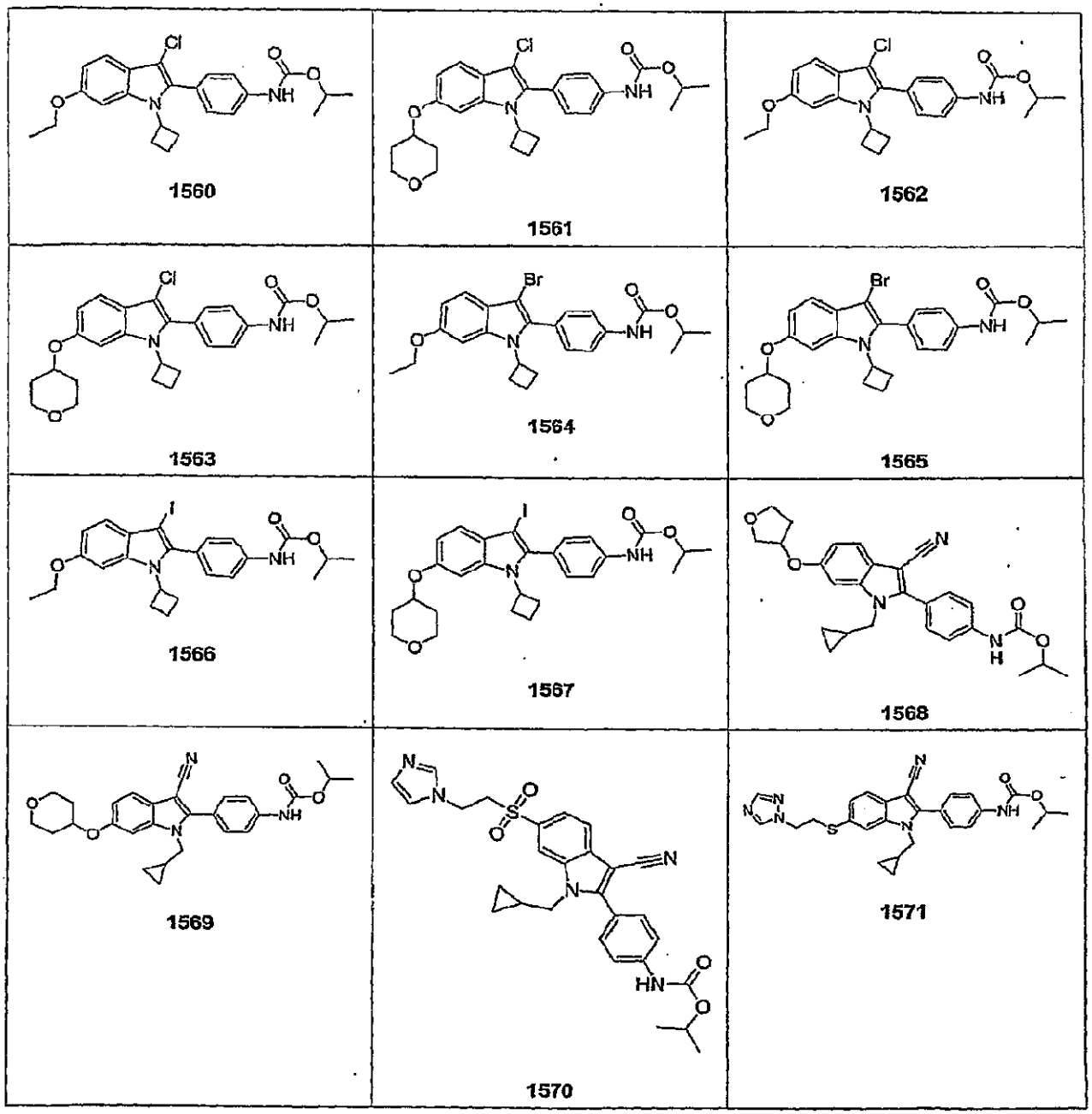


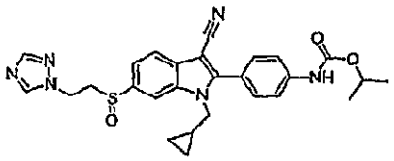
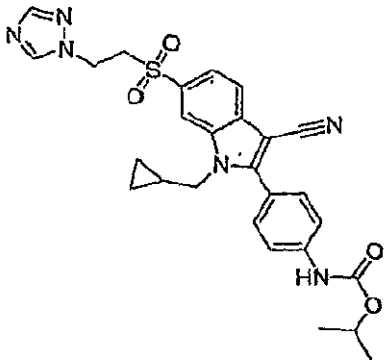
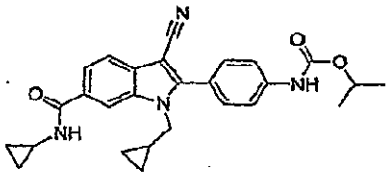
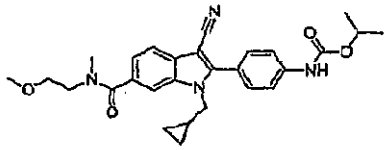
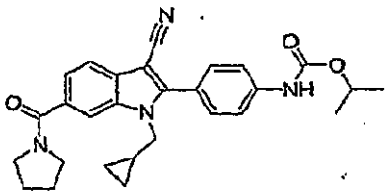
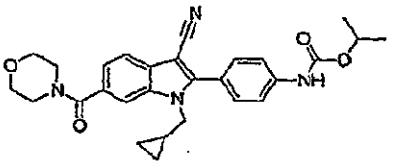
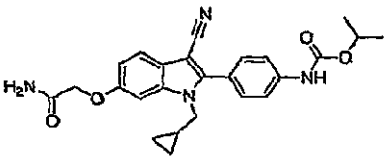
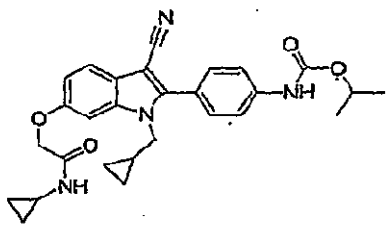
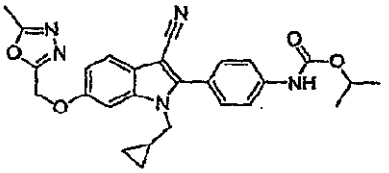
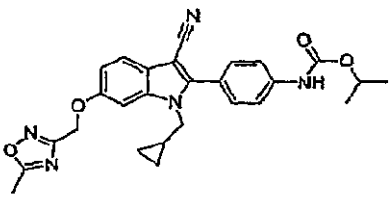
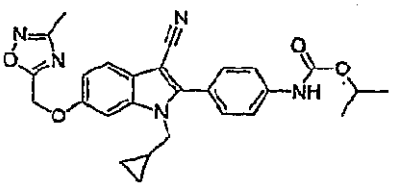
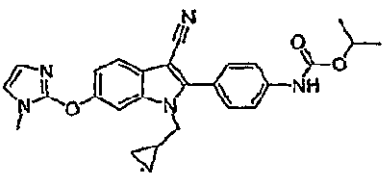
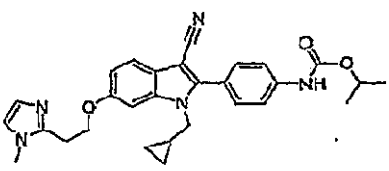
【０２９１】

 1488	 1489	 1490
	 1498	 1499
 1500	 1501	 1502
 1503	 1504	 1505
 1508	 1509	
 1515	 1516	

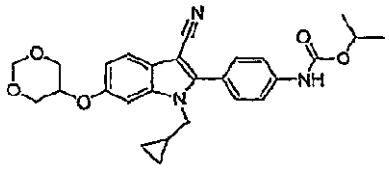
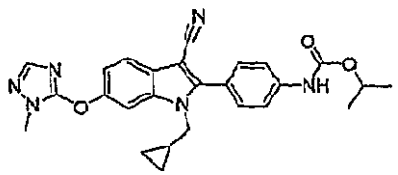
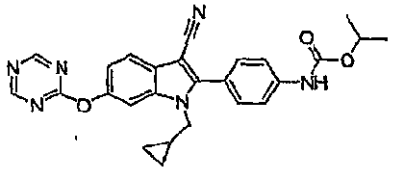
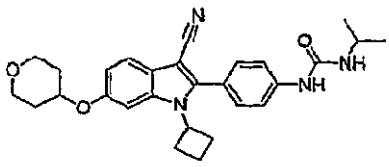
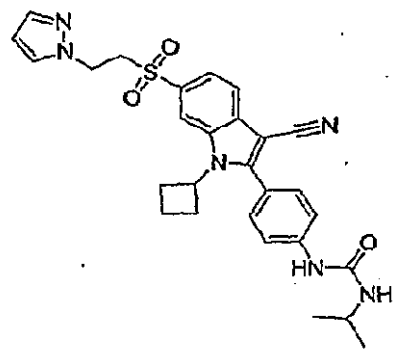
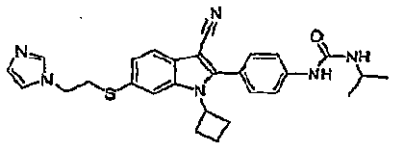
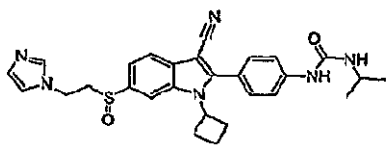
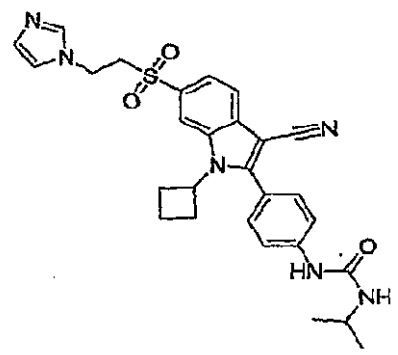
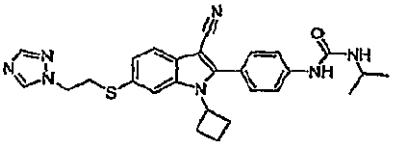
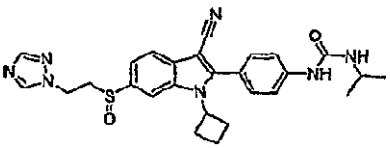
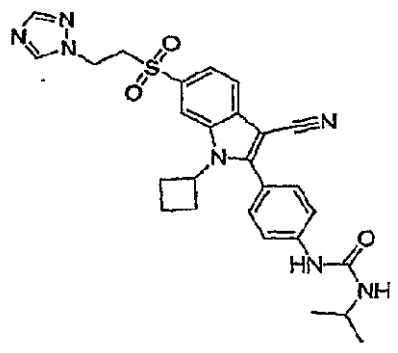
 1524	 1525	 1526
 1527	 1528	 1529
 1530	 1531	 1532
 1533	 1534	 1535
 1536	 1537	 1538

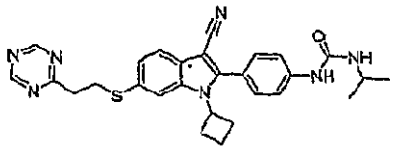
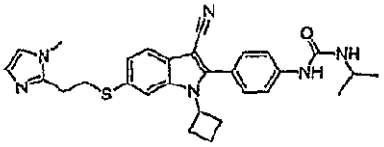
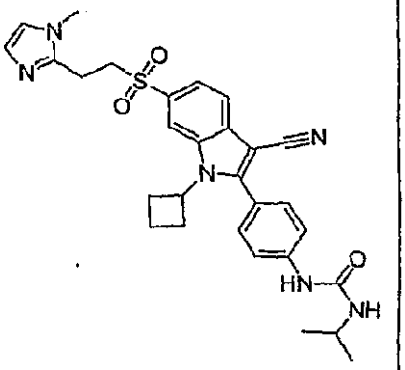
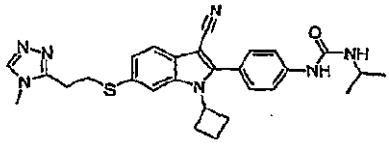
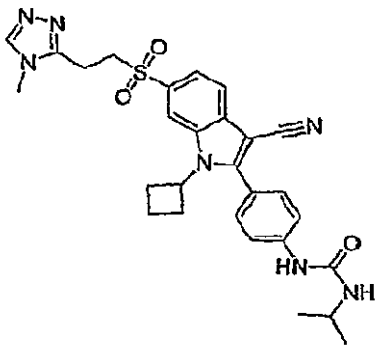
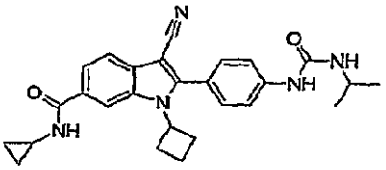
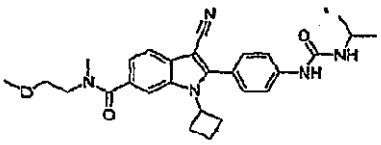
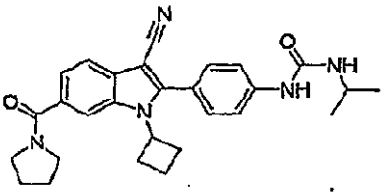
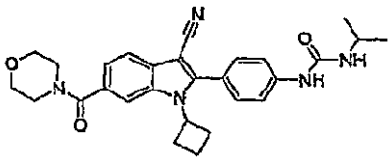
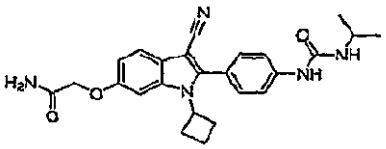
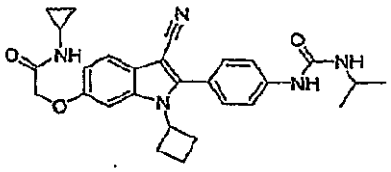
 1539	 1543	 1544
 1545	 1546	 1547
 1548	 1549	 1550
 1551	 1552	 1553
 1554	 1555	
 1557	 1558	 1559

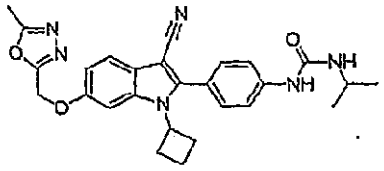
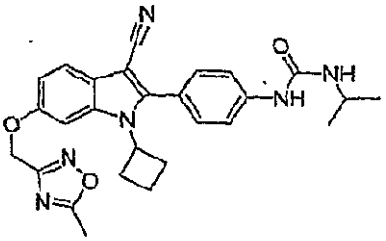
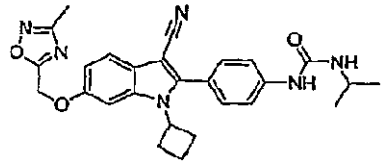
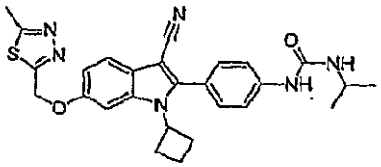
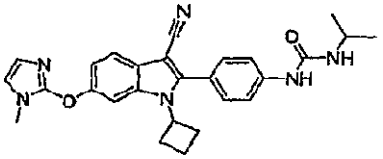
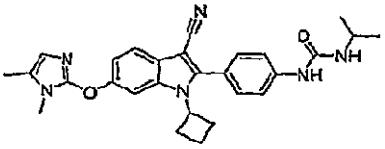
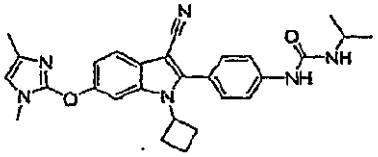
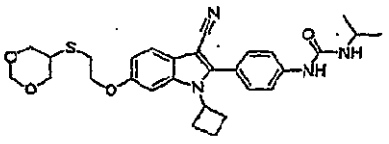
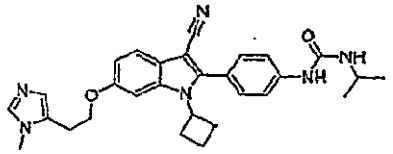
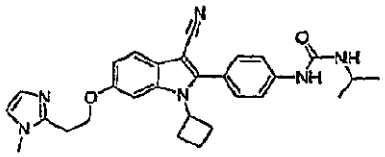
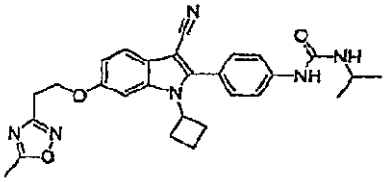
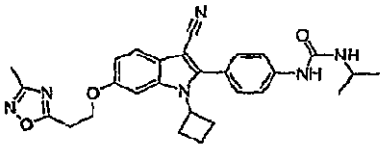
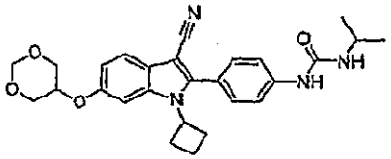
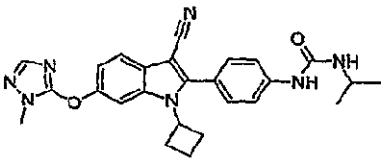
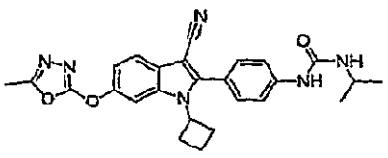

1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571

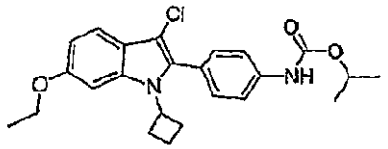
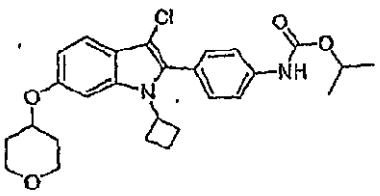
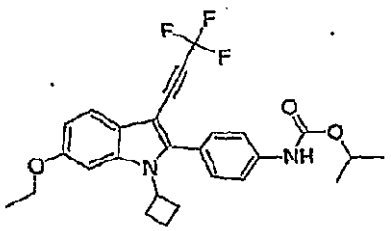
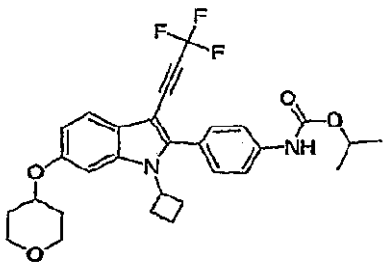
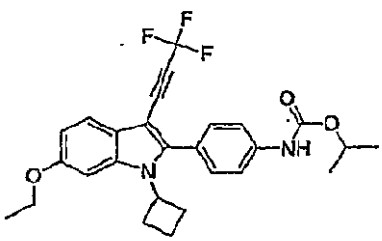
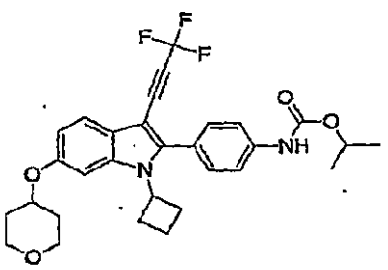
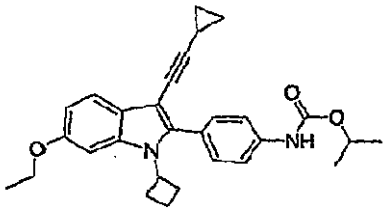
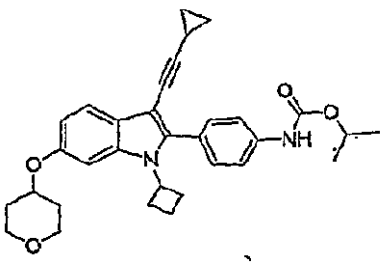
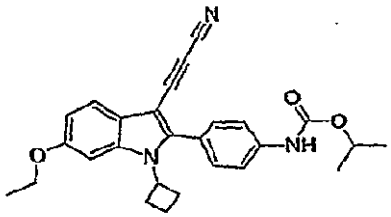
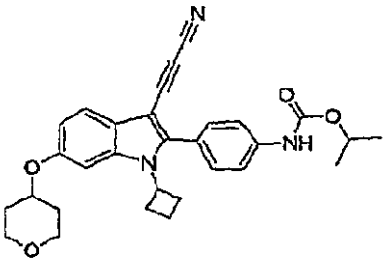
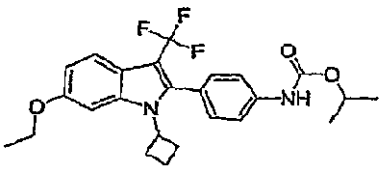
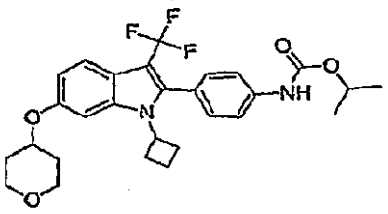
 1572	 1573	
 1575	 1576	 1577
 1578	 1579	 1580
	 1585	 1586
 1587	 1588	 1589

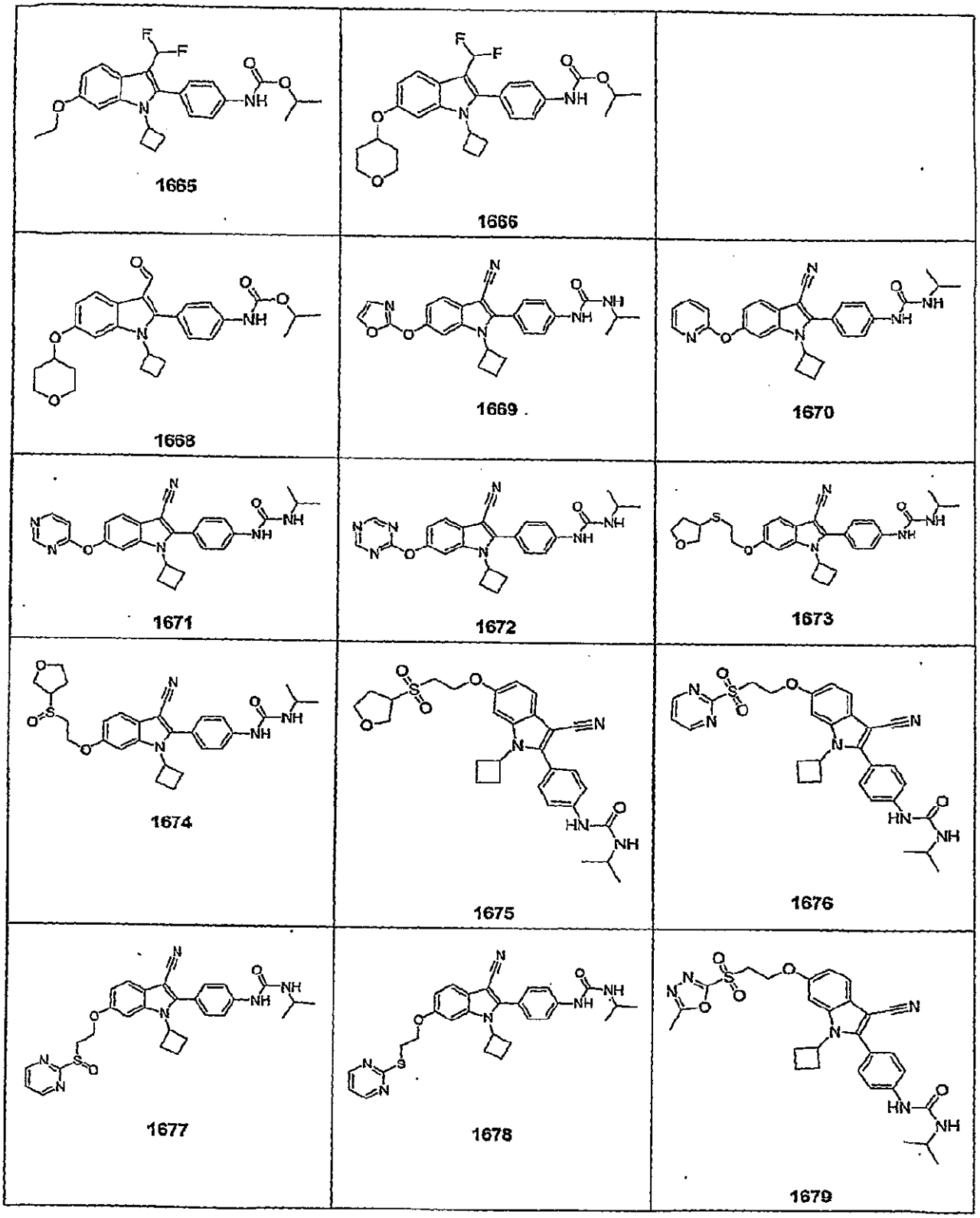
【０２９２】

	 1594	 1595
 1596	 1597	 1598
 1599	 1600	 1601
 1602	 1603	 1604

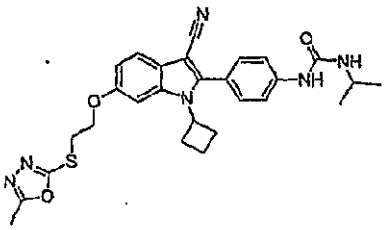
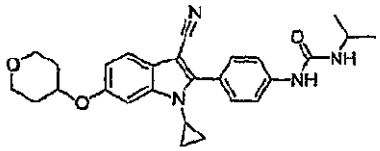
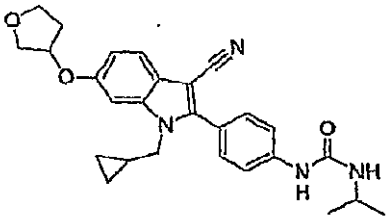
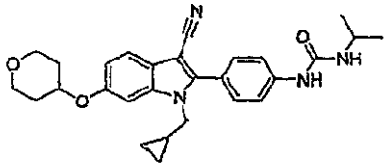
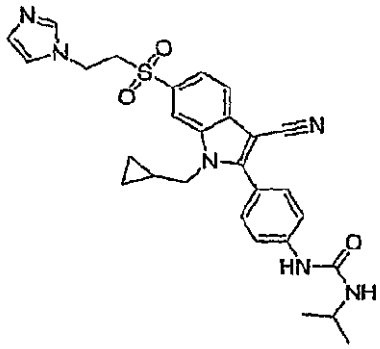
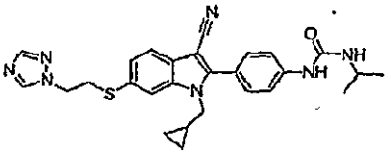
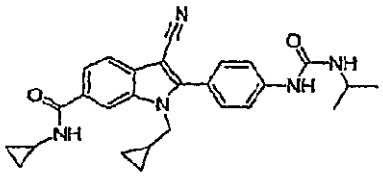
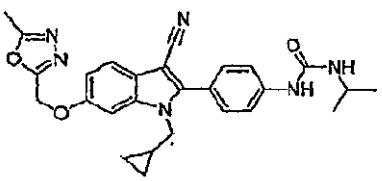
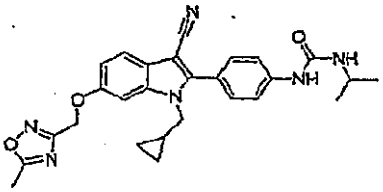
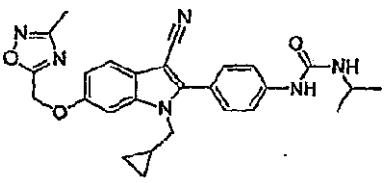
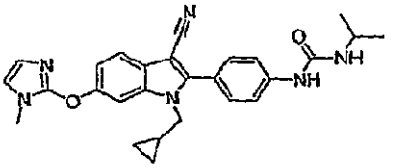
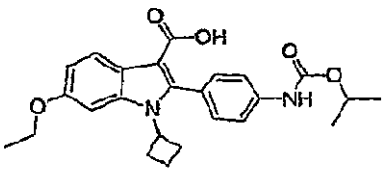
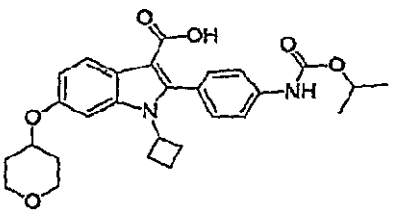
 1605	 1606	 1607
 1608	 1609	
 1611	 1612	 1613
 1614	 1615	 1616

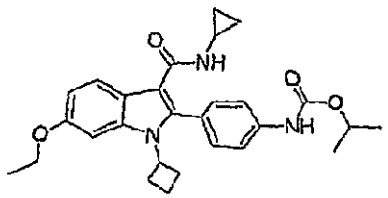
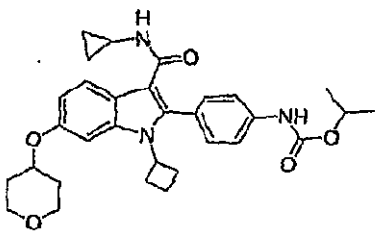
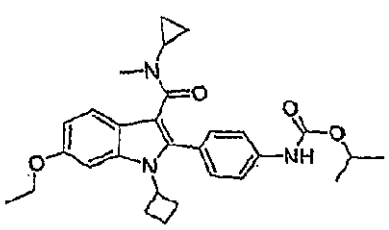
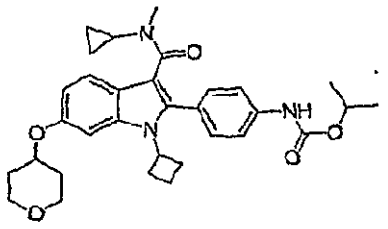
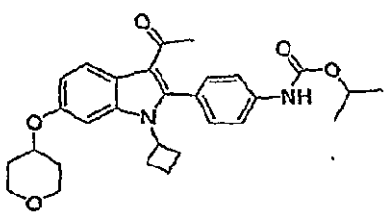
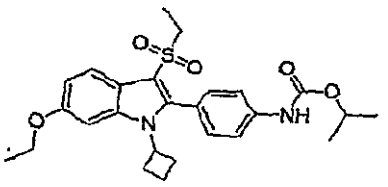
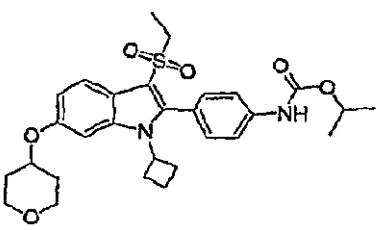
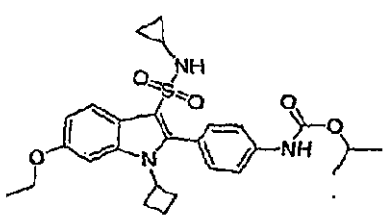
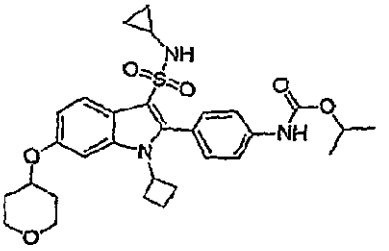
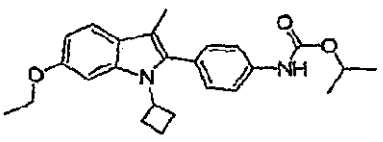
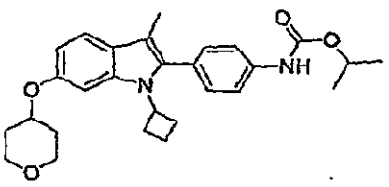
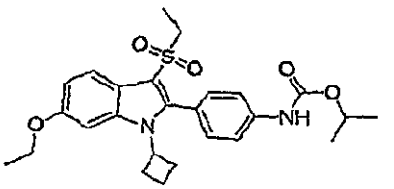
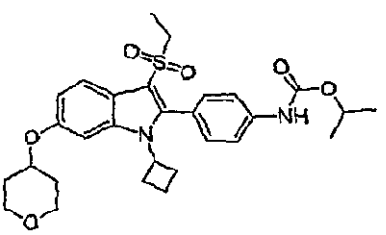
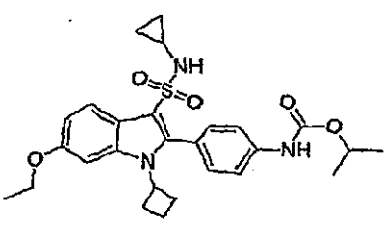
	 1624	 1625
 1626	 1627	 1628
 1629	 1630	 1631
 1634	 1635	
 1641	 1642	
 1650	 1651	 1652

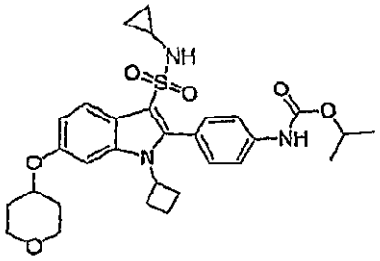
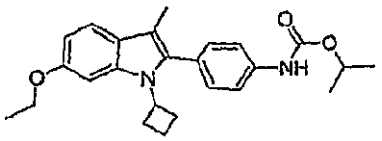
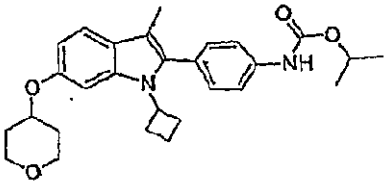
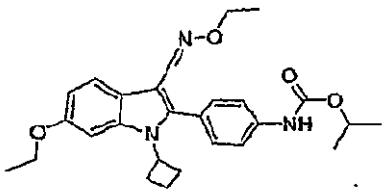
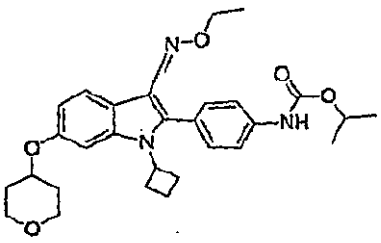
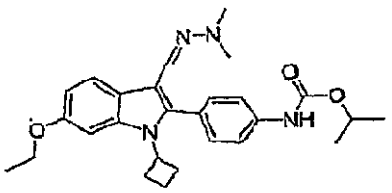
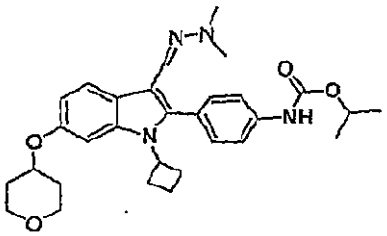
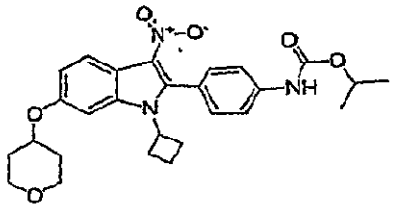
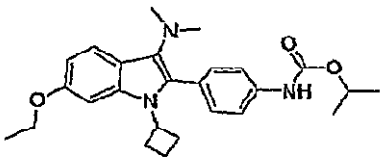
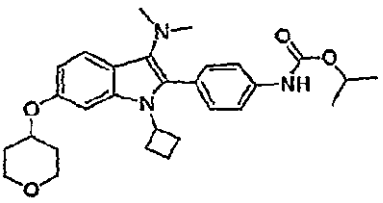
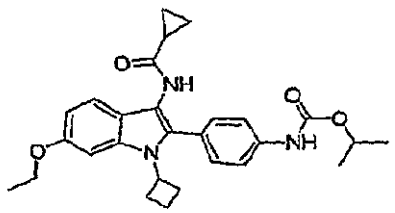
 1653	 1654	 1655
 1656	 1657	 1658
 1659	 1660	 1661
 1662	 1663	 1664


1665
1666
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679

【０２９３】

 1680	 1681	 1682
 1683	 1684	 1685
 1686	 1691	
 1692	 1693	 1694
	 1696	 1697

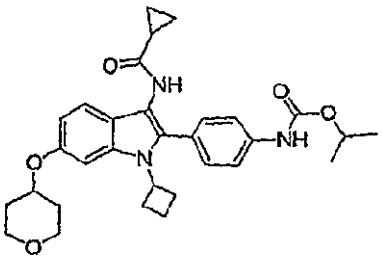
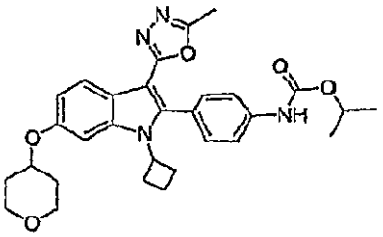
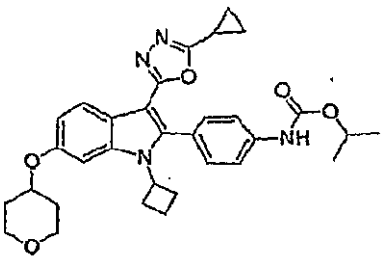
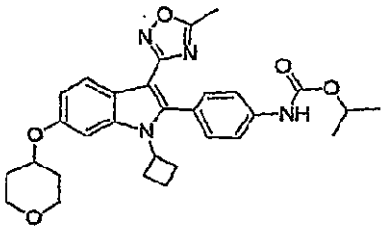
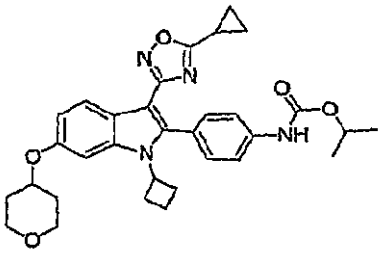
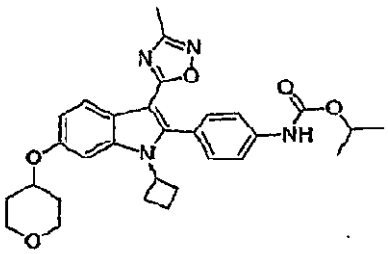
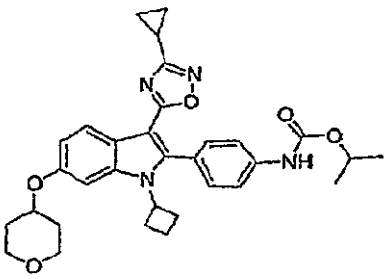
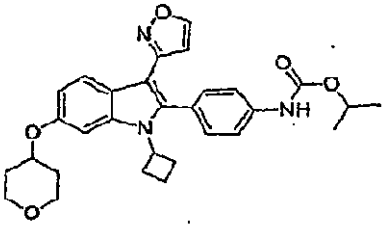
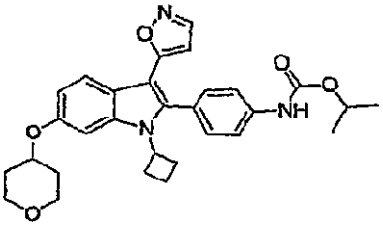
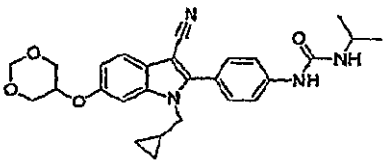
 1698	 1699	 1700
 1701		 1703
 1704	 1705	 1706
 1707	 1708	 1709
 1710	 1711	 1712

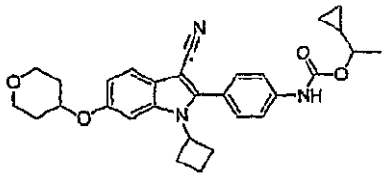
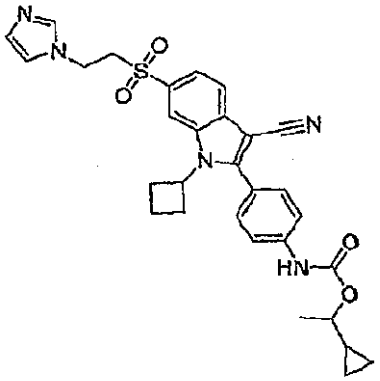
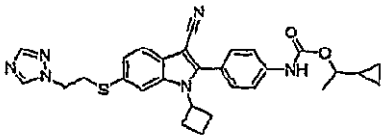
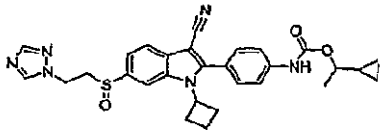
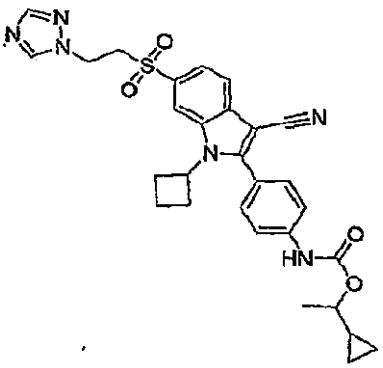
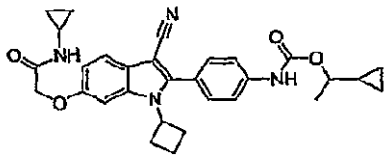
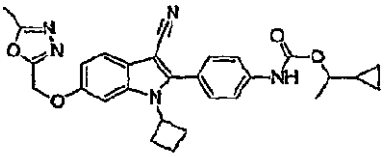
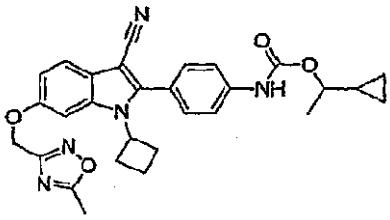
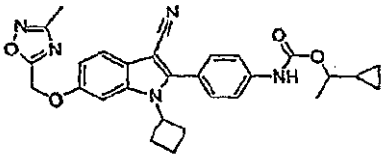
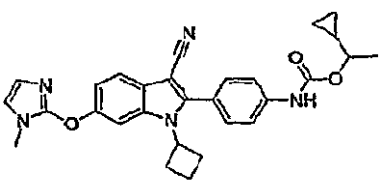
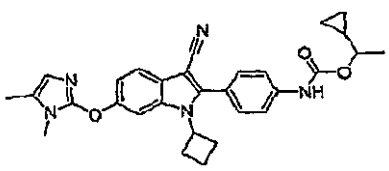
 1713	 1714	 1715
 1716	 1717	 1718
 1719		 1721
 1722	 1723	 1724

10

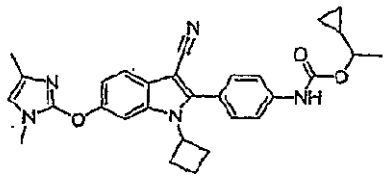
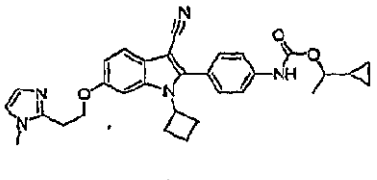
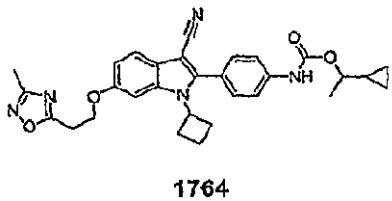
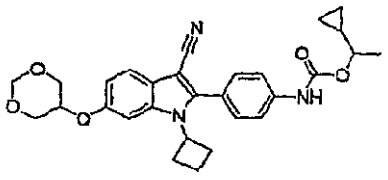
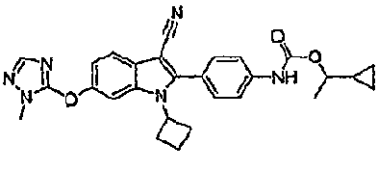
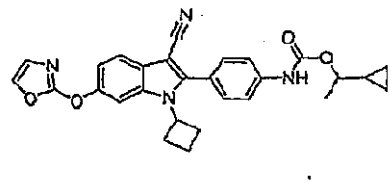
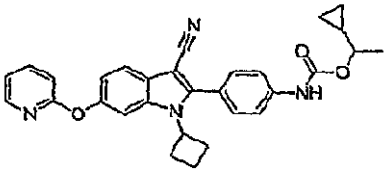
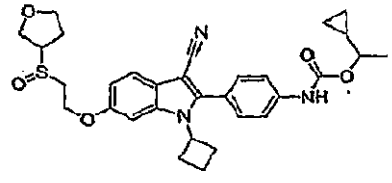
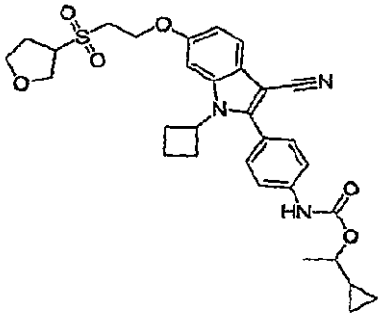
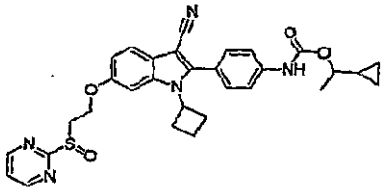
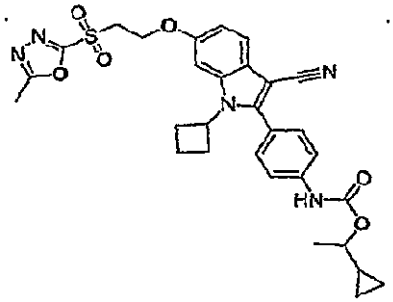
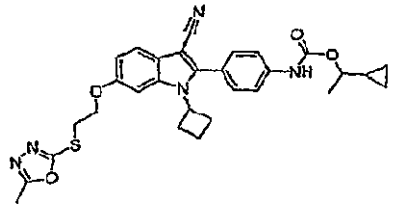
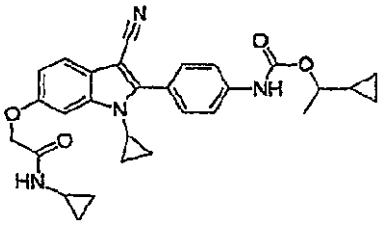
20

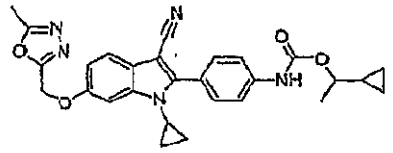
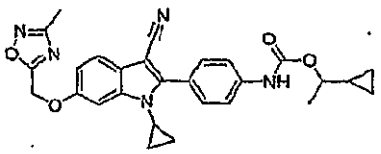
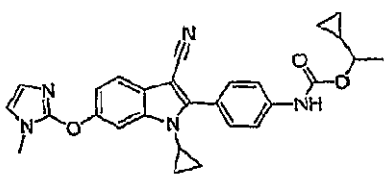
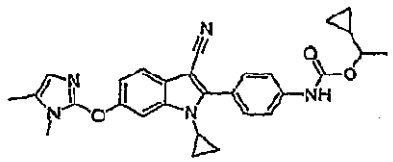
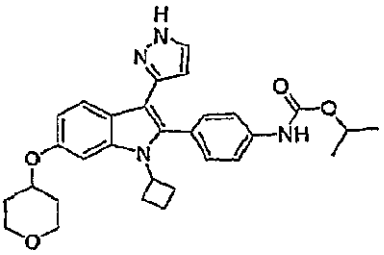
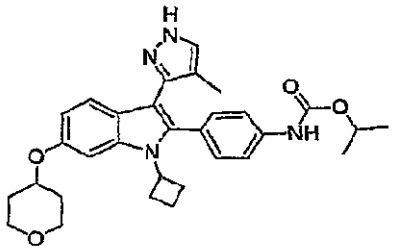
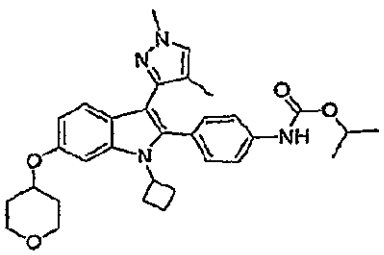
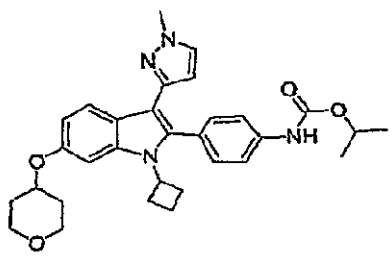
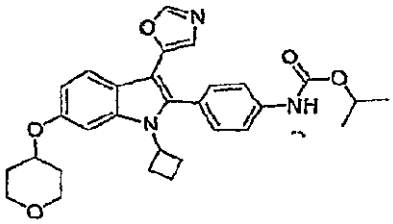
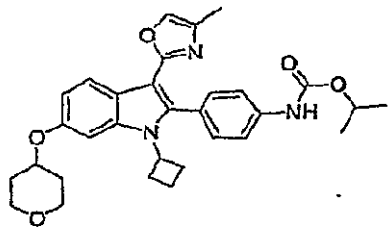
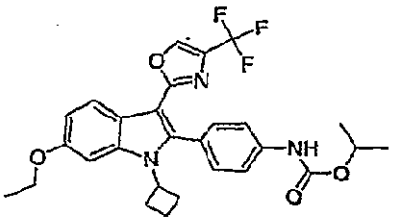
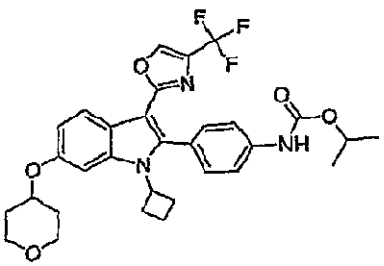
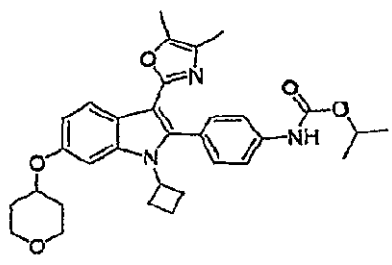
30

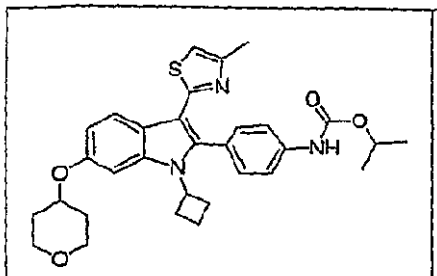
 1725	 1727	 1729
 1731	 1733	 1735
 1737		 1739
	 1741	 1742

 1743	 1744	 1745
 1746	 1747	 1748
	 1753	 1754
 1755	 1756	 1757

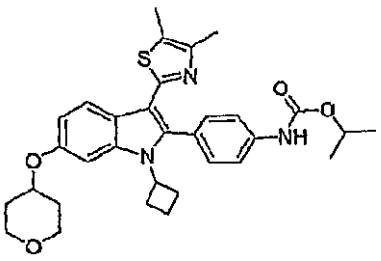
【０２９４】

 1758	 1760	 1764
 1767	 1768	 1769
 1770		 1772
 1773	 1774	 1775
 1776	 1777	

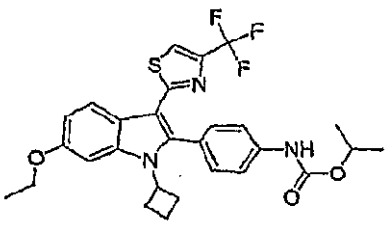
 1779	 1780	 1781
 1782	 1786	
 1788	 1790	 1792
 1794		 1796
 1797	 1798	 1800



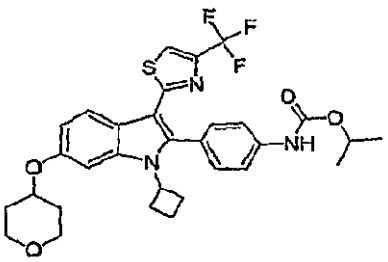
1802



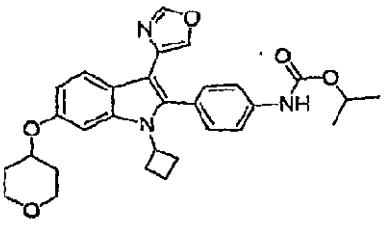
1804



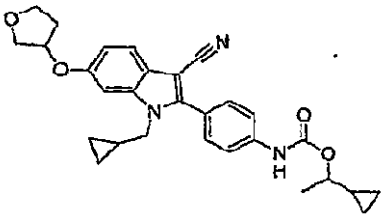
1805



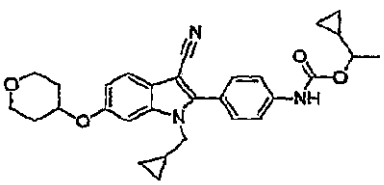
1806



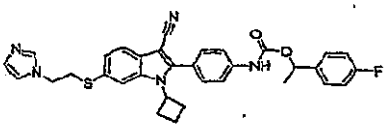
1808



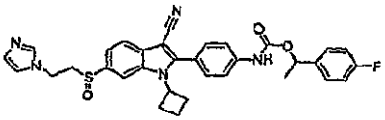
1810



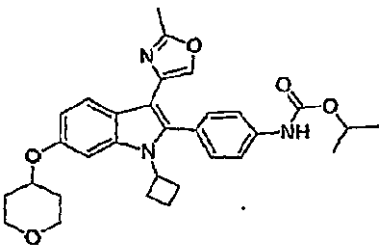
1811



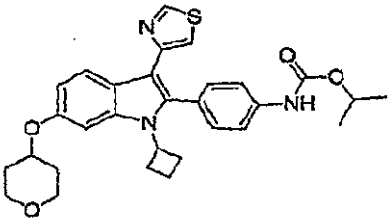
1814



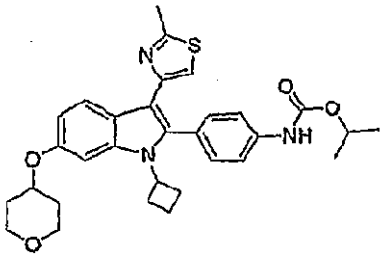
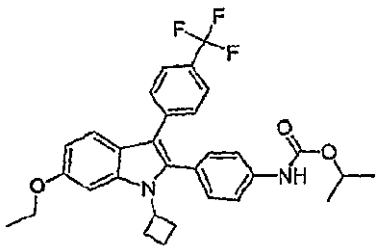
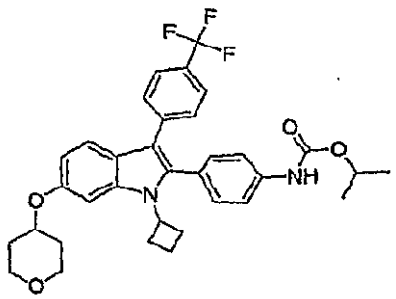
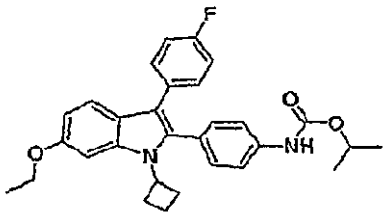
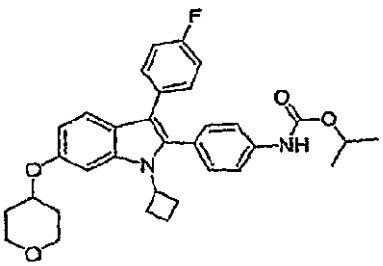
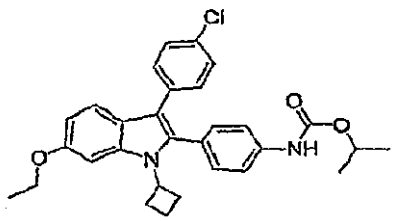
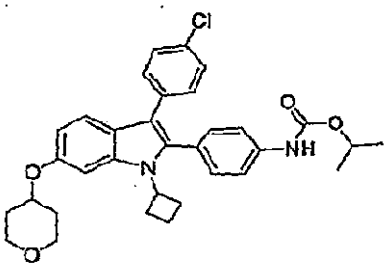
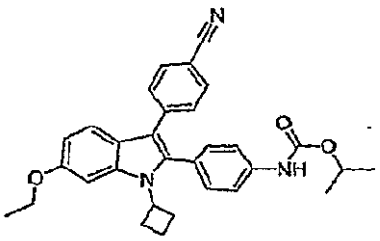
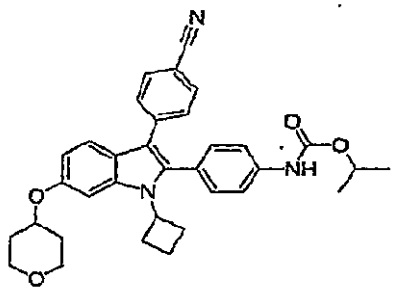
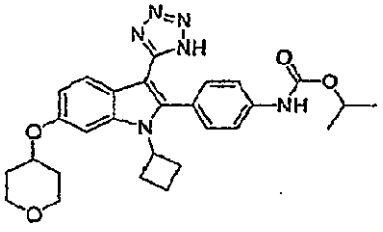
1815

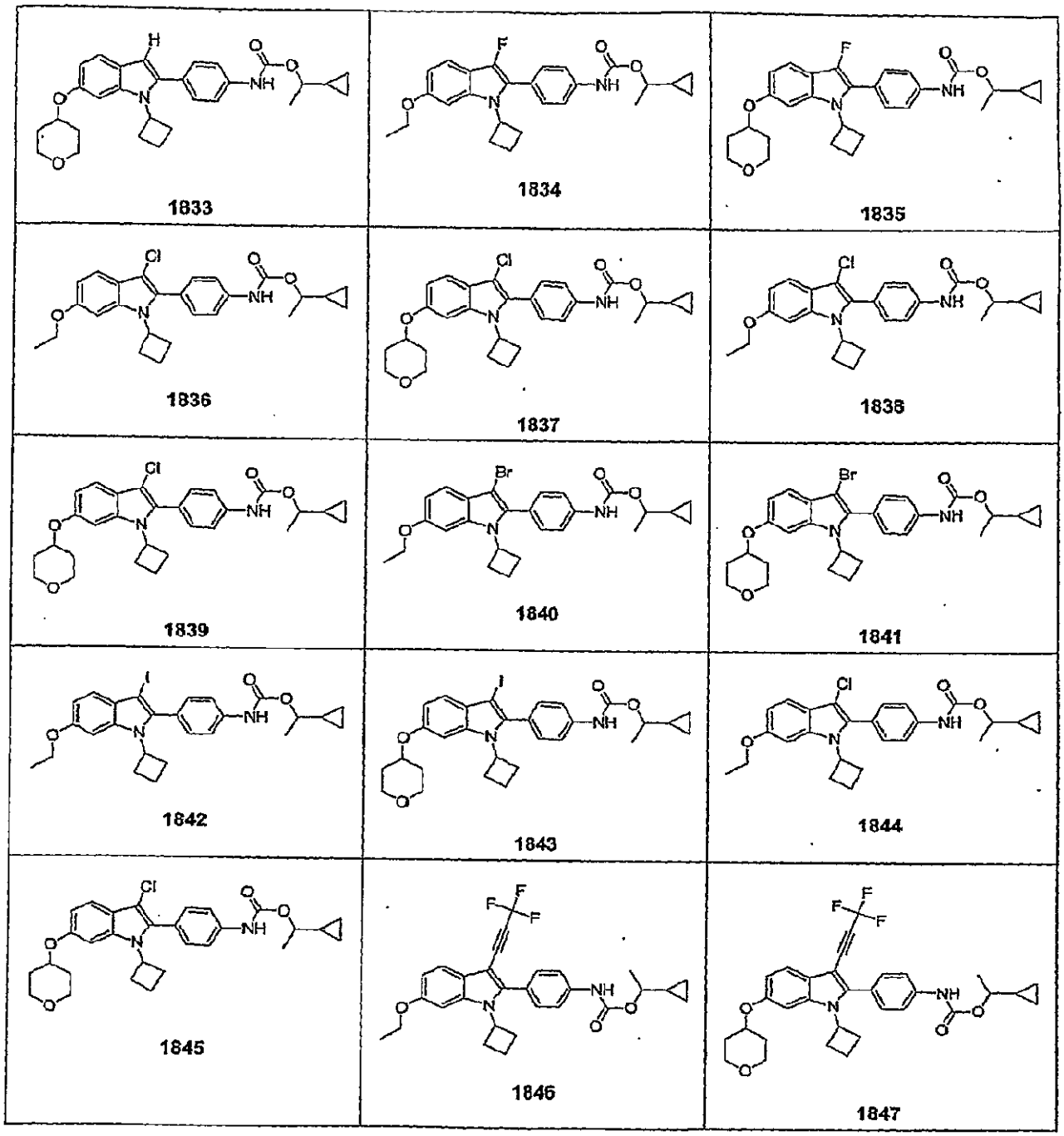


1817

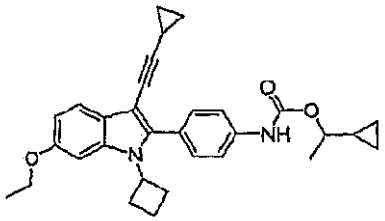
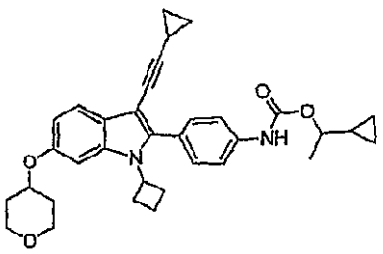
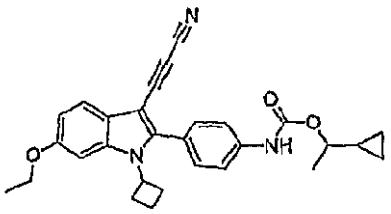
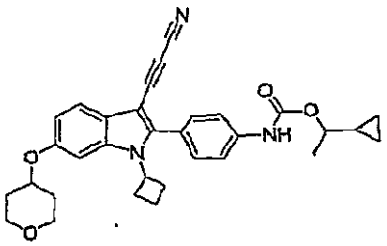
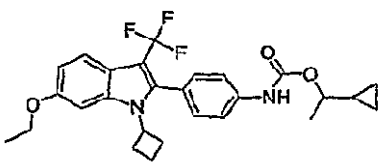
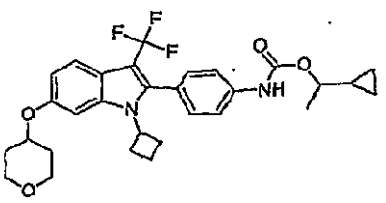
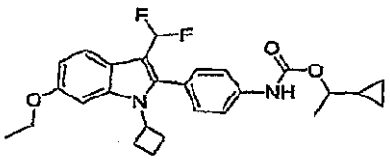
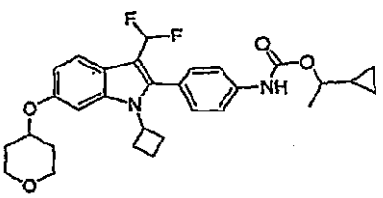
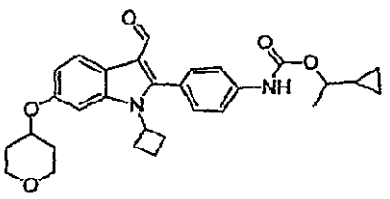
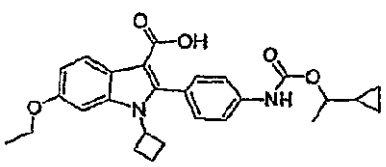
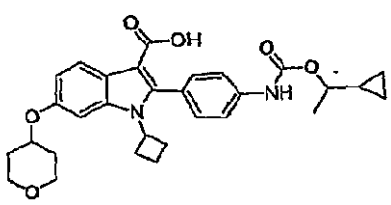
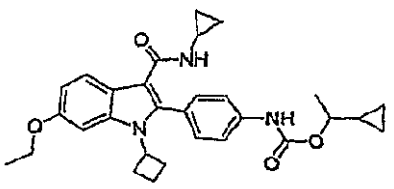
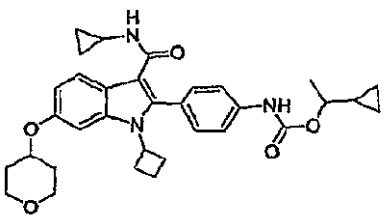


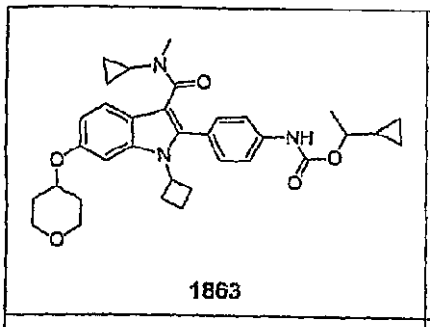
1819

 1821	 1822	 1823
 1824	 1825	 1826
 1827	 1828	 1829
	 1831	

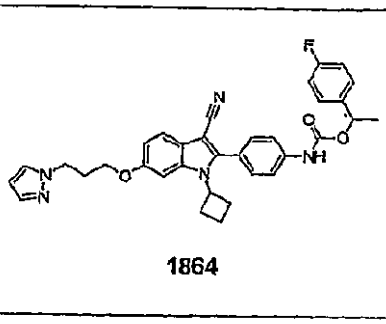

1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847

【０２９５】

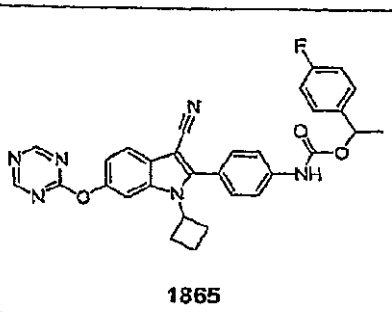
 1848	 1849	 1850
 1851	 1852	 1853
 1854	 1855	
 1857	 1858	 1859
 1860	 1861	



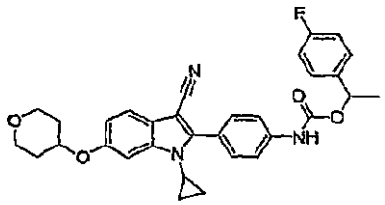
1863



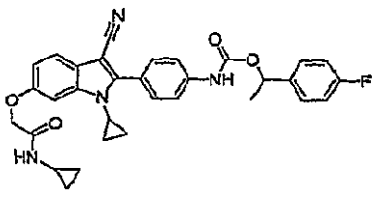
1864



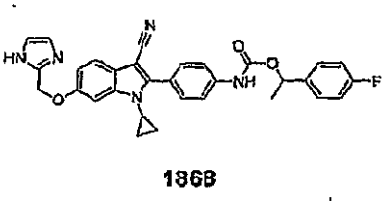
1865



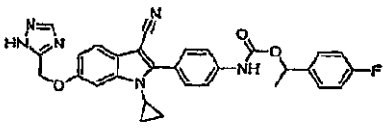
1866



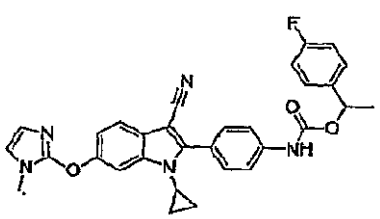
1867



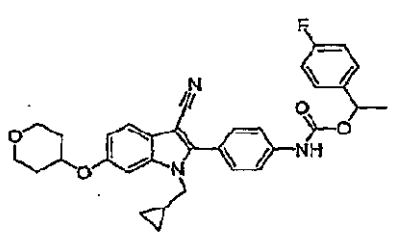
1868



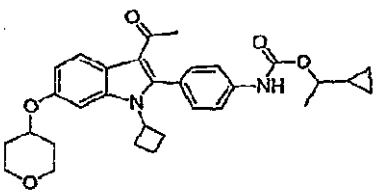
1869



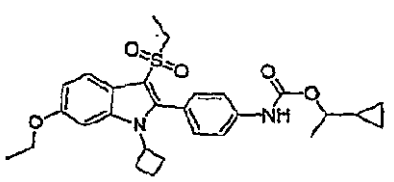
1870



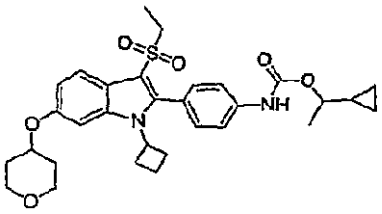
1871



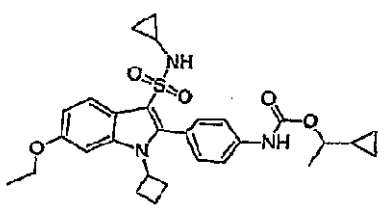
1873



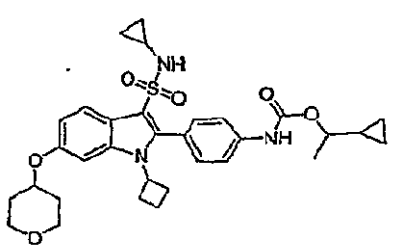
1874



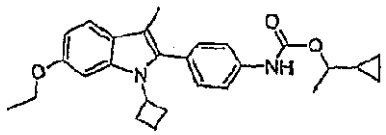
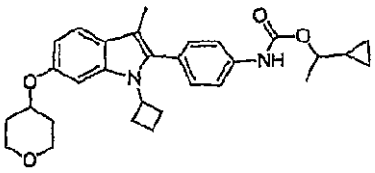
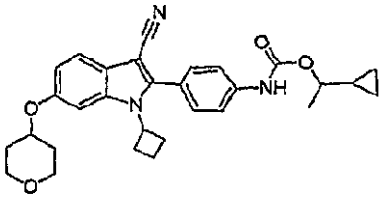
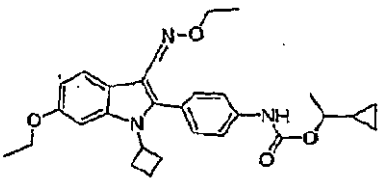
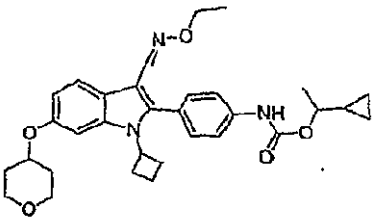
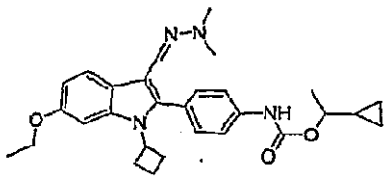
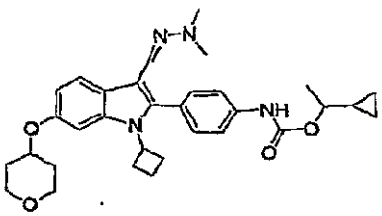
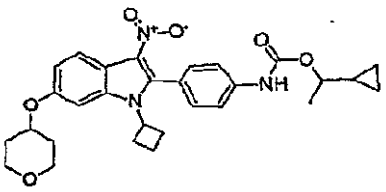
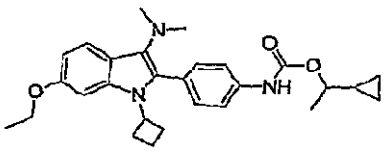
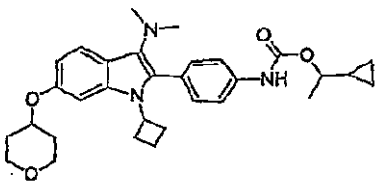
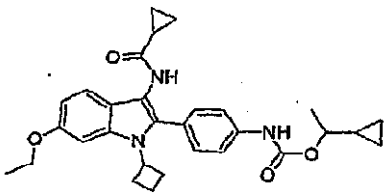
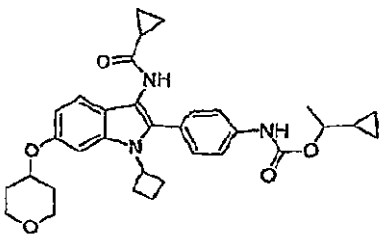
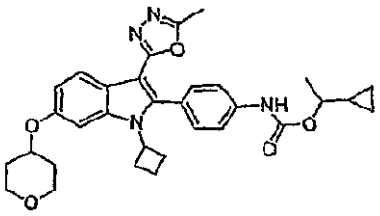
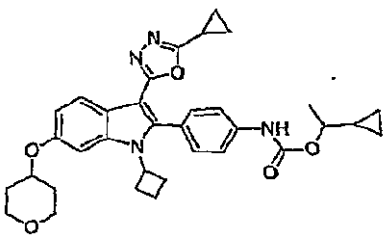
1875

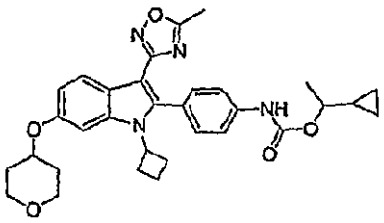
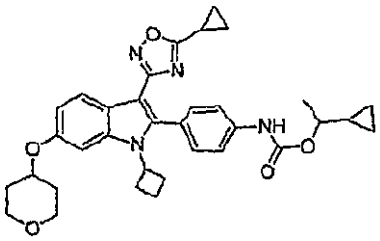
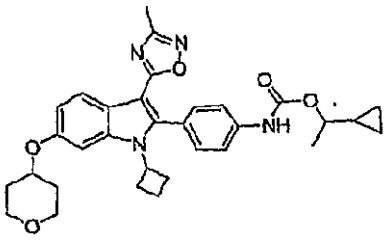
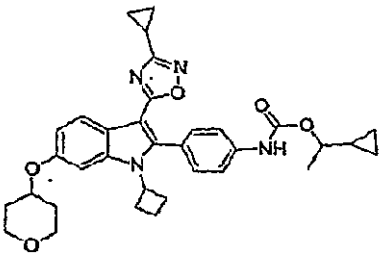
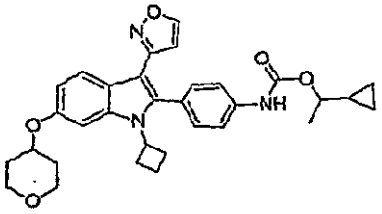
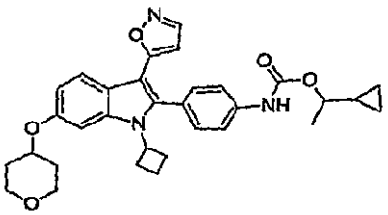
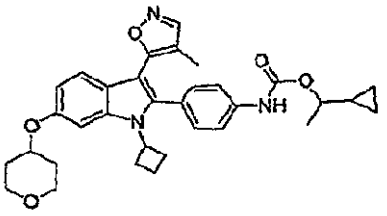
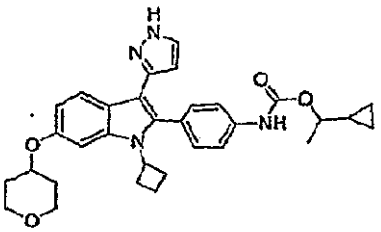
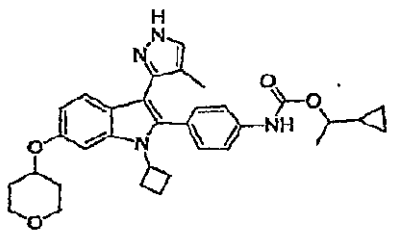
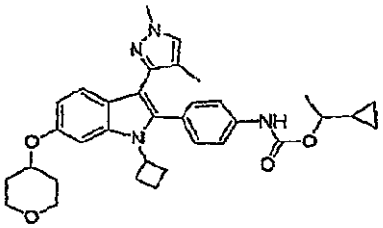
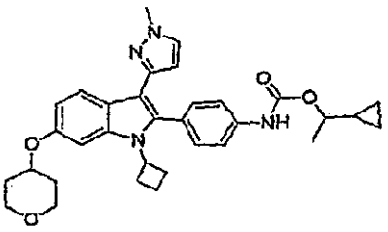
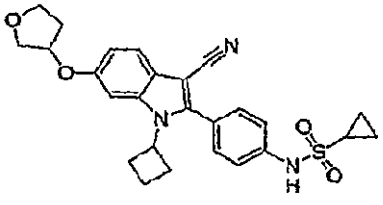
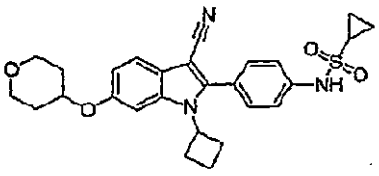
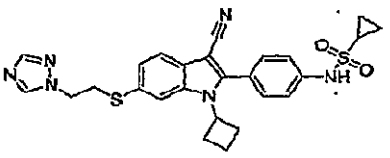


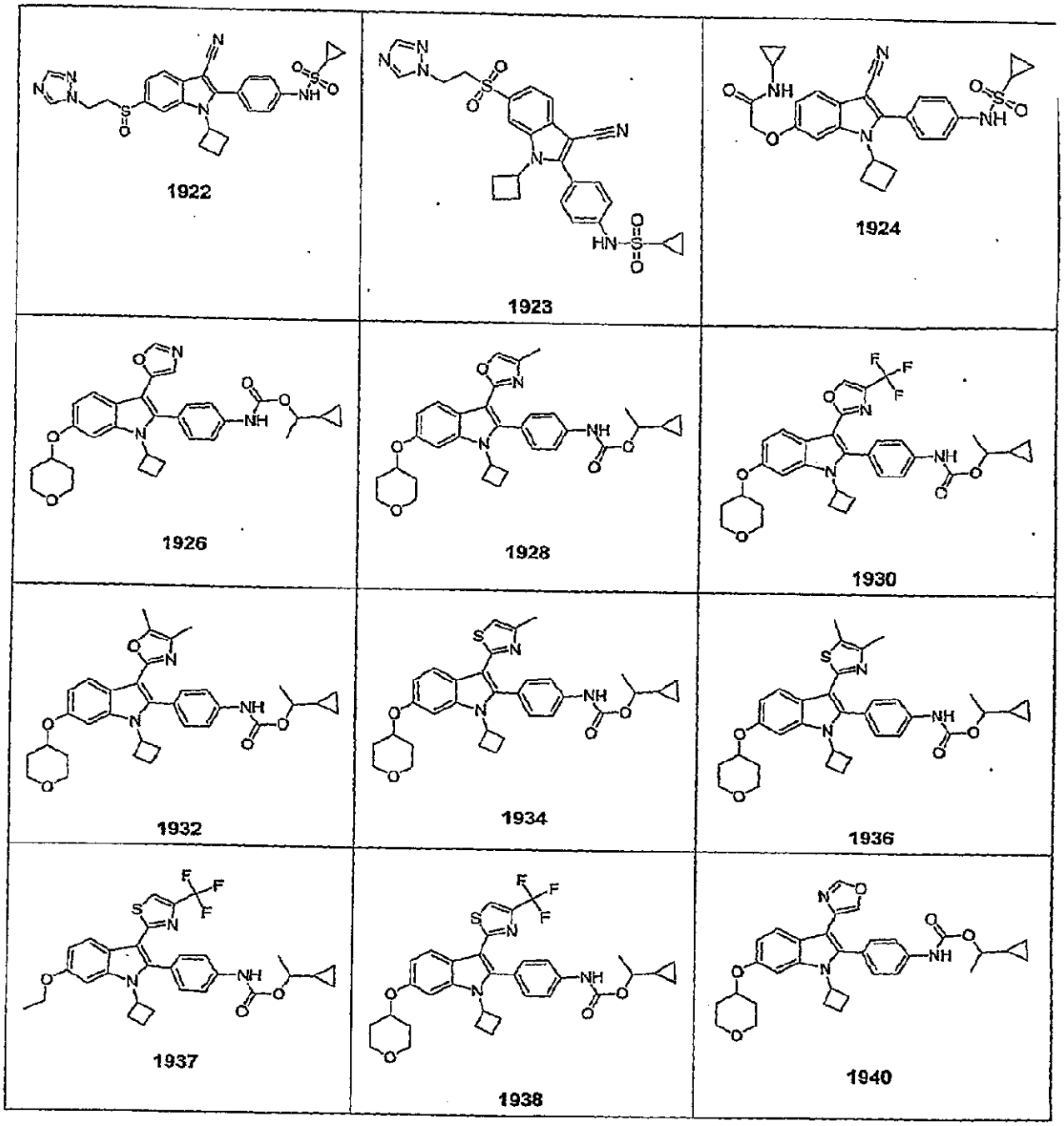
1876



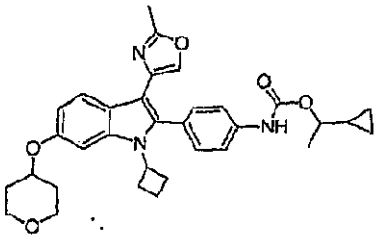
1877

 1878	 1879	 1880
 1881	 1882	 1883
 1884		 1886
 1887	 1888	 1889
 1890	 1892	 1894

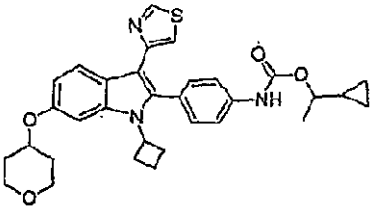
 1896	 1898	 1900
 1902	 1904	 1906
 1908	 1910	 1912
 1914		 1916
 1917	 1918	 1920



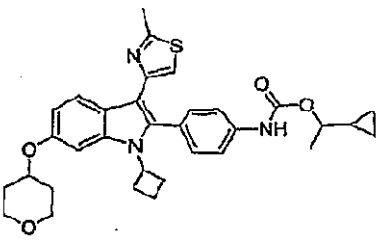
【０２９６】



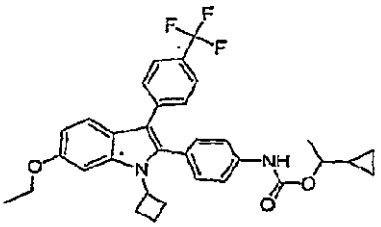
1942



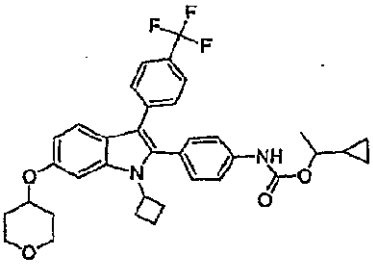
1944



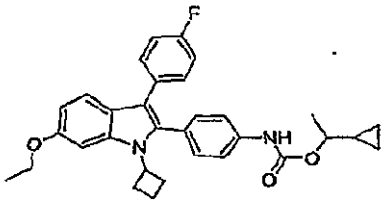
1946



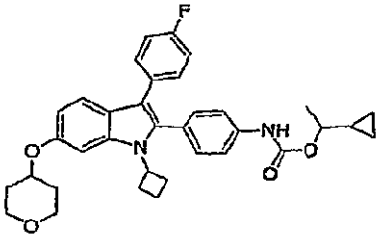
1947



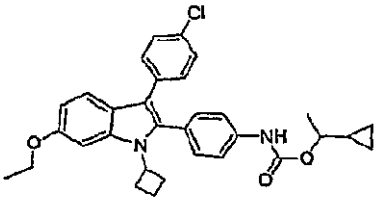
1948



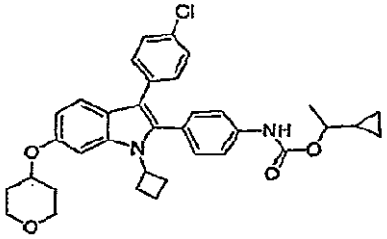
1949



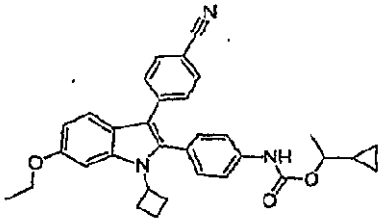
1950



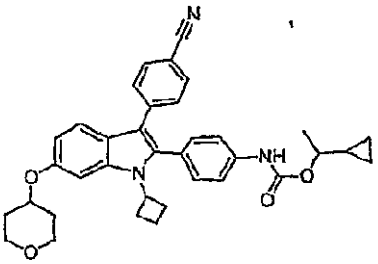
1951



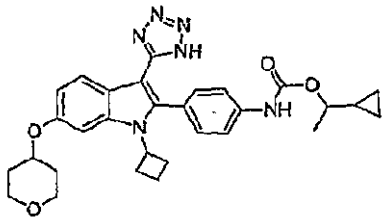
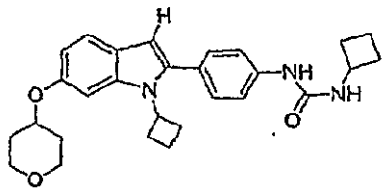
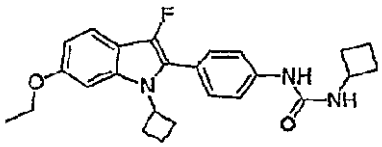
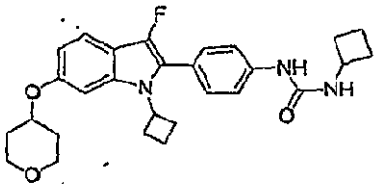
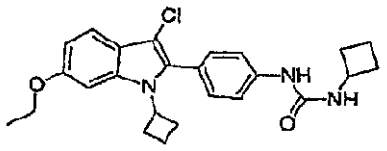
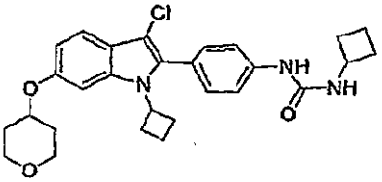
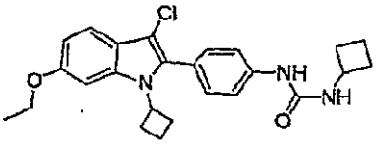
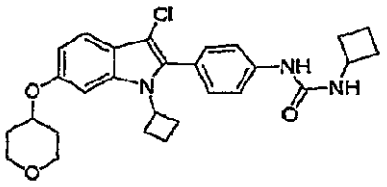
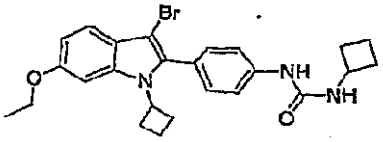
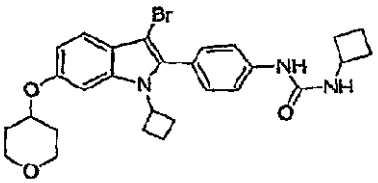
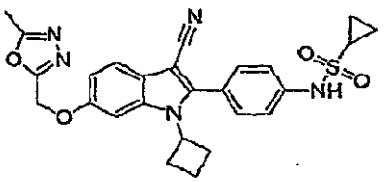
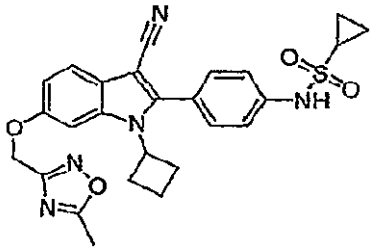
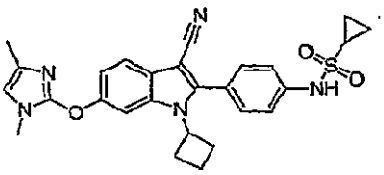
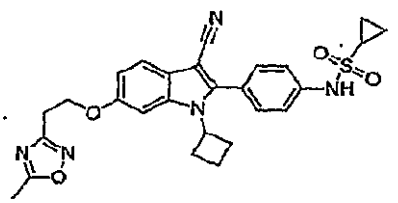
1952

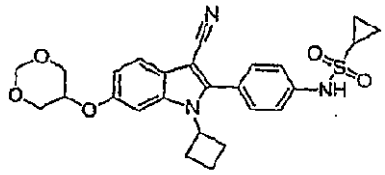


1953

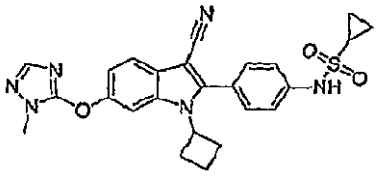


1954

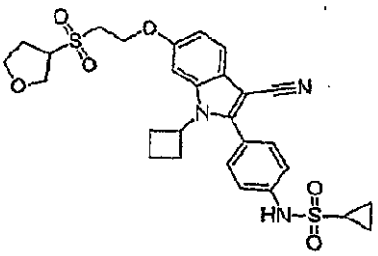
 1956		 1958
 1959	 1960	 1961
 1962	 1963	 1964
 1965	 1966	 1970
 1971	 1972	 1973



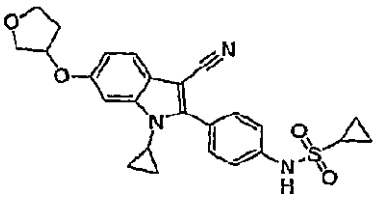
1974



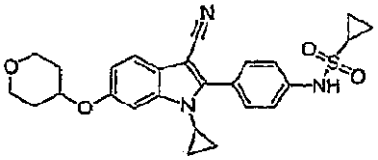
1975



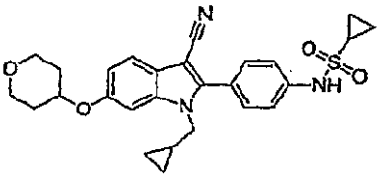
1976



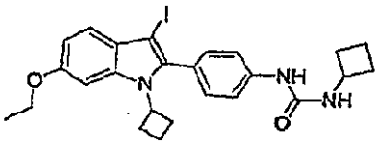
1977



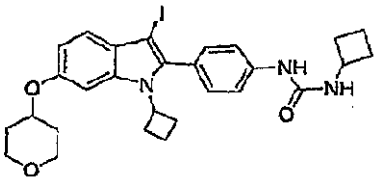
1978



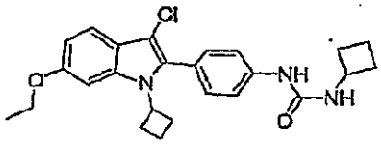
1979



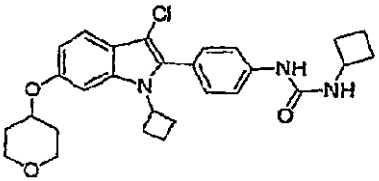
1980



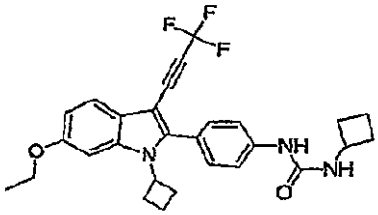
1981



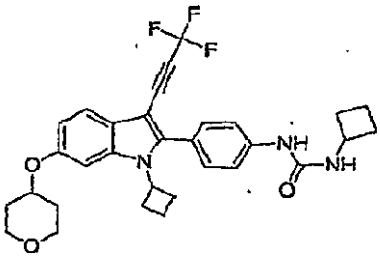
1982



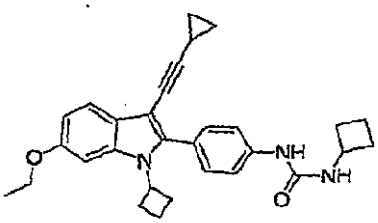
1983



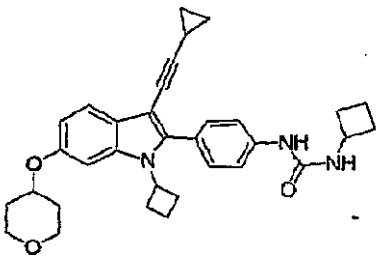
1984



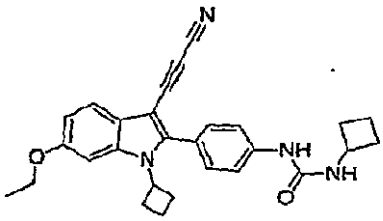
1985



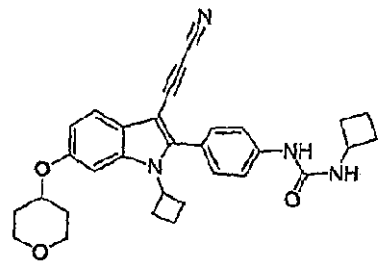
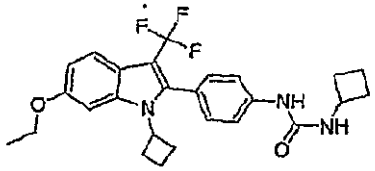
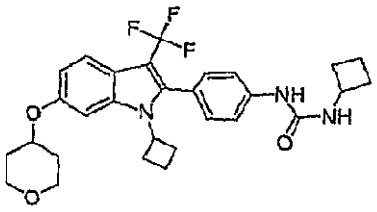
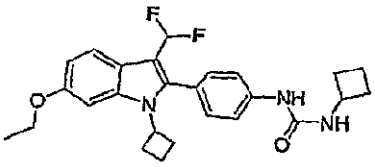
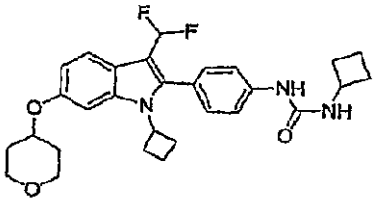
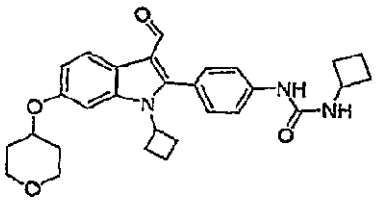
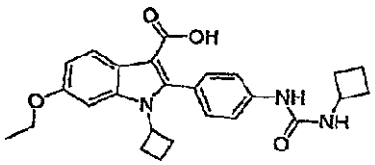
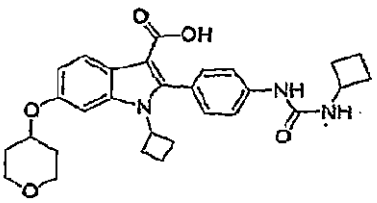
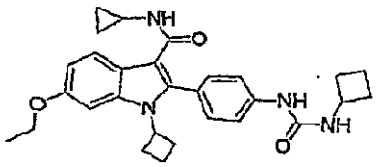
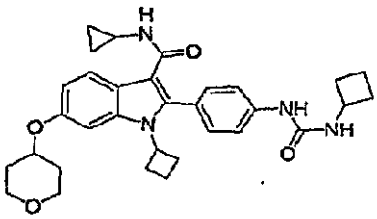
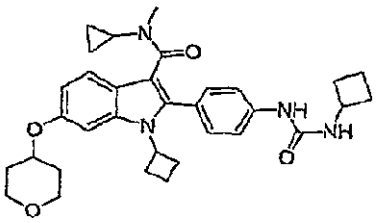
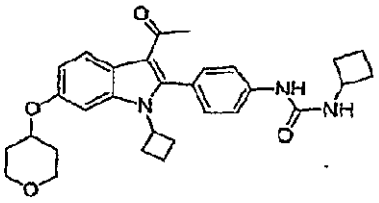
1986

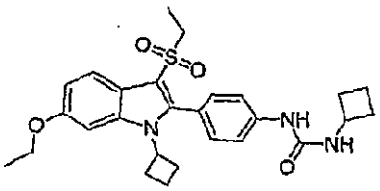
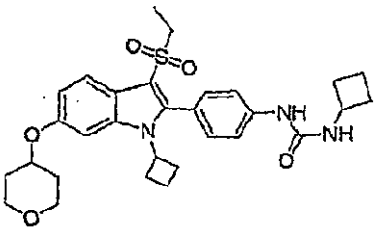
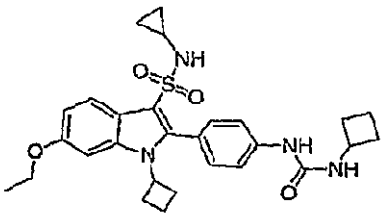
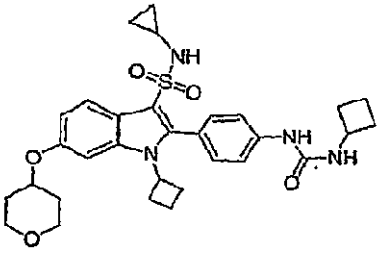
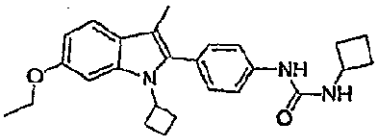
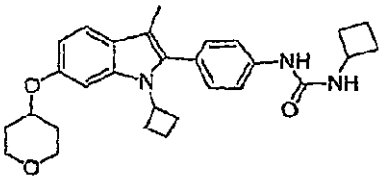
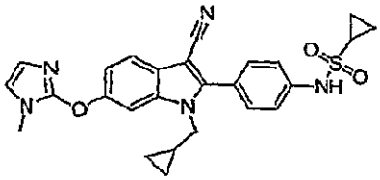
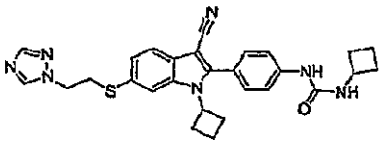
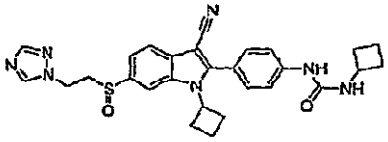
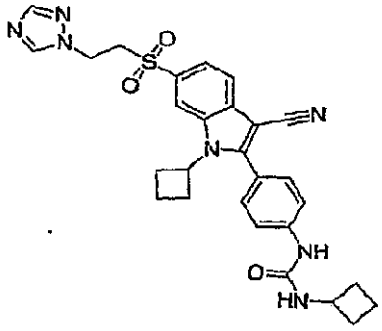
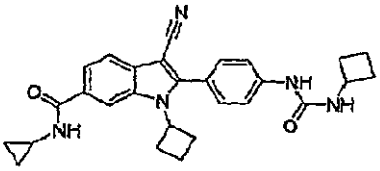
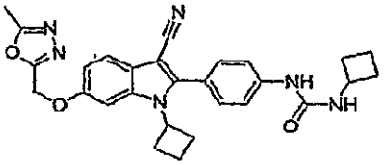


1987

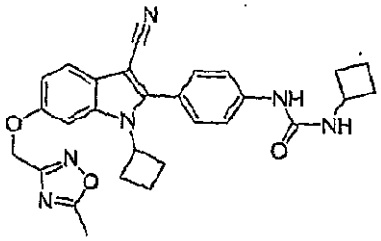
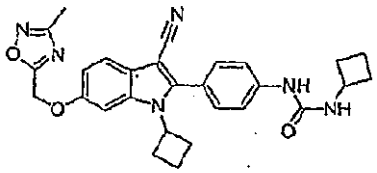
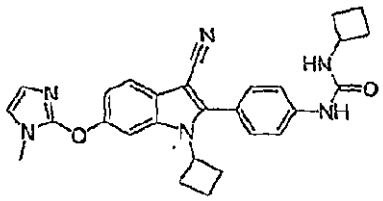
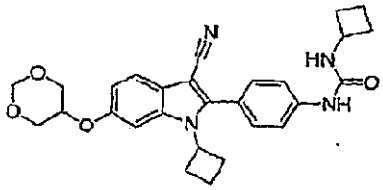
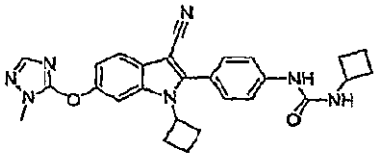
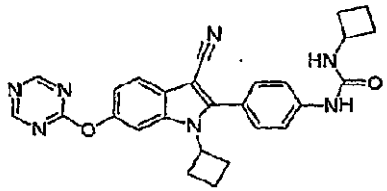
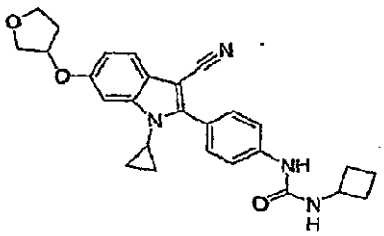
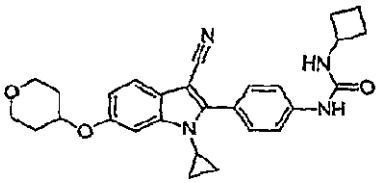
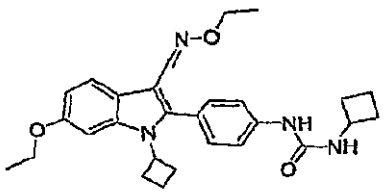
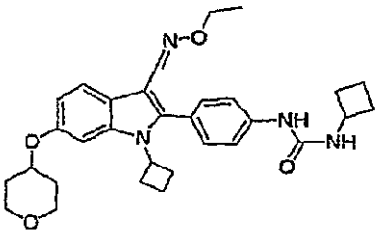
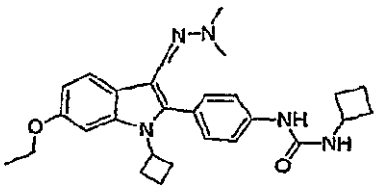
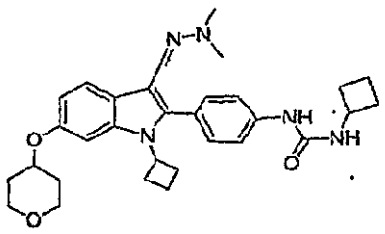
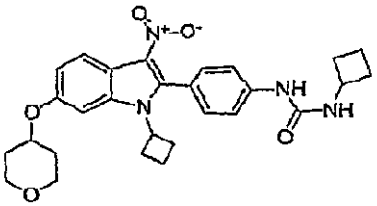
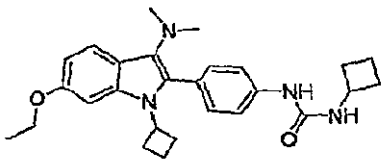


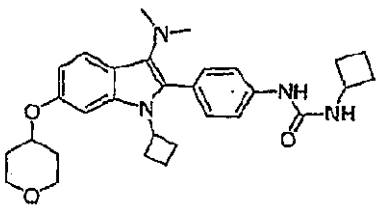
1988

 1989	 1990	 1991
 1992	 1993	
 1995	 1996	 1997
 1998	 1999	
 2001		 2003

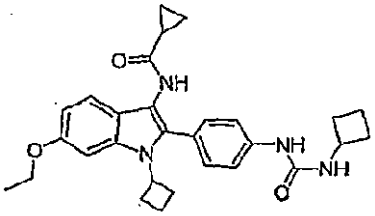
 2004	 2005	 2006
 2007	 2008	 2009
 2010	 2011	 2012
 2013	 2014	 2018

【０２９７】

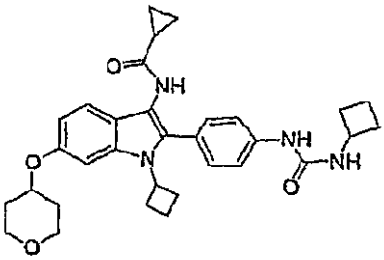
 2019	 2020	 2021
 2025	 2026	 2027
 2028	 2029	 2030
 2031	 2032	 2033
	 2035	 2036



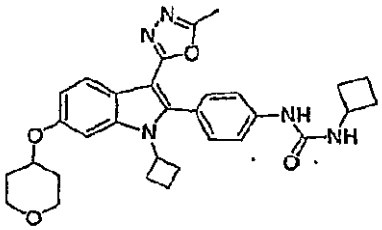
2037



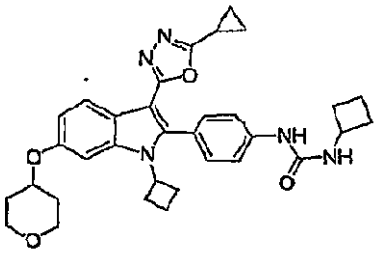
2038



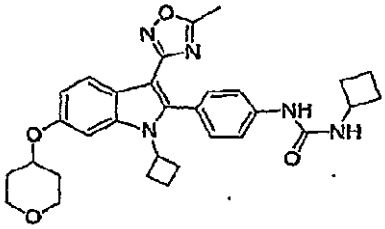
2039



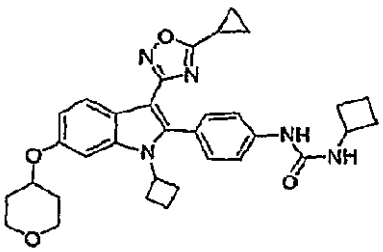
2041



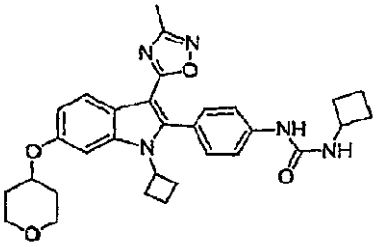
2043



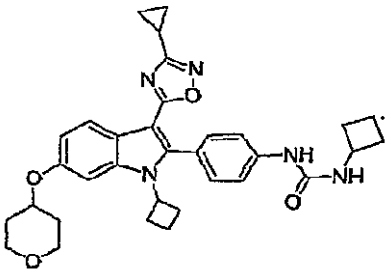
2045



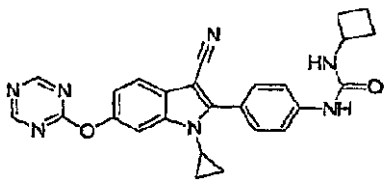
2047



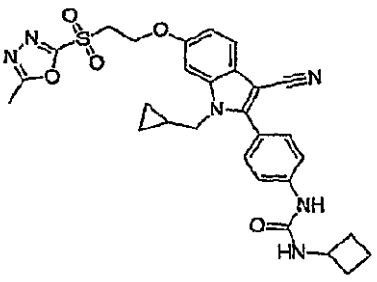
2049



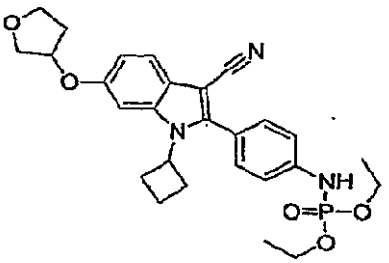
2051



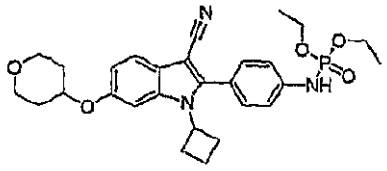
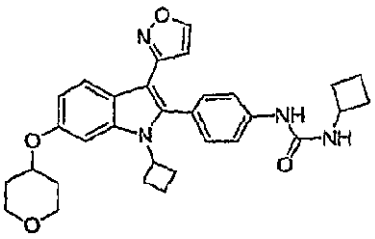
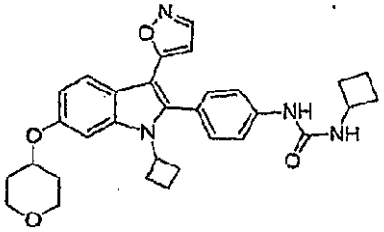
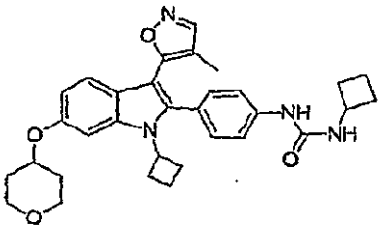
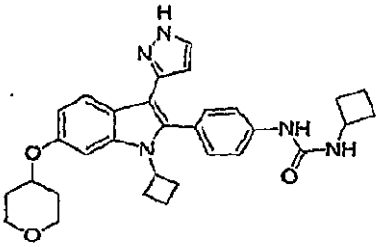
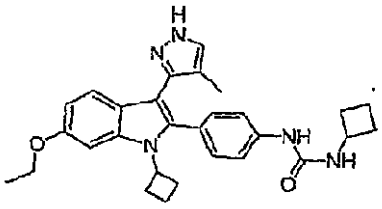
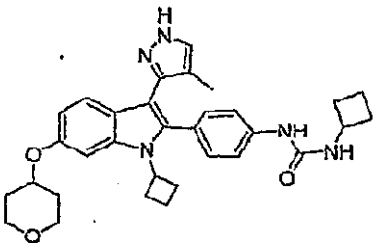
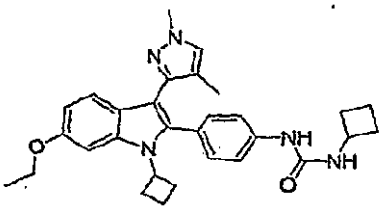
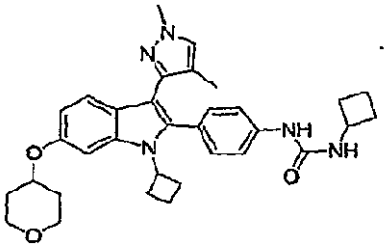
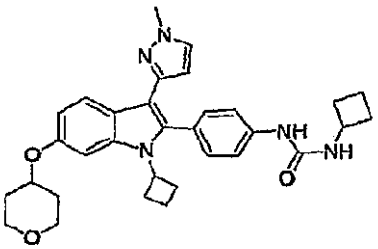
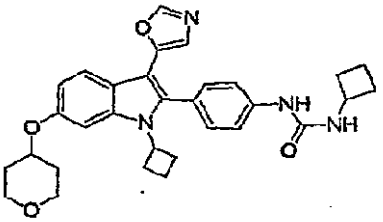
2052

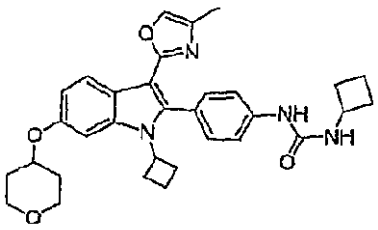
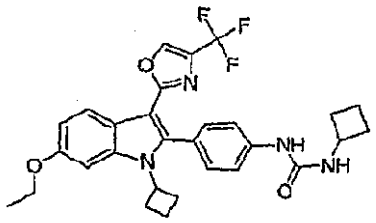
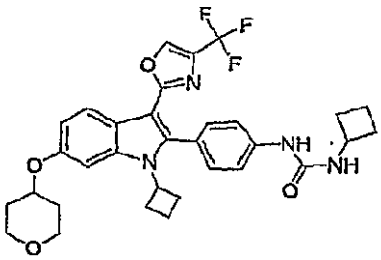
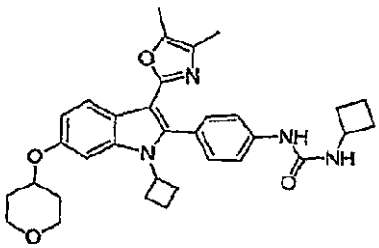
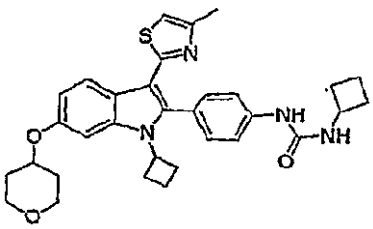
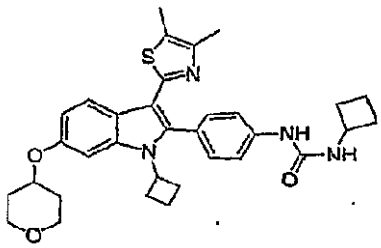
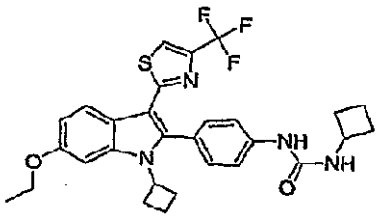
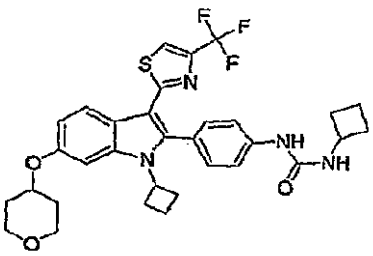
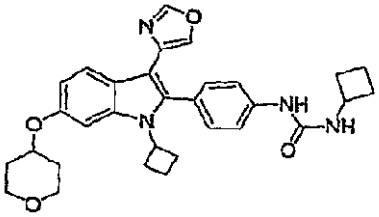
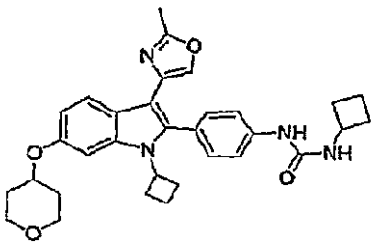
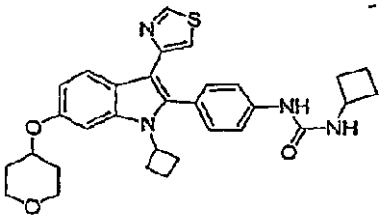


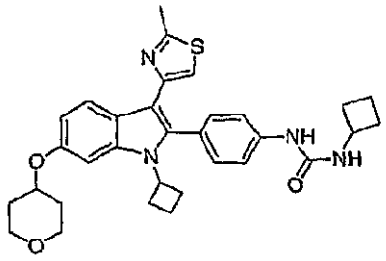
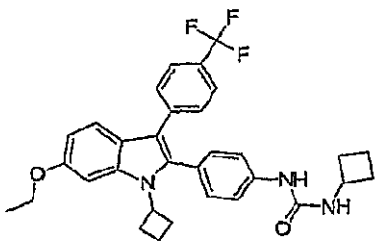
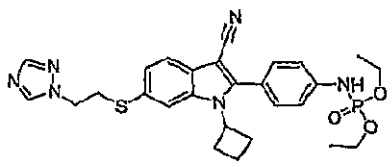
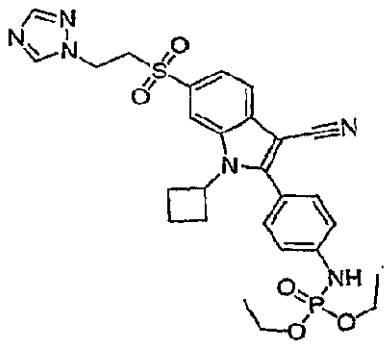
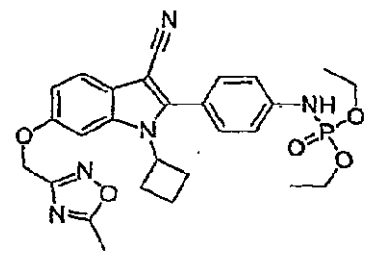
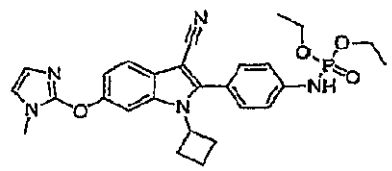
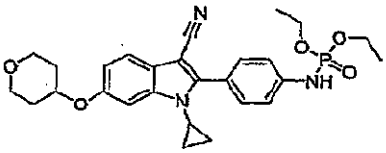
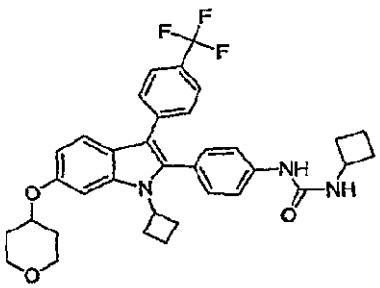
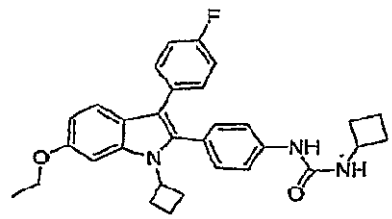
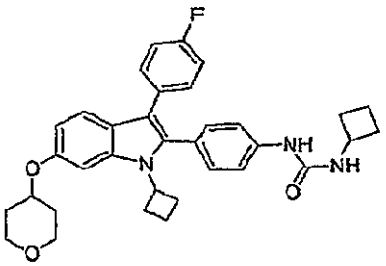
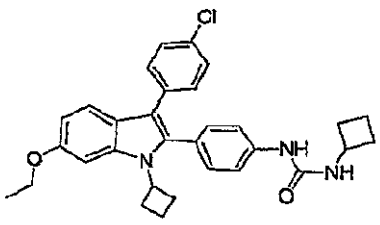
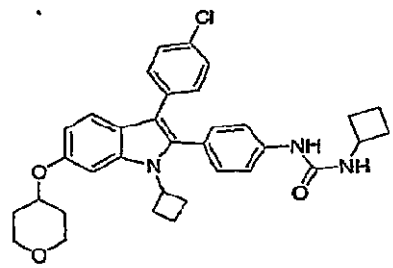
2053



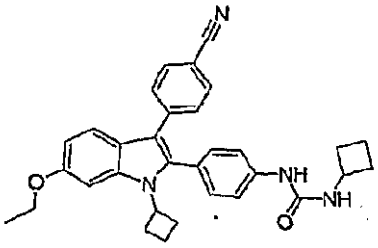
2054

 2055	 2057	 2059
 2061		 2063
 2064	 2065	 2066
 2067	 2069	 2071

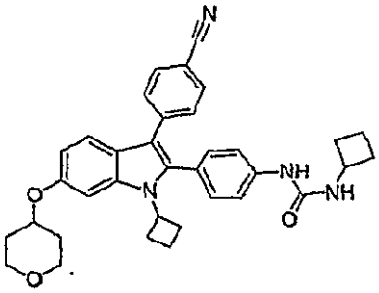
 2073	 2074	 2075
 2077	 2079	 2081
 2082	 2083	
 2085	 2087	 2089

 2091	 2092	 2093
 2094	 2095	 2096
 2097	 2098	 2099
 2100	 2101	 2102

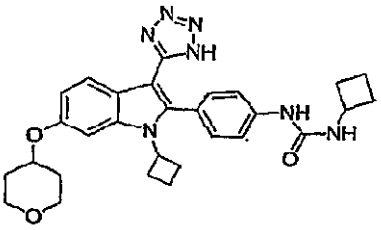
【０２９８】



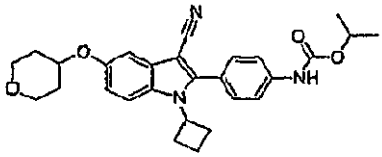
2103



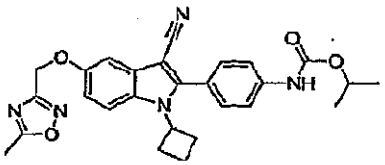
2104



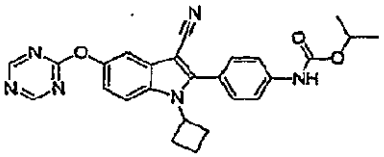
2106



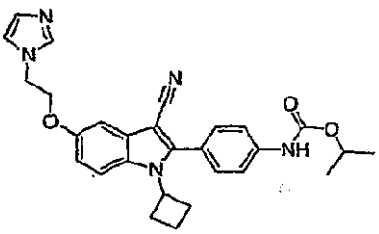
2107



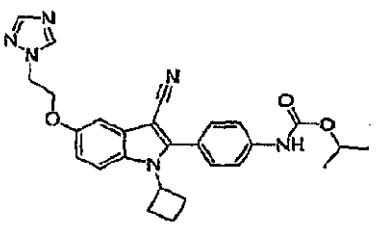
2108



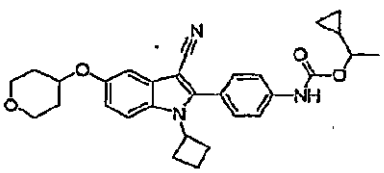
2109



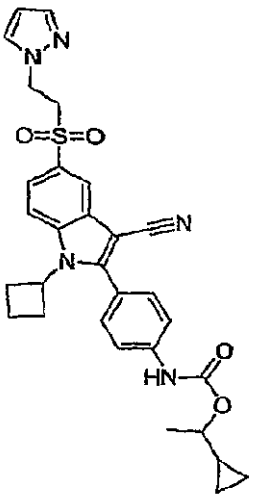
2110



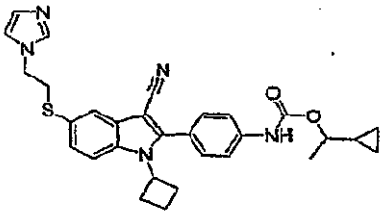
2111



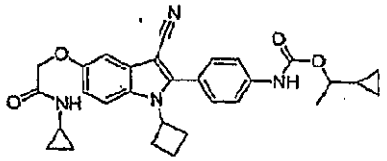
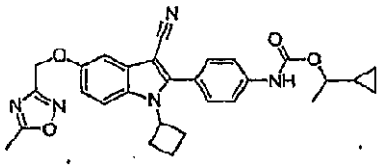
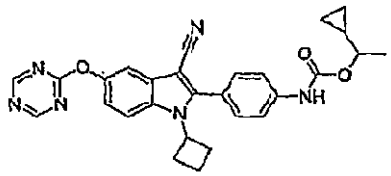
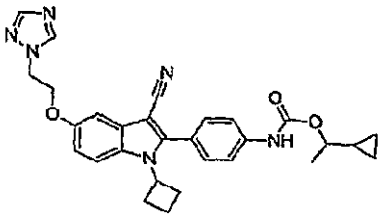
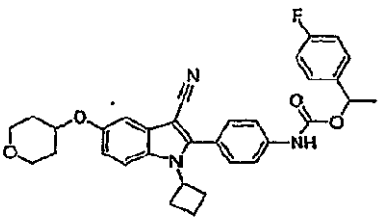
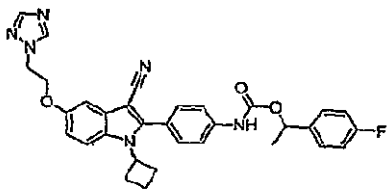
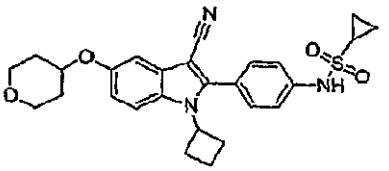
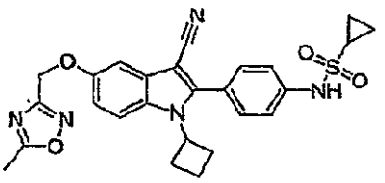
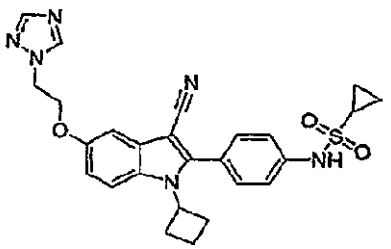
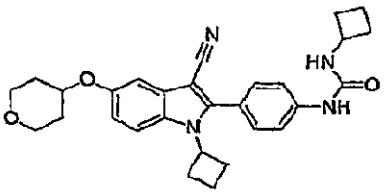
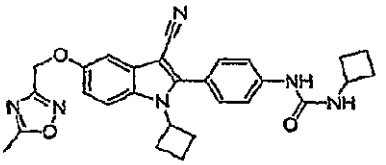
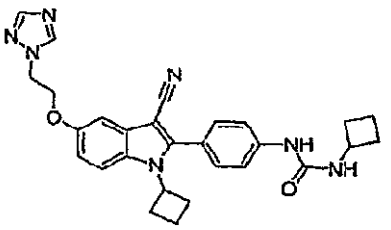
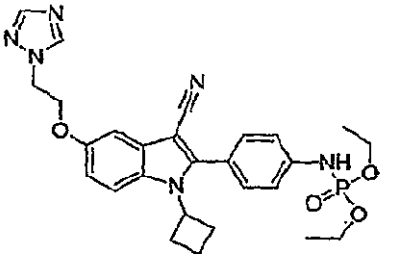
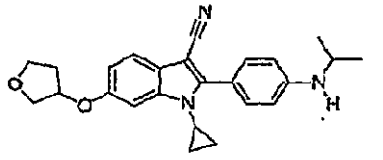
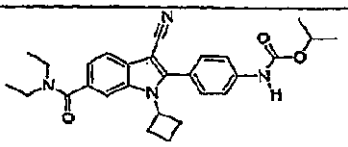
2112

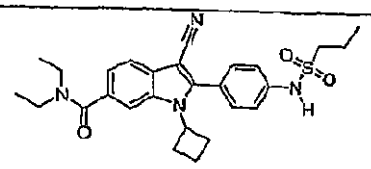
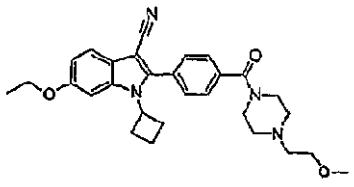
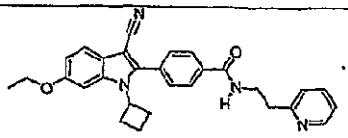
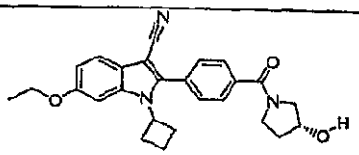
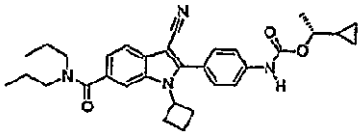
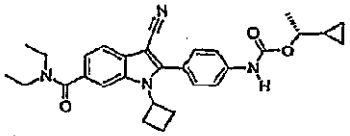
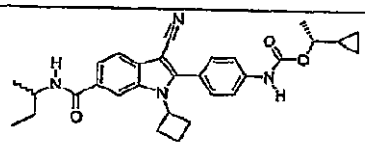
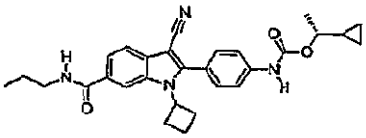
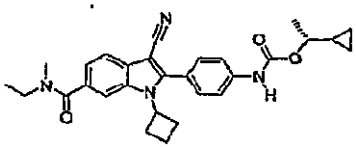
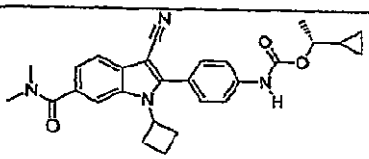
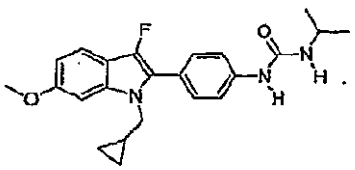
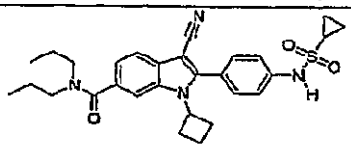
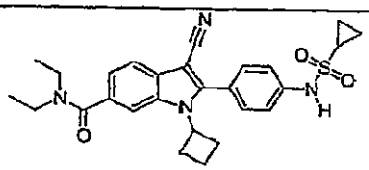
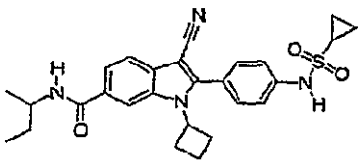
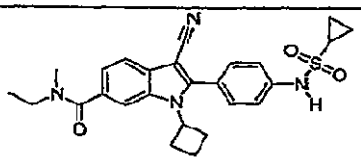
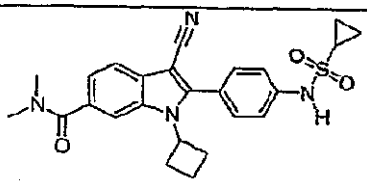
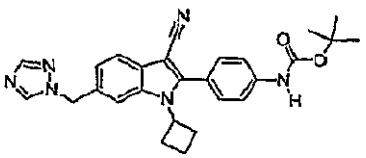


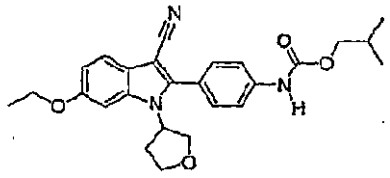
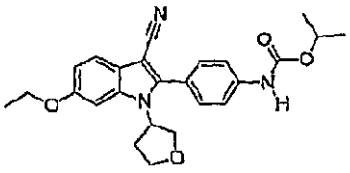
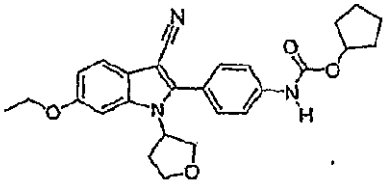
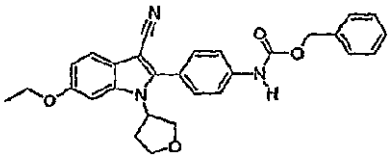
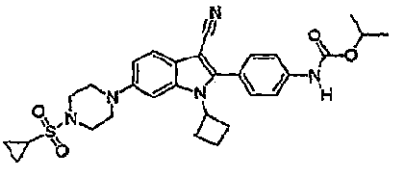
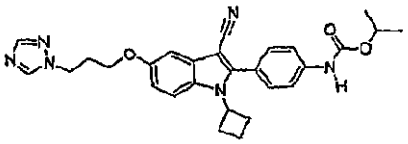
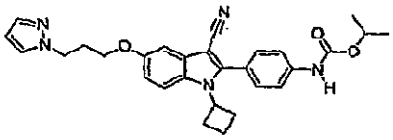
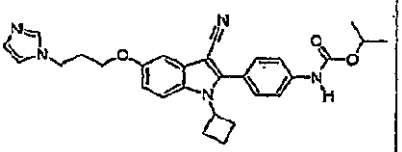
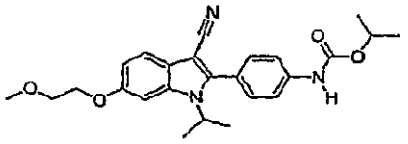
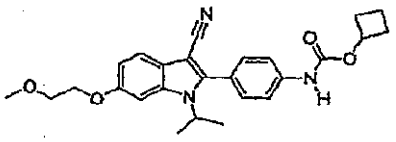
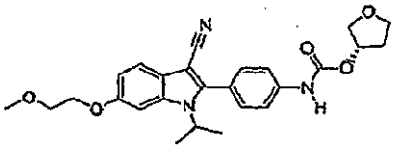
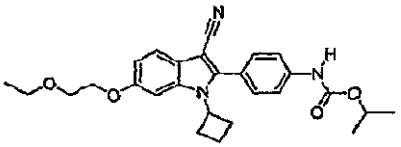
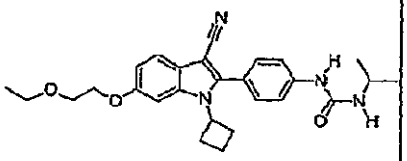
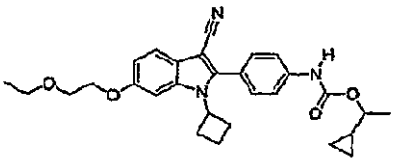
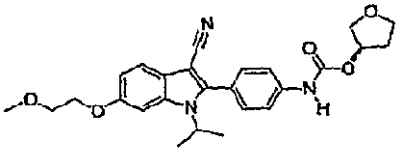
2113

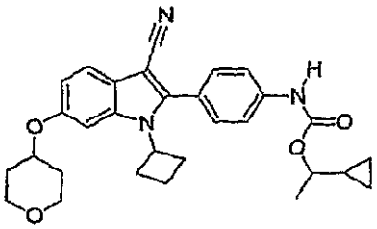
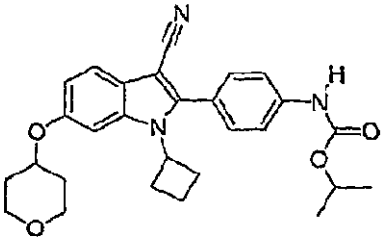
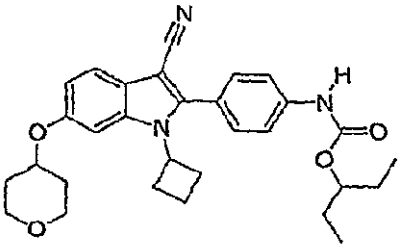
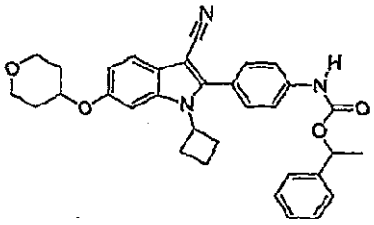
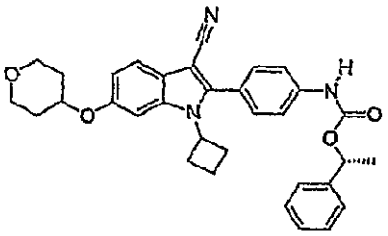
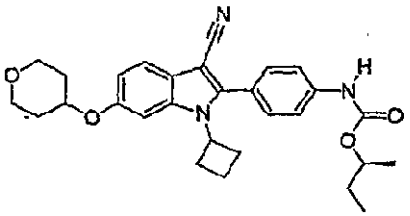
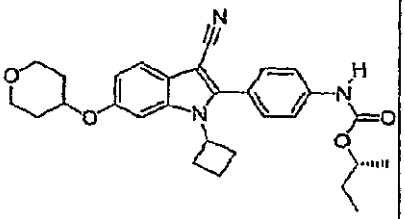
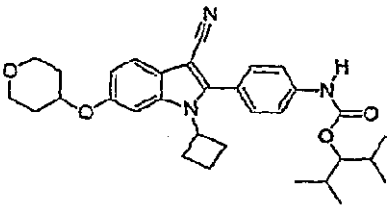
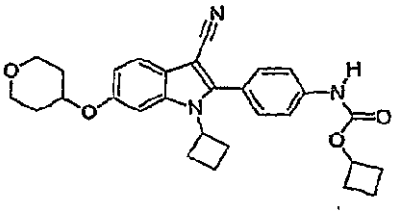
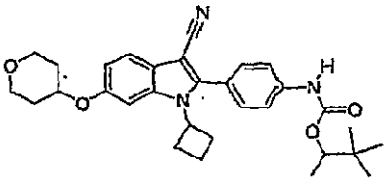
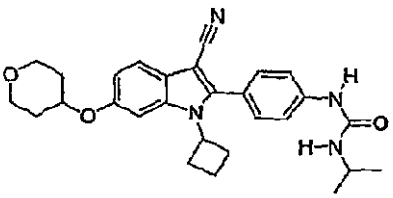
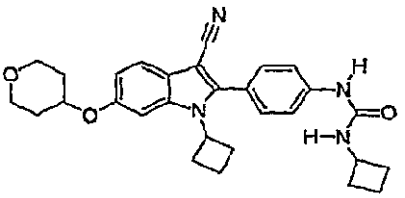


2114

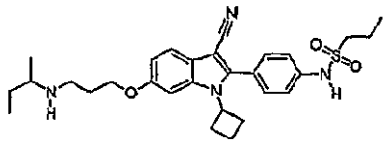
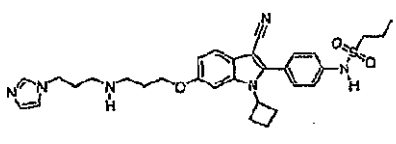
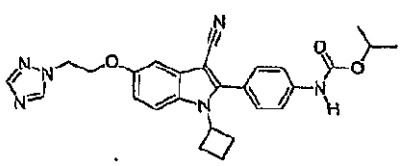
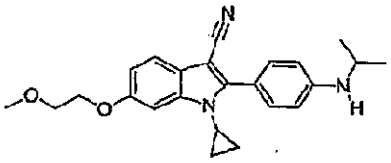
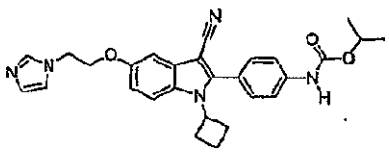
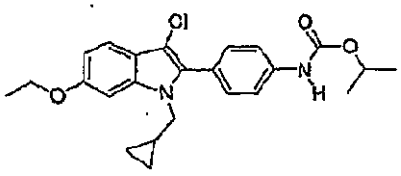
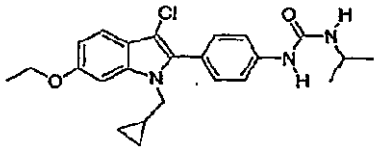
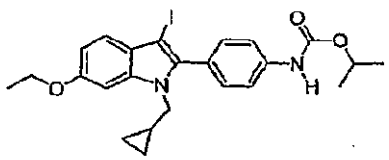
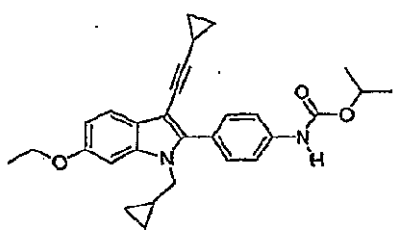
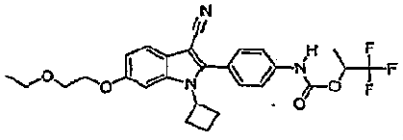
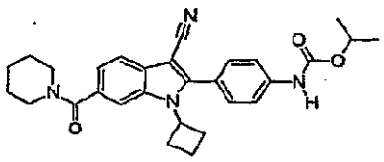
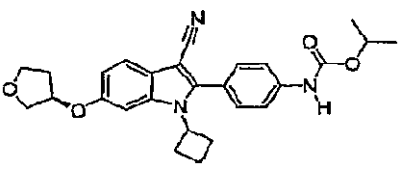
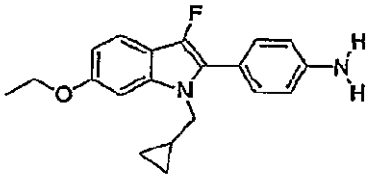
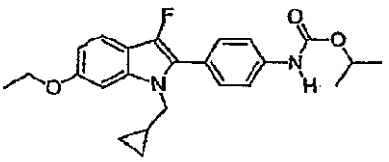
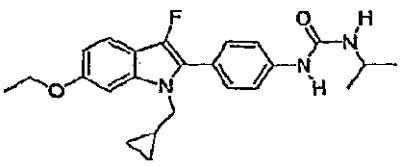
 2115	 2116	 2117
 2118	 2119	 2120
 2121	 2122	 2123
 2124	 2125	 2126
 2128	 2150	 2186

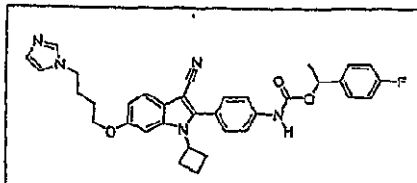
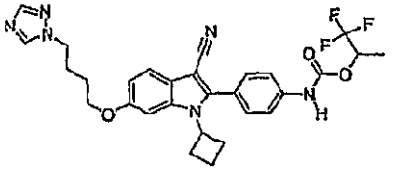
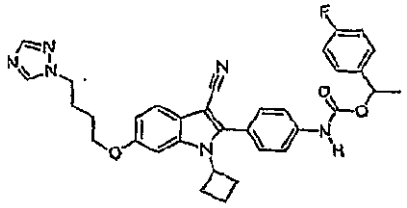
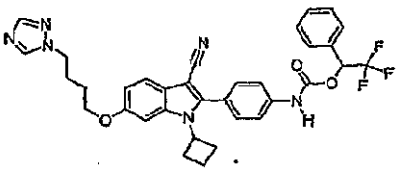
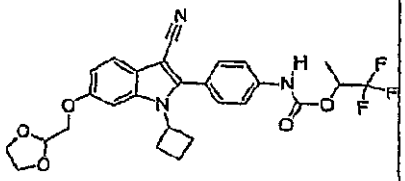
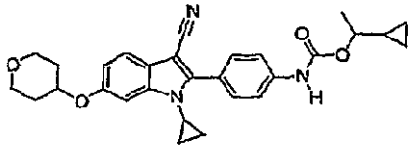
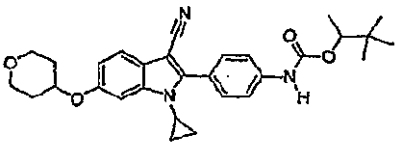
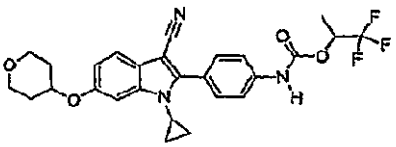
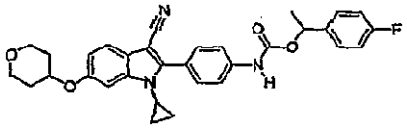
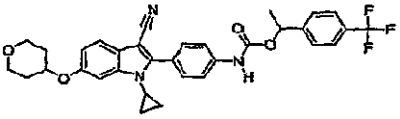
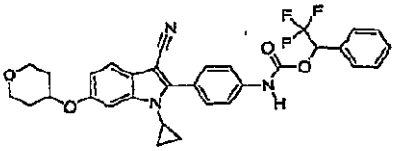
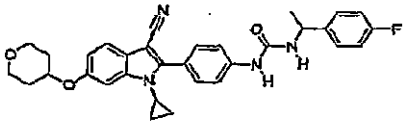
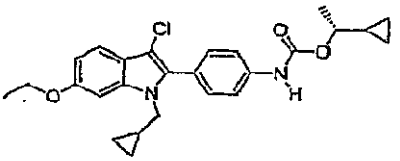
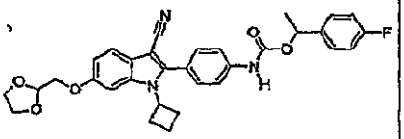
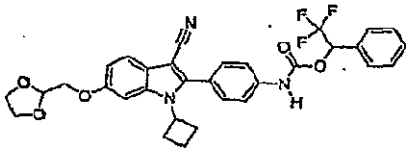
 2194	 2249	 2250
 2251	 2271	 2272
 2273	 2274	 2275
 2276	 2277	 2293
 2294	 2295	 2296
 2297	 2312	

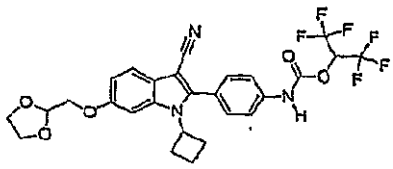
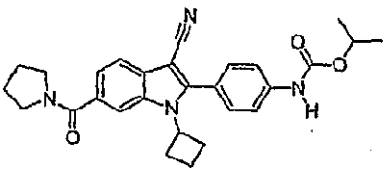
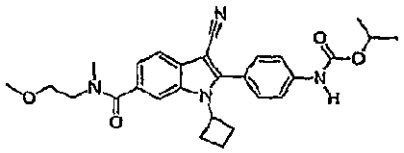
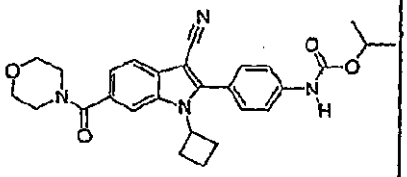
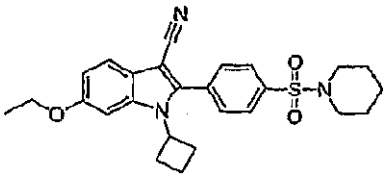
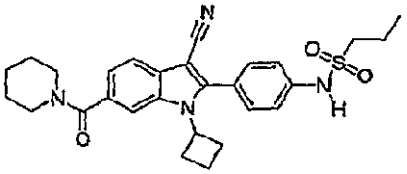
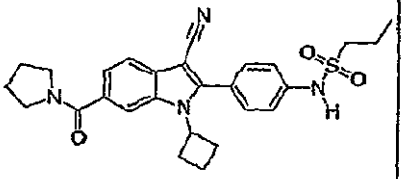
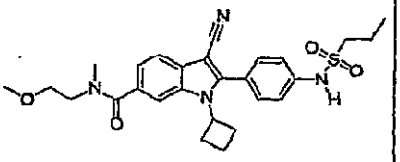
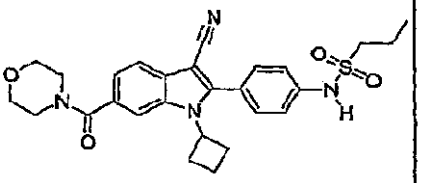
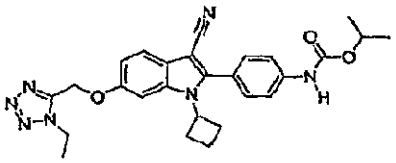
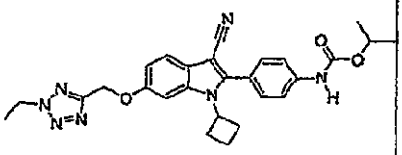
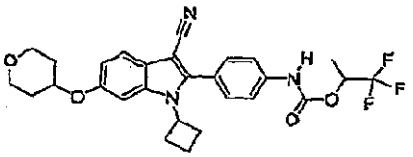
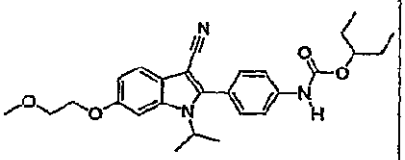
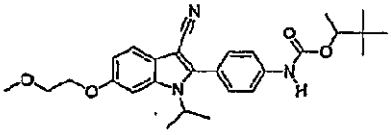
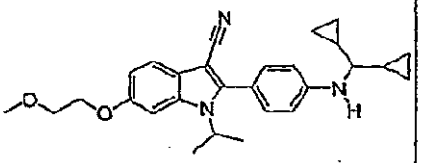
 2600	 2601	 2602
 2603	 2604	 2605
 2606	 2607	 2608
 2609	 2610	 2611
 2612	 2613	 2614

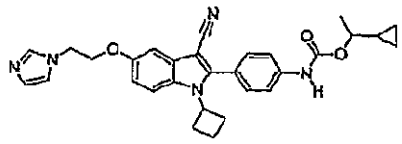
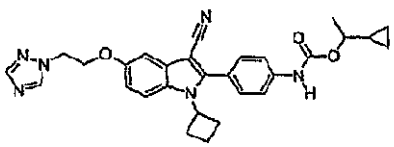
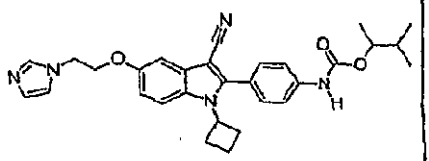
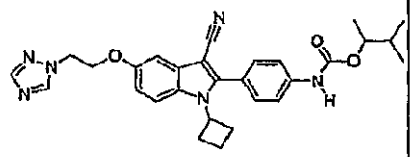
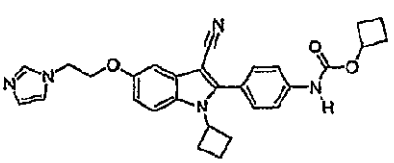
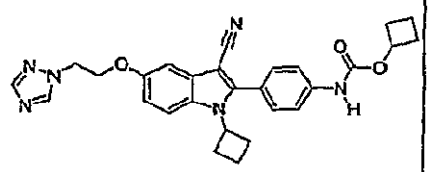
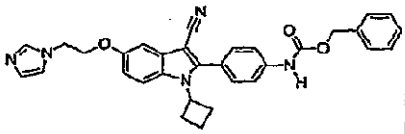
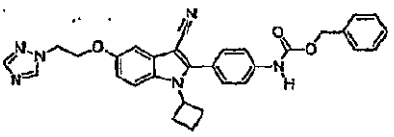
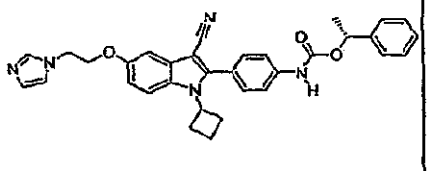
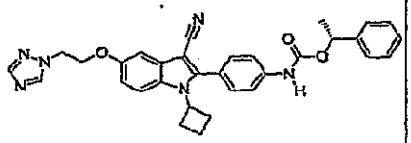
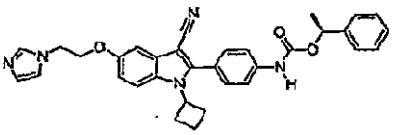
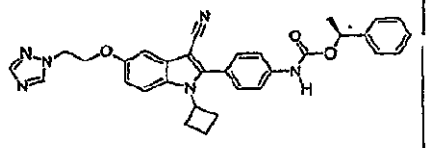
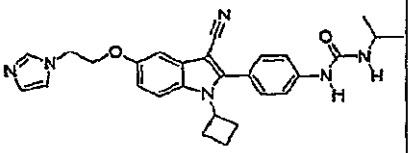
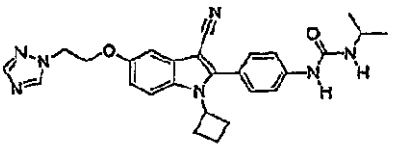
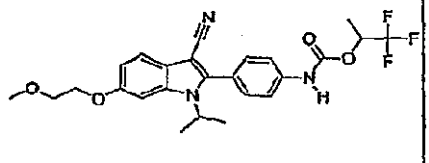
 2615	 2616	 2617
 2618	 2619	 2620
 2621	 2622	 2623
 2624	 2625	 2626

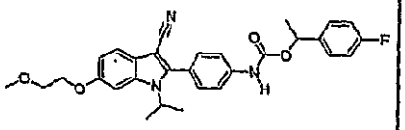
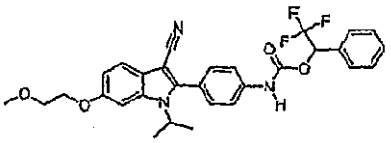
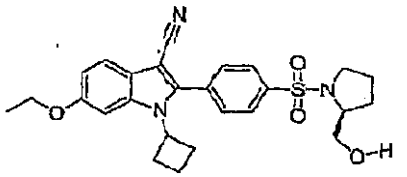
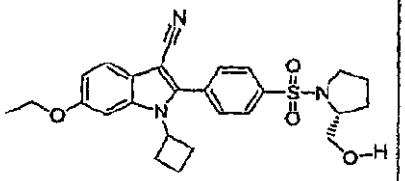
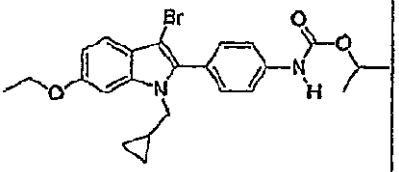
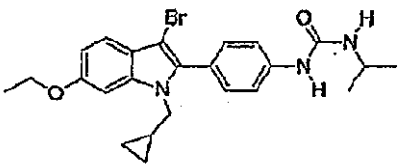
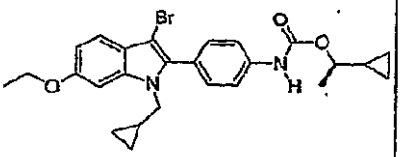
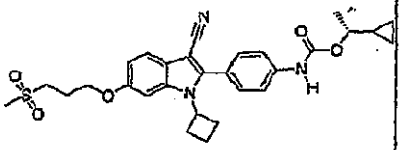
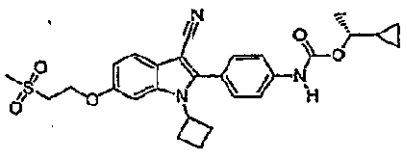
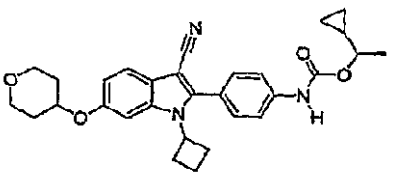
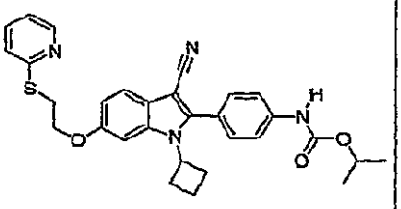
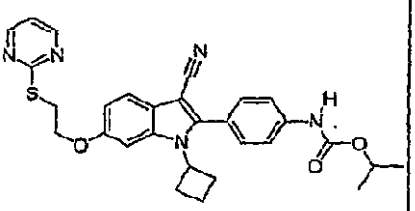
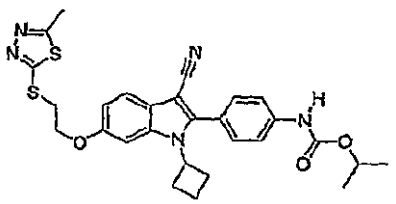
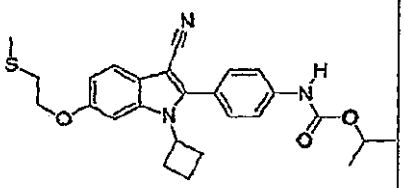
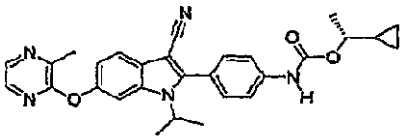
【０２９９】

 2627	 2628	 2629
 2630	 2631	 2632
 2633	 2634	 2635
 2636	 2637	 2638
 2639	 2640	 2641

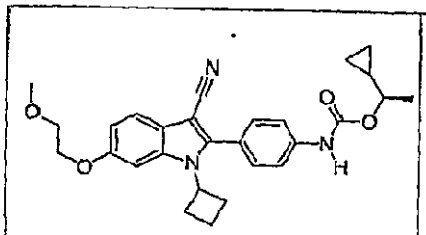
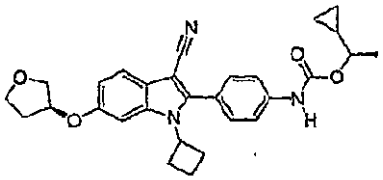
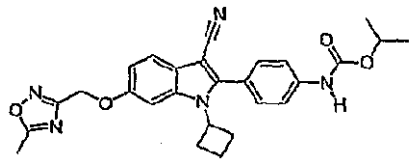
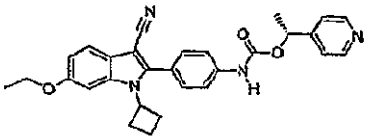
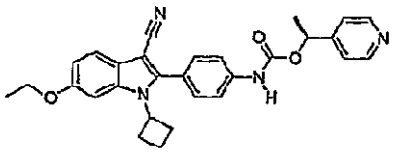
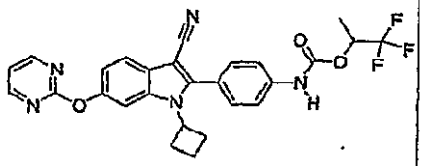
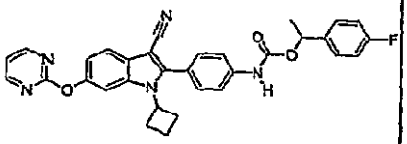
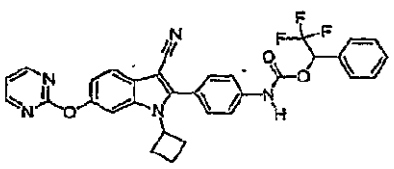
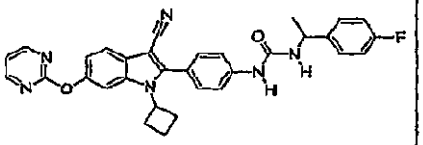
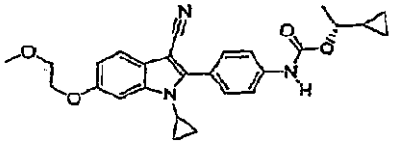
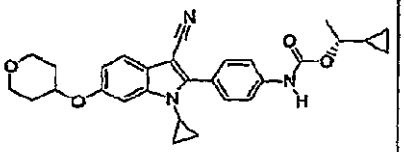
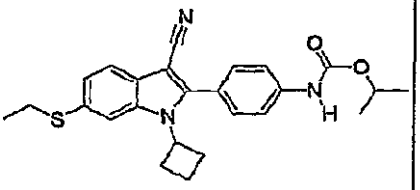
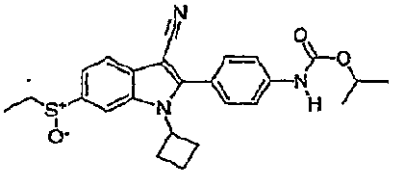
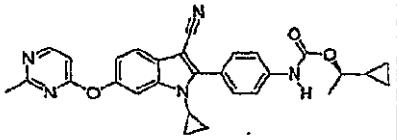
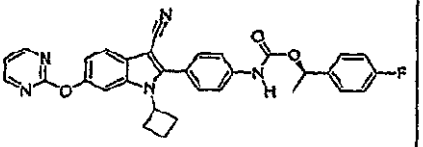
 2642	 2643	 2644
 2645	 2646	 2647
 2648	 2649	 2650
 2651	 2652	 2653
 2654	 2655	 2656

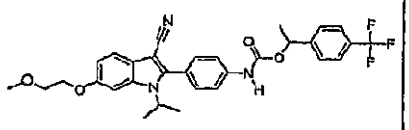
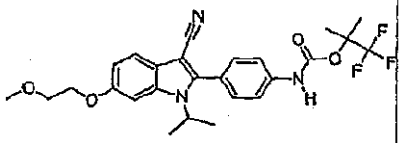
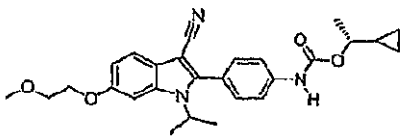
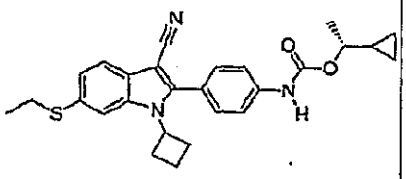
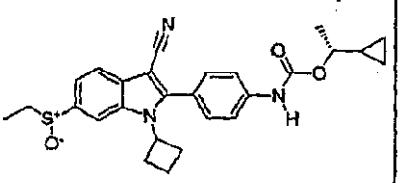
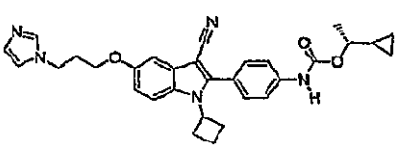
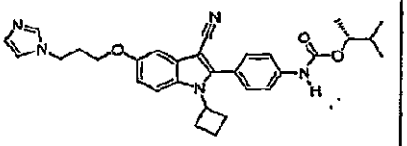
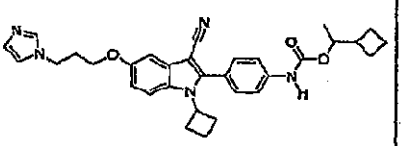
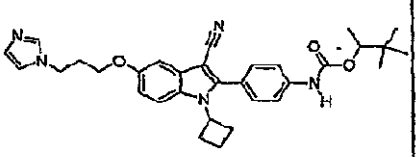
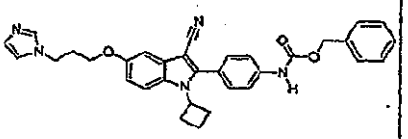
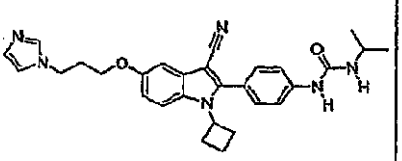
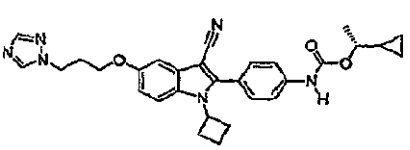
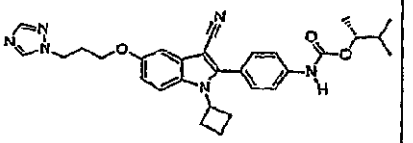
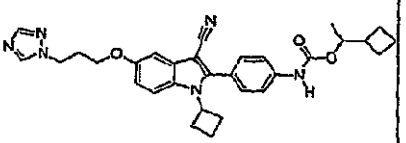
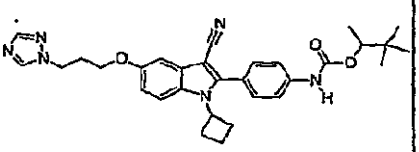
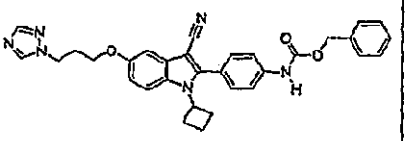
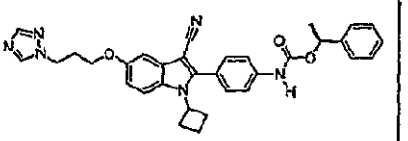
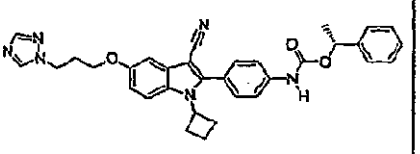
 2657	 2658	 2659
 2660	 2661	 2662
 2663	 2664	 2665
 2666	 2667	 2668
 2669	 2670	 2671

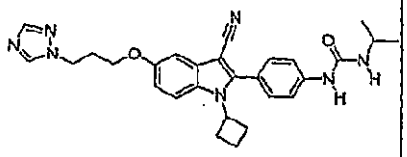
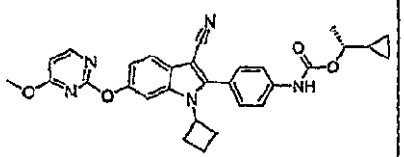
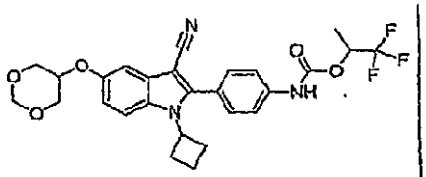
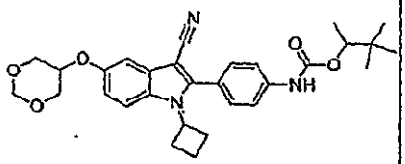
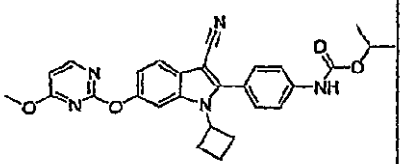
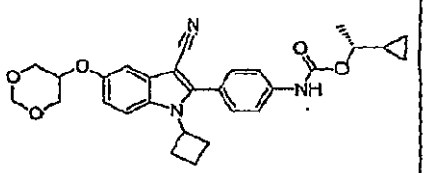
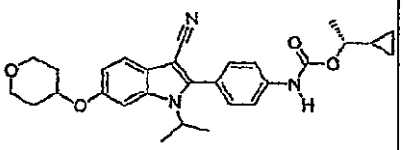
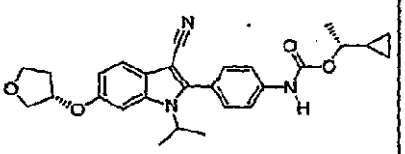
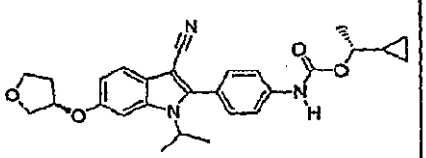
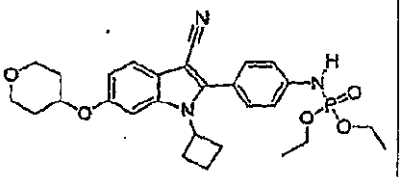
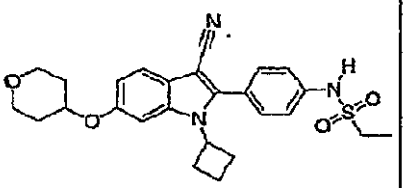
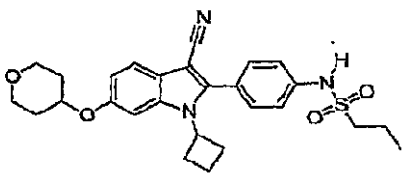
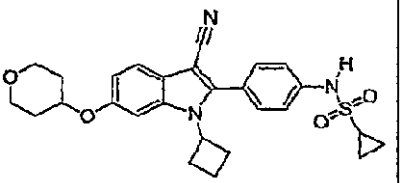
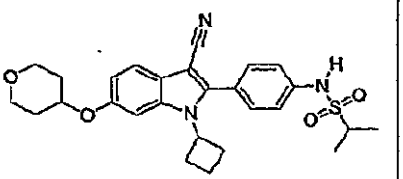
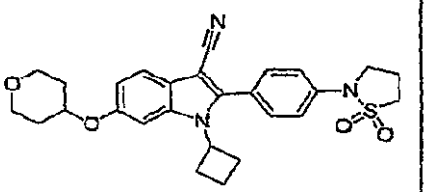
 2672	 2673	 2674
 2675	 2676	 2677
 2678	 2679	 2680
 2681	 2682	 2683
 2684	 2685	 2686

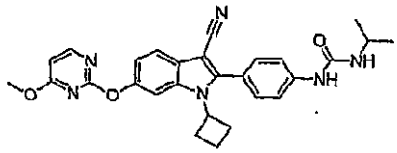
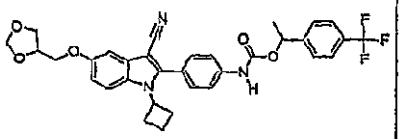
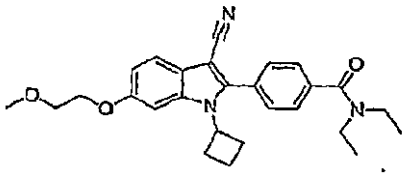
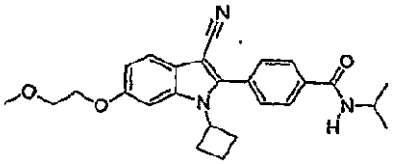
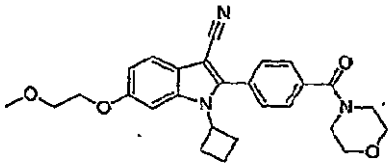
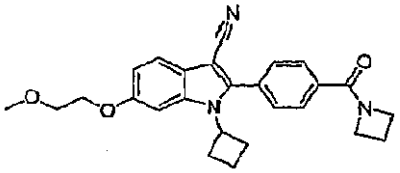
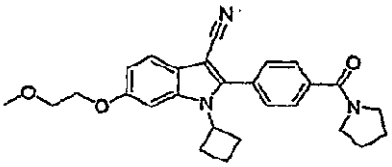
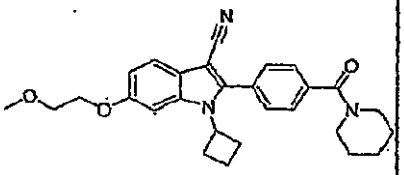
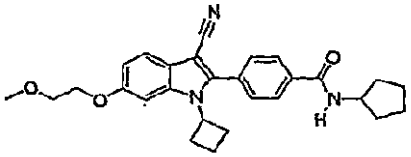
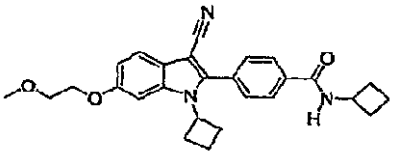
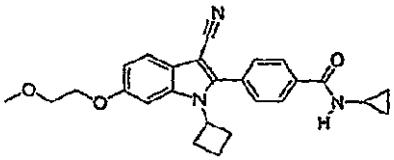
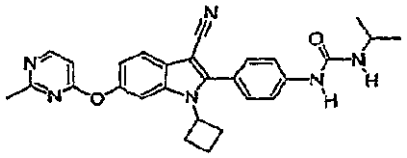
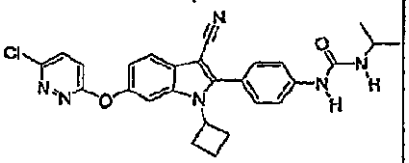
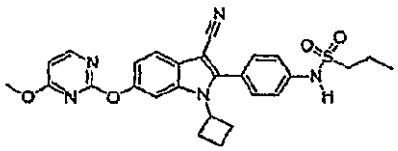
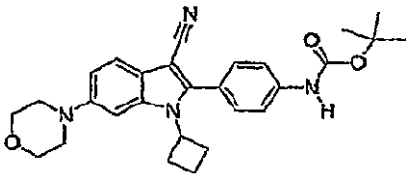
 2687	 2688	 2689
 2690	 2691	 2692
 2693	 2694	 2695
 2696	 2697	 2698
 2699	 2700	 2701

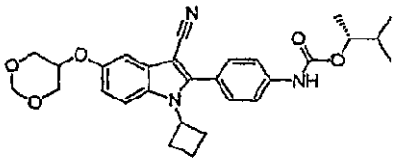
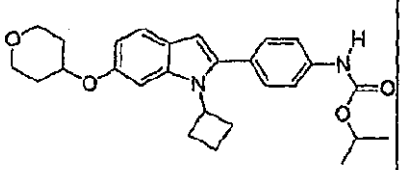
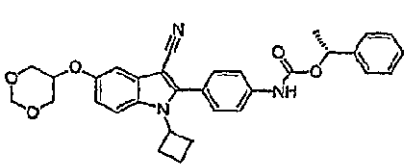
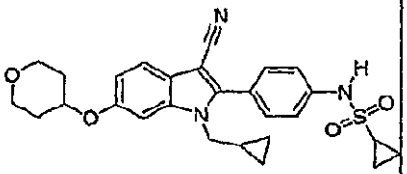
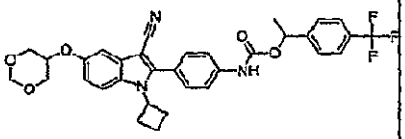
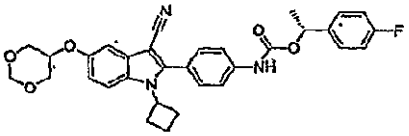
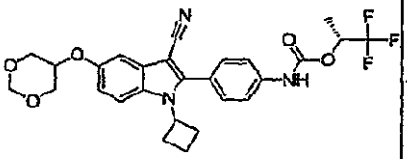
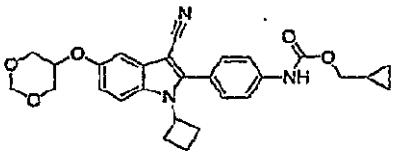
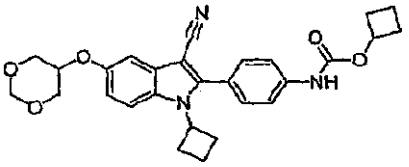
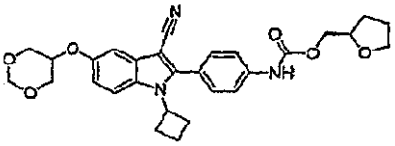
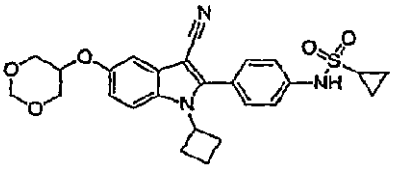
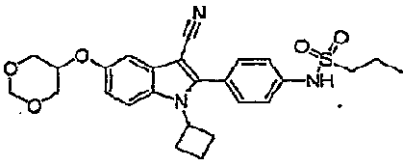
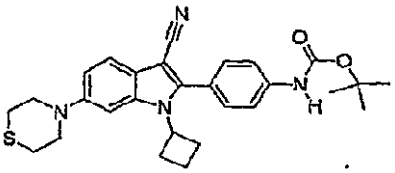
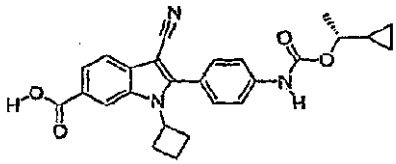
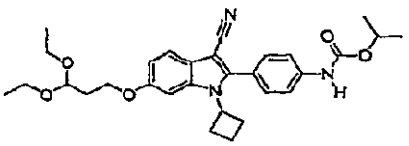
【０３００】

 2702	 2703	 2704
 2705	 2706	 2707
 2708	 2709	 2710
 2711	 2712	 2713
 2714	 2715	 2716

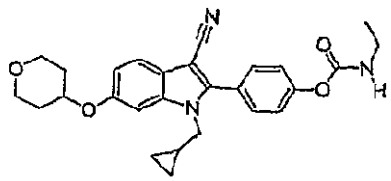
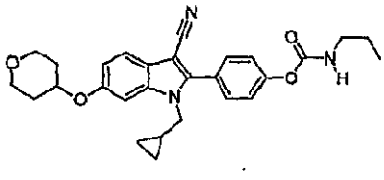
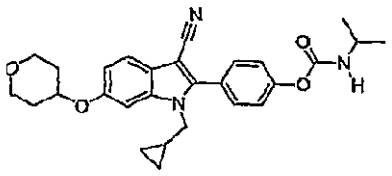
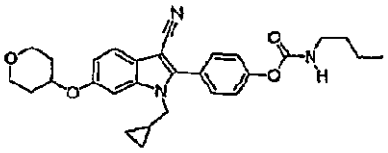
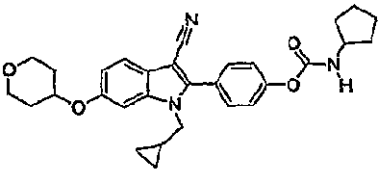
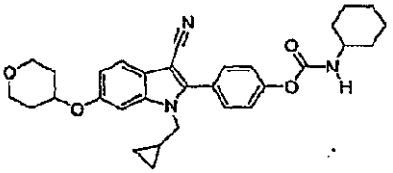
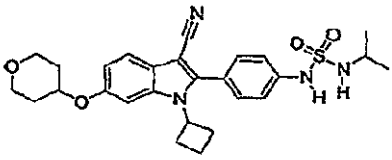
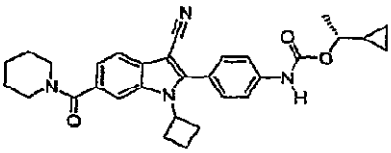
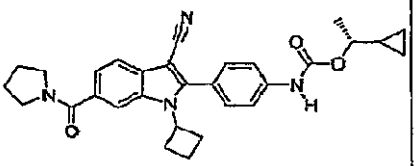
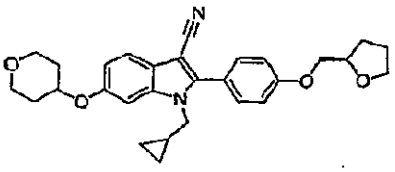
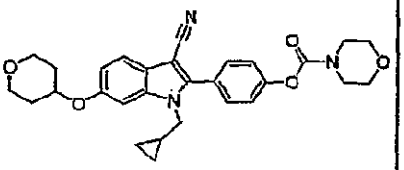
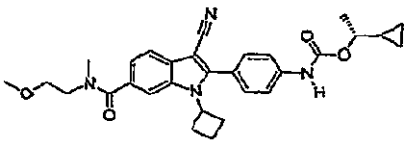
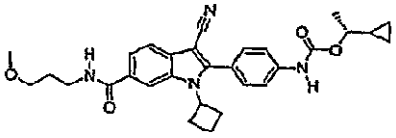
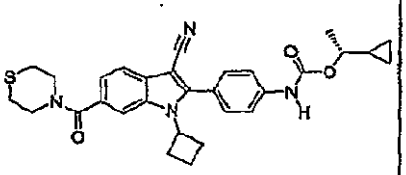
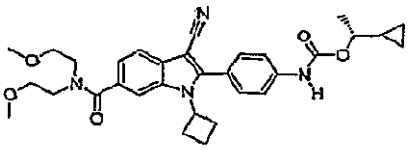
 2717	 2718	 2719
 2720	 2721	 2722
 2723	 2724	 2725
 2726	 2727	 2728
 2729	 2730	 2731
 2732	 2733	 2734

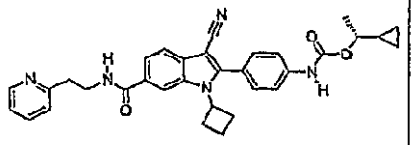
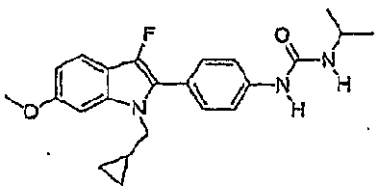
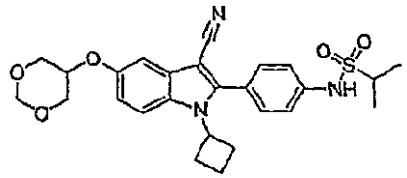
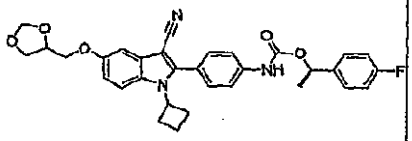
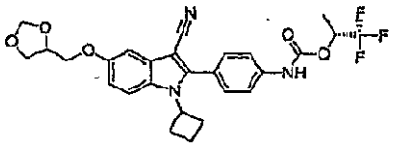
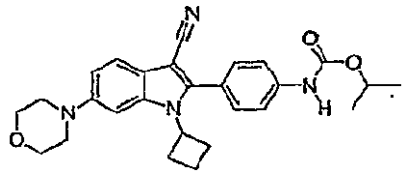
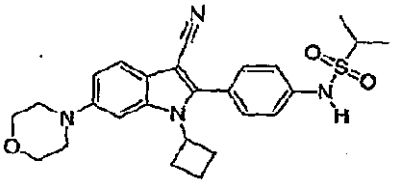
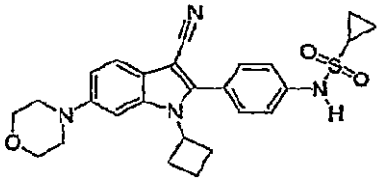
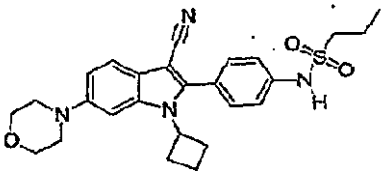
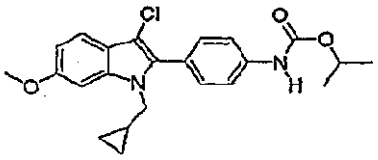
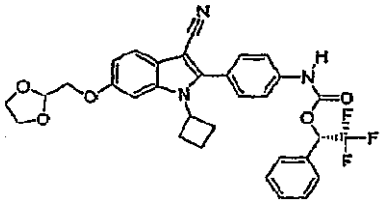
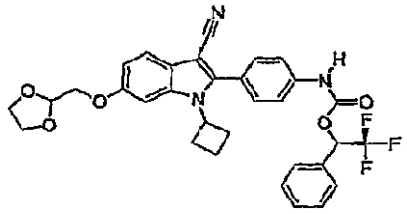
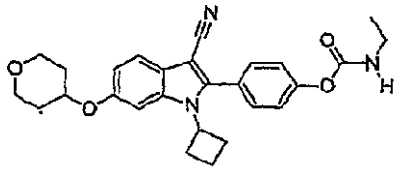
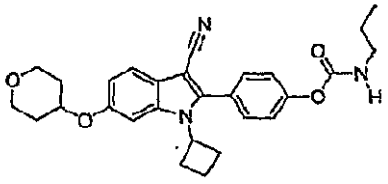
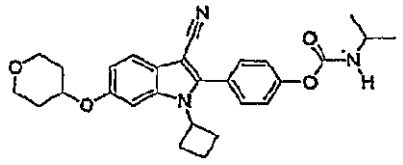
 2735	 2736	 2737
 2738	 2739	 2740
 2741	 2742	 2743
 2744	 2745	 2746
 2747	 2748	 2749

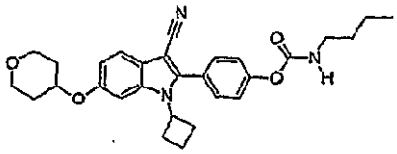
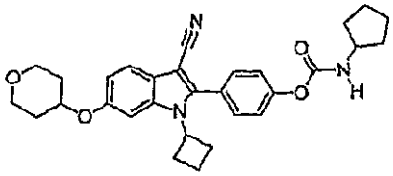
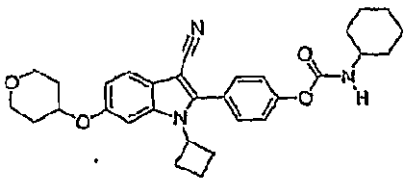
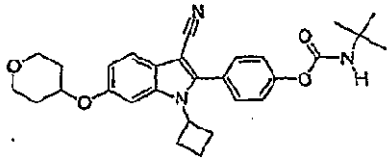
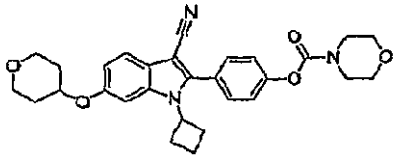
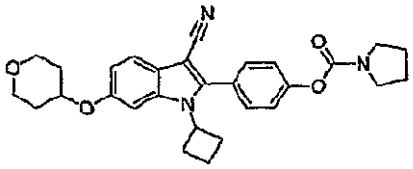
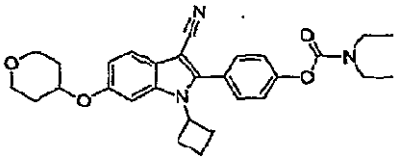
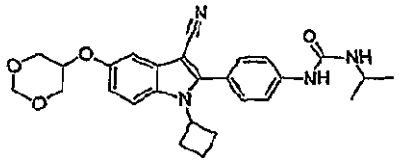
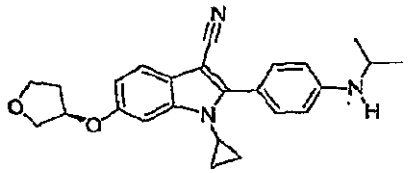
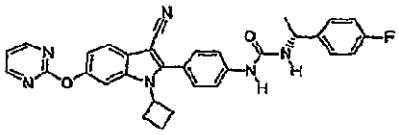
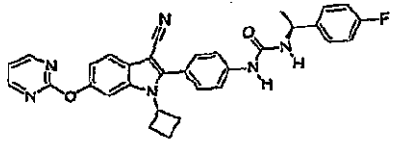
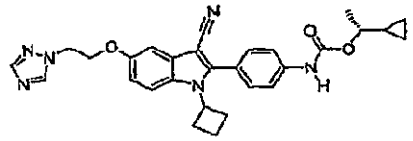
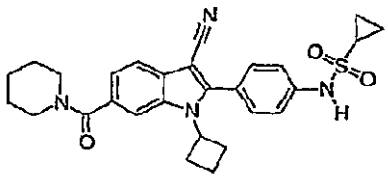
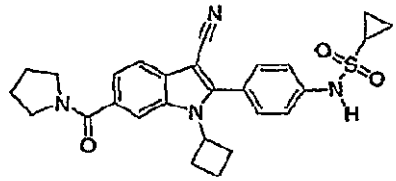
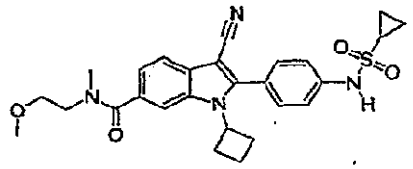
 2750	 2751	 2752
 2753	 2754	 2755
 2756	 2757	 2758
 2759	 2760	 2761
 2762	 2763	 2764

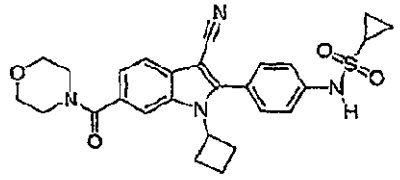
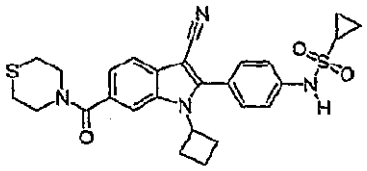
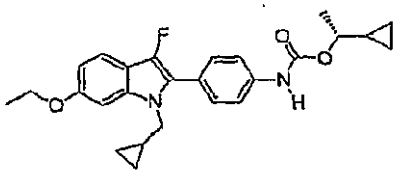
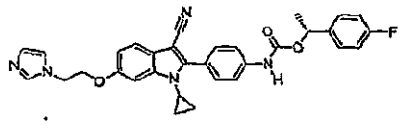
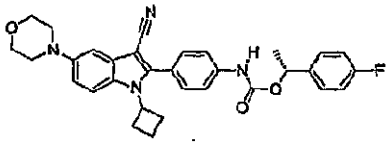
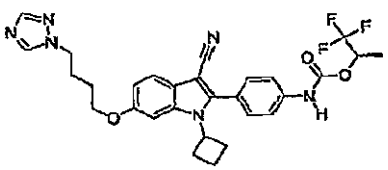
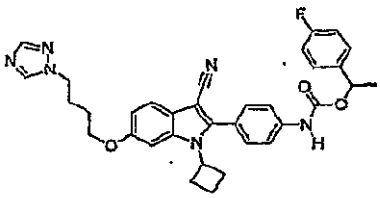
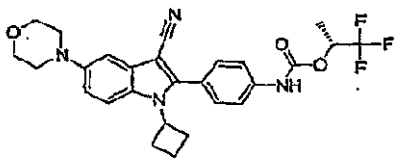
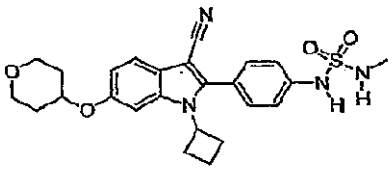
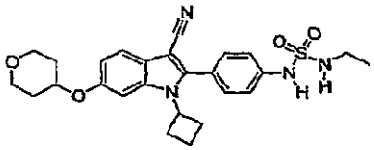
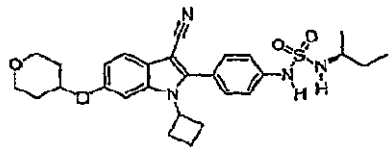
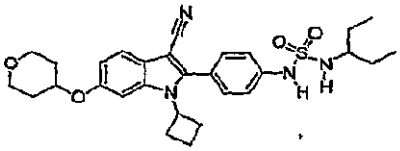
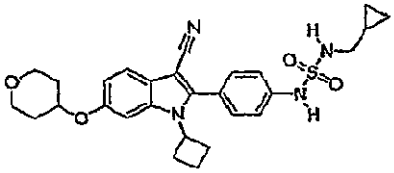
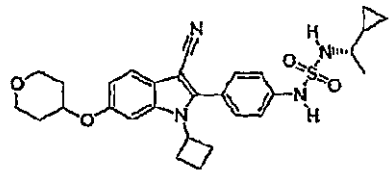
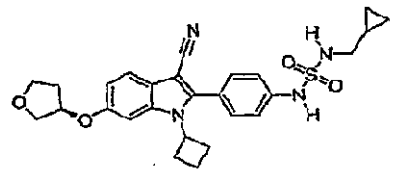
 2765	 2766	 2767
 2768	 2769	 2770
 2771	 2772	 2773
 2774	 2775	 2776
 2777	 2778	 2779

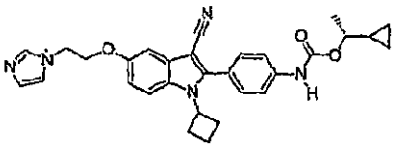
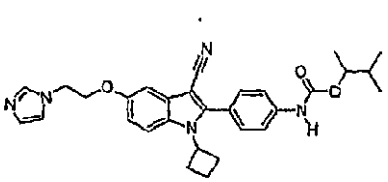
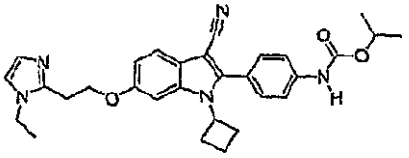
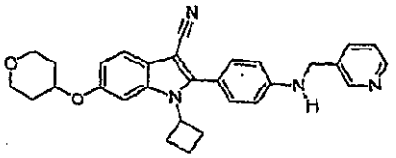
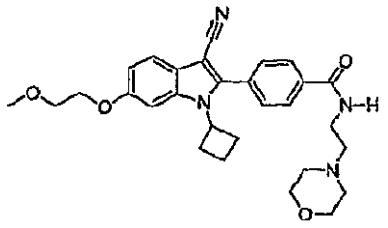
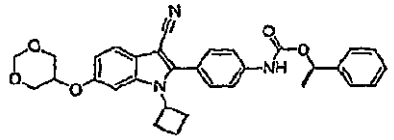
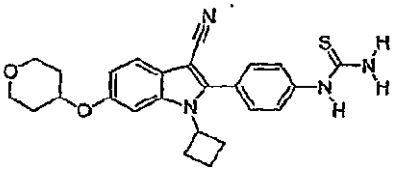
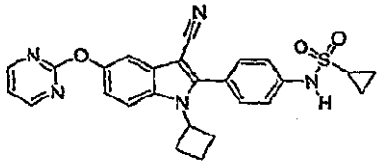
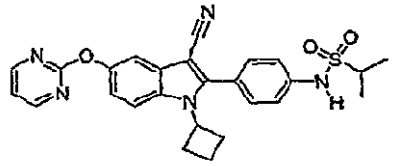
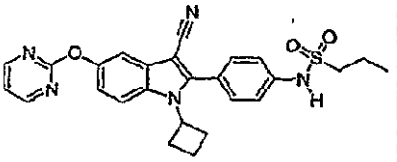
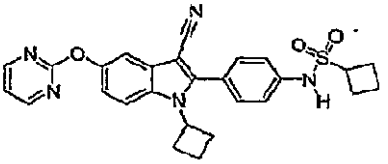
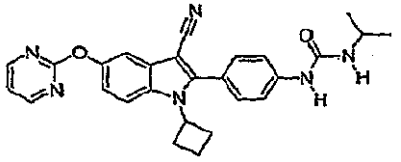
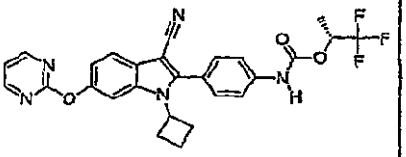
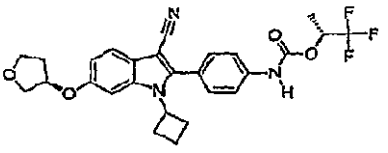
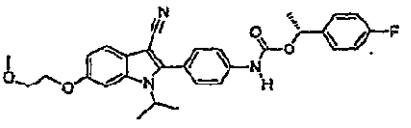
【０３０１】

 2780	 2781	 2782
 2783	 2784	 2785
 2786	 2787	 2788
 2789	 2790	 2791
 2792	 2793	 2794

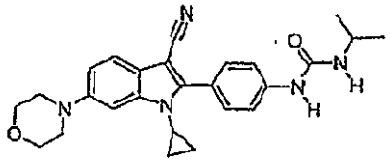
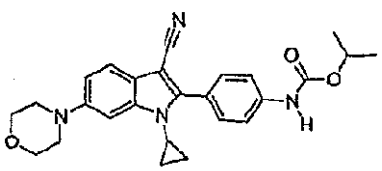
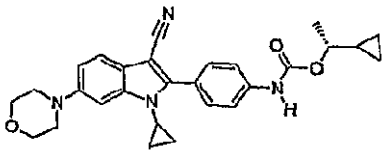
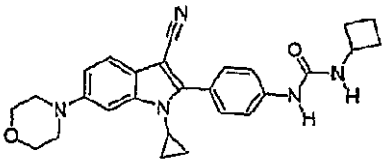
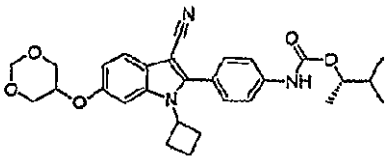
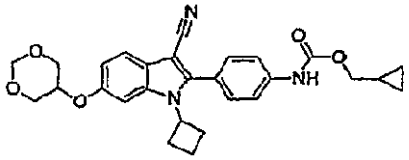
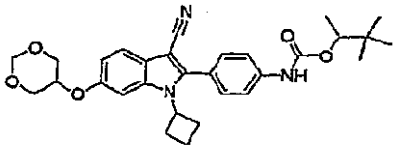
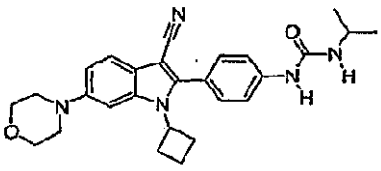
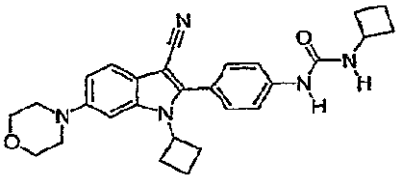
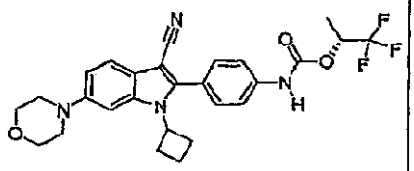
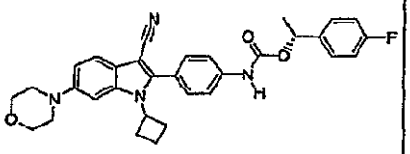
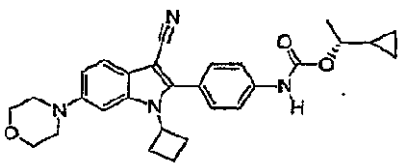
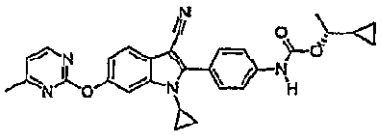
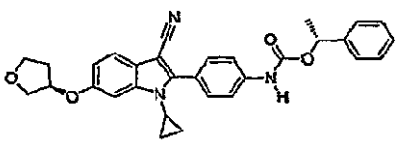
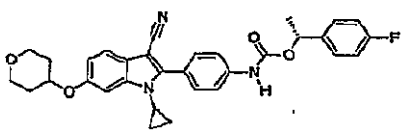
 2795	 2796	 2797
 2798	 2799	 2800
 2801	 2802	 2803
 2804	 2805	 2806
 2807	 2808	 2809

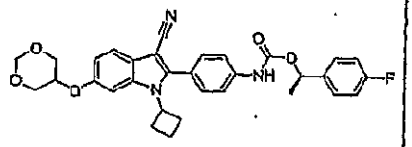
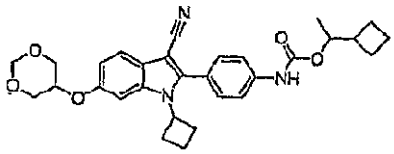
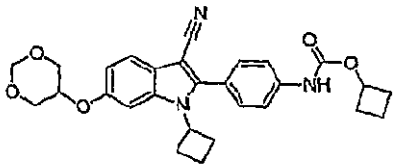
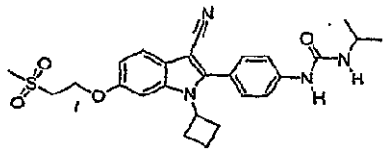
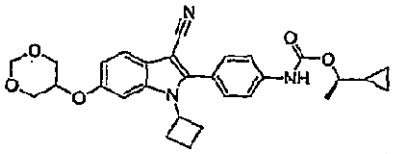
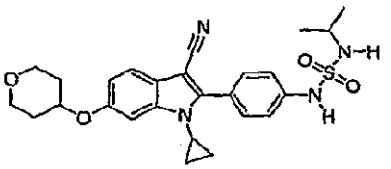
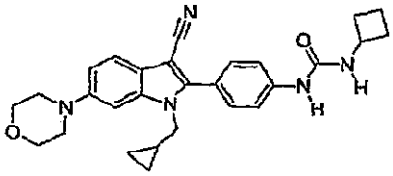
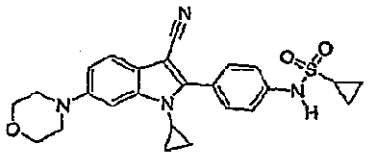
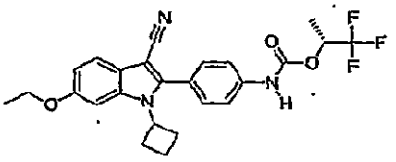
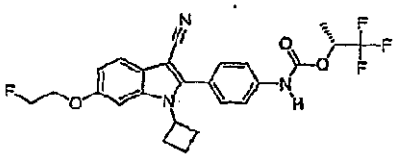
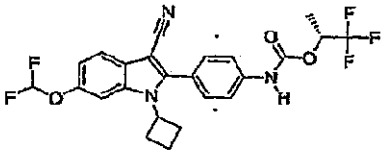
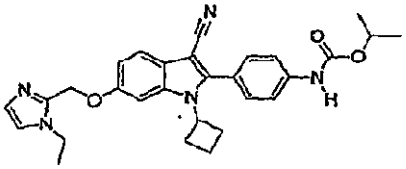
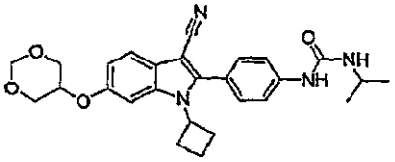
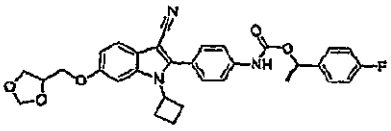
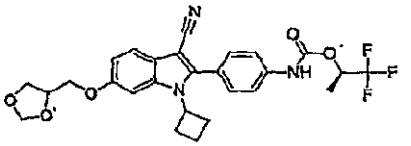
 2810	 2811	 2812
 2813	 2814	 2815
 2816	 2817	 2818
 2819	 2820	 2821
 2822	 2823	 2824

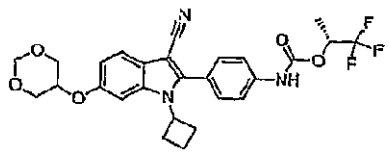
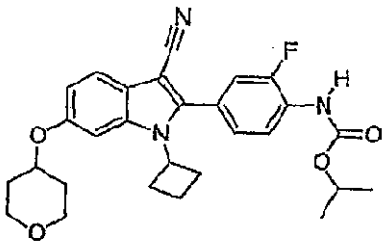
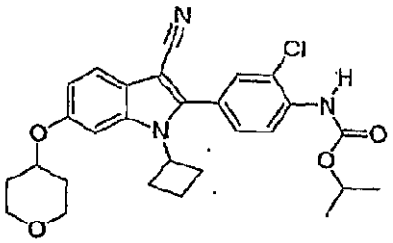
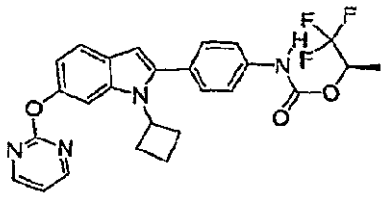
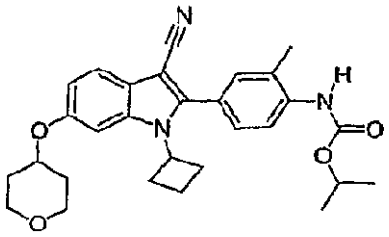
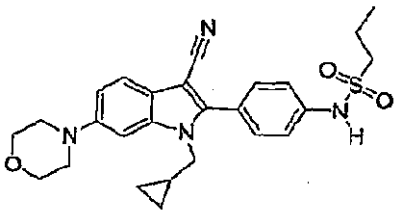
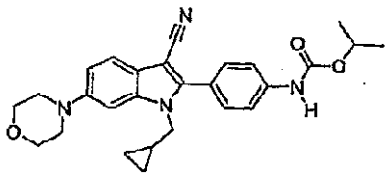
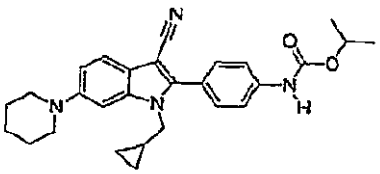
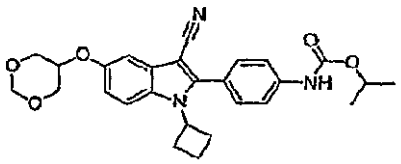
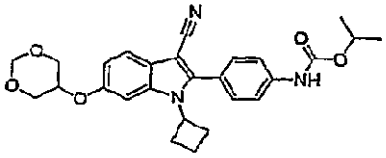
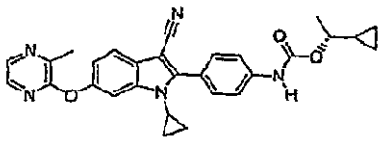
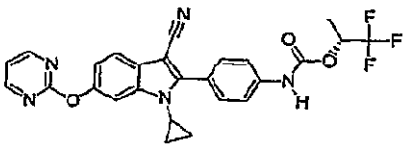
 2825	 2826	 2827
 2828	 2829	 2830
 2831	 2832	 2833
 2834	 2835	 2836
 2837	 2838	 2839

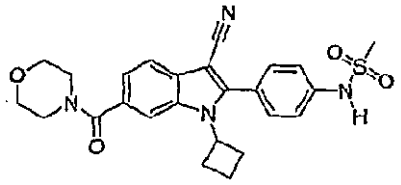
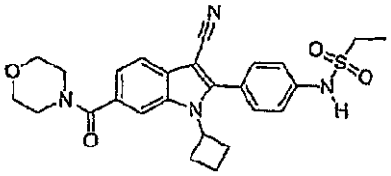
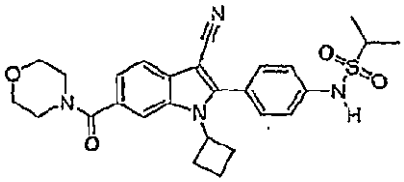
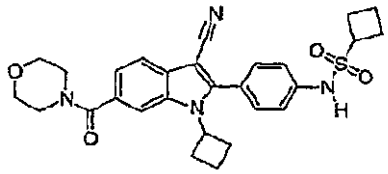
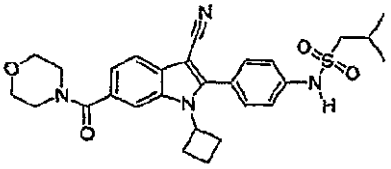
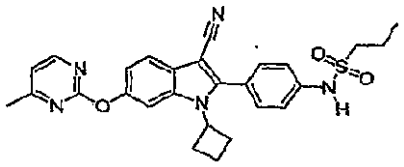
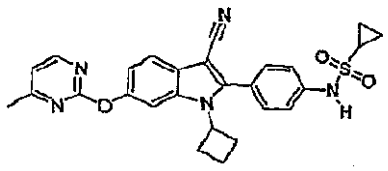
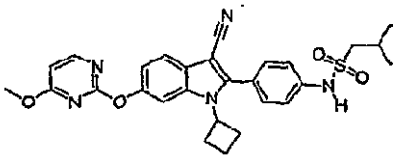
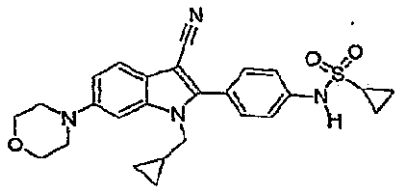
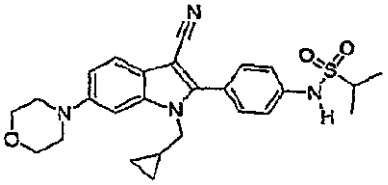
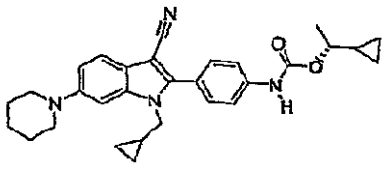
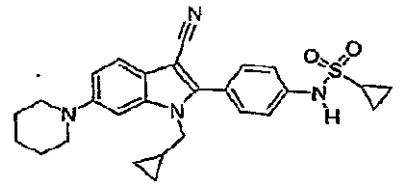
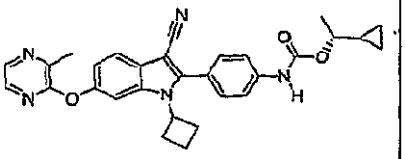
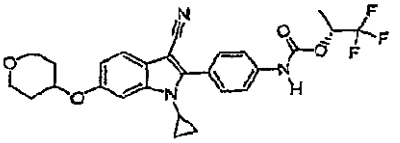
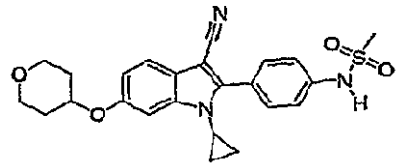
 2840	 2841	 2842
 2843	 2844	 2845
 2846	 2847	 2848
 2849	 2850	 2851
 2852	 2853	 2854

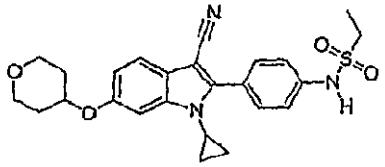
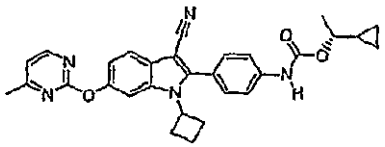
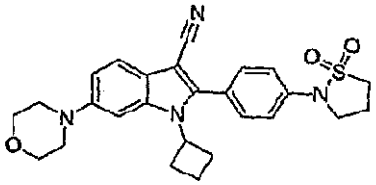
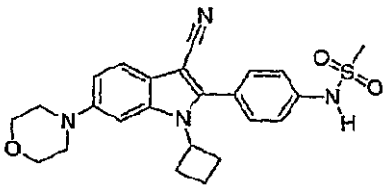
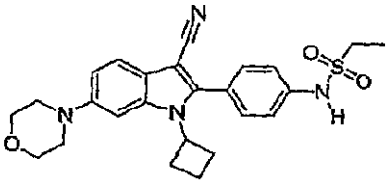
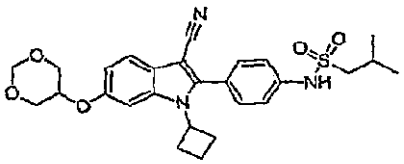
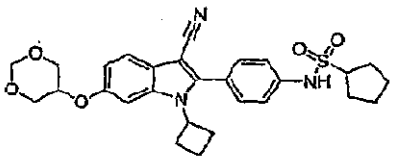
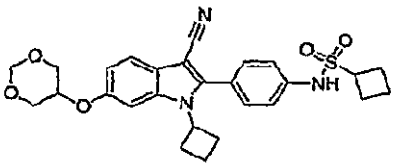
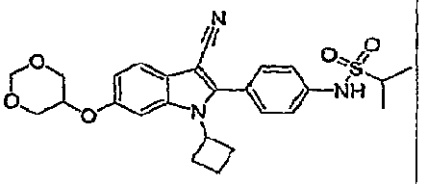
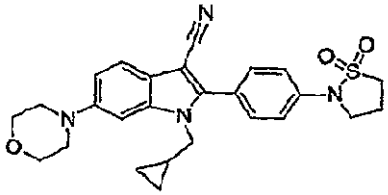
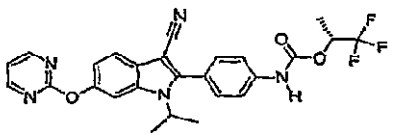
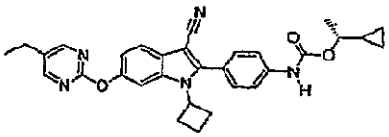
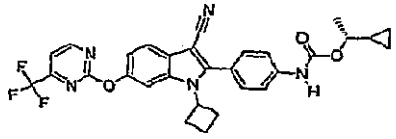
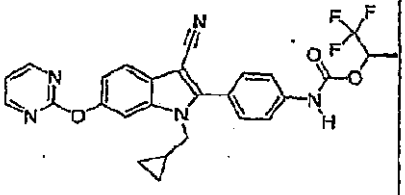
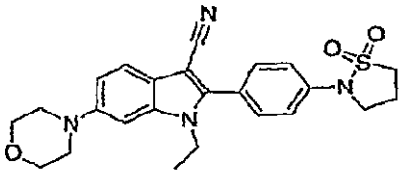
【０３０２】

 2855	 2856	 2857
 2858	 2859	 2860
 2861	 2862	 2863
 2864	 2865	 2866
 2867	 2868	 2869

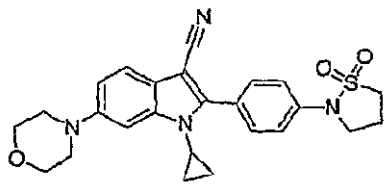
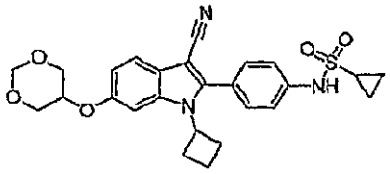
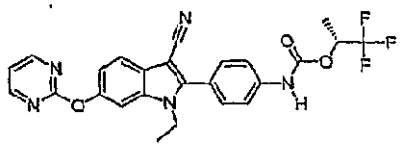
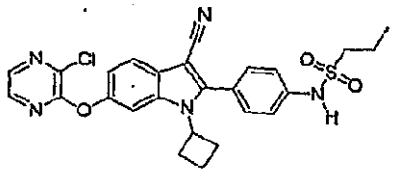
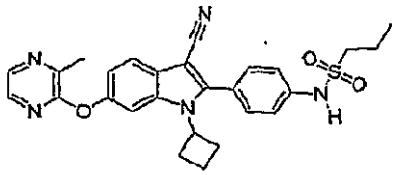
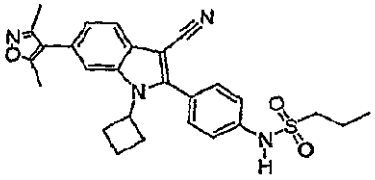
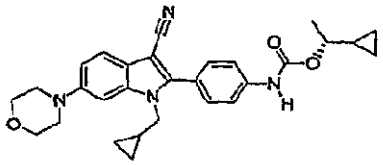
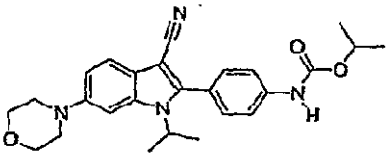
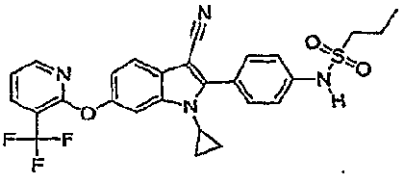
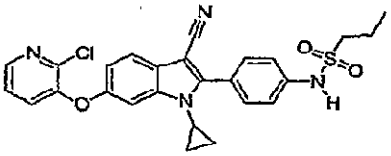
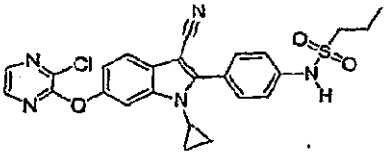
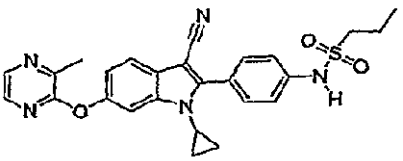
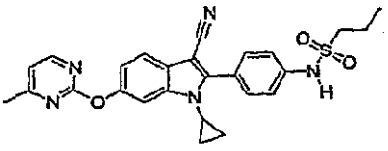
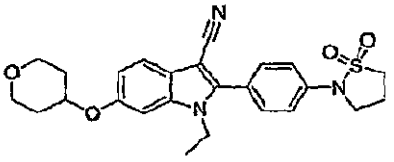
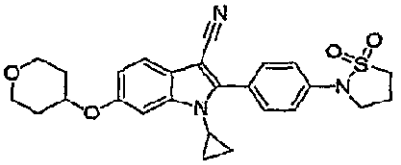
 2870	 2871	 2872
 2873	 2874	 2875
 2876	 2877	 2878
 2879	 2880	 2881
 2882	 2883	 2884

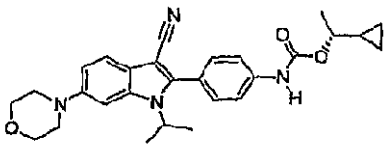
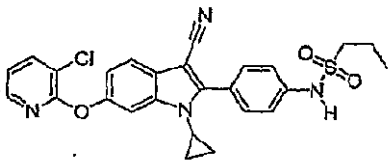
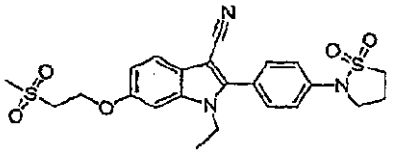
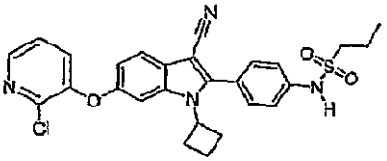
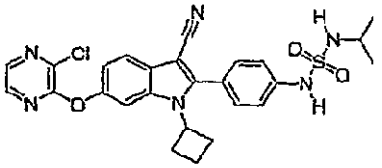
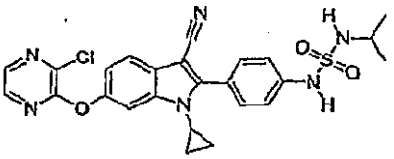
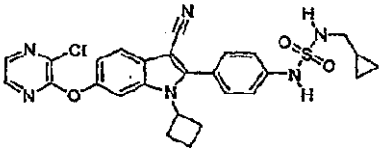
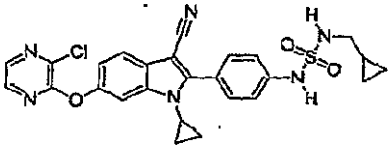
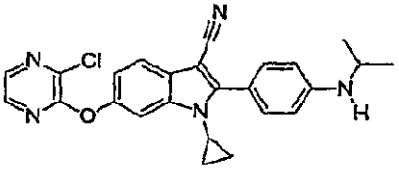
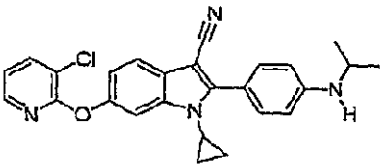
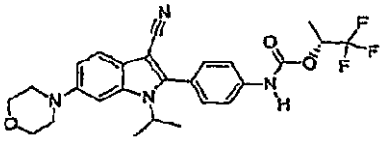
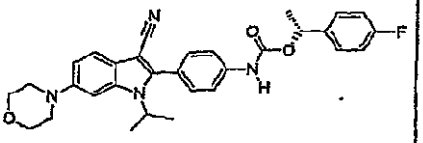
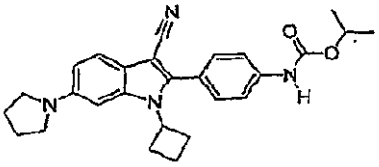
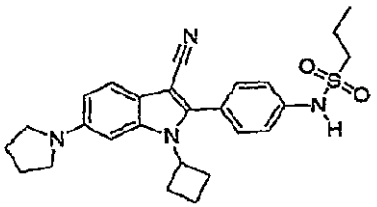
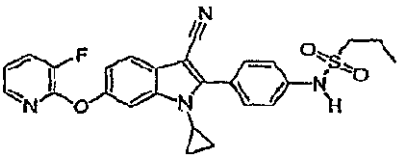
 2885	 2886	 2887
 2888	 2889	 2890
 2891	 2892	 2893
 2894	 2895	 2896

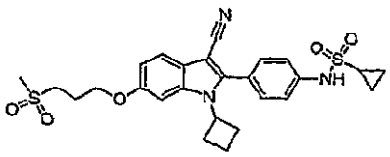
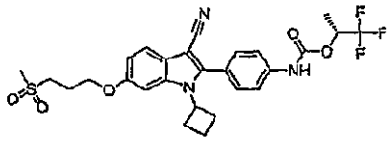
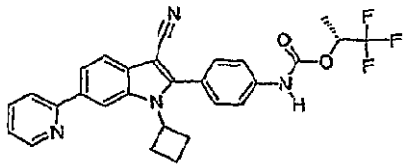
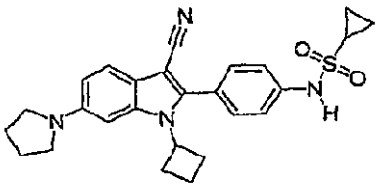
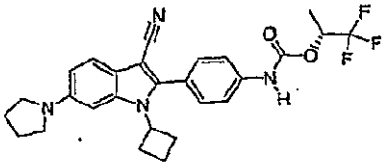
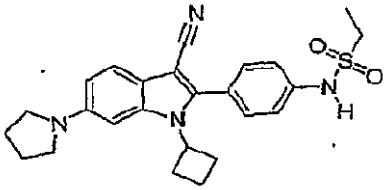
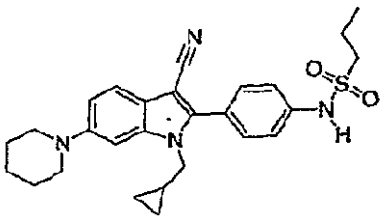
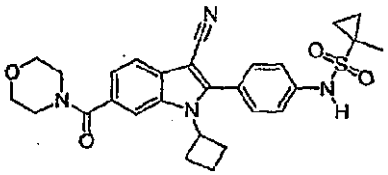
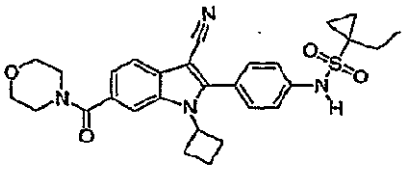
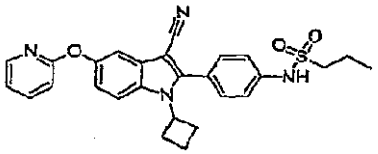
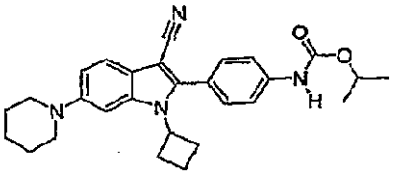
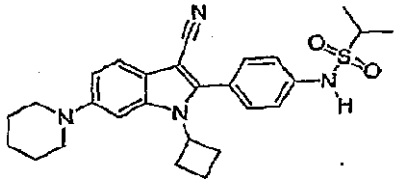
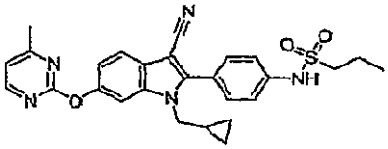
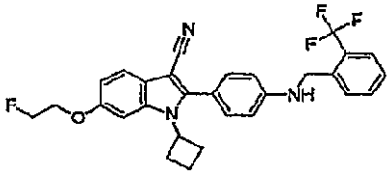
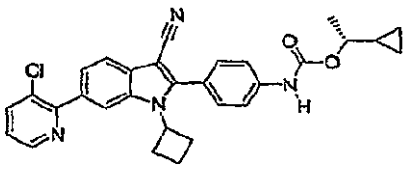
 2897	 2898	 2899
 2900	 2901	 2902
 2903	 2904	 2905
 2906	 2907	 2908
 2909	 2910	 2911

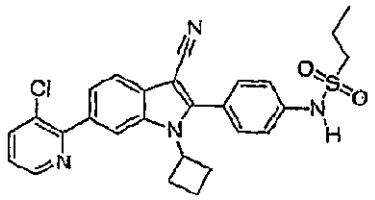
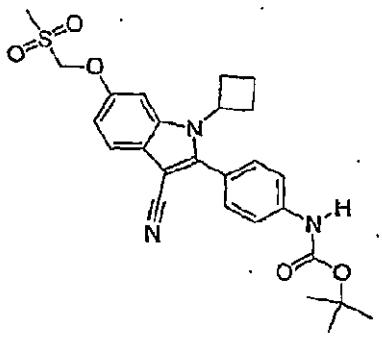
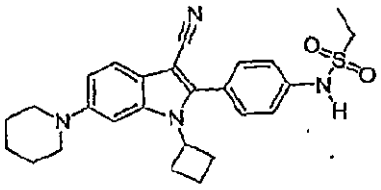
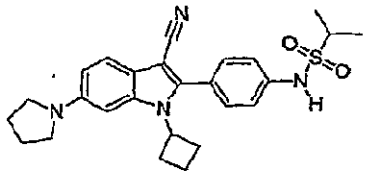
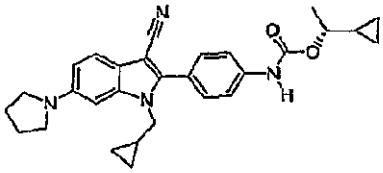
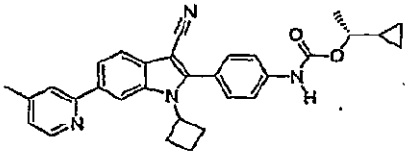
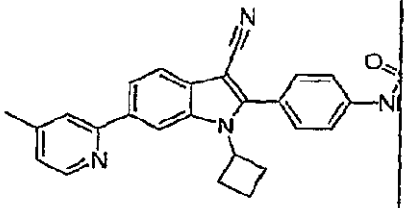
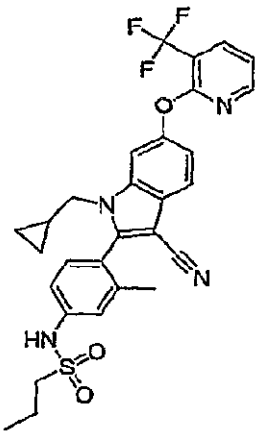
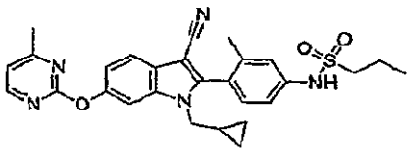
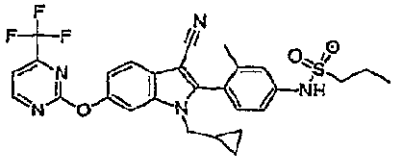
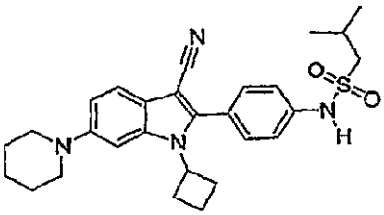
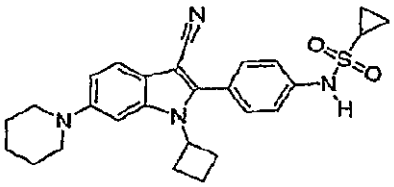
 2912	 2913	 2914
 2915	 2916	 2917
 2918	 2919	 2920
 2921	 2922	 2923
 2924	 2925	 2926

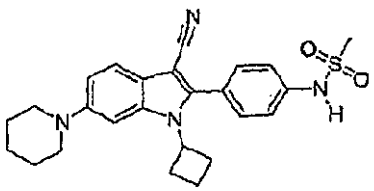
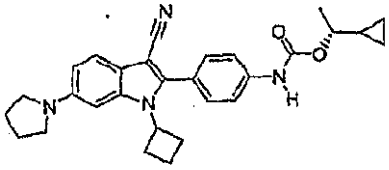
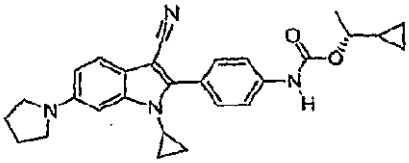
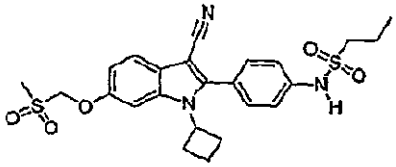
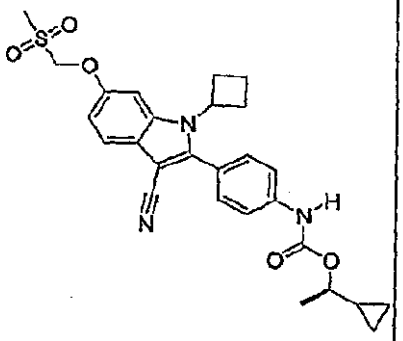
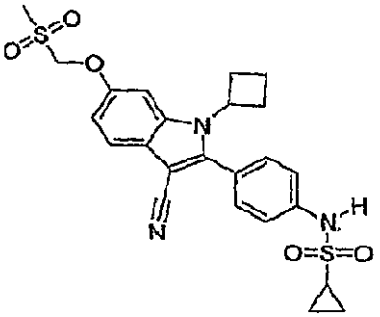
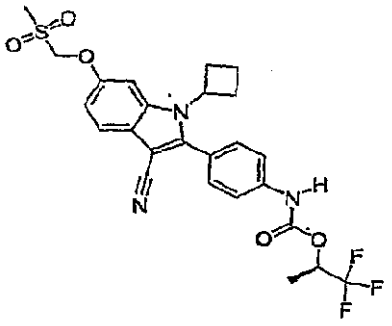
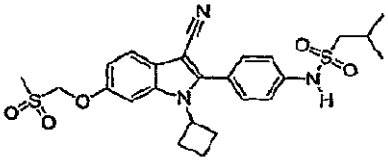
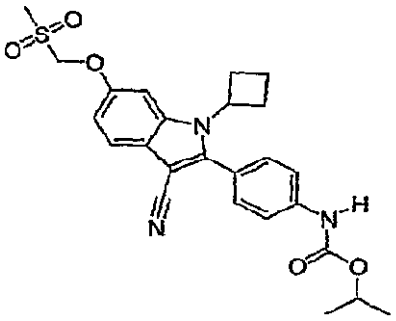
【０３０３】

 2927	 2928	 2929
 2930	 2931	 2932
 2933	 2934	 2935
 2936	 2937	 2938
 2939	 2940	 2941

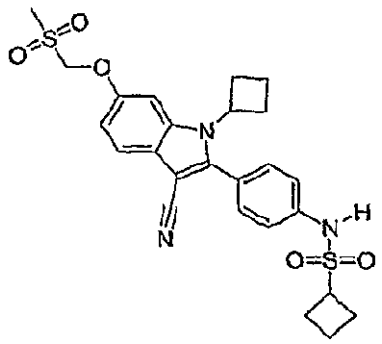
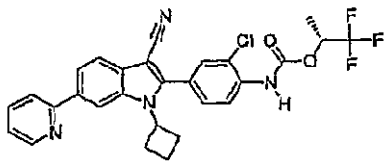
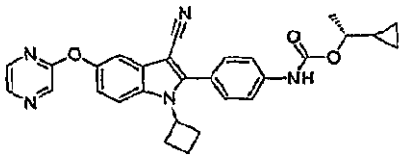
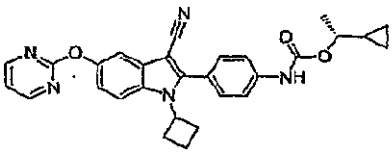
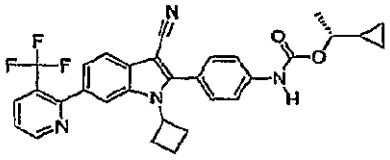
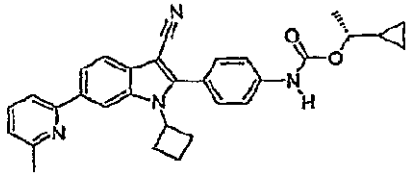
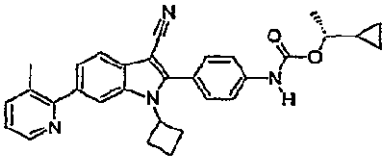
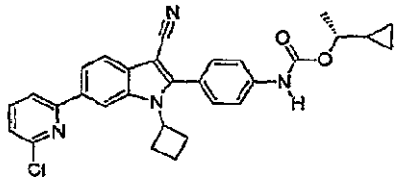
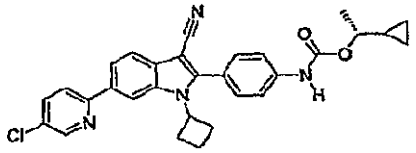
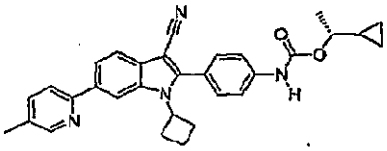
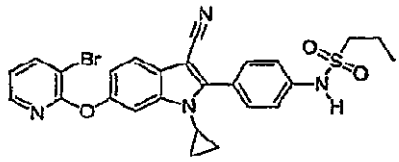
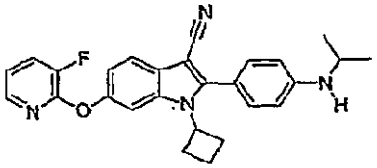
 2942	 2943	 2944
 2945	 2946	 2947
 2948	 2949	 2950
 2951	 2952	 2953
 2954	 2955	 2956

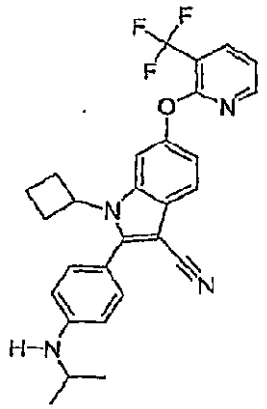
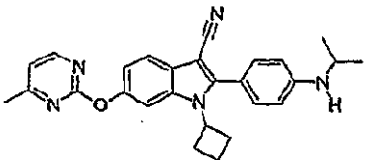
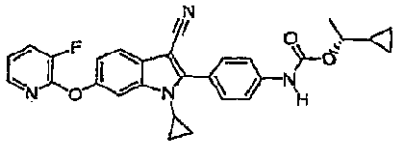
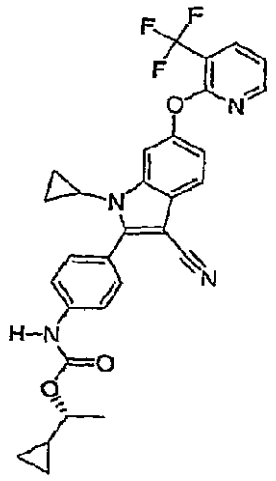
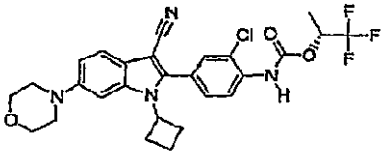
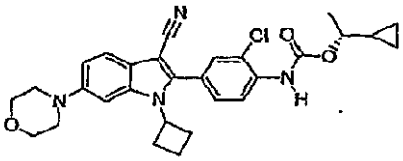
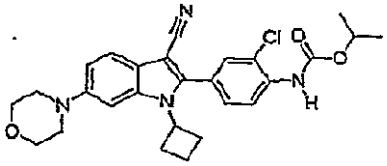
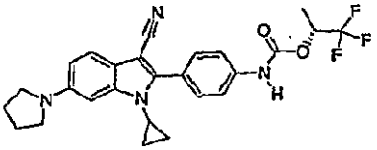
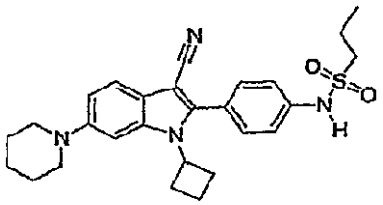
 2957	 2958	 2959
 2960	 2961	 2962
 2963	 2964	 2965
 2966	 2967	 2968
 2969	 2970	 2971

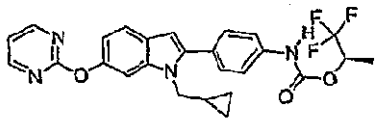
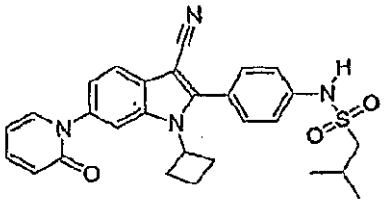
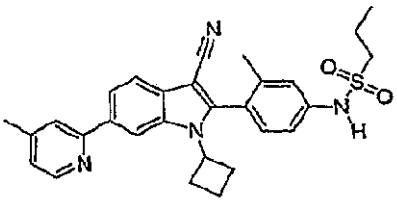
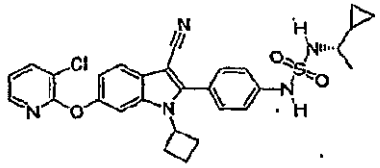
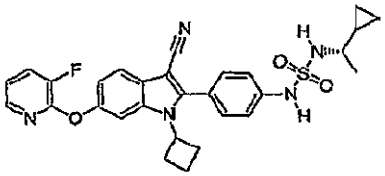
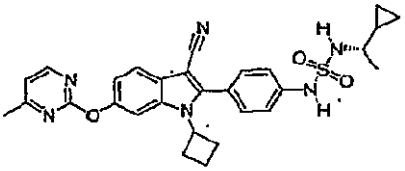
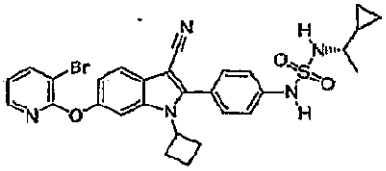
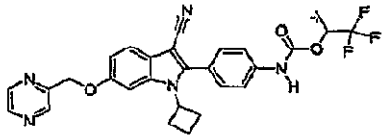
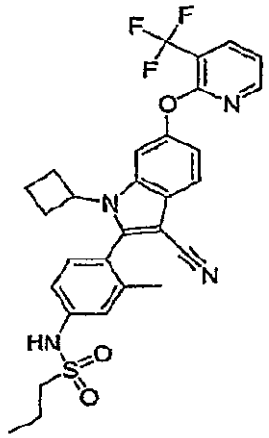
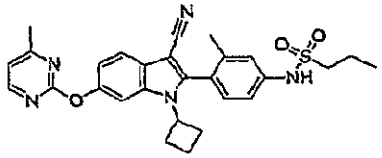
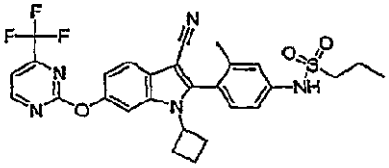
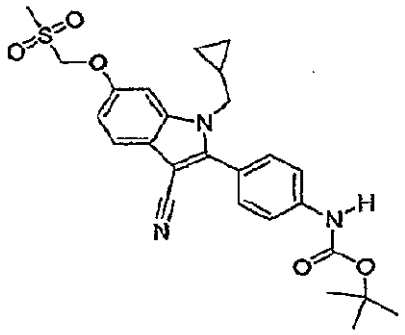
 2972	 2973	 2974
 2975	 2976	 2977
 2978	 2979	 2980
 2981	 2982	 2983

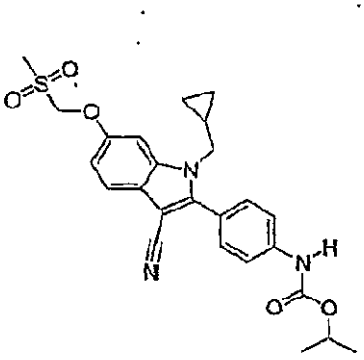
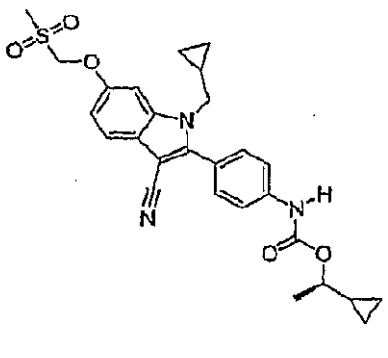
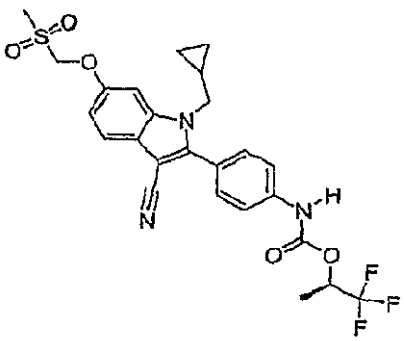
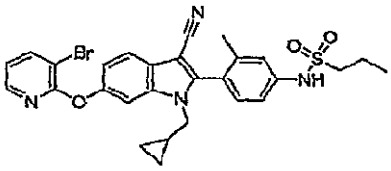
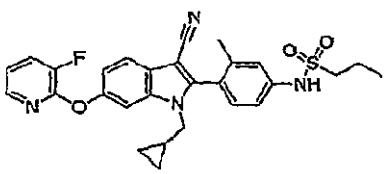
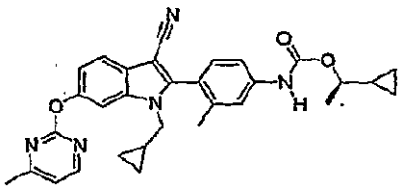
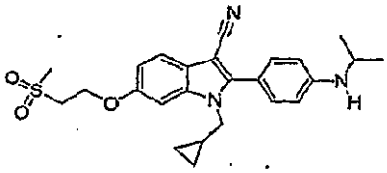
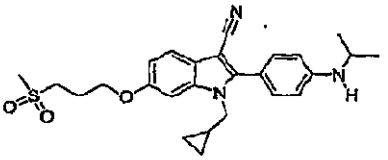
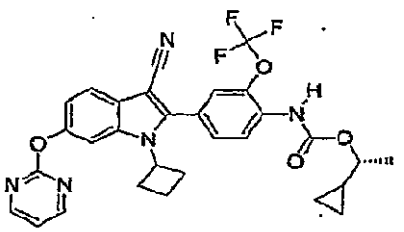
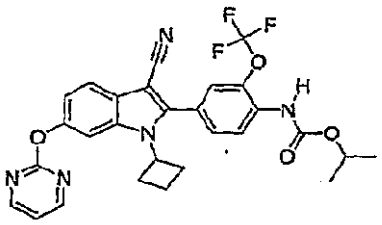
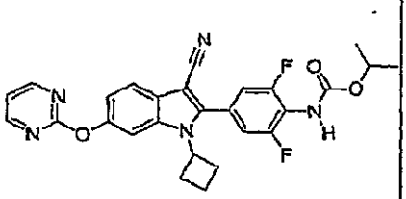
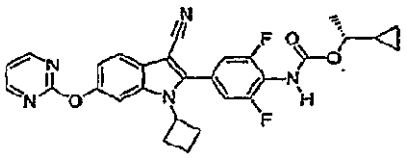
 2984	 2985	 2986
 2987	 2988	 2989
 2990	 2991	 2992

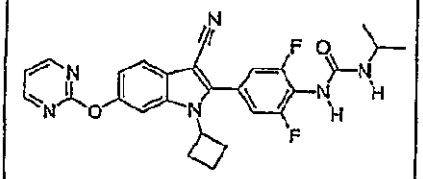
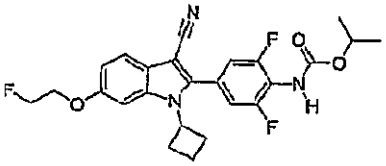
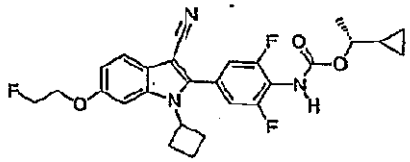
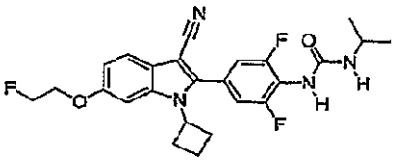
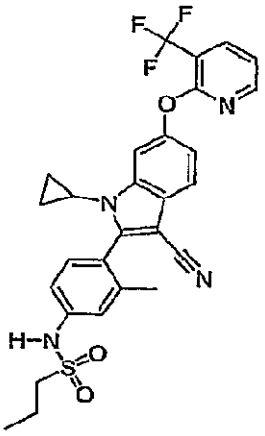
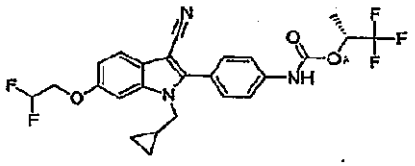
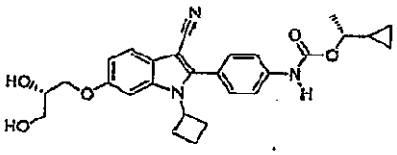
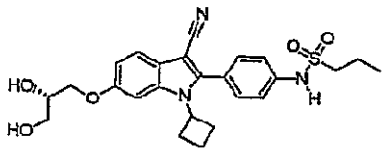
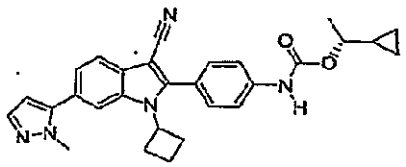
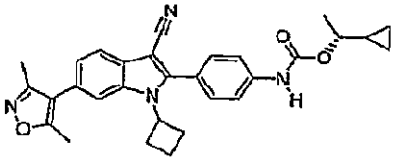
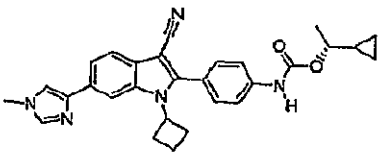
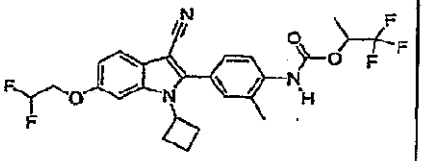
【０３０４】

 2993	 2994	 2995
 2996	 2997	 2998
 2999	 3000	 3001
 3002	 3003	 3004

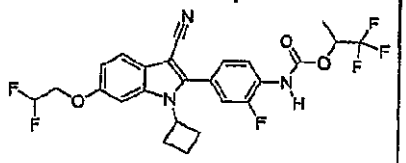
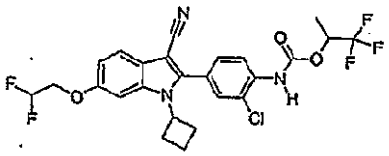
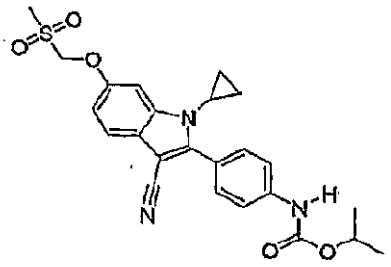
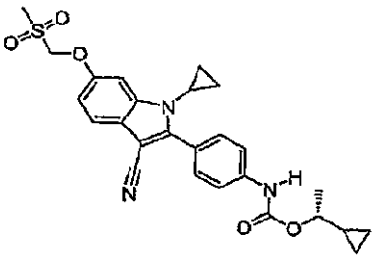
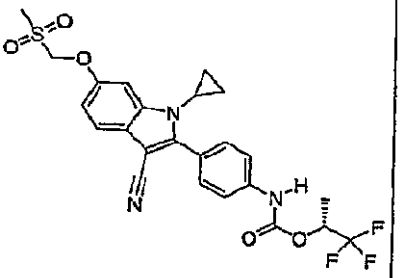
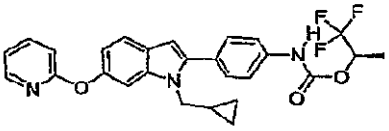
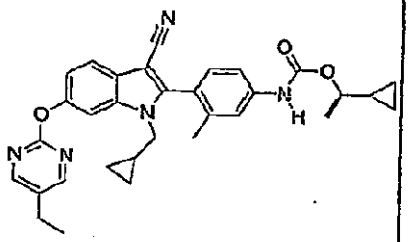
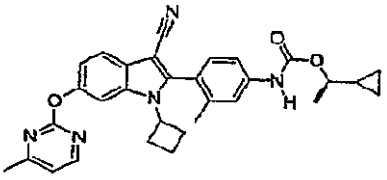
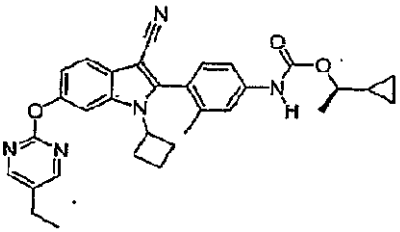
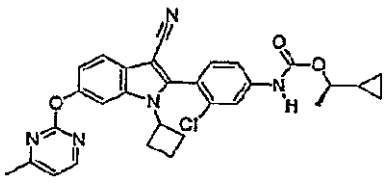
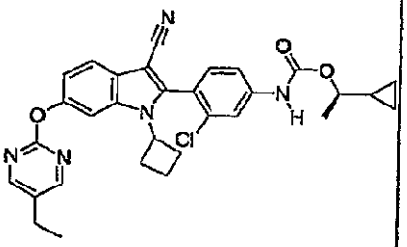
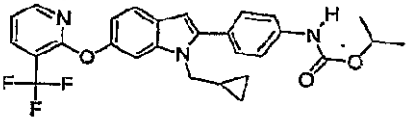
 3005	 3006	 3007
 3008	 3009	 3010
 3011	 3012	 3013

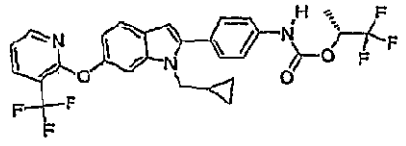
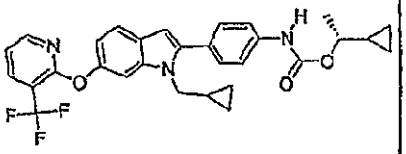
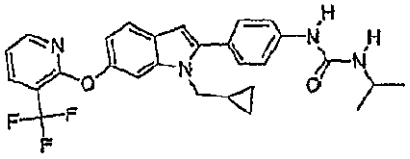
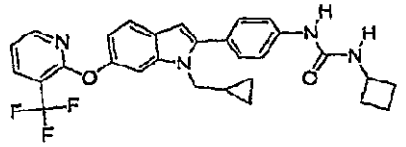
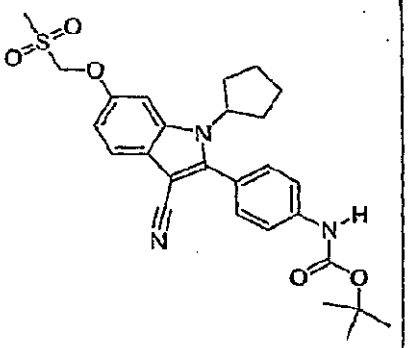
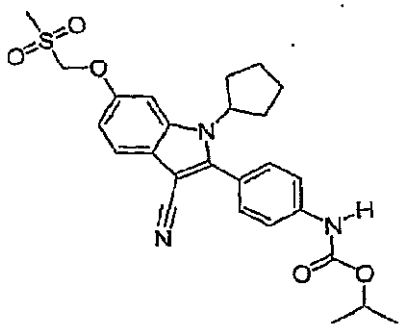
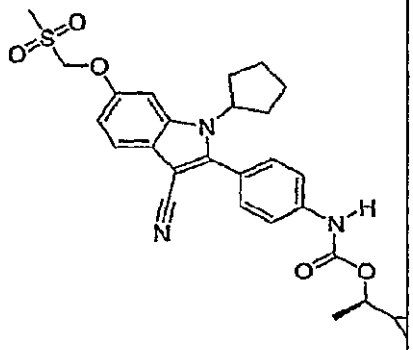
 3014	 3015	 3016
 3017	 3018	 3019
 3020	 3021	 3022
 3023	 3024	 3025

 3026	 3027	 3028
 3029	 3030	 3031
 3032	 3033	 3034
 3035	 3036	 3037

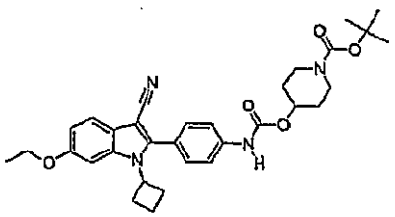
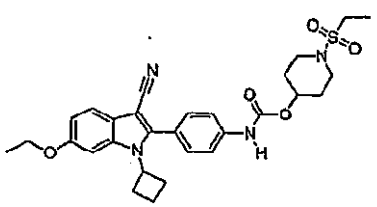
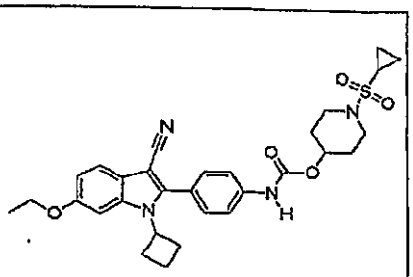
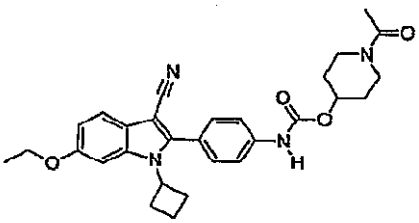
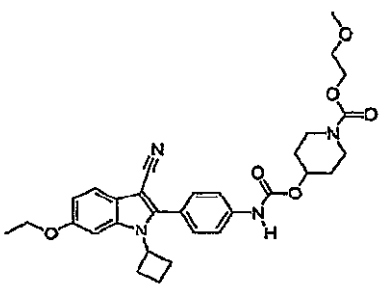
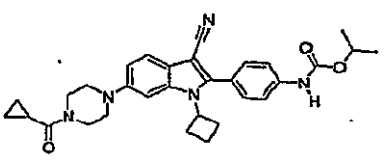
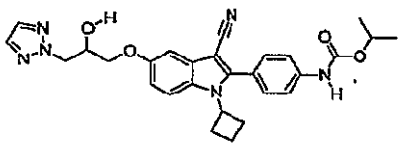
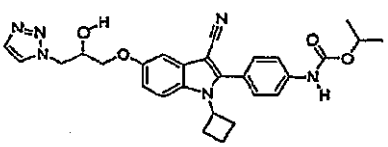
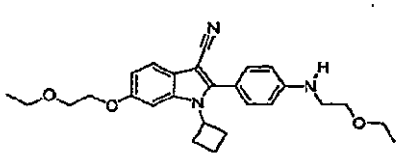
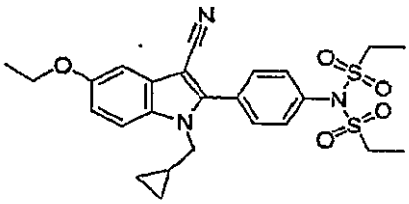
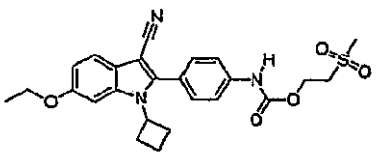
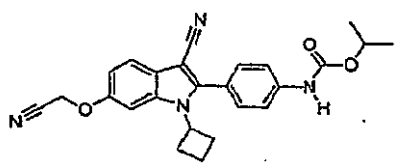
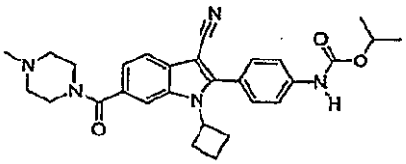
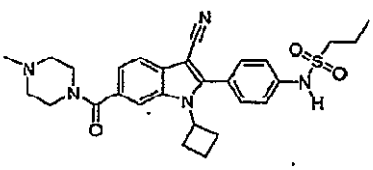
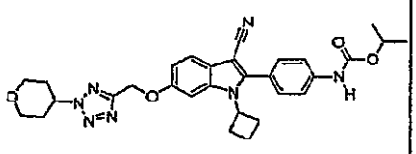
 3038	 3039	 3040
 3041	 3042	 3043
 3044	 3045	 3046
 3047	 3048	 3049

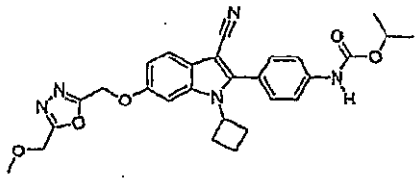
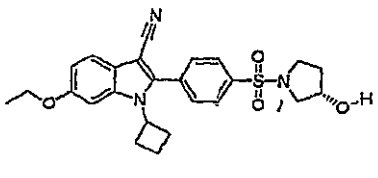
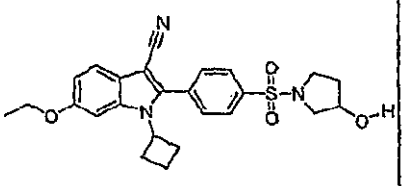
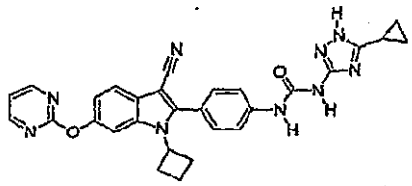
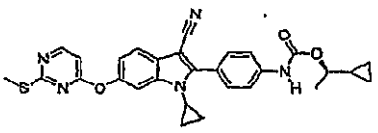
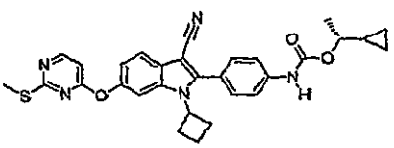
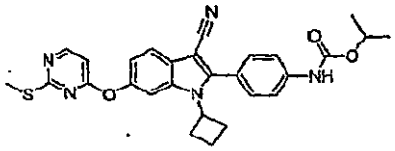
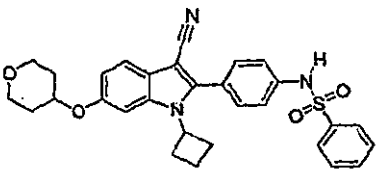
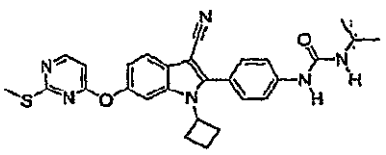
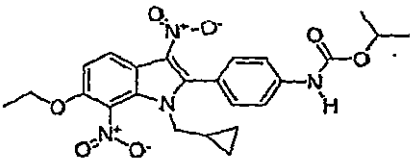
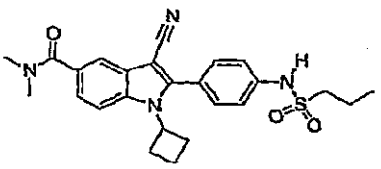
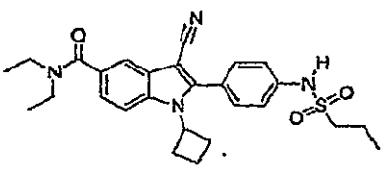
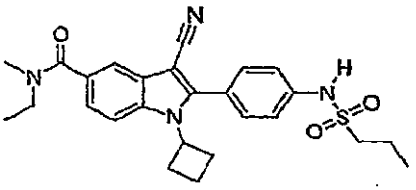
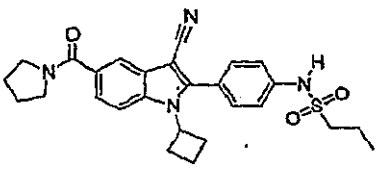
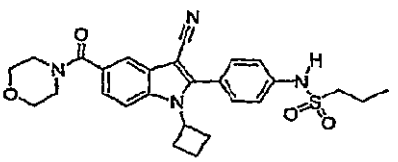
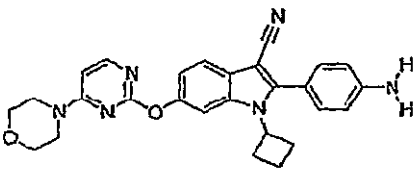
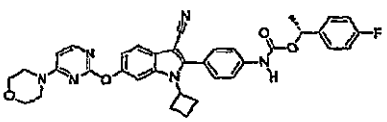
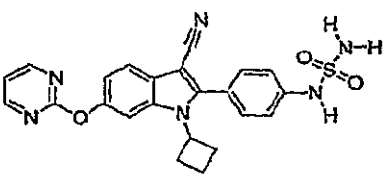
【０３０５】

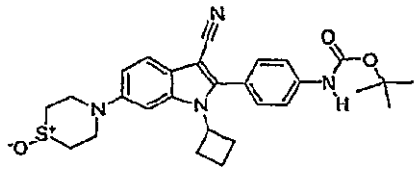
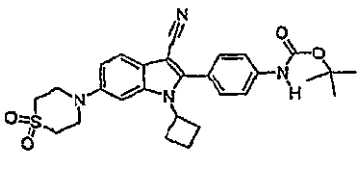
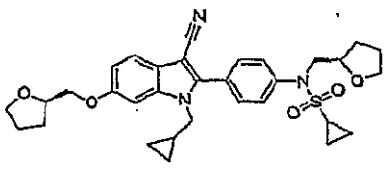
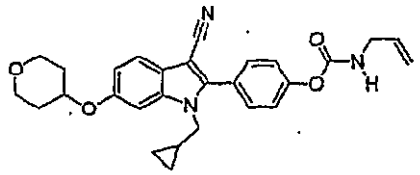
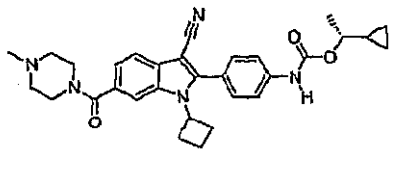
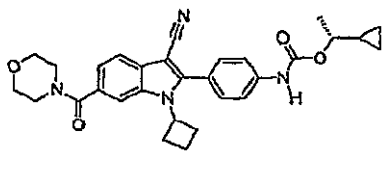
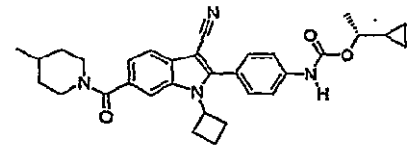
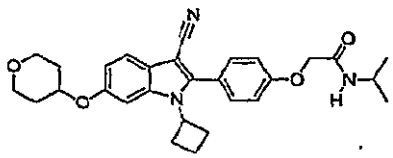
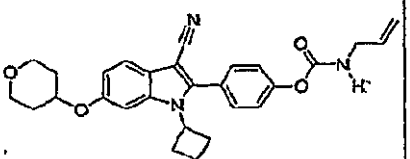
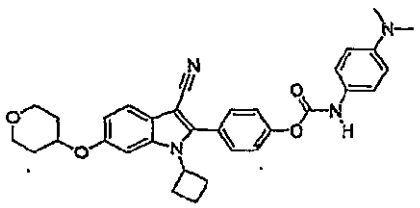
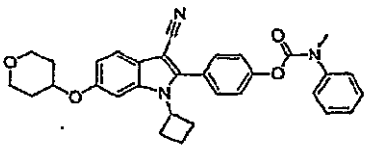
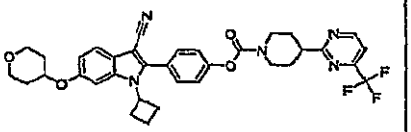
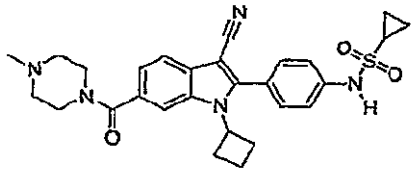
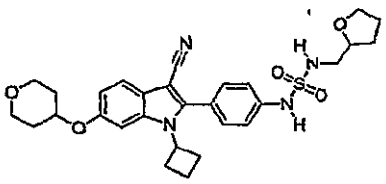
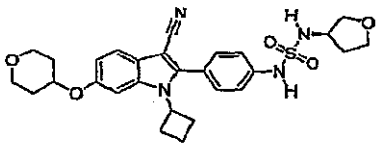
 3050	 3051	 3052
 3053	 3054	 3055
 3056	 3057	 3058
 3059	 3060	 3061

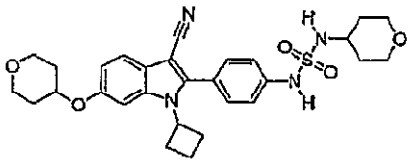
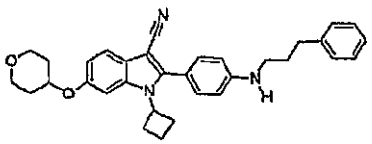
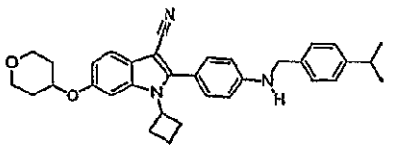
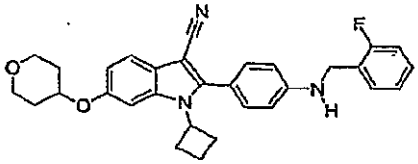
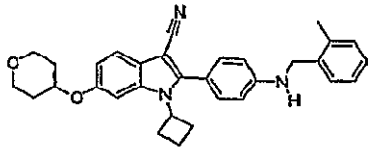
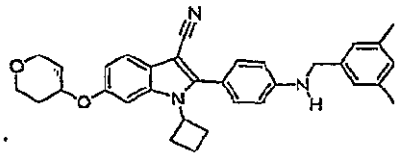
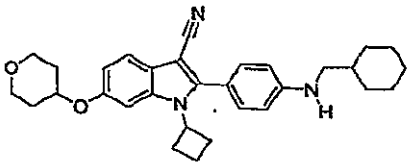
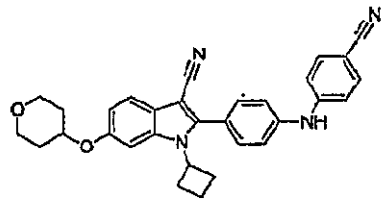
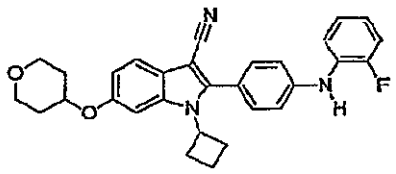
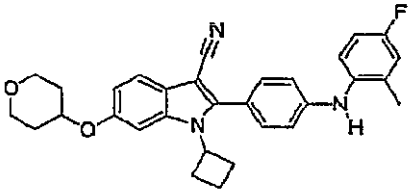
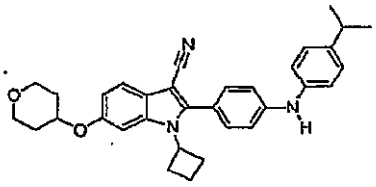
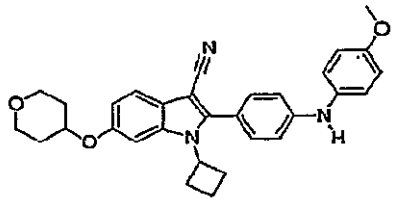
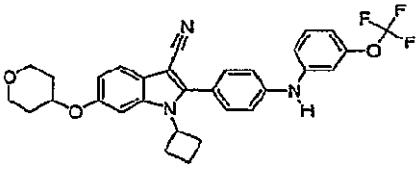
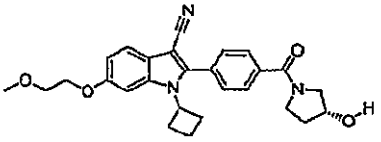
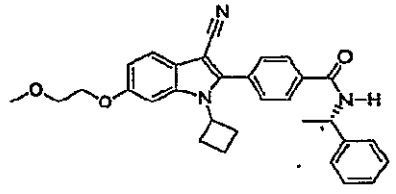
 3062	 3063	 3064
 3065	 3066	 3067
 3068		

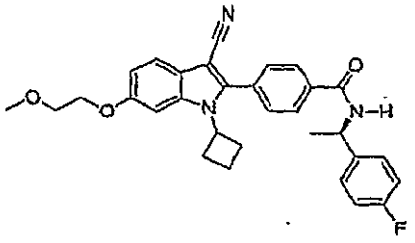
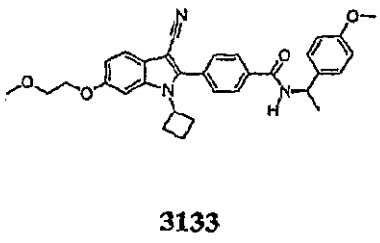
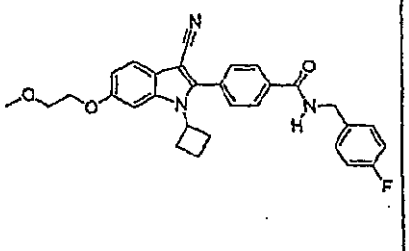
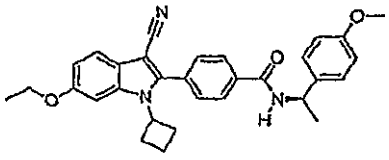
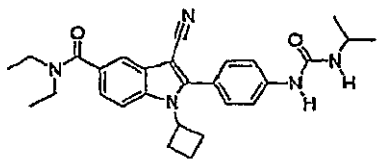
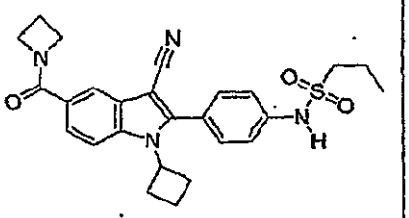
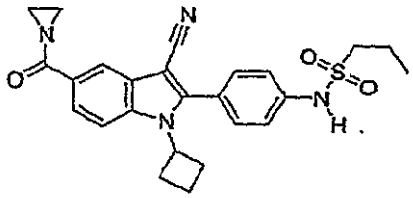
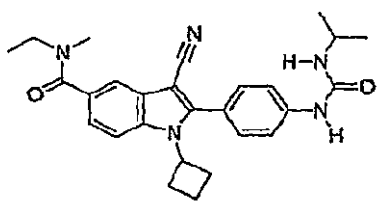
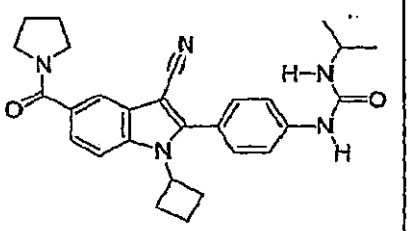
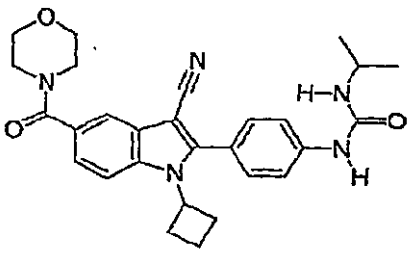
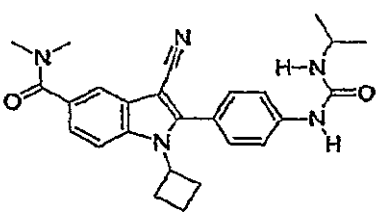
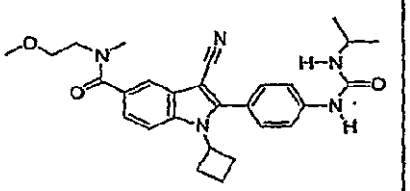
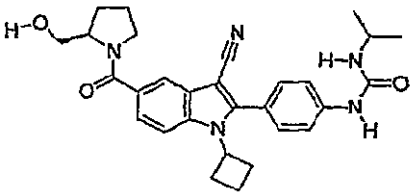
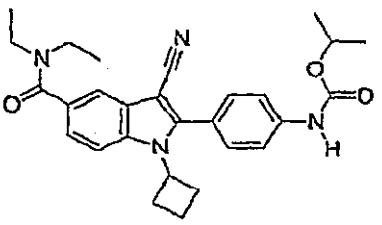
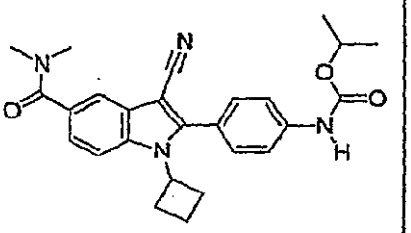
【０３０６】
例示的な化合物には以下のものがある。

 3069	 3070	 3071
 3072	 3073	 3074
 3075	 3076	 3077
 3078	 3079	 3080
 3081	 3082	 3083

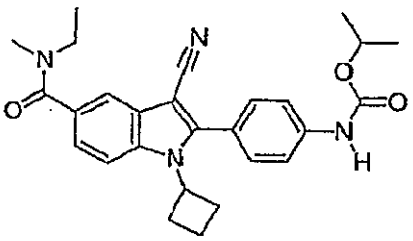
 3084	 3085	 3086
 3087	 3088	 3089
 3090	 3091	 3092
 3093	 3094	 3095
 3096	 3097	 3098
 3099	 3100	 3101

 3102	 3103	 3104
 3105	 3106	 3107
 3108	 3109	 3110
 3111	 3112	 3113
 3114	 3115	 3116

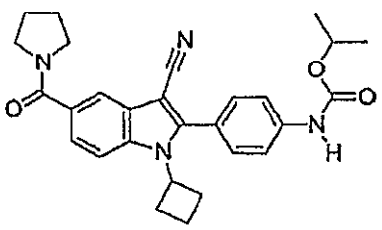
 3117	 3118	 3119
 3120	 3121	 3122
 3123	 3124	 3125
 3126	 3127	 3128
 3129	 3130	 3131

 3132	 3133	 3134
 3135	 3136	 3137
 3138	 3139	 3140
 3141	 3142	 3143
 3144	 3145	 3146

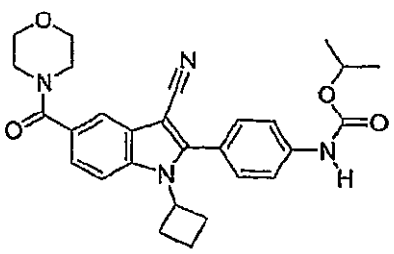
【０３０７】



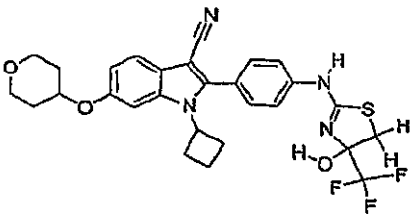
3147



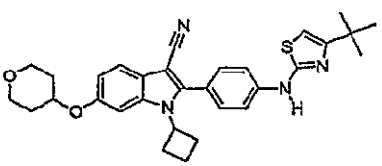
3148



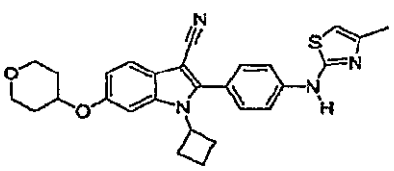
3149



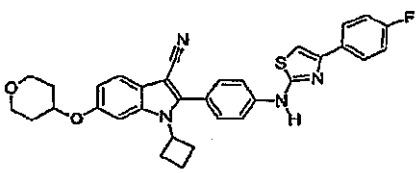
3150



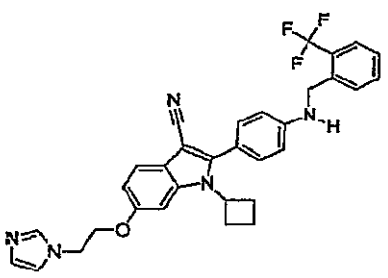
3151



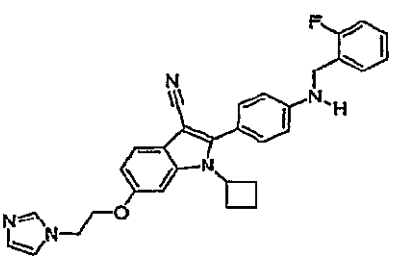
3152



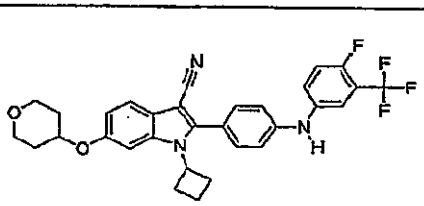
3153



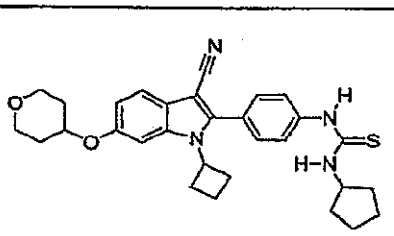
3154



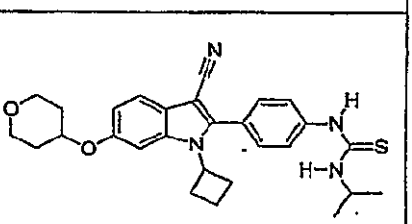
3155



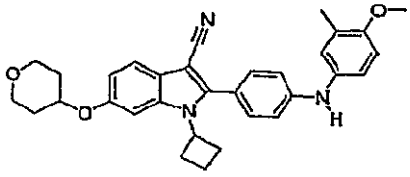
3156



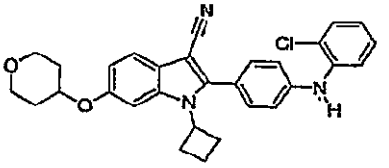
3157



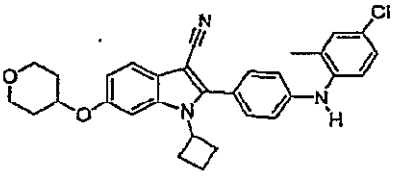
3158



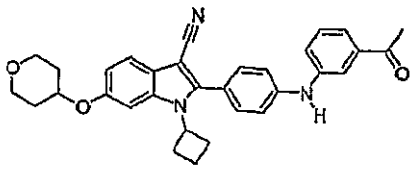
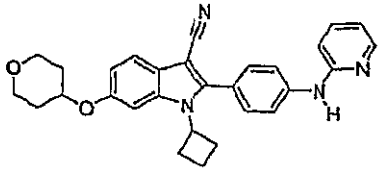
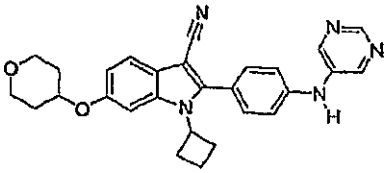
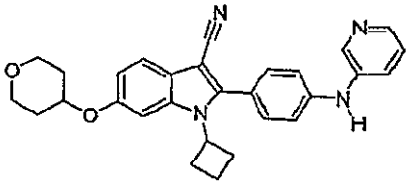
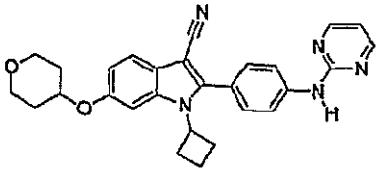
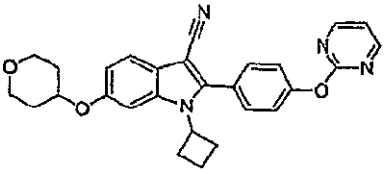
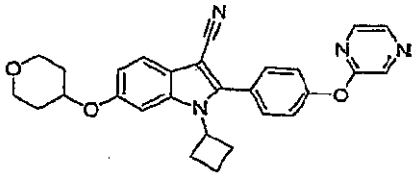
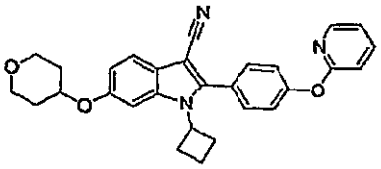
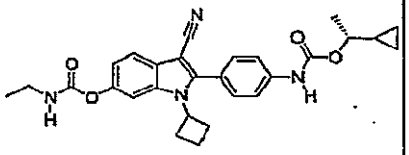
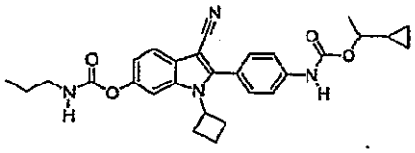
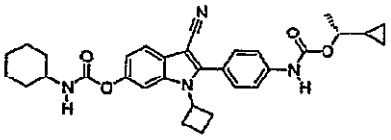
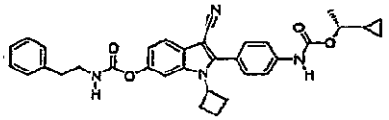
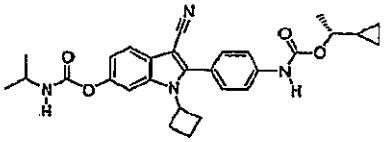
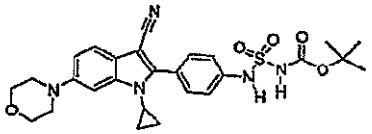
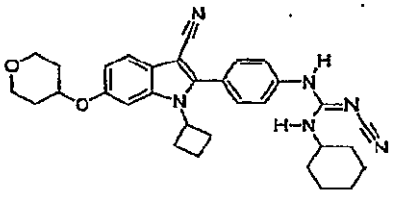
3159

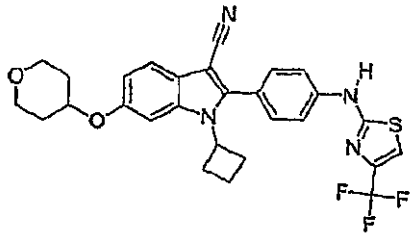
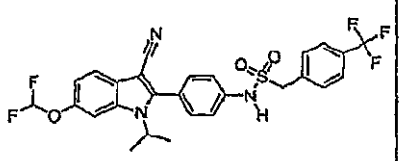
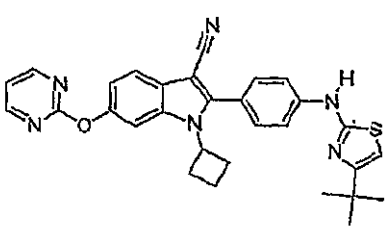
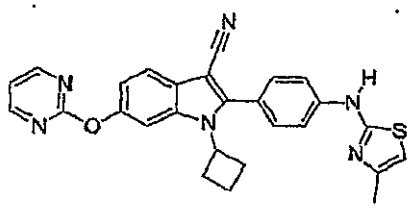
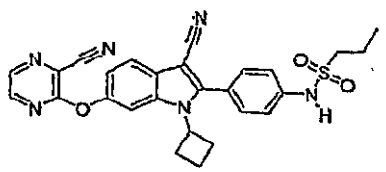
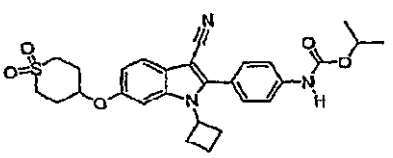
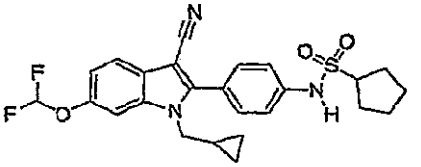
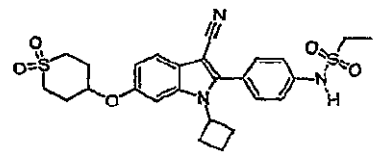
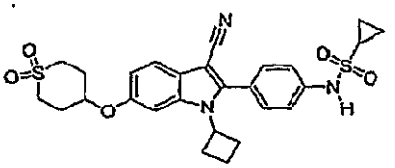
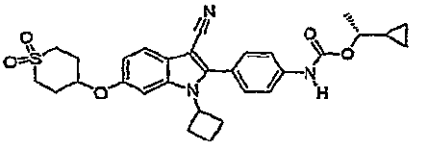
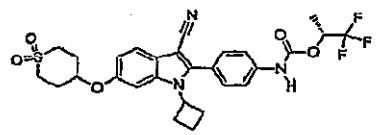
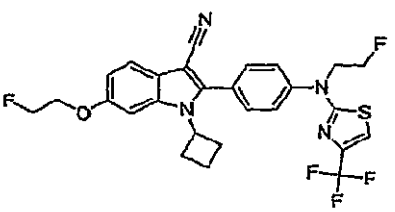
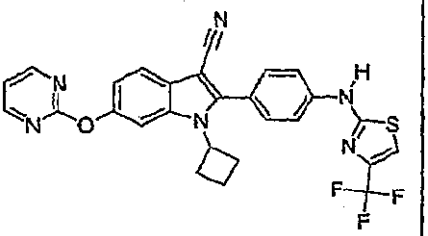
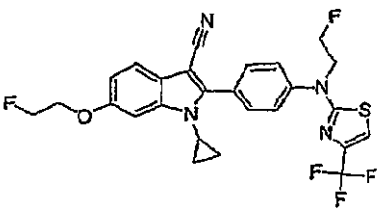
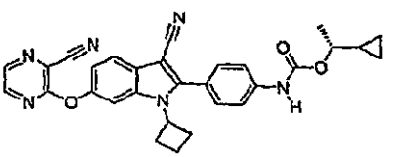


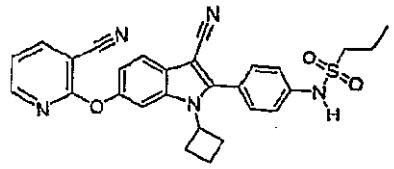
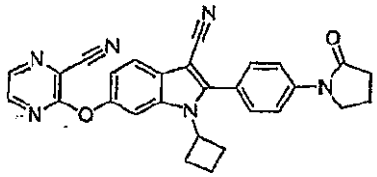
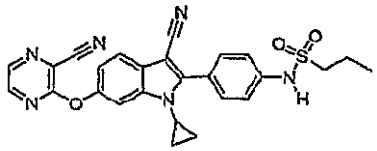
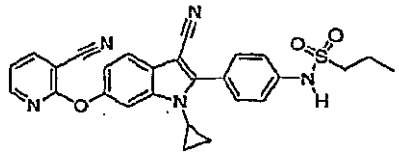
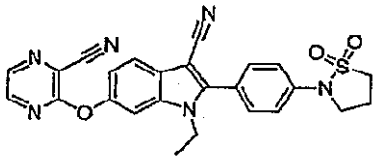
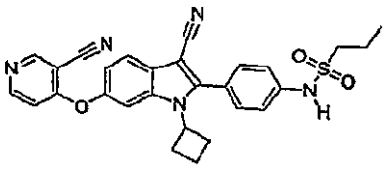
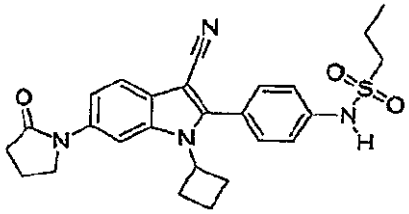
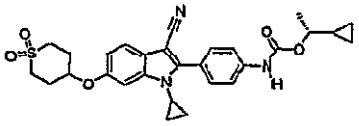
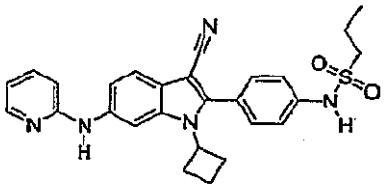
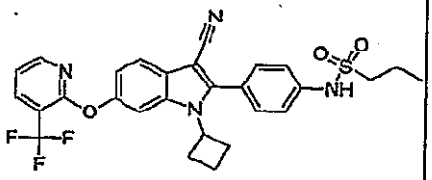
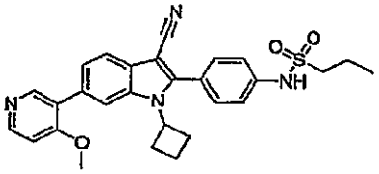
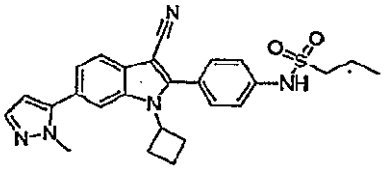
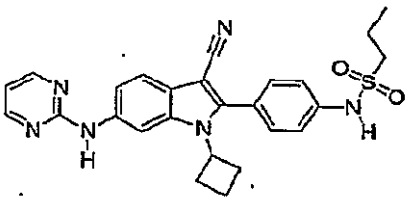
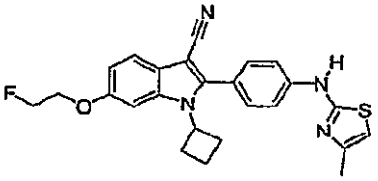
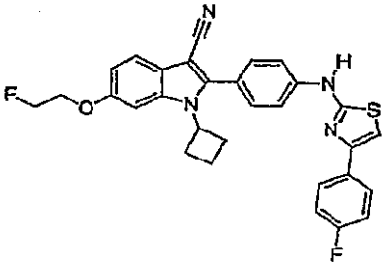
3160

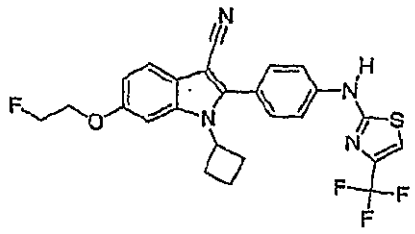
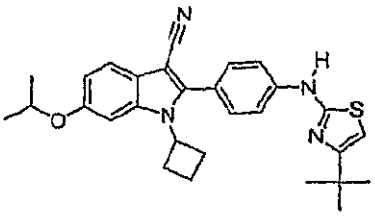
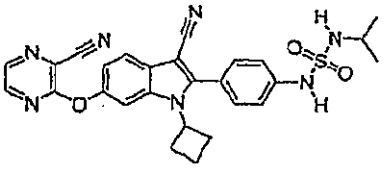
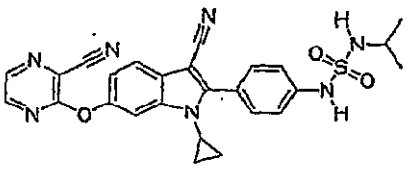
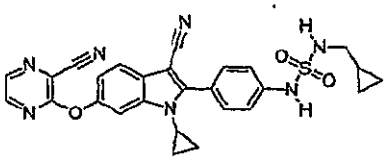
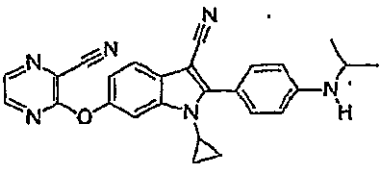
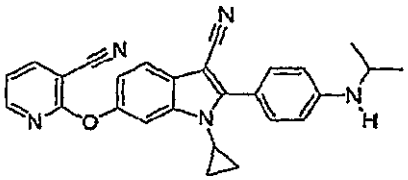
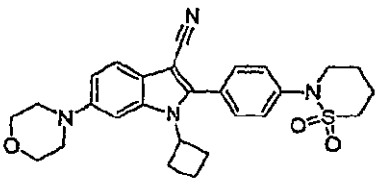
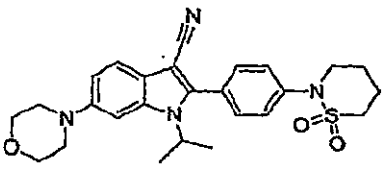
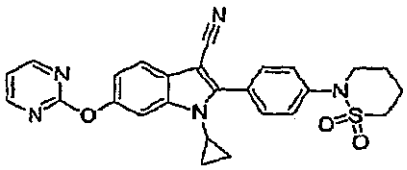
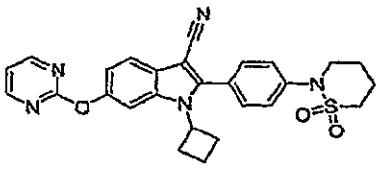
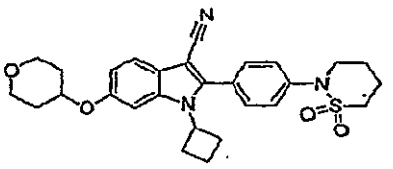
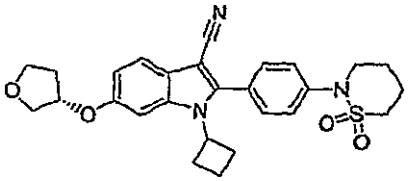
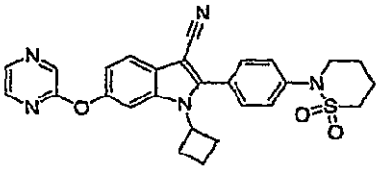
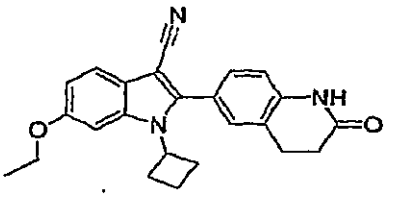


3161

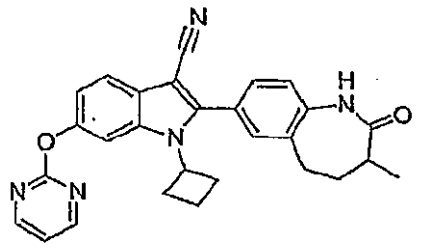
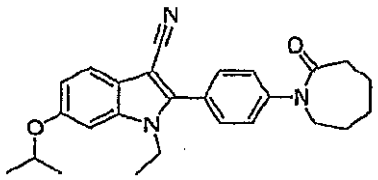
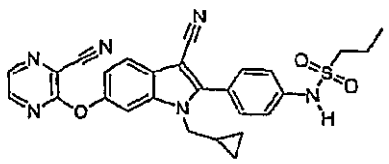
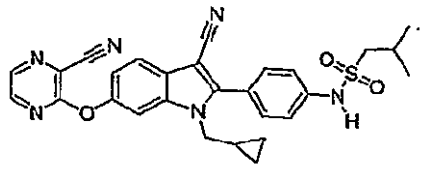
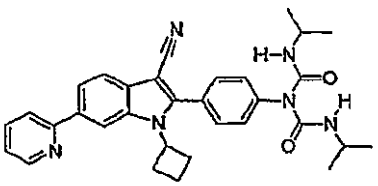
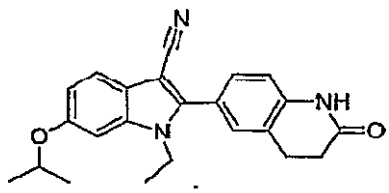
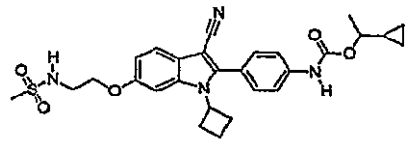
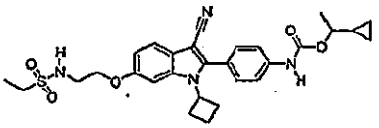
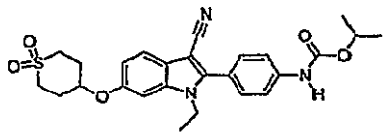
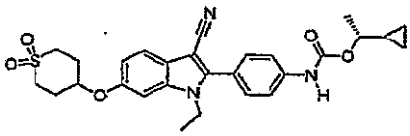
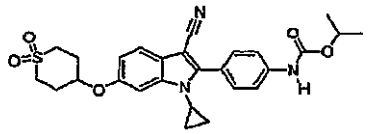
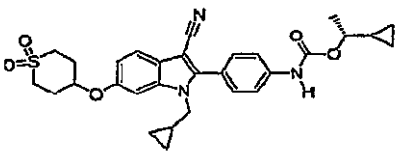
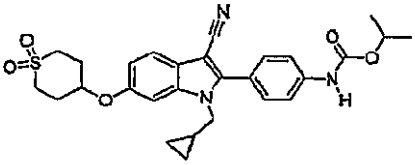
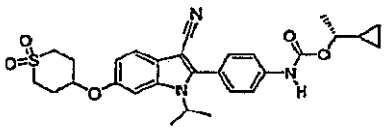
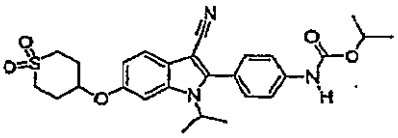
 3162	 3163	 3164
 3165	 3166	 3167
 3168	 3169	 3170
 3171	 3172	 3173
 3174	 3175	 3176

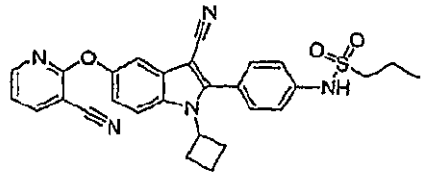
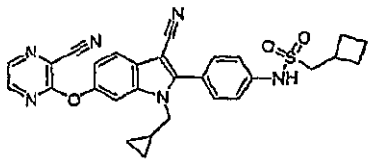
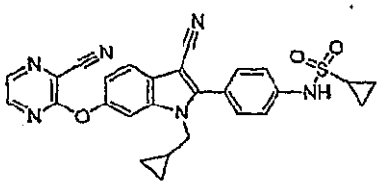
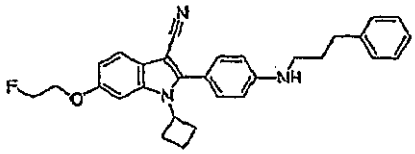
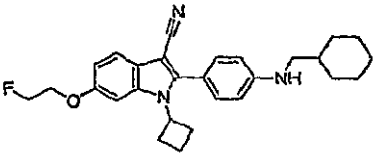
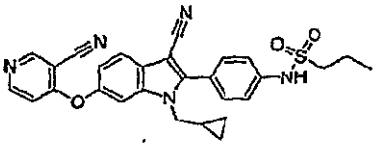
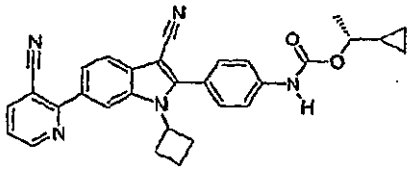
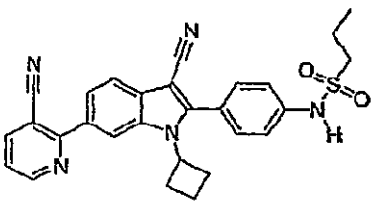
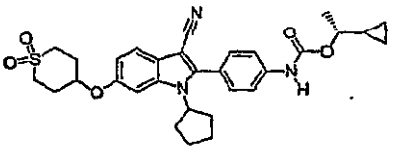
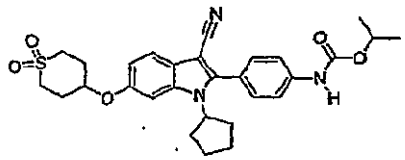
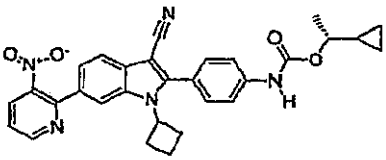
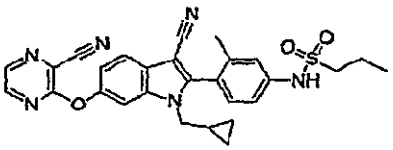
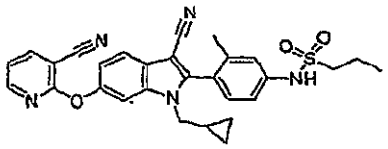
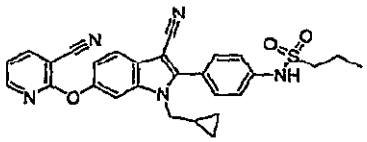
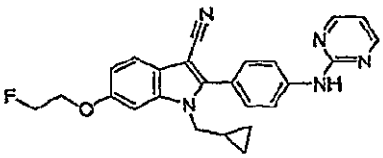
 3177	 3178	 3179
 3180	 3181	 3182
 3183	 3184	 3185
 3186	 3187	 3188
 3189	 3190	 3191

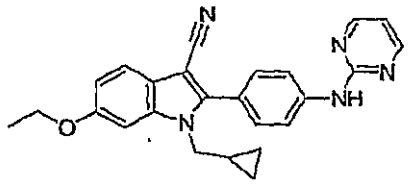
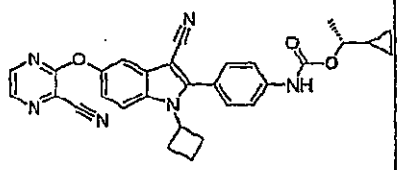
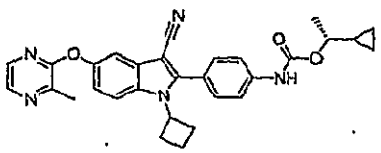
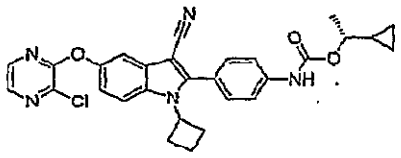
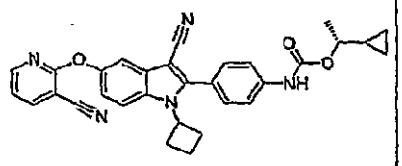
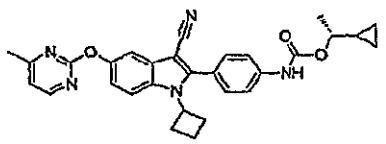
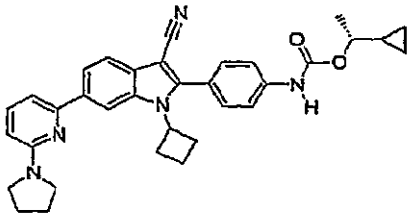
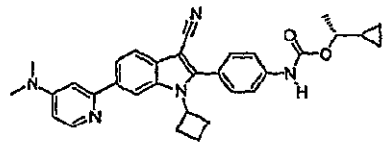
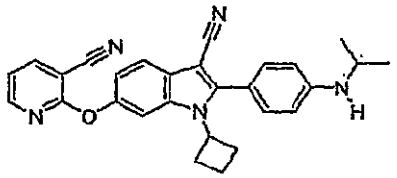
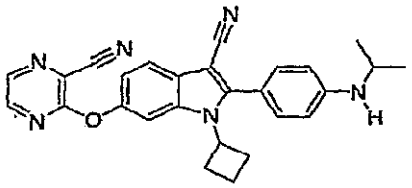
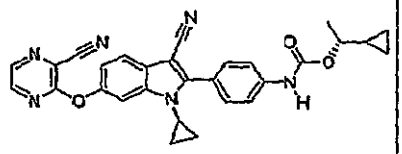
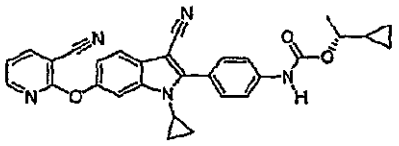
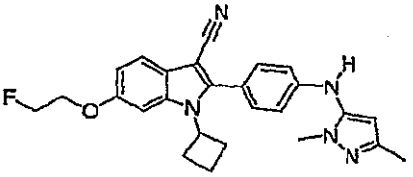
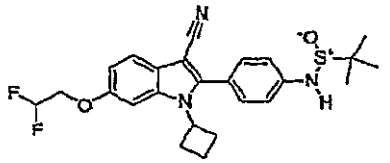
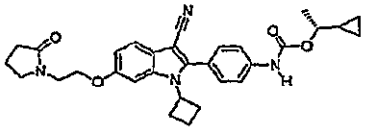
 3192	 3193	 3194
 3195	 3196	 3197
 3198	 3199	 3200
 3201	 3202	 3203
 3204	 3205	 3206

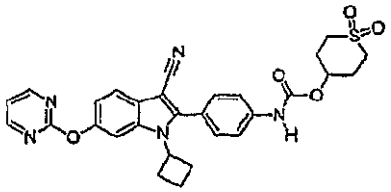
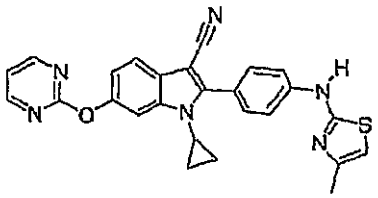
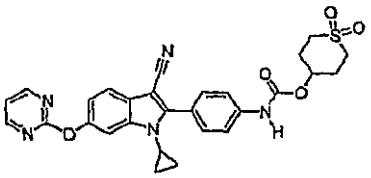
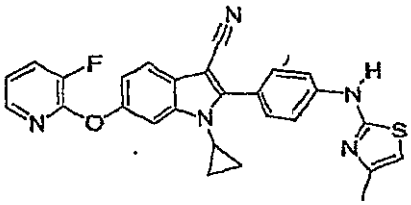
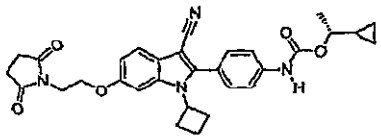
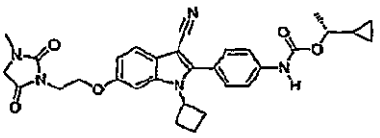
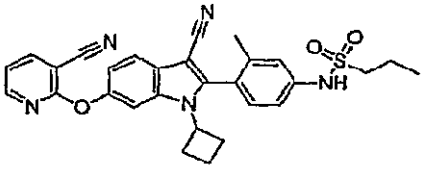
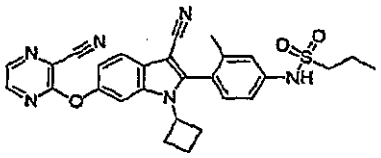
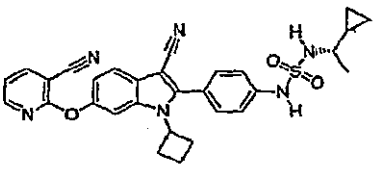
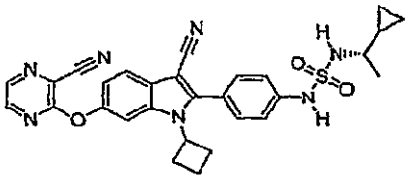
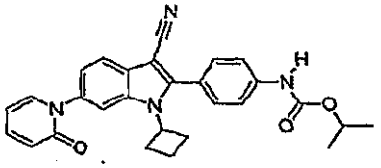
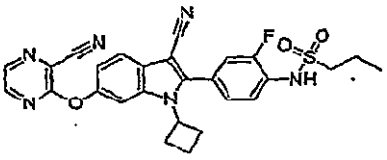
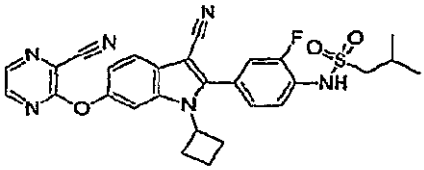
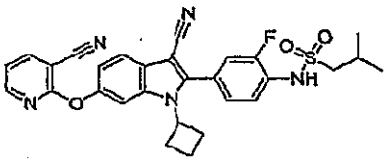
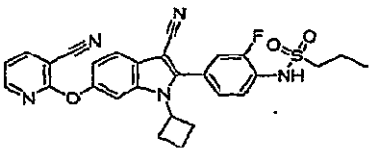
 3207	 3208	 3209
 3210	 3211	 3212
 3213	 3214	 3215
 3216	 3217	 3218
 3219	 3220	 3221

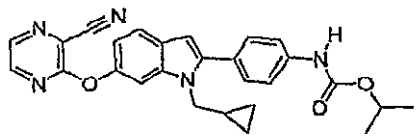
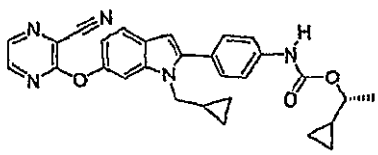
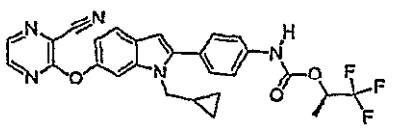
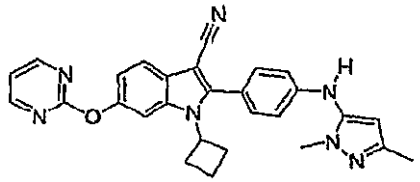
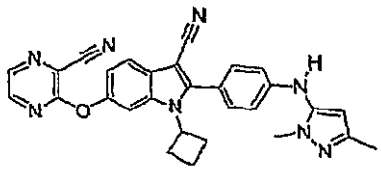
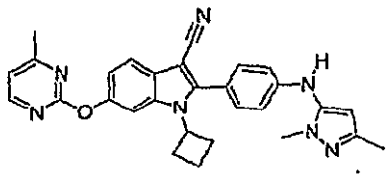
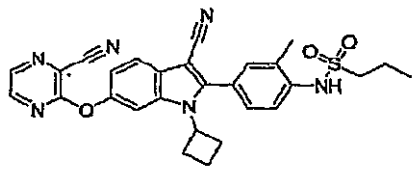
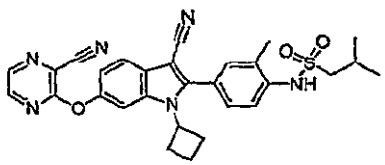
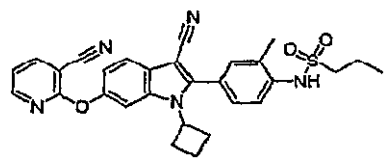
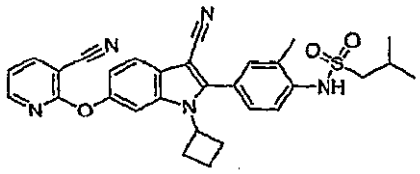
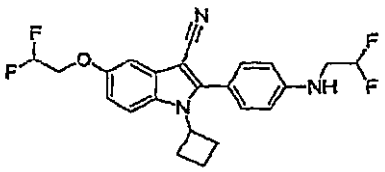
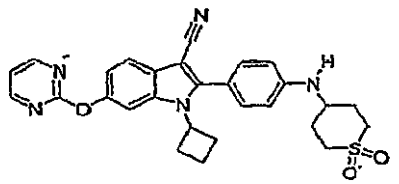
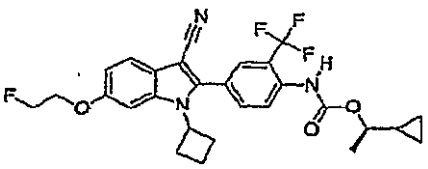
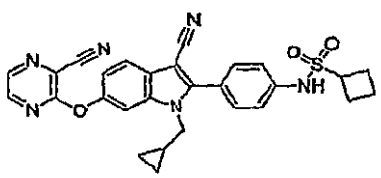
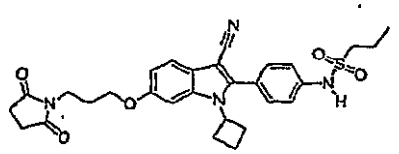
【０３０８】

 3222	 3223	 3224
 3225	 3226	 3227
 3228	 3229	 3230
 3231	 3232	 3233
 3234	 3235	 3236

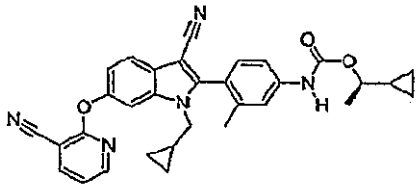
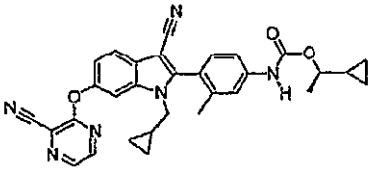
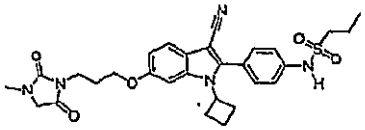
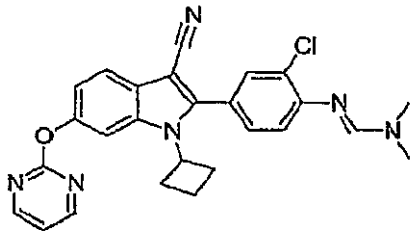
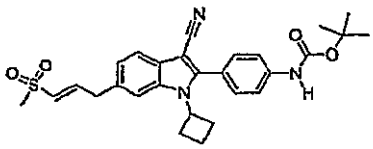
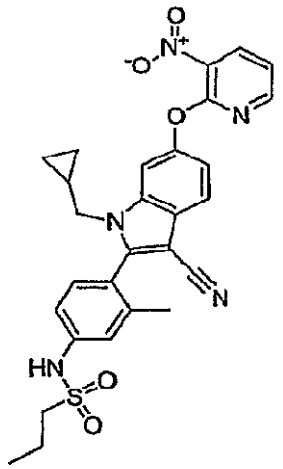
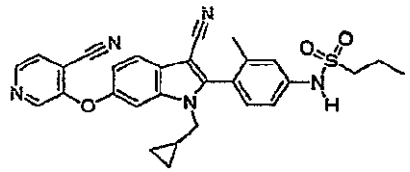
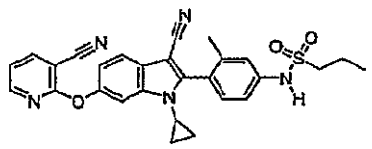
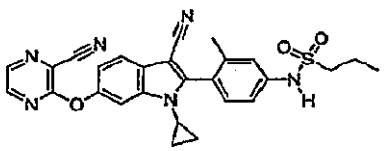
 3237	 3238	 3239
 3240	 3241	 3242
 3243	 3244	 3245
 3246	 3247	 3248
 3249	 3250	 3251

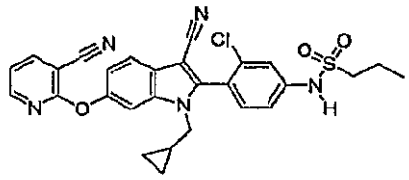
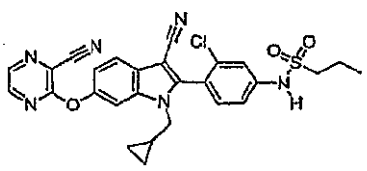
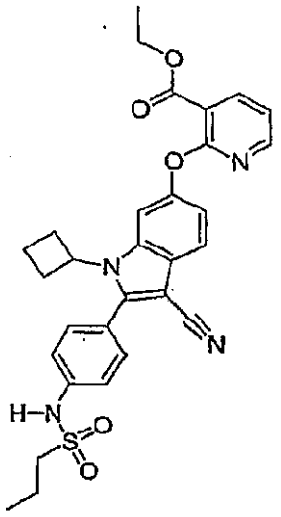
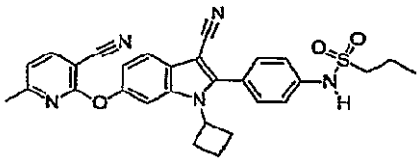
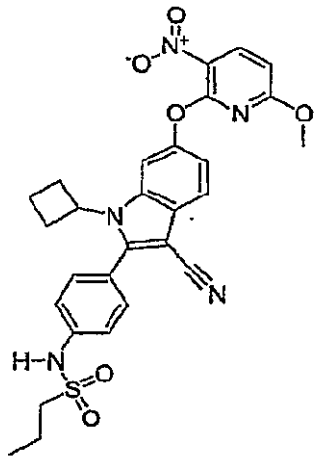
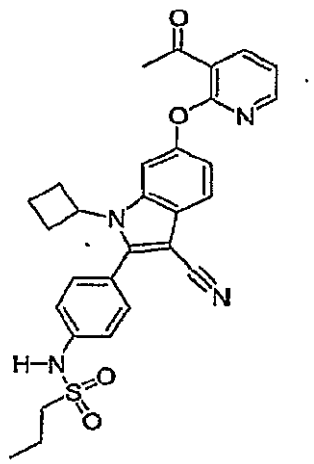
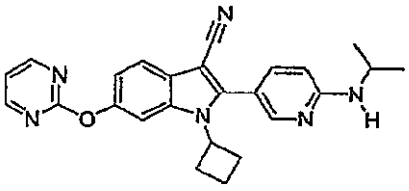
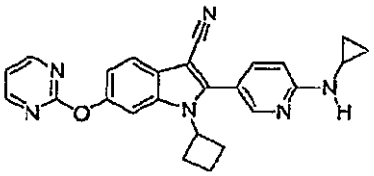
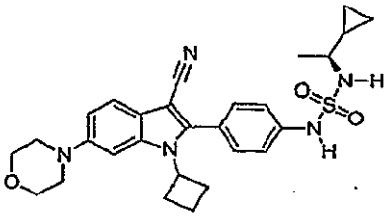
 3252	 3253	 3254
 3255	 3256	 3257
 3258	 3259	 3260
 3261	 3262	 3263
 3264	 3265	 3266

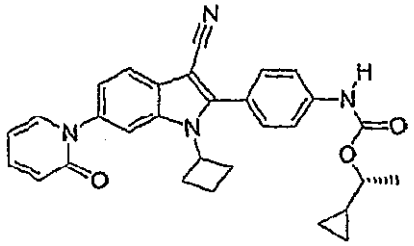
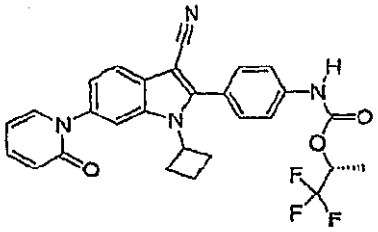
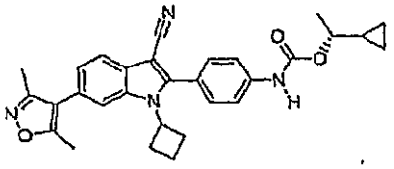
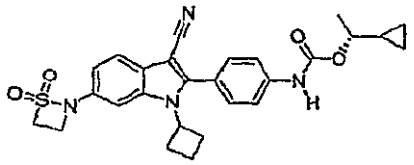
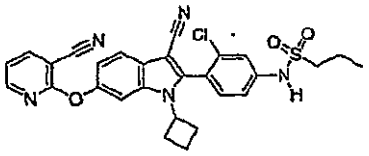
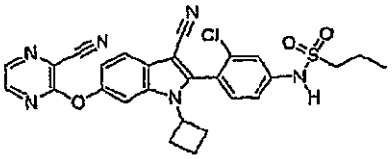
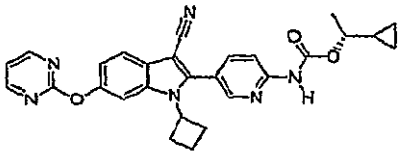
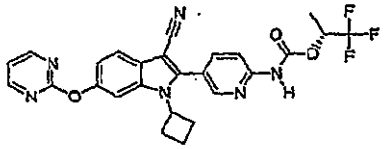
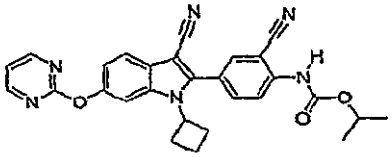
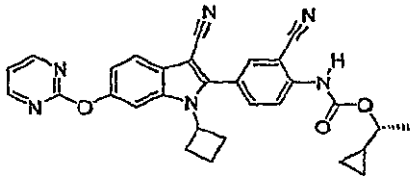
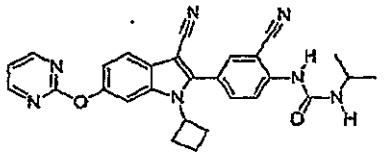
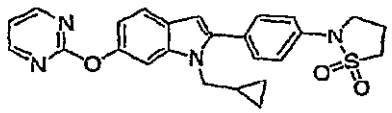
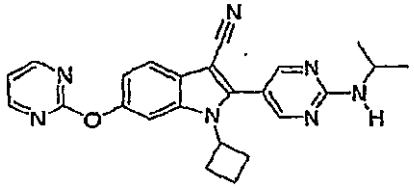
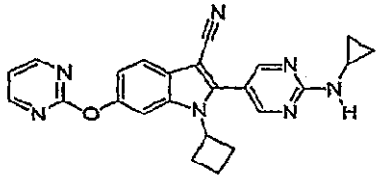
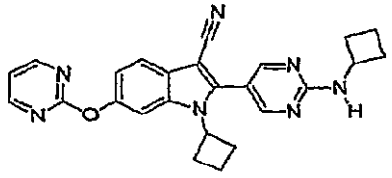
 3267	 3268	 3269
 3270	 3271	 3272
 3273	 3274	 3275
 3276	 3277	 3278
 3279	 3280	 3281

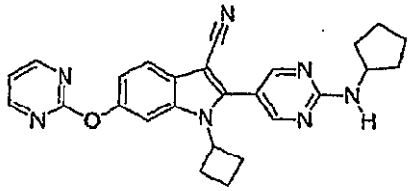
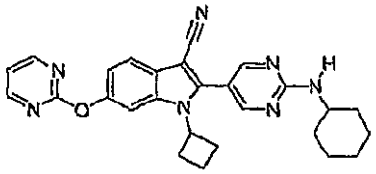
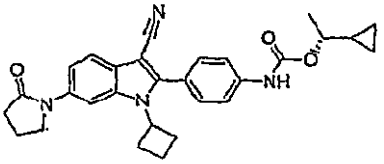
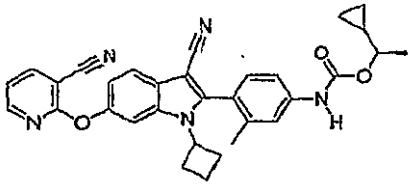
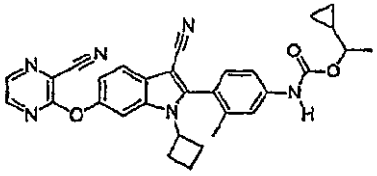
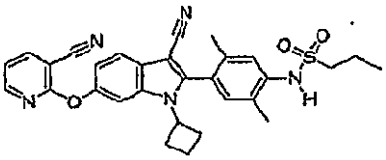
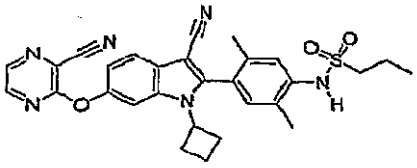
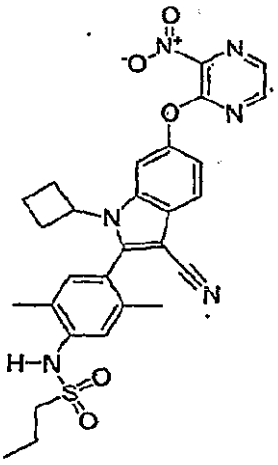
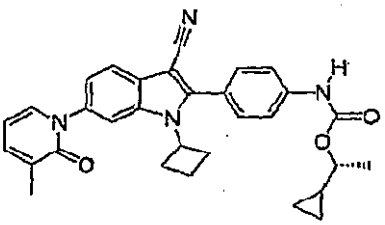
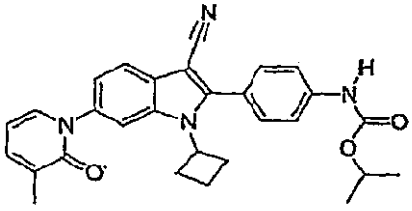
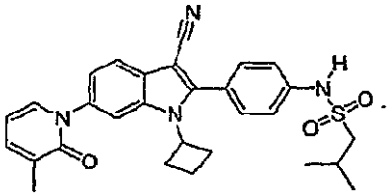
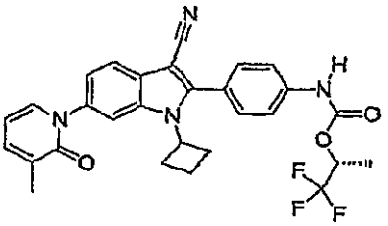
 3282	 3283	 3284
 3285	 3286	 3287
 3288	 3289	 3290
 3291	 3292	 3293
 3294	 3295	 3296

【０３０９】

 3297	 3298	 3299
 3300	 3301	 3302
 3303	 3304	 3305

 3306	 3307	 3308
 3309	 3310	 3311
 3312	 3313	 3314

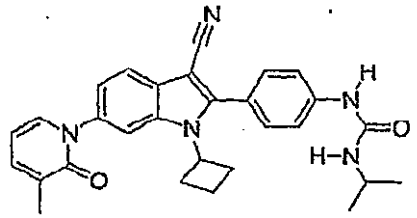
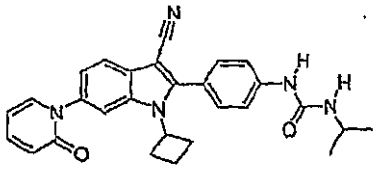
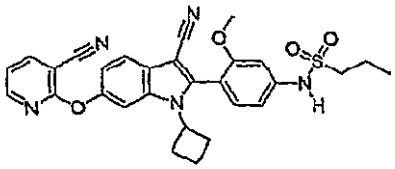
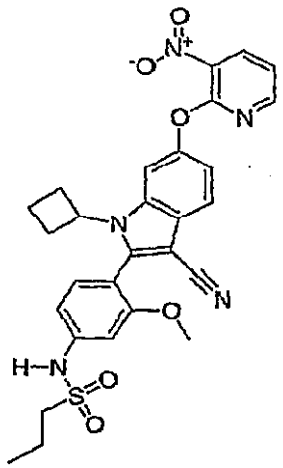
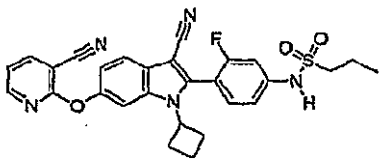
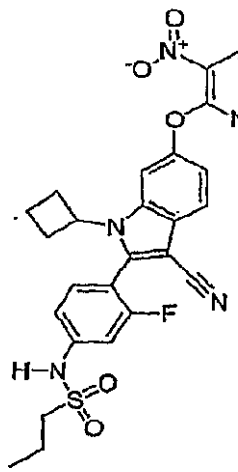
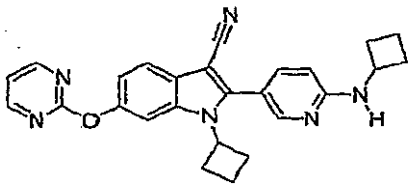
 3315	 3316	 3317
 3318	 3319	 3320
 3321	 3322	 3323
 3324	 3325	 3326
 3327	 3328	 3329

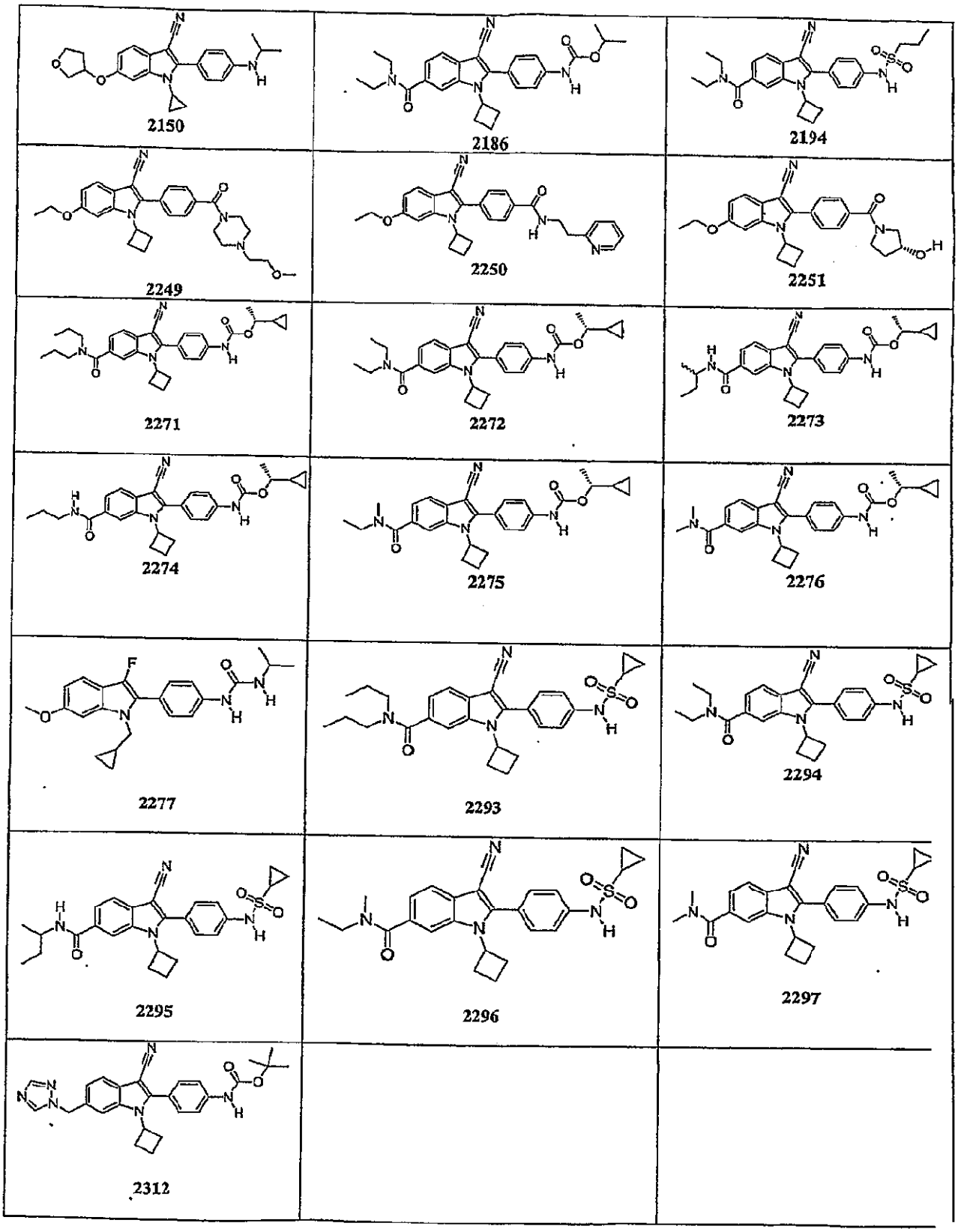
 3330	 3331	 3332
 3333	 3334	 3335
 3336	 3337	 3338
 3339	 3340	 3341

10

20

30

 3342	 3343	 3344
 3345	 3346	 3347
 3348		



【０３１０】

B.本発明の化合物の調製

本発明のインドール化合物は、標準的な周知の合成方法によって得ることができる。インドール出発材料の多くは、以下に記載する経路を使用して、または当業者によって調製できる。

【０３１１】

構造IIで示されている式Iの化合物は、以下のスキームAに図示されている方法によって

調製することができる。

【０３１２】

α-ニトロケトン誘導体A2は、ニトロメタンを例えばナトリウムまたはカリウムt-ブトキシドや水素化ナトリウムのような塩基で処理することにより得られるニトロメタンのアニオンを、活性化カルボン酸誘導体(例えばアシルイミダゾリドA1)で処理することにより誘導することができる。成分A3とA4を混合し、適当な溶媒例えばアルコールまたは非プロトン性溶媒中で加熱することにより、このα-ニトロケトンA2とアミン誘導体A3を反応させて、ニトロエナミンA4を得ることができる。このニトロエナミンA4を極性プロトン性溶媒例えば酢酸中のキノンA5で大気温度または大気温度近辺で処理することにより式IIの化合物が得られる。

【０３１３】

I.スキームA

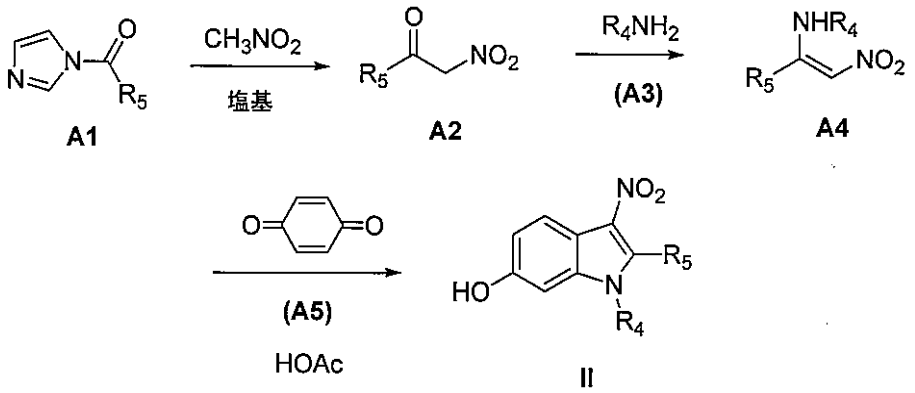
構造IIで示されている式Iの化合物は、以下のスキームAに示されているようにして調製することができる。

【０３１４】

ニトロメタンを塩基で処理し、次いで活性化カルボン酸、例えば化合物A1などのイミダゾリドと反応させることによりタイプA2の化合物を得る。タイプA2の化合物を構造A3のアミンで処理することにより化合物A4を得る。化合物A4を、酸、例えば酢酸の存在下でキニンと反応させることにより構造IIのヒドロキシインドールを得る。

【化９０】

I. スキームA



【０３１５】

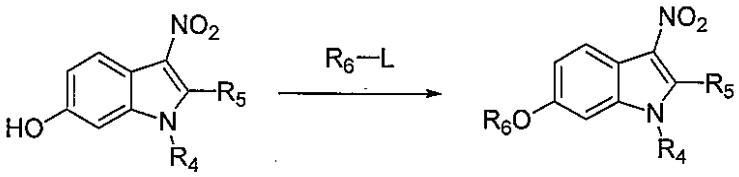
構造IIIで示されている式Iの化合物は以下のスキームBに示されているようにして調製することができる。

【０３１６】

B1を、脱離基L含有反応性アルキルまたはアリール基で、加熱ありまたはなしで、塩基(例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのような無機塩基、または例えばトリエチルアミンのような有機塩基)の存在下で処理することにより構造IIIの化合物を得ることができる。脱離基の例としては、限定するものではないが、ハロゲン(例えば、塩素、臭素またはヨウ素)またはアルキルスルホネートまたはアリールスルホネートが挙げられる。

【化９１】

II. スキームＢ



【０３１７】

構造IVで示されている式Iの化合物は以下のスキームCに示されているようにして調製することができる。

【０３１８】

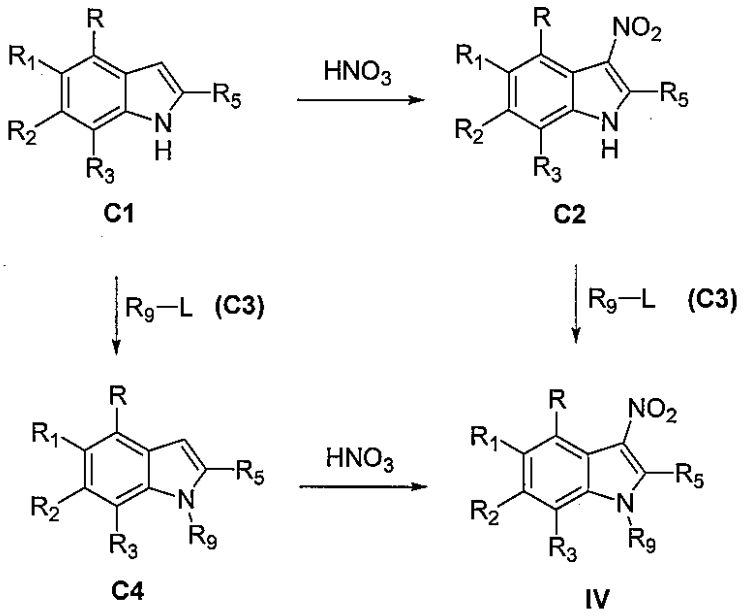
構造IVの化合物は、構造C1のインドールをニトロ化して3-ニトロインドールC2を生成させることによって得ることができる。このニトロ化は、C1を、溶媒(例えば酢酸、無水酢酸、硫酸)中またはジクロロメタンなどの有機溶媒含有混合溶媒系中のニトロ化剤(例えば硝酸または亜硝酸ナトリウム)で処理することにより行うことができる。反応は、-30℃～+50℃の温度で行うことができる。C2を、適当な脱離基L(C3)含有反応性官能基R_9で処理することにより構造IVの化合物を得ることができる。反応性官能基は、限定するものではないが、アルキルおよびアラルキルからなり得る。Lは、ハライド、特にクロロ、ブロモもしくはヨードまたはアルキルスルホネートを表し得る。C2とC3との反応は、適当な溶媒中、炭酸カリウムもしくは水素化ナトリウムなどの無機塩基またはトリアルキルアミンなどの有機塩基の存在下で行うことができる。あるいは、基R_9はアリールまたはヘテロアリール基を表し得、Lはハライド特にクロロ、ブロモまたはヨードを表し得る。この反応は、極性または非極性の溶媒中、周囲温度～200℃の温度で、銅触媒(例えば、CuI)、塩基(例えばCs_2CO_3またはK_3PO_4)、および場合により1,2-ビス(メチルアミノ)エタンまたは1,2-シクロヘキサンジアミンなどのアミンリガンドの存在下で行うことができる。

【０３１９】

別の経路として、上記と同じようにしてC1をC4に変換し、次いで前記ニトロ化反応を行って構造IVの化合物を得る経路がある。

【化９２】

III. スキームＣ



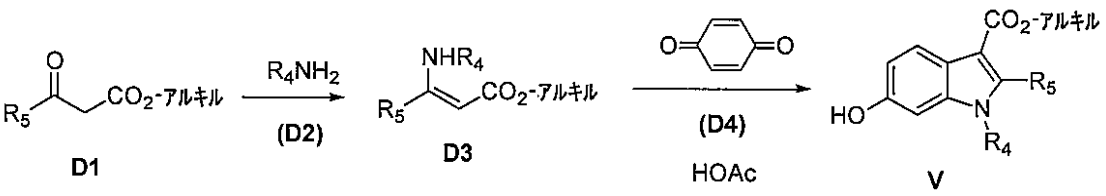
【０３２０】

構造Vで示されている式Iの化合物は、スキームDに示されているようにして調製することができる。

【０３２１】

構造D1のβ-ケトエステルをアミンD2で、適当な溶媒、例えばアルコールまたは非プロトン性溶媒中で加熱することによって処理することでアミノクロトネート誘導体D3が得られる。D3とキノンD4とを極性プロトン性溶媒(例えば酢酸)中で反応させることによって構造Vの化合物が得られる。

【化９３】



【０３２２】

構造VIの化合物によって表されている本発明の化合物は、以下のスキームEに記載されている化学によって調製することができる。

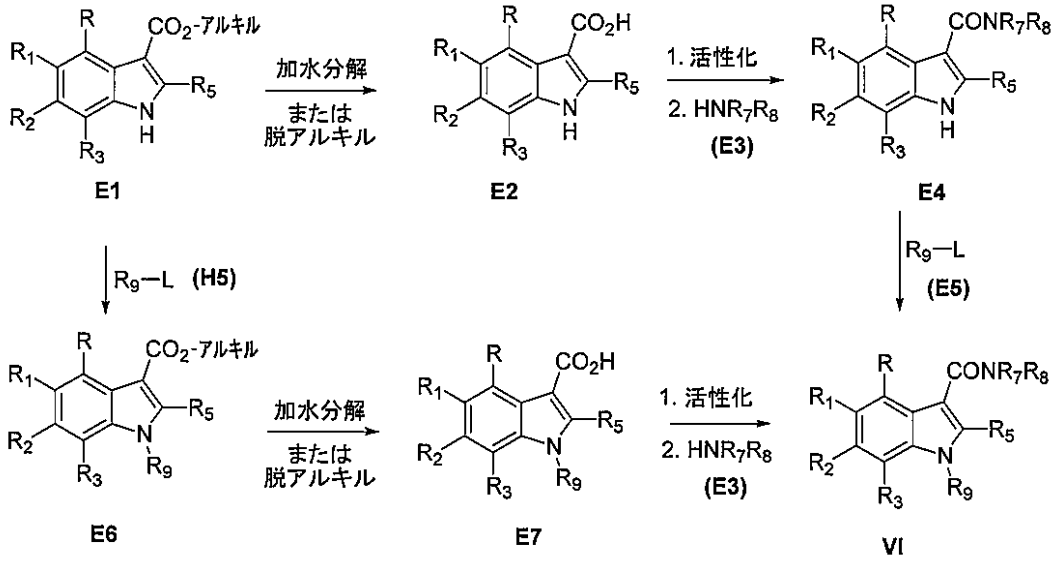
【０３２３】

インドール-3-カルボン酸エステルE1は、構造E1の化合物を、例えば、水性溶媒または混合水性・有機溶媒中の酸か塩基で周囲温度または高温で処理することにより、または適当な溶媒中の求核試薬(例えば三臭化ホウ素またはトリメチルシリルヨージド)で処理することによりインドール-3-カルボン酸E2に変換することができる。タイプE2の化合物は、次いでタイプE3のアミンで活性化・処理して化合物E4を得ることができる。カルボン酸の活性化は、例えば、いずれの標準方法によっても行うことができる。例えば、酸E2は、アミンE3の存在下でHOBtありまたはなしで、カップリング試薬、例えばEDCIまたはDCCで活性化することができ、あるいは別法としてこの酸は、この酸を、例えば塩化チオニルまたは塩化オキサリルで処理することにより酸塩化物として、またはこの酸をカルボニルジイミダゾールで処理し続いてアミンE3で処理することによって得られるアシルイミダゾールとして活性化することができる。化合物E4は、E4を、前で述べた適当な脱離基L(E5)含有

反応性官能基R_9で処理することにより構造VIの化合物に変換することができる。別法として、タイプE1の化合物は、E5で処理することによって構造E6の化合物に変換することができる。インドール-3-カルボン酸エステルE6は、次いで上述した方法によってインドール-3-カルボン酸E7に変換することができる。E7の、構造VIの化合物への変換は、上述したようにアミンE3で活性化・反応させることによって行うことができる。

【化９４】

V. スキームＥ



【０３２４】

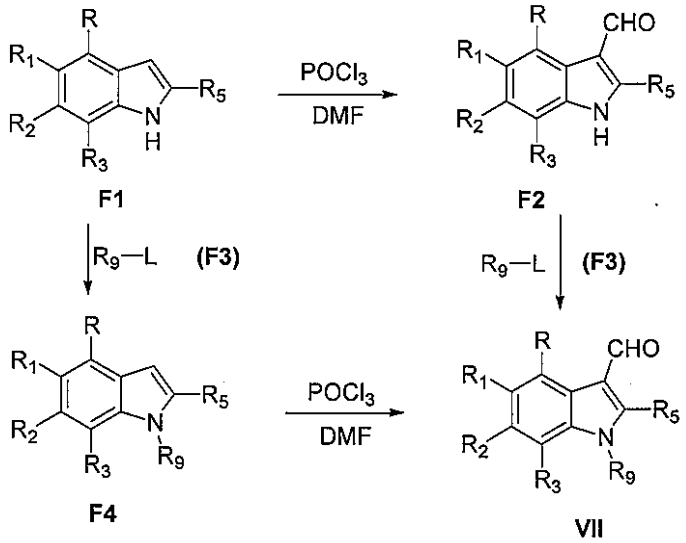
構造VIIによって表されている本発明の化合物は、以下のスキームFに記載されている化学によって調製することができる。

【０３２５】

インドールF1は、DMFの存在下でオキシ塩化リンのような試薬でホルミル化して、インドール-3-カルボキシアルデヒドF2を得ることができる。構造VIIの化合物への変換は、前で述べたようにF2を化合物F3で処理することで行うことができる。別法として、タイプF1の化合物は、最初にF4に変換して次いで構造VIIの化合物にホルミル化することもできる。

【化９５】

VI. スキームF



【０３２６】

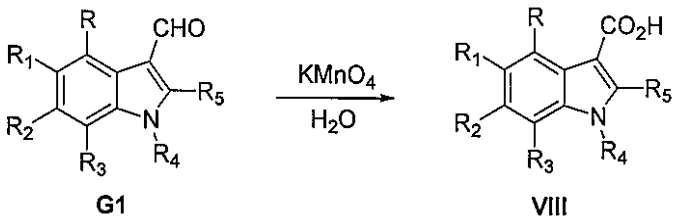
構造VIIIによって表されている式Gの化合物は、スキームGに示されているようにして調製することができる。

【０３２７】

構造G1のインドール-3-カルボキシアルデヒドは、水性条件下で過マンガン酸カリウムなどの試薬で酸化することによってインドール-3-カルボン酸誘導体に変換することができる。

【化９６】

VII. スキームG



【０３２８】

構造IXで示されている式Hの化合物はスキームHに示されているようにして調製することができる。

【０３２９】

構造H1で示されているインドール-3-カルボキシアルデヒドは、様々な方法によってインドール-3-カルボニトリル誘導体H2に変換することができる。H1を、アミン源(例えばリン酸水素アンモニウム)の存在下でニトロアルカン(例えばニトロプロパン)で処理することでインドール-3-カルボニトリルH2誘導体が得られる。化合物H2への別の経路は中間体H3を経ての経路である。H1をオキシム誘導体H3に変換し、次いで脱水、例えばオキシムを無水酢酸および塩基で処理することにより、あるいはオキシムを塩化チオニルと反応させることでH2を得ることができる。化合物H2は、次いで、前で説明したように適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(H4)と反応させて構造IXの化合物を得ることができる。

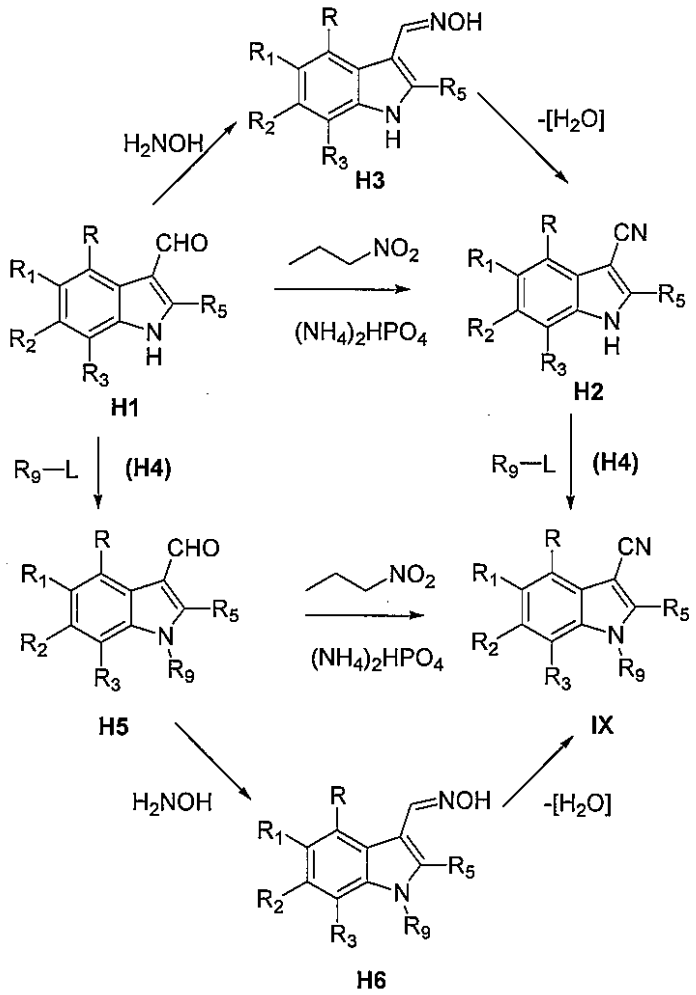
【０３３０】

別法として、H1を、適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(H4)と反応させて中間体H5を得、これを上記と同じようにニトロアルカンと反応させてインドール-3-カルボニトリルIX化合物を得ることもできる。化合物IXはまた、オキシムH6に変換させ、次いで上述した脱

水反応をさせることによっても得ることができる。

【化９７】

VIII. スキームH



【０３３１】

構造Xで示されている本発明の化合物はまた、以下のスキームIに記載されているようにして調製することもできる。

【０３３２】

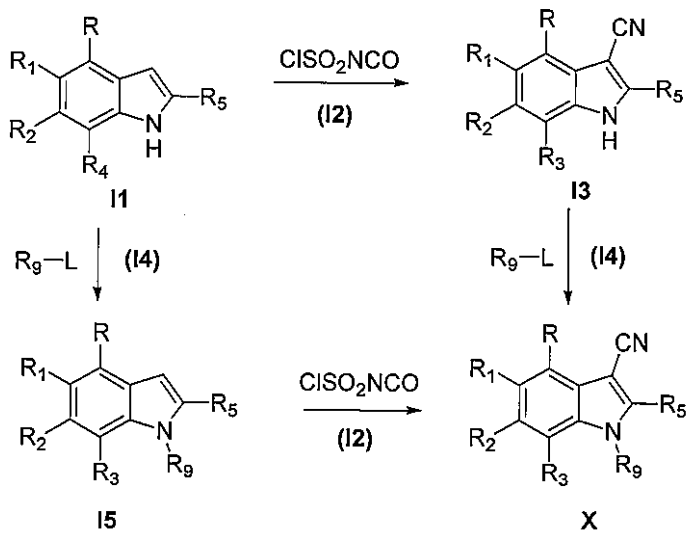
インドールI1は、適当な溶媒または溶媒混合物(例えばDMF、CH_3CNまたはジオキサン)中で適切なシアネート化剤(例えばクロロスルホニルイソシアネート(I2)またはジアルキルホスホリルイソシアネート)でシアネート化して構造I3の化合物を得ることができる。化合物I3は、次いで前で説明したように適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(I4)と反応させて化合物Xを得ることができる。

【０３３３】

別法として、化合物I1は、適当な脱離基L含有反応性官能基R_9と反応させて構造I5の化合物を得、これを次いで上記のようにシアネート化して式Xの化合物を得ることができる。

【化９８】

IX. スキームＩ



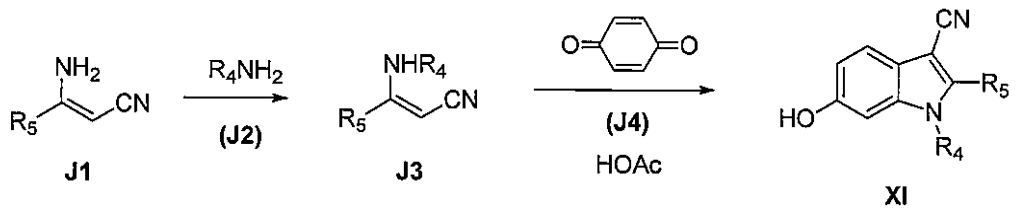
【０３３４】

構造XIで示されている式Jの化合物は、スキームJに示されているようにして調製することができる。

アミノクロトネートJ1をアミンJ2と反応させてJ3を得ることができる。J3を、極性プロトン性溶媒(例えば酢酸)の存在下でキノンと反応させて構造XIの化合物を得ることができる。

【化９９】

X. スキームＪ



【０３３５】

構造XIIおよびXIIIで示されている本発明の化合物は、以下のスキームKに記載されているようにして調製することができる。

【０３３６】

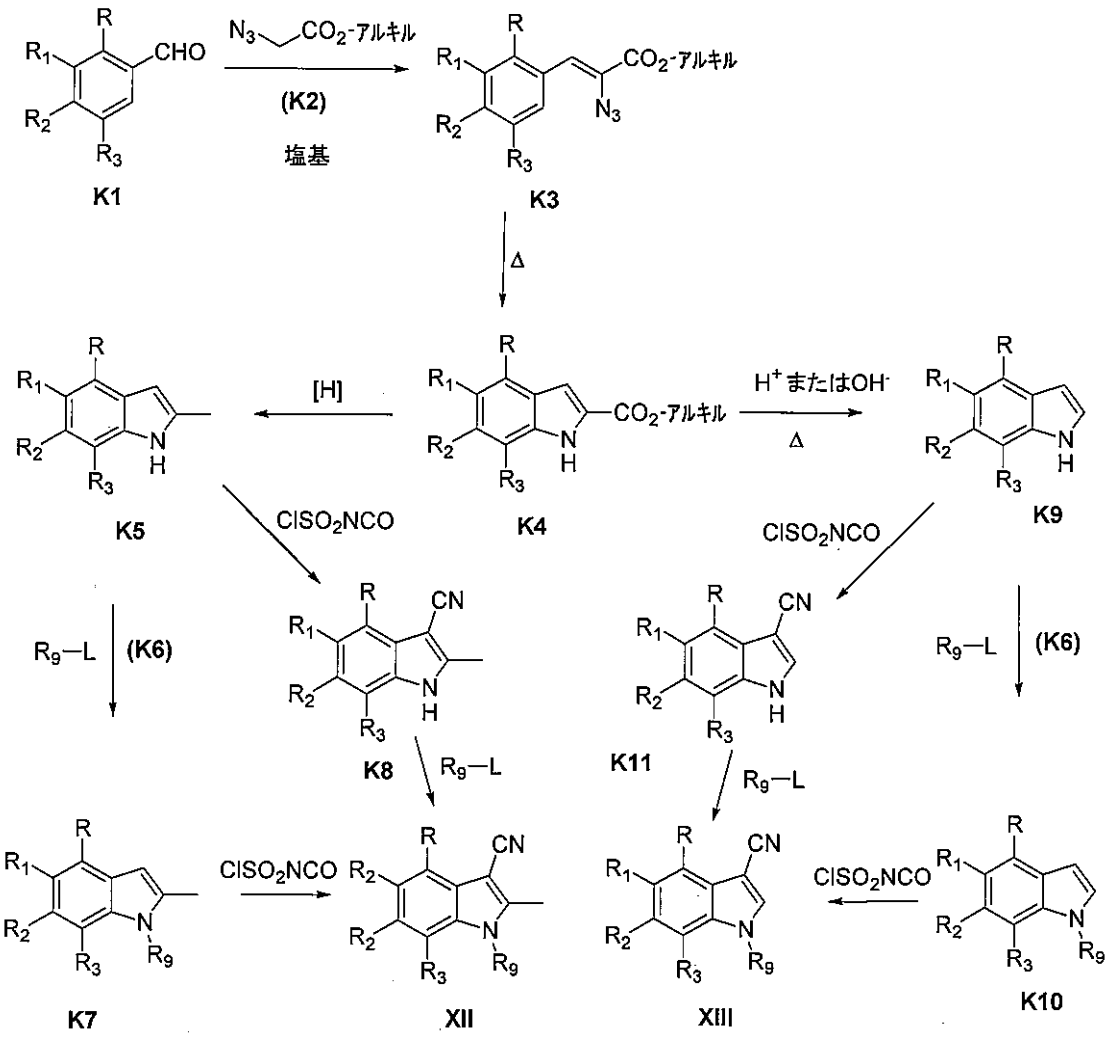
構造K1のアルデヒドとアルキルアジドアセテートK2とを一緒に適当な有機溶媒(例えばプロトン性または非プロトン性溶媒)中で有機もしくは無機塩基の存在下で加熱することでこの両成分を反応させることによりα-アジドアクリレートK3を得ることができる。K3を適当な非反応性有機溶媒(例えばトルエンまたはキシレン)の存在下で加熱すると2-アルコキシカルボニルインドールK4を得ることができる。これのエステル官能基を適当な還元剤(例えば水素化アルミニウムリチウム)で、適当な溶媒(例えばエーテルまたはTHF)中で還元すると中間体K5を得ることができる。K5を、前で述べたように適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(K6)と反応させると化合物K7が得られる。K7を、前で述べたようにシアネート化剤(例えばクロロスルホニルイソシアネート)でシアネート化すると化合物XIIを得ることができる。別法として、K5をクロロスルホニルイソシアネートでシアネート化するとK8が得られ、これを前で述べたように適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(K6)と反応させると化合物XIIを得ることができる。

【０３３７】

中間体K4の別の使用を次に示す。インドールK4の2-アルコキシカルボニル基を酸性条件か塩基性条件下で加水分解し続いて脱カルボキシル化すると中間体K9を得ることができる。脱カルボキシル化は、熱的に、すなわち適切な溶媒(例えばトルエン、キシレン、あるいはキノリン)中で加熱することで行うことができる。あるいは、銅源、例えば銅青銅を加えて、脱カルボキシル化を促進することもできる。K9を前で述べたように適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(K6)と反応させることで化合物K10を得ることができる。K10を前で述べたようにシアネート化剤(例えばクロロスルホニルイソシアネート)でシアネート化することで化合物XIIIを得ることができる。あるいは、K9をクロロスルホニルイソシアネートでシアネート化してK11を得、これを前で述べたように適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(K6)と反応させて化合物XIIIを得ることができる。

【化１００】

XI. スキームK



【０３３８】

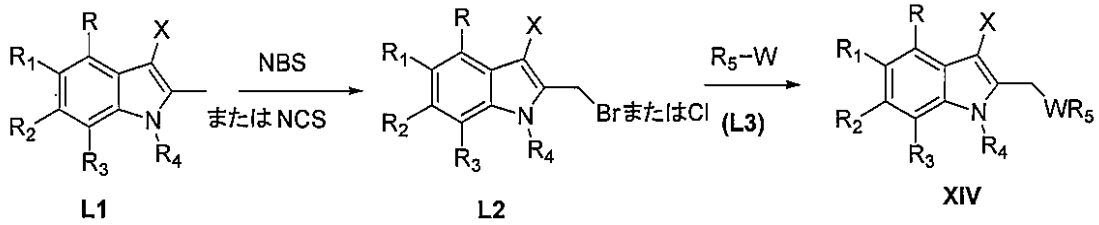
構造XIVで示されている式Lの化合物は、スキームLに示されているようにして調製することができる。

式L1の化合物はその2-メチル基をハロゲン化して2-ブロモメチルまたはクロロメチルインドールL2を得ることができる。このハロゲン化反応は、試薬(例えばN-ブロモ-またはクロロスクシンイミド)を用いることで行うことができる。この反応は、適当な溶媒、例えばクロロホルム、四塩化炭素、またはTHF中で、周囲温度～80℃の範囲で行うことができる。場合により、ラジカル開始剤、例えば過酸化ベンゾイルまたはAIBNを加えてもよい。化合物L2は、次いで求核試薬R_5-W(L3)と反応させて、構造XIVの化合物を得ることができ

る。この反応は、適当な溶媒(例えばTHF、CH_2Cl_2またはDMF)中、0℃～120℃の温度範囲で行うことができる。反応中に生成した酸は、塩基(例えば、炭酸カリウムなどの無機塩基、またはトリアルキルアミンなどの有機塩基)を用いることで除去することができる。基Wは、N、OまたはS原子を意味し得る。

【化１０１】

XII. スキームＬ



【０３３９】

構造XVで示されている本発明の化合物は、以下のスキームMに記載されているようにして調製することができる。

【０３４０】

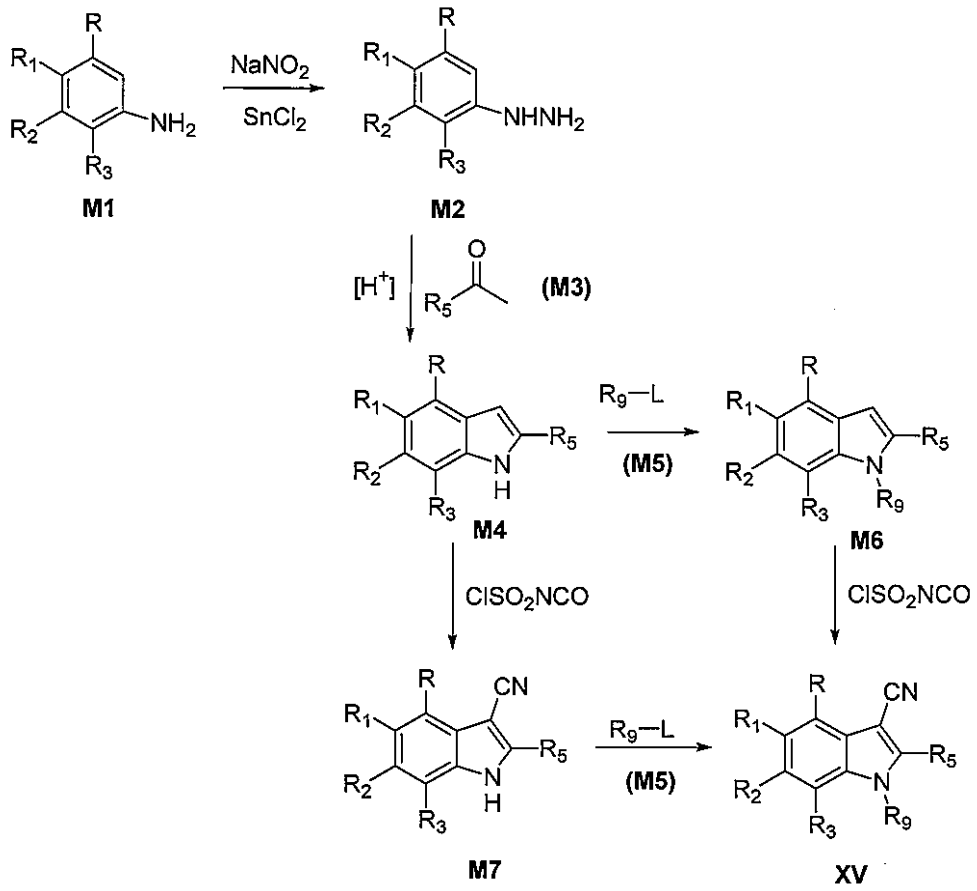
構造M1のアニリンをジアゾ化し得られたジアゾニウム塩を還元することでフェニルヒドラジン化合物M2を得ることができる。このヒドラジンM2とケトンM3とを酸性条件下で反応させることでインドール化合物M4を得ることができる。この環化反応のための条件は、当業者が用いている典型的な条件、例えばブレンステッド酸(例えば酢酸、塩酸またはポリリン酸)またはルイス酸(例えば塩化亜鉛)などの酸を用いた酸性条件下で行うことができる。この反応は、共溶媒(例えばCH_2Cl_2またはTHF)の存在下で、典型的には0℃～120℃の温度で行うことができる。M4を前で述べたように適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(M5)と反応させると、化合物M6を得ることができる。インドールM6をクロロスルホニルイソシアネートなどのシアネート化剤でシアネート化することで構造XVの化合物を得ることができる。

【０３４１】

別法として、インドールM4をシアネート化すると、構造M7の化合物を得ることができる。M7を上記で述べたように適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(M5)と反応させると、構造XVの化合物を得ることができる。

【化１０２】

XIII. スキームＭ



【０３４２】

構造XVIで示されている式Iの化合物は、スキームNに記載されているようにして調製することができる。

【０３４３】

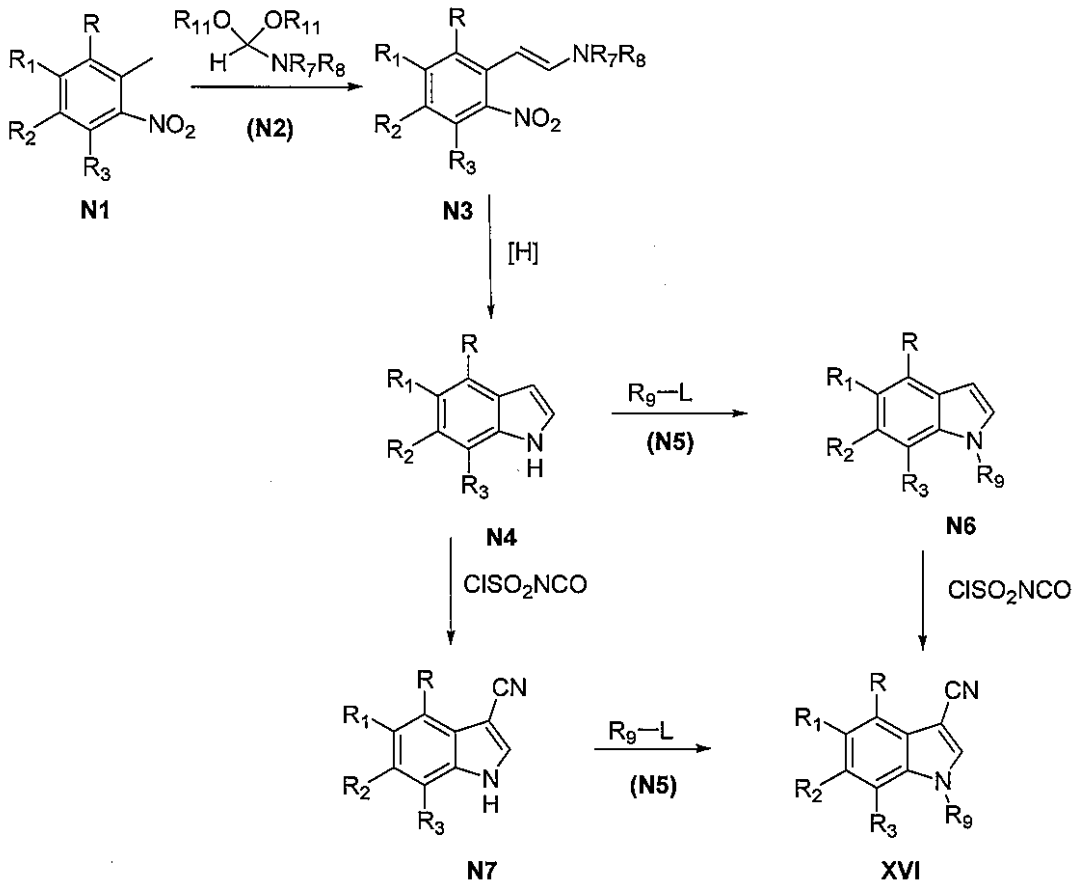
式N1の化合物をジアルキルホルムアミドジアルキルアセタール、N2、(例えばジメチルホルムアミドジメチルアセタール)と、場合により適当な溶媒(例えばDMFまたはジオキサン)の存在下で、周囲温度～150℃の温度範囲で反応させることで、構造N3の化合物を得ることができる。タイプN3化合物のニトロ基を標準的な条件下で還元すると、構造N4のインドール化合物を得ることができる。この還元は、プロトン性または非プロトン性溶媒中で水素源の存在下において水素化触媒(例えば白金やパラジウム)の化学量論以下の量を用いる水素化により行うことができる。この還元は周囲温度～80℃の温度範囲で行うことができる。あるいは、この還元は、化学還元により、例えば周囲温度～100℃の温度の適当な溶媒中で化学量論量のFeまたはSn化合物の存在下で行うこともできる。化合物N4は、次いで前で述べたように適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(N5)と反応させることで、構造N6の化合物を得ることができる。N6を、適当な溶媒中でクロロスルホニルイソシアネートなどのシアネート化剤でシアネート化すると、構造XVIの化合物を得ることができる。

【０３４４】

別法として、構造N4の化合物をシアネート化することで、構造N7の化合物を得ることができる。N7と上述した適当な脱離基L含有反応性官能基R_9(N5)とを反応させることで、構造XVIの化合物を得ることができる。

【化１０３】

XIV. スキームＮ



【０３４５】

構造XVIIで示されている式Iの化合物は、スキーム0に示されているようにして調製することができる。

【０３４６】

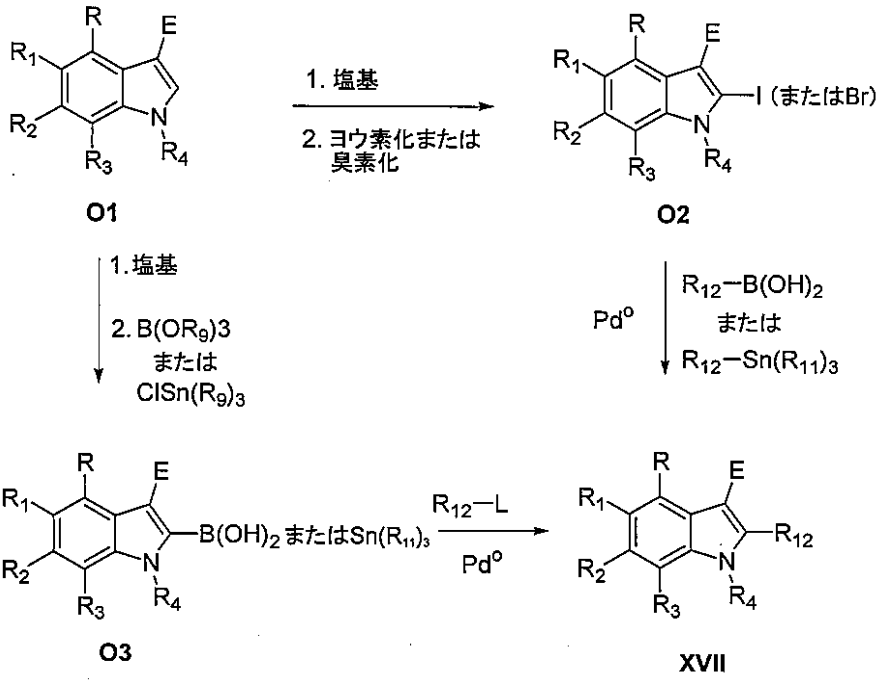
構造01の化合物は2-ヨード-またはブロモインドール02に変換することができる。典型的には、強塩基、例えばn-ブチルリチウムもしくはs-ブチルリチウムまたはリチウムジイソプロピルアミドあるいはリチウムもしくはカリウムヘキサメチルジシラジドが用いられ、その2-インドリルアニオンの形成が適当な非反応性溶媒(例えばエーテルまたはTHFあるいはそれらを含む溶媒混合物)中で起こる。この反応は典型的には-78℃～周囲温度の範囲で行われる。この2-インドリルアニオンは、次いで求電子ハロゲン源、例えば限定するものではないが、ヨウ素、臭素またはN-ブロモスクシンイミドでクエンチして、構造02の化合物を得ることができる。2-ヨード-またはブロモインドール02とボロン酸との反応(一般にはスズキ反応と呼ばれる)またはトリアルキルスタンナンとの反応(一般にはスチル反応と呼ばれる)により、構造XVIIの化合物を得ることができる。このカップリング反応は当業者に知られている方法によって行われ、この反応をホスフィンリガンドが加えられた、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドまたは酢酸パラジウムなどの触媒の存在下で行うことが含まれる。この反応は、適当な溶媒(例えばDMF、トルエン、ジメトキシエタンまたはジオキサン)中で、周囲温度～150℃の範囲で行われる。スズキ反応に対しては、塩基が通常加えられる。この塩基は水溶液(例えば炭酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウム水溶液)であってもよいし、あるいは塩基は無水状態(例えばフッ化セシウムまたはカリウム)で用いてもよい。スチル反応に対しては銅共触媒(例えばヨウ化銅)を加えてもよい。

【０３４７】

別法として、インドール01は、上述した2-インドリルアニオンとホウ酸トリアルキルまたはクロロトリアルキルスタンナン誘導体とを反応させることで、そのインドール-2-ボロン酸誘導体またはインドール-2-トリアルキルスタンナン誘導体03にそれぞれ変換することができる。タイプ03の化合物はアリールおよびヘテロアリールブロミドおよびヨージドと上述した条件と同じような条件下で反応させることで、構造XVIIの化合物を生成させることができる。

【化１０４】

XV. スキームO



【０３４８】

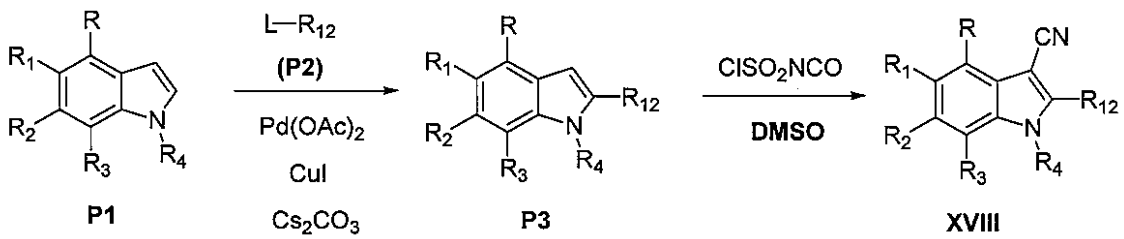
構造XVIIIで示されている式Iの化合物は、スキームPに示されているようにして調製することができる。

【０３４９】

構造P1の化合物は、P1をアリールまたはヘテロアリールハライド(P2)と有機金属触媒作用の存在下で処理することによって化合物P3に変換することができる。そのような触媒としては、パラジウム触媒(例えば酢酸パラジウム)と銅源(例えばヨウ化銅)の組合せが挙げられる。この反応は、塩基(例えば炭酸セシウム)の存在下で行うこともできる。反応は、周囲温度～150℃の温度範囲で行うことができる。

【化１０５】

XVI. スキームP



【０３５０】

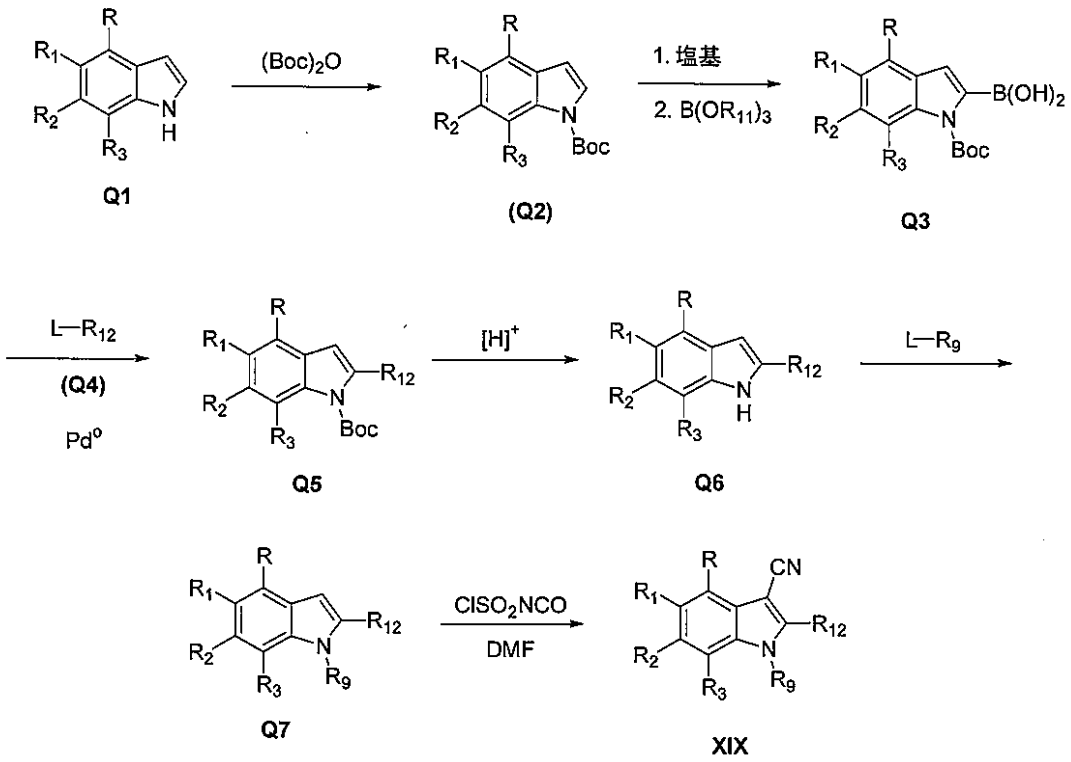
構造XIXで示されている本発明の化合物は、以下のスキームQに記載されているようにして調製することができる。

【０３５１】

構造XIXの化合物は、構造Q1のインドール化合物を、例えばそのN-Boc誘導体Q2として保護することで調製することができる。あるいは、他の保護基(例えば、限定するものではないが、ベンジル、アルキルもしくはアリールスルホニル、またはトリアルキルシリルが挙げられる)を利用することもできる。Q2を非プロトン性溶媒(例えばTHF)中で強塩基(例えばリチウムジイソプロピルアミド)で処理し、次いでホウ酸トリアルキル誘導体でクエンチすることで、インドリル-2-ボロン酸Q3を得ることができる。パラジウム触媒(例えばホスフィンリガンドが加えられたテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドまたは酢酸パラジウム)の存在下でアリールまたはヘテロアリールハライドQ4と反応させることで、化合物Q5を得ることができる。保護基を除去することによりQ6を得ることができる。Q6を上述した適当な脱離基L含有反応性官能基R_9と反応させることで、構造Q7の化合物を得ることができる。化合物Q7をシアネート化することで、構造XIXの化合物を得ることができる。

【化１０６】

XVII. スキーム Q



【０３５２】

構造XXで示されている式Iの化合物は、スキームRに示されているようにして調製することができる。

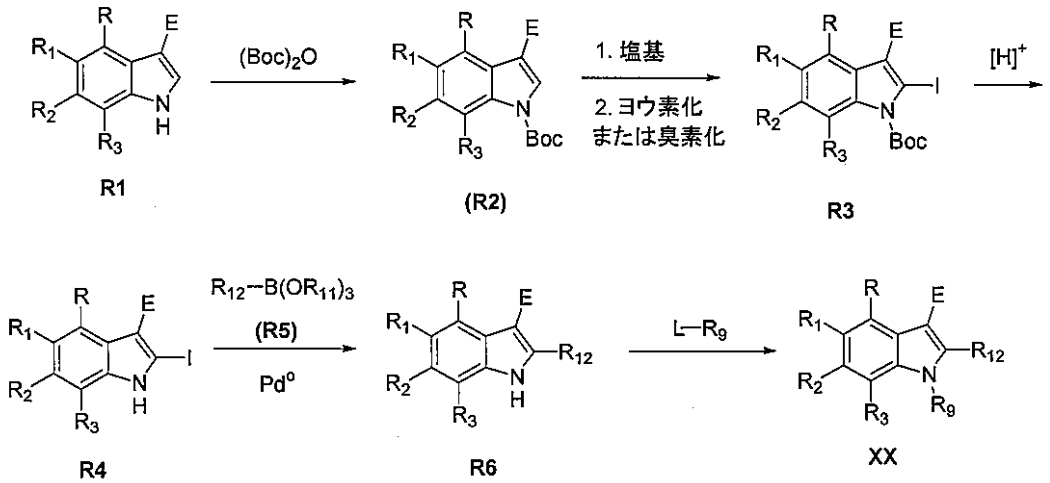
【０３５３】

構造R1の化合物は、上記のように構造R1のインドール化合物を、例えばそのN-Boc誘導体R2として保護することで調製することができる。構造R2の化合物は2-ヨード-またはブロモインドールR3に変換することができる。典型的には、強塩基(例えばn-ブチルリチウムもしくはs-ブチルリチウムまたはリチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムもしくはカリウムヘキサメチルジシラジド)が用いられて、その2-インドリルアニオンの形成が適当な非反応性溶媒(例えばエーテルもしくはTHFまたはそれらを含む溶媒混合物)中で起こる。この反応は、典型的には-78℃～周囲温度の範囲で行われる。2-インドリルアニオンは、次いで求電子ハロゲン源(例えば、限定するものではないが、臭素またはN-ブロモスクシンイミドが挙げられる)でクエンチすることで、構造R3の化合物を得ることができ

る。保護基を除去した後、R4の化合物をアリールまたはヘテロアリールボロン酸またはエステル(R5)と反応させる(一般にはスズキ反応と呼ばれる)ことで、構造R6の化合物を得ることができる。このカップリング反応は当業者に知られている方法によって行われ、反応を、例えばホスフィンリガンドが加えられたテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドまたは酢酸パラジウムなどの触媒の存在下で行うことが含まれる。R6と上述した適当な脱離基L含有反応性官能基R_9とを反応させることで、構造XXの化合物を得ることができる。

【化１０７】

XVIII. スキームR



【０３５４】

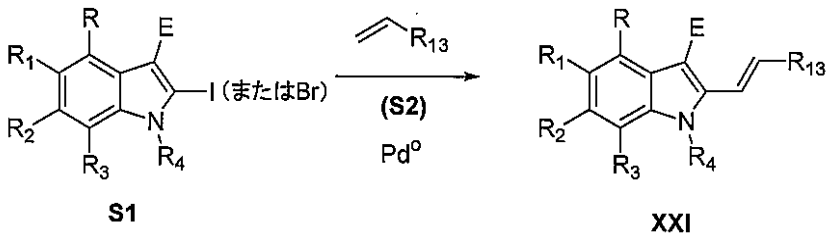
構造XXIで示されている本発明の化合物は、以下のスキームSに記載されているようにして調製することができる。

【０３５５】

構造S1の2-ヨード-またはブロモインドールは、パラジウム触媒の存在下でアルケンと反応させることで(一般にはヘック反応と呼ばれる)、タイプXXIの化合物を得ることができる。このカップリング反応は、当業者に知られている方法によって行うことができる。触媒および溶媒の選択は、前で述べたものと同様なものである。

【化１０８】

XIX. スキームS



【０３５６】

構造XXIIで示されている式Iの化合物は、スキームTに示されているようにして調製することができる。

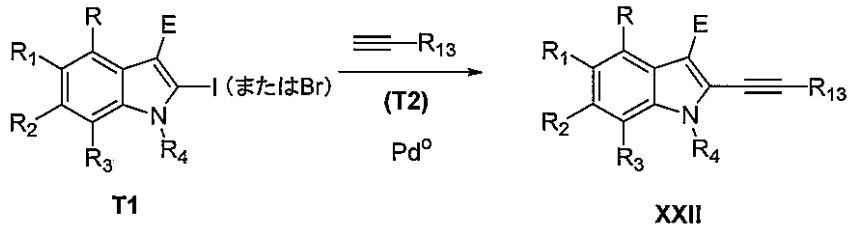
【０３５７】

構造T1の2-ヨード-または2-ブロモインドールは、パラジウム触媒の存在下でアセチレンと反応させることで(一般にはソナガシラ反応と呼ばれる)、タイプXXIIの化合物を得ることができる。このカップリング反応は、当業者に知られている方法によって行うことができる。典型的な反応条件の組合せには、パラジウム源、銅共触媒およびアミン源の存在下で構造T1のインドールをアセチレン化合物T2と反応させることが含まれる。この反応は

好適には非反応性溶媒中で行われ、周囲温度～150℃の温度範囲で行われる。

【化１０９】

XX. スキームＴ



【０３５８】

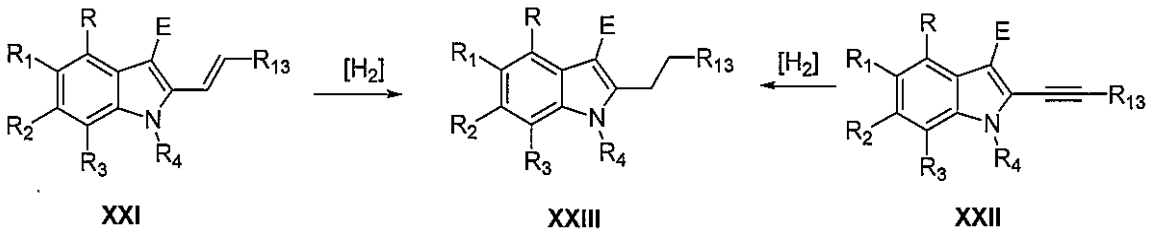
構造XXIIIで示されている式Iの化合物は、スキームUに示されているようにして調製することができる。

【０３５９】

構造XXIIIの化合物は、化合物XXIおよびXXIIの還元により得ることができる。この還元のための条件としては、限定するものではないが、触媒還元(例えば適当な溶媒(例えばCH_2Cl_2、エーテル、THF、メタノールまたは溶媒混合物)中、白金またはパラジウム上での水素化)を挙げることができる。

【化１１０】

XXI. スキームＵ



【０３６０】

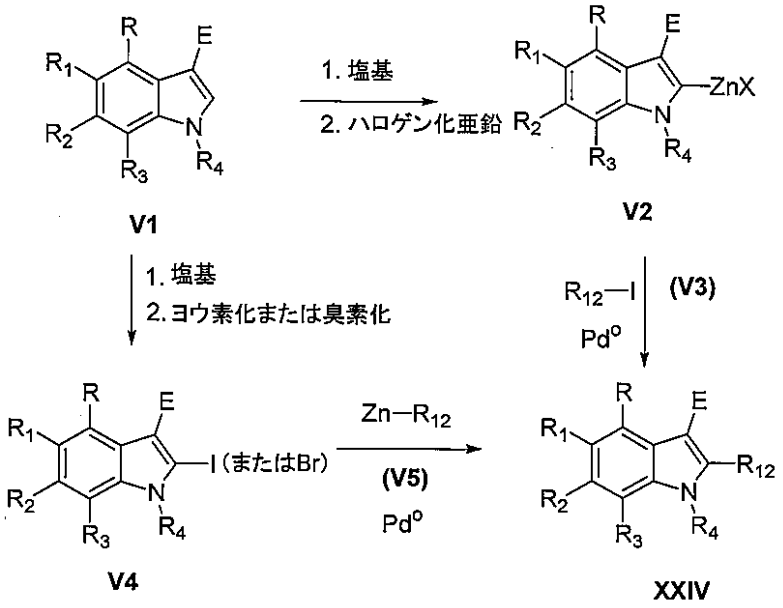
構造XXIVで示されている本発明の化合物は、以下のスキームVに記載されているようにして調製することができる。

【０３６１】

構造V1のインドールは、適当な非反応性溶媒(例えば、エーテルもしくはTHFまたはそれらを含む溶媒混合物)中で、適当な塩基(例えばリチウムジイソプロピルアミドまたはカリウムヘキサメチルジシラジド)と反応させることで、その2-インドリルアニオンを発生させることができる。この反応は、典型的には-78℃～周囲温度の範囲で行われる。この2-インドリルアニオンは、次いで亜鉛ハライド源(例えば亜鉛ハライド金属またはそれらを含有する溶液)でクエンチして、構造V2の有機亜鉛化合物を得ることができる。パラジウム触媒の存在下でV2をアリールハライド(V3)と反応させることで(一般にはネギシ反応と呼ばれる)、構造XXIVの化合物が得られる。別法として、前で述べたように化合物V1から調製された構造V4の2-ヨードまたはブロモインドールは、適当なパラジウム触媒の存在下で構造V5の有機亜鉛化合物と反応させることで、構造XXIVの化合物を得ることができる。この有機亜鉛化合物V5は、例えばアルキルまたはアルケニルハライドを活性化亜鉛で処理することで、あるいはアリールもしくはヘテロアリールリチウムまたはマグネシウム化合物を亜鉛ハライドで処理することで誘導することができる。さらに、V2またはV4の反応は、適当な溶媒中、周囲温度～150℃の温度範囲でパラジウム源(例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドとして)の存在下で行うこともできる。

【化１１１】

XXII. スキームＶ



【０３６２】

構造XXV-XXVIIIで示されている式Iの化合物は、スキームWに示されているようにして調製することができる。

【０３６３】

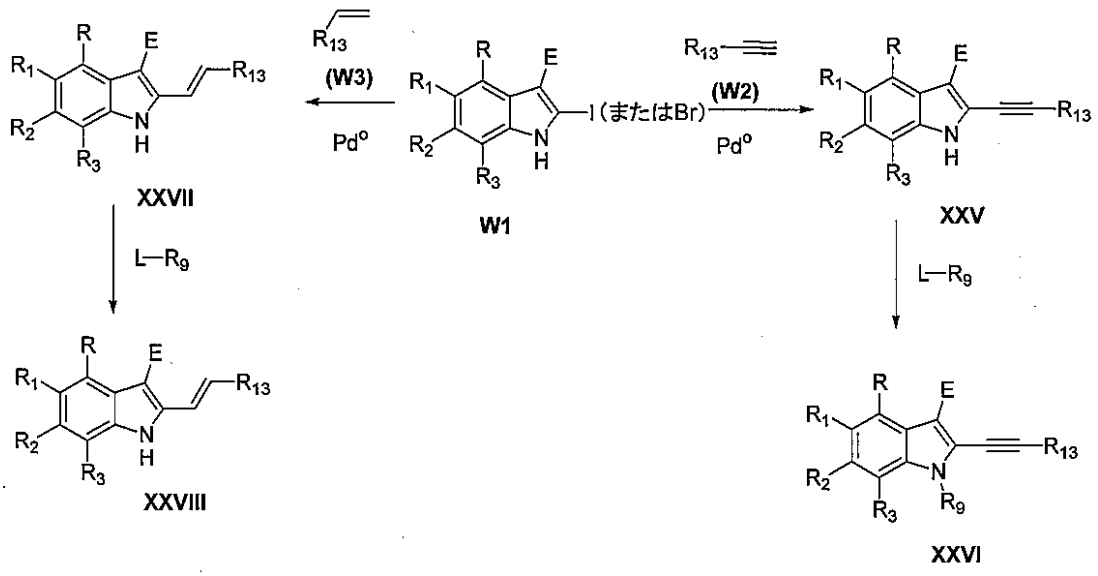
構造W1の2-ヨード-またはブロモインドールは、パラジウム触媒の存在下で構造W2のアセチレンと反応させることで(一般にはソナガシラ反応と呼ばれる)、タイプXXVの化合物を得ることができる。このカップリング反応は、当業者に知られている方法によって行うことができる。典型的な反応条件の組合せには、構造W1のインドールを、パラジウム源、場合により用いる銅共触媒、およびアミン源の存在下でアセチレン化合物W2と反応させることが含まれる。この反応は好適には非反応性溶媒中で行われ、周囲温度～150℃の温度範囲で行われる。前で述べたようにXXVを適当な脱離基L含有反応性官能基R_9と反応させることで、構造XXVIの化合物を得ることができる。

【０３６４】

構造W1の2-ヨード-またはブロモインドールはまたパラジウム触媒の存在下でアルケンと反応させることで(一般にはヘック反応と呼ばれる)、タイプXXVIIの化合物を得ることができる。このカップリング反応は、当業者に知られている方法によって行うことができる。触媒および溶媒の選択は、前で述べたものと同様なものである。前で述べたようにXXVIIを適当な脱離基L含有反応性官能基R_9と反応させることで、構造XXVIIIの化合物を得ることができる。

【化１１２】

XXIII. スキーム W



【０３６５】

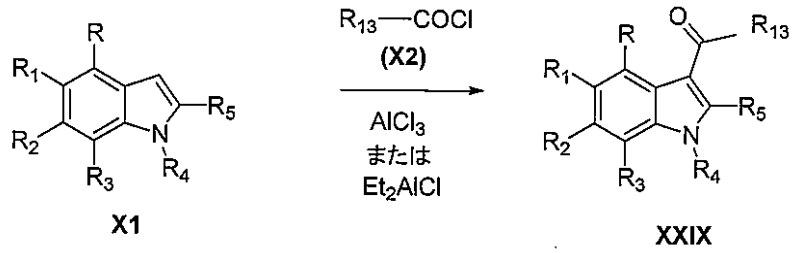
構造XXIXで示されている式Iの化合物は、スキームXに示されているようにして調製することができる。

【０３６６】

構造X1のインドールは構造X2のアシルハライドでアシル化することにより、構造XXIXの化合物を得ることができる。この反応は、ルイス酸を用いることにより促進させることができる。ルイス酸の選択については、限定するものではないが、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、塩化スズまたはジエチルアルミニウムから選択することができる。この反応は、典型的には、CH_2Cl_2、二硫化炭素またはジクロロエタンなどの適当な非反応性溶媒中で行われ、典型的には、-20℃～80℃の温度範囲で行われる。

【化１１３】

XXIV. スキーム X



【０３６７】

構造XXXで示されている式Iの化合物は、スキームYに示されているようにして調製することができる。

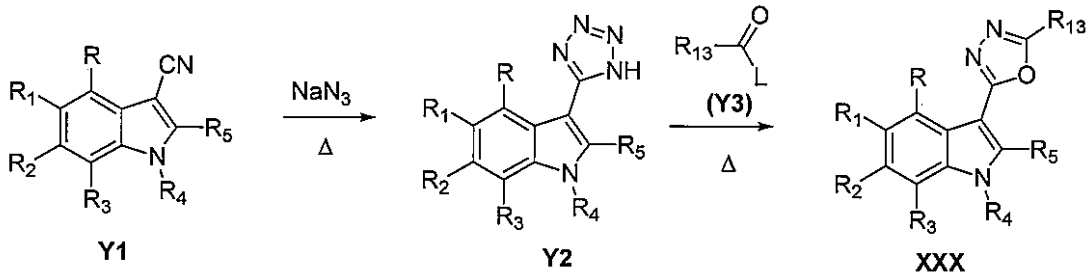
【０３６８】

構造Y1の3-シアノインドールは、例えばナトリウムアジドで処理することにより構造Y2のテトラゾールに変換することができる。Y2と試薬Y3との混合物を加熱することで、3-(1,2,4-オキサジアゾリル)インドール化合物XXXを得ることができる。この試薬Y3は、例えば、アシルハライド、あるいはジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジイソプロピルカルボジイミドなどの試薬で活性化された酸誘導体であり得る。この反応は、例えばトルエン、ジオキサン、ピリジン、ジクロロエタンなどの様々な溶媒中で行うことができ、また

Y2およびY3を温度30℃～130℃で加熱することで進められる。

【化１１４】

XXV. スキームＹ



【０３６９】

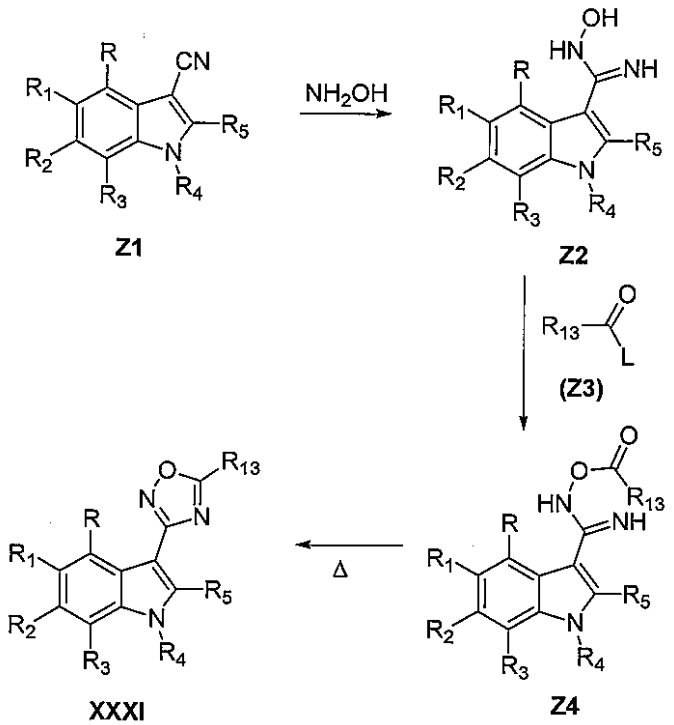
構造XXXIで示されている式Iの化合物は、スキームZに示されているようにして調製することができる。

【０３７０】

構造Z1の3-シアノインドールを、ヒドロキシルアミンで処理することにより式Z2のヒドロキシアミジンを得ることができる。構造Z2のヒドロキシアミジンを構造Z3の化合物と反応させることで、O-アシルヒドロキシアミジンZ4を得ることができる。化合物Z3は、例えばアシルハライド、あるいは、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジイソプロピルカルボジイミドなどの試薬で活性化されたカルボン酸を表し得る。構造Z4の化合物を非反応性有機溶媒(例えばトルエン、ジクロロエタンまたはジオキサン)中で温度30℃～150℃に加熱すると、構造XXXIの化合物を得ることができる。

【化１１５】

XXVI. スキームＺ



【０３７１】

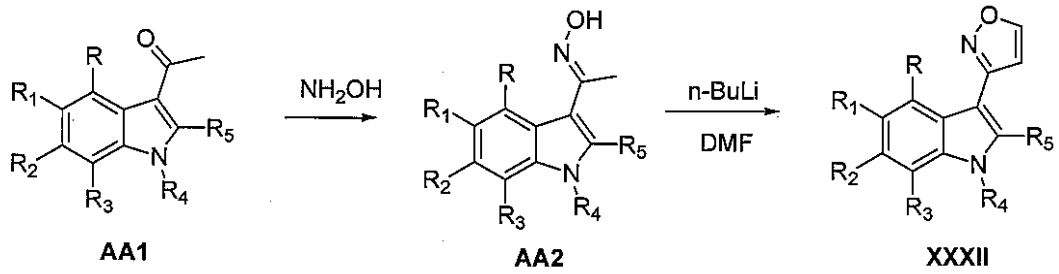
構造XXXIIで示されている本発明の化合物は、以下のスキームAAに記載されているようにして調製することができる。

【０３７２】

タイプAA1のケトインドールは、適当な溶媒中でケトインドールをヒドロキシルアミン(遊離塩基または酸塩)と一緒に加熱することで、構造AA2のオキシムに変換することができる。タイプAA2の化合物を強有機塩基(例えばn-ブチルリチウムまたはs-ブチルリチウムまたはt-ブチルリチウム)でビス-脱プロトン化し、次いでDMFと反応させることで、式XXXIIの化合物を得ることができる。

【化１１６】

XXVII. スキームAA



【０３７３】

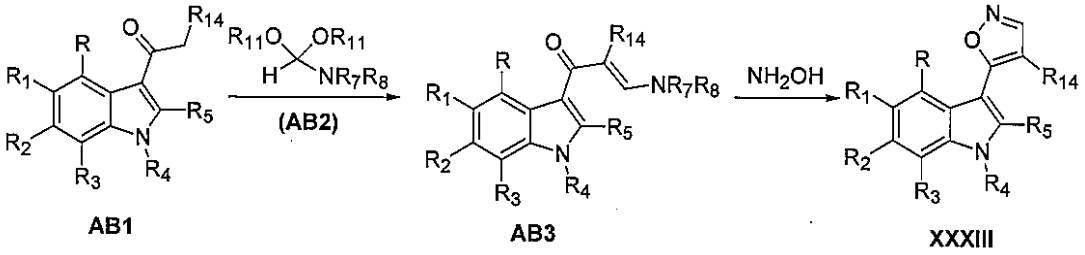
構造XXXIIIで示されている式Iの化合物は、スキームABに示されているようにして調製することができる。

【０３７４】

構造AB1の3-ケトインドールは、ジアルキルアミドジアルキルアセタールAB2と反応させることにより構造AB3のビニル性アミドに同族体化することができる。このジアルキルアミドとしては、例えば、ホルムアミド、アセトアミドおよびプロピオンアミドなどの低級アルキルアミドを挙げることができる。例としては、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールおよびジメチルアセトアミドジメチルアセタールも挙げられよう。この反応は、AB1とAB2とを追加の溶媒ありまたはなしで周囲温度～150℃の温度で反応させることにより行うことができる。AB3を適当な溶媒中ヒドロキシルアミン(遊離塩基または酸塩)で処理することで、構造XXXIIIの化合物を得ることができる。この反応は、典型的には、周囲温度～120℃の温度範囲で行われる。

【化１１７】

XXVIII. スキームAB



【０３７５】

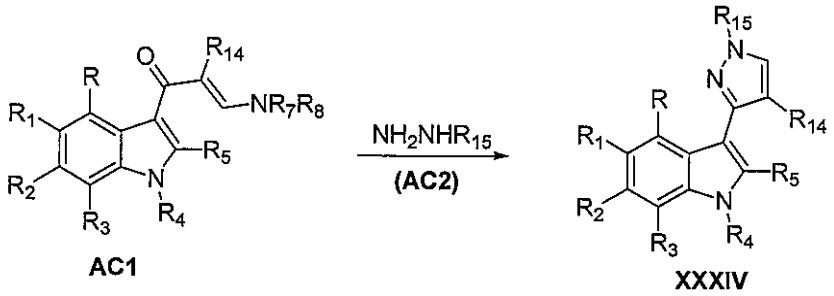
構造XXXIVで示されている式Iの化合物は、スキームACに示されているようにして調製することができる。

【０３７６】

構造AC1のビニル性アミド(上記で調製した)を、適当な有機溶媒(DMF、アルコールまたは酢酸)中で周囲温度～150℃の範囲の温度でヒドラジンAC2で処理することにより、構造XXXIVで表される化合物を得ることができる。

【化１１８】

XXIX. スキーム AC



【０３７７】

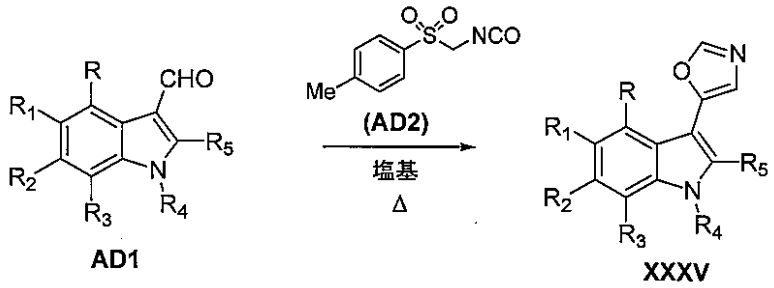
構造XXXVで示されている本発明の化合物は、以下のスキームADに記載されているようにして調製することができる。

【０３７８】

構造AD1のインドール-3-カルボキシアルデヒド(スキームFで調製した)は、塩基の存在下でp-(トルエンスルホニル)メチルイソシアネート(TOSMIC)と反応させることにより、構造XXXVの化合物を得ることができる。塩基としては、炭酸カリウムまたは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを挙げることができ、この反応は、適当な有機溶媒中で周囲温度～150℃で行うことができる。

【化１１９】

XXX. スキーム AD



【０３７９】

構造XXXVIおよびXXXVIIで示されている式Iの化合物は、スキームAEに示されているようにして調製することができる。

【０３８０】

構造AE1の3-インドールカルボン酸(スキームEから)は、構造AE2のアミドに変換することができる。構造AE2の化合物は、いずれの標準方法によっても活性化することができる。例えば、この酸AE1は、アンモニアの存在下でHOBtありまたはなしのEDCIまたはDCCなどのカップリング試薬で活性化することができる。別法として、この酸は、酸塩化物として、あるいは前で述べたようにアシルイミダゾリドとして活性化し、次いでアンモニアで処理することでもよい。

【０３８１】

構造AE2のインドール-3-カルボキサミドは、周囲温度～200℃の温度にある適当な溶媒中で適当な脱離基L含有置換アルデヒドまたはケトン(AE3)と反応させることができる。この反応は塩基を加えても加えなくても行うことができ、構造XXXVIのオキサゾールを得ることができる。

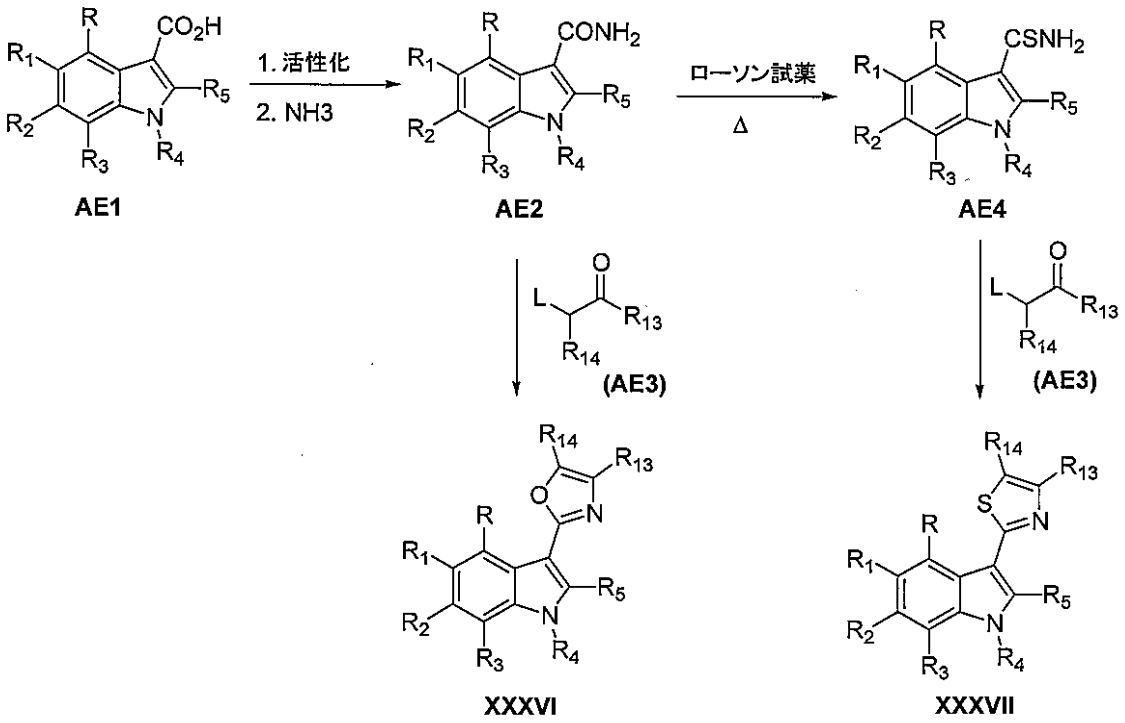
【０３８２】

構造AE2のインドール-3-カルボキサミドはまた、一級アミドを、適当な有機溶媒中、周

囲温度以上でローソン試薬または五硫化リンで処理することにより構造AE4のチオアミドに変換することもできる。得られたチオアミドAE4は、周囲温度～150℃の温度にある適当な溶媒中で適当な脱離基L含有置換アルデヒドまたはケトン(AE3)と反応させることができる。この反応は、塩基を加えても加えなくとも行うことができ、構造XXXVIIのチアゾールを得ることができる。

【化１２０】

XXXI. スキーム AE



【０３８３】

構造XXXVIIIおよびXXXIXで示されている本発明の化合物は、以下のスキームAFに記載されているようにして調製することができる。

【０３８４】

構造AF1の3-ケトインドールは、ハロゲン化(例えば臭素化)して、構造AF3の化合物を得ることができる。適切な臭素化剤としては、限定するものではないが、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(AF2)、N-ブロモスクシンイミドまたは臭素を挙げることができ、各種の有機溶媒中で行うことができる。

【０３８５】

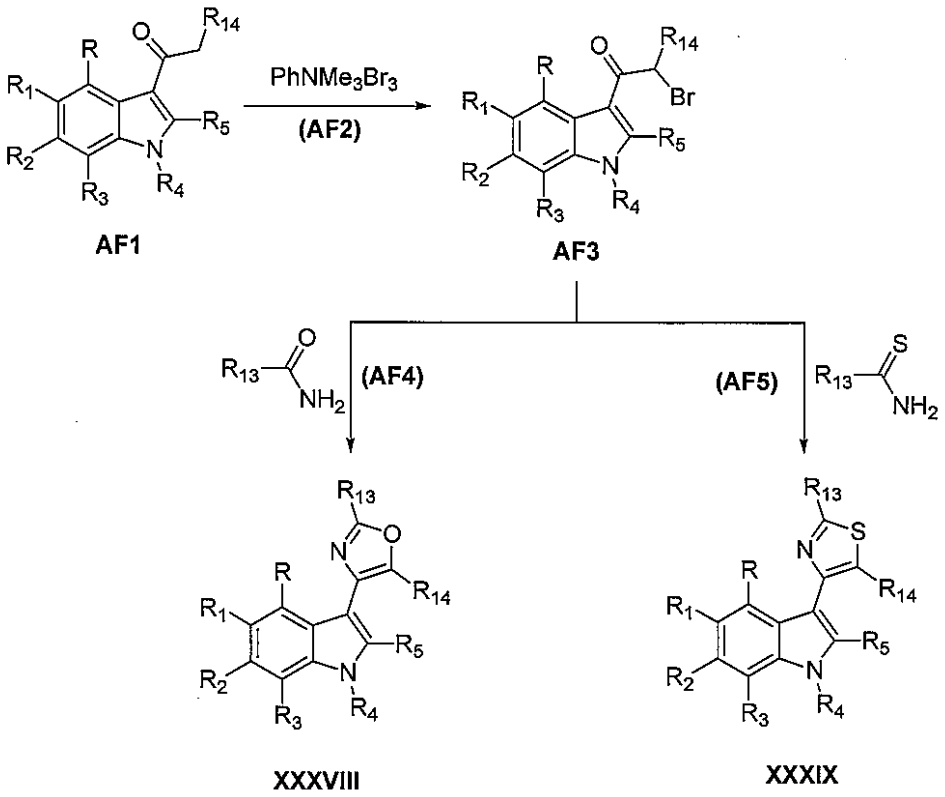
化合物AF3を、周囲温度～200℃の温度にある塩基を加えたまたは加えない適当な溶媒中でタイプAF4のアミドで処理することにより、構造XXXVIIIのオキサゾールを得ることができる。

【０３８６】

化合物AF3を、周囲温度～最大150℃の温度にある、塩基を加えたまたは加えない適当な溶媒中でタイプAF5のチオアミドで処理することにより、構造XXXIXのチアゾールを得ることができる。

【化１２１】

XXXII. スキーム AF



【０３８７】

構造XLで示されている式Ｉの化合物は、スキームAGに示されているようにして調製することができる。

【０３８８】

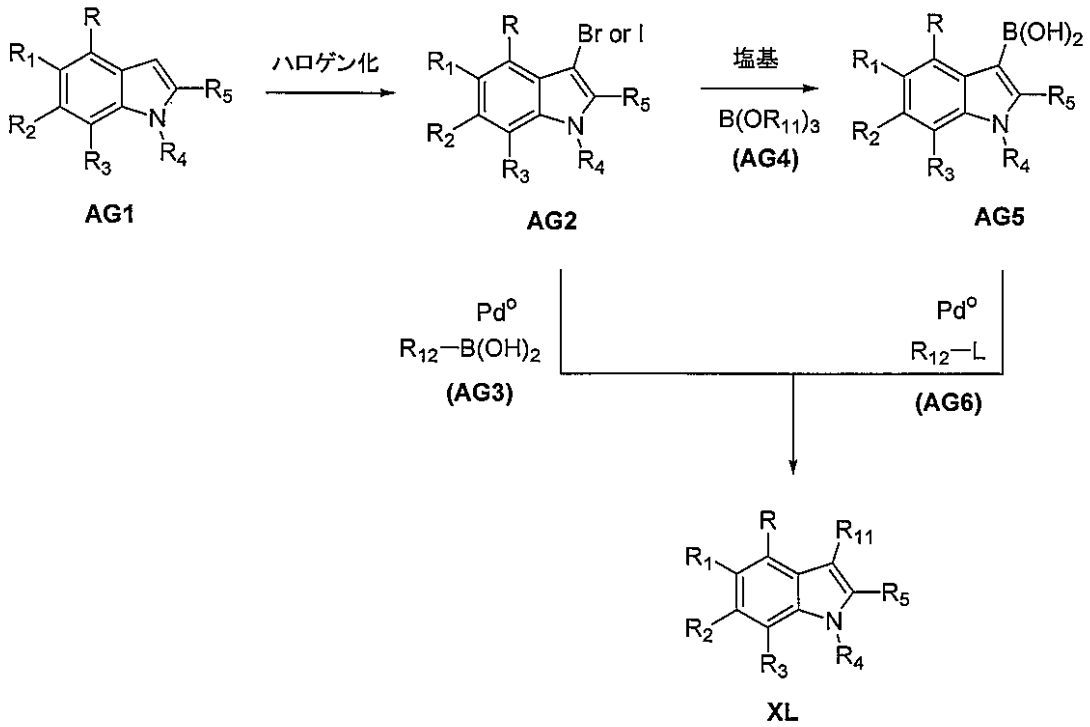
構造AG1のインドールは臭素化またはヨウ素化することで、構造AG2の化合物を得ることができる。臭素化剤としては、限定するものではないが、臭素またはN-ブロモスクシンイミドを挙げることができ、ヨウ素化試薬としては、一塩化ヨウ素またはビス-トリフルオロアセトキシヨードベンゼンを挙げることができる。3-ヨード-またはブロモインドールAG2をボロン酸AG3と反応させることで(一般にはスズキ反応と呼ばれる)、構造XLの化合物を得ることができる。このカップリング反応は、当業者に知られている方法で行われ、この反応を、ホスフィンリガンドが加えられたテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドまたは酢酸パラジウムなどの触媒の存在下で行うことが含まれる。この反応は、周囲温度～150℃の温度にある適当な溶媒(例えばDMF、トルエン、ジメトキシエタンまたはジオキサン)中で、典型的には塩基(例えば炭酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウム水溶液)の存在下で行われ、あるいは塩基を無水状態(例えばフッ化セシウムまたはフッ化カリウム)で用いることもできる。

【０３８９】

別法として、インドールAG2は、3-ハロインドールAG2を強有機塩基(アルキルリチウムまたはグリニャール試薬)と反応させ、得られるアニオンをホウ酸トリアルキル試薬AG4と反応させることで、インドール-3-ボロン酸誘導体AG5に変換することができる。タイプAG5の化合物は、上述した条件と同じような条件下でアリールおよびヘテロアリールブロミドおよびヨージドと反応させることで、構造XLの化合物を生成させることができる。

【化１２２】

XXXIII. スキーム AG



【０３９０】

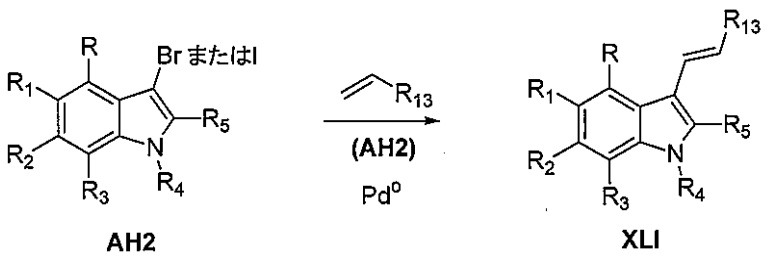
構造XLIで示されている本発明の化合物は、以下のスキームAHに記載されているようにして調製することができる。

【０３９１】

構造AH1の3-ヨード-またはブロモインドールは、パラジウム触媒の存在下でアルケンAH2と反応させることで(一般にはヘック反応と呼ばれる)、タイプXLIの化合物を得ることができる。このカップリング反応は、当業者に知られている方法によって行うことができる。触媒と溶媒の選択については、スキームAGで述べたものと同様である。

【化１２３】

XXXIV. スキーム AH



【０３９２】

構造XLIIで示されている式Iの化合物は、スキームAIに示されているようにして調製することができる。

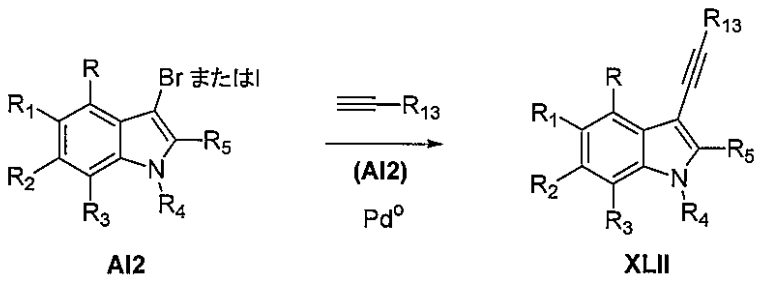
【０３９３】

構造AI1の3-ヨード-またはブロモインドールは、パラジウム触媒の存在下でアセチレンAI2と反応させることで(一般にはソナガシラ反応と呼ばれる)、タイプXLIIの化合物を得ることができる。このカップリング反応は、当業者に知られている方法によって行うことができる。典型的な反応条件の組合せには、構造AI1のインドールを、パラジウム源、銅

共触媒およびアミン源の存在下でアセチレン化合物AI2と反応させ、この反応を周囲温度～150℃の温度範囲で行うことが含まれる。

【化１２４】

XXXV. スキームAI



【０３９４】

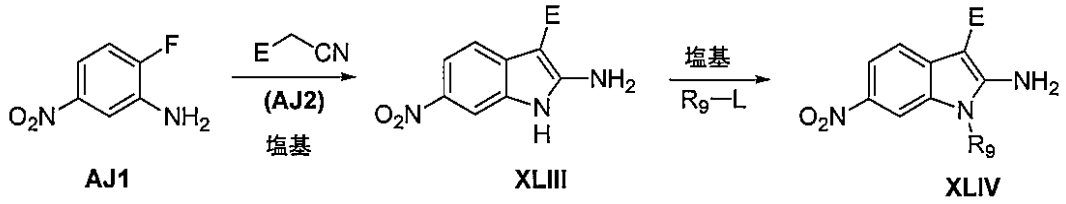
構造XLIIIおよびXLIVで示されている本発明の化合物は、以下のスキームAJに記載されているようにして調製することができる。

【０３９５】

構造AJ1のニトロアニリンは、構造AJ2のニトリルで縮合・環化させることで構造XLIIIのインドールに変換することができる。この反応は、適当な溶媒(例えばDMFやジオキサン)中で行うことができる。構造XLIIIの化合物を塩基で処理し、次いで適当な脱離基L含有反応性官能基R_9と反応させることで、式XLIVの化合物を得ることができる。

【化１２５】

XXXVI. スキームAJ



【０３９６】

構造XLV～XLVIIIで示されている式Iの化合物は、スキームAKに示されているようにして調製することができる。

【０３９７】

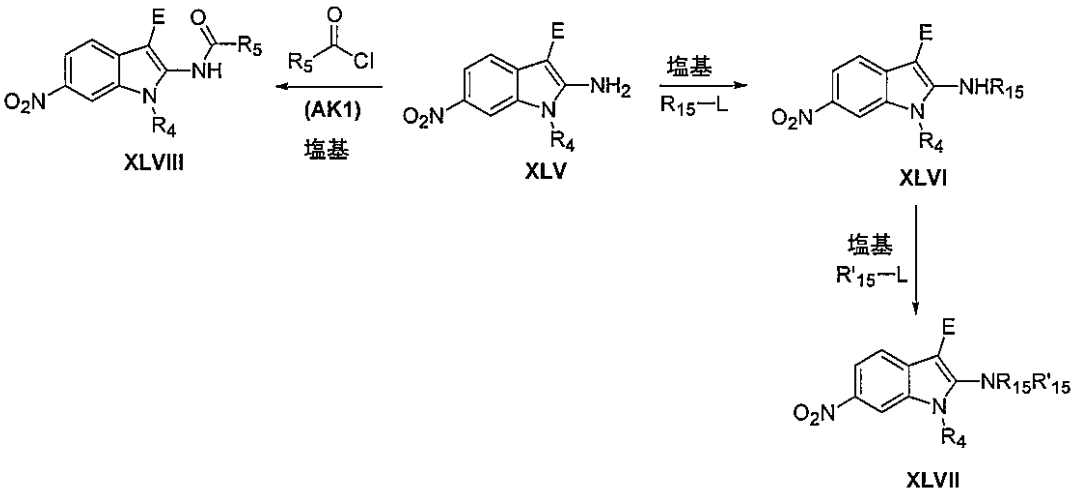
構造XLVの2-アミノインドールは、適当な溶媒中、塩基(例えば水素化ナトリウムまたは炭酸カリウム)の存在下で適当な脱離基L含有反応性官能基R_{15}でアルキル化することで、構造XLVIの化合物を得ることができる。適当な脱離基L含有反応性官能基R'_{15}を用いる第2のアルキル化により、同様にして、構造XLVIIで表される化合物を得ることができる。

【０３９８】

構造XLVの化合物を構造AK1の塩化アシルでアシル化することで、構造XLVIIIの化合物を得ることができる。この反応は、典型的には、適当な有機溶媒中有機塩基(例えばトリアルキルアミン)または無機塩基(例えば炭酸カリウム)の存在下で行われる。

【化１２６】

XXXVII. スキームAK



【０３９９】

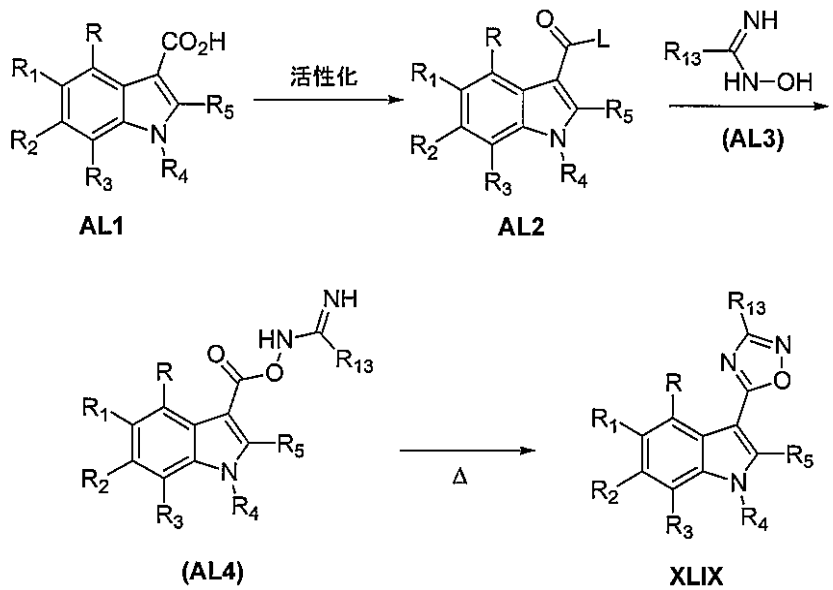
構造XLIXで示されている本発明の化合物は、以下のスキームALに記載されているようにして調製することができる。

【０４００】

構造AL1のインドール-3-カルボン酸を活性化させることで、構造AL2の化合物を得ることができる。構造AL2の化合物は、例えば、アシルハライドまたはジシクロヘキシルカルボジイミドもしくはジイソプロピルカルボジイミドなどの試薬で活性化されたカルボン酸に相当し得る。構造AL2の化合物を構造AL3のヒドロキシアミジンと反応させることで、O-アシルヒドロキシアミジンAL4を得ることができる。ヒドロキシアミジンは商業的に得ることができ、あるいはニトリル化合物をヒドロキシルアミンで処理することによっても得ることができる。構造AL4の化合物を温度30℃～150℃の非反応性有機溶媒(例えばトルエン、ジクロロエタンまたはジオキサン)中で加熱することで、構造XLIXの化合物を得ることができる。

【化１２７】

XXXVIII. スキームAL



【０４０１】

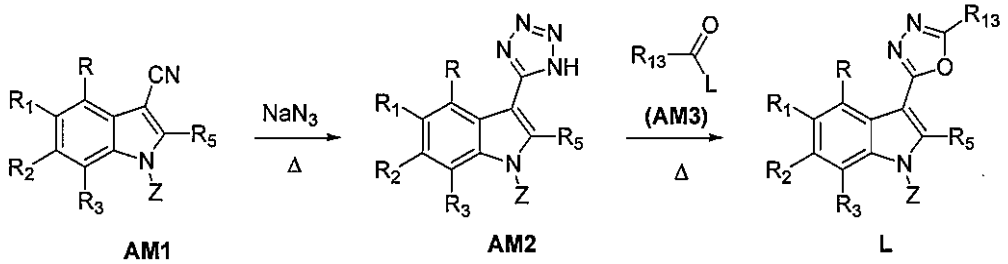
構造Lで示されている式Iの化合物はスキームAMに示されているようにして調製することができる。

【０４０２】

構造AM1の3-シアノインドールは、例えばアジ化ナトリウムで処理することにより構造AM2のテトラゾールに変換することができる。AM2と試薬AM3との混合物を加熱することで、3-(1,2,4-オキサジアゾリル)インドール化合物Lを得ることができる。この試薬AM3は、例えば、アシルハライド、あるいはジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジイソプロピルカルボジイミドなどの試薬で活性化された酸誘導体であり得る。この反応は、例えばトルエン、ジオキサン、ピリジンおよびジクロロエタンなどの様々な溶媒中で行うことができ、またAM2およびAM3を温度範囲30℃～130℃で加熱することで進められる。

【化１２８】

XXXIX. スキーム AM



AM1 AM2 L

【０４０３】

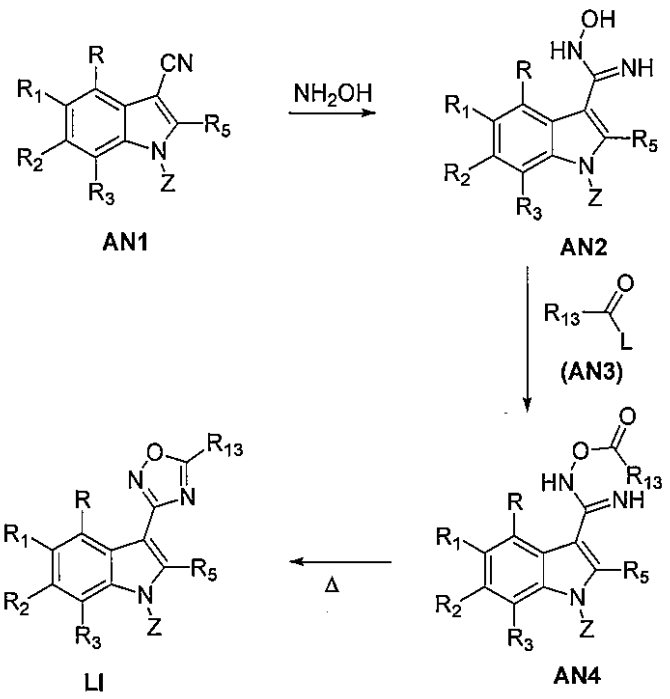
構造LIで示されている式Iの化合物は、スキームANに示されているようにして調製することができる。

【０４０４】

構造AN1の3-シアノインドールは、ヒドロキシルアミンで処理して式AN2のヒドロキシアミジン化合物を得ることができる。構造AN2のヒドロキシアミジンを構造AN3の化合物と反応させることによりO-アシルヒドロキシアミジンAN4を得ることができる。化合物AN3は、例えば、アシルハライドまたはジシクロヘキシルカルボジイミドもしくはジイソプロピルカルボジイミドなどの試薬で活性化されたカルボン酸を表し得る。構造AN4の化合物を温度30℃～150℃の非反応性有機溶媒(例えばトルエン、ジクロロエタンまたはジオキサン)中で加熱することで、構造LIの化合物を得ることができる。

【化１２９】

XL. スキームAN



【０４０５】

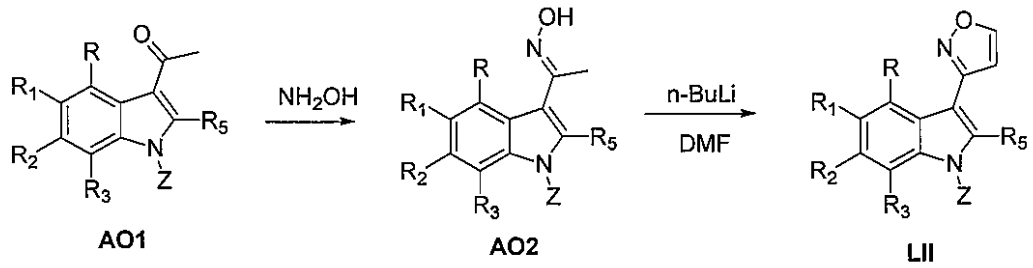
構造LIIで示されている本発明の化合物は、以下のスキームAOに記載されているようにして調製することができる。

【０４０６】

タイプAO1のケトインドールは、適切な溶媒中でケトインドールをヒドロキシルアミン(遊離塩基または酸塩)と一緒に加熱することで、構造AO2のオキシムに変換することができる。タイプAO2の化合物を強有機塩基(例えばn-ブチルリチウムまたはsec-ブチルリチウムまたはtert-ブチルリチウム)でビス-脱プロトン化し、次いでDMFと反応させることで、式LIIの化合物を得ることができる。

【化１３０】

XLI. スキームAO



【０４０７】

構造LIIIで示されている式Iの化合物は、スキームAPに示されているようにして調製することができる。

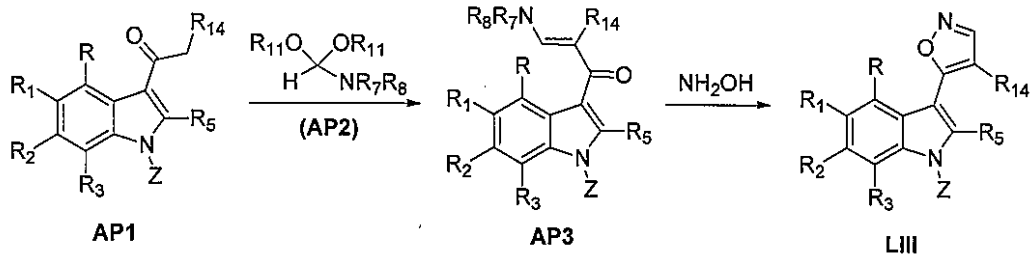
【０４０８】

構造AP1の3-ケトインドールは、ジアルキルアミドジアルキルアセタールAP2と反応させることにより構造AP3のビニル性アミドに同族体化することができる。このジアルキルアミドとしては、例えば、ホルムアミド、アセトアミドおよびプロピオンアミドなどの低級アルキルアミドを挙げることができる。例としては、ジメチルホルムアミドジメチルアセ

タールおよびジメチルアセトアミドジメチルアセタールも挙げられよう。この反応は、AP1とAP2とを追加の溶媒ありまたはなしで大気温度～150℃の温度で反応させることにより行うことができる。AP3を適切な溶媒中ヒドロキシルアミン(遊離塩基または酸塩)で処理することで、構造LIIIの化合物を得ることができる。この反応は、典型的には、大気温度～120℃の温度範囲で行われる。

【化１３１】

XLII. スキーム AP



【０４０９】

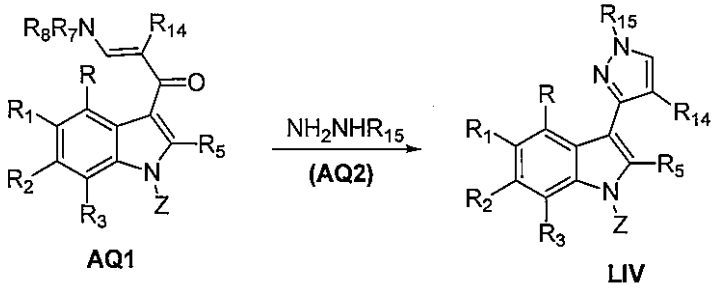
構造LIVで示されている式Iの化合物は、スキームAQに示されているようにして調製することができる。

【０４１０】

構造AQ1のビニル性アミド(上記で調製した)を、適切な有機溶媒(DMF、アルコールまたは酢酸)中で大気温度～150℃の範囲の温度でヒドラジンAQ2で処理することにより、構造LIVの化合物を得ることができる。

【化１３２】

XLIII. スキーム AQ



【０４１１】

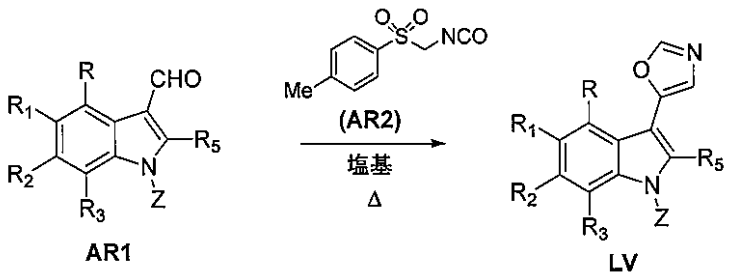
構造LVで示されている本発明の化合物は、以下のスキームARに記載されているようにして調製することができる。

【０４１２】

構造AR1のインドール-3-カルボキシアルデヒド(スキームFで調製した)は、塩基の存在下でp-(トルエンスルホニル)メチルイソシアネート(TOSMIC、AR2)と反応させることにより、構造LVの化合物を得ることができる。塩基としては、炭酸カリウムまたは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを挙げることができ、この反応は、適切な有機溶媒中で大気温度～150℃で行うことができる。

【化１３３】

XLIV. スキーム AR



【０４１３】

構造LVIおよびLVIIで示されている式Iの化合物は、スキームASに示されているようにして調製することができる。

【０４１４】

構造AS1の3-インドールカルボン酸(スキームFから)は、構造AS2のアミドに変換することができる。構造AS1の化合物は、いずれの標準方法によっても活性化することができる。例えば、この酸AS1は、アンモニアの存在下でHOBtありまたはなしのEDCIまたはDCCなどのカップリング試薬で活性化することができる。別法として、この酸は、酸塩化物として、あるいは前で述べたようにアシルイミダゾリドとして活性化し、次いでアンモニアで処理することができる。

【０４１５】

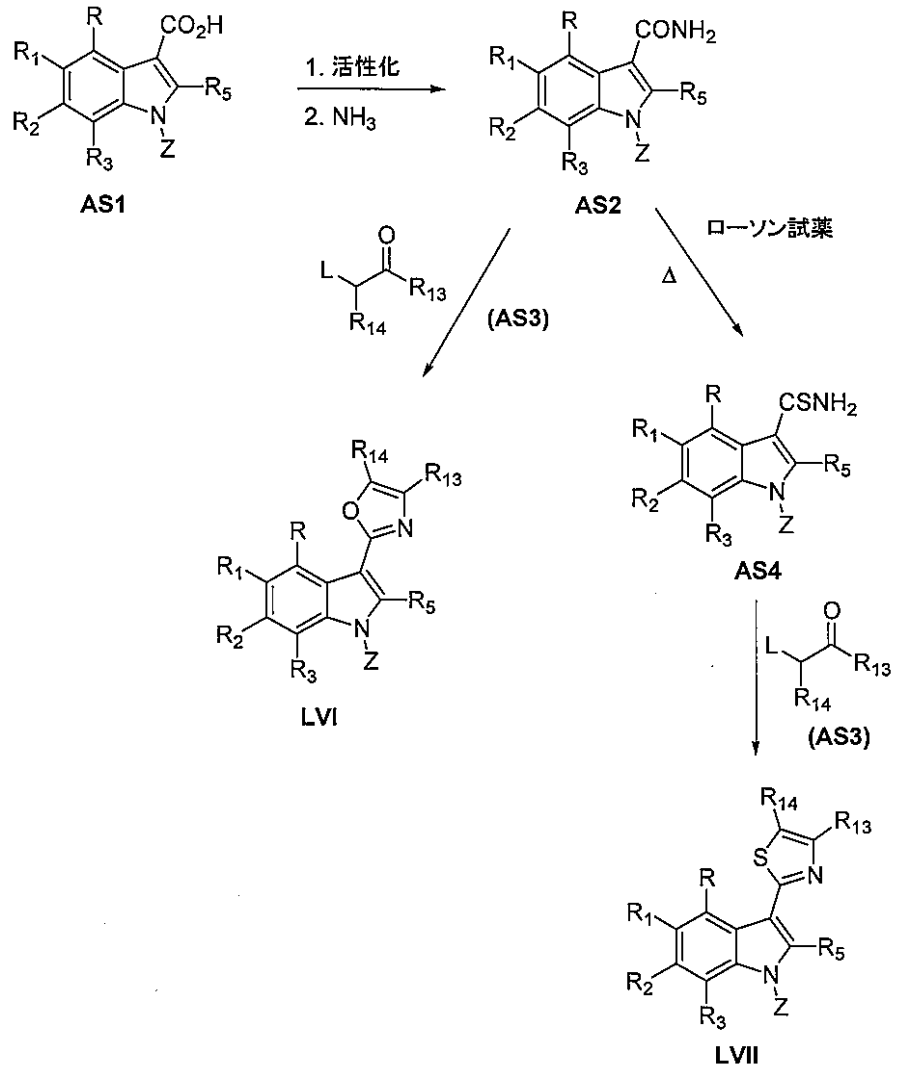
構造AS2のインドール-3-カルボキサミドは、大気温度～200℃の温度にある適切な溶媒中で適切な脱離基L含有置換アルデヒドまたはケトン(AS3)と反応させることができる。この反応は塩基を加えても加えなくても行うことができ、構造LVIのオキサゾールを得ることができる。

【０４１６】

構造AS2のインドール-3-カルボキサミドはまた、一級アミドを、適切な有機溶媒中、大気温度以上でローソン試薬または五硫化リンで処理することにより構造AS4のチオアミドに変換することもできる。得られたチオアミドAS4は、大気温度～150℃の温度にある適切な溶媒中で適切な脱離基L含有置換アルデヒドまたはケトン(AS3)と反応させることができる。この反応は、塩基を加えても加えなくとも行うことができ、構造LVIIのチアゾールを得ることができる。

【化１３４】

XLV. スキームAS



【０４１７】

構造LVIIIおよびLIXで示されている本発明の化合物は、以下のスキームATに記載されているようにして調製することができる。

【０４１８】

構造AT1の3-ケトインドールは、ハロゲン化(例えば臭素化)して、構造AT3の化合物を得ることができる。適切な臭素化剤としては、限定するものではないが、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(AT2)、N-ブロモスクシンイミドまたは臭素を挙げることができ、各種の有機溶媒中で行うことができる。

【０４１９】

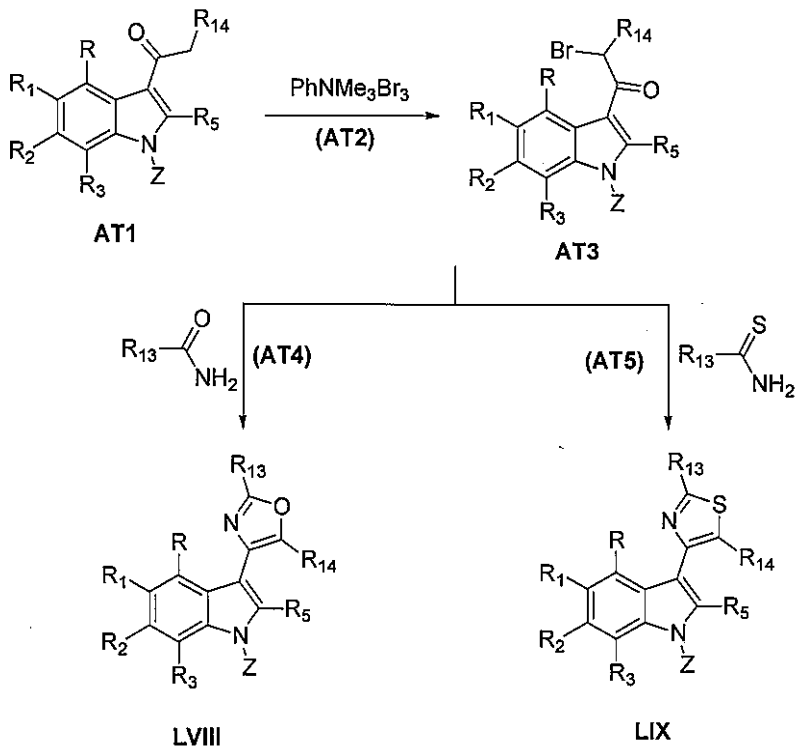
化合物AT3を、大気温度～200℃の温度にある塩基を加えたまたは加えない適切な溶媒中でタイプAT4のアミドで処理することにより、構造LVIIIのオキサゾールを得ることができる。

【０４２０】

化合物AT3を、大気温度～150℃の温度にある塩基を加えたまたは加えない適切な溶媒中でタイプAT5のチオアミドで処理することにより、構造LIXのチアゾールを得ることができる。

【化１３５】

XLVI. スキームAT



【０４２１】

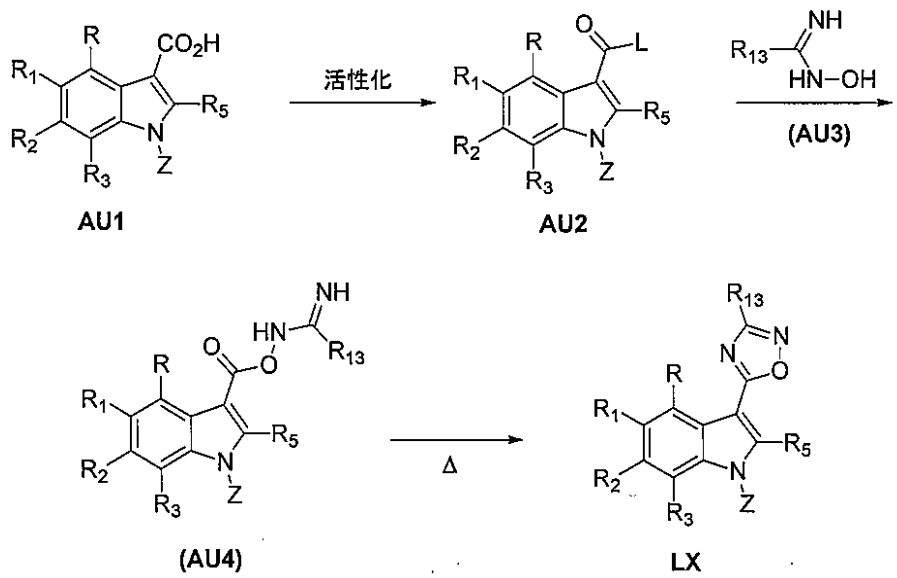
構造LXで示されている本発明の化合物は、以下のスキームAUに記載されているようにして調製することができる。

【０４２２】

構造AU1のインドール-3-カルボン酸を活性化させることで、構造AU2の化合物を得ることができる。構造AU2の化合物は、例えば、アシルハライドまたはジシクロヘキシルカルボジイミドもしくはジイソプロピルカルボジイミドなどの試薬で活性化されたカルボン酸を表し得る。構造AU2の化合物を構造AU3のヒドロキシアミジンと反応させることで、O-アシルヒドロキシアミジンAU4を得ることができる。ヒドロキシアミジンは商業的に得ることができ、あるいはニトリル化合物をヒドロキシルアミンで処理することによっても得ることができる。構造AU4の化合物を温度範囲30℃～150℃の非反応性有機溶媒(例えばトルエン、ジクロロエタンまたはジオキサン)中で加熱することで、構造LXの化合物を得ることができる。

【化１３６】

XLVII.スキームAU



【０４２３】

構造LXIで示されている式Iの化合物は、スキームAVに示されているようにして調製することができる。

【０４２４】

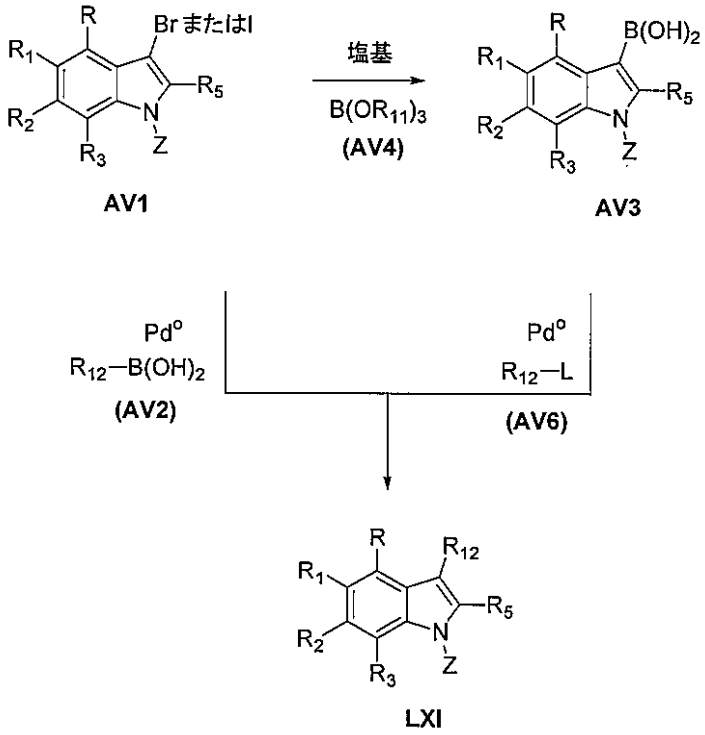
3-ヨード-またはブロモインドールAV1をボロン酸AV2と反応させることで(一般にはスズキ反応と呼ばれる)、構造LX1の化合物を得ることができる。このカップリング反応は、当業者に知られている方法で行われ、この反応を、ホスフィンリガンドが加えられたテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドまたは酢酸パラジウムなどの触媒の存在下で行うことが含まれる。この反応は、大気温度～150℃の温度範囲にある適切な溶媒(例えばDMF、トルエン、ジメトキシエタンまたはジオキサン)中で、典型的には塩基(例えば炭酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウム水溶液)の存在下で行われ、あるいは塩基を無水状態(例えばフッ化セシウムまたはフッ化カリウム)で用いることもできる。

【０４２５】

別法として、インドールAV1は、3-ハロインドールAV1を強有機塩基(アルキルリチウムまたはグリニャール試薬)と反応させ、得られるアニオンをホウ酸トリアルキル試薬AV4と反応させることで、インドール-3-ボロン酸誘導体AV3に変換することができる。タイプAV3の化合物は、上述した条件と同じような条件下でアリールおよびヘテロアリールブロミドおよびヨージドAV6と反応させることで、構造LXIの化合物を生成させることができる。

【化１３７】

XLVIII. スキームAV



【０４２６】

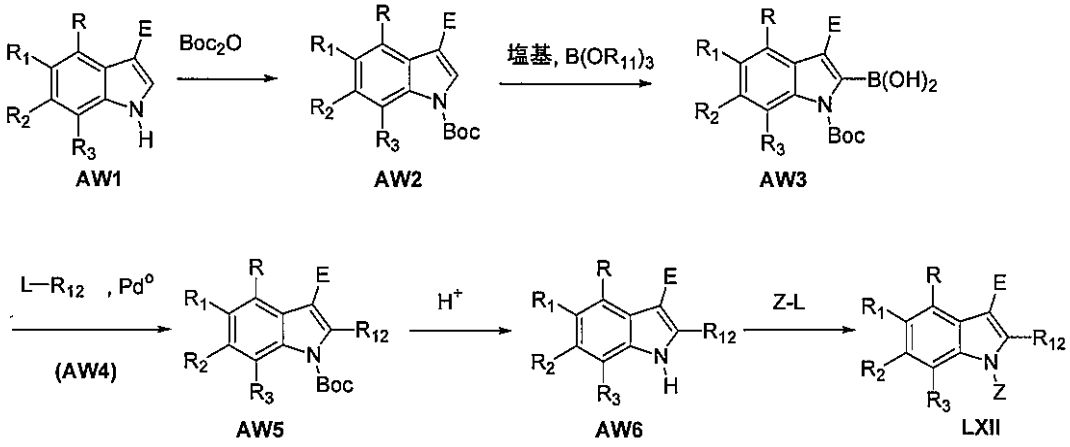
構造LXIIで示されている式Iの化合物は、スキームAWに示されているようにして調製することができる。

【０４２７】

式AW1の化合物を保護基、例えば二炭酸ジ-tert-ブチルと、適切な塩基および溶媒の存在下、大気温度で反応させてboc保護インドールを形成し、構造AW2の化合物を得ることができる。構造AW2の化合物を塩基で極性非プロトン性溶媒中-78℃～大気温度の温度で処理し、次いでホウ酸トリアルキルを加え、加水分解処理してタイプAW3の化合物を得る。反応性アリールハライドまたはトリフレート(タイプAW4の)を式AW3化合物と大気温度または約大気温度で塩基および触媒量のパラジウム触媒を含有する適切な溶媒系中で反応させると式AW5の化合物を得ることができる。構造AW5の化合物の保護基を除去、例えば酸処理してBoc基を除去して構造AW6の化合物を得る。タイプAW6の化合物をインドール窒素でアルキル化して構造LXIIの化合物を得ることができる。適切なアルキル化剤および塩基の存在下で極性溶媒中、大気温度～150℃の範囲の温度でアルキル化を実施することにより式LXIIの化合物を得ることができる。

【化１３８】

XLIX. スキーム AW



【０４２８】

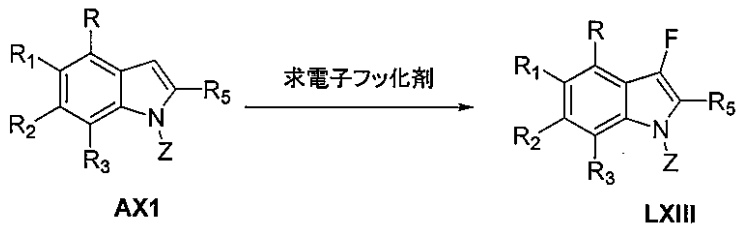
構造LXIIIで示されている式Iの化合物は、スキームAXに示されているようにして調製することができる。

【０４２９】

式AX1の化合物を3位において求電子フッ素化剤、例えばN-フルオロコリジンテトラフルオロボレートで適切な非極性溶媒中、-78℃～100℃の範囲の温度でフッ素化して構造LXIIIの化合物を得ることができる。

【化１３９】

L. スキーム AX



【０４３０】

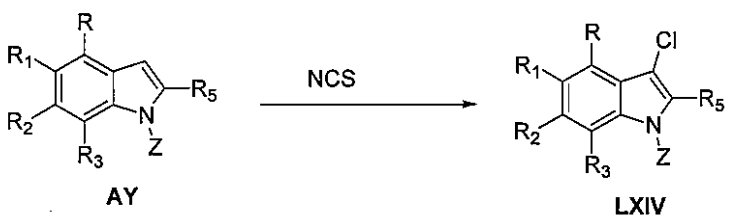
構造LIVで示されている式Iの化合物は、スキームAYに示されているようにして調製することができる。

【０４３１】

式AY1の化合物を3位において求電子塩素化剤、例えばN-クロロスクシンイミドまたは塩素で適切な溶媒中、-78℃～100℃の範囲の温度で塩素化して構造LXIVの生成物を得ることができる。

【化１４０】

LI. スキーム AY



【０４３２】

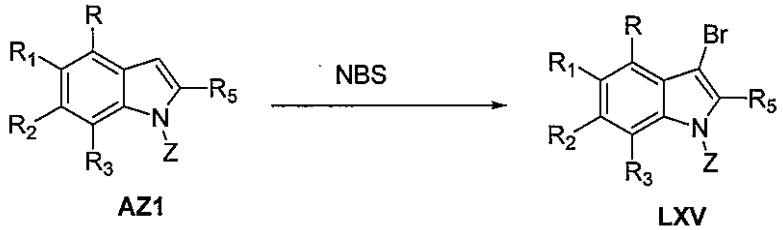
構造LXVで示されている式Iの化合物は、スキームAZに示されているようにして調製することができる。

【０４３３】

式AZ1の化合物を3位において求電子臭素化剤、例えばN-ブロモスクシンイミドまたは臭素で適切な溶媒中、-78℃～100℃の範囲の温度で臭素化して構造LXVの生成物を得ることができる。

【化１４１】

LII. スキーム AZ



AZ1　　LXV

【０４３４】

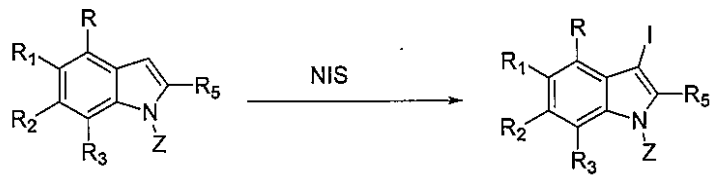
構造LXVIで示されている式Iの化合物は、スキームBAに示されているようにして調製することができる。

【０４３５】

式BA1の化合物を3位において求電子ヨウ素化剤、例えばN-ヨードスクシンイミド、(ビス-トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン、またはIClで適切な溶媒中、-78℃～100℃の範囲の温度でヨウ素化して構造LXVIの生成物を得ることができる。

【化１４２】

LIII. スキーム BA



BA1　　LXVI

【０４３６】

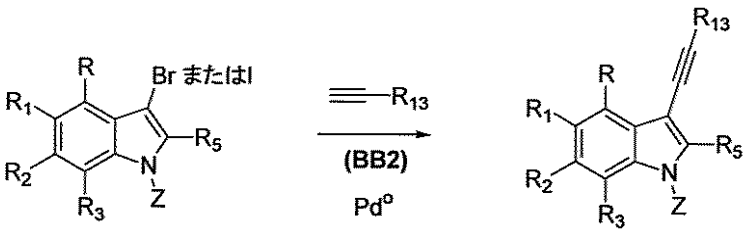
構造LXVIIで示されている式Iの化合物は、スキームBBに示されているようにして調製することができる。

【０４３７】

構造BB1の3-ヨード-またはブロモインドールは、パラジウム触媒の存在下でアセチレンBB2と反応させることで(一般にはソナガシラ反応と呼ばれる)、タイプLXVIIの化合物を得ることができる。このカップリング反応は、当業者に知られている方法によって行うことができる。典型的な反応条件の組合せには、構造BB1のインドールを、パラジウム源、銅共触媒およびアミンの存在下でアセチレン化合物BB2と反応させること、および反応を大気温度～150℃の温度範囲で行うことが含まれる。

【化１４３】

LIV. スキームBB



BB1 LXVII

【０４３８】

構造LXVIIIで示されている式Iの化合物は、スキームBCに示されているようにして調製することができる。

【０４３９】

式BC1の化合物を$POCl_3$とDMFとの混合物と大気温度～140℃の範囲の温度で反応させ、中間体イミニウム(imminium)塩をNaOH水溶液で加水分解後、構造LXVIIIの3-カルボキシアルデヒドを得ることができる。

【化１４４】

LV. スキームBC



BC1 LXVIII

【０４４０】

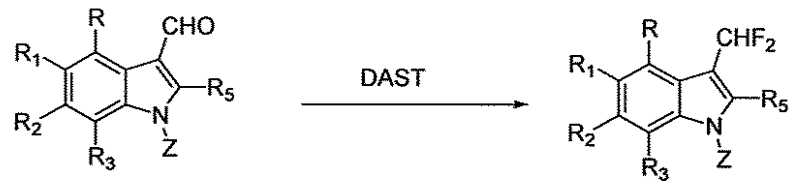
構造LXIXで示されている式Iの化合物は、スキームBDに示されているようにして調製することができる。

【０４４１】

式BD1のカルボキシアルデヒドをフッ素化試薬、例えば(ジエチルアンモニウムサルファトリフルオリド)で適切な溶媒中0℃～80℃の範囲の温度で処理して式LXIXの化合物を得ることができる。

【化１４５】

LVI. スキームBD



BD1 LXIX

【０４４２】

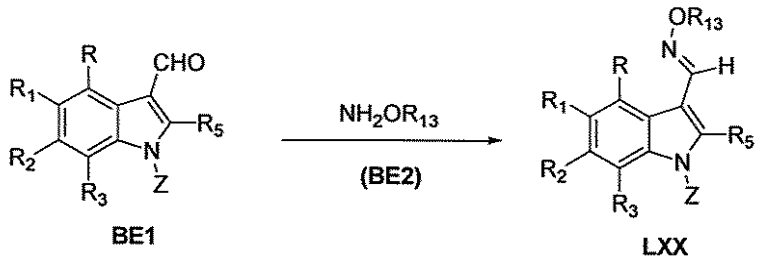
構造LXXで示されている式Iの化合物は、スキームBEに示されているようにして調製することができる。

【０４４３】

式BE1のカルボキシアルデヒドを構造BE2のヒドロキシルアミンと適切な極性溶媒系および塩基の存在下で大気温度～100℃の範囲の温度で反応させて式LXXの化合物を得ることができる。

【化１４６】

LVII. スキーム BE



【０４４４】

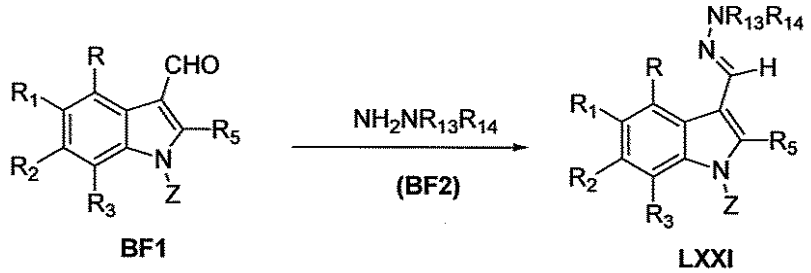
構造LXXIで示されている式Iの化合物は、スキームBFに示されているようにして調製することができる。

【０４４５】

式BF1のカルボキシアルデヒドを構造BF2のヒドラジンと適切な溶媒および塩基の存在下で大気温度～100℃の範囲の温度で反応させて式LXXIの化合物を得ることができる。

【化１４７】

LVIII. スキーム BF



【０４４６】

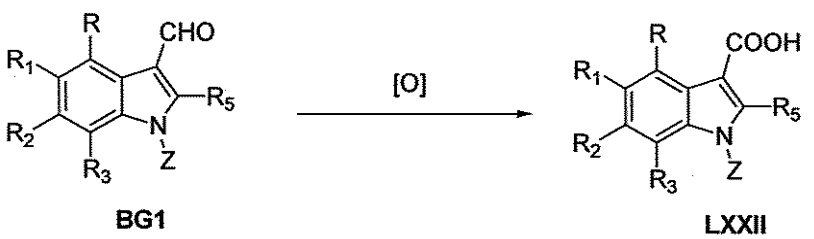
構造LXXIIで示されている式Iの化合物は、スキームBGに示されているようにして調製することができる。

【０４４７】

式BG1のインドールカルボキシアルデヒドを当業者に知られている試薬、例えば$KMnO_4$またはクロム酸を使用して酸化して式LXXIIのカルボン酸にすることができる。酸化は通常、水性または混合水性/有機溶媒系中で実施することができ、大気温度または高温で実施する。

【化１４８】

LIX. スキーム BG



【０４４８】

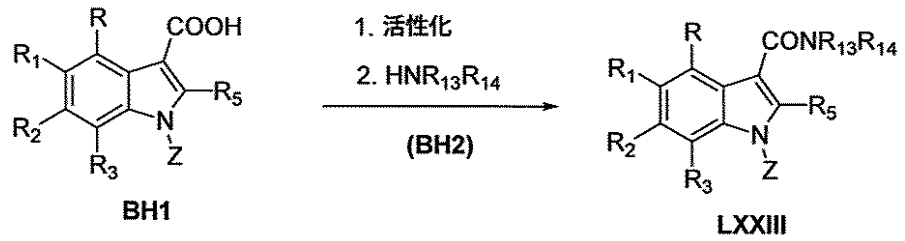
構造LXXIIIで示されている式Iの化合物は、スキームBHに示されているようにして調製することができる。

【０４４９】

式BH1のカルボン酸は、カルボン酸を適切な活性化剤(塩化チオニル、塩化オキサリルまたはカルボニルジイミダゾール)で処理することによりアミドに変換し、次いで式BH2のアミンで処理することにより式LXXIIIの化合物を得ることができる。

【化１４９】

LX. スキーム BH



【０４５０】

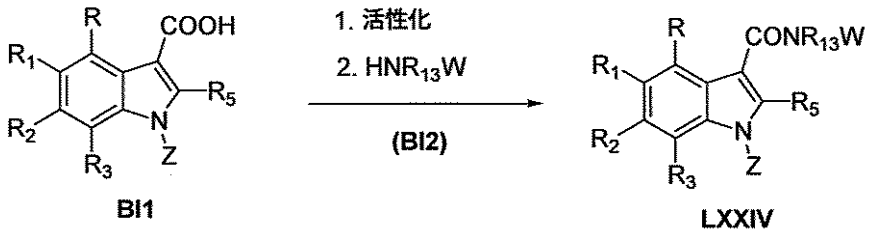
構造LXXIVで示されている式Iの化合物は、スキームBIに示されているようにして調製することができる。

【０４５１】

式BI1のカルボン酸は、カルボン酸を適切な活性化剤(塩化チオニル、塩化オキサリルまたはカルボニルジイミダゾール)で処理することによりヒドラジドおよびN-アルコキシアミドに変換し、次いで活性化カルボン酸をヒドラジンおよび式BI2のアルコキシアミンで処理することにより式LXXIVの化合物を得ることができる。

【化１５０】

LXI. スキーム BI



【０４５２】

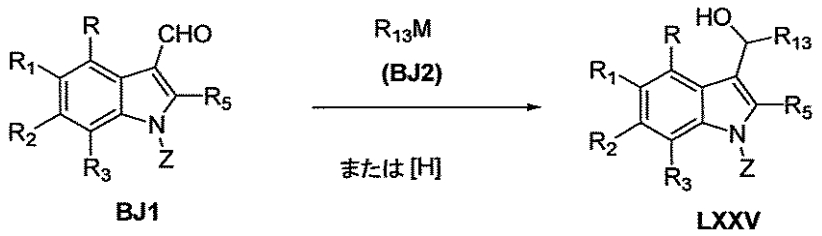
構造LXXVで示されている式Iの化合物は、スキームBJに示されているようにして調製することができる。

【０４５３】

式BJ1のカルボキシアルデヒドを式BJ2の適切なアルキルリチウムまたはグリニャール試薬により-78℃～大気温度の温度において適切な非プロトン性溶媒中で処理することによって式LXXVの二級アルコールを生成することができる。カルボキシアルデヒドを適切なヒドリド還元剤により-78℃～大気温度で代替的に還元することにより式LXXVの一級アルコールを生成することができる。

【化１５１】

LXII. スキーム BJ



【０４５４】

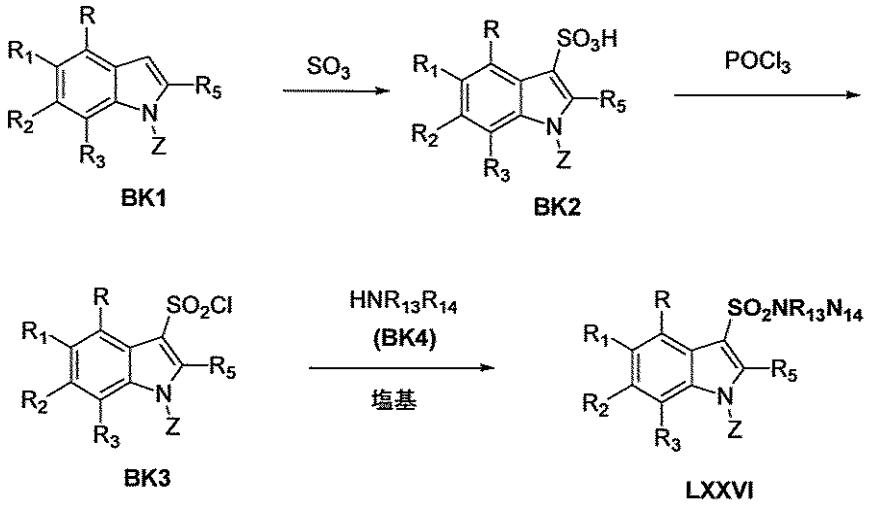
構造LXXVIで示されている式Iの化合物は、スキームBKに示されているようにして調製することができる。

【０４５５】

構造BK1の化合物を3位において三酸化硫黄またはある同様の硫酸同等物でスルホン化することにより式BK2の化合物を生成することができる。式BK2の化合物を、これに限定するものではないが$POCl_3$などの試薬で50℃～100℃の温度において処理することにより、それらを式BK3の塩化スルホニルに変換することができる。別法として、構造BK1の化合物をクロロスルホン酸などの試薬で処理することにより構造BK3の化合物を直接得ることができる。化合物BK3を式BK4のアミンと大気温度において適切な塩基および溶媒の存在下で反応させることにより式LXXVIのスルホンアミドを生成することができる。

【化１５２】

LXIII. スキーム BK



【０４５６】

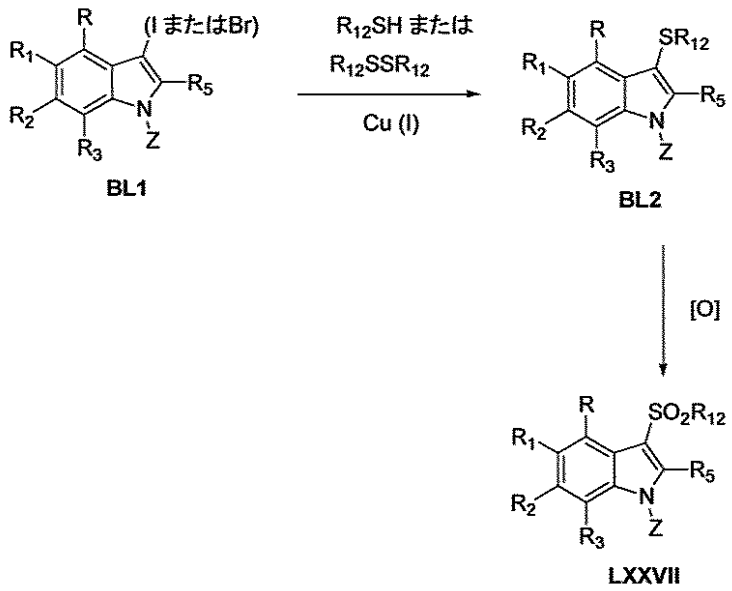
構造LXXVIIで示されている式Iの化合物は、スキームBLに示されているようにして調製することができる。

【０４５７】

構造BL1のヨウ化物または臭化物は、適切な銅触媒、例えばCuI、および適切なチオールまたはジスルフィドを使用して3-チオアルキルインドールに変換することができる。反応は大気温度～150℃の温度で一般に実施して構造BL2の化合物を得ることができる。構造BL2の化合物は、これに限定するものではないがm-CPBAなどの酸化剤を使用してクロロホルム中、大気温度または高温で酸化して式LXXVIIのスルホンにすることができる。

【化１５３】

LXIV. スキームBL



【０４５８】

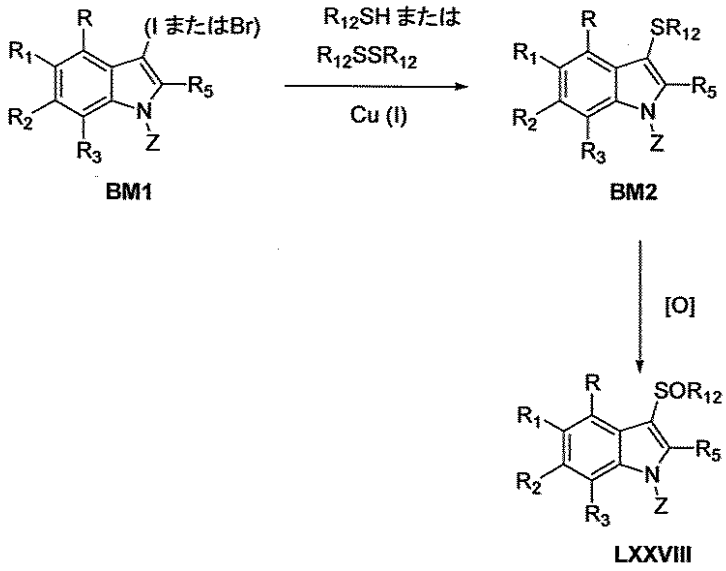
構造LXXVIIIで示されている式Iの化合物は、スキームBMに示されているようにして調製することができる。

【０４５９】

構造BM1ヨウ化物または臭化物は、適切な銅触媒、例えばCuI、および適切なチオールまたはジスルフィドを使用して3-チオアルキルインドールに変換することができる。この反応は大気温度～150℃の温度で一般に実施して構造BM2の化合物を得ることができる。構造BM2の化合物は、これに限定するものではないが過ヨウ素酸ナトリウムなどの酸化剤を使用してメタノール中、大気温度で選択的に酸化して式LXXVIIIのスルホキシドにすることができる。

【化１５４】

LXV. スキームBM



【０４６０】

構造LXXIXで示されている式Iの化合物は、スキームBNに示されているようにして調製す

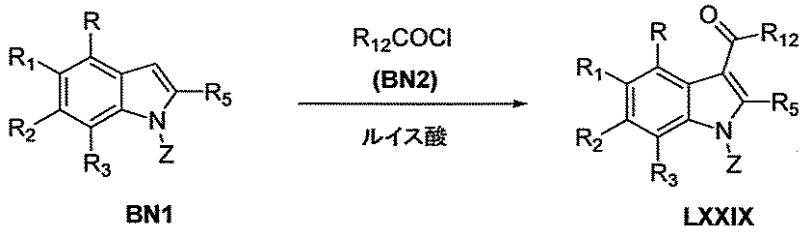
ることができる。

【０４６１】

構造BN1の化合物は、フリーデル-クラフツ反応を介し、式BN2の酸塩化物を使用して式LXXIXのケトンに変換することができる。この反応は、ジクロロメタンまたはCS_2などの非極性溶媒中、適切なルイス酸、例えば$AlCl_3$または$FeCl_3$の存在下で典型的に実施し、0℃～100℃の温度範囲で実施することができる。

【化１５５】

LXVI. スキーム BN



BN1　　LXXIX

【０４６２】

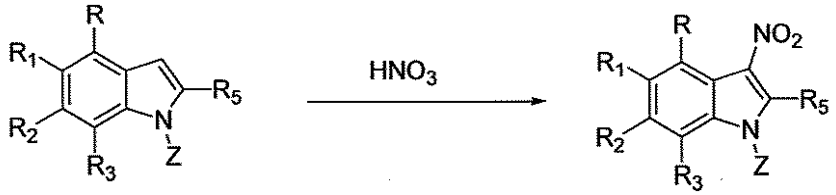
構造LXXXで示されている式Iの化合物は、スキームBOに示されているようにして調製することができる。

【０４６３】

構造BO1の化合物は、3位において化学量論量の硝酸を使用し、穏やかな反応条件下で選択的にニトロ化することによって式LXXXの化合物を生成することができる。これらの条件には、これらだけに限定するものではないが、無水酢酸中の硝酸の-40℃～室温の温度における使用が含まれ得る。

【化１５６】

LXVII.スキーム BO



BO1　　LXXX

【０４６４】

構造LXXXIで示されている式Iの化合物は、スキームBPに示されているようにいくつかの方法で調製することができる。

【０４６５】

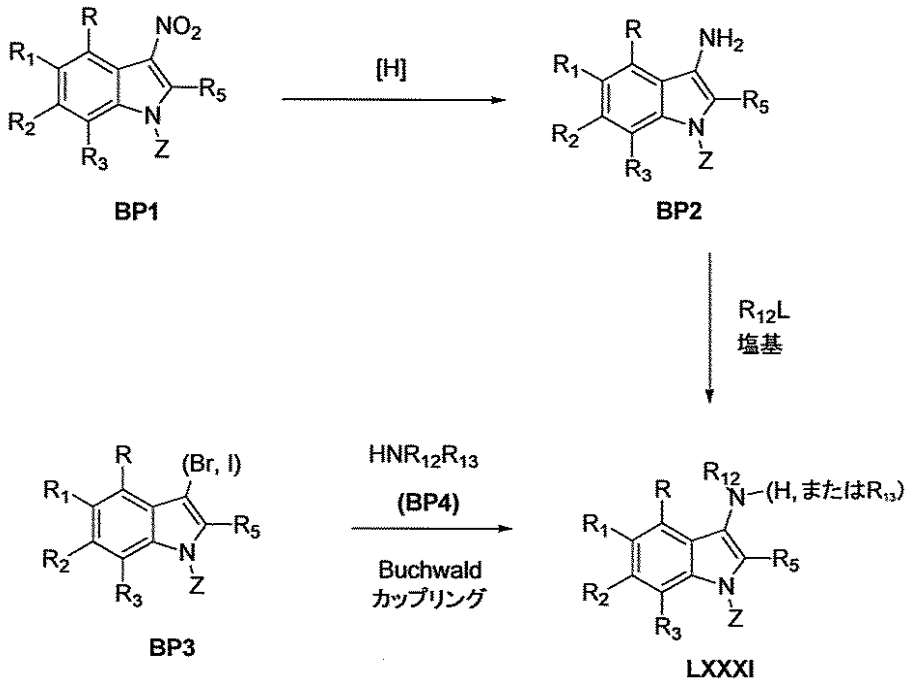
構造BP1の3-ニトロインドールは、水素化または鉄還元など、当業の化学者が精通している任意の数の標準条件を使用して構造BP2の3-アミノインドールに還元することができる。式BP2の化合物は、アミノ基のモノアルキル化またはジアルキル化により、適切なアルキル化剤、溶媒および塩基を使用して大気温度～150℃の範囲の温度でさらに工夫して変換して、式LXXXIの化合物を得ることができる。

【０４６６】

別法として、構造BP3の3-ハロインドールを式BP4のモノ-アルキルアミンまたはジ-アルキルアミンと、銅触媒またはパラジウム触媒の存在下で当業の化学者が精通している条件を使用してBuchwaldカップリングすることにより、式LXXXIの化合物を生成することができる。

【化１５７】

LXVIII. スキーム BP



【０４６７】

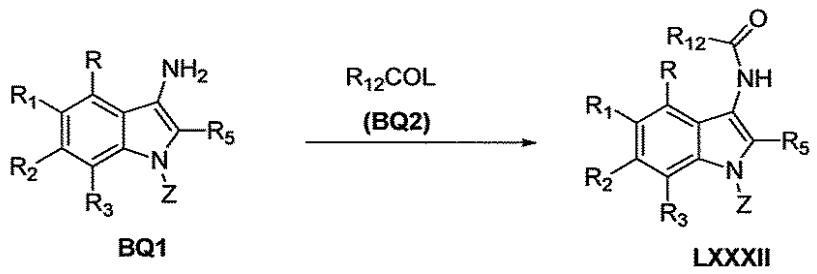
構造LXXXIIで示されている式Iの化合物は、BQに示されているようにして調製することができる。

【０４６８】

構造BQ1の3-アミノインドールは、式BQ2のアシルハライドまたはアシル無水物と適切な塩基および溶媒の存在下において大気温度で反応させて構造LXXXIIのアミドを得ることができる。

【化１５８】

LXIX. スキーム BQ



【０４６９】

構造LXXXIIIで示されている式Iの化合物は、スキームBRに示されているようにして調製することができる。

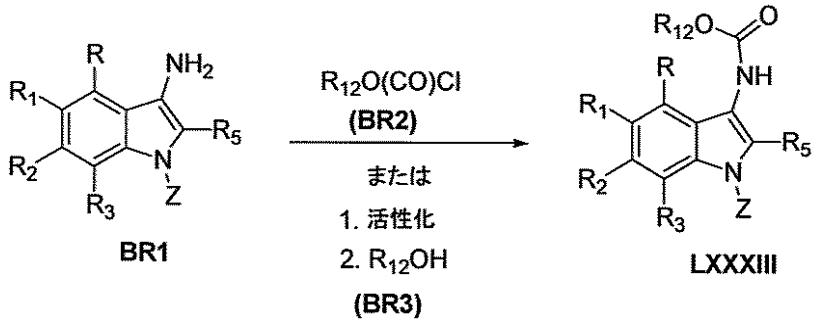
【０４７０】

構造BR1の3-アミノインドールは、式BR2のクロロホルメートまたはカーボネートまたはジカーボネートと、適切な塩基および溶媒の存在下において大気温度または高温で反応させて、構造LXXXIIIのカルバメートを得ることができる。代替的な条件には、例えばアミンBR1をクロロギ酸p-ニトロフェニルまたはホスゲンで処理し、次いで活性化カルバモイル中間体を式BR3のアルコールと大気温度～100℃の範囲の温度で適切な溶媒中において反応させることにより化合物BR1の反応性カルバモイル中間体を合成して式LXXXIIIのカルバ

メートを生成することが含まれる。

【化１５９】

LXX. スキーム BR



【０４７１】

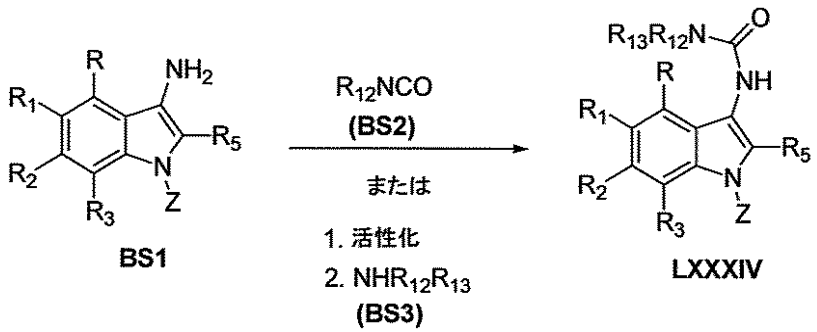
構造LXXXIVで示されている式Iの化合物は、スキームBSに示されているようにして調製することができる。

【０４７２】

構造BS1の3-アミノインドールは、式BS2のイソシアネートと適切な塩基および溶媒の存在下において大気温度または高温で反応させて、構造LXXXIVの尿素を得ることができる。代替的な条件には、例えばアミンBS1をクロロギ酸p-ニトロフェニルまたはホスゲンで処理し、次いで活性化カルバモイル中間体を式BS3のアミンと大気温度で反応させることにより化合物BS1の反応性カルバモイル中間体を合成して構造LXXXIVの尿素を生成することが含まれる。

【化１６０】

LXXI. スキーム BS



【０４７３】

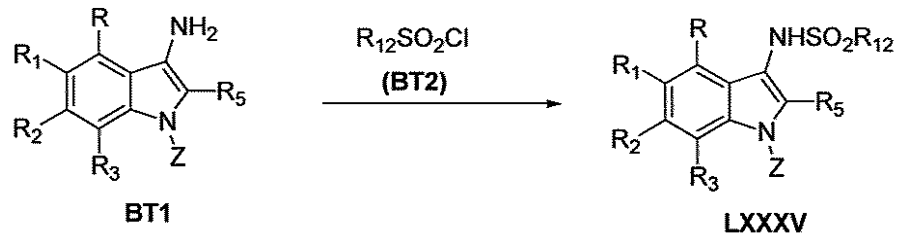
構造LXXXVで示されている式Iの化合物は、スキームBTに示されているようにして調製することができる。

【０４７４】

構造BT1の3-アミノインドールを式BT2の塩化スルホニルと適切な塩基および溶媒の存在下で反応させ、-20℃～50℃の範囲の温度で反応させることにより構造LXXXVのスルホンアミドを得ることができる。

【化１６１】

LXXII.スキーム BT



【０４７５】

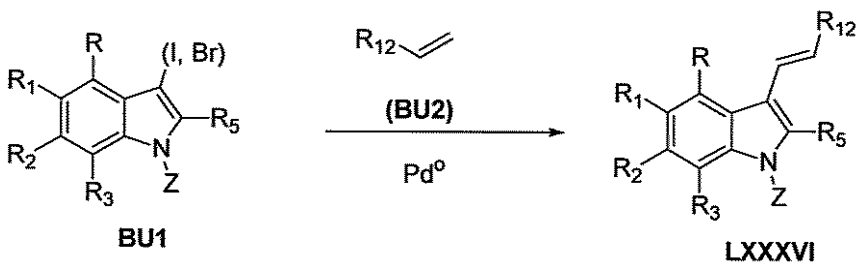
構造LXXXVIで示されている式Iの化合物は、スキームBUに示されているようにして調製することができる。

【０４７６】

構造BU1の3-ヨード-またはブロモインドールをアルケンBU2と、パラジウム触媒の存在下で反応させる(一般にはヘック反応と呼ばれる)ことによって、構造LXXXVIの化合物を得ることができる。カップリング反応は当業者に知られている方法によって実施できる。触媒および溶媒の選択はスキームAGで記載のものと同様である。

【化１６２】

LXXIII. スキーム BU



【０４７７】

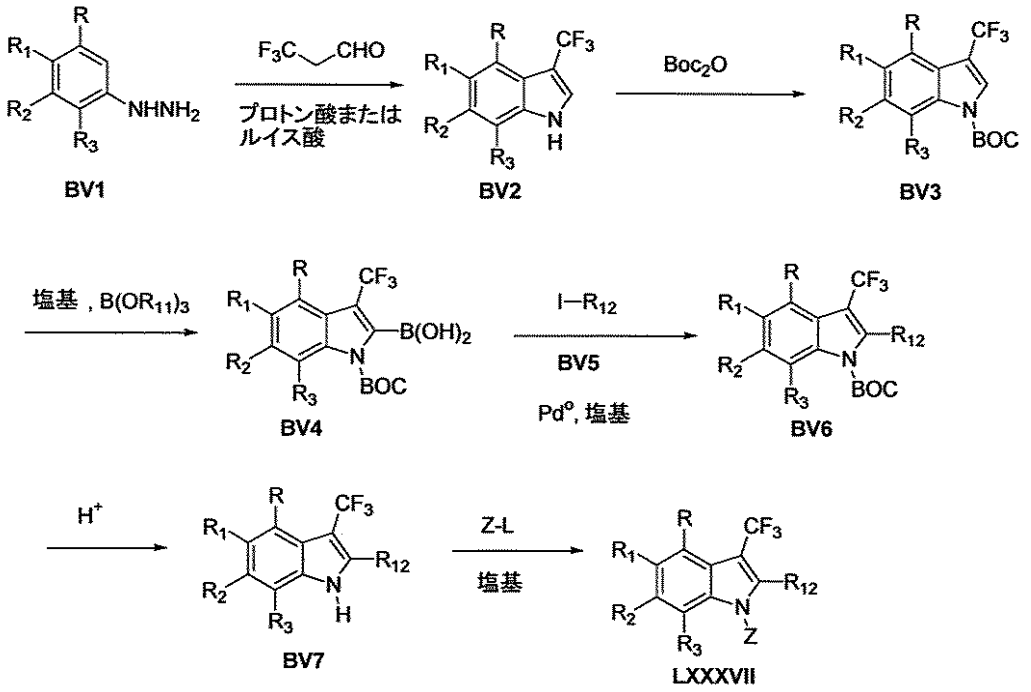
構造LXXXVIIで示されている式Iの化合物は、スキームBVに示されているようにして調製することができる。

【０４７８】

構造BV1のヒドラジンを3,3,3-トリフルオロプロパナールと反応させて、ヒドラゾン中間体を生成することができる。このヒドラゾン中間体を適切な溶媒中、大気温度～150℃の温度で加熱すると式BV2のインドールを生成することができる。典型的には、ルイス酸触媒、例えば$AlCl_3$、$TiCl_4$または$ZnCl_4$を使用する。式BV2の化合物を保護基、例えば二炭酸ジ-tert-ブチルと反応させてBoc誘導体BV3を調製することができる。構造BV3の化合物を強塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミドにより非プロトン性溶媒、例えばTHFまたはDME中、-78℃～大気温度の温度で処理し、次いでホウ酸トリアルキルを加え、加水分解後処理すると、化合物BV4を得ることができる。化合物BV4を反応性アリールハライドまたはトリフレート、例えばBV5と-20℃～100℃の範囲の温度で塩基および化学量論量未満のパラジウム触媒を含有する適切な溶媒系中で反応させると、式BV6の化合物が得られる。タイプBV6の化合物のBoc基をタンパク質切断すると、構造BV7の化合物を得ることができる。インドールBV7を適切なアルキル化剤および塩基の存在下、適切な溶媒中0℃～150℃の範囲の温度でアルキル化すると、式LXXXVIIのインドールを得ることができる。

【化１６３】

LXXIV. スキームBV



【０４７９】

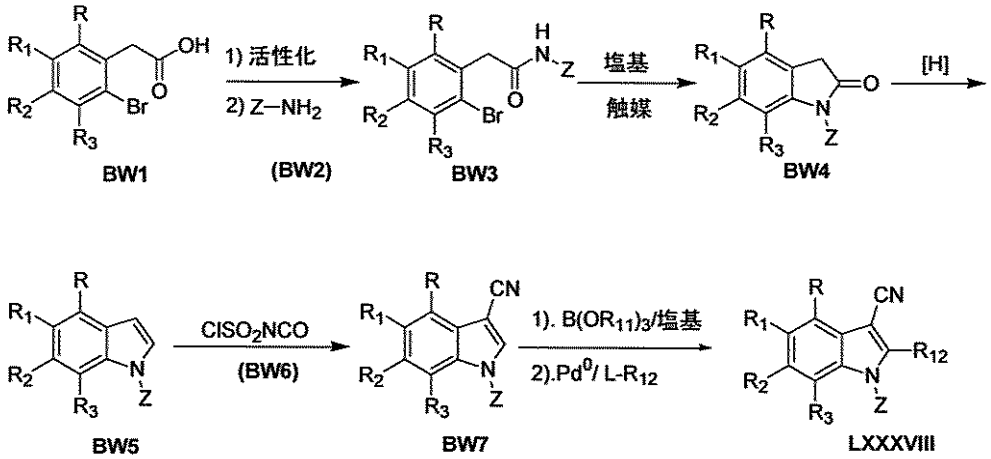
構造LXXXVIIIで示されている式Iの化合物は、スキームBWに示されているようにして調製することができる。

【０４８０】

構造BW1の化合物は市販されており、またはよく知られている方法により、例えば置換フェニルアセトニトリルの加水分解から調製できる。次いで、BW1を例えばペプチドカップリング試薬を使用して活性化し、または酸ハライドに変換し、次いでアミン(BW2)と反応させて置換アセトアミドBW3を得ることができる。タイプBW3の化合物を炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基、およびCuIまたはCuBrなどの触媒の存在下で環化して構造BW4の化合物を生成することができる。化合物BW4をDIBALHまたは水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤で還元すると、タイプBW5のインドールを得ることができる。次いでタイプBW5の化合物をイソシアン酸クロロスルホニル(BW6)などの試薬でシアン化すると、タイプBW7の化合物を得ることができる。化合物BW7を塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミドによりTHFまたはDMEなどの溶媒およびホウ酸トリアルキル中で処理すると、2-インドリルボロン酸中間体を得ることができる。2-インドリルボロン酸中間体を基L-R_{12}とパラジウム触媒の存在下で反応させると、構造LXXXVIIIの化合物を得ることができる。

【化１６４】

LXXV. スキームBW



【０４８１】

構造LXXXIXで示されている式Iの化合物は、スキームBXに示されているようにして調製することができる。

【０４８２】

インドールBX1を、適切なシアン化剤、例えばイソシアン酸クロロスルホニル(BX2)またはジアルキルホスホリルイソシアネートにより、適切な溶媒または溶媒混合物、例えばDMF、CH_3CNまたはジオキサンでシアン化し、この反応を大気温度以上で実施すると、構造BX3の化合物を得ることができる。BX3を適切な脱離基Lを含有する反応性官能基Z(BX4)で処理すると、構造BX5の化合物を得ることができる。Lは、ハライド、特にクロロ、ブロモもしくはヨード、またはアルキルスルホネートを表し得る。BX3とBX4との間の反応を適切な溶媒中、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムなどの無機塩基またはトリアルキルアミンなどの有機塩基の存在下で実施すると、式BX5の化合物が得られる。

【０４８３】

構造BX5の化合物はインドリル-2-ボロン酸BX6に変換できる。典型的には、リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムもしくはカリウムヘキサメチルジシラジドなどの強塩基を適切な非反応性溶媒、例えばエーテルもしくはTHF、またはそれらを含有する溶媒混合物中で用いる。反応は典型的には、-78℃～大気温度で実施する。トリアルキルボレート誘導体でクエンチするとインドリル-2-ボロン酸BX6を得ることができる。インドリル-2-ボロン酸BX6のアリールまたはヘテロアリールハライドBX7との反応(一般にはスズキ反応と呼ばれる)により構造BX8の化合物を得ることができる。カップリング反応は、当業者に知られている方法で実施し、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体などの触媒の存在下で反応を実施することを含む。反応は、適切な溶媒、例えばDMF、トルエン、ジメトキシエタンまたはジオキサン中、大気温度～150℃の温度範囲で塩基の存在下で実施する。塩基は、水溶液、例えば炭酸ナトリウム水溶液または重炭酸ナトリウム水溶液中にあることができ、または塩基は無水条件、例えばフッ化セシウムまたはフッ化カリウム下で用いることができる。

【０４８４】

化合物BX8を脱メチル化して構造BX9の化合物を得ることができる。適切な脱メチル化試薬としては、限定するものではないが、種々の有機溶媒、例えば塩化メチレン中の三臭化ホウ素、三塩化ホウ素またはヨードトリメチルシランを挙げることができる。構造BX9のインドールは求電子剤、$L(CH_2)_nOP$(BX10)でアルキル化して構造BX11の化合物を得ることができる。Lは、ハライド、特にクロロ、ブロモもしくはヨード、またはアルキルスルホネートを表し得る。Nは、2、3または4と等しいことが可能である。Pは、tert-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリルまたはテトラヒドロピラニルなどの任意の酸に不安定な保

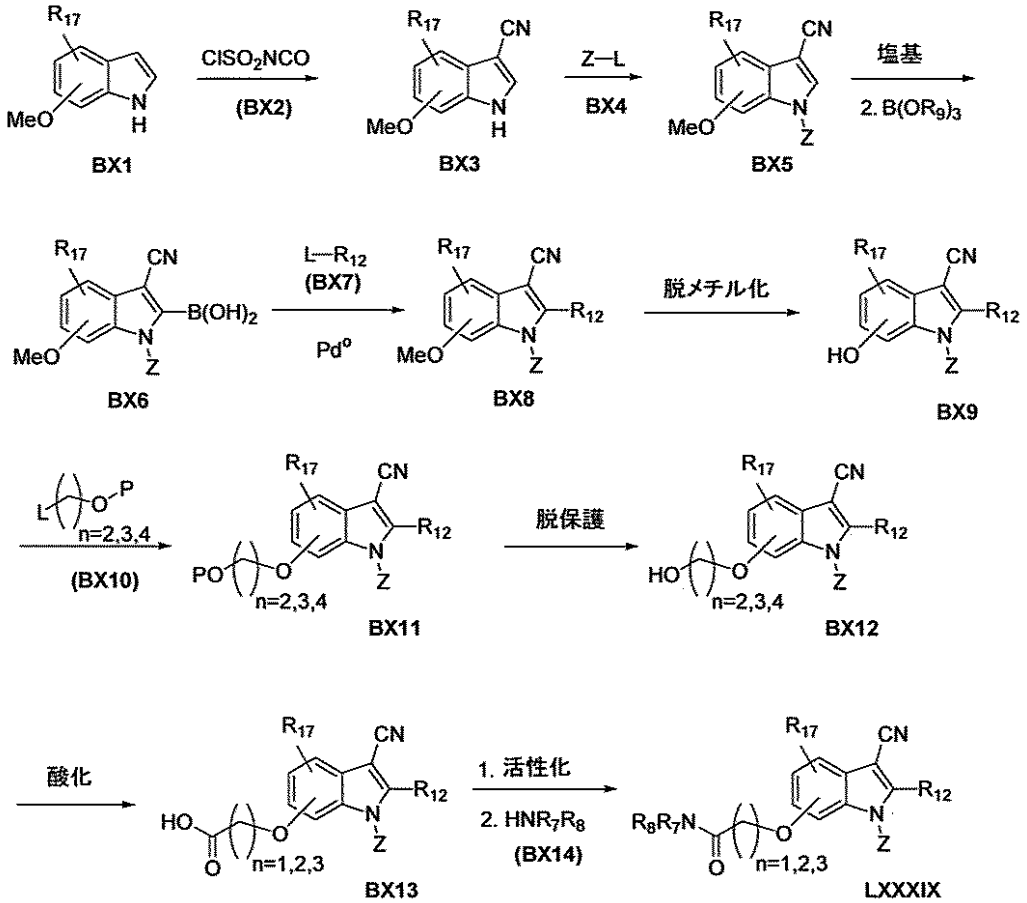
護基を表し得る。反応は適切な溶媒、例えばTHF、CH_2Cl_2またはDMF中、20℃～100℃の温度範囲内で実施できる。塩基、例えば炭酸カリウムもしくは炭酸セシウムなどの無機塩基、またはトリアルキルアミンなどの有機塩基を使用して反応で生成した酸を除去することができる。化合物BX11を脱保護して構造BX12の化合物を得ることができる。適切な脱保護試薬としては、限定するものではないが、塩化メチレン、THFまたはメタノールなどの種々の有機溶媒中のパラ-トルエンスルホン酸もしくはパラ-トルエンスルホン酸ピリジニウムなどの任意の穏やかな有機酸、または酢酸もしくは塩酸などの無機酸が挙げられる。

【０４８５】

化合物BX12を酸化して構造BX13を有するカルボン酸にすることは、過マンガン酸カリウムまたは重クロム酸ピリジニウムなどの種々の酸化試薬で達成できる。次いでタイプBX13の化合物を活性化し、タイプBX14のアミンで処理することにより構造LXXXIXの化合物を生成することができる。カルボン酸の活性化は任意の標準的な方法で実施できる。例えば、酸BX13は、EDCIまたはDCCなどのカップリング試薬によりHOBtありまたはなしでアミンBX14の存在下において活性化することができ、別法として、この酸は、例えば塩化チオニルもしくは塩化オキサリルでこの酸を処理することによって酸塩化物として、またはカルボニルジイミダゾールでこの酸を処理し、次いでアミンBX14で処理することによって得られたアシルイミダゾリドとして活性化することができる。

【化１６５】

LXXVI. スキーム BX



【０４８６】

構造XCおよびXCIで示されている本発明の化合物は、以下のスキームBYで図示された方法によって調製することができ、ここで、pは2～6の間の整数である。

【０４８７】

式BY1の化合物を構造BY2の試薬で処理し、ここで、LおよびL'は脱離基(ハロゲン、アリールスルホネートなど)を表し、同じであっても異なっていてもよい。異なる場合、2つの

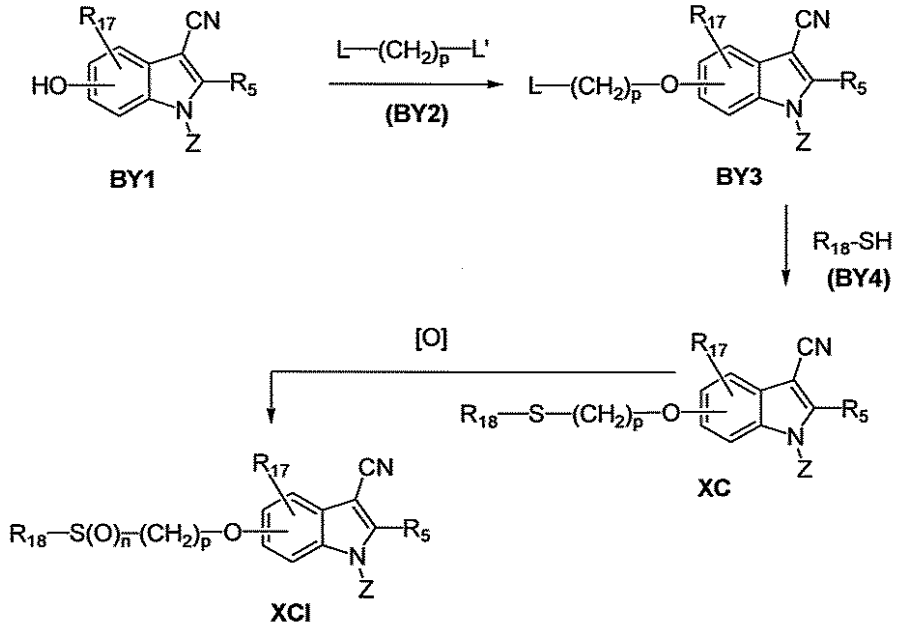
うちより反応性のものはフェノール酸素原子で置き換えられて化合物BY3を得る。この反応の条件には、限定するものではないが、アセトニトリル、アセトン、2-ブタノンまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒;炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、第三級アミン塩基または水素化ナトリウムなどの塩基;および大気温度～選択した溶媒の還流温度の反応温度がある。この分子中の残余の脱離基は式$R_{18}SH$(BY4)(R_{18}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであってよい)の試薬で置き換えて、構造XCの化合物を得てもよい。この反応の条件は、BY1からBY3への変換で使用したものと同様でよいが、必ずしも同じである必要はない。

【０４８８】

化合物XCの得られたスルフィド基の酸化物は、m-クロロ過安息香酸、過マンガン酸カリウム、ペルオキシ一硫酸カリウムまたはジメチルジオキシランなどの酸化試薬をその特定の酸化状態を最適化するように選択された化学量論量で用い、ジクロロメタン、エタノール、メタノールまたはアセトンなどの溶媒を使用し、-30℃～120℃の範囲の温度で調製して、構造XCIの化合物を得てよい。

【化１６６】

LXXVII. スキームBY



【０４８９】

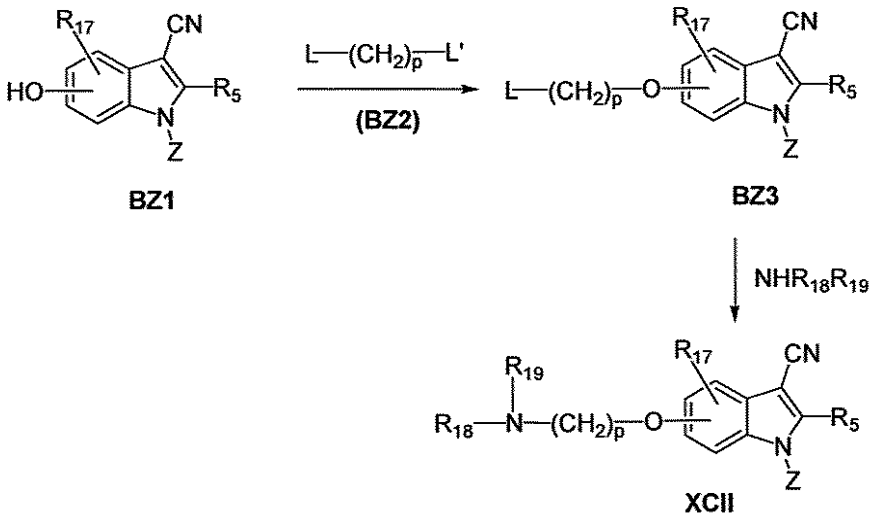
構造XCIIで示されている本発明の化合物は、以下のスキームBZで図示された方法によって調製することができ、ここで、pは1～6である。

【０４９０】

式BZ1の化合物を構造BZ2の試薬で処理し、ここで、LおよびL'は脱離基(ハロゲン、アリールスルホネートなど)を表し、同じであっても異なっていてもよい。式BZ3の得られた化合物は式$R_{18}R_{19}NH$のアミンでアルキル化して式XCIIの化合物を調製してよい。このアルキル化反応の条件には、エタノール、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒が含まれ得る。ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンまたは炭酸カリウムなどの塩基性試薬の存在を用いてよい。

【化１６７】

LXXVIII. スキームBZ



【０４９１】

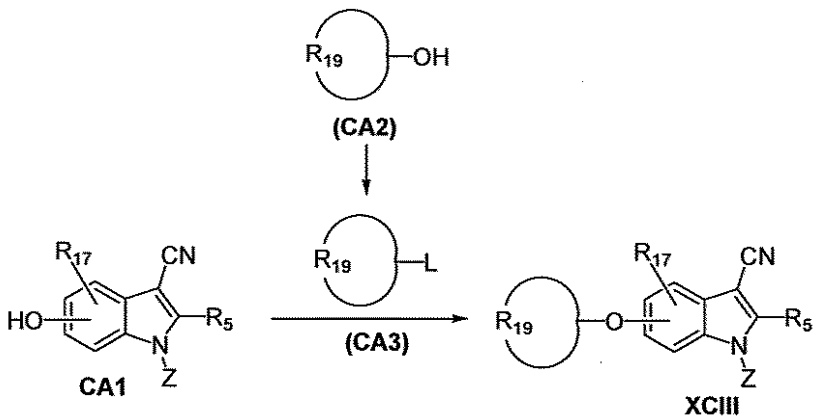
構造XCIIIで示されている本発明の化合物は、以下のスキームCAで図示された方法によって調製することができる。

【０４９２】

フェノール化合物、CA1は、構造CA2の化合物から誘導できるアルキル化剤CA3と反応させることができる。構造CA2の化合物において、R_{19}はR_{19}が結合しているヒドロキシル担持炭素原子と一緒になって4員～7員環を表す。そのような原子はすべて炭素であってよいが、N、O、SまたはSO_2から選択される2個までヘテロ原子を含んでもよい。式CA2の試薬は商業源から購入してよく、または有機合成の当業者が精通している手段によって調製し、次いで構造CA3の化合物に変換してよく、ここで、Lは脱離基を表す。次いで化合物CA3を上記で論じた通常のアルキル化反応条件を用いるフェノール化合物CA1とのアルキル化反応で使用して、式XCIIIの化合物を得る。

【化１６８】

LXXIX. スキームCA



【０４９３】

構造XCIVおよびXCVで示されている本発明の化合物は、以下のスキームCBで図示された方法によって調製することができる。

【０４９４】

構造CB1の化合物は、ブロモ置換インドールから出発し、本発明の他の箇所で論じた方法を使用して調製することができる(Z基の導入、シアノ基のインドール環のC3への導入、

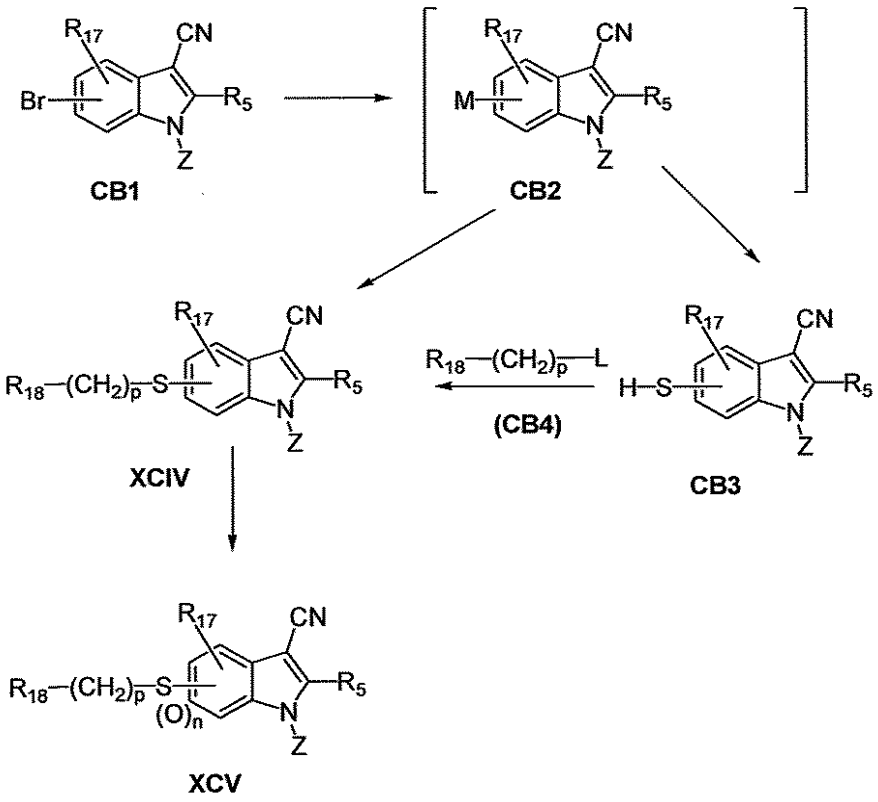
およびインドールをアリール試薬とクロスカップリングして、対応する2-アリール基を得る)。別法として、臭化物を臭素、N-ブロモスクシンイミドまたはHOBrなどの臭素化剤を用いるインドール環の臭素化によって後の段階で導入してよい。次いで臭化物化合物を金属-ハロゲン交換反応に付して有機金属化合物CB2を生成し、これを単離せずに直接次の反応に用い、ここで、Mはマグネシウムまたはリチウムなどの金属原子である。有機マグネシウム試薬は、臭化アリールから、マグネシウム金属で還流エーテル様溶媒中で処理することにより、または塩化イソプロピルマグネシウムなどの他の有機マグネシウム試薬で処理することにより調製してよい。有機リチウム試薬は、臭化アリールから、リチウム金属で還流溶媒中において処理することにより、またはsec-もしくはtert-ブチルリチウムなどの他の有機リチウム試薬で処理することにより調製してよい。次いで金属化インドールをin situにおいて硫化試薬で処理することにより、XCIVまたはCB3などの化合物を得てよい。基R_{18}-$(CH_2)_p$-が比較的単純な場合、構造R_{18}-$(CH_2)_p$-S-S-$(CH_2)_p$-R_{18}の試薬を用いることが好都合であることを証明することができ、これにより硫化物化合物XCIVが直接得られる。あるいは、化合物CB2を原子硫黄(S_8)などの試薬と反応させることはより効率的であり得、これによりチオール化合物CB3が得られる。チオール基を構造CB4の試薬でアルキル化してよく、ここで、Lは適切な脱離基を表す。当業者に知られている典型的なアルキル化条件を用いることができる。

【０４９５】

化合物XCVの得られたスルフィド基の酸化物は、m-クロロ過安息香酸、過マンガン酸カリウム、ペルオキシ一硫酸カリウムまたはジメチルジオキシランなどの酸化試薬をその特定の所望の酸化状態を最適化するように選択される化学量論量で、ジクロロメタン、エタノール、メタノールまたはアセトンなどの溶媒中、-30℃～120℃の範囲の温度で使用して調製できる。

【化１６９】

LXXX. スキーム CB



【０４９６】

構造XCVIおよびXCVIIで示されている本発明の化合物は、以下のスキームCCで図示され

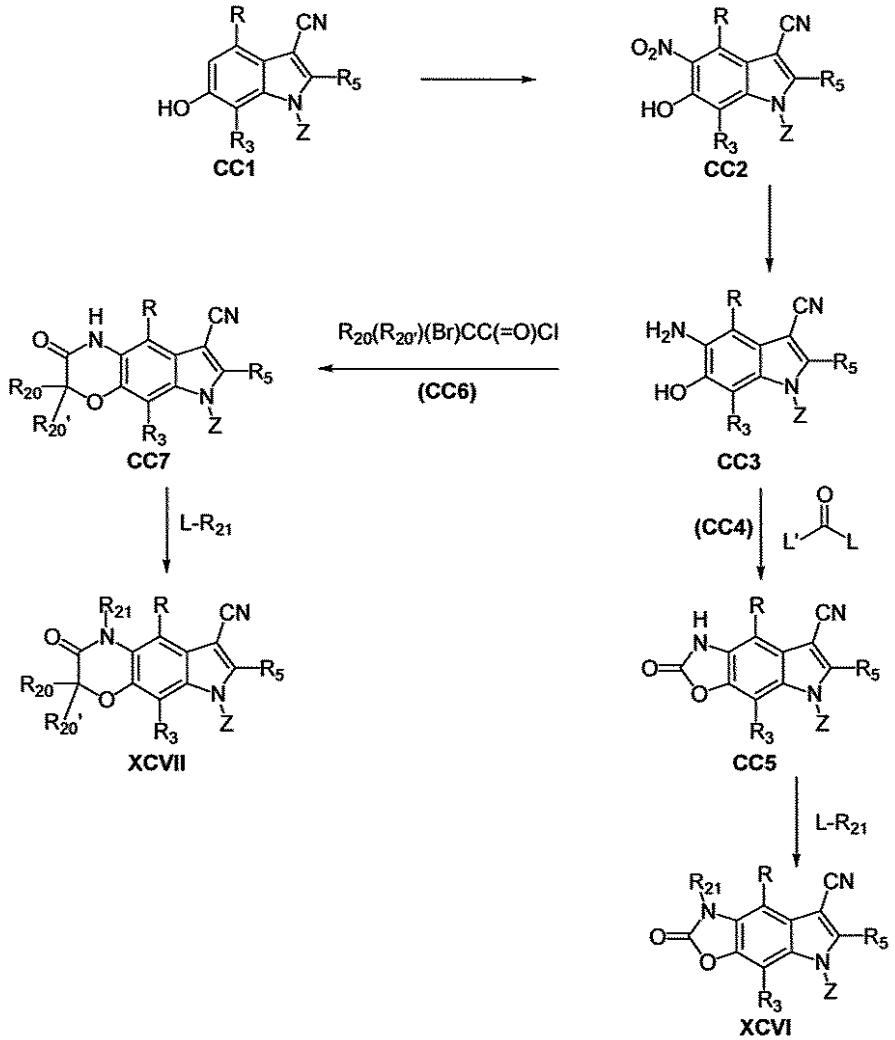
た方法によって調製することができる。

【０４９７】

式CC1の化合物は、インドールC-5位において濃硝酸などの試薬で、場合により酢酸または硫酸などの溶媒と共に硝化してよい。化合物CC2の得られたニトロ基は、水素(炭素上パラジウムなどの触媒と共に)、二塩化スズ(HClの存在下)、チオ硫酸ナトリウム(アンモニアの存在下)または鉄粉などの還元試薬を使用して還元して構造CC3のアミノ化合物にしてよい。化合物CC3のアミノ基およびヒドロキシル基は、環を構成するのに使用してよく、例えばCC3をホスゲン、カルボニルジイミダゾールまたはクロロギ酸トリクロロメチルなどの試薬CC4で塩基性試薬の存在下において環状縮合して構造CC5の化合物を得る。別法として、構造CC3の化合物を構造CC6の化合物と塩基の存在下で反応させて、構造CC7の化合物を得る。化合物CC5およびCC7は構造L-R_{21}の基でアルキル化して、化合物XCVIおよびXCVIIを得ることができる。

【化１７０】

LXXXI. スキーム CC



【０４９８】

構造CXVIII、XCIXおよびCで示されている本発明の化合物は、以下のスキームCDで図示された方法によって調製することができる。

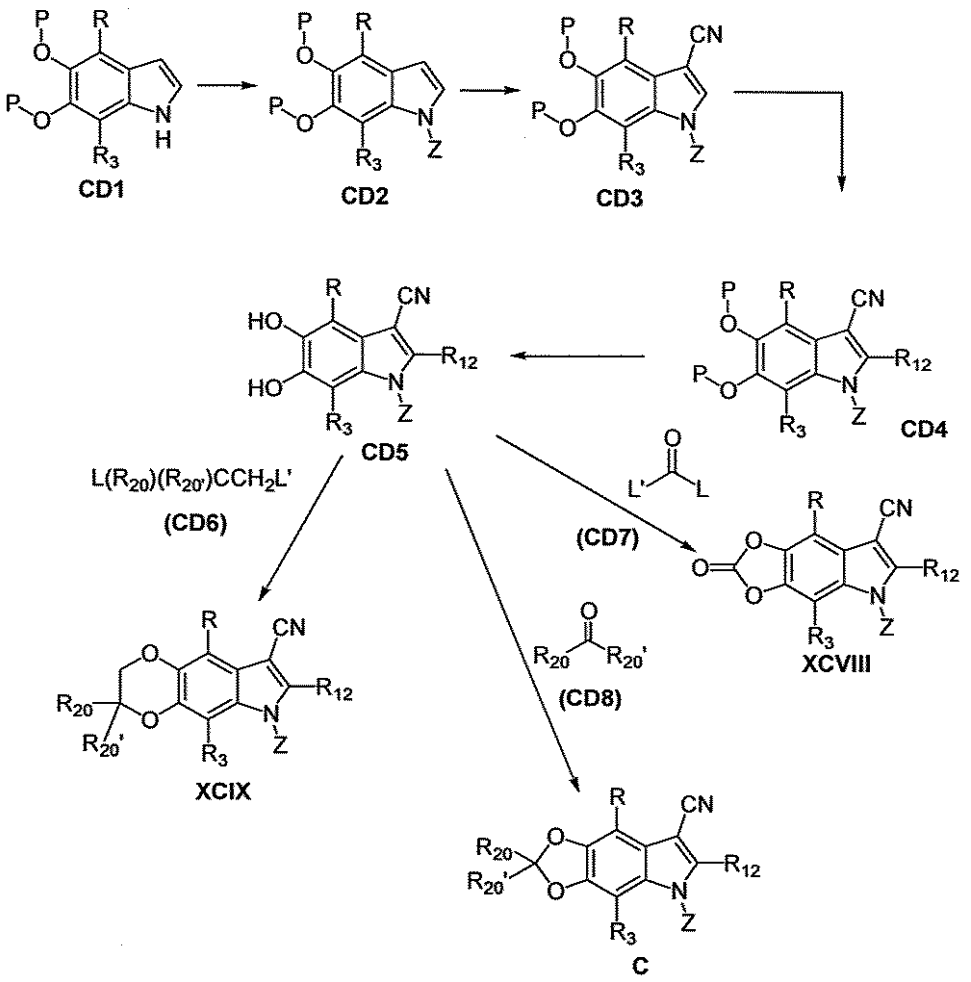
【０４９９】

市販の5,6-ジヒドロキシインドールは、フェノール基を基Pで保護して化合物CD1を得てよい。適切な保護基としては、例えば、tert-ブチルジメチルシリル、ベンジルまたはテトラヒドロピラニルがあり、それらの合成およびそれに続く除去は当業者によく知られて

いる。インドール窒素を官能化して化合物CD2を得、次いでCD2をシアノ化してCD3を得、CD3をアリールクロスカップリングしてCD4を得ることは、本発明の他の箇所で論じた。次いでフェノール酸素原子上の保護基は除去してよく、酸素は種々の環状縮合反応で使用してよい。例えば、構造CD6の試薬と、適切な塩基の存在下で反応させることにより、化合物XCIXのジオキサニル縮合環系を得ることができる。CD5をホスゲンまたはホスゲン同等物(CD7)で処理することにより、構造XCVIIIの化合物を得ることができる。CD5を式CD8のケトンまたはケトンCD8のケタール誘導体と縮合することにより、構造Cの環状ケタール化合物を得ることができる。

【化１７１】

LXXXII. スキーム CD



【０５００】

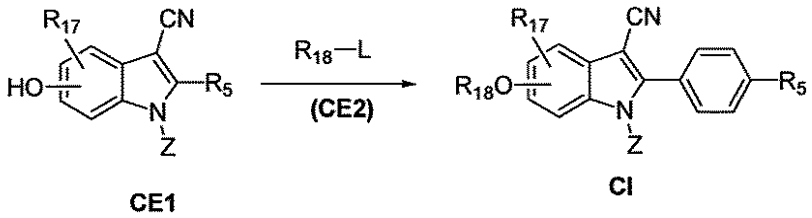
構造CIで示されている式Iの化合物は、以下のスキームCEで図示された方法によって調製することができる。

【０５０１】

CE1を、脱離基Lを含有する反応性ヘテロアリール基により、適切な溶媒中、加熱ありまたはなしで、塩基、例えば炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムなどの無機塩基、または有機塩基、例えばトリアルキルアミンの存在下で処理して構造CIの化合物を得ることができる。脱離基Lは、ハライド、特にクロロ、ブロモまたはヨードであることができる。R_{18}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリール基であることができる。

【化１７２】

LXXXIII. スキーム CE



CE1 CI

【０５０２】

構造CIIで示されている式Iの化合物は、以下のスキームCFで図示された方法によって調製することができる。

【０５０３】

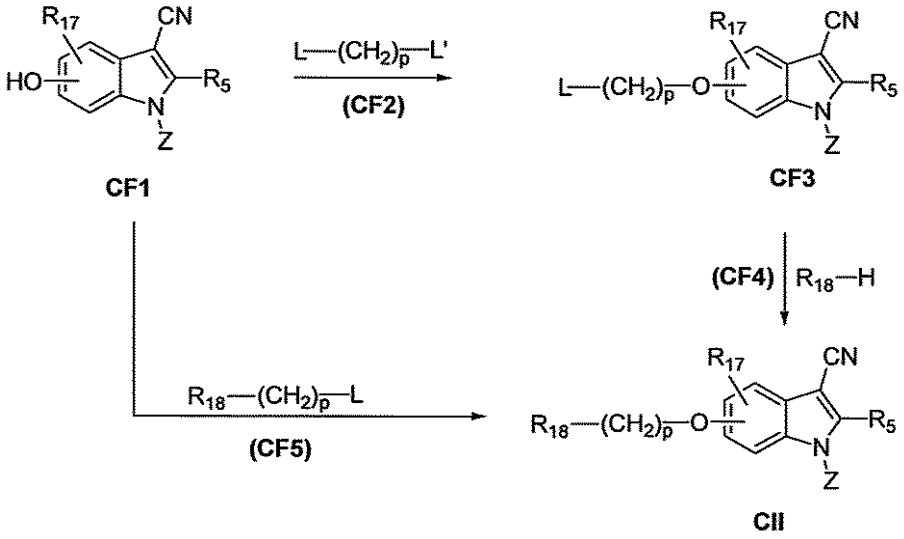
CF1を、脱離基LおよびL'を含有する化合物CF2により、適切な溶媒中、加熱ありまたはなしで、塩基、例えば炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムなどの無機塩基、または有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で処理して構造CF3の化合物を得ることができる。LおよびL'は、独立に、限定するものではないが、ハロゲン(例えば、塩素、臭素またはヨウ素)またはアルキルまたはアリールスルホネートを含む脱離基を表し、pは、1～6の間の整数である。反応性複素環またはヘテロアリール化合物CF4は、化合物CF3と、適切な溶媒中、加熱ありまたはなしで、塩基、例えば炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムなどの無機塩基、または有機塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミンの存在下で反応させて、構造CIIの化合物を得ることができる。

【０５０４】

別法として、化合物CF1は、上記の通りの適切な脱離基Lを含有する反応性化合物CF5で処理して、構造CIIの化合物を得ることができる。

【化１７３】

LXXXIV. スキーム CF



CF1 CF3 CII

【０５０５】

構造CIIIで示されている式Iの化合物は、以下のスキームCGで図示された方法によって調製することができる。

【０５０６】

インドールCG1は、適切なシアン化剤、例えばイソシアン酸クロロスルホニル(CG2)またはジアルキルホスホリルイソシアネートにより、適切な溶媒または溶媒混合物、例えばDMF、CH_3CNまたはジオキサン中でシアン化し、この反応を-20℃～80℃の間の温度で実施し

て、構造CG3の化合物を得ることができる。次いで化合物CG3を上述の通りの適切な脱離基L(CG4)を含有する反応性官能基Zと反応させて、化合物CG6を得ることができる。別法として、化合物CG1を適切な脱離基Lを含有する反応性官能基Zと反応させて、構造CG5の化合物を得、次いでこれを上記の通りにシアン化して式CG6の化合物を得ることができる。

【０５０７】

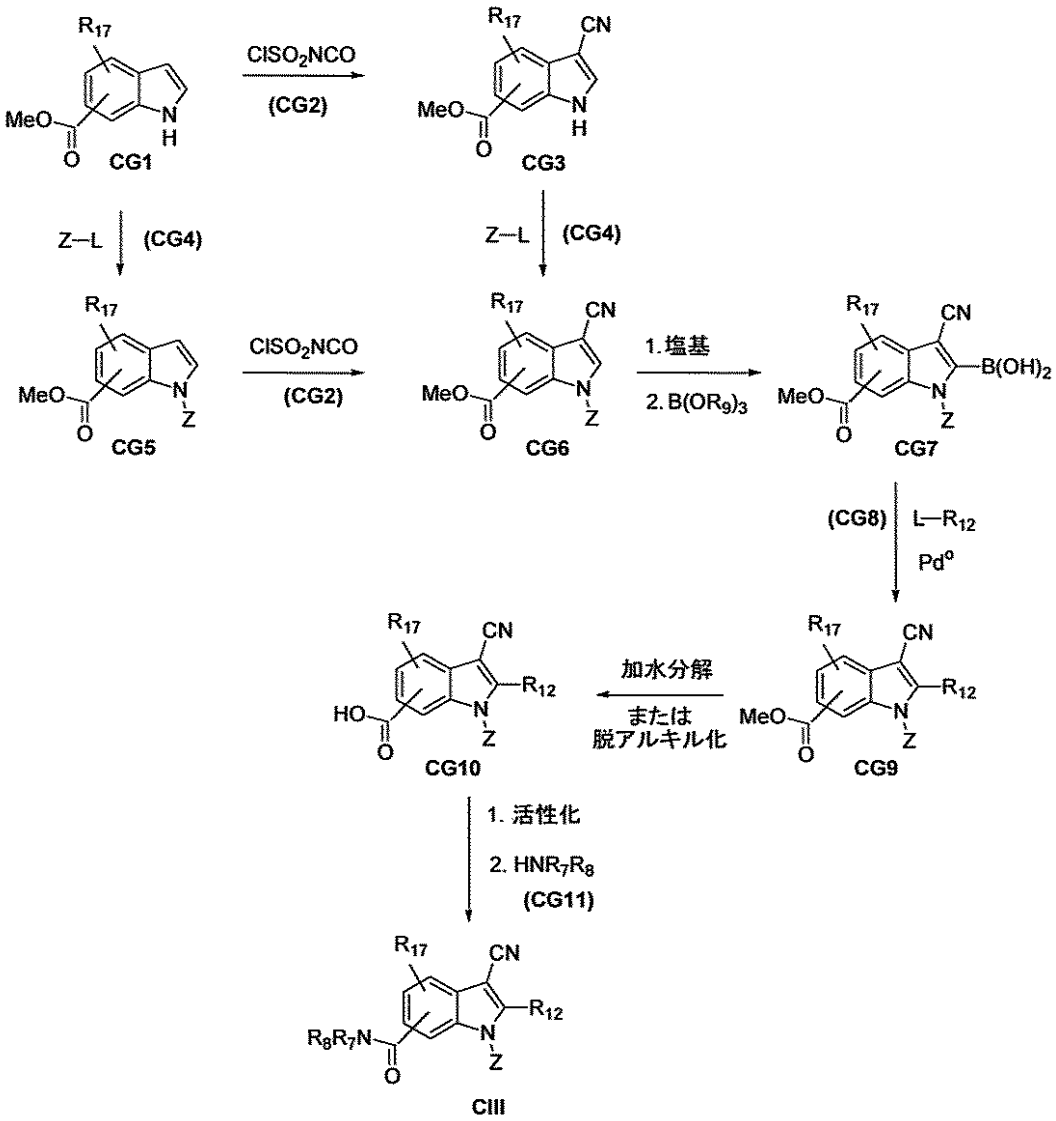
構造CG6の化合物はインドリル-2-ボロン酸CG7に変換できる。典型的には、リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムもしくはカリウムヘキサメチルジシラジドなどの強塩基を適切な非反応性溶媒、例えばエーテルもしくはTHF、またはそれらを含有する溶媒混合物中で用いる。反応は典型的には、-78℃～大気温度で実施する。トリアルキルボレート誘導体でクエンチすると、インドリル-2-ボロン酸CG7を得ることができる。インドリル-2-ボロン酸CG7をアリールまたはヘテロアリールハライドCG8と反応させることで(一般にはスズキ反応と呼ばれる)、構造CG9の化合物を得ることができる。このカップリング反応は、当業者に知られている方法で行われ、この反応を、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体などの触媒の存在下で行うことが含まれる。この反応は、適切な溶媒、例えばDMF、トルエン、ジメトキシエタンまたはジオキサン中、大気温度～150℃の温度範囲において塩基の存在下で実施する。塩基は、水溶液、例えば炭酸ナトリウム水溶液または重炭酸ナトリウム水溶液中にあることができ、あるいは塩基は無水条件下、例えばフッ化セシウムまたはフッ化カリウム下で用いることができる。

【０５０８】

インドール-カルボン酸エステルCG9は、構造CG9の化合物を、例えば酸または塩基のいずれかにより水性または混合水性-有機溶媒中、大気温度または高温において処理することにより、あるいは求核剤、例えば三臭化ホウ素またはヨウ化トリメチルシリルにより適切な溶媒中で処理することにより、インドール-カルボン酸CG10に変換できる。次いでタイプCG10の化合物を活性化し、タイプCG11のアミンで処理して、構造CIIIの化合物を生成することができる。カルボン酸は任意の標準の方法により活性化できる。例えば、酸CG10は、EDCIまたはDCCなどのカップリング試薬により、HOBtありまたはなしでアミンCG11の存在下において活性化でき、あるいは別法として、この酸は、この酸を例えば塩化チオニルまたは塩化オキサリルで処理することにより酸塩化物として、あるいはこの酸をカルボニルジイミダゾールで処理し、その後アミンCG11で処理することによりアシルイミダゾリドとして活性化できる。

【化１７４】

LXXXV. スキームCG



【０５０９】

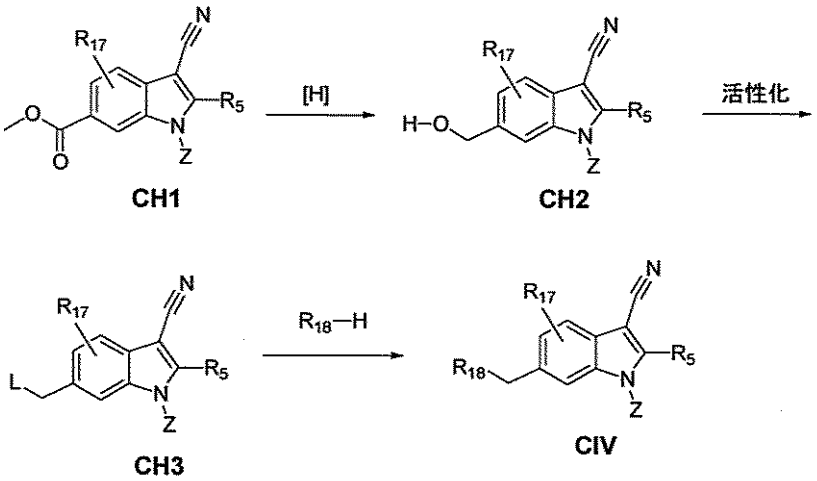
構造CIVで示されている式Iの化合物は、スキームCHに示されているようにして調製することができる。

【０５１０】

式CH1の化合物は6-エステル基で還元して、6-ヒドロキシメチルインドールCH2を得ることができる。還元反応は、水素化ホウ素リチウムなどの水素化物試薬を使用し、THF、エチルエーテルまたはDMEなどのエーテル溶媒中、大気温度～還流温度の範囲の温度で実施して、アルコールCH2を得ることができる。CH2のベンジル型アルコール基は、塩化チオニル、三塩化リン、臭化チオニル、塩化メタンスルホニルまたは塩化トルエンスルホニルなどの試薬による処理により、限定するものではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンまたはクロロホルムなどの溶媒中、脱離基L(ハロゲン、アリールスルホネートまたはアルキルスルホネート)に変換することができる。式CH3の化合物の脱離基Lは、式$R_{18}H$の試薬で置き換えて式CIVの化合物を得ることができ、ここで、R_{18}は複素環またはヘテロアリール化合物であってよい。この反応の条件には、限定するものではないが、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなどの溶媒、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基、および大気温度～還流温度の範囲の反応温度が含まれる。

【化１７５】

LXXXVI. スキーム CH



【０５１１】

構造CVで示されている式Iの化合物は、スキームCIに示されているようにして調製することができる。

【０５１２】

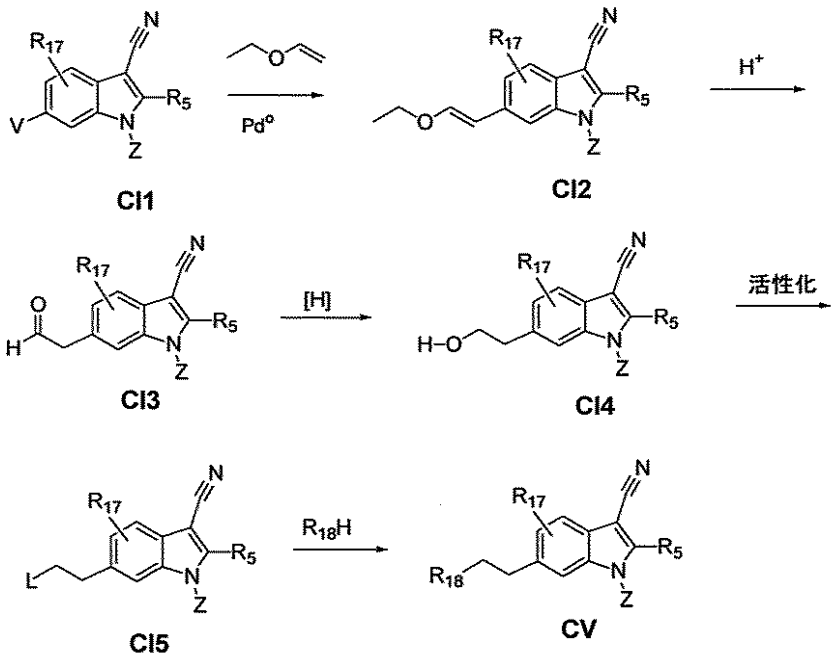
Vが臭化物またはヨウ化物を表す式CI1の化合物は、エチルビニルエーテルなどのアルキルビニルエーテルと、限定するものではないが、酢酸パラジウム、パラジウム(テトラキス)トリフェニルホスフィンなどのパラジウム触媒の存在下、限定するものではないが、ジメチルホルムアミドまたはジメトキシエタンなどの溶媒中で反応させて、式CI2の付加生成物を得ることができる。式CI2のビニルエーテルは、限定するものではないが、塩酸、硫酸または酢酸などの酸水溶液を使用して加水分解して、式CI3のアルデヒドにすることができる。式CI3の化合物は、水素化ホウ素リチウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化物を使用し、メタノールまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中でアルコールに還元して、一級アルコールCI4を得ることができる。

【０５１３】

CI4のアルコール基は、塩化チオニル、三塩化リン、臭化チオニル、塩化メタンスルホニルまたは塩化トルエンスルホニルなどの試薬で、限定するものではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンまたはクロロホルムなどの溶媒中において処理することにより、脱離基L(ハロゲンまたはアリールスルホネートまたはアルキルスルホネート)に変換することができる。式CI5の化合物の脱離基Lは、式$R_{18}H$の試薬で置き換えて、式CVの化合物を得ることができ、ここで、R_{18}は複素環またはヘテロアリール基であってよい。この反応の条件には、限定するものではないが、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなどの溶媒、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基、および大気温度～還流温度の範囲の反応温度の使用が含まれる。

【化１７６】

LXXXVII. スキームCI



【０５１４】

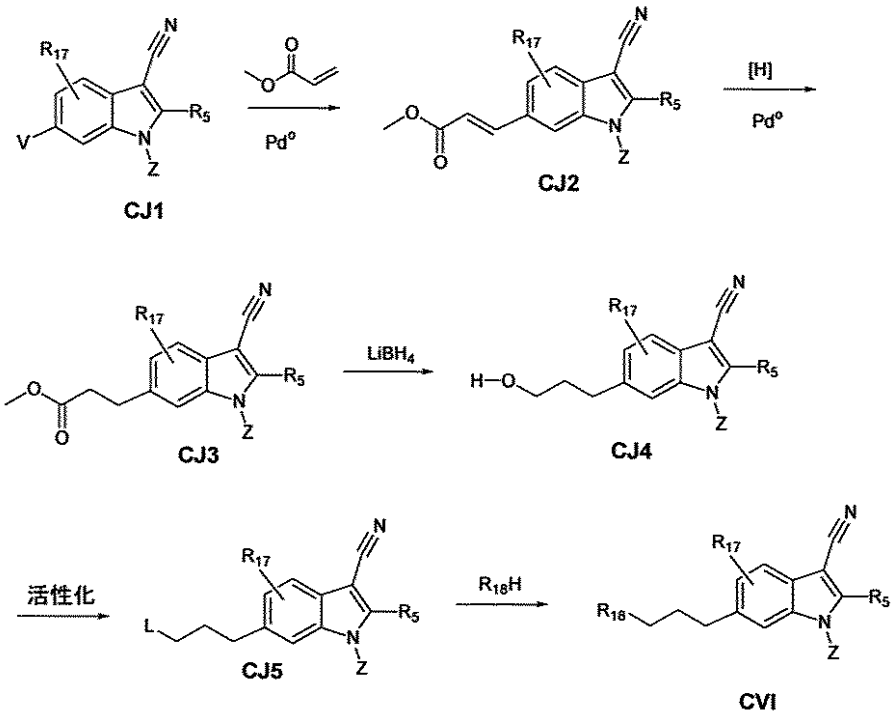
構造CVIで示されている式Iの化合物は、スキームCJに示されているようにして調製することができる。

【０５１５】

Vがヨウ素または臭素を表す式CJ1の化合物は、アクリル酸エステルと、酢酸パラジウム、パラジウム(テトラキス)トリフェニルホスフィンまたはパラジウム(ビス)-トリフェニルホスフィンジクロリドなどのパラジウム触媒、およびトリフェニルホスフィンまたはトリ-オルト-トリルホスフィンなどのリガンドの存在下、限定するものではないが、ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタンまたはトルエンなどの溶媒中で反応させて、構造CJ2の化合物を得ることができる。パラジウムまたは白金などの触媒の存在下、限定するものではないが、メタノール、エタノールまたは酢酸などの溶媒中、1～5気圧の範囲の圧力で水素を加えることによってタイプCJ2の化合物を水素化することにより、タイプCJ3の生成物を得ることができる。水素化ホウ素リチウムなどの水素化物試薬を使用して化合物CJ3のエステル基を還元してアルコールCJ4を得ることができる。CJ4のアルコールの脱離基L(ハロゲンまたはアリールスルホネートまたはアルキルスルホネート)への変換は、塩化チオニル、三塩化リン、臭化チオニル、塩化メタンスルホニルまたは塩化トルエンスルホニルなどの試薬による、限定するものではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンまたはクロロホルムなどの溶媒中における処理によって達成することができる。式CJ5の化合物の脱離基Lは式$R_{18}H$の試薬で置き換えて式CVIの化合物を得ることができ、ここで、R_{18}は複素環またはヘテロアリール基であってよい。この反応の条件には、限定するものではないが、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなどの溶媒、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基、および大気温度～還流温度の範囲の反応温度が含まれる。

【化１７７】

LXXXVIII. スキームCJ



【０５１６】

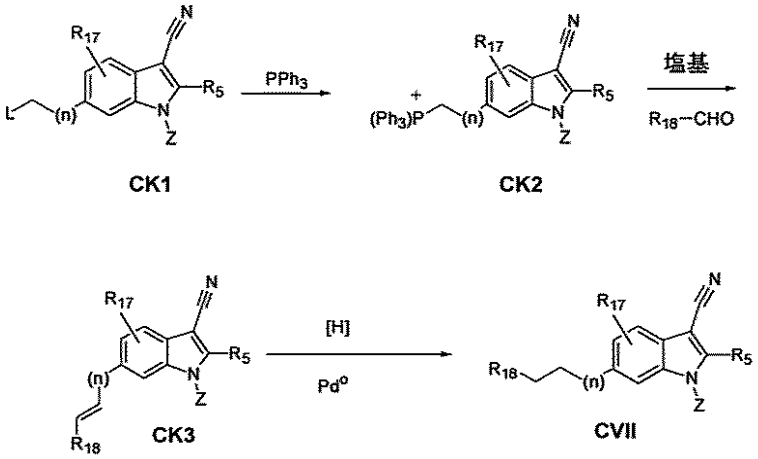
構造CVIIで示されている式Iの化合物は、スキームCKに示されているようにして調製することができる。

【０５１７】

式CK1の化合物(ここで、Lは、塩化物、臭化物、ヨウ化物またはスルホネートなどの脱離基であり、nは0または1である)はトリフェニルホスフィンと、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、トルエンまたはジクロロメタンなどの溶媒中、大気温度～還流温度の範囲の温度で反応させて、ホスホニウム塩CK2を得ることができる。ホスホニウム塩CK2は、ブチルリチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドまたはカリウムt-ブトキシドなどの塩基により、テトラヒドロフラン、エチルエーテルまたはDMEなどの溶媒中で処理し、その後アルデヒドR_{18}CHO(ここで、R_{18}は、アリール、複素環またはヘテロアリールである)を大気温度～還流温度の範囲の温度で加えることにより、タイプCK3のオレフィン化合物に変換することができる。タイプCK3の化合物は、パラジウムまたは白金などの触媒の存在下、限定するものではないが、メタノール、エタノールまたは酢酸などの溶媒中、大気温度～100℃の圧力において水素雰囲気下で水素化して、式CVIIの化合物を得ることができる。

【化１７８】

LXXXIX. スキーム CK



【０５１８】

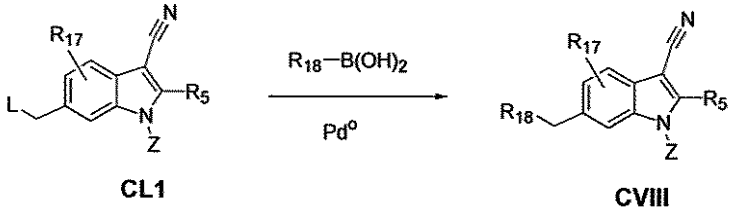
構造CVIIIで示されている式Iの化合物は、スキームCLに示されているようにして調製することができる。

【０５１９】

式CL1の化合物(ここで、Lは、ヨウ化物、臭化物または塩化物またはメタンスルホネートを表す)は構造$R_{18}B(OH)_2$のボロン酸(ここで、R_{18}はアリールまたはヘテロアリールである)と、酢酸パラジウム、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンまたはパラジウムジクロリドなどのパラジウム触媒、およびトリフェニルホスフィンまたはトリ-オルト-トリルホスフィンなどのリガンドの存在下、限定するものではないが、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの溶媒中、大気温度～還流温度で反応させて、付加生成物CVIIIを得ることができる。

【化１７９】

XC. スキーム CL



【０５２０】

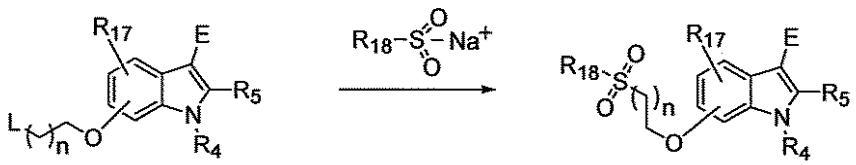
構造CIXで示されている式Iの化合物は、スキームCMに示されているようにして調製することができる。

【０５２１】

式CM1の化合物(ここで、Lは、ヨウ化物、臭化物または塩化物またはメタンスルホネートである)は金属スルフィネート(ここで、R_{18}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)と、限定するものではないが、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの溶媒中、大気温度～還流温度で反応させて、付加生成物CIXを得ることができる。

【化１８０】

XCI. スキーム CM



CM1 CIX

【０５２２】

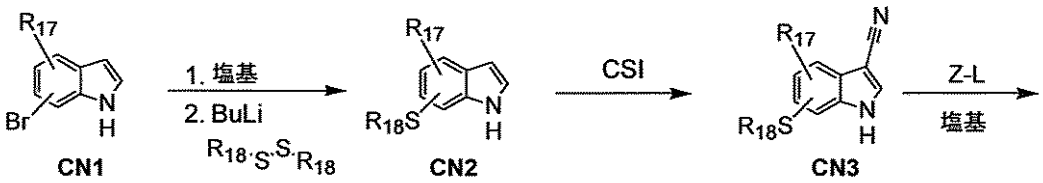
構造CXで示されている式Iの化合物は、スキームCNに示されているようにして調製することができる。

【０５２３】

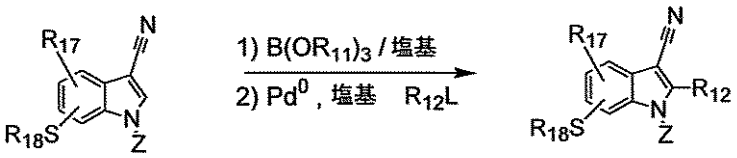
式CL1の化合物(ここで、上記定義のR_{17}はインドール環上にある1～3個の置換基である)は、水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基、次いでtert-ブチルリチウムなどのアルキルリチウムと反応させると、二硫化物$R_{18}SS\ R_{18}$(ここで、R_{18}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)と、限定するものではないが、THF、ジエチルエーテルまたはトルエンなどの溶媒中、-78℃～大気温度で反応するカルボアニオンを生成し、中間体を提供する。シアノ化(CN3)、インドール窒素のアルキル化(CN4)および金属カップリングにより生成物CXを生成することは上記している。

【化１８１】

XCII. スキーム CN



CN1 CN2 CN3



CN4 CX

【０５２４】

構造CXIで示されている式Iの化合物は、スキームCOに示されているようにして調製することができる。

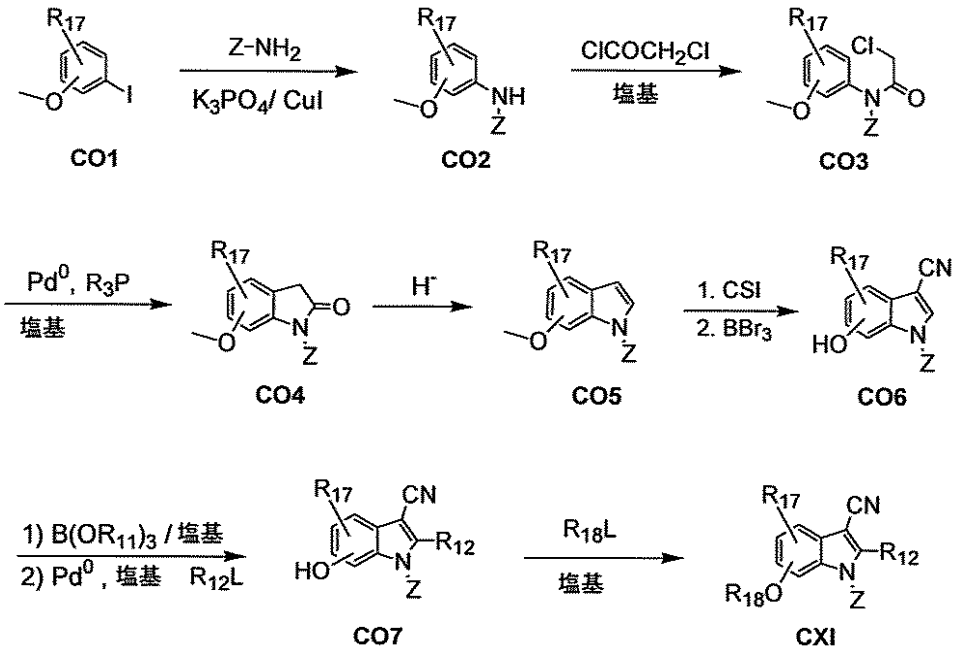
【０５２５】

式CO1の化合物(ここで、上記定義のR_{17}はインドール上にある1～3個の置換基である)は、塩基、ヨウ化銅(I)および置換アミン(Z-NH_2、ここで、Zは上記で定義している)で処理すると、式CO2の化合物を提供する。塩化2-クロロアセチルおよびトリエチルアミンなどの塩基により、限定するものではないが、ジクロロメタン、テトラヒドロフランまたはトルエンなどの溶媒中、大気温度～還流温度でアシル化すると、中間体CO3が得られ、これはその後、触媒として酢酸パラジウム(II)、ホスフィンリガンドおよびトリエチルアミンなどの塩基を用い、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの溶媒中、大気温度～還流温度で環化して構造CO4の化合物を生成する。DIBAL-Hなどの水素化物源で、限定するものではないが、ジクロロメタン、テトラ

ヒドロフランまたはトルエンなどの溶媒中、0℃～還流温度で還元および除去すると、中間体CO5が得られる。生成物CXIにつながるその後のステップは上記している。

【化１８２】

XCIII. スキーム CO



【０５２６】

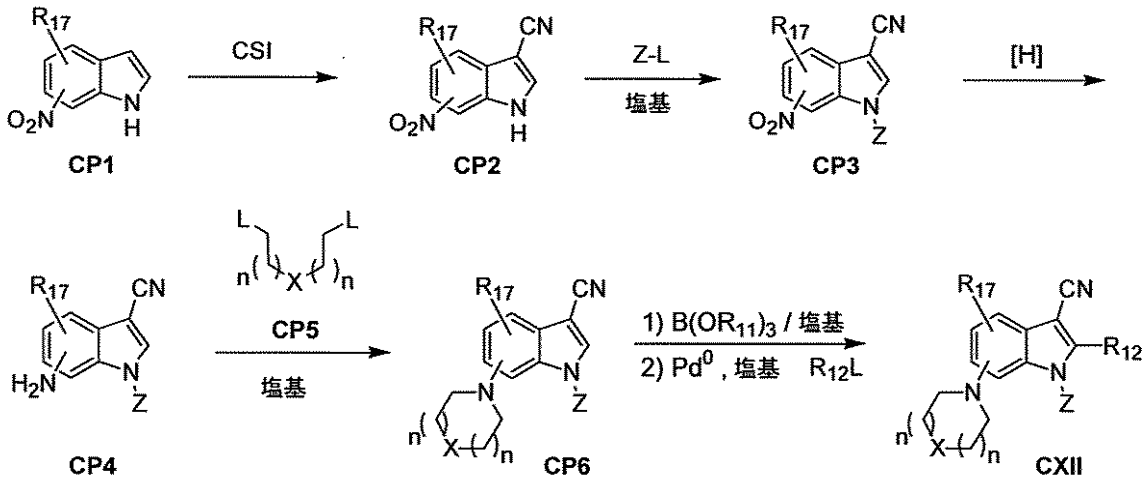
構造CXIIで示されている式Iの化合物は、スキームCPに示されているようにして調製することができる。

【０５２７】

上記の通りの条件を使用して工夫して変換した式CP1の化合物はCP3を提供し、これはその後、炭素上パラジウムなどの金属および水素ガスまたはギ酸アンモニウムなどの水素源を使用して水素化してアニリン中間体CP4を提供することができる。CP5(Xは、CH_2、S、SO、SO_2、O、C=Oなどであることができ、n=0～3、上記の通りの2つの脱離基(L)を有する)、およびトリエチルアミンまたは水酸化カリウムなどの適切な塩基を、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの溶媒中、大気温度～還流温度で使用するビス-アルキル化により、中間体CP6を得る。次いで上記の条件を用いることによって生成物CXIIを得る。

【化１８３】

XCIV. スキーム CP



【０５２８】

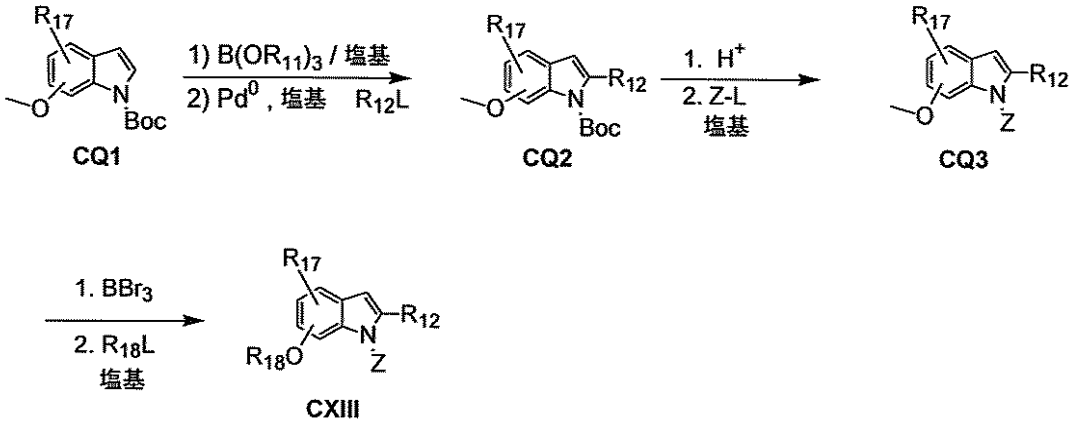
構造CXIIIで示されている式Iの化合物は、スキームCQに示されているようにして調製することができる。

【０５２９】

式CQ1の化合物は、上記の条件を使用して工夫して作製して、生成物CXIIIを提供することができる。

【化１８４】

XCV. スキーム CQ



【０５３０】

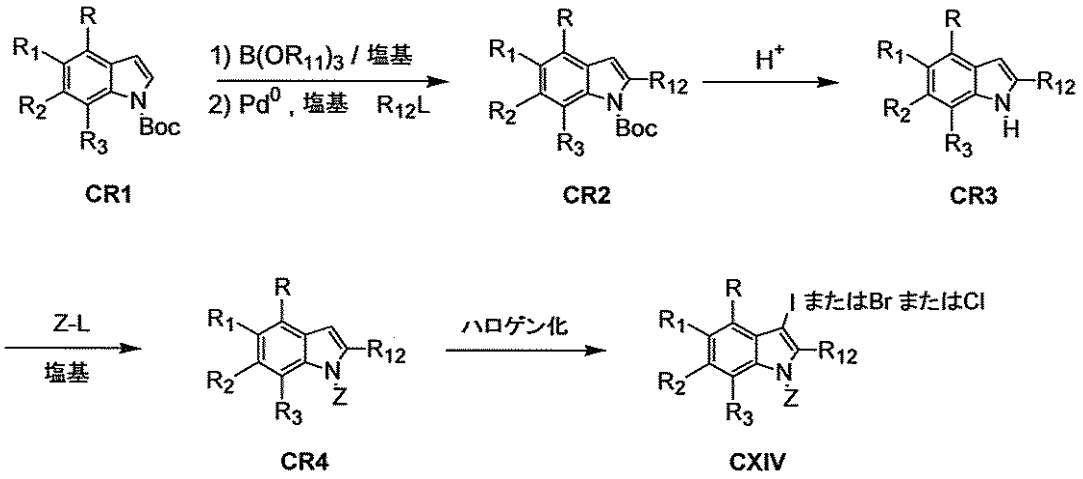
構造CXIVで示されている式Iの化合物は、スキームCRに示されているようにして調製することができる。

【０５３１】

式CR1の化合物は、上記の条件を使用して工夫して作製して、中間体CR4を提供することができる。インドールCR4をハロゲン置換スクシンイミドなどのハロゲン源で、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの溶媒中、大気温度～還流温度で処理することにより、ハロゲン置換生成物CXIVを得る。

【化１８５】

XCVI. スキーム CR



【０５３２】

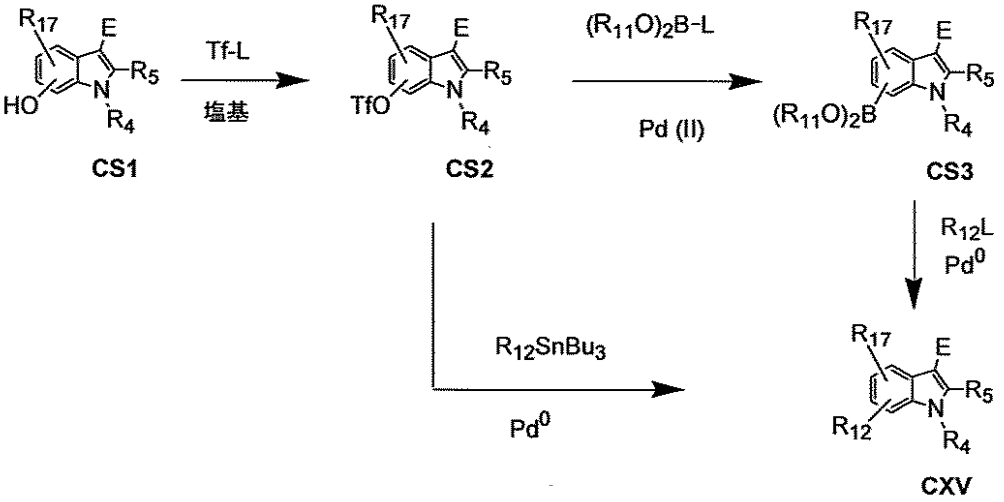
構造CXVで示されている式Iの化合物は、スキームCSに示されているようにして調製することができる。

【０５３３】

式CS1の化合物をトリフリック無水物などのトリフレート源、およびピリジンなどの塩基で、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはトルエンなどの溶媒中、大気温度～還流温度で処理することにより、中間体CS2を得ることができる。CS2は、パラジウム(0)およびR_{12}置換トリアルキルスズ化合物と、フッ化セシウムおよびヨウ化銅(I)の存在下、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの溶媒中、大気温度～還流温度で直接反応させて生成物CXVを得ることができるか、ビス-ピナコールジボランなどのピナコールボラン源と、パラジウム(II)および酢酸カリウムなどの塩基の存在下、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはトルエンなどの溶媒中、大気温度～還流温度でカップリングし、次いで、パラジウム(0)、フッ化セシウムおよび適切なR_{12}L化合物と、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンまたはトルエンなどの溶媒中、大気温度～還流温度で第2のパラジウムカップリングをする連続2ステップで反応させてCXVを得ることができる。

【化１８６】

XCVII. スキーム CS



【０５３４】
C.本発明の方法
本発明の別の態様は、C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を、その必要のある被験体において治療する方法であって、前記被験体に、上記の通りの有効量の1種以上の本発明の化合物もしくは1種以上の薬学的に許容されるその塩または有効量の1種以上の本発明の化合物もしくは1種以上の薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与することを含む方法に関する。
【０５３５】
本明細書で使用される用語「治療する」は、(i)疾患、障害および/または状態の素因を有する可能性があるが、まだ有すると診断されていない被験体においてその疾患、障害および/または状態が発生するのを予防すること、(ii)疾患、障害または状態を阻害すること、即ち、その発症を阻止すること、および/または(iii)疾患、障害または状態を緩和すること、即ち、疾患、障害および/または状態を後退させることを指す。
【０５３６】
本明細書で使用される用語「被験体」は、感覚および随意運動力を有し、その存在のために、酸素および有機食品を必要とする動物または任意の生体を指す。非限定的な例としては、ヒト、ウマ、ブタ、ウシ、ネズミ、イヌおよびネコ種のメンバーが挙げられる。いくつかの実施形態では、被験体は、哺乳動物または温血脊椎動物である。他の実施形態では、被験体はヒトである。本明細書で使用される用語「患者」は、「ヒト」と交換可能に使用してよい。
【０５３７】
いかなる特定の理論に制限されることなく、本発明の化合物は、IRESの機能に直接介入することにより、ならびに/またはIRESと細胞因子および/もしくはウイルス因子との相互作用に介入することにより、IRES媒介開始、伸長および終結、即ち翻訳を阻害すると考えられる。したがって、本発明の別の態様は、野生型ウイルスまたは現在入手可能な抗ウイルス剤に抵抗性のウイルスによる感染症をその必要のある被験体において治療する方法に関し、ここで、その野生型または抵抗性ウイルスは内部リボソーム進入部位(IRES)を含み、この方法は、被験体に、上記の通りの有効量の1種以上の本発明の化合物もしくは1種以上の薬学的に許容されるその塩または有効量の1種以上の本発明の化合物もしくは1種以上の薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与することを含む。そのようなウイルスの非限定的な例には、ポリオウイルス、A型肝炎ウイルス、コクサッキーウイルスおよびライノウイルスなどのピコルナウイルス属のウイルス;SARSなどのコロナウイルス属のウイルス;アルボウイルス属のウイルス;黄熱、デング熱および西ナイルウイルスなどのフラビウイルス属のウイルス;単純ヘルペスウイルス、カボジ肉腫関連ヘルペスウイルスなどのヘルペスウイルス、および同様の反復様式を有するその他のウイルス;ならびにHIV、ヒト白血病ウイルス(HTLV)および同様の翻訳様式を有するその他のウイルスがある。
【０５３８】
本発明のさらに別の態様は、HCV IRES媒介開始および/または翻訳を、その必要のある被験体において阻害する方法であって、前記被験体に、上記の通りの有効量の1種以上の本発明の化合物もしくは1種以上の薬学的に許容されるその塩または有効量の1種以上の本発明の化合物もしくは1種以上の薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与することを含む方法に関する。
【０５３９】
本明細書で用いる用語「有効量」は、所望の効果を得るのに必要な量を指す。例えば、有効量は、被験体、より具体的にはヒトにおいて、C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療するのに必要な量、内部リボソーム進入部位(IRES)を含むウイルスによる感染症を治療するのに必要な量、HCV IRES媒介開始および/または翻訳を阻害するのに必要な量、あるいはウイルス複製または感染性を阻害するのに必要な量であってよい。ある場合に、所望の効果は、(1)HCV RNAの存在、(2)抗-HCV抗体の存在、(3)血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)およびアスパルテートアミノトランスフェラーゼ(AST)の濃度(HCVに慢性的に感

染している患者ではALTとASTが高い)、(4)HCV感染症による肝細胞の損傷(脂肪症、線維形成および硬変症を含む)、(5)慢性HCV感染症の結果としての肝細胞癌、ならびに(5)HCVまたはIRESエレメントを含むその他のウイルスによる感染症の肝外続発症(非限定的な例には、そう痒症、脳疾患、不安または抑うつなどの精神障害がある)を分析することによって決定することができる。被験体に対する有効量は、被験体の体重、身長および健康状態を含む種々の要因によって決まる。与えられた患者に対する有効量は、担当医師の技能および分別内にあるルーチン実験によって決定することができる。

【０５４０】

いずれの化合物に対しても、その有効量は、当初は、細胞培養アッセイか適切な動物モデル(例えば、マーモセットおよびタマリン)で推算することができる。動物モデルを用いて、その適切な濃度範囲および投与経路も決定することができる。そのような情報を用いて、次に、ヒトにおける有用な用量および投与のための経路を決定することができる。治療上の効力および毒性は、細胞培養または実験動物での標準的な薬学の手法、例えばED_{50}(母集団の50%で治療的に有効な用量)およびLD_{50}(母集団の50%に致死的な用量)によって決定することができる。治療効果と毒性効果との用量比が治療指数であり、比ED_{50}/LD_{50}として表すことができる。いくつかの実施形態では、有効量は大きな治療指数を達成するようなものである。さらなる実施形態では、投薬量は、毒性がほとんどまたはまったくないED_{50}を含む循環濃度の範囲内である。投薬量は、用いる剤形、患者の感受性、および投与の経路に応じてこの範囲内で変わり得る。

【０５４１】

より具体的には、本発明の化合物(複数可)に関して観察された濃度/生物学的効果の関係は、およそ0.1μg/mL～およそ100μg/mL、およそ1μg/mL～およそ50μg/mL、およそ5μg/mL～およそ50μg/mL、およそ10μg/mL～およそ25μg/mLの範囲の初期目標血漿濃度を示す。このような血漿濃度を達成するためには、投与の経路にもよるが、本発明の化合物を、0.1μg～100,000mgで変化する用量で投与することができる。特定の投薬量および送達方法についての案内は文献に提供されており、当技術分野の医師には普通入手可能である。通常、体重約40～約100kgの患者に対しては、1回の用量、分割された用量、または連続的な用量で、約1mg/日～約10g/日、または約0.1g～約3g/日、または約0.3g～約3g/日、または約0.5g～約2g/日になると思われる(この用量は、患者、特に40kg未満の小児に対しては、この重量範囲を超えてまたは下回って調整され得る)。

【０５４２】

正確な投薬量は、被験体に関係する要因に照らし合わせて担当の医師によって決定されることになる。投薬量および投与は、活性薬剤の十分な濃度を提供するよう、つまり所望効果を維持するよう調整され得る。考慮しうる要因としては、病態の重症度、被験体の全般的な健康状態、年齢、体重および性別、食事内容、投与の時間および頻度、薬の組合せ(複数可)、反応感受性、ならびに治療に対する耐性/反応が挙げられる。長期作用性医薬組成物は、その特定の処方の半減期およびクリアランス速度にもよるが、3～4日毎、毎週、あるいは2週間毎に1回投与し得る。

【０５４３】

本発明の化合物および組成物は、当技術分野で知られた任意の薬物送達経路を介して被験体に投与されてよい。非限定的な例としては、投与の経口、眼内(ocular)、直腸、口腔内、局所、経鼻、眼科的(ophthalmic)、皮下、筋肉内、静脈内(ボーラスおよび注入)、脳内、経皮および肺経路がある。

【０５４４】

D.本発明化合物の代謝産物

本発明の範囲内には、本明細書で説明した化合物のin vivo代謝産物も包含される。そのような産物は、主に酵素的な過程によって、投与された化合物の例えば酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などによって生じ得る。したがって、本発明には、本発明の化合物を哺乳動物の組織または哺乳動物と十分な時間接触させてその代謝産物を産生させることを含む工程によって産生された化合物も含まれる。そのような産物は、典型的に

は、本発明の放射能標識(例えばC^{14}またはH^3)化合物を調製し、それを検出可能な用量(例えば約0.5mg/kgより高い)で、例えばラット、マウス、モルモット、サルなどの哺乳動物またはヒトに投与し、十分な時間放置して代謝を起こさせ(典型的には約30秒～30時間)、その変換産物を尿、血液または他の生物学的サンプルから単離することによって同定される。これらの産物は標識されているので容易に単離される(他のものは、代謝産物中で生存しているエピトープに結合することができる抗体を使用することによって単離される)。代謝産物の構造は、従来法、例えばMSまたはNMR分析によって決定される。一般には、代謝産物の分析は、当業者にはよく知られている慣用の薬物代謝研究と同じように行うことができる。上記変換産物は、in vivoで見られない限りにおいて、たとえそれがそれ自体の生物学的活性をもっていなくても、本発明の化合物の治療的投薬についての診断アッセイに有用である。

【０５４５】

E.本発明の医薬組成物

本発明のさらに別の態様は、上記のような、(i)有効量の1種以上の本発明の化合物もしくは1種以上の薬学的に許容されるその塩、または有効量の1種以上の本発明の化合物もしくは1種以上の薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を含む、医薬組成物に関する。

【０５４６】

本発明の医薬組成物は約3のpH～約11のpHの範囲の生理的に適合性のpHを達成するように製剤化されてよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は約3のpH～約7のpHを達成するように製剤化される。他の実施形態では、医薬組成物は約5のpH～約8のpHを達成するように製剤化される。

【０５４７】

医薬組成物は、本発明の化合物の組合せを含んでよく、あるいはウイルス感染症の治療に有用な第2の活性成分、例えば、限定するものではないが、ペグ化インターフェロン[例えば限定するものではないがペグ化αインターフェロンが挙げられる];非ペグ化インターフェロン[例えば限定するものではないが非ペグ化αインターフェロンが挙げられる];リバビリンまたはそのプロドラッグもしくは誘導体;グルコシダーゼ阻害剤;プロテアーゼ阻害剤;ポリメラーゼ阻害剤;p7阻害剤;エントリー阻害剤[例えばFuzeon(商標)(Trimeris)などの融合阻害剤];ヘリカーゼ阻害剤;Toll様受容体アゴニスト、カスパーゼ阻害剤、抗線維症薬;IMPDHを標的とする医薬(イノシンモノホスフェートデヒドロゲナーゼ阻害剤)、例えばMerimepadib(商標)(Vertex Pharmaceuticals Inc.);合成サイモシンアルファ1(ZADAXIN(商標)、SciClone Pharmaceuticals Inc.);グリコシダーゼ阻害剤;治療用ウイルスワクチン、例えばChiron and Immunogenics製造のもの;および免疫調節薬、例えばヒスタミン、を含む抗ウイルス剤などを含んでよい。

【０５４８】

用語「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬、例えば本発明の化合物を投与するための賦形剤を指す。この用語は、過度の毒性なしに投与することができる任意の医薬賦形剤を指す。薬学的に許容される賦形剤は、一部、投与されるその特定の組成物によって決定されることがあり、ならびに投与の特定の様式および/または剤形によって決定され得る。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例には、担体、溶媒、安定剤、補助剤、希釈液などがある。したがって、本発明の医薬組成物には、様々な適切な製剤がある(例えばRemington's Pharmaceutical Sciencesを参照されたい)。

【０５４９】

適切な賦形剤としては、ゆっくりと代謝される大きな高分子、例えばタンパク質、ポリサッカリド、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、高分子アミノ酸、アミノ酸コポリマーおよび不活性ウイルス粒子を含む担体分子であってよい。その他の賦形剤の例としては、抗酸化剤、例えばアスコルビル酸、キレート化剤、例えばEDTA;炭水化物、例えばデキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸;液体、例えば油、水、食塩水、グリセロールおよびエタノール;湿潤剤つまり乳化剤;pH

緩衝物質などが挙げられる。リポソームも、薬学的に許容される賦形剤の定義の中に含まれる。

【０５５０】

本発明の医薬組成物は、意図される投与方法に適した任意の形態に製剤化することができる。経口投与用に適した製剤には、固体、液体溶液、乳濁液および懸濁液があるが、経肺投与用の吸入可能製剤には、液体または粉末がある。代替の製剤には、シロップ、クリーム、軟膏、錠剤、および投与前に生理学的に相容性の溶媒で再構成できる凍結乾燥固体がある。

【０５５１】

例えば経口使用が意図される場合、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、非水性溶液、分散性粉末もしくは顆粒(微粉砕粒子またはナノ粒子を含む)、乳濁液、硬質もしくは軟質カプセル、シロップまたはエリキシルを調製することができる。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造の分野で知られているいずれの方法によっても調製することができ、そのような組成物は、口当たりのよい製剤を作製するために甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤および防腐剤などの1種以上の薬剤を含んでいてもよい。

【０５５２】

錠剤と併せて用いるのに適した薬学的に許容される賦形剤としては、例えば不活性希釈剤、例えばセルロース、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム;崩壊剤、例えばクロスカルメロースナトリウム、架橋ポビドン、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸;結合剤、例えばポビドン、デンプン、ゼラチンまたはアラビアゴム;ならびに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクが挙げられる。錠剤は被覆しなくてもよいし、またはマイクロカプセル化などの公知の方法により被覆して胃腸管における崩壊および吸着を遅らせ、それによってより長い期間にわたる持続作用をもたらさせることができる。例えば、時間遅延物質、例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートを単独でまたはワックスと一緒に用いることができる。

【０５５３】

経口使用のための製剤は硬質ゼラチンカプセルとして提供してもよく、この場合、活性成分は不活性固体希釈剤、例えばセルロース、ラクトース、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと一緒に混合され、または軟質ゼラチンカプセルとして提供してもよく、この場合、活性成分は非水性つまり油性媒体、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラッカセイ油、流動パラフィンまたはオリーブ油と一緒に混合される。

【０５５４】

他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、懸濁液を製造するのに適した少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤との混合物で本発明の1種以上の化合物を含む懸濁液として製剤化されていてもよい。さらに他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、1種以上の賦形剤を加えることで懸濁液を調製するのに適した分散性粉末および顆粒として製剤化されていてもよい。

【０５５５】

懸濁液に関連して使用するのに適した賦形剤としては、懸濁化剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムアルギネート、ポリビニルピロリドン、ガムトラガカント、アラビアゴム;分散化つまり湿潤化剤、例えば天然ホスファチド(例えばレシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンステアレート)、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、エチレンオキシドと、脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート);ならびに増粘剤、例えばカルボマー、蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールが挙げられる。懸濁液はまた、1種以上の防腐剤、例えば酢酸、メチルおよび/またはn-プロピルp-ヒドロキシ-ベ

ンゾエート;1種以上の着色剤;1種以上の矯味矯臭剤;および1種以上の甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリンを含んでいてもよい。

【０５５６】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形態であってもよい。該油相は、植物油、例えばオリーブ油もしくはラッカセイ油、鉱油、例えば流動パラフィン、またはこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤としては、天然ゴム、例えばアラビアゴムおよびガムトラガカント;天然ホスファチド、例えばダイズレシチン、脂肪酸から誘導されたエステルまたは部分エステル;ヘキシトール無水物、例えばソルビタンモノオレエート;ならびにこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートが挙げられる。乳濁液はまた、甘味剤および矯味矯臭剤を含んでいてもよい。シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、ソルビトールまたはスクロースと一緒に製剤化してもよい。そのような製剤はまた、抗乳化剤、防腐剤、矯味矯臭剤または着色剤を含んでいてもよい。

【０５５７】

さらに、本発明の医薬組成物は、滅菌注射用製剤、例えば滅菌注射用水性乳濁液または油性懸濁液の形態であってもよい。この乳濁液または懸濁液は、これまでに上記で述べた適当な分散つまり湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術によって製剤化することができる。滅菌注射用製剤はまた、非経口として許容される無毒希釈液または溶媒、例えば1,2-プロパン-ジオール中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。滅菌注射用製剤はまた、凍結乾燥粉末として調製することもできる。許容されるビヒクルおよび溶媒のうちで用いることができるのは、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌不揮発性の油も溶媒または懸濁媒体として用いることができる。この目的のためには、合成モノ-またはジ-グリセリドなどの任意の無刺激性不揮発性油を用いることができる。加えて、オレイン酸のような脂肪酸も同様に注射剤の調製に用いることができる。

【０５５８】

本発明の化合物は、水に実質的に不溶であり、またほとんどの薬学的に許容されるプロトン性溶媒および植物油には難溶であるが、通常、中鎖脂肪酸(例えばカプリル酸およびカプリン酸)またはトリグリセリド、および中鎖脂肪酸のプロピレングリコールエステルに可溶である。したがって、本発明で企図されるのは、送達に関してより適したものにする(例えば、溶解度、生体活性、口当たりなどを良くすること、副作用を減らすことなど)、例えばエステル化、グリコシル化、ペグ化などによる化学部分または生化学部分の置換または付加によって改変されている化合物である。

【０５５９】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、低溶解度化合物に適した液体ベースの組成物中で経口投与用に製剤化されている。液体ベースの製剤は、そのような化合物の経口バイオアベイラビリティーを一般に高くする。そういうことで、本発明の医薬組成物は、本発明の1種以上の化合物の有効量を、中鎖脂肪酸またはそのプロピレングリコールエステル(例えば、カプリル脂肪酸およびカプリン脂肪酸などの食用脂肪酸のプロピレングリコールエステル)およびポリオキシル40硬化ヒマシ油などの薬学的に許容される界面活性剤から選択される少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤と一緒に含んでよい。

【０５６０】

代替の実施形態では、医薬組成物は、シクロデキストリンなどの1種以上の水溶解度向上剤をさらに含んでもよい。シクロデキストリンの非限定的な例としては、α-、β-およびγ-シクロデキストリンのヒドロキシプロピル、ヒドロキシエチル、グルコシル、マルトシルおよびマルトトリオシル誘導体、ならびにヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HPBC)がある。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約0.1%～約20%のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、約1%～約15%のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、または約2.5%～約10%のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンをさらに含む。用いる溶解度向上剤の量は、組成物中における本発明の化合物の量に応じて決まり得る。

【０５６１】
F.組合せ治療
また、本発明の任意の化合物を、HCV感染の治療で有用な1種以上の他の活性成分と組み合わせることも可能である。そのような組合せは、治療を必要とする患者への同時投与または順次投与が意図された単一の剤形または別々の剤形の化合物を含む。順次的に投与する場合、組合せは、2回以上の投与で投与してもよい。別の実施形態では、本発明の1種以上の化合物と1種以上のさらなる活性成分を、別々の経路で投与することも可能である。
【０５６２】
当業者であれば、本発明の化合物のウイルス阻害活性を強化するように、または相乗的に向上させるように作用することができる各種の活性成分を、本発明の化合物との組合せで投与できることは理解されよう。そのような活性成分としては、抗HCV剤が挙げられる。抗HCV剤には、ウイルスを標的とする薬剤と、免疫調節効果を有する薬剤とが挙げられる。例えば、抗HCV剤としては、限定するものではないが、インターフェロン[例えば、限定するものではないが、IFN-α、リバビリンまたはそのプロドラッグもしくは誘導体が挙げられる];グルコシダーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、ヘリカーゼ阻害剤、Toll様受容体アゴニスト、カスパーゼ阻害剤およびグリコシダーゼ阻害剤がある。さらに、本発明の化合物は、IRES活性に影響を及ぼす他の化合物との組合せで投与することもできる。
【０５６３】
本発明の方法によれば、活性成分の組合せは:(1)組合せ製剤で同時製剤化され、また同時に投与または送達され得る;(2)別々の製剤として交互または並行で送達され得る;または(3)当技術分野で知られている他の組合せ治療レジメンで送達され得る。交互治療で送達される場合、本発明の方法は、例えば別々の溶液、乳濁液、懸濁液、錠剤、丸剤もしくはカプセルで、または別々の注射器での別々の注射により、その活性成分を順次に投与または送達することを含んでいてもよい。一般に、交互治療に際しては、各活性成分の効果的な投薬量が、順次、すなわち連続して投与され、同時治療では、2つ以上の活性成分の効果的な投薬量が一緒に投与される。各種順序の断続組合せ治療も用いることができる。
【０５６４】
本発明を理解するのを助けるため、以下の実施例が含まれている。本発明に関係するこれらの実験は、当然、本発明を特定的に限定するものととるべきではない。当業者の思いつく範囲内にあると考えられる現時点で知られているまたはのちに出てくる本発明についての変形は、本明細書に記載された、また特許請求された本発明の範囲内に入るとみなされる。
【０５６５】
本発明の特定の実施形態が、上記の態様ならびにその他の態様の1つ、いくつか、またはすべてを被験体とすることができ、上記および下記の実施形態ならびにその他の実施形態の1つ、いくつか、またはすべてを含み得ることは当業者に明らかであろう。
【０５６６】
実施例以外、または別段の記載がない限り、明細書および特許請求の範囲で使用した成分、反応条件などの量を表す数はすべて、用語「約」で修飾されると理解される。したがって、別段の記載がない限り、そのような数は本発明が得ようとする所望の性質に応じて変化し得る概算である。少なくとも、かつ特許請求の範囲の同等物の理論の適用を制限する試みとしてではなく、各数値パラメータは有効数字の数および通常の四捨五入の技法に照らして解釈されるべきである。
【０５６７】
本発明の広範囲を説明する数的範囲およびパラメータは概算であるが、実施例で記述した数値はできる限り正確に報告している。しかし、いかなる数値もそれらの各試験測定に見られる標準偏差から必然的に生じる一定の誤差を本質的に含む。
【実施例】
【０５６８】

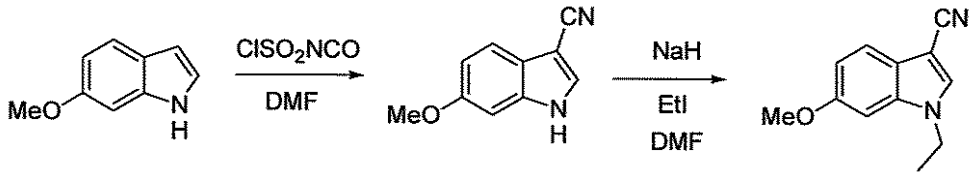
本発明を、以下の非限定的実施例を参照してさらに詳細に説明する。これらの実施例は、本発明をより十分に説明するために提供されているが、本発明の範囲を限定するものととるべきでない。これらの実施例は、本発明のいくつかの化合物の調製、およびこれらの化合物のin vitroもしくはin vivo、またはin vitroおよびin vivoの両方における試験について説明する。当業者であれば、これらの実施例に記載されている技術は、本発明を実施するうえで十分機能すると本発明者らが記載する技術を代表するものであり、またそれゆえに本発明の実施についての好ましい形態を構成するものであることは理解するであろう。しかし、当業者であれば、本開示を鑑みて、多くの変化を開示されている特定の方法に加えることができ、なお本発明の思想および範囲を逸脱することなく同じまたは似た結果を得ることができることは、分かるはずである。

【０５６９】

実施例１：　本発明の化合物の調製

実施例1A:1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物5)の調製

【化１８７】



【０５７０】

ステップA:6-メトキシインドール(10.0g、68.0mmol)のDMF(120mL)溶液を0℃に冷却し、イソシアン酸クロロスルホニル(7.72mL、88.4mmol)で処理する。添加後、反応混合物を室温で1時間撹拌する。暗色の溶液を氷水(600mL)に注ぎ、明るい茶色の固体を濾集し、追加のH_2Oで洗浄し、乾燥して、6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル9.9g(85%)を明るい茶色の固体として得る。

【０５７１】

ステップB:6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(9.9g、57.6mmol)のDMF(150mL)溶液にNaH(鉱油中60%分散液、3.45g、86.3mmol)を加える。反応混合物を15分間撹拌し、次いでヨウ化エチル(5.53mL、69.1mmol)を加え、混合物を室温で終夜撹拌する。次いで反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAc(2×)で抽出する。有機相をH_2O(3×)および飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮して半固体にする。CH_2Cl_2/ヘキサン(50～100%)を溶離液として使用するシリカゲル(200g)のカラムクロマトグラフィーで粗製生成物を精製すると、6-メトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリルが褐色の固体として得られる。

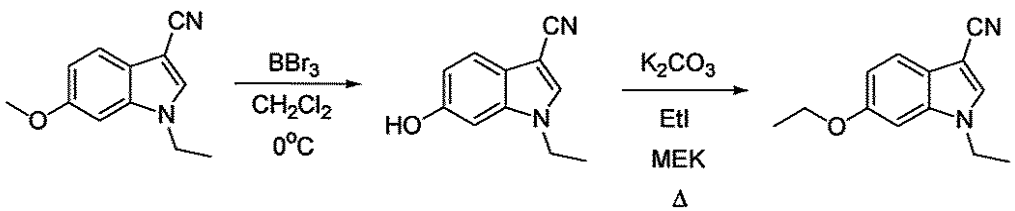
【０５７２】

上記のステップAおよびBを用い、別のインドールおよびハロゲン化アルキルに置き換えて以下の化合物:化合物43、45、51、52、108、109、115、118、120、123、126、179および714を得る。

【０５７３】

実施例1B:6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物9)の調製

【化１８８】



【０５７４】

ステップA:実施例1A、ステップBで調製した1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(2.85g、14.2mmol)のCH_2Cl_2(40mL)溶液にBBr_3のCH_2Cl_2(28.5mL、28.5mmol)1M溶液を0℃で加える。混合物を室温に加温させ、2.5時間維持する。次いで暗色の反応混

合物を氷に注ぎ、pHが8～9になるまで十分な1MNaOHを加える。生成物をCH_2Cl_2(3×)で抽出し、合わせた有機相を飽和$NaHCO_3$、H_2Oおよび飽和NaClで洗浄する。$MgSO_4$で乾燥後、溶液を濃縮し、生成物をクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、0～10%)で精製すると、6-ヒドロキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル2.15g(82%)が黄色の固体として得られる。

【０５７５】

ステップB:6-ヒドロキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(80mg、0.43mmol)のメチルエチルケトン5mL溶液に無水K_2CO_3(71mg、0.52mmol)およびヨードメタン(0.05mL、0.60mmol)を加える。終夜還流撹拌後、反応混合物を冷却し、H_2Oで希釈し、EtOAc(3×)で抽出する。合わせた有機相を乾燥し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)により、6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル94mg(100%)を白色のワックスとして得る。

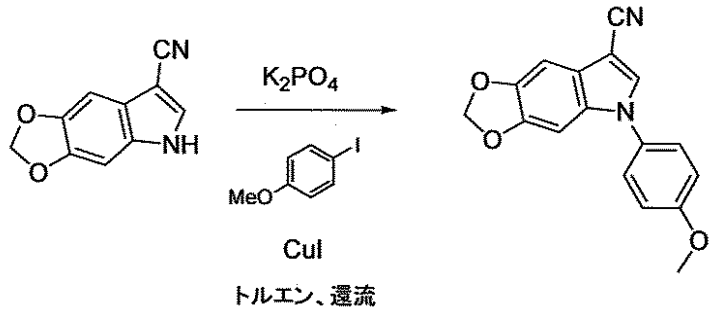
【０５７６】

同様に、上記のステップAおよびBに従って以下の化合物:化合物6、10、11、12および24も調製する。

【０５７７】

実施例1C:5-(4-メトキシフェニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]インドール-7-カルボニトリル(化合物44)の調製

【化１８９】



【０５７８】

p-ヨードアニソール(85mg、0.36mmol)、無水K_3PO_4(102mg、0.48mmol)、CuI(4.6mg、0.024mmol)およびN,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(14mg、0.096mmol)の混合物を、無水トルエン(0.4mL)中の、実施例1A、ステップAの方法で記載の通りに調製した5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]インドール-7-カルボニトリル(45mg、0.24mmol)に加える。24時間加熱還流後、溶媒を真空蒸発させる。残渣をCH_2Cl_2(5mL)に溶解し、混合物を濾過する。濾液を濃縮して粗製生成物を得、EtOAc/石油エーテル(1:4)を溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、5-(4-メトキシフェニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]インドール-7-カルボニトリルが得られる。

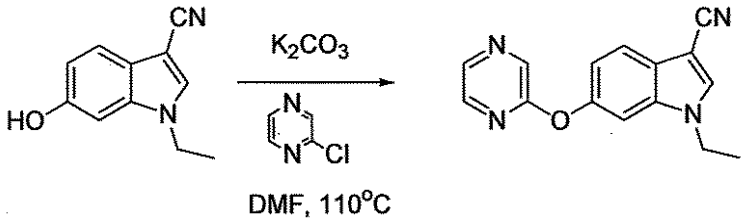
【０５７９】

上記の手順を用い、別のヨウ化アリールに置き換えて以下の化合物:化合物4、8、102、103、111、112、117、119、124、125、127、154を得る。

【０５８０】

実施例1D:1-エチル-6-(ピラジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物13)の調製

【化１９０】



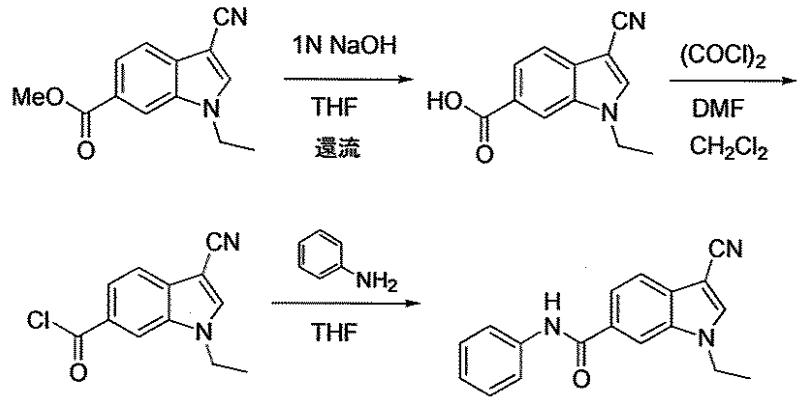
【０５８１】

DMF(5mL)中の、実施例1A、ステップAで記載の通りに調製した1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(60mg、0.32mmol)の溶液にK_2CO_3(55mg、0.40mmol)および2-クロロピリダジン(45mg、0.40mmol)を加える。混合物を110℃で18時間加熱する。室温に冷却後、反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAc(3×)で抽出する。合わせた有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮する。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、1～3%)で単離すると、標題化合物、1-エチル-6-(ピラジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル76mg(96%)がオフホワイト色の固体として得られる。

【０５８２】

実施例1E:3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボン酸フェニルアミド(化合物15)の調製

【化１９１】



【０５８３】

ステップA:実施例1Aに記載の方法でメチル1H-インドール-6-カルボキシレートから調製したメチル3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボキシレート(1.60g、7.02mmol)のTHF(35mL)溶液を1NのNaOH(7.7mL、7.7mmol)で処理し、2.5時間加熱還流する。室温に冷却後、ほとんどのTHFを除去し、溶液をH_2Oで希釈し、エーテル(2×)で抽出する。エーテル抽出物を捨てる。次いで水相を6NのHClで酸性化してpH2にし、次いでEtOAc(3×)で抽出する。EtOAc層を合わせ、飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮すると、3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボン酸1.43g(95%)が白色の固体として得られる。

【０５８４】

ステップB:3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボン酸(0.42g、1.96mmol)のCH_2Cl_2(15mL)懸濁液を0℃に冷却する。懸濁液をDMF(2滴)で処理し、次いで塩化オキサリル(0.34mL、3.92mmol)をシリンジで2分間加え、その後氷浴を除去し、反応混合物を周囲温度に1.5時間加温させ、この間、反応は黄色の溶液になった。溶液を次いで真空濃縮すると、3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボニルクロリド0.46g(定量的収量)が黄色の固体として得られる。

【０５８５】

ステップC:3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボニルクロリド(70mg、0.30mmol)のTHF(5mL)懸濁液を0℃に冷却し、アニリン(0.08mL、0.90mmol)で処理する。添加後、反応を周囲温度に加温し、さらに16時間撹拌後、反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAc(2×)で

抽出する。合わせた有機相を飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮すると、生成物が得られる。シリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、2/98)により、3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボン酸フェニルアミド44mg(51%)が得られる。

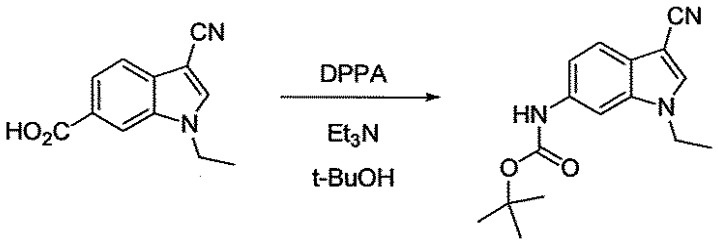
【０５８６】

上記の手順を本質的に用いて、以下の化合物: 化合物89を得る。

【０５８７】

実施例1F:t-ブチル(3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-イル)-カルバメート(化合物16)の調製

【化１９２】



【０５８８】

実施例1E、ステップAからの3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボン酸(0.60g、2.80mmol)のt-ブタノール(20mL)溶液をEt_3N(0.46mL、3.36mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.73mL、3.36mmol)で処理し、次いで4時間加熱還流する。室温に冷却後、ほとんどのt-ブタノールを真空除去して油を得、次いでこれをEtOAcに溶解する。H_2Oで洗浄後、有機相をEtOAcで逆抽出し、有機層を合わせ、追加のH_2O、飽和$NaHCO_3$および飽和NaClで連続的に洗浄する。有機相を乾燥し、濃縮し、EtOAc/CH_2Cl_2(0～1%)を使用するシリカゲルのクロマトグラフィーで得られた粗製生成物を精製すると、t-ブチル(3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-イル)-カルバメート0.52g(65%)が白色の固体として得られる。

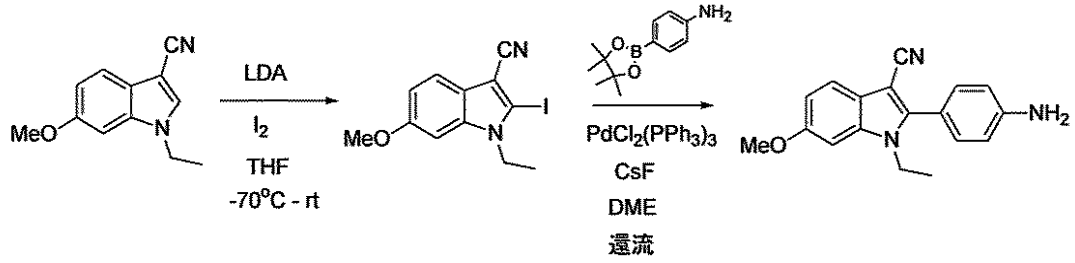
【０５８９】

以下の化合物を同様に作製する: 化合物90。

【０５９０】

実施例1Ga:スズキ経路による2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物55)の調製

【化１９３】



【０５９１】

ステップA:リチウムジイソプロピルアミドのTHF/ヘキサン(Acros)(3.9mL、7.8mmol)2M溶液をTHF(5mL)で火炎乾燥フラスコ中で希釈する。反応を-30℃に冷却後、温度を-30℃に維持しながら、1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.30g、6.5mmol)のTHF(10mL)溶液を10分間滴下する。この温度でさらに30分間撹拌後、ヨウ素(2.31g、9.1mmol)のTHF(5mL)溶液を10分間加える。添加後、反応を周囲温度に1時間加温する。次いで反応を氷-H_2Oで希釈し、EtOAc(2×)で抽出する。合わせた有機相を1Mチオ硫酸ナトリウムおよび飽和NaClで洗浄し、次いで濃縮して茶色の固体を得る。シリカゲルのクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/ヘキサン、1/1)により、1-エチル-2-ヨード-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル1.31g(62%)がオフホワイト色の固体として得られる。

【０５９２】

ステップB:DME(20mL)中の1-エチル-2-ヨード-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.25g、3.83mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル)-1,3-2-ジオキサボラニル-2-イル-アニリン(0.96g、4.90mmol)、CsF(1.46g、9.58mmol)および$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(110mg、0.15mmol)の混合物をフラスコに加え、あるいは真空にし、N_2でフラッシュする。次いで反応を24時間加熱還流し、次いで室温に冷却する。反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAc(2×)で抽出する。合わせた有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濃縮する。EtOAc/CH_2Cl_2(5/95)を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで粗製反応混合物を精製すると、2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル765mg(69%)が黄色の固体として得られる。

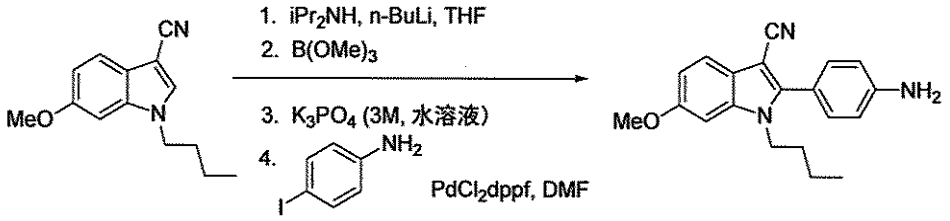
【０５９３】

上記と本質的に同じ手順を用い、別のボロン酸に置き換えて以下の化合物:化合物19、20、21、22、53、63、70、71、74、76、77、79、80、100、110、229、239、240、247、250、254、255、256、257、258、259、260、281、282、283、284、286、335、336、337、338、339、347、348、426、427、428、429、476、543、578、758を得る。

【０５９４】

実施例1Gb:代替のスズキ経路による2-(4-アミノフェニル)-1-ブチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルの調製

【化１９４】



【０５９５】

-78℃に冷却した$(i\text{-}Pr)_2NH$(1.35mL、9.65mmol)のTHF(30mL)溶液にn-BuLi(3.7mL、ヘキサン中2.5M、9.21mmol)を一度に加える。アセトン/乾燥氷浴を氷/水浴に代え、溶液をさらに40分間撹拌する。溶液を-78℃に冷却し、実施例1Aの通りに調製した1-ブチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(2.0g、8.77mmol)のTHF(10mL)溶液を滴下する。この溶液を15分間-78℃、次いで20分間-20℃で撹拌する。トリメチルボレート(1.0mL、8.77mmol)を加え、反応混合物を15分間-20℃で撹拌し、その後冷浴を除去し、この溶液をさらに室温で1時間撹拌する。K_3PO_4の溶液(11.7mL、3M水溶液、35.1mmol)、次いで4-ヨードアニリン(2.5g、11.40mmol)および$PdCl_2$dppf触媒(640mg、0.88mmol)のDMF(40mL、および5mLのすすぎ)溶液を加える。反応混合物を終夜(約18時間)撹拌し、次いで水(80mL)を加え、生成物をEtOAc(3×50mL)で抽出する。合わせた有機画分を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧濃縮する。粗製生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(溶離液として5→60%のEtOAc/ヘキサン)で精製すると、所望の2-(4-アミノフェニル)-1-ブチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルが褐色の固体として得られる(2.4g、収率86%)。

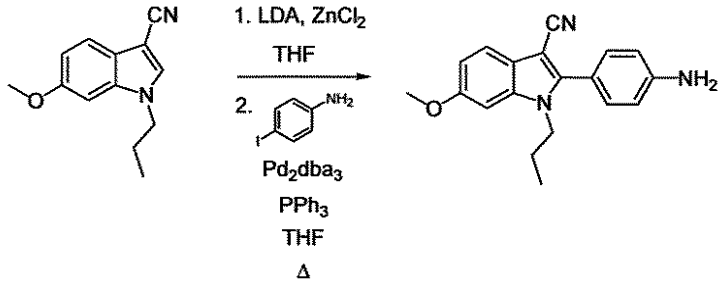
【０５９６】

以下の化合物は、他のインドール、ならびに臭化およびヨウ化アリールおよびヘテロアリールを用いて同様に調製する:化合物656、659、660、661、682、683、712、731、732、733、806、807、808、809、810、811、812、813、814、827。

【０５９７】

実施例1Gc:ネギシ経路による2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-1-プロピル-1H-インドール-3-カルボニトリルの調製

【化１９５】



【０５９８】

隔壁および窒素針を備えた窒素パージしたフラスコに乾燥THF(添加はすべてシリンジで実施した)(20mL)を入れる。ジイソプロピルアミン(Aldrich Sure-Seal、2.00mL、14.3mmol)を加え、溶液を0℃に冷却する。n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M溶液8.50mL、13.6mmol)をゆっくり加える。フラスコを一時的に室温まで加温させ、次いで-78℃に冷却させる。6-メトキシ-1-プロピル-1H-インドール-3-カルボニトリル(2.77g、12.9mmol;実施例1Aの化合物5と同様に調製)の濃THF溶液をゆっくりと加え、得られた溶液を-78℃で30分間維持する。次いでフラスコを水/氷浴に移し、約15分間0℃にする。溶液をもう一度-78℃に冷却し、$ZnCl_2$(THF中0.5M溶液、27.0mL、13.5mmol)をゆっくりと加える。この時点で沈殿が認められ、それはビス(インドール)亜鉛化合物であり得るが、塩化亜鉛溶液の全体積を加えると、その溶液は均一になる。約10分後、溶液を室温にし、4-ヨードアニリン(3.47g、15.8mmol)およびトリフェニルホスフィン(338mg、1.29mmol)のTHF溶液(5mL)を加える。隔壁を除去し、固体$Pd_2(dba)_3$(295mg、0.322mmol)を加える。還流凝縮器をフラスコに備え付け、真空ポンプ/N_2パージの3回の連続サイクルで溶液を脱ガスする。次いで溶液を終夜加熱還流する。室温に冷却後、溶液を4倍量の水に注ぎ、4倍量の酢酸エチルを加える。得られた混合物を30分間激しく撹拌し、次いでセライトで濾過(酢酸エチル洗浄)して、固体Zn含有およびPd含有物質を除去する。相を分離し、水相をさらなる酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和ブラインで順に洗浄し、合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。この時点で固体の沈殿が形成し、これは十分に純粋な生成物であり、エーテルによる磨砕および濾過によって集める。残りの物質をカラムクロマトグラフィー(1:2酢酸エチル-ヘキサンによりシリカゲル60で溶離)で精製する。生成物、2-(4-アミノ-フェニル)-6-メトキシ-1-プロピル-1H-インドール-3-カルボニトリルの総収量は2.75g(8.99mmol、70%)である。

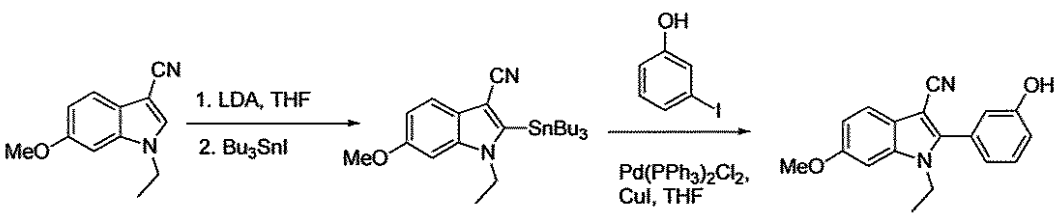
【０５９９】

本質的に同じ手順を使用し、他のヨウ化または臭化アリールまたはヘテロアリールに置き換えて以下の化合物:化合物393、408、430、431、436、437、438、459、460、461、462、483、484、632、633、634、635、636、650、651を得る。

【０６００】

実施例1Gd:1-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物288)の調製

【化１９６】



【０６０１】

ステップA:THF(60mL)およびジイソプロピルアミン(5.5mL、39mmol)の溶液を-78℃に冷却する。n-ブチルリチウム(14.5mL、ヘキサン中2.5M、36.2mmol)を5分間滴下する。LDA混合物を-78℃で10分間、次いで0℃で20分間撹拌する。溶液を-78℃に再冷却する。実施例1

Aで調製した1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(5.0g、25mmol)をTHF(30mL)に溶解させ、LDA混合物に15分間滴下する。反応を-78℃で10分間、0℃で30分間撹拌する。もう一度、反応混合物を-78℃に冷却する。ヨウ化トリブチルスズ(10mL、35mmol)を滴下する。それを-78℃で15分間、次いで0℃で30分間撹拌する。反応混合物をシリカゲル上に吸収させ、濃縮する。クロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-2-トリブチルスタンナニル-1H-インドール-3-カルボニトリル(12.05g、98%)が得られる。

【０６０２】

ステップB:ステップAで調製した1-エチル-6-メトキシ-2-トリブチルスタンナニル-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.0g、2.05mmol)を、3-ヨードフェノール(474mg、2.15mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(67mg、0.102mmol)、CuI(75mg、0.39mmol)およびTHF(4.0mL)と合わせる。この混合物を65℃で終夜加熱する。反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトで濾過する。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(4:1、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、粗製生成物が得られる。エーテル磨砕により、1-エチル-2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(430mg、72%)が黄白色の固体として得られる。

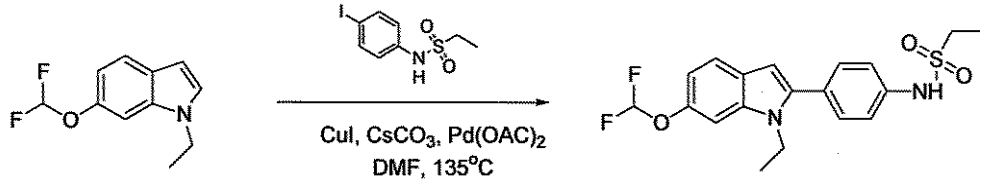
【０６０３】

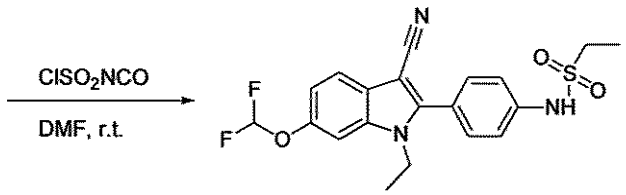
他の市販のヨウ化物および臭化物を使用し、または塩化p-ヨードフェニルスルホニルの1ステップのアミド化から誘導したヨウ化物を使用して、以下の化合物:化合物275、276、277、278、331、363、364、373、374、375、474、475、678を上記と同様に調製する。

【０６０４】

実施例1Ge:ヘック経路によるエタンスルホン酸[4-(3-シアノ-6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド(化合物519)の調製

【化１９７】





【０６０５】

ステップA:6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-インドール(402.8mg、2.04mmol)、エタンスルホン酸(4-ヨード-フェニル)-アミド(712.1mg、2.29mmol)、炭酸セシウム(733.2mg、3.82mmol)、トリフェニルホスフィン(33.1mg、0.13mmol)および酢酸パラジウム(5.7mg、0.025mmol)のDMA(5mL)溶液を135℃に48時間加熱する。反応混合物を水で希釈し、EtOAc(2×10mL)で抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、次いで濃縮する。EtOAc/ヘキサン(10～20%)を溶離液として使用するシリカゲル(25g)のカラムクロマトグラフィーで残渣を精製すると、298.2mg(収率37.1%)のエタンスルホン酸[4-(6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-ヨード-2-イル)-フェニル]-アミド、化合物516が明るい茶色の固体として得られる。

【０６０６】

ステップB:手順1A、ステップAに従って、エタンスルホン酸[4-(6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-ヨード-2-イル)-フェニル]-アミドをエタンスルホン酸[4-(3-シアノ-6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド、化合物519に変換

する。

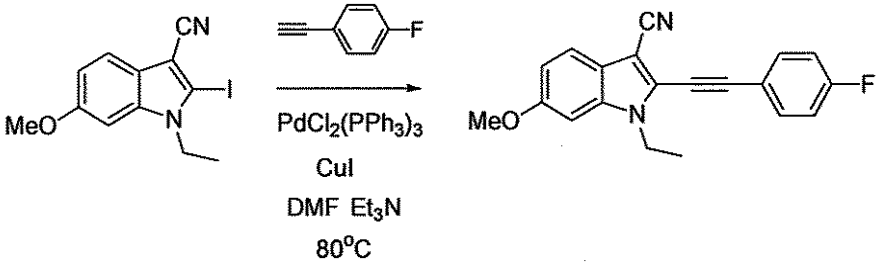
【０６０７】

上記ステップAおよびBに従って、以下の化合物:化合物343、344、345、346、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、515、517、518、520、521、522、523、524、575、577、579、580、611、612、613、614を同様に調製する。

【０６０８】

実施例1H:1-エチル-2-(4-フルオロフェニルエチニル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物67)の調製

【化１９８】



【０６０９】

実施例1Ga、ステップAで記載の通りに調製した1-エチル-2-ヨード-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(150mg、0.46mmol)、4-フルオロフェニルアセチレン(80mg、0.0.69mmol)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(6mg、0.009mmol)およびCuI(4mg、0.018mmol)の混合物を密封管に加え、真空とN_2でのフラッシュを交互にする。次いで管にDMF(4mL)およびEt_3N(0.25mL、1.84mmol)を加え、反応を80℃で20時間加熱し、次いで室温に冷却する。反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAc(2×)で抽出する。合わせた有機相をH_2O(3×)および飽和NaClで洗浄し、次いでMgSO4で乾燥し、濃縮する。粗製反応混合物をシリカゲル(0.6g)に吸収させ、EtOAc/ヘキサン(10～20%)を溶離液として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけると、1-エチル-2-(4-フルオロフェニルエチニル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル120mg(82%)が黄色の固体として得られる。

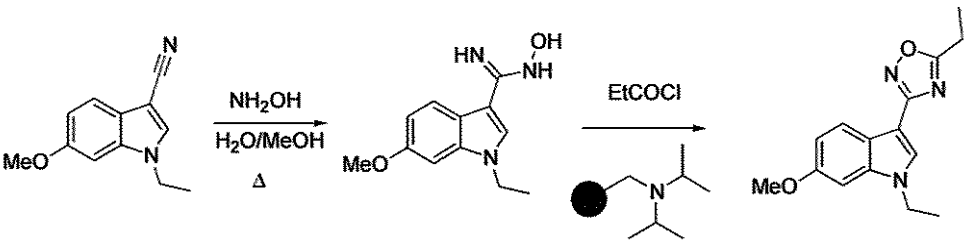
【０６１０】

上記と本質的に同じ手順を用い、別のアセチレン誘導体に置き換えて以下の化合物:化合物64、65、66、68、69、91、92、93、94、95、96、133、134、135、136、137、143、144、145、146、147、148、149、150、151、158、159、160、161、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、184、185、186、187、188、196、197、198、199、200、201、202、223、230、231、232、233、234、235、236、237、238を得る。

【０６１１】

実施例1I:1-エチル-3-(5-エチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-メトキシ-1H-インドール(化合物28)の調製

【化１９９】



【０６１２】

ステップA:1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.00g、5.00mmol)のMeOH(10mL)溶液をヒドロキシルアミン(0.38mL、6.25mmol)の50%水溶液で処理し、18時

間加熱還流する。室温に冷却後、不均一な混合物を濾過して、所望の生成物525mgを褐色の固体として得る。濾液を濃縮して油にし、次いでこれをCH_2Cl_2に溶解し、EtOAc/CH_2Cl_2(15～50%)を使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけると、追加の295mgの生成物が褐色の固体として得られる。1-エチル-N-ヒドロキシ-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキシアミジンの総収量は820mg(70%)である。

【０６１３】

ステップB:CH_2Cl_2(10mL)中の上記のN-ヒドロキシカルボキシアミジン(50mg、0.21mmol)、ポリスチレン-ジイソプロピルエチルアミン(165mg、3.90mmol/g添加)および塩化プロピオニル(0.03mL、0.32mmol)を管に入れ、22時間室温で回転させる。この後、トリスアミン樹脂(77mg、2.71mmol/g添加)を次いで加え、管をさらに30分間室温で回転させる。固体を濾過し、次いで濾液を濃縮し、トルエン(5mL)で希釈し、110℃で終夜加熱する。粗製反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、2/98)で精製すると、1-エチル-3-(5-エチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-メトキシ-1H-インドール27mg(46%)が白色の固体として得られる。

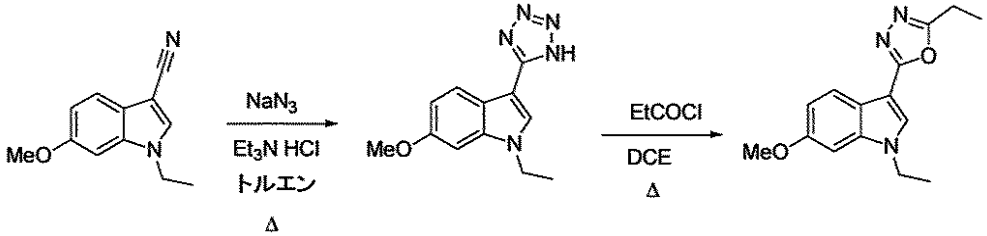
【０６１４】

上記の手順を用い、適切なハロゲン化アシルと置き換えて以下の化合物:化合物29を調製する。

【０６１５】

実施例1J:1-エチル-6-メトキシ-3-(5-エチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール(化合物54)の調製

【化２００】



【０６１６】

ステップA:トルエン(30mL)中の1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.00g、5.00mmol)の混合物をトリエチルアミン塩酸塩(1.03g、7.50mmol)およびアジ化ナトリウム(0.49g、7.50mmol)で処理し、16時間加熱還流する。室温に冷却後、反応混合物を飽和$NaHCO_3$で希釈し、EtOAcで抽出する。次いで有機層を追加の$NaHCO_3$(2×)で洗浄する。合わせた水相を6NのHClでpH2に酸性化する。得られた粘稠な沈殿を熱EtOAc(3×)で抽出し、合わせた有機相を飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮すると、1-エチル-6-メトキシ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-1H-インドール0.55g(45%)が黄色の固体として得られる。

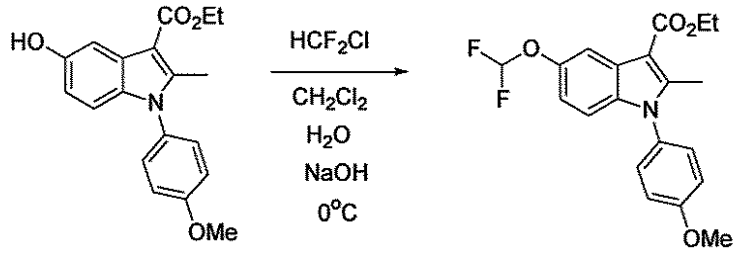
【０６１７】

ステップB:上記のテトラゾール(50mg、0.21mmol)および塩化プロピオニル(0.03mL、0.31mmol)のジクロロエタン(5mL)懸濁液を21時間加熱還流する。反応混合物を室温に冷却後、ポリスチレントリスアミン樹脂(70mg、3.4meq/g)を加え、反応を4時間室温で回転させる。樹脂を濾別し溶媒を除去した後、粗製生成物をシリカゲルに吸収させ、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、5～10%)で単離すると、1-エチル-6-メトキシ-3-(5-エチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール30mg(53%)が褐色の固体として得られる。

【０６１８】

実施例1K:5-ジフルオロメトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシレート(化合物49)の調製エチル

【化２０１】



【０６１９】

相間移動触媒として少量のテトラブチルアンモニウムブロミドを含むエチル5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシレート(250mg、0.77mmol)のCH_2Cl_2(5mL)溶液に0℃でフレオン-22(HCF_2Cl)ガスを吹き込む。NaOHの50%溶液を0℃で滴下する。添加後、混合物を0℃で2時間撹拌する。H_2O添加後、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥する。次いで溶媒を濃縮し、EtOAc/石油エーテル(1/2)を溶離液として使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで残渣を精製すると、所望の生成物が収率40%で得られる。

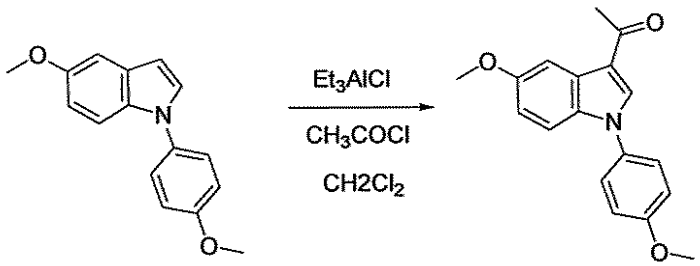
【０６２０】

上記の手順を用い、適切なヒドロキシインドールに置き換えて以下の化合物:化合物18、46および50を調製する。

【０６２１】

実施例1L:1-[5-メトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1-H-インドール-3-イル]-エタノン(化合物42)の調製

【化２０２】



【０６２２】

実施例1Cの方法で調製した5-メトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1-H-インドール(50mg、0.2mmol)を1mLのCH_2Cl_2に0℃で溶解させる。Et_2AlCl(300μL、ヘキサン中1M、0.3mmol)を次いで加える。0℃で30分間撹拌後、1mLのCH_2Cl_2中の塩化アセチル(22μL、0.3mmol)の溶液を滴下する。これを0℃でさらに90分間撹拌する。反応混合物をH_2Oでクエンチし、CH_2Cl_2で抽出し、真空濃縮する。シリカゲルのカラムクロマトグラフィーEtOAc/CH_2Cl_2(5/95)で精製すると、標題化合物が白色の固体(42mg、71%)として得られる。

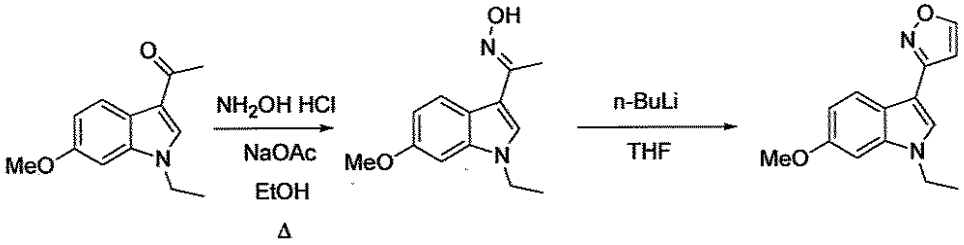
【０６２３】

上記と本質的に同じ手順を用い、別の塩化アシルに置き換えて以下の化合物:化合物32、33、34、37、38、39、47、48を調製する。

【０６２４】

実施例1M:1-エチル-3-イソオキサゾール-3-イル-6-メトキシ-1-H-インドール(化合物57)の調製

【化２０３】



【０６２５】

ステップA:1-エチル-6-メトキシ-1H-インドールから実施例1Lで記載の手順によって調製した1-(1-エチル-6-メトキシ-1-H-インドール-3-イル)エタノン(200mg、0.92mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(128mg、1.84mmol)、NaOAc(151mg、1.84mmol)およびEtOH(7mL)の混合物を85℃で4時間加熱する。次いで反応混合物をH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機相を乾燥し、真空濃縮する。EtOAc/CH_2Cl_2(1/9)を使用するカラムクロマトグラフィーで精製すると、1-(1-エチル-6-メトキシ-1-H-インドール-3-イル)エタノンオキシムが白色の固体(189mg、92%)として得られる。

【０６２６】

ステップB:1-(1-エチル-6-メトキシ-1-H-インドール-3-イル)エタノンオキシム(100mg、0.43mmol)をTHF(900μL)に0℃で溶解する。n-BuLi(450μL、ヘキサン中2.5M、1.12mol)を滴下すると、固体が即座に沈殿する。次いで260μL中のDMF(70μL、0.9mol)を滴下する。これを0℃で1時間、次いで室温で1時間撹拌する。反応混合物を1mLのH_2O、1mLのTHFおよび100μLの濃H_2SO_4を含有する混合物にピペットで加える。この混合物を75℃で1時間加熱し、次いでH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機相を乾燥し、濃縮する。カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製すると、1-エチル-3-イソオキサゾール-3-イル-6-メトキシ-1-H-インドール生成物が白色の固体(13mg、12%)として得られる。

【０６２７】

実施例1N:1-エチル-3-イソオキサゾール-5-イル-6-メトキシ-1H-インドール(化合物58)の調製

【化２０４】



【０６２８】

1-エチル-6-メトキシ-1H-インドールから実施例1Lで記載の手順によって調製した1-(1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタノン(100mg、0.46mmol)をジメチルホルムアミドジメチルアセタール1.5mLおよびピロリジン100μLと共に110℃で終夜加熱する。次いでジメチルホルムアミドジメチルアセタールを真空濃縮する。残渣を1.25mLのEtOHおよび250μLのH_2Oに再溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(66mg、0.95mmol)で処理し、80℃で2時間加熱する。H_2OとEtOAcとの間に分配し、乾燥し、有機相を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、5/95)で精製すると、1-エチル-3-イソオキサゾール-5-イル-6-メトキシ-1H-インドールが白色の固体(72mg、66%)として得られる。

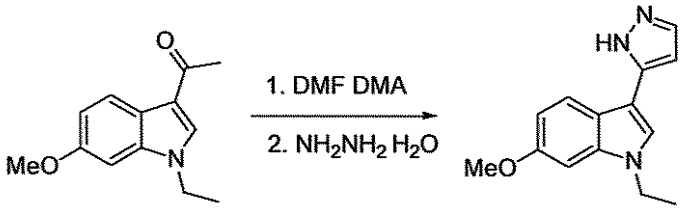
【０６２９】

上記と同じ手順を本質的に使用して、以下の化合物: 化合物60を調製する。

【０６３０】

実施例1O:1-エチル-6-メトキシ-3-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール(化合物59)の調製

【化２０５】



【０６３１】

1-エチル-6-メトキシ-1H-インドールから実施例1Lで記載の手順によって調製した1-(1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エタノン(100mg、0.46mmol)をジメチルホルムアミドジメチルアセタール1.5mLおよびピロリジン100μLと共に110℃で終夜加熱する。DMFジメチルアセタールを真空除去する。残渣を酢酸3mLに再溶解し、ヒドラジン水和物(70μL、1.38mmol)を加え、混合物を100℃に2時間加熱する。酢酸を真空除去し、残渣をEtOAcと飽和$NaHCO_3$との間に分配する。有機相を乾燥し、濃縮し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/Hex、1/1)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-3-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール(54%)59mgが無色の半固体として得られる。Et_2O中で磨砕して白色の結晶粉末を得る。

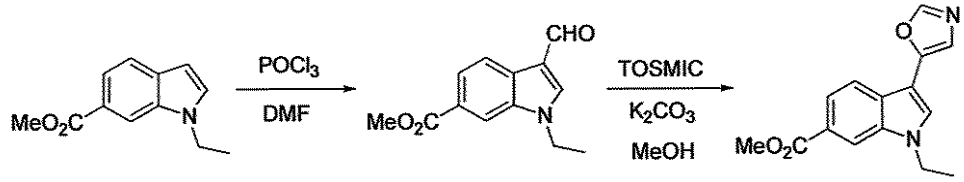
【０６３２】

上記の手順を用いて以下の化合物: 化合物61を得る。

【０６３３】

実施例1P:メチル1-エチル-3-オキサゾール-5-イル-1H-インドール-6-カルボキシレート(化合物72)の調製

【化２０６】



【０６３４】

ステップA:1-エチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(900mg、4.45mmol)をDMF(3.3mL)に溶解する。これを$POCl_3$(430μL、4.5mmol)のDMF(1.5mL)氷冷溶液に滴下する。反応混合物を室温で90分間撹拌する。次いで反応混合物を6NのNaOH(3.5mL)で処理する。次いで混合物をH_2Oと酢酸エチルとの間に分配する。シリカゲルクロマトグラフィー(5～10%のEtOAc/CH_2Cl_2)で精製すると、1-エチル-3-ホルミル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(985mg、96%)が白色の固体として得られる。

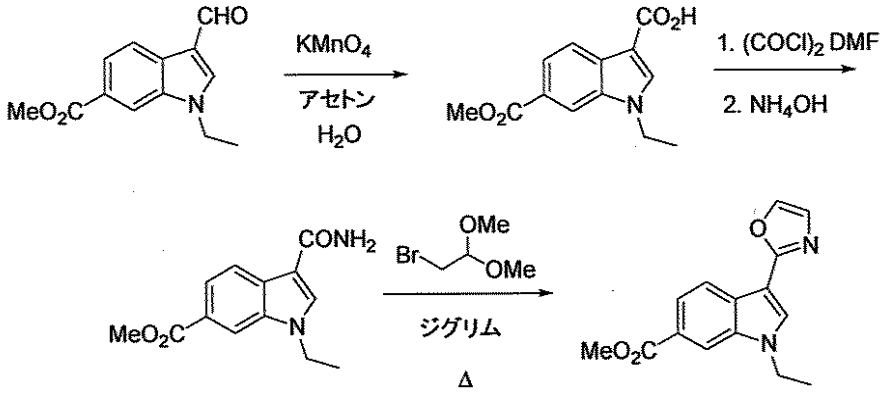
【０６３５】

ステップB:1-エチル-3-ホルミル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(100mg、0.42mmol)、TOSMIC(100mg、0.52mmol)、K_2CO_3(178mg、1.29mmol)およびMeOH(800mμL)を80℃で終夜加熱する。次いで反応混合物をH_2Oとエーテルとの間に分配する。有機相を乾燥し濃縮した後、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、10/90)で精製すると、メチル1-エチル-3-オキサゾール-5-イル-1H-インドール-6-カルボキシレート(26mg、23%)がオフホワイト色の固体として得られる。

【０６３６】

実施例1Q:メチル1-エチル-3-オキサゾール-2-イル-1H-インドール-6-カルボキシレート(化合物75)の調製

【化２０７】



【０６３７】

ステップA:実施例1P、ステップAで示した通りに調製した1-エチル-3-ホルミル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(800mg、3.5mmol)をアセトン(98mL)に溶解する。$KMnO_4$(655mg、4.15mmol)のH_2O(31mL)溶液を加える。反応混合物を室温で90分間撹拌する。反応を完了するには、H_2O(6mL)中の$KMnO_4$(108mg)をさらに加え、次いでさらに45分間撹拌することが必要である。次いで反応混合物を10%のH_2O_2(1.5mL)でクエンチする。混合物をセライトで濾過する。体積がほぼ1/3になるまで濾液をストリップする。残渣を6NのHClで酸性化し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層から単離した固体をアセトンで磨砕すると、1-エチル-1H-インドール-3,6-ジカルボン酸6-メチルエステル(696mg、79%)が明るいオレンジ色の固体として得られる。

【０６３８】

ステップB:1-エチル-1H-インドール-3,6-ジカルボン酸6-メチルエステル(600mg、2.43mmol)をCH_2Cl_2(27mL)およびDMF(20μL)の溶液に懸濁する。塩化オキサリル(470μL、5.38mmol)を加え、反応混合物を1時間室温で撹拌する。次いで、この混合物を濃NH_4OH(10mL)の激しく撹拌している溶液にゆっくりと注ぐ。次いでこれをH_2OとEtOAcとの間に分配する。酢酸エチル層からの残渣をアセトンで磨砕すると、6-メトキシカルボニル-1-エチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(511mg、85%)が白色の固体として得られる。

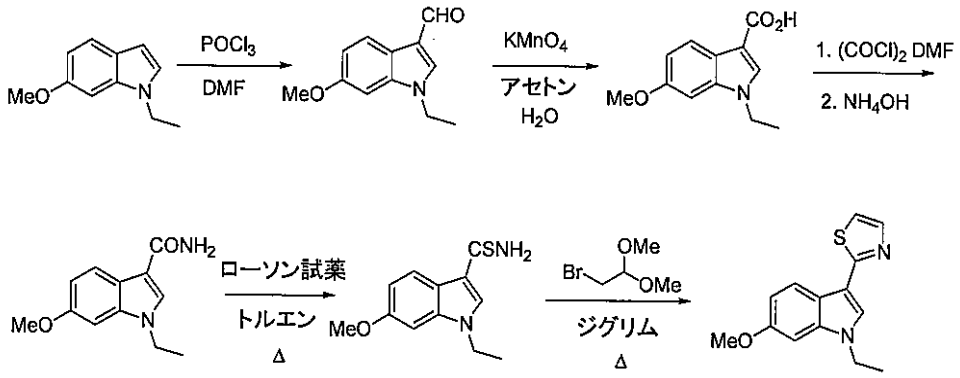
【０６３９】

ステップC:ジグリム(3.6mL)およびジブロモアセトアルデヒドジメチルアセタール(430μL、3.7mmol)中の6-メトキシカルボニル-1-エチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド150mg(0.61mmol)の混合物を125℃で2時間加熱する。反応混合物を冷却し、H_2OとEtOAcとの間に分配する。有機相を乾燥し、濃縮し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する(EtOAc/$CH_2Cl_2$5～10%)。画分を含有する生成物を合わせ、濃縮し、固体をヘキサンで磨砕すると、メチル1-エチル-3-オキサゾール-2-イル-1H-インドール-6-カルボキシレート(75mg、46%)が黄色の固体として得られる。

【０６４０】

実施例1R:1-エチル-6-メトキシ-3-チアゾール-2-イル-1H-インドール(化合物73)の調製

【化２０８】



【０６４１】

ステップA:1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール(900mg、5.14mmol)をDMF(1.5mL)に溶解する。これを$POCl_3$(500μL、5.2mmol)のDMF(1.75mL)氷冷溶液に滴下する。室温で90分間撹拌後、反応混合物を氷浴中で再冷却し、6NのNaOH(4mL)でゆっくりとクエンチする。反応混合物をEtOAcとH_2Oとの間で分配する。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、5/95)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(849mg、81%)が黄色の固体として得られる。

【０６４２】

ステップB:1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(600mg、2.95mmol)をアセトン(85mL)に溶解する。$KMnO_4$(450mg、2.85mmol)のH_2O(28mL)溶液を加える。これを室温で5時間撹拌する。H_2O(25mL)中の$KMnO_4$(450mg、2.85mmol)のさらなる溶液を次いで加える。さらに1時間室温で撹拌後、反応が完了する。反応混合物を10%のH_2O_2(1.5mL)でクエンチし、次いでセライトで濾過する。体積がほぼ1/3になるまで濾液をストリップする。残渣を6NのHClで酸性化し、酢酸エチルに抽出する。シリカゲルカラム(ヘキサン/アセトン/酢酸、70/30/1)で精製して粗製生成物を得る。エーテルで磨砕すると、純粋な1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸(365mg、56%)が黄色の固体として得られる。

【０６４３】

ステップC:1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸(250mg、1.14mmol)をCH_2Cl_2(12.5mL)およびDMF(10μL)の溶液に懸濁する。塩化オキサリル(230μL、2.64mmol)を加え、反応混合物を1時間室温で撹拌する。次いでこの混合物を濃NH_4OHの激しく撹拌している溶液(5mL)にゆっくりと注ぐ。次いでこれをH_2OとEtOAcとの間に分配する。酢酸エチル層からの残渣をアセトンで磨砕すると、1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキシアミド(134mg、54%)が白色の固体として得られる。

【０６４４】

ステップD:1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキシアミド(120mg、0.55mmol)、ローソン試薬(240mg、0.6mmol)およびトルエン(2mL)を90℃で90分間加熱する。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、1/9)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-チオカルボキシアミドが黄色の固体(92mg、71%)として得られる。

【０６４５】

ステップE:1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-チオカルボキシアミド(83mg、0.36mmol)、グリム(3.6mL)およびジブロモアセトアルデヒドジメチルアセタール(220μL、1.86mmol)を80℃で16時間加熱する。さらにジブロモアセトアルデヒドジメチルアセタール(250μL)を加える。これを80℃で2時間加熱する。250μLのさらなるジブロモアセトアルデヒドジメチルアセタールを加え、次いでさらに2時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、シリカに吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、7/3)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-3-チアゾール-2-イル-1H-インドールが茶色の油(44mg、47%)と

して得られる。

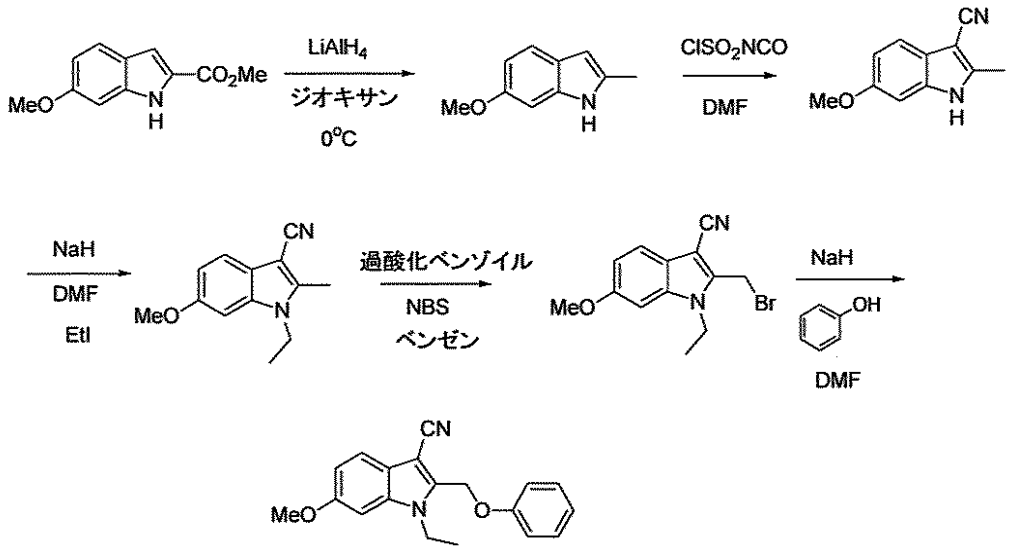
【０６４６】

上記の手順に従って以下の化合物:化合物78、101、104、105および106を調製する。

【０６４７】

実施例1S:1-エチル-6-メトキシ-2-フェノキシメチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物99)の調製

【化２０９】



【０６４８】

ステップA:$LiAlH_4$(7.6g、0.2mol)のジオキサン(100mL)懸濁液にメチル6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート(8.2g、0.04mol)のジオキサン(50mL)溶液を0℃で滴下する。添加後、混合物を室温で1時間撹拌し、次いで5時間加熱還流する。0℃に冷却後、反応を水(滴下)次いで15%のNaOH水溶液でクエンチする。室温で1時間撹拌後、混合物をセライトで濾過する。固体を多量のEtOAcで洗浄する。溶媒をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、真空蒸発させる。EtOAc/石油エーテル(1/5)を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製すると、61%の6-メトキシ-2-メチル-1H-インドールが得られる。

【０６４９】

ステップB:アセトニトリル(200mL)およびDMF(20mL)中の6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール(3.9g、24mmol)の溶液に$ClSO_2NCO$(4mL、1.3当量)のアセトニトリル(31mL)溶液を0℃で滴下する。添加後、混合物を室温で3時間撹拌する。次いでそれを氷水に注ぎ、塩基性になるまでそれに飽和$NaHCO_3$を加える。水相をCH_2Cl_2で抽出し、次いで蒸発させる。EtOAc/石油エーテル(1/5)を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製すると、81%の6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルが得られる。

【０６５０】

ステップC:NaH(0.6g、2当量)のDMF(7mL)懸濁液に6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.3g、7.0mmol)のDMF(8mL)溶液、次いでヨウ化エチル(1.2mL、2当量)を0℃で加える。1時間撹拌後、混合物を氷水に注ぎ、その混合物をCH_2Cl_2で抽出する。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥する。溶媒を真空蒸発させ、EtOAc/石油エーテル(1/5)を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると、92%の1-エチル-6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリルが得られる。

【０６５１】

ステップD:1-エチル-6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.38g、6.45mmol)のベンゼン(130mL)溶液に過酸化ベンゾイル(226mg)およびNBS(1.21g、1.05当量)

を加える。次いで混合物を3時間加熱還流する。冷却し濾過した後、濾液を真空濃縮する。粗製2-ブロモメチル-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.6g、86%)をさらに精製することなく使用する。

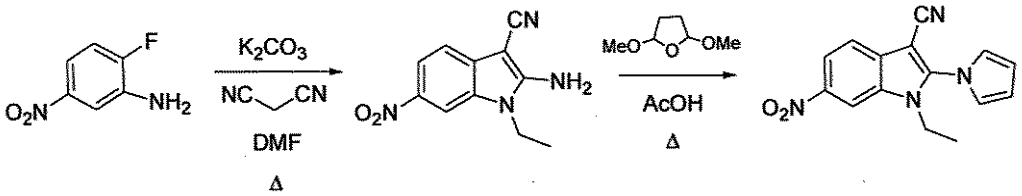
【０６５２】

ステップE:NaH(44mg、4当量)のDMF(0.5mL)溶液に2-ブロモメチル-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(80mg、0.274mmol)およびフェノール(2当量)を加える。20時間撹拌後、混合物を氷水に注ぎ、CH_2Cl_2で抽出する。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥する。溶媒を真空蒸発させ、EtOAc/石油エーテル(1/5)を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると、1-エチル-6-メトキシ-2-フェノキシメチル-1H-インドール-3-カルボニトリル、化合物99が得られる。

【０６５３】

実施例1T:6-ニトロ-2-ピロール-1-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物7)の調製

【化２１０】



【０６５４】

ステップA:2-フルオロ-5-ニトロアニリン(11.7g、74.9mmol)のジメチルホルムアミド(120mL)溶液をマロノニトリル(5.28g、80.0mmol)および炭酸カリウム(11.05g、80.0mmol)で処理する(Modification of Chem.HeterocyClic Cpd.Engl.Trans.、9、37(2001))。得られた不均一な混合物を加熱して3時間穏やかに還流し、次いで冷却して水(500mL)に注ぐ。得られた沈殿を濾集し、酢酸エチル(300mL)に溶解する。この溶液をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、部分的に蒸発させて沈殿を得、これを濾集する。さらに蒸発および濾過して第2の収穫物を得る。2つの収穫物を合わせ、真空乾燥して、2-アミノ-1-エチル-6-ニトロ-1H-インドール-3-カルボニトリル(7.90g、52%)をオレンジ色の粉末として得る。

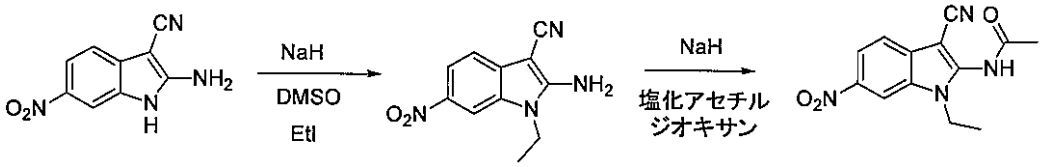
【０６５５】

ステップB:2-アミノ-6-ニトロ-1H-インドール-3-カルボニトリル(362mg、1.79mmol)の酢酸(5mL)溶液を2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(0.30mL、2.27mmol)で処理し、14時間溶液を加熱還流する。周囲温度に冷却後、溶液を水(100mL)に注ぎ、CO_2の発生が止むまで固体重炭酸ナトリウムを加える。混合物をEtOAc(2×100mL)で抽出し、抽出物を飽和ブラインで洗浄し、合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮する。残余の物質をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1/4)で分離すると、6-ニトロ-2-ピロール-1-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル、化合物5が黄色の固体(232mg、51%)として得られる。

【０６５６】

実施例1U:N-(3-シアノ-1-エチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-イル)アセトアミド(化合物25)の調製

【化２１１】



【０６５７】

ステップA:水素化ナトリウム(42mg、1.05mmol、鉱油中60%w/w懸濁液)をヘキサンで洗浄し、ジメチルスルホキシド(1mL)に溶解する。2-アミノ-6-ニトロ-1H-インドール-3-カルボニトリル(手順1Tで調製)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液をシリンジで加え、得られ

た混合物を20分間撹拌する。次いで、ヨードエタン(77μL、0.96mmol)をシリンジで加え、混合物を14時間撹拌する。次いで反応をEtOAc(50mL)に注ぎ、この溶液を水(3×50mL)および飽和ブライン(40mL)で洗浄する。水相をEtOAcで逆抽出し、有機抽出物を合わせ、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させる。残余の物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1/1)で分離すると、最初に少量のジアルキル化類似体、次いで所望の化合物、2-アミノ-1-エチル-6-ニトロ-1H-インドール-3-カルボニトリル(114mg、52%)、最後に未反応の出発物質が得られる。所望の生成物をオレンジ色の粉末として単離する。

【０６５８】

ステップB:水素化ナトリウム(44mg、1.10mmol、鉱油中60%w/w)をヘキサンで洗浄し、1,4-ジオキサン(3mL)に懸濁する。上記ステップBで調製した2-アミノ-1-エチル-6-ニトロ-1H-インドール-3-カルボニトリル(120mg、0.521mmol)のジオキサン(2mL)溶液を加え、得られた混合物を30分間撹拌させる。次いで、塩化アセチル(45μL、0.63mmol)をシリンジで加え、溶液をさらに12時間撹拌する。反応を水とEtOAc(各20mL)との間に分配し、有機相をブラインで洗浄する。水相を酢酸エチルで連続的に逆抽出し、有機抽出物を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発させる。得られた固体をEt_2Oで磨砕し、濾集し、真空乾燥すると、N-(3-シアノ-1-エチル-6-ニトロ-1H-インドール-2-イル)-アセトアミド(100mg、71%)、化合物25がオフホワイト色の粉末として得られる。

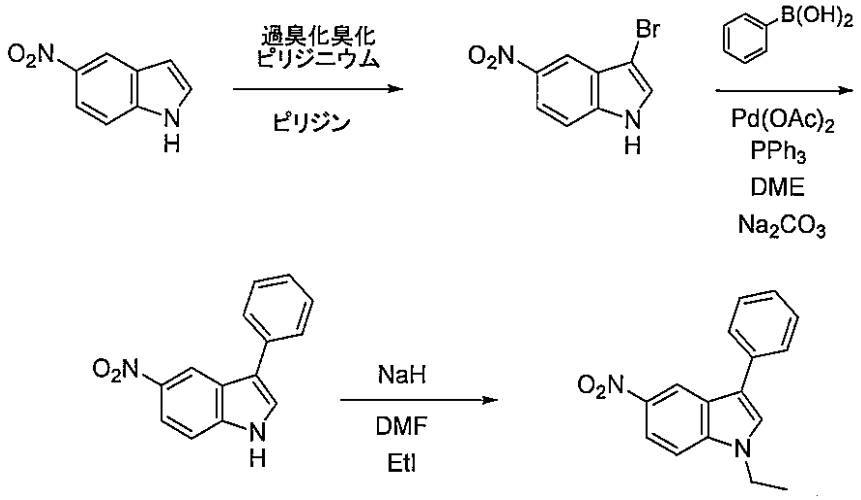
【０６５９】

この手順を使用し、適切な酸塩化物またはクロロホルメートに置き換えて以下の化合物:化合物23、26、35、36、203、204、214、215、216を得る。

【０６６０】

実施例1V:N-エチル-3-フェニル-5-ニトロインドール(化合物41)の調製

【化２１２】



【０６６１】

ステップA:5-ニトロインドール(5.00g、30.8mmol)のピリジン(200mL)溶液に-4°Cで臭化ピリジニウム過臭化物(10.99g、34.3mmol)のピリジン(200mL)溶液を窒素下で撹拌しながら加える。添加完了後、反応混合物を5分間0℃で撹拌する。反応混合物を0℃の水(200mL)中に希釈し、200mLのEt_2Oで抽出する。有機層を6MのHCl(300mL)、5%の$NaHCO_3$(300mL)およびブライン(300mL)で洗浄する。有機相を$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を除去すると、3-ブロモ-5-ニトロインドールが黄色の粉末として、80%純粋で20%の5-ニトロインドール(6.80g、収率74%)で得られる。

【０６６２】

ステップB:上記からの3-ブロモ-5-ニトロインドール(625mg、2.1mmol)、フェニルボロン酸(381mg、3.13mmol)、トリフェニルホスフィン(109.3mg、0.417mmol)のジメトキシエタン(4.16mL)溶液を脱ガスする。この混合物に2Nの炭酸ナトリウム(6.25mL)を加え、反応

混合物を再び脱ガスする。反応に酢酸パラジウム(II)(23.4mg、0.104mmol)を加え、反応を乾燥窒素下で撹拌しながら8時間再還流する。次いで反応混合物を1MのHCl(100mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)で抽出する。有機相を水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄する。有機相を$MgSO_4$で乾燥し、真空濃縮する。粗製生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、10/90)で精製すると、3-フェニル-5-ニトロインドールがオレンジ色の粉末(45mg、収率9%)として得られる。

【０６６３】

ステップC:鉱油(8.7mg、0.630mmol)およびDMF(1.0mL)中の60%のNaHの混合物を3-フェニル-5-ニトロインドール(40.0mg、2.1mmol)のDMF(0.75mL)溶液に滴下する。反応混合物を20分間0℃においてN_2下で撹拌する。ヨウ化エチル(14.8μL、0.185mmol)を滴下し、反応混合物をさらに3時間撹拌する。反応混合物を水(250mL)で希釈し、EtOAc(30mL)で抽出する。有機相を水(250mL)で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を真空除去する。所望のN-エチル-3-フェニル-5-ニトロインドールが黄色の粉末(40.0mg、収率89.5%)として得られる。

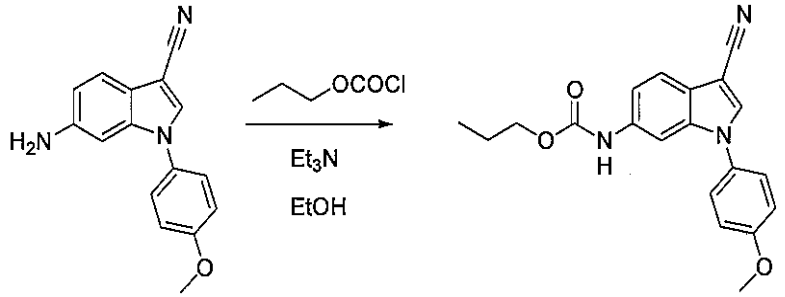
【０６６４】

同様に以下の化合物: 化合物40を調製する。

【０６６５】

実施例1W:[3-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-6-イル]-カルバミン酸プロピルエステル(化合物97)の調製

【化２１３】



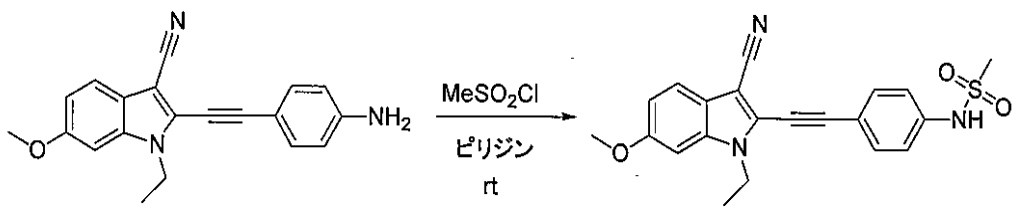
【０６６６】

6-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(30mg、0.12mmol)をEtOH(300μL)に懸濁させる。クロロギ酸プロピル(168μL、1.5mmol)を加え、この混合物を室温で終夜撹拌する。トリエチルアミン(300μL)を加え、次いでさらに1時間室温で撹拌して反応を完了させる。この反応混合物をシリカカラムに直接加え、CH_2Cl_2で溶離する。生成物、[3-シアノ-1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-6-イル]-カルバミン酸プロピルエステル(19mg、45%)、を白色の固体として完全に精製するには、別のシリカカラム(3/2、エーテル/ヘキサン)が必要である。

【０６６７】

実施例1X:N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-メタンスルホンアミド(化合物130)の調製

【化２１４】



【０６６８】

実施例1Hの方法によって記載の通りに調製した2-(4-アミノフェニルエチニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(50mg、0.16mmol)をピリジン(550μL)に室温で溶解する。塩化メタンスルホニル(17μL、0.21mmol)を滴下する。これを終夜室温

で撹拌する。次いで反応混合物を酢酸エチルに希釈し、HCl水溶液、次いでブラインで洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(9/1、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-メタンスルホンアミド(58mg、92%)がオフホワイト色の固体として得られる。

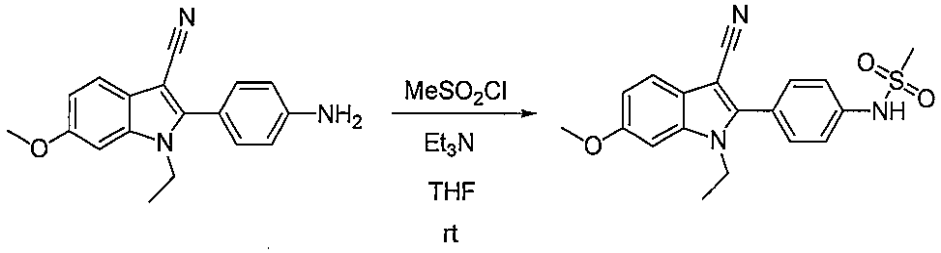
【０６６９】

上記の手順を使用し、適切なアミノフェニルエチニルインドールおよび塩化スルホニルに置き換えて以下の化合物:化合物131、132、208、209および210を作製する。

【０６７０】

実施例1Y:N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-メタンスルホンアミド(化合物129)の調製

【化２１５】



【０６７１】

実施例1Ga、ステップBで調製した2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(70mg、0.24mmol)のTHF(3mL)溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(0.04mL、0.31mmol)および塩化メタンスルホニル(0.02mL、0.29mmol)で処理し、撹拌し、室温まで終夜加温した。次いで反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチル(3×)で抽出する。有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮し、EtOAc/ヘキサン(30～50%)を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-メタンスルホンアミド60mg(68%)が褐色の固体として得られる。

【０６７２】

上記と本質的に同じ手順を使用し、適切なアミノフェニルインドールおよび塩化スルホニルに置き換えて、または塩基および溶媒の両方としてのピリジン中で反応を実施して以下の化合物:化合物83、85、86、87、88、243、251、252、272、273、287、289、365、366、367、368、369、370、371、394、439、440、448、449、451、452、477、487、488、495、505、510、548、549、550、551、552、562、563、598、599、601、602、608、609、610、615、616、617、621、622、623、629、630、631、639、655、657、658、662、669、670、671、674、675、701、702、703、706、707、708、709、710、711、713、715、720、789、790、791、850、851、867、868、890、891、912、919、920、921、922、923、924、932、933、934、935、941、953、968、982、988、990、995、996、997、998、1035、1038、1041、1103、1105、1115、1116、1117、1123、1140、1141、1155、1160、1161、1170、1175、1181、1182、1188、1189、1228、1229、1230、1231、1280を得る。

【０６７３】

実施例1Za:N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-アセトアミド(化合物138)の調製

【化２１６】



【０６７４】

実施例1Hで記載の通りに調製した2-(4-アミノフェニルエチニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(95mg、0.29mmol)をTHF(1.4mL)に溶解する。トリエチルアミン(84μL、0.6mmol)を加え、次いで塩化アセチル(44μL、0.5mmol)を滴下する。これを室温で1時間撹拌する。反応混合物をH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカクロマトグラフィー(9/1、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-アセトアミド(103mg、96%)が黄色の固体として得られる。

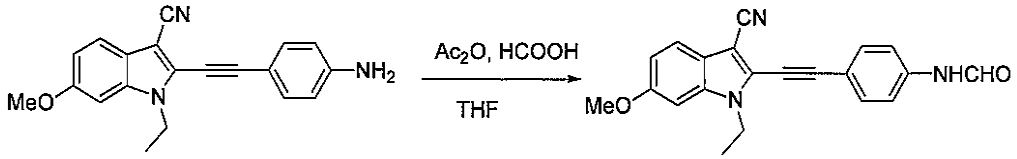
【０６７５】

上記の手順により、適切なアミノフェニルエチニルインドールおよび酸塩化物に置き換えて以下の化合物:化合物82、139、152、153、162、163、165、167、205、206、207、211、212、213、219、224、225、228を調製する。

【０６７６】

実施例1Zb:N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-ホルムアミド(化合物241)の調製

【化２１７】



【０６７７】

無水酢酸(2.5mL)および98%ギ酸(1.0mL)を65℃で1時間加熱する。これを0℃に冷却する。実施例1Hで調製した2-(4-アミノフェニルエチニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.32mmol)をTHF(1.2mL)に溶解し、ギ酸無水酢酸混合物に加える。これを0℃で30分間撹拌する。次いで反応混合物をH_2OとEtOAcとの間に分配する。EtOAc層を飽和$NaHCO_3$、次いで飽和ブラインで洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(4/1、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-ホルムアミド(105mg、96%)が黄色の固体として得られる。

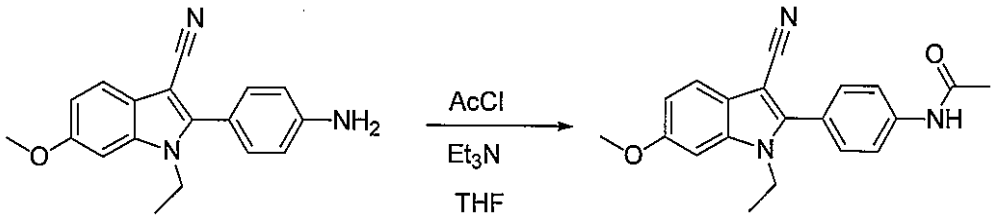
【０６７８】

以下の化合物:化合物218を上記と同様に調製する。

【０６７９】

実施例1AA:N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アセトアミド(化合物128)の調製

【化２１８】



【０６８０】

実施例1Ga、ステップBで記載の通りに調製した2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(70mg、0.24mmol)のTHF(3mL)溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(0.04mL、0.31mmol)および塩化アセチル(0.02mL、0.29mmol)で処理し、撹拌し、室温まで終夜加温する。次いで反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチル(3×)で抽出する。有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮し、EtOAc/ヘキサン(30～50%)を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]アセトアミド57mg(71%)が褐色の固体として得られる。

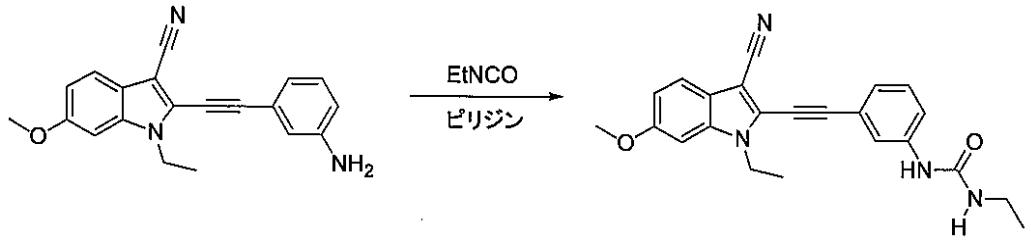
【０６８１】

上記と本質的に同じ手順を使用し、適切なアミノフェニルインドールおよび酸塩化物に置き換えて、以下の化合物:化合物81、242、244、324、325、326、327、328、329、330、383、420、421、422、423、424、425、544、558、559、560、561、565、566 567、644、645、646、755、756、757、759、760、761、762、763、764、765、766、798、799、801、802、803、804、854、855、856、857、858、859、895、896、897、898、899、900、901、913、914、915、916、983を調製する。

【０６８２】

実施例1AB:1-[3-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)フェニル]-3-エチル尿素(化合物220)の調製

【化２１９】



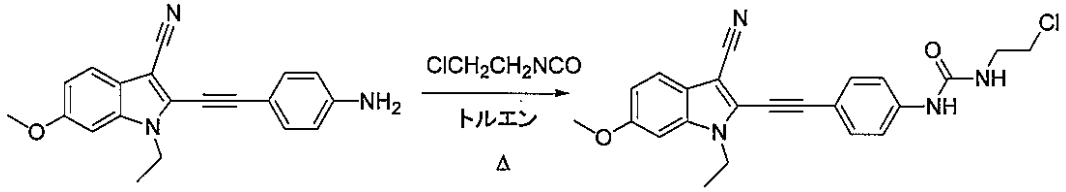
【０６８３】

実施例1Hで記載の通りに調製した2-(3-アミノフェニルエチニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.32mmol)をピリジン(670μL)に溶解する。イソシアン酸エチル(62μL、0.75mmol)を加える。次いで反応混合物を100℃で2時間加熱する。次いで混合物をEtOAcで希釈し、HCl水溶液、次いでブラインで洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカクロマトグラフィー(4/1、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製し、次いでヘキサン/アセトン(1/1)で磨砕すると、1-[3-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-3-エチル尿素(44mg、36%)が白色の固体として得られる。

【０６８４】

実施例1AC:1-(2-クロロエチル)-3-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]尿素(化合物156)の調製

【化２２０】



【０６８５】

実施例1Hで記載の通りに調製した2-(4-アミノフェニルエチニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.32mmol)をトルエン(600μL)に懸濁する。イソシアン酸2-クロロエチル(32μL、0.37mmol)を加え、混合物を100℃で5時間加熱する。次いで反応混合物を冷却し、アセトンで希釈し、シリカに吸収させる。カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2中5～10%EtOAc)で精製すると、1-(2-クロロ-エチル)-3-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]尿素(73mg、54%)が黄色の固体として得られる。

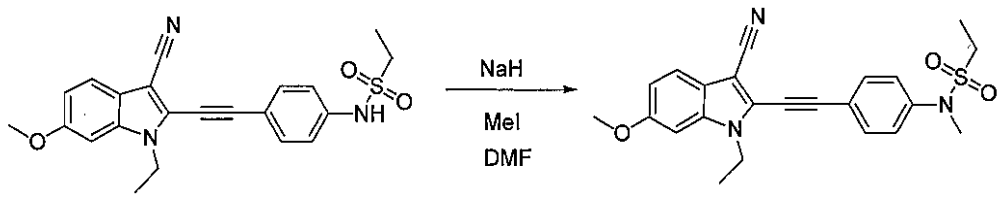
【０６８６】

上記の手順を使用して以下の化合物:化合物221を調製する。

【０６８７】

実施例1AD:エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]メチルアミド(化合物157)の調製

【化２２１】



【０６８８】

実施例1Xで調製したN-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)フェニル]エタンスルホンアミド(70mg、0.17mmol)をK_2CO_3(49mg、0.35mmol)およびDMF(1.0mL)と合わせる。ヨードメタン(16μL、0.26mmol)を加え、混合物を室温で1時間撹拌する。次いで反応混合物をEtOAcで希釈し、H_2O、次いでブラインで洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカクロマトグラフィー(95/5、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、明るい褐色の固体が得られる。磨砕すると、エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]メチルアミド(61mg、85%)がオレンジ-白色の固体として得られる。

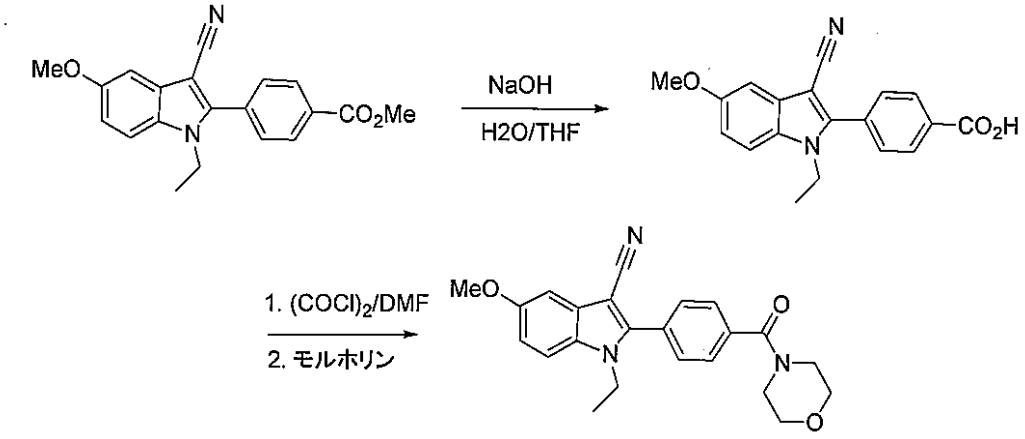
【０６８９】

上記の手順を使用し、適切なスルホンアミドに置き換えて以下の化合物:化合物182、652、840を調製する。

【０６９０】

実施例1AE:1-エチル-5-メトキシ-2-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物245)の調製

【化２２２】



【０６９１】

ステップA:実施例1Ga、ステップBで記載の通りに調製したメチル4-(3-シアノ-1-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-ベンゾエート(350mg、1.05mmol)をNaOH(40mg、1mmol)、H_2O(0.8mL)およびTHF(3.4mL)と合わせ、80℃で1時間加熱する。反応混合物をH_2Oで希釈し、次いでエーテル洗浄する。水層をHCl水溶液で酸性化し、EtOAcで抽出する。有機層を乾燥し、濃縮すると、4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-安息香酸(311mg、92%)が純粋な白色の固体として得られる。

【０６９２】

ステップB:4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-安息香酸(50mg、0.16mmol)をCH_2Cl_2(2.2mL)および触媒量のDMF(2μL)に懸濁する。塩化オキサリル(22μL、0.25mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間撹拌し、この時点で完全に溶解する。反応混合物をCH_2Cl_2(5mL)中のモルホリン(1.0mL)の激しく撹拌している溶液にピペットで滴下する。添加完了後、反応混合物をHCl水溶液で洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカカラム(1:1のCH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(56mg、90%)が白色の固

体として得られる。

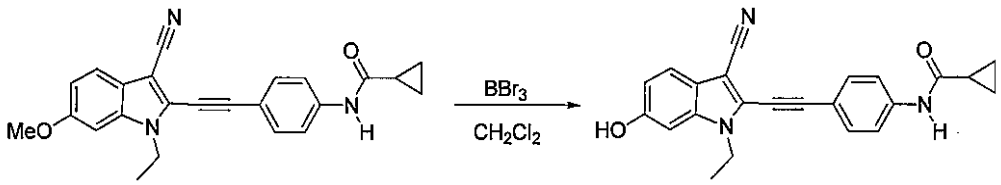
【０６９３】

上記と同様に以下の化合物:化合物113、114、246、270、271 290、291、292、323、377、378、379、380、381、382、384、385、386、387、388、389、390、391、392、432、433、564、568、569、570、571、572、573、647、648、853、860、861、862を調製する。

【０６９４】

実施例1AF:シクロプロパンカルボン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]アミド(化合物194)の調製

【化２２３】



【０６９５】

実施例1Zaで記載の通りに調製したシクロプロパンカルボン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-アミド(60mg、0.16mmol)をBBr_3(800μL、CH_2Cl_2中1M、0.8mmol)中、室温で1時間撹拌する。反応混合物をH_2Oでクエンチし、CH_2Cl_2で抽出する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカクロマトグラフィー(EtOAC)で精製すると、純粋でない生成物が得られる。この粗製生成物を1/1のヘキサン/アセトンで磨砕すると、シクロプロパンカルボン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-アミド(32mg、54%)がオフホワイト色の固体として得られる。

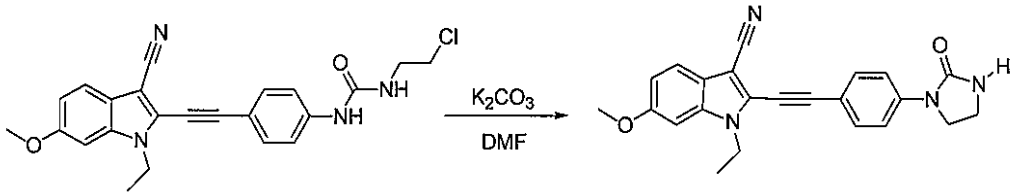
【０６９６】

上記の手順を使用し、適切なスルホンアミド(実施例1Xから)またはアミド(実施例1Zから)に置き換えて以下の化合物:化合物164、168、183、193、195を調製する。

【０６９７】

実施例1AG:1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-フェニルエチニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物166)の調製

【化２２４】



【０６９８】

実施例1ACの通りに調製した1-(2-クロロエチル)-3-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]尿素(55mg、0.13mmol)をK_2CO_3(50mg、0.36mmol)およびDMF(550μL)と合わせる。この混合物を室温で3時間撹拌する。混合物をEtOAcで希釈し、H_2Oおよび次いでブラインで洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカクロマトグラフィー(10～50%、EtOAc/CH_2Cl_2)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-フェニルエチニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(47mg、94%)が白色の固体として得られる。

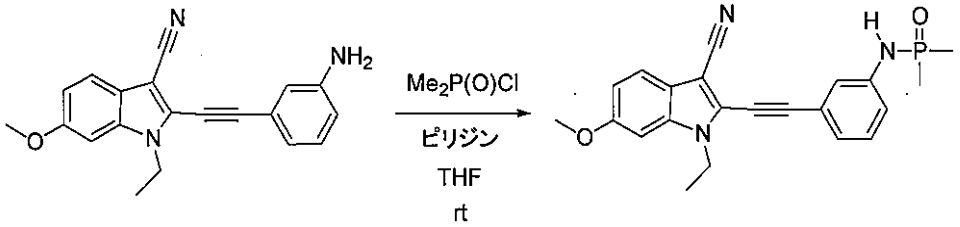
【０６９９】

上記の手順を使用し、適切な尿素に置き換えて以下の化合物:化合物222を調製する。

【０７００】

実施例1AH:N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-ジメチルホスフィンアミド(化合物227)の調製

【化２２５】



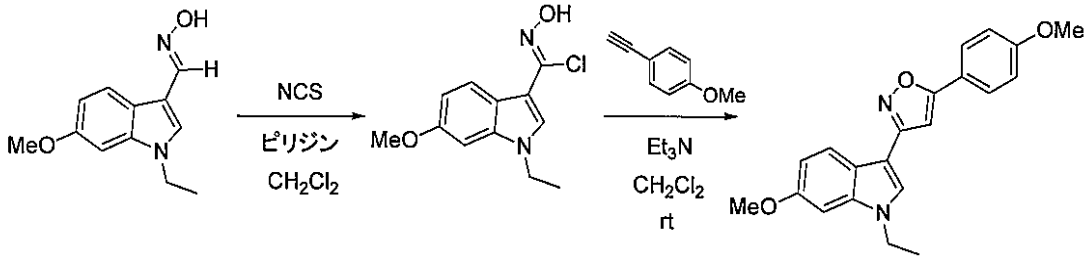
【０７０１】

実施例1Hで記載の通りに調製した2-(3-アミノフェニルエチニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.32mmol)をピリジン(300μL)に0℃で溶解する。THF(300μL)中のジメチルホスフィン酸クロリド(60mg、0.53mmol)を加える。反応を室温で2時間撹拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、HCl水溶液、次いでブラインで洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカクロマトグラフィー(アセトン)で精製すると、N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-ジメチルホスフィンアミド(65Mg、52%)、化合物227が純粋な白色の固体として得られる。次いでシリカカラムを9/1のCH_2Cl_2/MeOHでフラッシュすると、N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イルエチニル)-フェニル]-ビス-(ジメチルホスフィン)アミド9mgが副生成物として得られる。

【０７０２】

実施例1AI:1-エチル-6-メトキシ-3-[5-(4-メトキシフェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-1H-インドール(化合物116)の調製

【化２２６】



【０７０３】

ステップA:ジクロロエタン(3mL)中の実施例1Rのアルデヒド前駆体から調製した1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボアルデヒドオキシム(0.20g、0.92mmol)の混合物をN-クロロスクシンイミド(0.12g、0.92mmol)およびピリジン(0.04mL、0.46mmol)で処理し、室温で1時間撹拌する。次いで反応混合物をH_2Oに注ぎ、pHが2になるまで1NのHClで酸性化する。混合物をEtOAcで抽出し、有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮してクロロオキシムの混合物にし、これをさらに精製することなく次のステップで使用する。

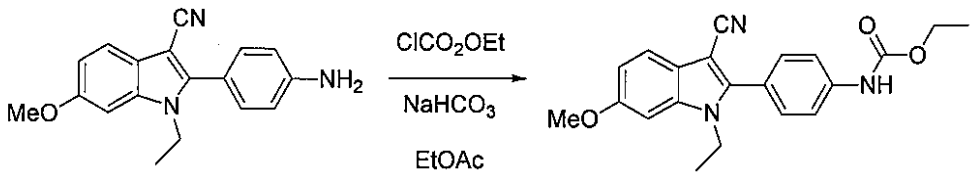
【０７０４】

ステップB:上記で調製したクロロオキシムの混合物をCH_2Cl_2(5mL)に溶解し、これに4-メトキシフェニルアセチレン(0.24g、1.84mmol)およびトリエチルアミン(0.25mL、1.84mmol)を0℃で加え、次いで反応を室温に加温しながら終夜撹拌する。次いで反応をH_2Oで希釈し、EtOAc(3×)で抽出する。有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、および乾燥し、濃縮する。シリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、10～20%)により、1-エチル-6-メトキシ-3-[5-(4-メトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-1H-インドール76mg(24%)が褐色の固体として得られる。

【０７０５】

実施例1AJ:[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸エチルエステル(化合物121)の調製

【化２２７】



【０７０６】

EtOAc(3mL)および飽和$NaHCO_3$(3mL)中の実施例1Ga、ステップBで記載の通りに調製した2-(4-アミノ-フェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(70mg、0.24mmol)およびクロロギ酸エチル(0.03mL、0.29mmol)の2相混合物を0℃で調製し、次いで室温まで加温させ、24時間撹拌させる。次いで反応をH_2Oで希釈し、EtOAc(2×)で抽出する。有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン20～40%)により、[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸エチルエステル48mg(55%)がオフホワイト色の固体として得られる。

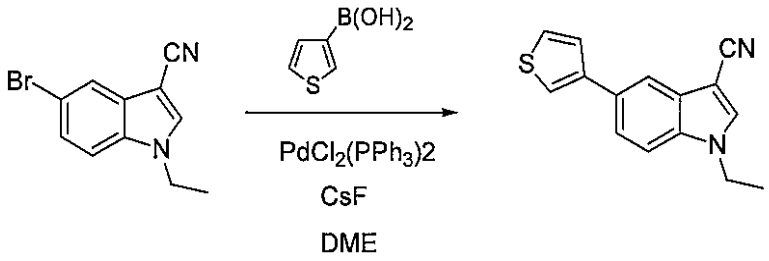
【０７０７】

同様に以下の化合物:化合物122、293、294、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、372、434、435、450、453、454、455、457、485、486、489、490、500、501、502、503、506、507、508、509、545、546、547、553、554、555、556、557、581、582、583、584、585、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、603、604、605、606、607、618、619、624、625、637、640、641、664、665、676、677、721、722、723、734、735、736、737、738、739、744、745、746、747、787、788、792、793、794、795、796、797、819、822、823、824、825、826、849、925、926、945、946、947、948、949、950、951、970、971、972、973、974、975、976、977、978、979、981、984、985、986、991、992、993、1015、1020、1021、1022、1029、1030、1031、1032、1033、1034、1037、1040、1042、1044、1055、1056、1057、1058、1059、1062、1063、1064、1065.1071、1073、1074、1075、1077、1078、10791107、1109、1111、1112、1113、1114、1122、1127、1128、1129、1145、1148、1149、1150、1151、1152、1153、1154、1169、1174、1176、1177、1178、1179、1180、1186、1193、1194、1195、1196、1197、1198、1199、1200、1201、1202、1203、1204、1205、1206、1207、1211、1222、1232、1233、1300、1302を調製する。

【０７０８】

実施例1AK:1-エチル-5-チオフェン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物141)の調製

【化２２８】



【０７０９】

管に5-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.40mmol)、チオフェン-3-ボロン酸(72mg、0.56mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(11mg、0.016mmol)およびCsF(152mg、1mmol)を入れ、次いで真空と窒素(3×)の充填を交互にし、ジメトキシエタン(3mL)で希釈し、次いで90℃に19時間加熱する。冷却後、粗製反応混合物を飽和$NaHCO_3$EtOAc(2×)で抽

出する。合わせた有機相を飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮する。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/ヘキサン、40/60)により、1-エチル-5-チオフェン-3-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル25mg(25%)が白色の固体として得られる。

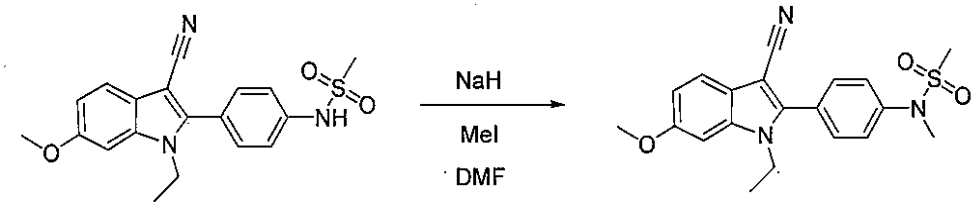
【０７１０】

同様に以下の化合物: 化合物140および142を調製する。

【０７１１】

実施例1AL:N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-N-メチルメタンスルホンアミド(化合物180)の調製

【化２２９】



【０７１２】

実施例1Yの通りに調製したN-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]メタンスルホンアミド(130mg、0.35mmol)のDMF(10mL)溶液をNaH(21mg、0.53mmol)で処理し、室温で10分間撹拌する。ヨードメタン(0.03mL、0.53mmol)を加え、混合物を室温で18時間撹拌する。次いで反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAc(2×)で抽出する。有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮する。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、0～1%)で精製すると、N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-N-メチルメタンスルホンアミド60mg(45%)が白色の固体として得られる。

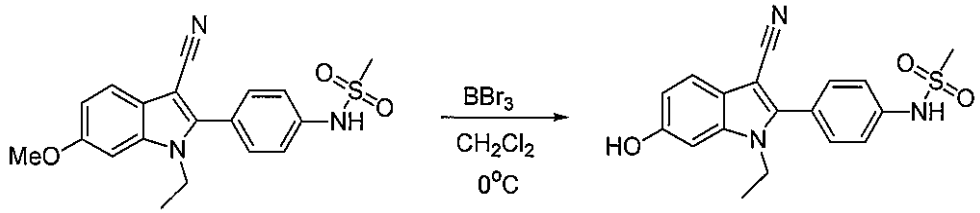
【０７１３】

同様に以下の化合物:化合物181、642、643、672、673、816、852、1002、1003、1004、1005、1006、1007を調製する。

【０７１４】

実施例1AM:N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-メタンスルホンアミド(化合物189)の調製

【化２３０】



【０７１５】

N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]メタンスルホンアミド(85mg、0.23mmol)のCH_2Cl_2(2mL)溶液を-5℃に冷却する。三臭化ホウ素(1.15mL、1.15mmol、CH_2Cl_2中1M溶液)を加え、反応混合物を10℃に4時間加温させる。反応混合物をH_2Oに注ぎ、EtOAc(3×)で抽出する。合わせた有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮する。シリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、5～10%)により、N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]メタンスルホンアミド18mg(22%)が褐色の固体として得られる。

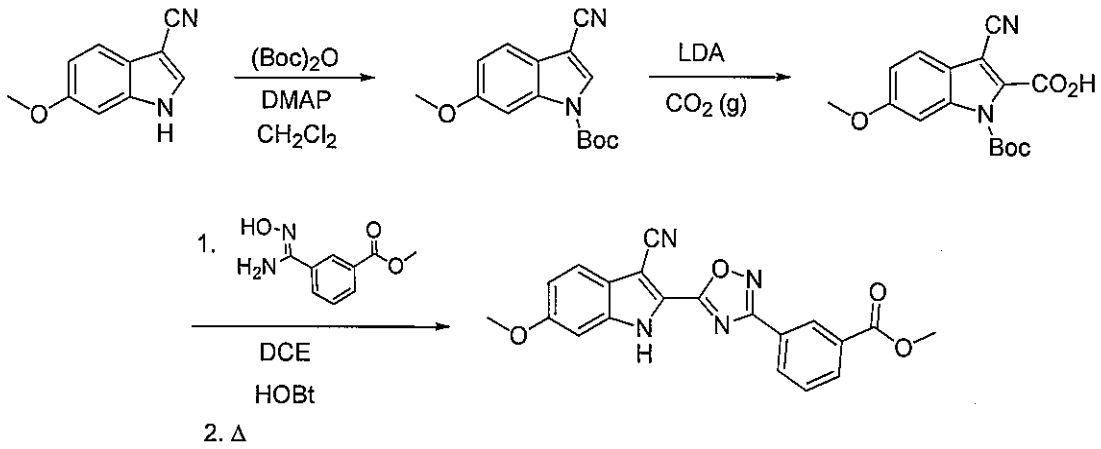
【０７１６】

同様に以下の化合物:化合物190、191、192を作製する。

【０７１７】

実施例1AN:メチル3-[5-(3-シアノ-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ベンゾエート(化合物226)の調製

【化２３１】



【０７１８】

ステップA:DCM(50mL)中の前述の実施例の記載の通りに調製した6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(5.88g、40mmol)および$(Boc)_2O$(9.59g、44.0mmol)の混合物にDMAP(0.10g、0.8mmol)を加える。混合物を室温で48時間撹拌し、水(30mL)で処理し、無水Na_2SO_4で乾燥する。粗製生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、7/1)にかけると、所望の中間体、3-シアノ-6-メトキシインドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(8.48g、86%)が得られる。

【０７１９】

ステップB:上記の中間体(2.72g、10.0mmol)を無水THF(20mL)に溶解し、-78℃で冷却し、次いでLDA(シクロヘキサン中1.5Mのモノ THF、10.0mL、15mmol)を加える。45分間撹拌後、CO_2ガスを2時間導入する。次いで混合物を室温にし、溶媒を真空除去し、残渣を水で処理し、6NのHClでpH=2に酸性化する。沈殿を集め、水で洗浄し、乾燥すると、酸中間体、3-シアノ-6-メトキシ-インドール-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(2.40g、73%)が得られる。

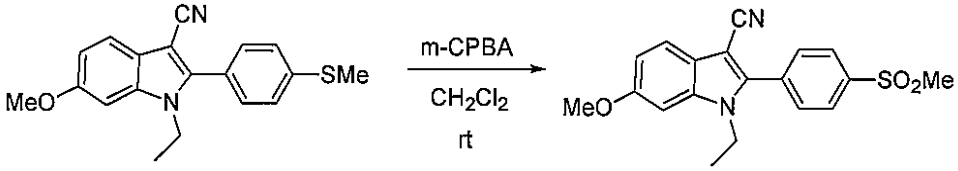
【０７２０】

ステップC:上記で調製した3-シアノ-6-メトキシインドール-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(474mg、1.5mmol)およびHOBt(200mg、1.5mmol)のDCE/DMF(10mL/1mL)溶液にDCC(310mg、1.5mmol)、次いで3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)安息香酸メチルエステル(291mg、1.5mmol)を加える。混合物を室温で2時間撹拌し、濾過する。濾液を集め、溶媒をクロロベンゼンに換え、次いで150℃で48時間加熱する。室温に冷却後、溶媒を真空除去し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、CH_2Cl_2/EtOAc、8/2)にかけると、中間体、3-シアノ-6-メトキシ-2-[3-(3-メトキシカルボニルフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステルが得られ、これをDCM(10.0mL)中50%のTFAで室温で1時間処理する。揮発分を真空除去後、残渣を水に懸濁し、K_2CO_3で中和すると、所望の生成物、メチル3-[5-(3-シアノ-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル-)[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ベンゾエート、化合物226(350mg、62%)が得られる。

【０７２１】

実施例1AO:1-エチル-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物265)の調製

【化２３２】



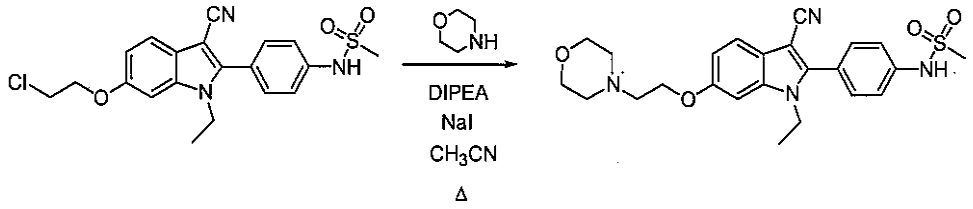
【０７２２】

1-エチル-6-メトキシ-2-(4-メチルスルファニルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.12g、0.37mmol)のCH_2Cl_2(5mL)溶液をm-クロロ過安息香酸(Aldrich、<77%、0.26g)で一度に処理し、反応を10時間室温で撹拌する。次いで反応をH_2Oおよび飽和$NaHCO_3$で希釈し、EtOAcで2回抽出する。有機相を$NaHCO_3$(2×)および飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮して、暗色の半固体を得る。1gの塩基性アルミナが載った5gのシリカカートリッジを通すフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、0～3%)で粗製生成物を精製すると、1-エチル-6-メトキシ-2-(4-メチルスルファニルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル72mg(55%)がオフホワイト色の固体として得られる。

【０７２３】

実施例1AP:N-{4-[3-シアノ-1-エチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}メタンスルホンアミド(化合物478)の調製

【化２３３】



【０７２４】

N-{4-[6-(2-クロロエトキシ)-3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-2-イル]-フェニル}メタンスルホンアミド(90mg、0.21mmol)、モルホリン(0.06mL、0.65mmol)、NaI(32mg、0.21mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.32mmol)のCH_3CN(2mL)溶液を密封管中100℃で25時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、H_2Oで希釈し、EtOAc(3×)で抽出する。合わせた有機相を飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮する。粗製固体をEtOAcで磨砕し、濾過すると、N-{4-[3-シアノ-1-エチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}メタンスルホンアミド41mg(41%)が褐色の固体として得られる。

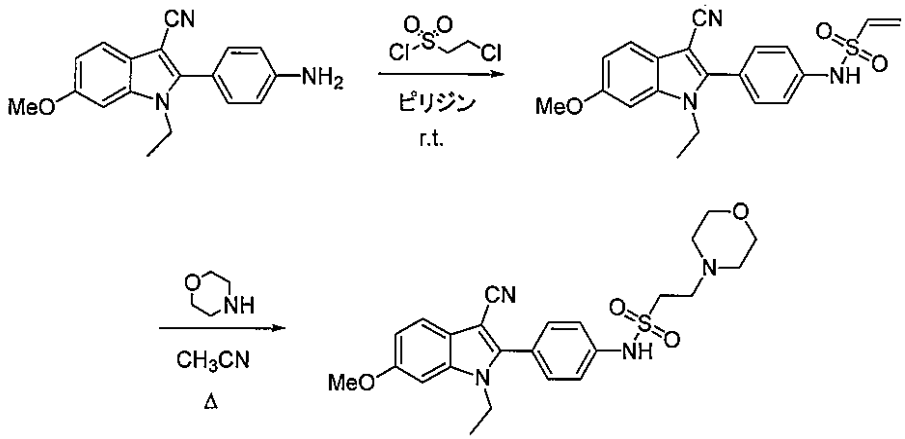
【０７２５】

同様に以下の化合物:化合物479、480、481、482、496、497および498を作製する。

【０７２６】

実施例1AQ:2-モルホリン-4-イル-エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]アミド(化合物653)の調製

【化２３４】



【０７２７】

ステップA:実施例1Ga、ステップBによって調製した2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.82mg、2.82mmol)のピリジン(10mL)溶液をクロロエチルスルホニルクロリド(0.38mL、3.66mmol)を滴下することにより室温で処理する。4時間撹拌後、反応混合物を氷水でクエンチし、十分な6NのHClをpHが2未満になるま

で加える。懸濁液を熱EtOAc(3×)で抽出する。次いで有機相を1NのHCl、H_2Oおよび飽和NaClで連続的に洗浄し、乾燥し、濃縮すると、エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]アミドが淡いオレンジ色の固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用する。

【０７２８】

ステップB:上記で調製したエタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]アミド(70mg、0.18mmol)、モルホリン(0.05mL、0.55mmol)のCH_3CN(1.5mL)懸濁液を1.5時間加熱還流する。室温に冷却後、反応を濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(アセトン/EtOAc、2/98)で精製すると、2-モルホリン-4-イル-エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]アミド89mg(100%)が褐色の泡状物として得られる。

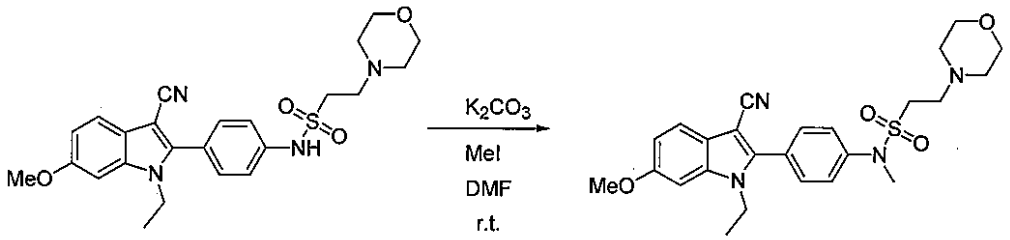
【０７２９】

同様に以下の化合物: 化合物654を作製する。

【０７３０】

実施例1AR:2-モルホリン-4-イル-エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]メチルアミド(化合物668)の調製

【化２３５】



【０７３１】

実施例1AQで調製した2-モルホリン-4-イル-エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]アミド(60mg、0.13mmol)のDMF(3mL)溶液をK_2CO_3(35mg、0.26mmol)およびヨウ化メチル(0.02mL、0.26mmol)で処理する。室温で1.5時間撹拌後、反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAc(2×)で抽出する。次いで有機相をH_2O(3×)、飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮して、残渣を得る。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(アセトン/EtOAc、0～2%)により2-モルホリン-4-イル-エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]メチルアミド31mg(50%)がオフホワイト色の固体として得られる。

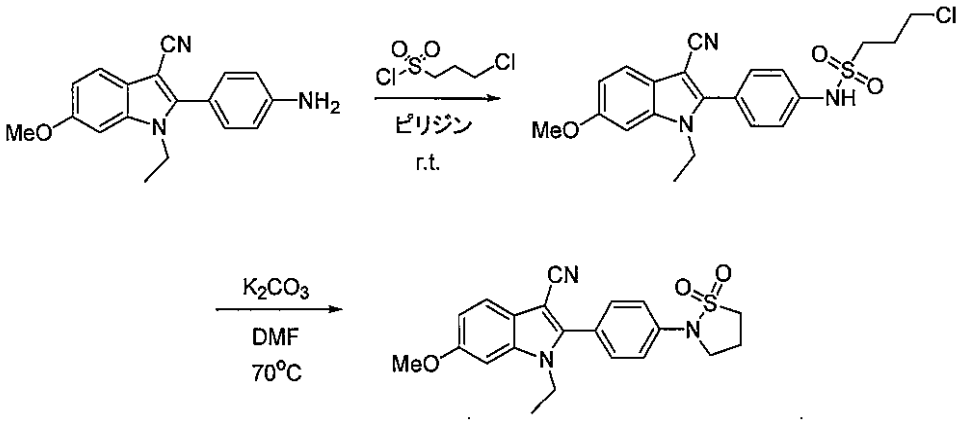
【０７３２】

同様に以下の化合物:化合物684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698を作製する。

【０７３３】

実施例1AS:2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物84)の調製

【化２３６】



【０７３４】

ステップA:実施例1Ga、ステップBで調製した2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(2.78g、9.55mmol)のピリジン(40mL)溶液を塩化3-クロロプロパンスルホニル(1.45mL、11.9mmol)を滴下して処理し、反応を4時間、室温で撹拌する。反応を水およびpHを2に下げるのに十分な6NのHClで希釈する。反応混合物をEtOAc(3×)で抽出し、合わせた有機層を1NのHCl、水および飽和NaClで連続的に洗浄し、次いで乾燥し、濃縮して、3-クロロプロパン-1-スルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]アミド3.9g(95%)を茶色の泡状物(foam)として得、これを次のステップで直接使用する。

【０７３５】

ステップB:上記で調製した3-クロロプロパン-1-スルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]アミド(3.65g、2.33mmol)のDMF(100mL)溶液をK_2CO_3で処理し、70℃で2時間加熱する。室温に冷却後、反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAcで3回抽出する。熱有機層を温H_2O(3×)および飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮して固体を得る。磨砕(CH_2Cl_2/ヘキサン)により、2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル2.27g(68%)が明茶色の固体として得られる。

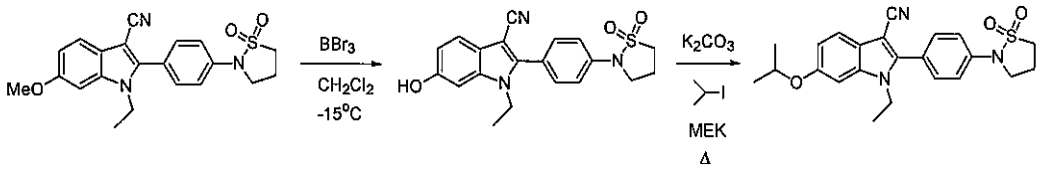
【０７３６】

同様に以下の化合物:化合物649、775、809、969、980を作製する。

【０７３７】

実施例1AT:2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物666)の調製

【化２３７】



【０７３８】

ステップA:実施例1B、ステップAの手順に従って、2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルをCH_2Cl_2中の1MのBBr_3溶液で-15℃において1.5時間処理し、次いで氷水に注ぎ、濾過し、乾燥して、2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルをほぼ定量的収量で得る。

【０７３９】

ステップB:実施例1B、ステップBの手順に従って、2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル、

K_2CO_3、2-ヨードプロパンおよびメチルエチルケトンを加熱還流し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/CH_2Cl_2、0～2%)後、61%の2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-イソプロポキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルがオフホワイト色の固体として得られる。

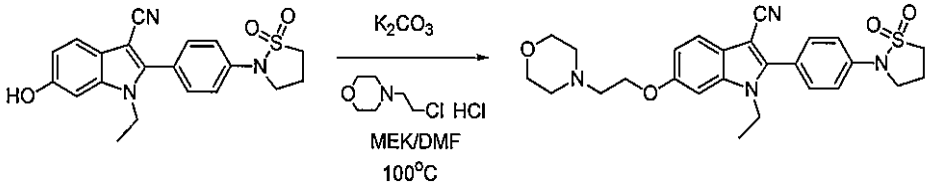
【０７４０】

同様に以下の化合物:化合物667、699を作製する。

【０７４１】

実施例1AU:2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1-エチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物729)の調製

【化２３８】



【０７４２】

メチルエチルケトン(3mL)中の上記の実施例1ATで調製した2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(70mg、0.25mmol)、K_2CO_3(75mg、0.51mmol)、ヨウ化ナトリウム(27mg、0.18mmol)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(42mg、0.25mmol)の混合物を密封管中100℃で加熱する。13時間後、DMF(3mL)を加え、反応をさらに6時間加熱する。この後、さらに42mgの4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩および135mgのK_2CO_3を加え、反応をさらに6時間加熱して、反応を完了させる。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc(3×)で抽出する。合わせた有機相を水(2×)および飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮する。純粋な2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1-エチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリルがフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/CH_2Cl_2、0～6%)により、褐色の固体29mg(34%)として得られる。

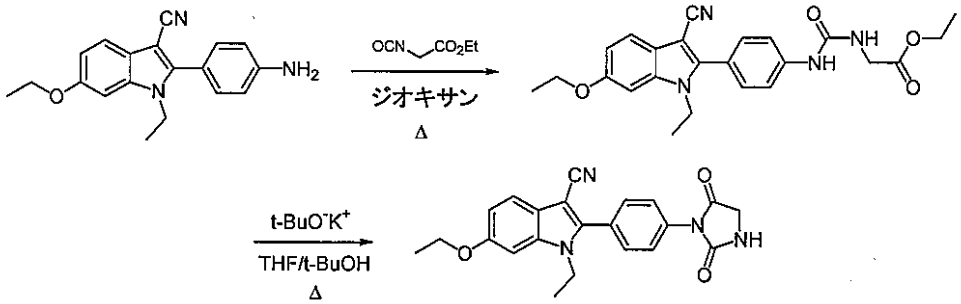
【０７４３】

同様に以下の化合物:化合物728および730を作製する。

【０７４４】

実施例1AV:2-[4-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-フェニル]-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物779)の調製

【化２３９】



【０７４５】

ステップA:2-(4-アミノフェニル)-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(585mg、1.92mmol)の1,4-ジオキサン10mL溶液をイソシアナト酢酸エチル(0.25mL、2.12mmol)で処理し、得られた溶液を終夜加熱還流する。溶液を冷却させ、溶媒を回転蒸発により除去する。残余の物質をエーテルで磨砕し、得られた沈殿を濾集し、真空乾燥すると、化合物773(587mg、1.35mmol、70%)が得られる。

【０７４６】

同様の手順を使用して、メチル2-{3-[4-(3-シアノ-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-ウレイド}-3-フェニル-プロピオネート(化合物777)を調製する。

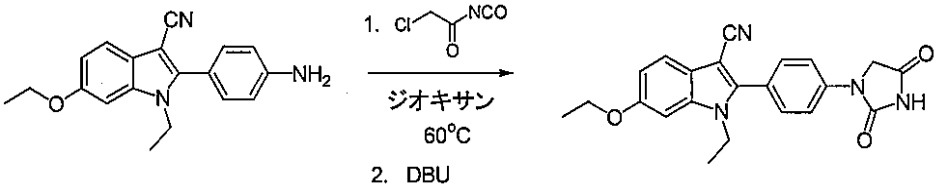
【０７４７】

ステップB:エチル{3-[4-(3-シアノ-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-ウレイド}-アセテート(化合物773、101mg、0.232mmol)のTHF(10mL)溶液をカリウムtert-ブトキシドのtert-ブタノール(0.30mL、1.0M、0.30mmol)溶液で処理し、得られた混合物を終夜撹拌させる。反応混合物を水と酢酸エチル(各50mL)との間で分配し、有機相を飽和ブラインで洗浄する。水相をさらなる酢酸エチルで抽出し、抽出物を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。残余の物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60上で2/1の酢酸エチル/ヘキサンで溶離)で分離すると、2-[4-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-フェニル]-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル、化合物779が得られ、これをエーテルによる磨砕でさらに精製し、濾集し、高真空下で乾燥する(76mg、0.196mmol、84%)。

【０７４８】

実施例1AW:2-[4-(2,4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)フェニル]-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物776)の調製

【化２４０】



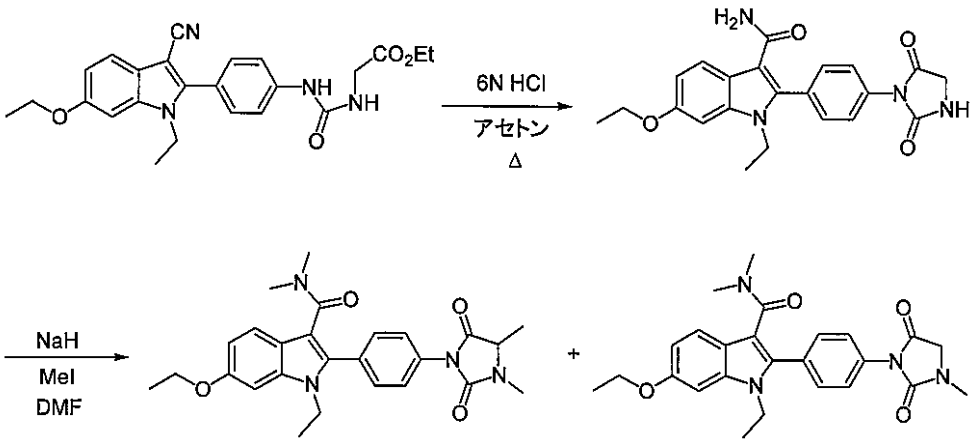
【０７４９】

2-(4-アミノフェニル)-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(319mg、1.04mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)溶液をイソシアン酸クロロアセチル(0.10mL、1.17mmol)で処理し、得られた溶液を60℃に終夜加温する。溶液を冷却し、DBU(0.20mL、1.31mmol)を加える。混合物を周囲温度で終夜撹拌し、次いで水と酢酸エチル(各50mL)との間に分配する。有機層を飽和ブラインで洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。残余の物質をエーテルで磨砕し、得られた固体を濾集し、高真空下で乾燥して標題生成物(319mg、0.821mmol、79%)を得る。

【０７５０】

実施例1AX:N,N-ジメチル-2-[4-(3,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-フェニル]-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物780)およびN,N-ジメチル-6-エトキシ-1-エチル-2-[4-(3-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物781)の調製

【化２４１】



【０７５１】

ステップA.手順1AV、ステップAで調製したエチル{3-[4-(3-シアノ-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-ウレイド}アセテート(化合物773、325mg、0.748mmol)のアセトン(5mL)溶液をHCl(3mL、6N)で処理し、得られた溶液を終夜加熱還流する。反応混合物を冷却し、得られた沈殿を濾集し、エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥して、生成物、6-エトキシ-1-エチル-2-[4-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボキシアミド(264mg、0.650mmol、87%)を得る。

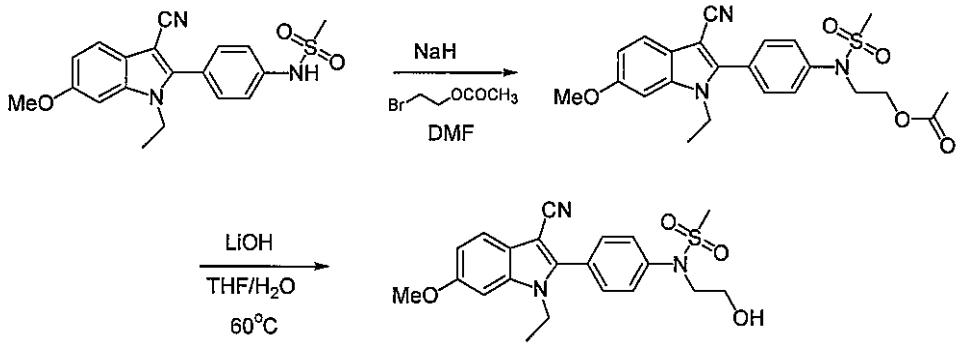
【０７５２】

ステップB.鉱油中(75mg)の水素化ナトリウム分散液を少量のヘキサンで洗浄し、そのヘキサン層をデカント除去する。6-エトキシ-1-エチル-2-[4-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボキシアミド(190mg、0.468mmol)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液を加え、混合物を1時間撹拌する。次いで、ヨウ化メチル(0.10mL、1.61mmol)をシリンジで加える。得られた混合物を周囲温度で終夜撹拌させ、次いで酢酸エチル50mLに注ぐ。有機相を水(3×50mL)および飽和ブライン(20mL)で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。残余の物質をカラムクロマトグラフィー(1/1の酢酸エチル/ヘキサン、シリカゲル60上で溶離)で分離すると、標題生成物、化合物780および781が得られる。

【０７５３】

実施例1AY:N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-メタンスルホンアミド(化合物828)の調製

【化２４２】



【０７５４】

ステップA:鉱油(108mg)中の水素化ナトリウム分散液を少量のヘキサンで洗浄し、そのヘキサン層をデカント除去する。N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]メタンスルホンアミド(化合物129、500mg、1.35mmol)のDMF(5mL)溶液をゆっくりと加える。ガスの発生が完了した後、2-ブロモ酢酸エチル(0.30mL、2.64mmol)およびヨウ化ナトリウム(20mg)を加える。混合物を周囲温度で終夜撹拌し、次いで酢酸エチル50mLに注ぐ。これを水(3×50mL)および飽和ブライン(20mL)で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。残余の物質をカラムクロマトグラフィー(1/1の酢酸エチル/ヘキサン、シリカゲル60上で溶離)で分離すると、化合物815(364mg、0.799mmol、59%)が得られる。

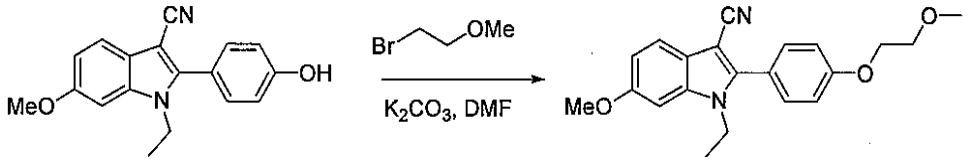
【０７５５】

ステップB:5mLのTHF/1mLの水中のN-(2-アセトキシエチル)-N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]メタンスルホンアミド(化合物815、164mg、0.360mmol)および水酸化リチウム水和物(45mg、1.07mmol)の混合物を60℃に終夜加温する。混合物を冷却し、酢酸エチル(50mL)に注ぐ。これを水(50mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて固体を得る。固体をエーテルで磨砕し、濾集し、高真空下で乾燥して、N-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミド、化合物828(137mg、0.331mmol、92%)を得る。

【０７５６】

実施例1AZ:1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物248)の調製

【化２４３】



【０７５７】

実施例1Ga、ステップBで調製した1-エチル-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(40mg、0.14mmol)をK_2CO_3(77mg、0.56mmol)、ブロモエチルメチルエーテル(26μL、0.28mmol)およびDMF(450μL)と合わせる。これを室温で1時間、次いで75℃で3時間撹拌する。次いで反応混合物をH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2、0～5%のEtOAc)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(44mg、90%)が白色の固体として得られる。

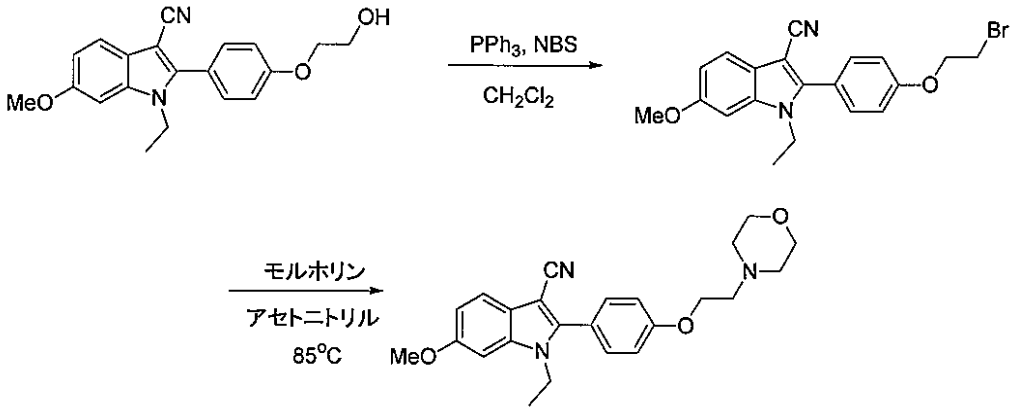
【０７５８】

上記と同様に以下の化合物: 化合物249を調製する。

【０７５９】

実施例1BA:1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物261)の調製

【化２４４】



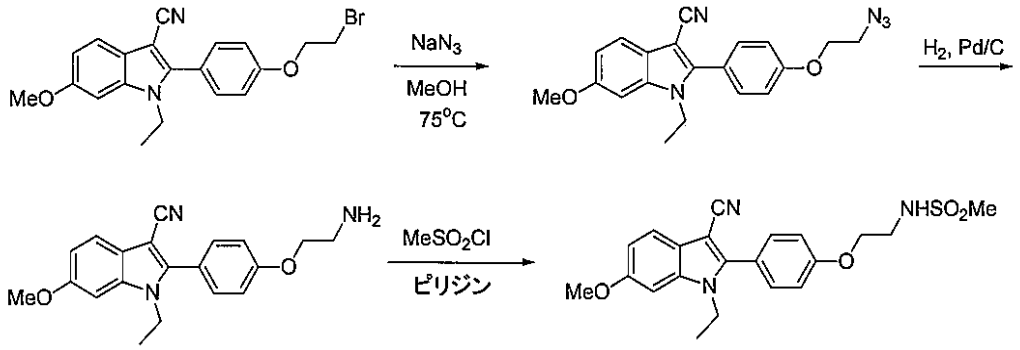
【０７６０】

ステップA:実施例1AZで調製した1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(450mg、1.34mmol)をCH_2Cl_2(32mL)中のPPh_3(878mg、3.35mmol)と0℃で混合する。N-ブロモスクシンイミド(600mg、3.37mmol)を一度に加える。反応混合物を室温で30分間撹拌する。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液で洗浄する。有機層を乾燥し濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製すると、2-[4-(2-ブロモエトキシ)-フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(506mg、95%)、化合物253が白色の固体として得られる。

【０７６１】

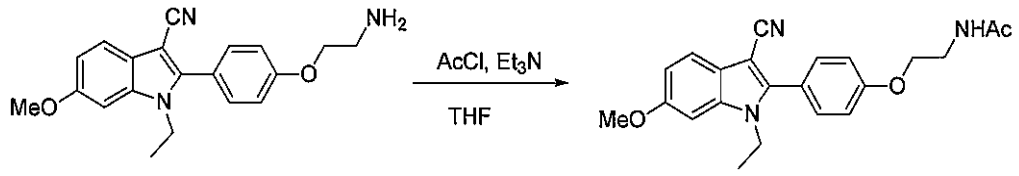
ステップB:上記のステップAで調製した2-[4-(2-ブロモエトキシ)-フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(40mg、0.1mmol)をモルホリン(50μL、0.58mmol)およびアセトニトリル(1.0mL)と混合する。これを85℃で2時間加熱する。次いで反応混合物をCH_2Cl_2とH_2Oとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(6/4、アセトン/ヘキサン)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(39mg、96%)が白色の固体として得られる。

【０７６２】
上記と同様に、別のアミンを使用して以下の化合物:化合物262、263、264を調製する。
【０７６３】
実施例1BB:N-{2-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェノキシ]-エチル}メタンスルホンアミド(化合物268)の調製
【化２４５】



【０７６４】
ステップA:実施例1BA、ステップAで調製した2-[4-(2-ブロモエトキシ)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(258mg、0.65mmol)をNaN_3(144mg、2.2mmol)およびMeOH(3.2mL)と混合する。これを終夜75℃で加熱する。次いで反応混合物をCH_2Cl_2とH_2Oとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製すると、2-[4-(2-アジドエトキシ)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(187mg、80%)、化合物266が白色の固体として得られる。
【０７６５】
ステップB:上記のステップAで調製した2-[4-(2-アジドエトキシ)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(410mg、1.14mmol)をMeOH(20mL)および濃HCl(500μL)の溶液に懸濁する。Pd/C(150mg、10%)を加え、この混合物を30p.s.i.で1時間水素化する。これを濾過し、濾液を濃縮する。濾液残渣をEtOAcと0.5NのNaOHとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(10-30%、MeOH/CH_2Cl_2)で精製すると、2-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(298mg、78%)、化合物267が白色の固体として得られる。
【０７６６】
ステップC:上記のステップBで調製した2-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(30mg、0.09mmol)をピリジン(300μL)に溶解する。塩化メタンスルホニル(8μL、0.1mmol)を加える。これを室温で45分間撹拌する。さらに塩化メタンスルホニル(4μL、0.05mmol)を加える。撹拌をさらに1時間続ける。反応混合物をEtOAcとHCl水溶液との間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(1/1 CH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、N-{2-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)フェノキシ]エチル}メタンスルホンアミド、化合物268(32mg、86%)が白色の固体として得られる。
【０７６７】
上記と同様に以下の化合物: 化合物269を調製する。
【０７６８】
実施例1BC:N-{2-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェノキシ]-エチル}アセトアミド(化合物274)の調製

【化２４６】



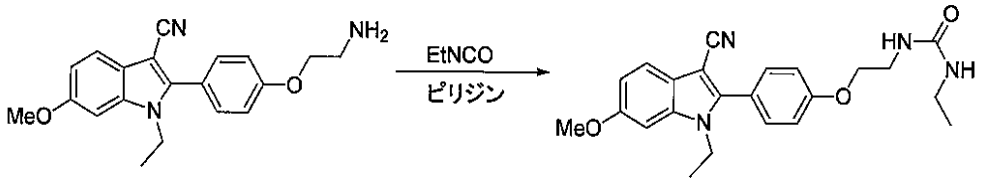
【０７６９】

実施例1BB、ステップBで調製した2-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(30mg、0.09mmol)をTHF(400μL)およびEt_3N(24μL、0.17mmol)に溶解する。塩化アセチル(10μL、0.14mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌する。反応混合物をEtOAcとH_2Oとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc)で精製すると、N-{2-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)フェノキシ]エチル}アセトアミド(33mg、97%)が白色の固体として得られる。

【０７７０】

実施例1BD:1-{2-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェノキシ]エチル}-3-エチル-尿素(化合物279)の調製

【化２４７】



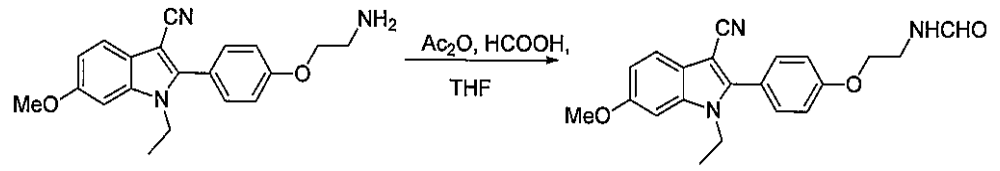
【０７７１】

実施例1BBで調製した2-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(30mg、0.09mmol)をイソシアン酸エチル(18μL、0.21mmol)およびピリジン(300μL)と合わせる。この混合物を室温で90分間撹拌し、次いでEtOAcとHCl水溶液との間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc)で精製すると、1-{2-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェノキシ]-エチル}-3-エチル-尿素(34mg、93%)が白色の固体として得られる。

【０７７２】

実施例1BE:N-{2-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェノキシ]エチル}ホルムアミド(化合物280)の調製

【化２４８】



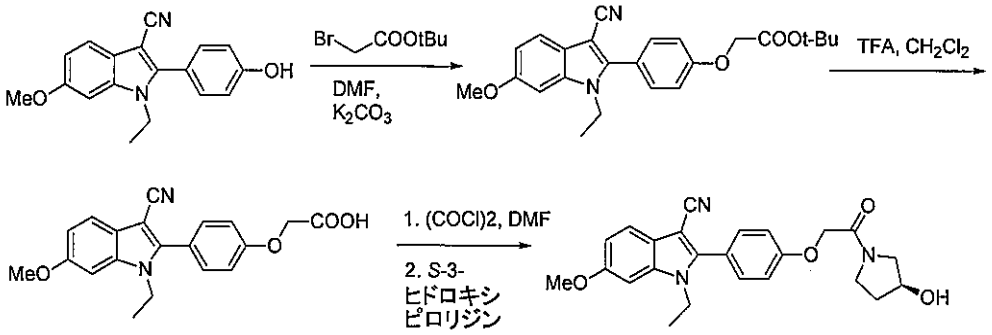
【０７７３】

無水酢酸(700μL)および98%のギ酸(280μL)を65℃で1時間加熱する。これを0℃に冷却する。実施例1BBで調製した2-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(30mg、0.09mmol)をTHF(400μL)に溶解し、混合無水物に加える。これを0℃で45分間撹拌する。次いで混合物をEtOAcと$NaHCO_3$水溶液との間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(4/1、CH_2Cl_2/アセトン)で精製すると、N-{2-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)フェノキシ]-エチル}ホルムアミド(28mg、86%)が白色の固体として得られる。

【０７７４】

実施例1BF:1-エチル-2-{4-[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エトキシ]フェニル}-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物285)の調製

【化２４９】



【０７７５】

ステップA:1-エチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(559mg、1.91mmol)を使用し、実施例1AZと本質的に同じ手順を用いて[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェノキシ]-酢酸tert-ブチルエステル(780mg、100%)を調製する。

【０７７６】

ステップB:[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェノキシ]-酢酸tert-ブチルエステル(745mg、1.83mmol)をCH_2Cl_2中の20%のTFA中で室温において3時間撹拌する。これを濃縮し、残渣をH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。残渣をCH_2Cl_2で磨砕すると、[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェノキシ]-酢酸(634mg、99%)が白色の固体として得られる。

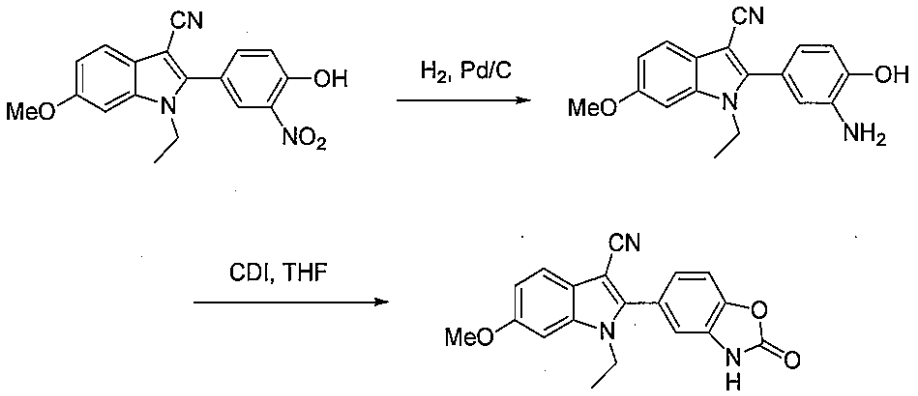
【０７７７】

ステップC:[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェノキシ]-酢酸(40mg、0.12mmol)をCH_2Cl_2(1.65mmol)およびDMF(2μL)に懸濁する。塩化オキサリル(17μL、0.19mmol)を加える。これを室温で30分間撹拌する。次いで得られた溶液をS-3-ヒドロキシピロリジン(150μL)およびCH_2Cl_2(3.0mL)の撹拌溶液にピペットで加える。混合物をHCl水溶液で洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(3/2 CH_2Cl_2/アセトン)で精製すると、1-エチル-2-{4-[2-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エトキシ]-フェニル}-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(40mg、79%)、化合物285が白色の固体として得られる。

【０７７８】

実施例1BG:1-エチル-6-メトキシ-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物332)の調製

【化２５０】



【０７７９】

ステップA:実施例1Gdで調製した1-エチル-2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(369mg、1.1mmol)をEtOAc(20mL)およびPd/C(150mg、10%)と合わせる。この混合物を30p.s.i.で1時間水素化する。これをセライトで濾過す

る。濾液を濃縮し、エーテルで磨砕すると、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(307mg、91%)、化合物322が白色の固体として得られる。

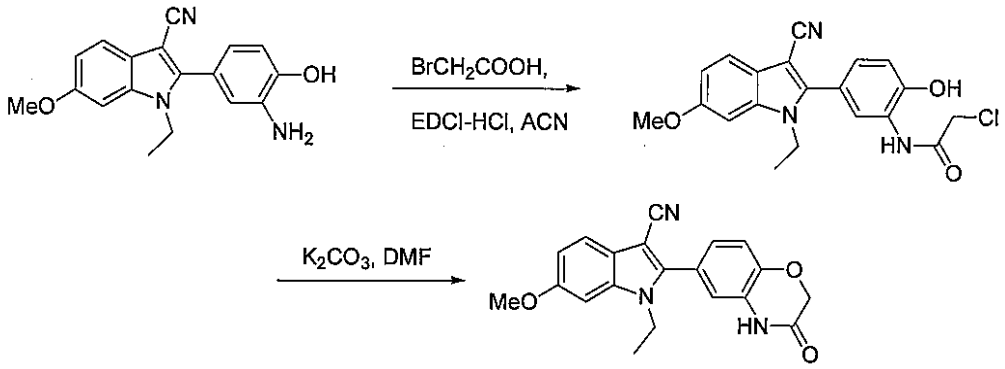
【０７８０】

ステップB:ステップAで調製した2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.33mmol)をCDI(83mg、0.51mmol)およびTHF(1.1mL)と合わせる。これを65℃で1時間加熱する。反応混合物をEtOAcとHCl水溶液との間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(9/1、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(89mg、81%)が白色の固体として得られる。

【０７８１】

実施例1BH:1-エチル-6-メトキシ-2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物334)の調製

【化２５１】



【０７８２】

ステップA:ブロモ酢酸(52mg、0.37mmol)をEDCI塩酸塩(62mg、0.4mmol)およびアセトニトリル(900μL)と合わせて、均一な溶液を形成する。実施例1BG、ステップBの通りに調製した2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.33mmol)をこの溶液に加える。粘稠ペーストがすぐに形成する。さらにアセトニトリル1.1mLを加え、次いで混合物を室温で2時間撹拌する。反応混合物をH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(4/1、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、2-クロロ-N-[5-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-2-ヒドロキシフェニル]アセトアミド(82mg、60%)、化合物333が白色の固体として得られる。

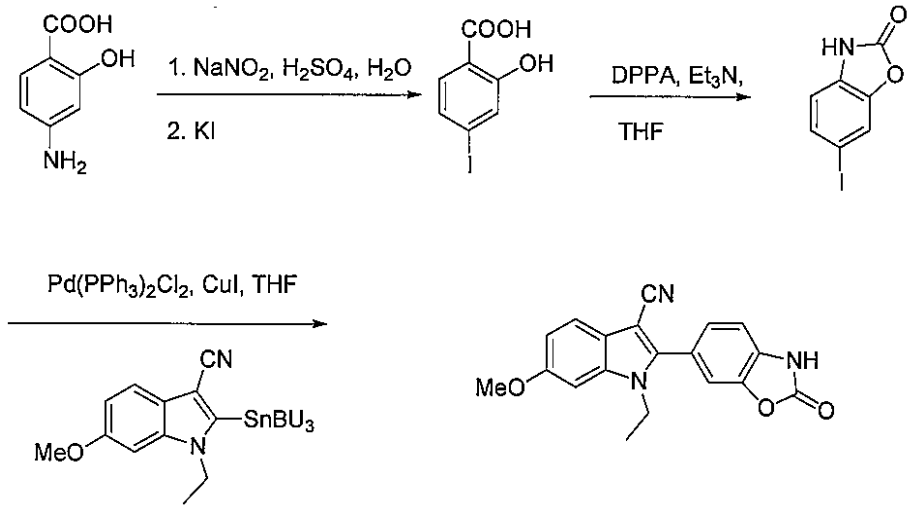
【０７８３】

ステップB:ステップAで調製した2-クロロ-N-[5-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-2-ヒドロキシ-フェニル]アセトアミド(57mg、0.13mmol)をK_2CO_3(55mg、0.4mmol)およびDMF(400μL)と合わせる。これを80℃で1時間加熱する。次いで反応混合物をH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(9/1、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(45mg、90%)が白色の固体として得られる。

【０７８４】

実施例1BI:1-エチル-6-メトキシ-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物340)の調製

【化２５２】



【０７８５】

ステップA:4-アミノサリチル酸(4.0g、26mmol)をH_2SO_4(26mL、2.7M)に-5℃で懸濁する。H_2O(6.5mL)中の亜硝酸ナトリウム(1.8g、26.1mmol)を氷浴温度に冷却し、アミノサリチル酸混合物に5分間滴下する。得られた懸濁液を-5℃で15分間撹拌する。KI(6.8g、41mmol)のH_2SO_4(13mL、1M)溶液をジアゾニウム塩に滴下すると、N_2がかなり発生する。反応混合物を70℃で20分間加熱する。次いで反応混合物をH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(7/3、ヘキサン/アセトン、1%の酢酸)で精製すると、4-ヨードサリチル酸(5.33g、純度85～90%)が得られる。

【０７８６】

ステップB:粗製4-ヨードサリチル酸(1.0g、3.8mmol)をTHF(28mL)およびEt_3N(1.15mL、8.2mmol)に溶解する。DPPA(1.7mL、7.8mmol)を加える。これを70℃で終夜加熱する。次いで反応混合物をH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(9/1、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製して、472mgの粗製中間体を得る。エーテルで磨砕すると、6-ヨード-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン(369mg、37%)が白色の固体として得られる。

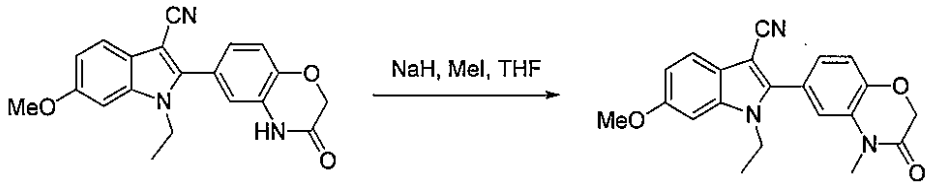
【０７８７】

ステップC:6-ヨード-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン(118mg、0.45mmol)を使用し、実施例1Gdと本質的に同じ手順を用いて、1-エチル-6-メトキシ-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-6-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル、化合物340(75mg、55%)を調製する。

【０７８８】

実施例1BJ:1-エチル-6-メトキシ-2-(4-メチル-3-オキソ-3,4,-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物339)の調製

【化２５３】



【０７８９】

実施例1BHの通りに調製した1-エチル-6-メトキシ-2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(20mg、0.058mmol)をNaH(14mg、油中60%の懸濁液、0.35mmol)と合わせる。THF(300μL)を加える。これを室温で5分間撹拌する。ヨウ化メチル(4.4μL)のTHF(100μL)溶液を加える。これを室温で1時間撹拌

する。反応混合物をEtOAcとHCl水溶液との間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(9/1、CH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、1-エチル-6-メトキシ-2-(4-メチル-3-オキソ-3,4,-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(16mg、76%)が白色の固体として得られる。

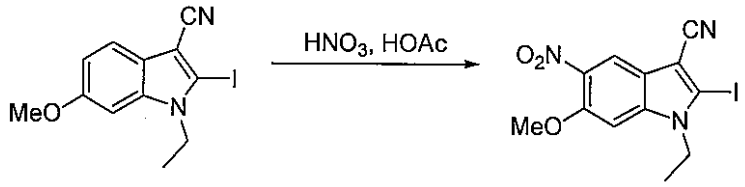
【０７９０】

同様に以下の化合物:化合物341を調製する。

【０７９１】

実施例1BK:1-エチル-2-ヨード-6-メトキシ-5-ニトロ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物499)の調製

【化２５４】



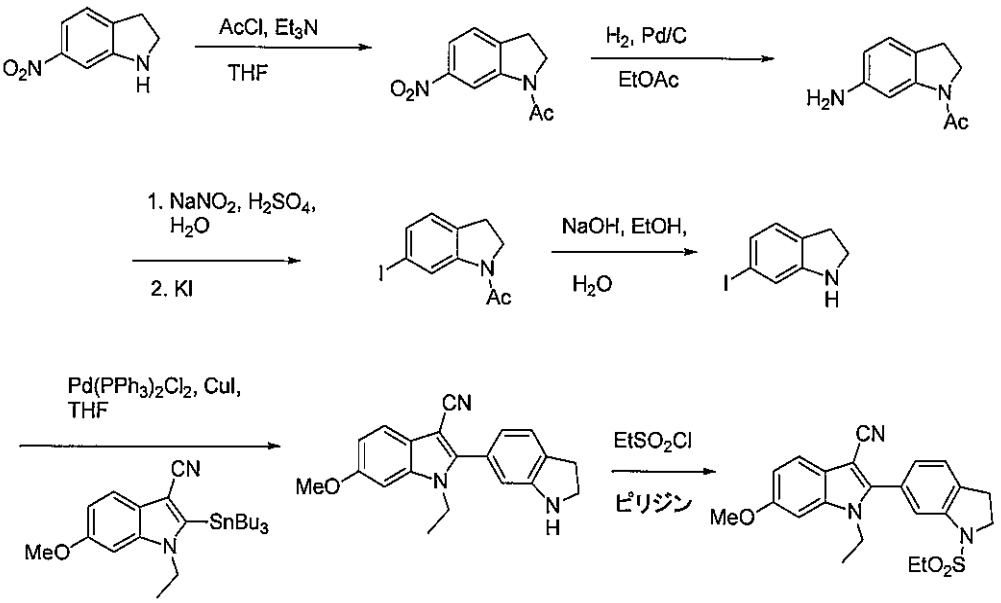
【０７９２】

実施例1Ga、ステップAの通りに調製した1-エチル-2-ヨード-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(50mg、0.15mmol)を酢酸(620μL)に0℃で懸濁する。硝酸(AcOH中4.25M)を加える。これを室温で2時間撹拌する。次いで反応混合物をCH_2Cl_2とH_2Oとの間に分配する。有機層を$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、次いで乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(6/4、CH_2Cl_2/ヘキサン)で精製し、次いでエーテルで磨砕すると、1-エチル-2-ヨード-6-メトキシ-5-ニトロ-1H-インドール-3-カルボニトリル(16mg、29%)が黄色の固体として得られる。

【０７９３】

実施例1BL:1'-エタンスルホニル-1-エチル-6-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1H,1H'-[2,6']ビインドリル-3-カルボニトリル(化合物753)の調製

【化２５５】



【０７９４】

ステップA:6-ニトロインドリン(3.0g、18.3mmol)をTHF(45mL)およびEt_3N(3.4mL、24.4mmol)に0℃で溶解する。塩化アセチル(1.5mL、21mmol)を滴下する。混合物を室温で30分間撹拌する。混合物をEtOAcとHCl水溶液との間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮すると、1-アセチル-6-ニトロインドリン(3.8g、100%)が黄色の固体として得られる。

【０７９５】

ステップB:1-アセチル-6-ニトロインドリン(3.8g、18.3mmol)をEtOAc(200mL)に懸濁する。Pd/C(650mg、10%)を加え、混合物を40～55p.si.i.で2時間水素化する。次いで混合物をセライトで濾過する。濾液を濃縮し、残渣をエーテルで磨砕すると、1-アセチル-6-アミノインドリン(3.18g、99%)がオレンジ色の固体として得られる。

【０７９６】

ステップC:1-アセチル-6-アミノインドリン(1.5g、8.5mmol)を使用し、実施例1BI、ステップAと本質的に同じ手順を用いて、1-アセチル-6-ヨードインドリン(1.06g、43%)を調製する。

【０７９７】

ステップD:1-アセチル-6-ヨードインドリン(1.06g、3.7mmol)、NaOH(1.16g、29mmol)、EtOH(8mL)およびH_2O(6mL)を90℃で終夜加熱する。次いで反応混合物をH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機層をHCl水溶液で抽出する。次に水層をNaOHで塩基性化し、EtOAcで抽出する。有機層を乾燥し、濃縮する。ヘキサンで磨砕すると、6-ヨードインドリン(577mg、64%)が茶色の固体として得られる。

【０７９８】

ステップE:1-ヨードインドリン(600mg、2.45mmol)を使用し、実施例1Gd、ステップBと本質的に同じ手順を用いて、1-エチル-6-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1H,1H'-[2,6']ビインドリル-3-カルボニトリル(535mg、67%)を調製する。

【０７９９】

ステップF:1-エチル-6-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1H,1H'-[2,6']ビインドリル-3-カルボニトリル(30mg、0.095mmol)を使用し、実施例1Yの手順を用いて、1'-エタンスルホニル-1-エチル-6-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1H,1H'-[2,6']ビインドリル-3-カルボニトリル(24mg、62%)を調製する。

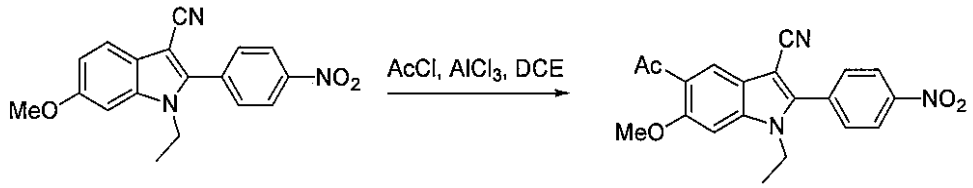
【０８００】

上記と同様に以下の化合物:化合物752および754を調製する。

【０８０１】

実施例1BM:5-アセチル-1-エチル-6-メトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物844)の調製

【化２５６】



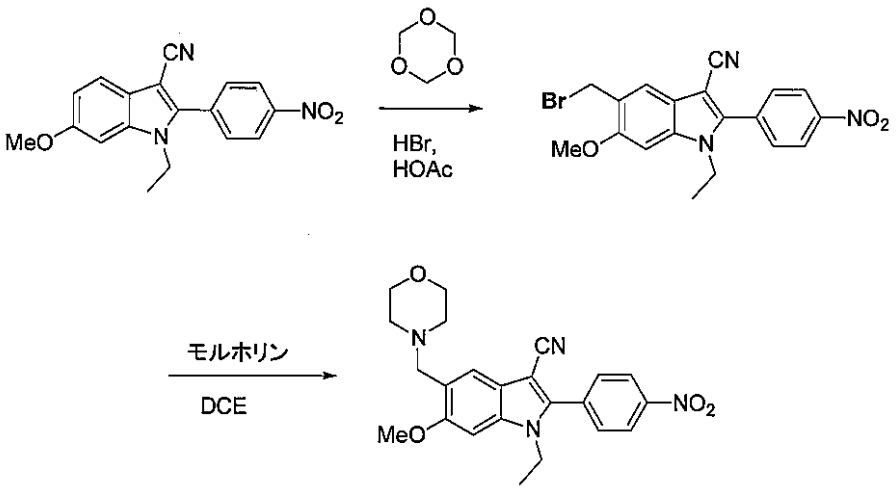
【０８０２】

実施例1Gcの方法で調製した1-エチル-6-メトキシ-2-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.3mmol)を1,2-ジクロロエタン(500μL)に0℃で懸濁する。塩化アセチル(50μL、0.69mmol)、次いで$AlCl_3$(55mg、0.4mmol)を一度に加える。これを0℃で1時間、室温で4時間、および45℃で終夜撹拌する。次いで反応混合物をCH_2Cl_2とH_2Oとの間で分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(195:5のCH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、5-アセチル-1-エチル-6-メトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(33mg、29%)がオレンジ色の固体として得られる。

【０８０３】

実施例1BN:1-エチル-6-メトキシ-5-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物845)の調製

【化２５７】



【０８０４】

ステップA:実施例1Gcの方法で調製した1-エチル-6-メトキシ-2-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.3mmol)を1,3,5-トリオキサン(64mg、0.71mmol)および酢酸(2.0mL)と合わせる。酢酸(2.0mL)中の33%のHBrを加える。これを室温で4時間撹拌する。次いで反応混合物をCH_2Cl_2とH_2Oとの間で分配する。有機層を$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、次いで乾燥し、濃縮する。粗製物質を次のステップで用いる。

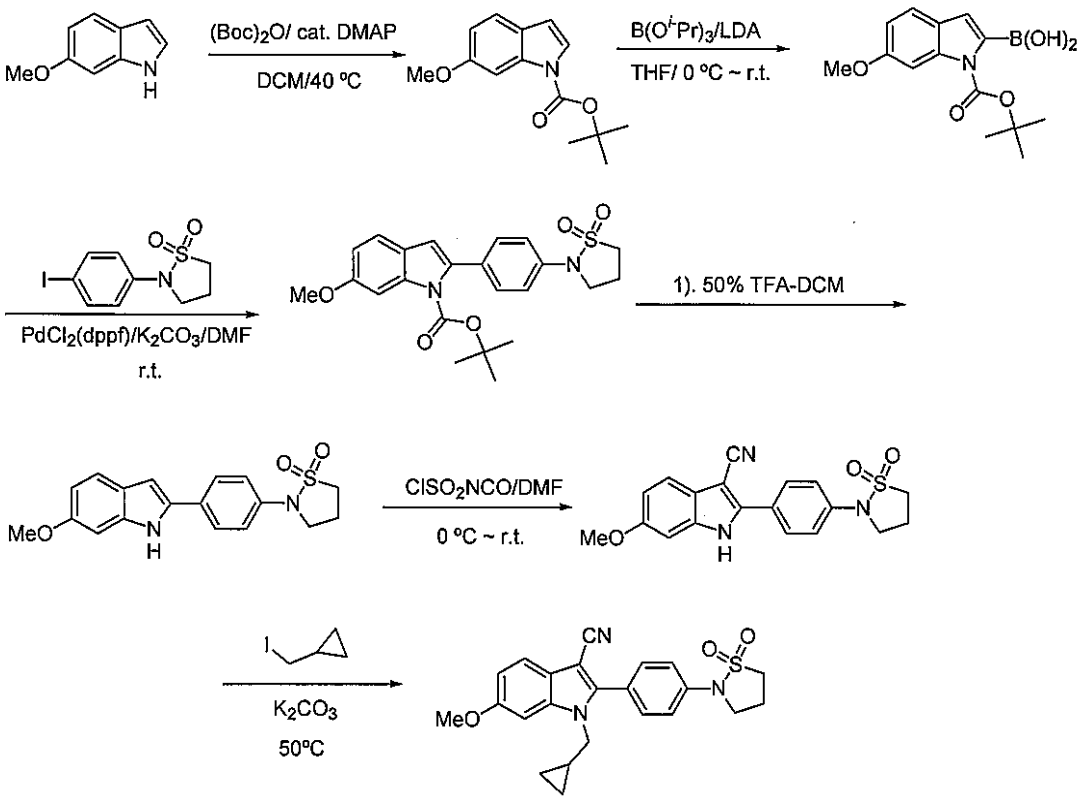
【０８０５】

ステップB:粗製6-ブロモメチル-1-エチル-6-メトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.3mmol)をモルホリン(150μL、1.75mmol)およびDCE(1.0mL)と共に90℃で終夜加熱する。次いで反応混合物をH_2OとEtOAcとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(50～100%、EtOAc/CH_2Cl_2)で精製し、次いで1/1のヘキサン/アセトンで磨砕すると、1-エチル-6-メトキシ-5-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(57mg、全収率44%)が黄色の固体として得られる。

【０８０６】

実施例1BO:2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-シクロプロピルメチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物716)

【化２５８】



【０８０７】

ステップA:6-メトキシインドール(5.88g、40.0mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(9.59g、44.0mmol)のDCM(50mL)溶液にDMAP(0.10g)を40℃で撹拌しながら加える。終夜撹拌後、混合物を0.1NのHCl、水およびブラインで連続的に洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥する。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン、1/7)にかけると、tert-ブチル6-メトキシ-1H-インドール-1-カルボキシレート(8.48g、86%)が得られる。

【０８０８】

ステップB:上記のBoc-インドール(3.08g、12.5mmol)およびイソプロピルボレート(4.83mL、21.9mmol)を無水THF(20mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却する。撹拌しながら、LDA(12.5mL、シクロヘキサン中1.5Mのモノ-THF、18.7mmol)を滴下する。混合物を0℃で15分間、次いで室温で0.5時間撹拌し、次いでHCl(6N、3.0mL、18mmol)を氷水浴に加える。有機溶媒を真空除去し、残渣をH_2O(100mL)に懸濁し、HCl(6N)でpH4～5に酸性化する。沈殿を濾集し、水およびヘキサンで洗浄し、風乾すると、1-Boc-6-メトキシインドール-2-ボロン酸(3.38g、93%)が得られる。

【０８０９】

ステップC:4-ヨードアニリン(3.18g、14.5mmol)のピリジン(15mL)溶液に0℃で塩化3-クロロプロパンスルホニル(2.3mL、18.9mmol)を加える。添加後、混合物を2時間室温で撹拌し、氷水(200mL)に注ぐ。有機層を分離し、水層をDCM(2×50mL)で抽出する。合わせた有機物をHCl(2N、2×15mL)、水(2×50mL)およびブライン(20mL)で連続的に洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥する。次いで溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィーにかけると、3-クロロ-N-(4-ヨードフェニル)プロパン-1-スルホンアミド(4.68g、90%)が得られる。得られたクロロスルホンアミド(3.47g、9.6mmol)を次いでDMF(50mL)中のK_2CO_3(3.33g、24.1mmol)で50℃において2時間処理する。混合物を氷水(300mL)に注ぎ、沈殿を集め、風乾すると、本質的に純粋な2-(4-ヨードフェニル)イソチアゾリジン-1,1-ジオキシド(3.11g、100%)が得られる。

【０８１０】

ステップD:DMF(4.0mL)中の上記のステップBで調製した1-Boc-6-メトキシインドール-2-

ボロン酸(0.36g、1.25mmol)、2-(4-ヨードフェニル)イソチアゾリジン-1,1-ジオキシド(0.32g、1.0mmol)および$PdCl_2$(dppf)(0.037g、0.05mmol)の混合物にK_2CO_3水溶液(1.5mL、2.0M、3.0mmol)を加える。混合物を室温で終夜撹拌し、次いで氷水(100mL)に注ぐ。沈殿を集め、水で洗浄し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM/EtOAc、9/1)で精製すると、1-Boc-2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-メトキシ-1H-インドール(0.43g、98%)が得られる。

【０８１１】

同様に以下の化合物: 化合物768を作製する。

【０８１２】

ステップE:1-Boc-2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-メトキシ-1H-インドール(1.63g、3.7mmol)をDCM(25mL)中のTFA(25mL)で室温において4時間処理する。揮発分を除去後、残渣を飽和$NaHCO_3$と共に0.5時間注意深く撹拌する。沈殿を濾集し、水で完全に洗浄し、乾燥すると、本質的に純粋な1-H-2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-メトキシインドール(1.17g、92%)が得られる。

【０８１３】

0℃において、1-H-2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-メトキシインドール(0.95g、2.8mmol)をDMF(10mL)に溶解し、イソシアン酸クロロスルホニル(0.36mL、4.2mmol)で処理する。次いで混合物を室温で終夜撹拌し、氷水(150mL)に注ぎ、次いで0.5時間撹拌する。沈殿を濾集し、水で完全に洗浄し、風乾すると、1-H-2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-メトキシインドール-3-カルボニトリル(0.89g、87%)が得られる。

【０８１４】

上記と同様に以下の化合物:化合物829を調製する。

【０８１５】

ステップF:1-H-2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-メトキシインドール-3-カルボニトリル(73mg、0.2mmol)およびK_2CO_3(69mg、0.5mmol)のDMF(3.0mL)溶液にヨウ化シクロプロピルメチル(0.029mL、0.3mmol)を加える。混合物を50℃で終夜撹拌し、氷水(10mL)に注ぐ。沈殿を濾集し、水で洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製すると、2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-メトキシ-1-シクロプロピルメチルインドール-3-カルボニトリル、化合物716(73mg、87%)が得られる。

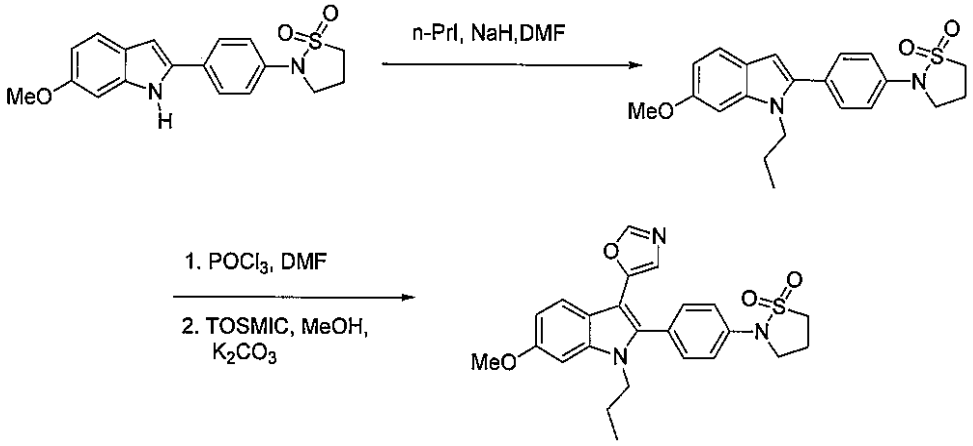
【０８１６】

上記と同様に以下の化合物:化合物717、718、719、782、783、784を調製する。

【０８１７】

実施例1BP:2-[4-(1,1'-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)-6-メトキシ-3-オキサゾール-5-イル-1-プロピル-1H-インドール(化合物805)の調製

【化２５９】



【０８１８】

ステップA:実施例1BO、ステップDで調製した2-[4-(1,1'-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリ

ジン-2-イル)-6-メトキシ-インドール(900mg、2.62mmol)を使用し、実施例1A、ステップBと本質的に同じ手順を用いて、2-[4-(1,1'-ジオキソ-1λ⁶-イソチアゾリジン-2-イル)-6-メトキシ-1-プロピル-1H-インドール(608mg、60%)を調製する。

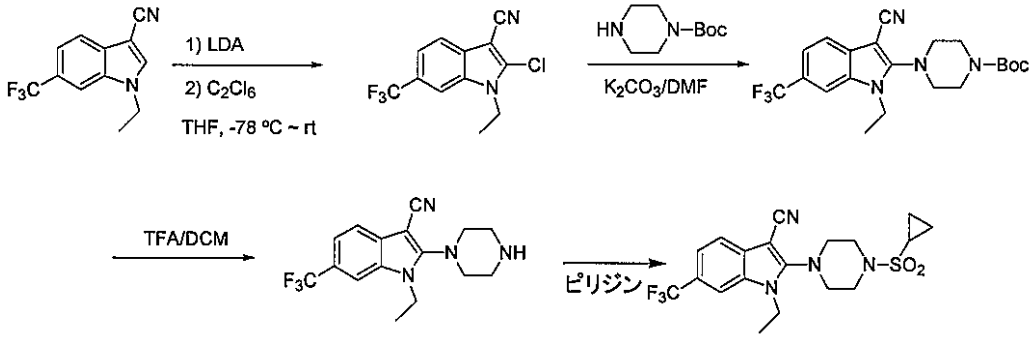
【０８１９】

ステップB:2-[4-(1,1'-ジオキソ-1λ⁶-イソチアゾリジン-2-イル)-6-メトキシ-1-プロピル-1H-インドール(50mg、0.13mmol)を使用し、実施例1Pのプロトコールに従って、2-[4-(1,1'-ジオキソ-1λ⁶-イソチアゾリジン-2-イル)-6-メトキシ-3-オキサゾール-5-イル-1-プロピル-1H-インドール(9mg、全収率15%)を調製する。

【０８２０】

実施例1BQ:2-[4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物842)の調製

【化２６０】



【０８２１】

ステップA:手順1Aの方法で調製した1-エチル-6-トリフルオロメチルインドール-3-カルボニトリル(2.54g、10.0mmol)の無水THF(20.0mL)溶液に-78℃でLDA(8.3mL、シクロヘキサン中1.5Mのモノ-THF、12.5mmol)を滴下する。添加後、混合物を0.5時間維持し、次いでヘキサクロロエタンを加え、次いで混合物をゆっくりと室温にし、0.5時間撹拌する。次いで溶媒を蒸発させ、残渣を水で処理する。有機物をジクロロメタンで抽出し、水およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥する。溶媒除去後に得られた粗製生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/ヘキサン、3/2)にかけると、2-クロロ-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.75g、64%)が得られる。

【０８２２】

ステップB:上記で得られたクロロインドール(0.27g、1.0mmol)、K_2CO_3(0.35g、2.5mmol)およびN-Boc-ピペラジン(0.28g、1.5mmol)を70℃でDMF(5.0mL)中で3日間撹拌し、次いで水(50mL)に注ぐ。沈殿を濾集し、水で洗浄する。この粗製生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/酢酸エチル、9/1)にかけると、4-(3-シアノ-1-エチル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、化合物785(0.30g、71%)が得られる。

【０８２３】

上記と同様に、他のアミンを使用して、以下の化合物:化合物514、785、786を調製する。

【０８２４】

ステップC:4-(3-シアノ-1-エチル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.26g、6.1mmol)をジクロロメタン(5mL)中のTFA(5mL)で1時間室温で処理する。揮発分を除去後、残渣を飽和$NaHCO_3$で処理し、沈殿を濾集し、水で完全に洗浄し、風乾すると、本質的に純粋な1-エチル-2-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.20g、100%)が得られる。

【０８２５】

ステップD:1-エチル-2-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(32mg、0.1mmol)、ピリジン(0.1mL)のジクロロメタン(1.0mL)溶液に塩化

シクロプロパンスルホニル(28mg、0.2mmol)を加え、混合物を室温で終夜撹拌する。次いでこれをジクロロメタン(5mL)で希釈し、HCl(2N、2×2mL)、水(2×5mL)およびブライン(5mL)で洗浄し、シリカゲルのクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル、9/1)にかけると、2-[4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-カルボニトリル、化合物842(30mg、70%)が得られる。

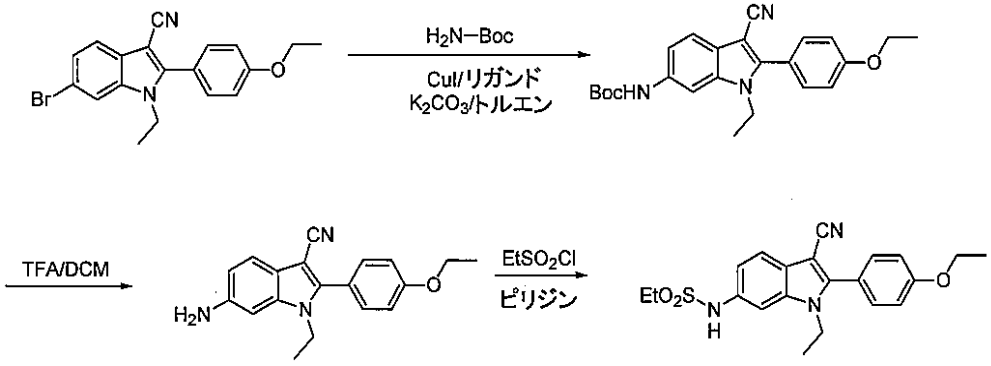
【０８２６】

上記と同様に、対応する塩化スルホニルを使用して、以下の化合物:化合物841、843を調製する。

【０８２７】

実施例1BR:エタンスルホン酸[3-シアノ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチル-1H-インドール-6-イル]-アミド(化合物835)

【化２６１】



【０８２８】

ステップA:実施例1Gbで記載の通りに6-ブロモインドールから調製した6-ブロモ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.74g、2.0mmol)、化合物831を密封管中、K_2CO_3(0.55g、4.0mmol)、CuI(0.02g、0.1mmol)、カルバミン酸tert-ブチル(0.35g、3.0mmol)、N、N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミンリガンド(0.028g、0.2mmol)および無水トルエン(5.0mL)と混合する。反応系を窒素でフラッシュし、次いで110℃で終夜撹拌する。冷却後、溶媒をジクロロメタンと置き換え、クロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン)にかけると、[3-シアノ-2-(4-エトキシ-フェニル)-1-エチル-1H-インドール-6-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.68g、84%)、化合物832が得られる。

【０８２９】

ステップB:上記のステップAで調製した化合物(0.63g、1.56mmol)をTFA/DCM(7.5mL/7.5mL)で室温において2時間処理し、揮発分を真空除去する。残渣を飽和$NaHCO_3$で処理し、沈殿を濾集し、水で完全に洗浄し、風乾すると、6-アミノ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.45g、96%)、化合物833が得られる。

【０８３０】

ステップC:上記のアミン(31mg、0.1mmol)をピリジン(1.0mL)中の塩化エタンスルホニル(19mg、0.15mmol)で室温において終夜処理すると、カラムクロマトグラフィーを使用する精製後、エタンスルホン酸[3-シアノ-2-(4-エトキシ-フェニル)-1-エチル-1H-インドール-6-イル]-アミド(83%)、化合物835が得られる。

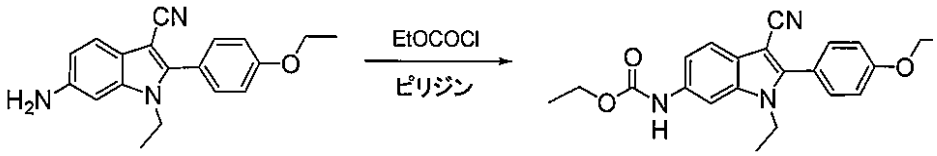
【０８３１】

上記と同様に以下の化合物:化合物830、834、836および837を調製する。

【０８３２】

実施例1BS:[3-シアノ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチル-1H-インドール-6-イル]-カルバミン酸エチルエステル(化合物838)の調製

【化２６２】



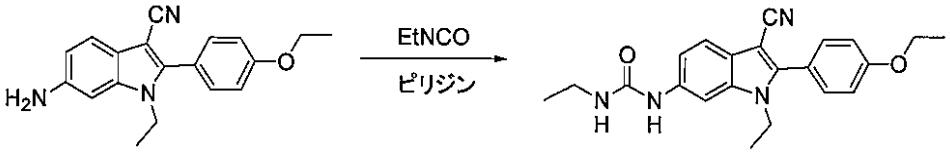
【０８３３】

実施例1BR、ステップBで調製した6-アミノ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(31mg、0.1mmol)、化合物833をピリジン(1.0mL)中のクロロギ酸エチル(16mg、0.15mmol)で室温において終夜処理すると、カラムクロマトグラフィーを使用する精製後に、[3-シアノ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチル-1H-インドール-6-イル]-カルバミン酸エチルエステル(30mg、79%)が得られる。

【０８３４】

実施例1BT:1-[3-シアノ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチル-1H-インドール-6-イル]-3-エチル-尿素(化合物839)の調製

【化２６３】



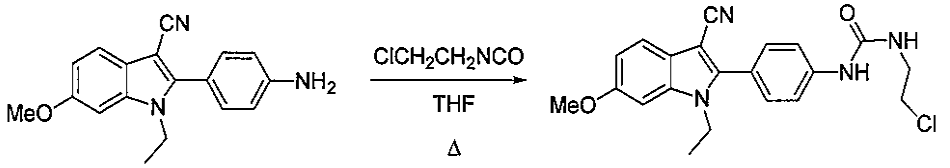
【０８３５】

6-アミノ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(31mg、0.1mmol)をジクロロメタン(1.0mL)中のイソシアン酸エチル(14mg、0.2mmol)で40℃において終夜処理する。沈殿を濾集し、ジクロロメタンで洗浄し、風乾すると、1-[3-シアノ-2-(4-エトキシ-フェニル)-1-エチル-1H-インドール-6-イル]-3-エチル-尿素(36mg、95%)が得られる。

【０８３６】

実施例1BU:1-(2-クロロエチル)-3-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-尿素(化合物442)の調製

【化２６４】



【０８３７】

2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(50mg、0.172mmol)のTHF(2mL)溶液にイソシアン酸2-クロロエチル(22uL、0.258mmol)を室温で加える。終夜還流撹拌後、反応混合物を真空濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈する。得られた半固体をヘキサンで磨砕し、沈殿を濾集し、ヘキサン中50%の酢酸エチルでよく洗浄し、真空乾燥すると、1-(2-クロロエチル)-3-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-尿素(62mg、91%)が得られる。

【０８３８】

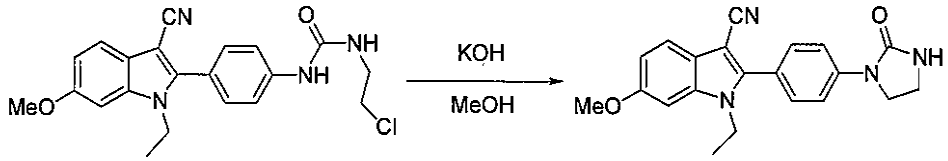
本質的に同じ手順を用い、以下の化合物:化合物295、362、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、443、444、445、446、511、512、513、600、620、626、627、628、679、680、681、740、741、742、743、748、749、750、751、774、817、818、846、847、848、954、955、956、957、958、987、999、1000、1001、1008、1009、1010、1011、1012、1013、1014、1016、1017、1018、1019、1023、1024、1027、1036、1039、1043、1045、1060、1061、1066、1067、1070、1080、1092、1094、1095、1096、

1097、1098、1099、1100、1101、1102、1106、1108、1118、1120、1124、1125、1126、1136、1137、1138、1139、1143、1144、1156、1157、1162、1163、1164、1165、1171、1172、1173、1197、1190、1214、1221、1223、1224、1225、1225、1227、1256、1279、1301、1303、1304、1305を調製する。

【０８３９】

実施例1BV:1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物771)の調製

【化２６５】



【０８４０】

1-(2-クロロエチル)-3-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-尿素(100mg、0.252mmol)のMeOH(10mL)溶液に1MのKOH水溶液(504uL)を加え、次いで49℃で24時間撹拌する。溶媒を減圧除去する。残渣を酢酸エチルで希釈し、次いで水で洗浄する。有機層を無水$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルで希釈し、次いでヘキサンで磨砕し、沈殿を濾集し、ヘキサン中の50%の酢酸エチルでよく洗浄し、真空乾燥すると、1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(56mg、62%)が得られる。

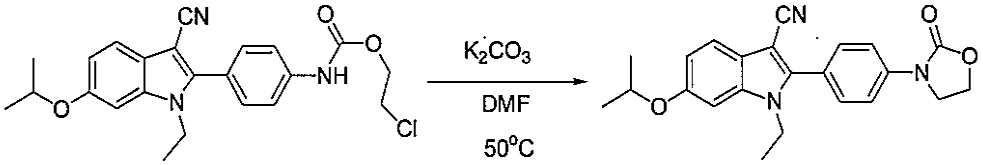
【０８４１】

本質的に同じ手順を使用して、以下の化合物:化合物770、778を調製する。

【０８４２】

実施例1BW:1-エチル-6-イソプロポキシ-2-[4-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物638)の調製

【化２６６】



【０８４３】

[4-(3-シアノ-1-エチル-6-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸2-クロロ-エチルエステル(30mg、0.07mmol)のDMF(1mL)溶液に水性K_2CO_3(10mg)を加え、次いで50℃で18時間撹拌する。反応混合物を冷水に注ぎ、沈殿を濾集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、標題化合物(21mg、81%)が得られる。

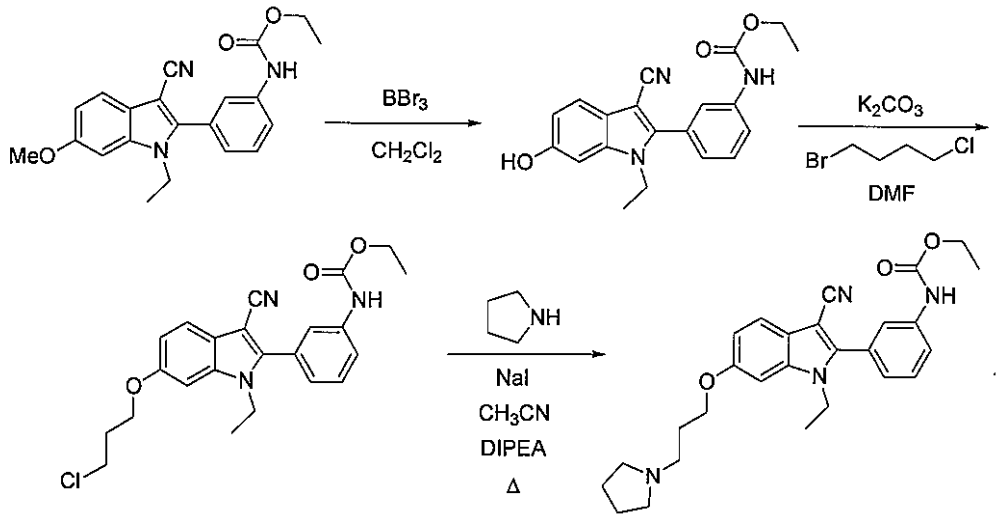
【０８４４】

同様に以下の化合物:化合物820、821、863、864を作製する。

【０８４５】

実施例1BX:{3-[3-シアノ-1-エチル-6-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸エチルエステル(化合物530)の調製

【化２６７】



【０８４６】

ステップA:[3-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸エチルエステル(1.65g、4.37mmol)のDCM(20mL)溶液にDCM(13.12mL)中の1MのBBr$_3$を20分間加える。反応混合物をさらに1時間室温で撹拌し、次いで溶媒を減圧除去する。残渣をMeOHに溶解し、次いで冷水に注ぐ。沈殿を濾集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、[3-(3-シアノ-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸エチルエステル(1.5g、98%)が得られる。

【０８４７】

ステップB:[3-(3-シアノ-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸エチルエステル(1.2g、2.91mmol)のDMF(10mL)溶液にK_2CO_3(538mg、3.9mmol)および3-ブロモ-1-クロロプロパン(383uL、3.9mmol)を加え、反応を終夜50℃で撹拌する。次いで反応混合物を冷水に注ぎ、沈殿を濾集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、1.1g、89%の所望の生成物が得られる。

【０８４８】

ステップC:{3-[3-シアノ-1-エチル-6-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸エチルエステル(50mg、0.12mmol)のCH_3CN(2mL)溶液にDIEA(31uL、0.18mmol)、ヨウ化ナトリウム(20mg、0.132mmol)およびピロリジン(30uL、0.36mmol)を加える。得られた混合物を還流温度で終夜撹拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルで希釈し、次いでヘキサンで磨砕し、沈殿を濾集し、ヘキサン中の50%の酢酸エチルでよく洗浄し、真空乾燥すると、1-エチル-6-イソプロポキシ-2-[4-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル、化合物638(46mg、85%)が得られる。

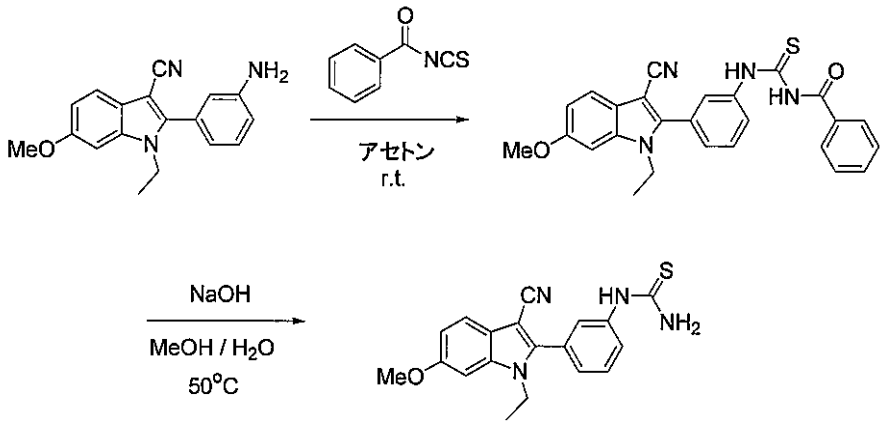
【０８４９】

上記のステップA～Cに従って同様に以下の化合物:化合物441、447、491、492、493、504、525、526、527、528、529、531、532、533、534、535、536、537、538、539を作製する。

【０８５０】

実施例1BY:[3-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-チオ尿素(化合物767)の調製

【化２６８】



【０８５１】

ステップA:出発物質2-(3-アミノ-フェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(187mg、0.642mmol)を無水アセトン(3.0mL)に溶解する。イソチオシアン酸ベンゾイル(107mg、0.656mmol)をその溶液に室温で加え、混合物を17時間撹拌し、この時点で沈殿が形成する。沈殿を濾過し、アセトンで洗浄し、乾燥すると、1-ベンゾイル-3-[3-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-チオ尿素264mg(収率90%)が明るい黄色の固体として得られる。

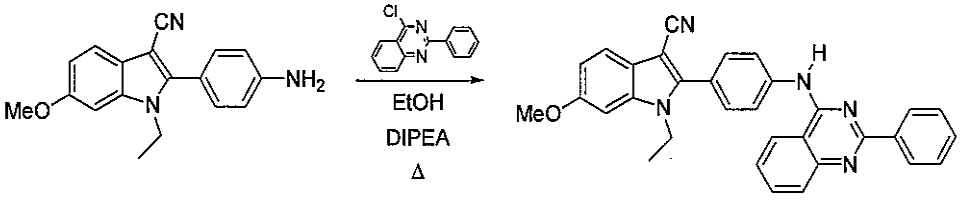
【０８５２】

ステップB:メチルアルコール(2.0mL)および水(0.5mL)中の1-ベンゾイル-3-[3-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-チオ尿素(241mg、0.530mmol)の懸濁液を、水酸化ナトリウム(31mg、0.78mmol)を加えながら、室温で撹拌する。反応混合物を50℃に17時間加熱する。反応混合物を濃縮して、メチルアルコールを除去する。水を混合物に加え、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥すると、179mgの[3-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-チオ尿素、化合物767(96%収率)が白色の固体として得られる。

【０８５３】

実施例1BZ:1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-フェニルキナゾリン-4-イルアミノ)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物458)の調製

【化２６９】



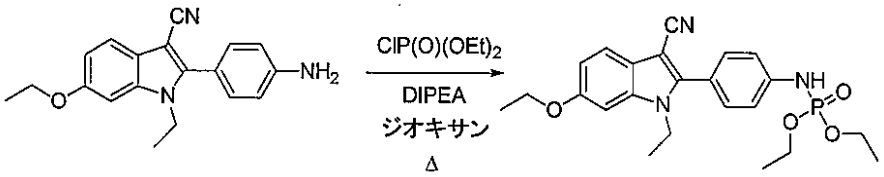
【０８５４】

2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.343mmol)、4-クロロ-2-フェニル-キナゾリン(83mg、0.34mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.10mL、0.57mmol)の無水エタノール(3mL)溶液を終夜加熱還流する。溶液を冷却し、蒸発させ、残渣を酢酸エチル(50mL)に溶解させる。これを水および飽和ブライン(各50mL)で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。得られた固体をエーテルで磨砕し、濾集し、真空乾燥すると、1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(2-フェニルキナゾリン-4-イルアミノ)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(139mg、0.280mmol、82%)が得られる。

【０８５５】

実施例1CA:ジエチル[4-(3-シアノ-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-ホスホロアミデート(化合物772)の調製

【化２７０】



【０８５６】

2-(4-アミノフェニル)-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(148mg、0.484mmol)、ジエチルクロロホスフェート(0.086mL、0.58mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.10mL、0.57mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液を周囲温度で12時間撹拌し、次いでさらに24時間80℃に加熱する。溶液を冷却し、酢酸エチル50mLに注ぐ。これを水および飽和ブライン(各50mL)で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。残余の物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル60上で2/1の酢酸エチル/ヘキサンで溶離)で分離すると、ジエチル[4-(3-シアノ-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-ホスホロアミデート(108mg、0.245mmol、51%)が蒸発後に白色の粉末として得られる。

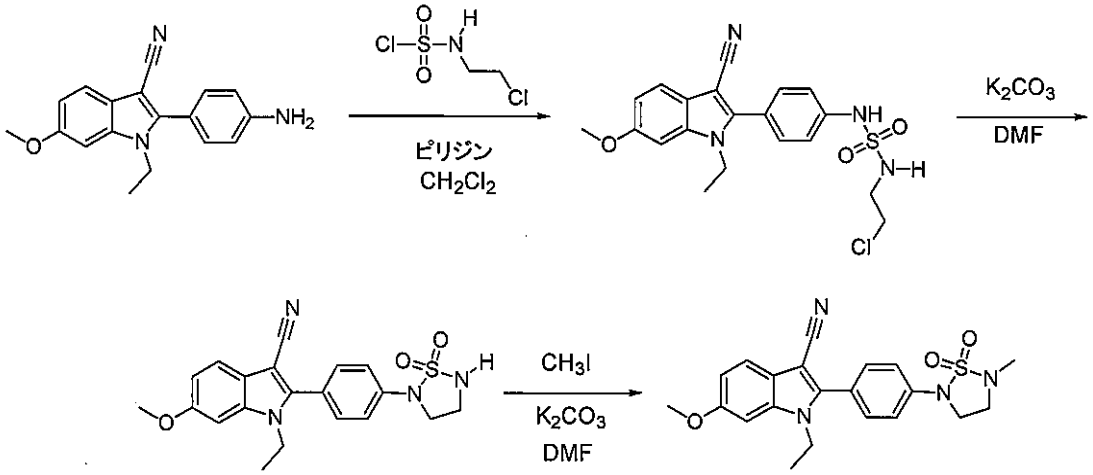
【０８５７】

同様に以下の実施例:化合物936、937、942、943、944、1081を作製する。

【０８５８】

実施例1CB:1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1λ^6-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物726)の調製

【化２７１】



【０８５９】

ステップA:2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(202mg、0.693mmol)のピリジン(2.0mL)溶液に塩化N-β-(クロロエチルアミノ)スルホニル(222mg、1.39mmol)を加える。混合物を室温で17時間撹拌し、次いで水(12.0mL)を加え、混合物を酢酸エチル(3×2mL)で抽出する。抽出液を10%のHCl水溶液(2×2mL)、水(2×2mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮する。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(0～5%、酢酸エチル/塩化メチレン)で精製すると、217mgのN-(2-クロロ-エチル)-N'-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)フェニル]スルファミド、化合物724が褐色の固体として得られる(収率75%)。

【０８６０】

同様に以下の化合物:化合物540、541、542、574、576、704を調製する。

【０８６１】

ステップB:N-(2-クロロ-エチル)-N'-[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)フェニル]スルファミド(100mg、0.241mmol)の無水DMF(1.25mL)溶液に炭酸カリウム(71.0mg、0.514mmol)を加える。混合物を室温で17時間撹拌し、次いで水(7.5mL)で希

釈する。反応混合物を酢酸エチル(3×2mL)で抽出し、抽出液を水(2×2mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ⁶-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル、化合物725を白色の固体(84mg、収率88%)として得る。

【０８６２】

同様に以下の化合物:化合物705を調製する。

【０８６３】

ステップC:2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ⁶-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(34mg、0.086mmol)の無水DMF(1.0mL)溶液に炭酸カリウム(25mg、0.18mmol)およびヨードメタン(20.4mg、0.144mmol)を加える。混合物を室温で2時間撹拌し、次いで水(6.0mL)で希釈して沈殿を得る。沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥すると、1-エチル-6-メトキシ-2-[4-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1λ⁶-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル、化合物726が白色の固体(35mg、収率98%)として得られる。

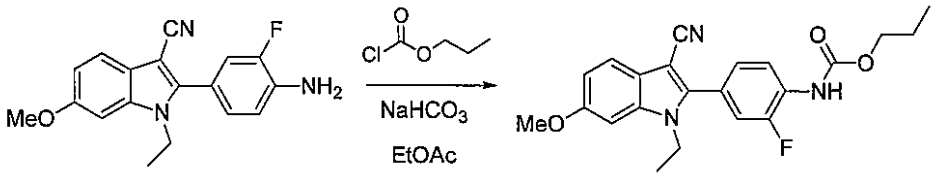
【０８６４】

同様に以下の化合物:化合物727、1110を調製する。

【０８６５】

実施例1CC:[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-2-フルオロフェニル]-カルバミン酸プロピルエステル(化合物877)の調製

【化２７２】



【０８６６】

EtOAc(3mL)および飽和$NaHCO_3$(3mL)中の実施例1Gbで記載の通りに調製した2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(74mg、0.24mmol)およびクロロギ酸プロピル(0.033mL、0.29mmol)の2相混合物を0℃で調製し、次いで室温まで加温させ、24時間撹拌させる。次いで反応をH_2Oで希釈し、EtOAc(2×)で抽出する。有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン10～40%)により[4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-2-フルオロフェニル]-カルバミン酸プロピルエステル60mg(63%)がオフホワイト色の固体として得られる。

【０８６７】

同様に以下の化合物:化合物875、876、878、879を調製する。2-(4-アミノ-3-メチルフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルを用いて以下の化合物:化合物:963、964、965を調製する。

【０８６８】

同じ出発物質および実施例1Yで記載の手順を用いて、以下の化合物:化合物871、872、873、874を調製する。同様に、2-(4-アミノ-3-メチルフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルを用いて、以下の化合物:化合物959、960、961、962を調製する。

【０８６９】

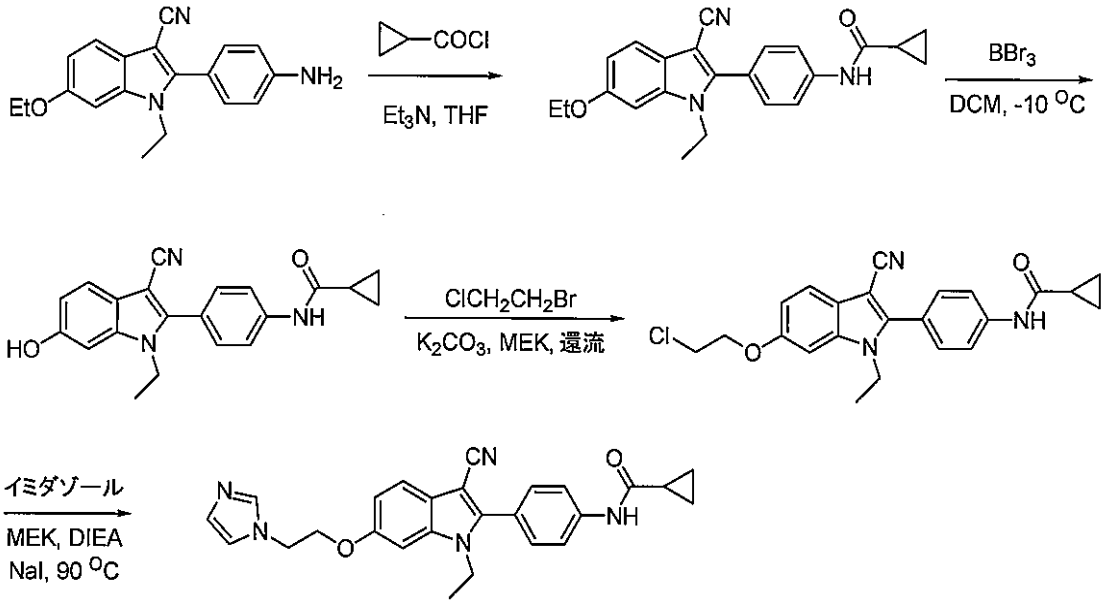
同じ出発物質および実施例1BUで記載の手順を用いて、以下の化合物:909、910、911を調製する。同様に、2-(4-アミノ-3-メチルフェニル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルを用いて、以下の化合物:化合物:966、967を調製する。

【０８７０】

実施例CD:シクロプロパンカルボン酸{4-[3-シアノ-1-エチル-6-(2-イミダゾール-1-イ

ル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-アミド(化合物1183)の調製

【化２７３】



【０８７１】

ステップA:THF20mL中の実施例1Gbで記載の通りに調製した化合物2-(4-アミノフェニル)-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(3.66g、12mmol)の溶液にEt_3N(3.37mL)および塩化シクロプロパンカルボニル(1.6mL、18mmol)を加える。混合物を3時間室温で撹拌する。次いで水および酢酸エチルを反応混合物に加える。有機層を分離し、ブライン(2×)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンで再結晶化させると、99%のシクロプロパンカルボン酸[4-(3-シアノ-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミドが得られる。

【０８７２】

ステップB:DCM60mL中のシクロプロパンカルボン酸[4-(3-シアノ-6-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド(4.4g、11.8mmol)の溶液にBBr_3(6.65mL、70mmol)を-10℃で加える。添加後、混合物を3時間0℃で撹拌する。次いで塩基性になるまで$NaHCO_3$水溶液を混合物に注意深く加える。粗製固体を濾集すると、91%のシクロプロパンカルボン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミドが得られ、さらに精製することなく次のステップで使用する。

【０８７３】

ステップC:15mLのMEK中のシクロプロパンカルボン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド(4g、11.6mmol)の溶液にK_2CO_3(8g、58mmol)および1-ブロモ-2-クロロ-エタン(6.7mL、70mmol)を加える。次いで混合物を終夜加熱還流する。室温に冷却後、水および酢酸エチルを加える。有機層を分離し、ブライン(2×)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮すると、81%の粗製シクロプロパンカルボン酸{4-[6-(2-クロロエトキシ)-3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-アミドが得られる。

【０８７４】

ステップD:アセトニトリル1.5mL中のシクロプロパンカルボン酸{4-[6-(2-クロロエトキシ)-3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-アミド(102mg、0.25mmol)の溶液に、NaI(46mg、0.275mmol)、K_2CO_3(138mg、1mmol)およびイミダゾール(51mg、0.75mmol)を密封管中で加える。次いで混合物を90℃に加熱し、終夜撹拌する。室温に冷却後、水および酢酸エチルを加える。有機層を分離し、ブライン(2×)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮する。粗製化合物を分取HPLCで精製すると、71%のシクロプロパンカルボン酸{4-[3-シアノ-1-エチル-6-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-アミドが得られる。

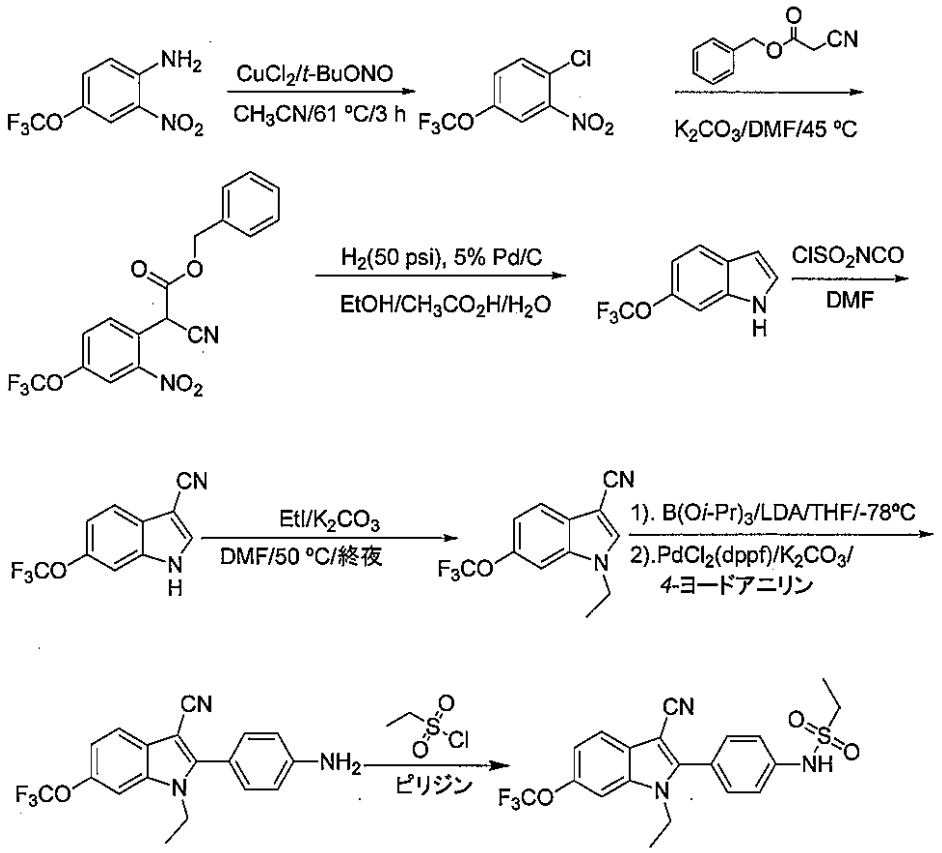
【０８７５】

同じ手順を使用し、適切な求核試薬に置き換えて以下の化合物:化合物952、1025、1054、1090、1091、1092、1093、1184、1394、1395、1413、1414を得る。

【０８７６】

実施例CE:エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-トリフルオロメトキシインドール-2-イル)フェニル]アミド(化合物881)の調製

【化２７４】



【０８７７】

ステップA:t-BuONO(8.01mL、67.5mmol)および$CuCl_2$(7.26g、54mmol)のアセトニトリル(50mL)懸濁液に61℃で穏やかに撹拌しながら、2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシアニリン(10.0g、45.0mmol)を少しずつ加える。添加後、混合物をこの温度で2時間撹拌する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をHCl(6N、200mL)で処理し、ジクロロメタン(3×100mL)で抽出する。抽出物を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥し、短いシリカゲルパッドに通す。溶媒を除去し、残渣をシアノ酢酸ベンジル(7.88g、45mmol)およびK_2CO_3(12.42g、90mmol)のDMF(100mL)懸濁液に加える。次いでこの混合物を45℃で終夜撹拌し、氷水(700mL)に注ぎ、ジクロロメタン(3×100mL)で抽出する。有機物を無水Na_2SO_4で乾燥し、短いシリカゲルパッドに通し、酢酸エチルで溶離する。次いで溶媒をEtOH(160mL)、酢酸(16mL)および水(16mL)に置き換え、反応混合物を5%のPd/C(2.80g)で50psiにおいて終夜水素化する。混合物をセライトで濾過し、揮発分を真空除去する。残渣をジクロロメタン(200mL)に溶解し、Na_2CO_3(2M、2×50mL)、水(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥する。溶媒除去後に得られた粗製生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM/ヘキサン、1/1)にかけると、6-トリフルオロメトキシインドール(5.70g、2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシアニリンに基づき63%)が得られる。

【０８７８】

ステップB:6-トリフルオロメトキシインドール(2.68g、13.3mmol)の乾燥DMF(10mL)溶液に0℃において、クロロスルホニルイソシアネート(2.35g、1.44mL、16.6mmol)を加える。次いで混合物をゆっくりと室温にし、1時間撹拌する。混合物を氷(100mL)に注ぎ、1時間

撹拌する。沈殿を濾集し、水で完全に洗浄し、真空乾燥し、次いでこれをDMF(15mL)に溶解する。溶液にK_2CO_3およびEtI(2.59g、1.34mL、16.6mmol)を加え、混合物を50℃で終夜撹拌する。次いでそれを氷水(200mL)に注ぐ。沈殿を濾集し、水で洗浄し、風乾し、クロマトグラフィー(シリカゲル、DCM)で精製すると、1-エチル-6-トリフルオロメトキシインドール-3-カルボニトリル(2.90g、86%)が得られる。

【０８７９】

ステップC:乾燥THF(15mL)中の上記で得られた中間体(2.03g、8.0mmol)、トリイソプロピルボレート(2.16g、2.65mL、12.0mmol)の溶液に-78℃でLDA(6.7mL、1.5M、10.0mmol)を加える。添加後、混合物を-78℃で15分間撹拌し、次いでゆっくりと室温にし、30分間撹拌する。次いでそれを-78℃に冷却し、次いで4-ヨードアニリン(2.10g、9.6mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.29g、0.4mmol)、DMF(30mL)およびK_2CO_3(12.0mL、2.0M、24.0mmol)を加える。混合物をゆっくりと室温にし、終夜撹拌し、氷水(400mL)に注ぐ。沈殿を集め、水で洗浄し、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/DCM、0.5/9.5)にかけると、2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-トリフルオロメトキシインドール-3-カルボニトリル(1.99g、72%)が得られる。

【０８８０】

ステップD:ステップCで得られた化合物(31mg、0.1mmol)の乾燥ピリジン(1.0mL)溶液に塩化エタンスルホニル(14μL、0.15mmol)を加える。混合物を室温で終夜撹拌し、水(5mL)で希釈する。有機層をDCM(5mL)で抽出し、HCl(2N、2×3mL)、水(2×4mL)およびブライン(3mL)で洗浄し、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/DCM、0.5/9.5)にかけると、生成物、エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-トリフルオロメトキシインドール-2-イル)フェニル]アミド(33mg、83%)が得られる。

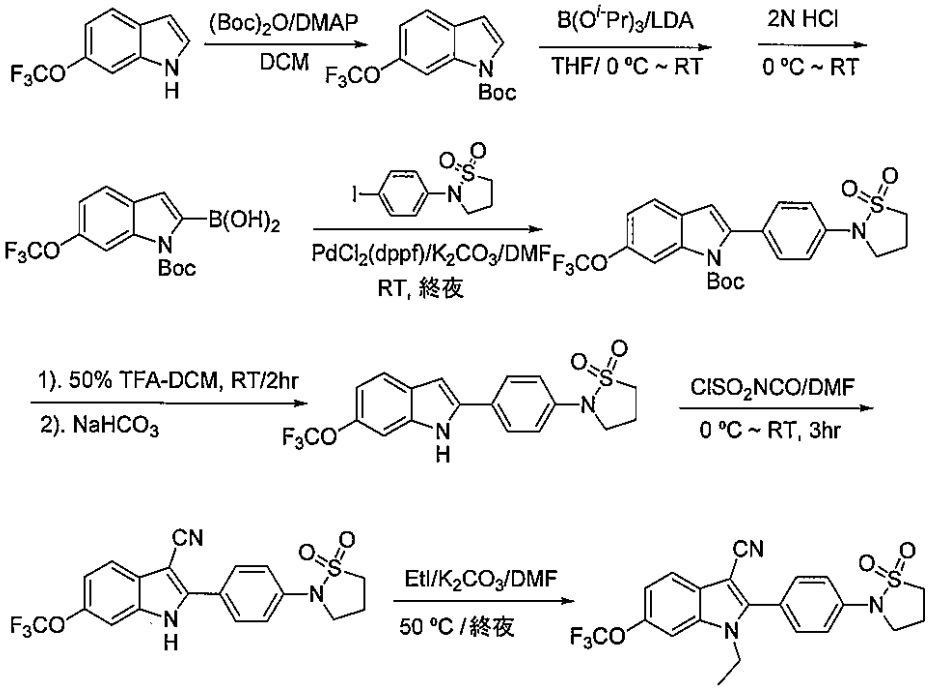
【０８８１】

上記の経路を用い、適切な塩化アルキルスルホニル(手順1Y)またはクロロホルメート(手順1AJ)のいずれかを使用して、化合物882、883、884、885、886、887、888、889を調製する。

【０８８２】

実施例1CF:2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-6-(トリフルオロメトキシ)インドール-3-カルボニトリル(化合物903)の調製

【化２７５】



【０８８３】

ステップA:6-トリフルオロメトキシインドール(3.01g、15.0mmol)および二炭酸ジ-tert

-ブチル(3.59g、16.5mmol)のDCM(30mL)溶液に40℃でDMAP(0.04g)を撹拌しながら加える。終夜撹拌後、混合物を0.1NのHCl、水およびブラインで連続的に洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥する。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン、1/9)にかけると、tert-ブチル6-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-1-カルボキシレートが得られる。

【０８８４】

ステップB:上記のBoc-インドールおよびトリイソプロピルボレート(4.73g、5.8mL、26.3mmol)を無水THF(20mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却する。撹拌しながら、LDA(15.0mL、シクロヘキサン中1.5Mのモノ-THF、22.5mmol)を滴下する。混合物を0℃で15分間、次いで室温で0.5時間撹拌し、次いで氷水浴中のHCl(6N、3.75mL、22.5mmol)を加える。有機溶媒を真空除去し、残渣をH_2O(100mL)に懸濁し、HCl(6N)でpH4～5に酸性化する。沈殿を濾集し、水およびヘキサンで洗浄し、風乾すると、1-Boc-6-トリフルオロメトキシインドール-2-ボロン酸(2.56g、49%)が得られる。

【０８８５】

ステップC:DMF(6.0mL)中の上記で調製した1-Boc-6-トリフルオロメトキシインドール-2-ボロン酸(0.74g、2.1mmol)、2-(4-ヨードフェニル)イソチアゾリジン-1,1-ジオキシド(0.76g、2.4mmol)および$PdCl_2$(dppf)(0.08g、0.1mmol)の混合物にK_2CO_3溶液(3.2mL、2.0M、6.4mmol)を加える。混合物を室温で終夜撹拌し、次いで氷水(100mL)に注ぐ。沈殿を集め、水で洗浄し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM/EtOAc、9/1)で精製すると、1-Boc-2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-メトキシインドールが得られ、これをDCM(15mL)中の50%のTFAで室温において1時間処理する。揮発分を除去後、残渣を飽和$NaHCO_3$と共に0.5時間撹拌する。沈殿を濾集し、水で完全に洗浄し、乾燥すると、本質的に純粋な1-H-2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-トリフルオロメトキシインドールが得られる。

【０８８６】

ステップD:0℃において、上記で得られた中間体の乾燥DMF(10mL)溶液をイソシアン酸クロロスルホニル(0.38g、0.23mL、2.68mmol)で処理する。次いで混合物を室温で終夜撹拌し、氷水(150mL)に注ぎ、次いで0.5時間撹拌する。沈殿を濾集し、水で完全に洗浄し、風乾すると、1-H-2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-トリフルオロメトキシインドール-3-カルボニトリル(0.81g、90%)が得られる。

【０８８７】

ステップE:1-H-2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-トリフルオロメトキシインドール-3-カルボニトリル(63mg、0.15mmol)およびK_2CO_3(62mg、0.45mmol)のDMF(2.0mL)溶液にヨウ化エチル(36μL、0.45mmol)を加える。混合物を50℃で終夜撹拌し、氷水(10mL)に注ぐ。沈殿を濾集し、水で洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製すると、2-[4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-6-トリフルオロメトキシ-1-エチルインドール-3-カルボニトリル(59mg、88%)が得られる。

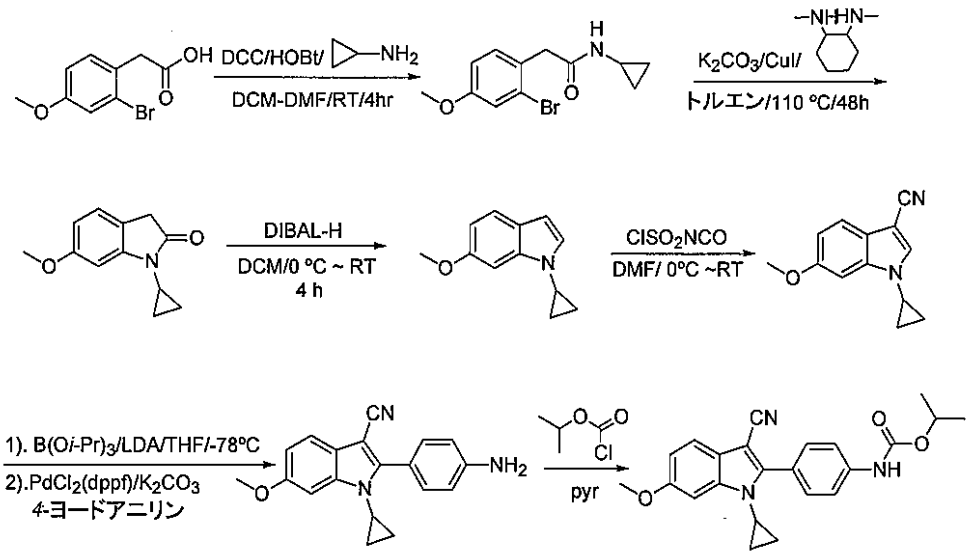
【０８８８】

上記と同様に以下の化合物:化合物902、904、905、906を調製する。

【０８８９】

実施例1CG:[4-(3-シアノ-1-シクロプロピル-6-メトキシインドール-2-イル)フェニル]カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物1234)の調製

【化２７６】



【０８９０】

ステップA:2-ブロモ-4-メトキシフェニル酢酸(24.5g、100mmol)のDCM(100mL)懸濁液に撹拌しながら、固体がすべてなくなるまでDMF(約10mL)を加え、次いでDCC(22.66g、110mmol)およびHOBt(14.85g、110mmol)を加える。室温で10分間撹拌後、シクロプロピルアミン(8.55g、10.4mL、150mmol)を混合物に加え、得られた混合物を室温で4時間撹拌する。固体を濾過し、DCM(300mL)で完全に洗浄する。濾液を-10℃に冷却し、穏やかに1時間撹拌し、もう一度濾過して追加の尿素副生成物を除去する。濾液をシリカゲルのパッドに通し、DCM/EtOAc(8/2)で溶離する。溶媒除去後、シクロプロピルアミド中間体が白色の固体(28.34g、100%)として得られる。

【０８９１】

ステップB:トルエン(150mL)中の上記のアミド(14.2g、50.0mmol)、K_2CO_3(13.8g、100mmol)、CuI(0.74g、5.0mmol)およびN,N'-ジメチルシクロヘキサンジアミン(1.42g、1.57mL、10.0mmol)の混合物を110℃においてN_2雰囲気下で48時間撹拌する。室温に冷却後、混合物をセライトで濾過し、DCMで完全に洗浄する。濾液を減圧下で蒸発乾固し、残渣をクロマトグラフィー(DCM/EtOAc、9.5/0.5)にかけると、生成物、1-シクロプロピル-6-メトキシオキシインドールが淡黄色の固体(4.30g、42%)として得られる。

【０８９２】

ステップC:上記で得られたオキシインドール(5.0g、24.6mmol)の乾燥DCM(25mL)溶液に、0℃においてDIBAL-H(DCM中1.0M、35.0mL、35.0mmol)を加える。添加後、混合物を室温で4時間撹拌し、0℃に再冷却し、次いでHCl(2N)を滴下する。DCM層をHCl(2N、10mL)水およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥する。溶媒除去後に得られた粗製生成物をクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、9.5/0.5)にかけると、1-シクロプロピル-6-メトキシインドールが無色の油(4.52g、98%)として得られる。

【０８９３】

ステップD:1-シクロプロピル-6-メトキシルインドール(3.29g、17.6mmol)の乾燥DMF(30mL)溶液に、0℃において、イソシアン酸クロロスルホニル(3.11g、1.91mL、22.0mmol)を加える。添加後、混合物を室温で2時間撹拌し、次いで水性後処理する。クロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc、9/1)により、3-シアノ-1-シクロプロピル-6-メトキシインドール(3.05g、82%)が得られる。

【０８９４】

ステップE:上記で得られた中間体(2.65g、12.5mmol)およびトリイソプロピルボレート(3.38g、4.14mL、18.8mmol)の乾燥THF(18mL)溶液に-78℃でLDA(10mL、1.5M、15.0mmol)で加える。添加後、混合物を-78℃で15分間撹拌し、次いでゆっくりと室温にし、30分間撹拌する。次いでそれを-78℃に冷却し、次いで4-ヨードアニリン(3.29g、15.0mmol)、PdCl

$_2$(dppf)(0.46g、0.6mmol)、DMF(40mL)およびK_2CO_3(18.8mL、2.0M、37.6mmol)を加える。混合物をゆっくりと室温にし、終夜撹拌し、次いで氷水(400mL)に注ぐ。沈殿を集め、水で洗浄し、乾燥後、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/DCM、0.5/9.5)にかけると、2-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-6-メトキシインドール-3-カルボニトリル(2.84g、75%)が得られる。

【０８９５】

ステップF:ステップEで得られた化合物(61mg、0.2mmol)の乾燥ピリジン(2.0mL)溶液にトルエン中のイソプロピルクロロホルメート(0.3mL、1.0M、0.3mmol)を加える。混合物を室温で終夜撹拌し、水(10mL)で希釈する。有機層をDCM(10mL)で抽出し、HCl(2N、2×3mL)、水(2×4mL)およびブライン(3mL)で洗浄し、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/DCM、0.5/9.5)にかけると、生成物、[4-(3-シアノ-1-シクロプロピル-6-メトキシインドール-2-イル)フェニル]カルバミン酸イソプロピルエステル(66mg、85%)が得られる。

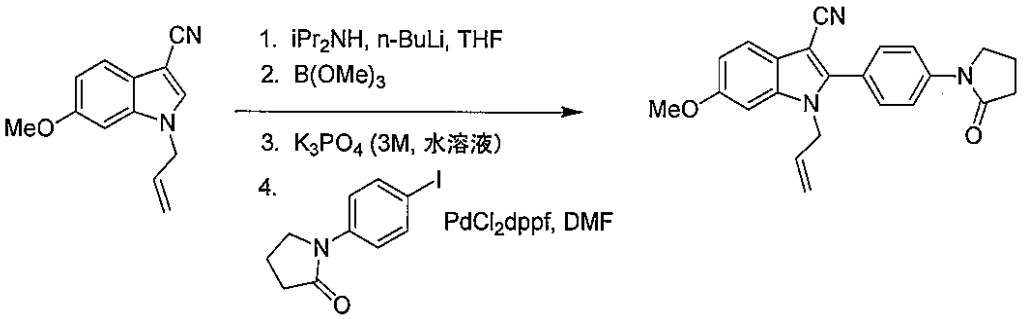
【０８９６】

上記の化学作用を用いて化合物1235および1236を調製する。

【０８９７】

実施例1CH:1-アリル-6-メトキシ-2-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物938)の調製

【化２７７】



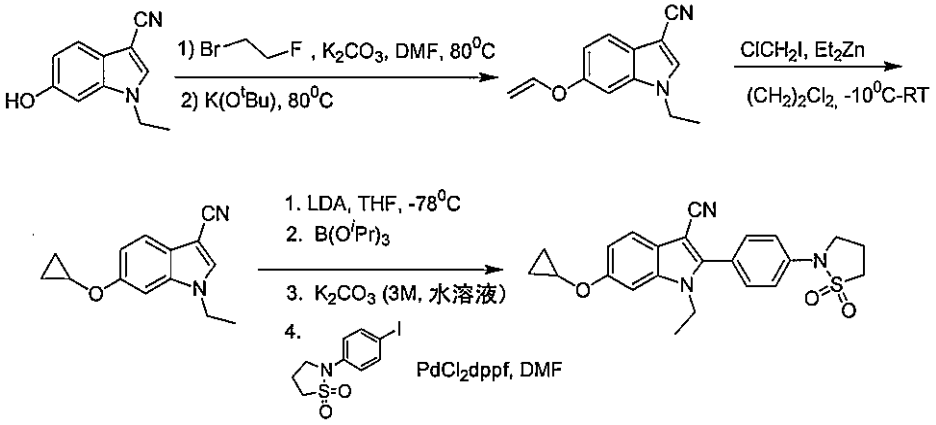
【０８９８】

実施例1Gbで記載の手順を用い、1-アリル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(92.3mg、0.43mmol)および1-(4-ヨードフェニル)-ピロリジン-2-オンを置き換えて99.0mg(収率61.3%)の化合物938を得る。

【０８９９】

実施例1CI:6-シクロプロポキシ-2-[4-(1,1-ジオキソ-1λ^6-イソチアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物1046)の調製

【化２７８】



【０９００】

ステップA:5mLのDMF中の6-ヒドロキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(503.9mg、2.70mmol)の溶液に無水K_2CO_3(1.12g、8.12mmol)および1-ブロモ2-フルオロエタン(

413.7mg、3.29mmol)を加える。TLCで判定して出発物質が完全に消費されるまで、得られた混合物を80℃で撹拌する。反応混合物を冷却し、カリウムtert-ブトキシド(THF中1M溶液、5.5mL、5.43mmol)を加え、撹拌を80℃で終夜続ける。混合物をEtOAc(30mL)と1NのHCl(20mL)との間に分配する。有機相を飽和$NaHCO_3$、飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮する。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、10～25%)で単離すると、1-エチル-6-ビニルオキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル430.2mg(74.9%)が白色の固体として得られる。

【０９０１】

ステップB:シリンジにより、ジエチル亜鉛を1-エチル-6-ビニルオキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(288.1mg、1.36mmol)、クロロヨードメタン(268.9mg、1.53mmol)および1,2-ジクロロエタン5mLの混合物に、温度を-10℃に維持しながら10分間加える。混合物を20～25℃に20分間加温し、次いで0℃に冷却しなおす。飽和NH_4Cl(15mL)、濃水酸化アンモニウム(15mL)および酢酸エチル(15mL)を連続的にこの温度で加え、10分間撹拌する。相を分離した後、水相を酢酸エチル(10mL)で逆抽出する。合わせた有機相を飽和NH_4Cl(10mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、次いで溶液を濃縮し、15～30%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離するクロマトグラフィーで生成物を精製すると、6-シクロプロポキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル140.5mg(45.7%収率)が黄色の固体として得られる。

【０９０２】

ステップC:実施例1Gbで記載されたものと同じ手順を用い、4-ヨードアニリンを2-(4-ヨード-フェニル)-イソチアゾリジン1,1-ジオキシドで置き換えて標題化合物を得る。

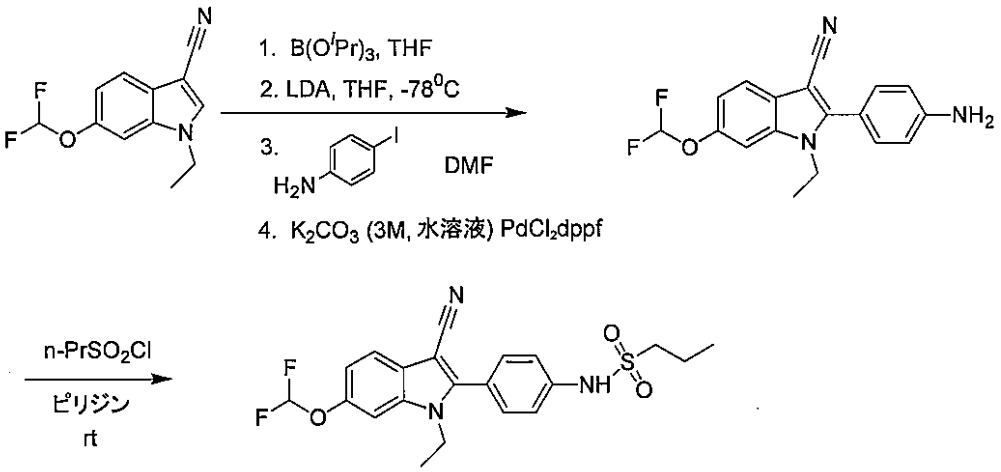
【０９０３】

同様に、上記のステップAからCに従って、化合物1047も調製する。

【０９０４】

実施例CJ:プロパン-1-スルホン酸[4-(3-シアノ-6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド(化合物928)

【化２７９】



【０９０５】

ステップA:6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(316.3mg、1.34mmol)およびホウ酸トリイソプロピル(402.9mg、2.14mmol)のTHF(15mL)溶液を-78℃に冷却し、LDA(シクロヘキサン中1.5Mのモノ-THF、1.07mL、1.61mmol)で処理する。添加後、アセトン/乾燥氷浴を氷水浴と交換し、溶液をさらに30分間撹拌する。溶液を-78℃に冷却し、4-ヨードアニリン(299.5mg、1.37mmol)のDMF(8mL)溶液、K_2CO_3(2M、2.01mL、6.02mmol)および$PdCl_2dppf$(51.3mg、0.07mmol)を連続的に加える。混合物を真空ポンプ/N_2パージの3回の連続サイクルで脱ガスし、終夜撹拌する(約16時間)。反応混合物を4倍量の水に注ぎ、4倍量の酢酸エチルを加える。相を分離し、水相をさらなる酢酸エチルで抽出する。有機相を水、飽和NaClで洗浄し、次いで無水$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発させる。シリカゲル上で5～15%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離するカラムクロマトグラフィーで残

りの物質を精製すると、アニリン中間体304.5mg(70%)が白色の固体として得られる。

【０９０６】

ステップB:実施例1Yで記載されたものと同じ手順を用い、塩化N-プロピルスルホニルに置き換えて標題化合物を得る。

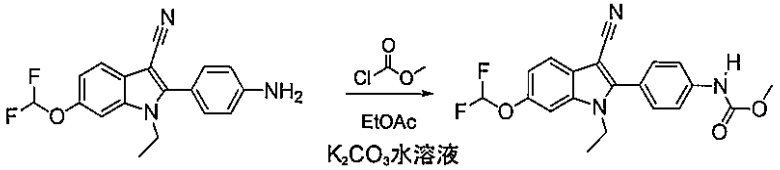
【０９０７】

本質的に同じ手順を使用し、他の塩化スルホニルに置き換えて以下の化合物:化合物929、930、931を作製する。

【０９０８】

実施例1CK:[4-(3-シアノ-6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸メチルエステル(化合物1130)

【化２８０】



【０９０９】

2-(4-アミノフェニル)-6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(200mg、0.611mmol)およびクロロギ酸メチル(95μL、1.23mmol)の酢酸エチル(2mL)溶液を2Mの炭酸カリウム水溶液(0.370mL、0.74mmol)で処理し、得られた混合物を激しく終夜撹拌する。飽和ブライン溶液(1mL)を加え、混合物を10分間撹拌する。有機層を除去し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。得られた固体を1/1のエーテル-ヘキサンで磨砕し、濾集し、真空乾燥すると、標題生成物が白色の固体として得られる。

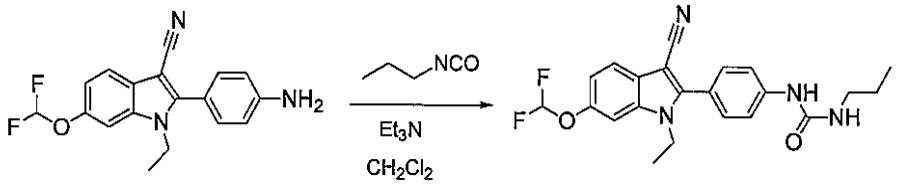
【０９１０】

適切な試薬から同様に調製する:化合物1131、1132、1133、1134、1135。

【０９１１】

実施例1CL:1-[4-(3-シアノ-6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-3-プロピル-尿素(化合物893)

【化２８１】



【０９１２】

2-(4-アミノフェニル)-6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(200mg、0.611mmol)の1,2-ジクロロエタン(2mL)溶液をN-プロピルイソシアネート(115mL、1.23mmol)およびトリエチルアミン(170mL、1.22mmol)で処理する。得られた溶液を周囲温度で12時間撹拌し、次いで濃縮する。残余の物質をシリカゲルクロマトグラフィー(1/2 酢酸エチル-ヘキサン)で分離すると、標題生成物が固体として得られる。

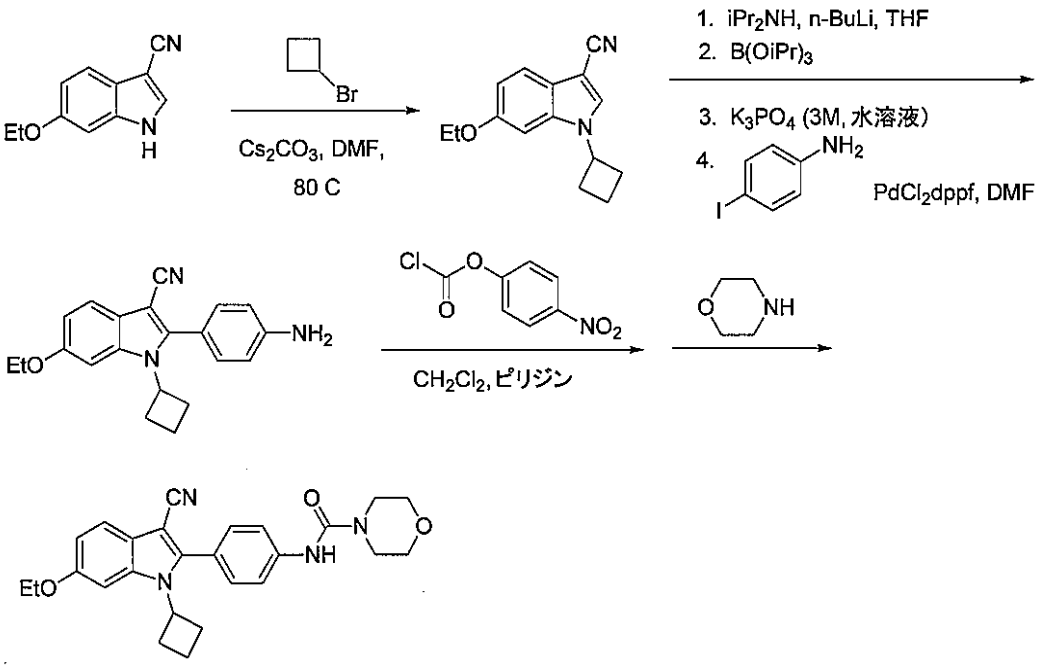
【０９１３】

適切な試薬から同様に調製したのは、化合物892、894である。

【０９１４】

実施例1CM:モルホリン-4-カルボン酸[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド(化合物1166)の調製

【化２８２】



【０９１５】

ステップA:実施例1A、ステップAで示した通りに調製した6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(2.8g、15mmol)をCs_2CO_3(11.6g、35.6mmol)、DMF(21mL)および臭化シクロブチル(1.73mL、17.9mmol)とキャップをした管中で合わせる。反応混合物を80℃で8時間加熱する。次いでこれをH_2O(200mL)でクエンチし、EtOAcで抽出する。EtOAc層をH_2O、次いでブラインで逆洗浄する。有機相を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/CH_2Cl_2、50～100%)で精製すると、1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(3.00g、83%)が白色の固体として得られる。

【０９１６】

ステップB:本質的に実施例1Gbの手順に従い、1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(3.0g、12.4mmol)をスズキカップリングで変換して、2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(2.60g、68%)をオフホワイト色の固体として得る。

【０９１７】

ステップC:2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(40mg、0.12mmol)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(60mg、0.30mmol)、CH_2Cl_2(400μL)およびピリジン(25μL、0.31mmol)を室温で1時間撹拌する。モルホリン(60μL、0.70mmol)を加える。室温でさらに30分間撹拌後、反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、希NaOH水溶液で洗浄して黄色のニトロフェノール副生成物を除去する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/EtOAc、7/3)で精製すると、モルホリン-4-カルボン酸[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド(53mg、100%)が白色の固体として得られる。

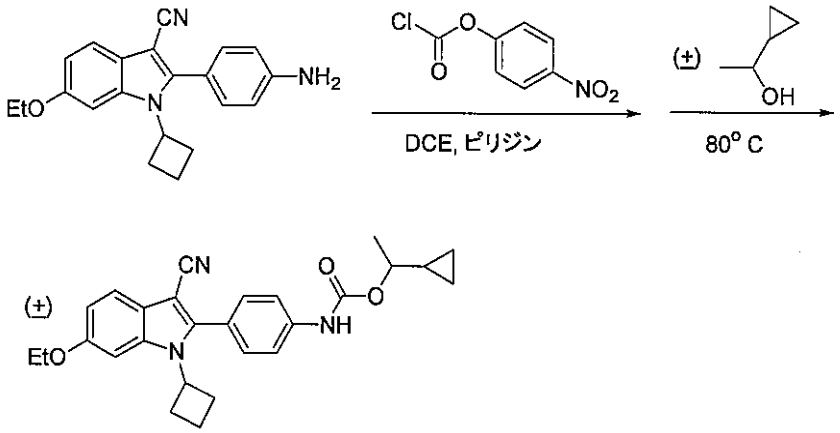
【０９１８】

適切なアミンを最終ステップで使用して、以下の化合物:化合物1087、1088、1089、1119、1159、1168、1191、1266、1288、1324、1325、1326を同様に調製する。

【０９１９】

実施例1CN:rac-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(化合物1147)の調製

【化２８３】



【０９２０】

実施例1CM、ステップBの通りに調製した2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(50mg、0.15mmol)を、クロロギ酸4-ニトロフェニル(76mg、0.38mmol)、DCE(0.5mL)およびピリジン(30μL、0.37mmol)と合わせる。この懸濁液を室温で1時間撹拌する。Rac-シクロプロピルメチルカルビノール(100μL、0.98mmol)を加える。この混合物を75℃で終夜撹拌する。次いで反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、希NaOH水溶液で洗浄して黄色のニトロフェノール副生成物を除去する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製すると、rac-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(40mg、60%)が白色の固体として得られる。

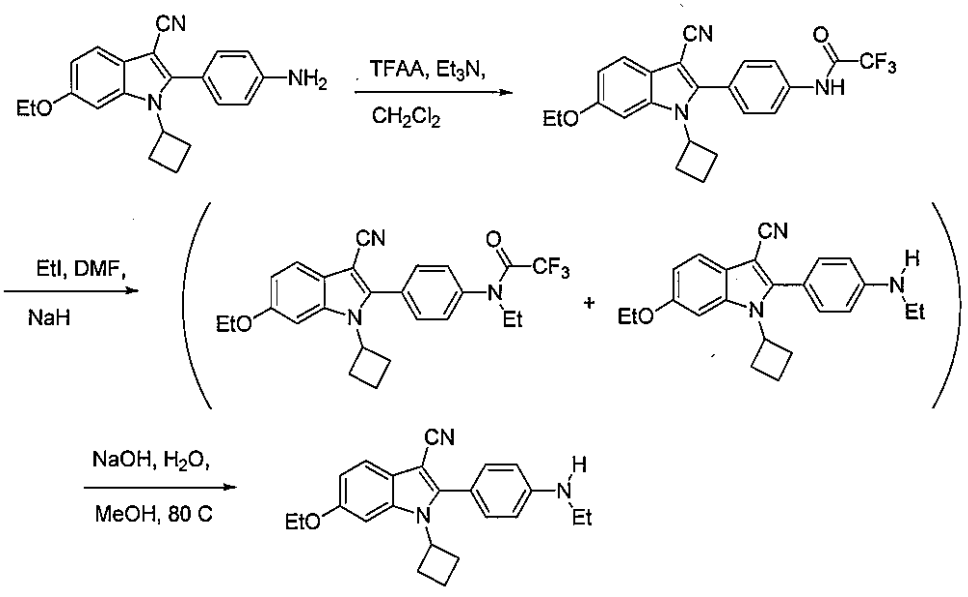
【０９２１】

適切なアルコールを使用して以下の化合物:化合物1146、1158、1167、1192、1208、1209、1210、1215、1216、1240、1241、1242、1243、1244、1246、1247、1248、1249、1250、1264、1265、1267、1268、1281、1282、1283、1286、1287、1289、1290、1291、1292、1294、1295、1296、1297、1298、1299、1312、1313を同様に調製する。

【０９２２】

実施例1CO:1-シクロブチル-6-エトキシ-2-(4-エチルアミノフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物1239)の調製

【化２８４】



【０９２３】

ステップA:実施例1CM、ステップBで調製した2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-

エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(600mg、1.81mmol)をCH_2Cl_2(18mL)およびEt_3N(390μL、2.7mmol)に懸濁する。トリフルオロ無水酢酸(310μL、2.2mmol)を滴下する。反応混合物を室温で30分間撹拌し、その後、溶解が完了する。次いで反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮すると、N-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド(802mg、100%)が黄色の固体として得られる。

【０９２４】

ステップB:N-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド(800mg、1.8mmol)をDMF(10mL)に溶解する。NaH(140mg、60%の油懸濁液、3.5mmol)を加える。これを室温で数分間撹拌し、その後ヨウ化エチル(176μL、2.2mmol)を加える。これを室温で終夜、次いで75℃で6時間撹拌する。反応をさらにすすめるために、さらなるNaH(200mg、5.0mmol)およびヨードエタン(200μL、2.5mmol)がさらに必要である。これを75℃で終夜加熱する。追加のヨウ化エチル(200μL、2.5mmol)を加える。これをさらに2時間加熱する。次いで反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAcで抽出する。EtOAc層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)により、予想したN-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-N-エチル-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミドおよび加水分解1-シクロブチル-6-エトキシ-2-(4-エチルアミノ-フェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリルの非分離性混合物384mgが得られる。

【０９２５】

ステップC:前述のステップからの粗製混合物をメタノール(5mL)に溶解する。6NのNaOH(1.0mL、6mmol)を加え、混合物を80℃で1時間加熱する。次いで反応混合物をH_2O中で希釈し、CH_2Cl_2に抽出する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製すると、純粋な1-シクロブチル-6-エトキシ-2-(4-エチルアミノフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(343mg、2ステップで53%)が白色の固体として得られる。

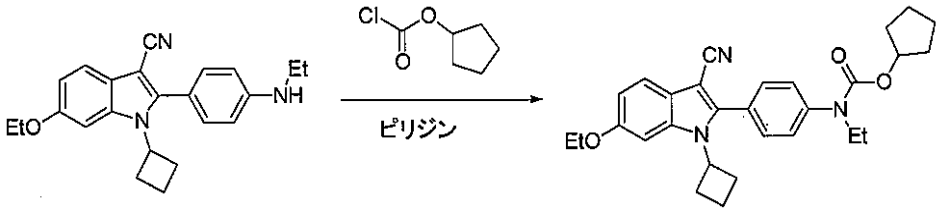
【０９２６】

1-シクロブチル-2-(4-ジエチルアミノ-フェニル)-6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物1217、77mg、11%)を実施例1CO、ステップBで記載の反応の副生成物として単離する。

【０９２７】

実施例1CP:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-エチル-カルバミン酸シクロペンチルエステル(化合物1251)の調製

【化２８５】



【０９２８】

実施例1CO、ステップCの通りに調製した1-シクロブチル-6-エトキシ-2-(4-エチルアミノフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(35mg、0.10mmol)をピリジン(300μL)に溶解する。クロロギ酸シクロペンチル(25μL、0.17mmol)を加える。反応混合物を室温で2.5時間撹拌する。さらにクロロホルメート(10μL、0.07mmol)を加えて反応を完了させる。さらに90分間撹拌後、反応混合物をHCl水溶液とEtOAcとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-エチル-カルバミン酸シクロペンチルエステル(41mg、87%)が白色の固体として得られる。

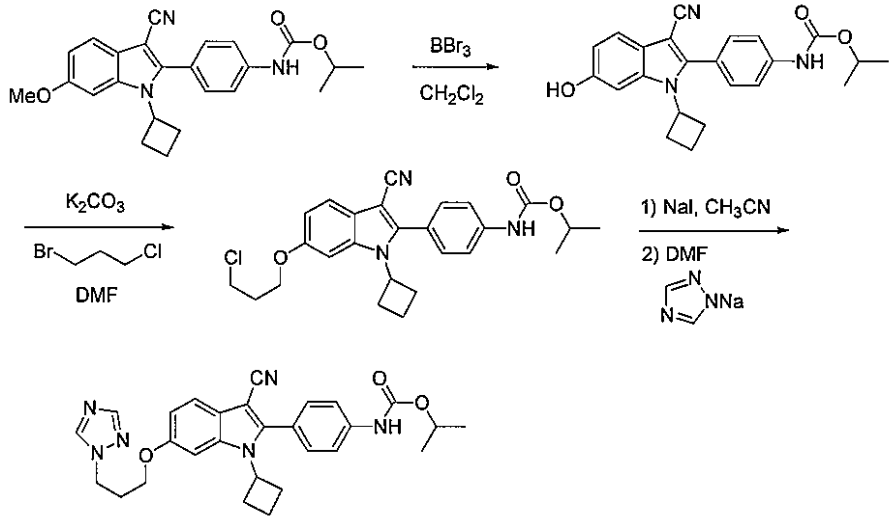
【０９２９】

適切なクロロホルメートを使用して化合物1252を調製する。

【０９３０】

実施例1CQ:{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物1255)の調製

【化２８６】



【０９３１】

ステップA:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(950mg、2.35mmol)のDCM(10mL)溶液にBBr_3(556uL、5.9mmol)を20分間加える。反応混合物をさらに1時間室温で撹拌し、次いで水(1mL)を加える。溶媒を減圧除去する。残渣をMeOHに溶解し、次いで冷水に注ぐ。沈殿を濾集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(650mg、71%)が得られる。

【０９３２】

ステップB:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(340mg、0.87mmol)のDMF(2mL)溶液にK_2CO_3(132mg、0.96mmol)および3-ブロモ-1-クロロプロパン(172uL、1.75mmol)を加え、反応を5時間60℃で撹拌する。次いで反応混合物を冷水に注ぎ、沈殿を濾集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、所望の生成物370mg(92%)が得られる。

【０９３３】

ステップC:{4-[6-(3-クロロ-プロポキシ)-3-シアノ-1-シクロブチル-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル(37mg、0.08mmol)のCH_3CN(1mL)溶液にヨウ化ナトリウム(71mg、0.48mmol)を加える。得られた混合物を還流温度で終夜撹拌する。次いで溶媒を蒸発させ、残渣を無水DMF(1mL)で希釈し、次いで1,2,4-トリアゾール(0.16mmol)のナトリウム塩で室温において終夜処理する。溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、次いで水で洗浄する。有機層を濃縮し、ヘキサンで磨砕し、沈殿を濾集し、ヘキサン中の50%の酢酸エチルでよく洗浄し、真空乾燥すると、{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル、化合物1255(31mg、78%)が得られる。

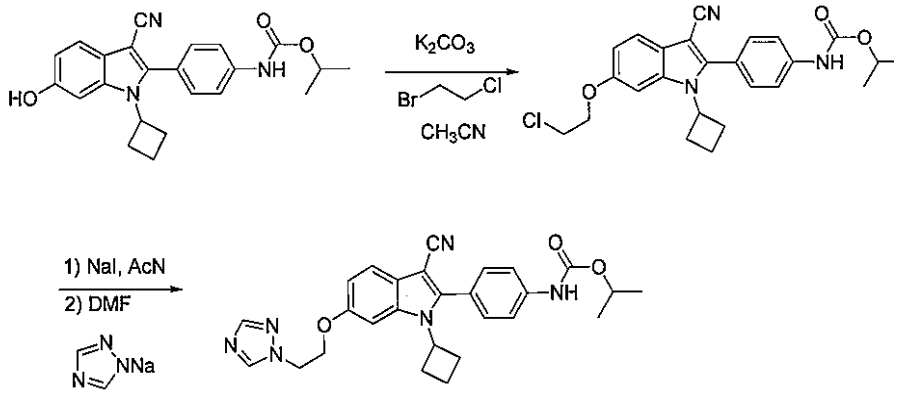
【０９３４】

上記のステップA～Cに従って同様に以下の化合物:化合物1253、1254、1260、1261、1262、1427、1430を作製する。

【０９３５】

実施例1CR:{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物1276)の調製

【化２８７】



【０９３６】

ステップA:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(390mg、1.0mmol)のCH_3CN(5mL)溶液にK_2CO_3(414mg、3.0mmol)および3-ブロモ-1-クロロエタン(250uL、3.0mmol)を加え、反応を18時間、80℃で撹拌する。次いで反応混合物を冷水に注ぎ、沈殿を濾集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、所望の生成物420mg、93%が得られる。

【０９３７】

ステップB:{4-[6-(3-クロロエトキシ)-3-シアノ-1-シクロブチル-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル(42mg、0.09mmol)のCH_3CN(1mL)溶液にヨウ化ナトリウム(56mg、0.37mmol)を加える。得られた混合物を還流温度で終夜撹拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を無水DMF(1mL)で希釈し、次いで1,2,4-トリアゾールのナトリウム塩(0.18mmol)で室温において終夜処理する。溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、次いで水で洗浄する。有機層を濃縮し、ヘキサンで磨砕する。沈殿を濾集し、ヘキサン中の50%の酢酸エチルでよく洗浄し、真空乾燥すると、{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル、化合物1276(28mg、64%)が得られる。

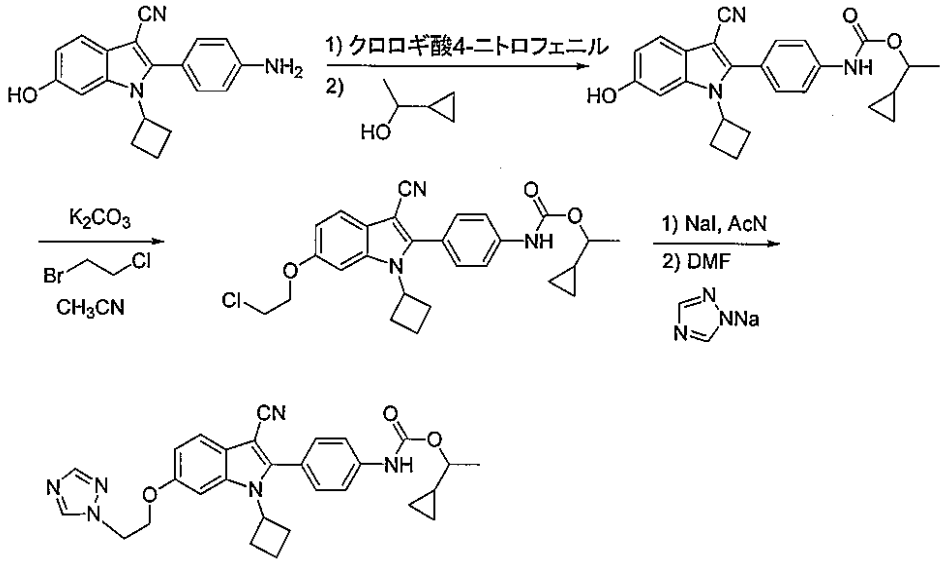
【０９３８】

上記のステップAおよびBに従って同様に以下の化合物:化合物1269、1270、1271、1272、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1434、1435を作製する。

【０９３９】

実施例1CS:{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(化合物1329)の調製

【化２８８】



【０９４０】

ステップA:2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(909mg、3mmol)のピリジン溶液(5mL)にクロロギ酸4-ニトロフェニル(6mmol)を室温で加え、2時間室温で撹拌する。反応にシクロプロピルメチルカルビノールを加え、次いで8時間80℃で撹拌する。反応混合物を1NのHClで希釈し、次いで酢酸エチルで抽出する。有機層を濃縮し、残渣をEtOAcに溶解し、ヘキサンで磨砕する。沈殿を濾集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(996mg、80%)が得られる。

【０９４１】

ステップB:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(1.5g、3.61mmol)のCH_3CN(8mL)溶液にK_2CO_3(1.5g、10.8mmol)および2-ブロモ-1-クロロエタン(895uL、10.8mmol)を加え、反応を18時間80℃で撹拌する。次いで反応混合物を冷水に注ぎ、沈殿を濾集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、所望の生成物1.46g、84%が得られる。

【０９４２】

ステップC:{4-[6-(2-クロロエトキシ)-3-シアノ-1-シクロブチル-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(1.46g、3.05mmol)のCH_3CN(10mL)溶液にヨウ化ナトリウム(1.84g、12.22mmol)を加える。得られた混合物を還流温度で終夜撹拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を無水DMF(20mL)で希釈し、次いでさらに精製することなく使用する。ヨードエチル中間体(0.153mmol)を含有するDMF溶液1mLに1,2,4-トリアゾールのナトリウム塩(0.31mmol)を加え、反応を室温で終夜撹拌する。反応混合物を0.5mLのDMFで希釈し、所望の生成物を分取LCで精製すると、{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル、化合物1329(23mg、29%)が得られる。

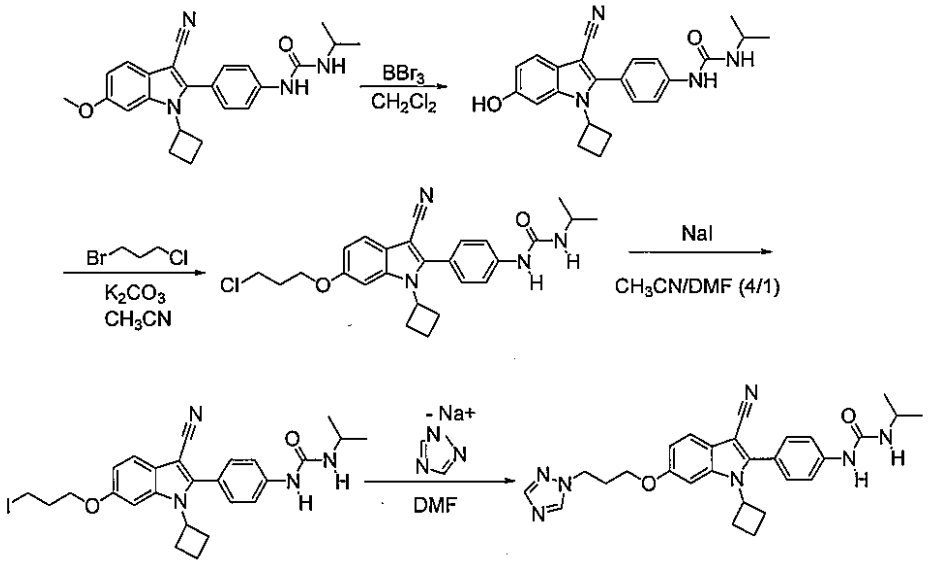
【０９４３】

上記のステップA～Cに従って同様に以下の化合物:化合物1327、1328を作製する。

【０９４４】

実施例1CT:1-{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-3-イソプロピル-尿素(化合物1314)の調製

【化２８９】



【０９４５】

ステップA:1-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-3-イソプロピル-尿素(2.21g、5.49mmol)のCH_2Cl_2(30mL)溶液にBBr_3のCH_2Cl_2(16.5mL、16.5mmol)1M溶液を0℃で加える。混合物を室温に加温させ、1時間維持する。次いで反応混合物を氷に注ぎ、1Mの$NaHCO_3$水溶液をpHが7～8になるまで加える。生成物を100mLの酢酸エチル(3×)で抽出し、有機相を100mLの飽和NaClで洗浄する。有機相を１つに混合し、$MgSO_4$で乾燥する。溶媒を除去して、1-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-3-イソプロピル-尿素1.95g(92%)を褐色の固体として回収する。

【０９４６】

ステップB:1-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-3-イソプロピル-尿素(750mg、1.93mmol)のアセトニトリル10mL溶液に無水K_2CO_3(800mg、5.79mmol)および1-ブロモ-3-クロロプロパン(382μL、3.86mmol)を加える。終夜80℃で撹拌後、反応混合物を冷却し、溶媒を除去する。反応を酢酸エチル100mLに再懸濁する。有機相を200mLのH_2Oで洗浄し、水相を酢酸エチル100mLで2回再抽出する。有機相を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を除去して1-{4-[6-(3-クロロプロポキシ)-3-シアノ-1-シクロブチル-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-3-イソプロピル-尿素769mg(86%)を褐色の粉末として得る。

【０９４７】

ステップC:アセトニトリル/DMF(4/1)8mL中の1-{4-[6-(3-クロロプロポキシ)-3-シアノ-1-シクロブチル-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-3-イソプロピル-尿素(400mg、0.860mmol)の溶液に無水NaI(258mg、1.72mmol)を加える。終夜60℃で撹拌後、反応はLCMS-UVにより生成物への変換を示す。反応混合物を冷却し、溶媒を除去し、DMFに再溶解して総体積14.0mLにする。

【０９４８】

ステップD:上記のDMF溶液1mL、1-{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(3-ヨードプロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-3-イソプロピル-尿素(34mg、0.062mmol)に、無水1,2,4-トリアゾール、ナトリウム塩(10.0mg、0.110mmol)を加える。終夜室温で撹拌後、反応混合物を濾過し、分取LC/UV精製で精製する。溶媒を除去して、1-{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-3-イソプロピル-尿素(化合物1314)12.3mg(40%)を白色の粉末として得る。

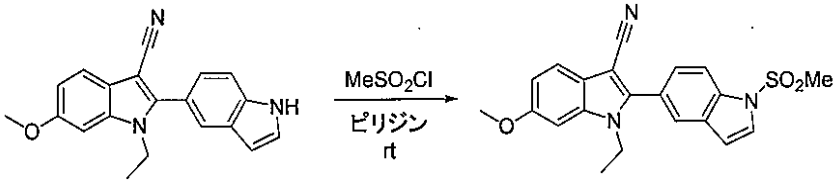
【０９４９】

上記の手順に従って以下の化合物:化合物1306、1307、1308、1309、1315、1316、1317、1318、1319、1320、1321、1323および1324を調製する。

【０９５０】

実施例1CU:1-エチル-1'-メタンスルホニル-6-メトキシ-1H,1'H-[2,5']ビインドリル-3-カルボニトリル(化合物1330)の調製

【化２９０】



【０９５１】

実施例1Gbで記載の通りに調製した1-エチル-6-メトキシ-1H,1'H-[2,5']ビインドリル-3-カルボニトリル(70mg、0.22mmol)のピリジン(2mL)溶液を塩化メタンスルホニル(0.034mL、0.44mmol)で処理し、終夜撹拌する。次いで反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチル(3×)で抽出する。有機相をH_2Oおよび飽和NaClで洗浄し、乾燥し、濃縮し、EtOAc/ヘキサン(30～80%)を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、1-エチル-1'-メタンスルホニル-6-メトキシ-1H,1'H-[2,5']ビインドリル-3-カルボニトリル70mg(81%)が褐色の固体として得られる。

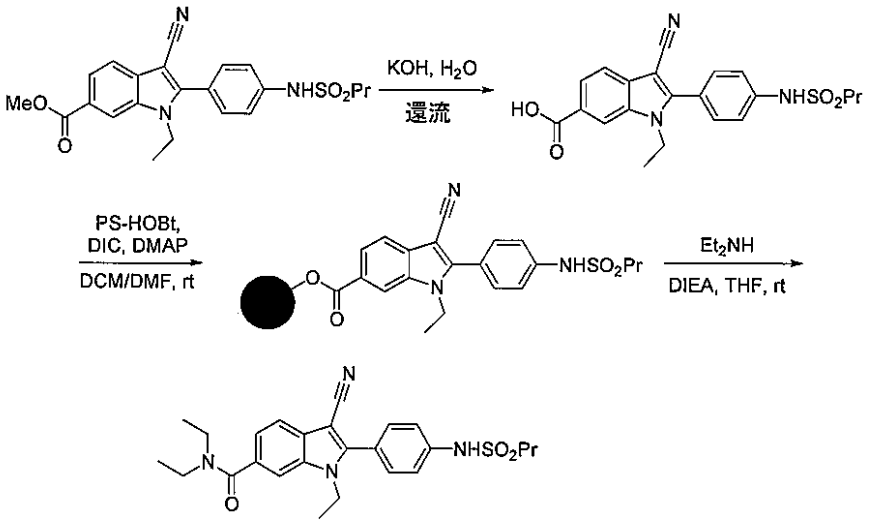
【０９５２】

上記と同じ手順を使用し、適切な塩化エタンスルホニルに置き換えて以下の化合物:化合物1331を得る。

【０９５３】

実施例1CV:3-シアノ-1-エチル-2-[4-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミド(化合物1360)の調製

【化２９１】



【０９５４】

ステップA:実施例1Yに記載の方法でメチル2-(4-アミノフェニル)-3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボキシレートから調製した3-シアノ-1-エチル-2-[4-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(1.25g、3.04mmol)を0.5NのKOH(30mL、15.2mmol)で処理し、2.5時間加熱還流する。室温に冷却後、水相を3NのHClでpH2に酸性化し、得られた沈殿を濾過し、水(2×)で洗浄し、一定重量になるまで乾燥すると、3-シアノ-1-エチル-2-[4-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-1H-インドール-6-カルボン酸1.15g(96%)が白色の固体として得られる。

【０９５５】

ステップB:PS-HOBt樹脂(2.84g、1.02mmol/g担持量)の試料にDMAPのDCM(0.045M、39mL)溶液、次いで3-シアノ-1-エチル-2-[4-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-1H-インドール-6-カルボン酸のDMF(0.38M、7.5mL)溶液を加える。この混合物を15分間撹拌し、

次いでジイソプロピルカルボジイミドのDCM(1.65M、7.9mL)溶液を加え、反応混合物を18時間室温で撹拌する。樹脂を濾過し、DMF(3×50mL)、DCM(3×50mL)およびTHF(3×50mL)で洗浄し、次いで4時間真空乾燥すると、活性エステル樹脂4.1gが得られる。この樹脂の担持量は、小アリコートの活性エステル樹脂を$CDCl_3$のベンジルアミンと直接NMR管中で合わせ、得られた混合物を室温で終夜振とうし、次いで未反応のベンジルアミンのプロトンの積分量を得られたアミドのプロトンと比較することによって決定する。

【０９５６】

ステップC:上記の活性エステル樹脂(400mg、0.551mmol/g担持量)、DIEA(0.036mL、0.22mmol)およびTHF(3mL)を合わせ、ジエチルアミン(0.03mL、0.15mmol)を混合物に加える。管を密封し、反応混合物を終夜振とうする。樹脂を濾過し、THF(2×5mL)、DCM(2×5mL)で洗浄し、合わせた有機画分を濃縮する。粗製生成物を分取HPLCで精製すると、3-シアノ-1-エチル-2-[4-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミド50mg(収率71%)が得られる。

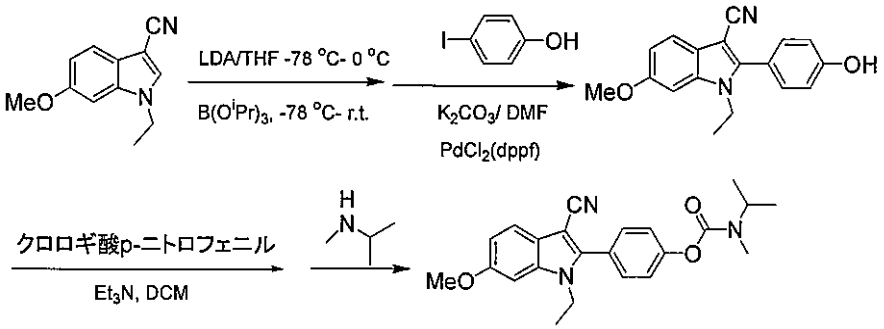
【０９５７】

上記の手順を用い、適切なアミンに置き換えて、以下の化合物:化合物1361、1362、1363、1364を調製する。

【０９５８】

実施例1CW:イソプロピル-メチル-カルバミン酸4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニルエステル(化合物1349)の調製

【化２９２】



【０９５９】

ステップA:1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(2.5g、12.5mmol)のTHF21mL溶液にLDA(23mL、22.5mmol)を-78℃で加える。0℃に加温し、10分間撹拌後、混合物を-78℃に再冷却し、$B(O\text{-}^iPr)_3$(4.35mL、18.8mmol)を加える。添加後、反応を室温まで加温させ、約1時間撹拌する。4-ヨードフェノール(2.89g、13.1mmol)、$PdCl_2$(dppf)(510mg、0.625mmol)、K_2CO_3水溶液(25mL、50mmol)およびDMF(42mL)を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌する。有機溶媒を減圧蒸発させる。残渣を水で洗浄し、混合物を濾過する。濾液を濃縮すると、粗製固体が得られ、これを溶離液としてEtOAc/石油エーテル(1/5から2/1)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製すると、73%の1-エチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルが得られる。

【０９６０】

ステップB:1-エチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(58mg、0.2mmol)のEt_3NおよびCH_2Cl_2(1/1)4mL溶液にクロロギ酸p-ニトロフェニル(100mg、0.5mmol)を室温で加える。混合物を約1時間撹拌後、N-イソプロピルメチルアミン(0.062mL、0.6mmol)を加える。混合物を3時間撹拌し、次いで水および酢酸エチルを反応混合物に加える。有機層を分離し、HCl水溶液(1N)およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮する。粗製固体を分取HPLCで精製すると、70%のイソプロピル-メチル-カルバミン酸4-(3-シアノ-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニルエステルが得られる。

【０９６１】

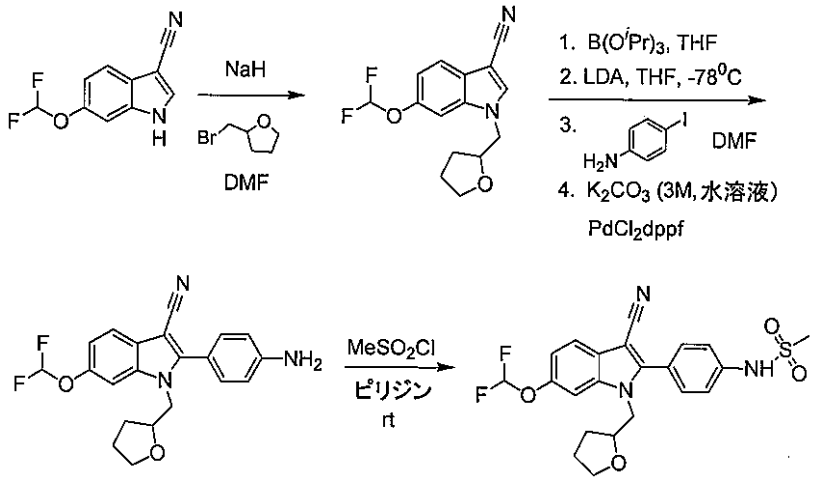
上記の手順を用い、適切なアミンに置き換えて、以下の化合物:化合物1348、1350、135

1,1385を調製する。

【０９６２】

実施例1CX:N-{4-[3-シアノ-6-ジフルオロメトキシ-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-メタンスルホンアミド(化合物1334)の調製

【化２９３】



【０９６３】

ステップA:実施例1A(ステップB)に記載の手順を用い、ヨードエタンを2-ブロモメチルテトラヒドロフランに置き換えて、6-ジフルオロメトキシ-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

【０９６４】

ステップB:6-ジフルオロメトキシ-1-エチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(516.2mg、1.77mmol)およびトリ-イソプロピルボレート(532.7mg、2.83mmol)のTHF(15mL)溶液を-78℃に冷却し、LDA(シクロヘキサン中1.5Mのモノ-THF、1.43mL、2.04mmol)で処理する。添加後、アセトン/乾燥氷浴を氷/水浴に代え、溶液をさらに30分間撹拌する。溶液を-78℃に冷却し、4-ヨードアニリン(390.2mg、1.78mmol)のDMF(8mL)溶液、K_2CO_3(2M、2.7mL、5.31mmol)および$PdCl_2$dppf(67.4mg、0.09mmol)を連続的に加える。真空ポンプ/N_2パージの3回の連続サイクルで混合物を脱ガスし、終夜撹拌し(約16時間)、その後それを4体積の水に注ぎ、4体積の酢酸エチルを加える。相を分離し、水相をさらなる酢酸エチルで抽出する。有機相を水、飽和NaClで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発させる。5～15%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで残りの物質を精製すると、2-(4-アミノフェニル)-6-ジフルオロメトキシ-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボニトリル367.5mg(収率55.0%)が白色の固体として得られる。

【０９６５】

ステップC:実施例1Yで記載の手順を用いて標題化合物、N-{4-[3-シアノ-6-ジフルオロメトキシ-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-メタンスルホンアミド(化合物1334)を得る。

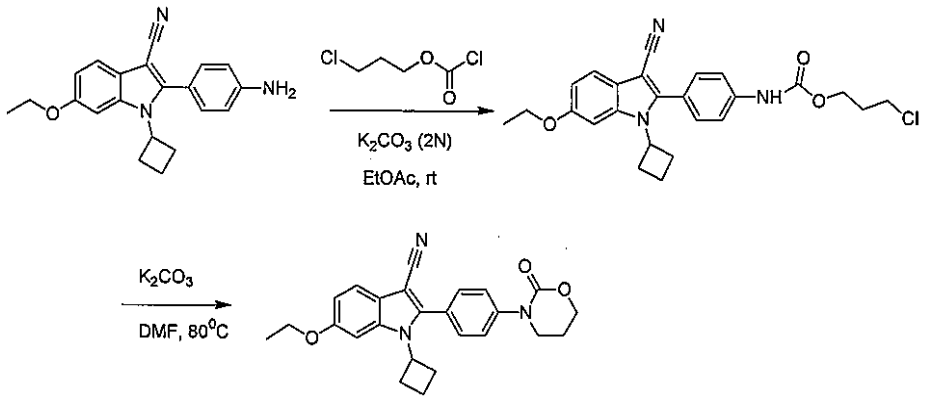
【０９６６】

本質的に同じ手順を使用し、他の塩化スルホニルに置き換えて以下の化合物:化合物1335、1336を作製する。

【０９６７】

実施例1CY:1-シクロブチル-6-エトキシ-2-[4-(2-オキソ-[1,3]オキサジナン-3-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物1346)の調製

【化２９４】



【０９６８】

ステップA:2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(50.0mg、0.15mmol)、K_2CO_3(2N、0.45mL、0.45mmol)および酢酸エチル5mLの懸濁液にクロロギ酸3-クロロプロピル(35.6mg、0.23mmol)を加える。TLCで測定して出発物質が完全に消費するまで得られた混合物を室温で撹拌する。相を分離し、有機相を飽和NaClで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮する。残余の油をジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化すると、[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸3-クロロ-プロピルエステルが白色の固体として得られる。

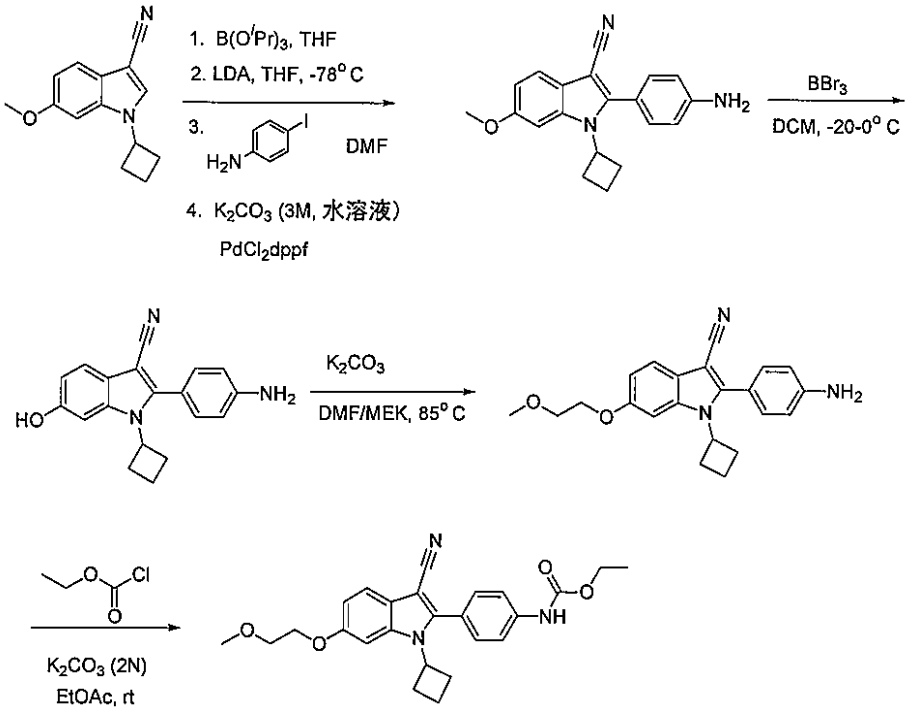
【０９６９】

ステップB:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸3-クロロ-プロピルエステルのDMF5mL溶液に無水K_2CO_3を加える。TLCで測定して出発物質が完全に消費するまで得られた混合物を80℃で撹拌する。冷却後、水10mLを反応混合物に加えて固体の沈殿を得、これを濾集し、次いでエーテルで洗浄する。所望の1-シクロブチル-6-エトキシ-2-[4-(2-オキソ-[1,3]オキサジナン-3-イル)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリルが白色の粉末(76.2mg、収率91.8%)として得られる。

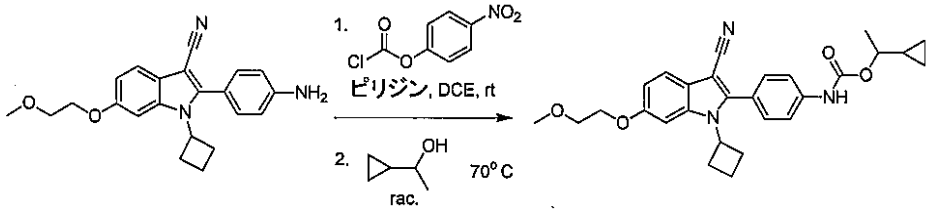
【０９７０】

実施例1CZ:{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸エチルエステル(化合物1397)の調製

【化２９５】

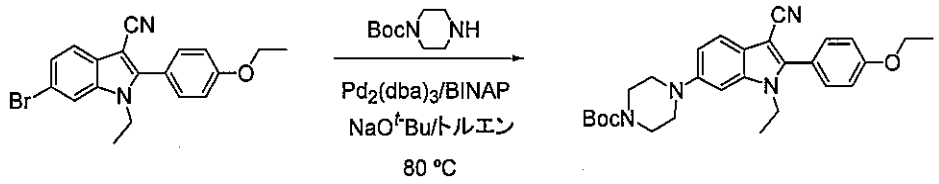


【０９７１】
ステップA:実施例1CW(ステップB)で記載のものと同じ手順を用いて2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。
【０９７２】
ステップB:実施例1B(ステップA)で記載の手順を用いて2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。
【０９７３】
ステップC:2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(519.2mg、1.71mmol)、K_2CO_3、メチルエチルケトン10mLおよびDMF2mLの懸濁液に2-ブロモエチルメチルエーテルを加える。得られた混合物を85℃で8時間撹拌する。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル(20mL)と水(20mL)との間に分配する。水相を追加の酢酸エチル(20mL)で抽出する。合わせた有機相を飽和NaClで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、次いで溶液を濃縮し、生成物をジエチルエーテルで洗浄すると、2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル505.0mg(収率81.7%)が黄色の固体として得られる。
【０９７４】
ステップD:実施例1AJで記載のものと同じ手順を用いて所望の標題化合物、{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸エチルエステル(化合物1397)を白色の固体として得る。
【０９７５】
同様に、上記のステップAからDに従って、以下の化合物:化合物1365、1366、1367、1368、1369、1370、1371、1372、1373、1398、1399、1400、1401、1402、1407、1431を調製する。
【０９７６】
同様に、実施例1BUで記載の手順を上記のステップDに置き換えて以下の尿素誘導体:化合物1403、1404、1405、1406、1412を得る。
【０９７７】
実施例1DA:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(化合物1423)の調製
【化２９６】



【０９７８】
2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(76.0mg、0.21mmol)、ピリジン(36.5mg、0.46mmol)の1,1ジクロロエタン10mL溶液にクロロギ酸4-ニトロフェニル(93.2mg、0.46mmol)を加える。得られた混合物を室温で2時間撹拌する。次いでα-メチルシクロプロパンメタノール(54.3mg、0.63mmol)を加える。反応混合物を70℃で5時間加熱する。冷却後、反応を酢酸エチル(10mL)と飽和K_2CO_3(10mL)との間に分配する。有機相を追加の飽和K_2CO_3(2×10mL)、水および飽和NaClで洗浄する。無色の溶液を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発させる。残余の固体をジエチルエーテルで洗浄すると、標題化合物、[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(化合物1423)が白色の固体として得られる。
【０９７９】
実施例1DB:4-[3-シアノ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチルインドール-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物1337)の調製

【化２９７】



【０９８０】

ステップA:6-ブロモインドールから実施例1Gbで記載の手順を使用して調製した6-ブロモ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチル-インドール-3-カルボニトリル(0.37g、1.0mmol)を$NaO^{t}Bu$(0.13g、1.4mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.009g、0.01mmol)、BINAP(0.019g、0.03mmol)、1-Boc-ピペラジン(0.22g、1.2mmol)および乾燥トルエン(3.0mL)と混合する。混合物を80℃で6時間撹拌する。冷却後、溶媒をジクロロメタンと置き換え、クロマトグラフィー(シリカゲル、DCM/EtOAc、9.5/0.5)にかけると、4-[3-シアノ-2-(4-エトキシフェニル)-1-エチルインドール-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.41g、86%)が得られる。

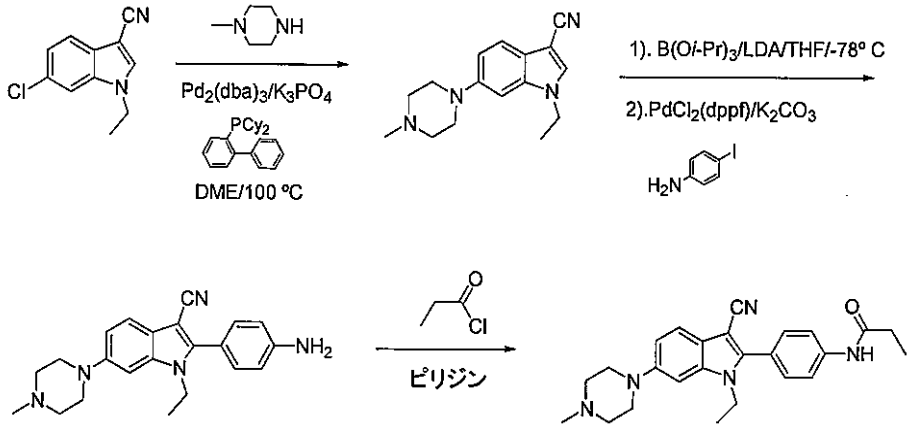
【０９８１】

化合物1338を上記と同様に調製する。

【０９８２】

実施例1DC:{N-{4-[3-シアノ-1-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-インドール-2-イル]フェニル}プロピオンアミド(化合物1341)の調製

【化２９８】



【０９８３】

ステップA:6-クロロインドールから実施例1Aで記載の手順を使用して調製した6-クロロ-1-エチルインドール-3-カルボニトリル(1.02g、5.0mmol)をK_3PO_4(1.48g、7.0mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.11g、0.12mmol)、ビフェニル-2-イルジシクロヘキシルホスファン(0.17g、0.48mmol)、1-メチルピペラジン(0.60g、0.67mL 6.0mmol)および乾燥DME(10.0mL)と混合する。混合物を100℃で終夜撹拌する。冷却後、溶媒をジクロロメタンと置き換え、クロマトグラフィー(シリカゲル、DCM、次いでEtOAc、最後にDCM/MeOH、9/1)にかけると、1-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)インドール-3-カルボニトリル(0.96g、72%)が得られる。

【０９８４】

ステップB:上記で得た1-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)インドール-3-カルボニトリル(0.81g、3.0mmol)およびホウ酸トリイソプロピル(0.81g、0.99mL、4.50mmol)の乾燥THF(5mL)溶液に-78℃でLDA(2.5mL、1.5M、3.75mmol)を加える。添加後、混合物を-78℃で15分間撹拌し、次いでゆっくりと室温にし、さらに30分間撹拌する。次いで反応を-78℃に冷却し、次いで4-ヨードアニリン(0.78g、3.6mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.11g、0.15mmol)、DMF(10mL)およびK_2CO_3(4.5mL、2.0M、9.0mmol)を加える。混合物をゆっくりと室温にし、終夜撹拌し、次いで氷水(200mL)に注ぐ。沈殿を集め、水で洗浄し、クロマトグラフ

ィー(シリカゲル、EtOAc/DCM/Et_3N、6/4/0.02)にかけると、2-(4-アミノフェニル)-1-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)インドール-3-カルボニトリル(0.90g、83%)が得られる。

【０９８５】

ステップC:ステップBで得た化合物(54mg、0.15mmol)の乾燥ピリジン(1.5mL)溶液に塩化プロピオニル(26μL、0.30mmol)を加える。混合物を室温で終夜撹拌し、溶媒を真空除去する。残渣をDCM(5mL)に溶解し、水(2×4mL)で洗浄し、クロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH/DCM、0.5/9.5)にかけると、生成物、{N-{4-[3-シアノ-1-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)インドール-2-イル]フェニル}プロピオンアミド(45mg、73%)が得られる。

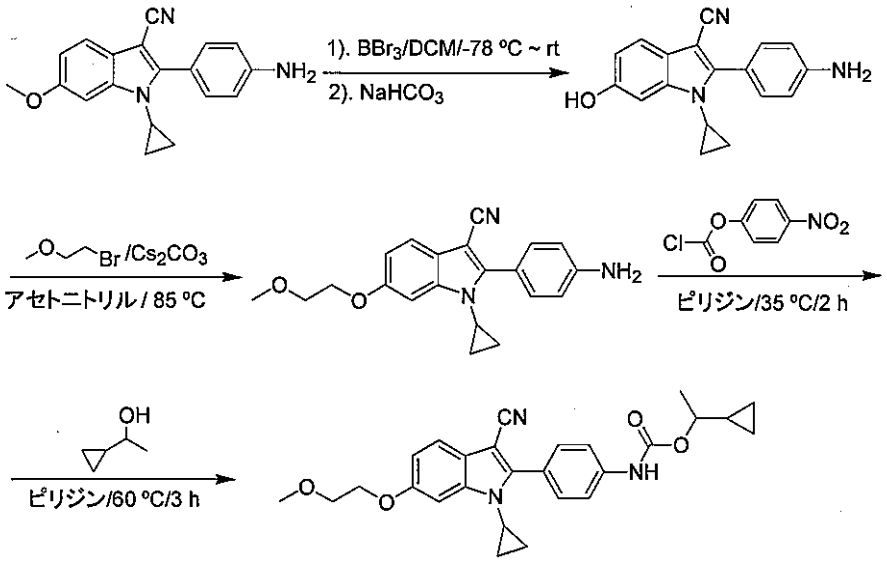
【０９８６】

上記の手順を用い、クロロギ酸エチルおよびシクロプロパンカルボニルクロリドを使用して化合物1339および1340を調製する。

【０９８７】

実施例1DD:{4-[3-シアノ-1-シクロプロピル-6-(2-メトキシエトキシ)インドール-2-イル]フェニル}カルバミン酸1-シクロプロピルエチルエステル(化合物1436)の調製

【化２９９】



【０９８８】

ステップA:実施例1CG、ステップEで調製した2-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-6-メトキシインドール-3-カルボニトリル(2.02g、6.7mmol)の乾燥DCM(30mL)溶液に、-30℃で三臭化ホウ素(8.35g、3.15mL、33.3mmol)を加える。混合物を-30℃～-15℃で1.5時間撹拌し、次いで大気温度にして15分間撹拌する。混合物を飽和$NaHCO_3$および氷に注ぎ、1時間撹拌する。揮発物をロータリーエバポレーターで除去し、沈殿を濾集し、水で洗浄し、次いでN_2流下で乾燥すると、2-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-6-ヒドロキシインドール-3-カルボニトリルが定量的収量で得られる。

【０９８９】

ステップB:上記で得られた中間体(0.29g、1.0mmol)をCs_2CO_3(0.98g、3.0mmol)、臭化2-メトキシエチル(0.21g、0.14mL、1.5mmol)およびアセトニトリル(5mL)と混合し、混合物を85℃で終夜撹拌する。溶媒を真空除去し、残渣をDCMで処理し、クロマトグラフィー(シリカゲル、DCM/EtOAc、9/1)にかけると、2-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-6-(2-メトキシエトキシ)インドール-3-カルボニトリル(0.16g、46%)が得られる。

【０９９０】

ステップC:ピリジン(2.0mL)中の2-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-6-(2-メトキシエトキシ)インドール-3-カルボニトリル(35mg、0.1mmol)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(50mg、0.25mmol)の混合物を35℃で2時間撹拌し、次いで1-シクロプロピルエタノール(98μL、1.0mmol)を加える。次いで混合物を60℃で終夜撹拌し、水(10mL)およびDCM(5mL)

で希釈する。有機物を水(3×5mL)、HCl(2N、3×5mL)、飽和$NaHCO_3$(3×5mL)で洗浄し、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/DCM、0.5/9.5)にかけると、標題化合物、{4-[3-シアノ-1-シクロプロピル-6-(2-メトキシエトキシ)インドール-2-イル]フェニル}カルバミン酸1-シクロプロピルエチルエステル(22mg、48%)が得られる。

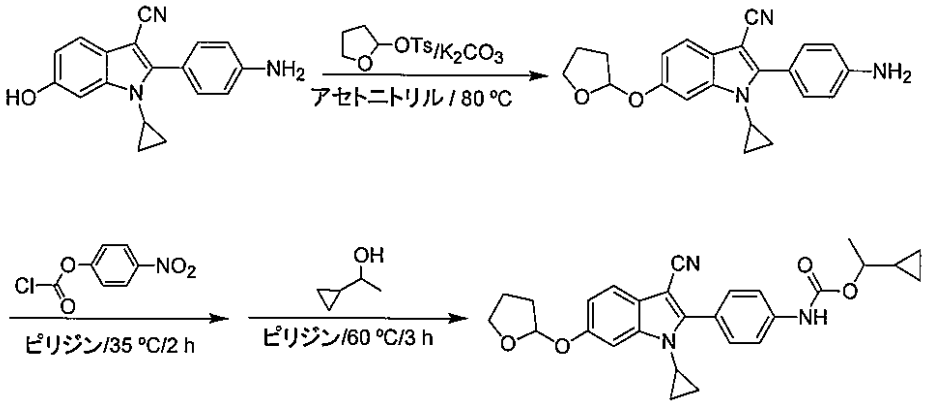
【０９９１】

上記の化学作用を用いて化合物1437、1438および1439を調製する。

【０９９２】

実施例1DE:{4-[3-シアノ-1-シクロプロピル-6-(テトラヒドロフラン-2-イルオキシ)-2-イル]-フェニル}カルバミン酸1-シクロプロピルエチルエステル(化合物1444)の調製

【化３００】



【０９９３】

ステップA:実施例1DD、ステップAで調製した2-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-6-ヒドロキシインドール-3-カルボニトリル(0.29g、1.0mmol)をK_2CO_3(0.35g、2.5mmol)、トルエン-4-スルホン酸テトラヒドロフラン-2-イルエステル(0.36g、1.5mmol)およびアセトニトリル(5mL)と混合し、混合物を80℃で終夜撹拌する。溶媒を真空除去し、残渣をDCMで処理し、クロマトグラフィー(シリカゲル、DCM/EtOAc、9/1)にかけると、2-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-6-(テトラヒドロフラン-2-イルオキシ)インドール-3-カルボニトリル(0.27g、75%)が得られる。

【０９９４】

ステップB:ピリジン(2.0mL)中の2-(4-アミノフェニル)-1-シクロプロピル-6-(テトラヒドロフラン-2-イルオキシ)インドール-3-カルボニトリル(36mg、0.1mmol)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(50mg、0.25mmol)の混合物を35℃で2時間撹拌し、次いで1-シクロプロピルエタノール(98μL、1.0mmol)を加える。次いで混合物を60℃で終夜撹拌し、水(10mL)およびDCM(5mL)で希釈する。有機物を水(3×5mL)、HCl(2N、3×5mL)、飽和$NaHCO_3$(3×5mL)で洗浄し、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/DCM、0.5/9.5)にかけると、標題化合物、{4-[3-シアノ-1-シクロプロピル-6-(テトラヒドロフラン-2-イルオキシ)インドール-2-イル]フェニル}カルバミン酸1-シクロプロピルエチルエステル(32mg、68%)が得られる。

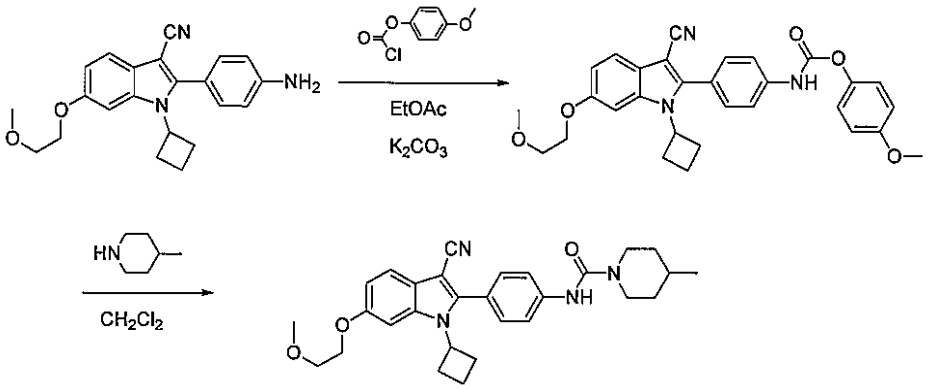
【０９９５】

同様に、上記の手順に従って以下の化合物:化合物1445、1446、1447、1448、1449、1453、1454、1455、1456、1457、1458、1459、1460、1461を調製する。

【０９９６】

実施例1DF:4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-アミド(化合物1377)の調製

【化３０１】



【０９９７】

ステップA:2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(530mg、1.58mmol)のEtOAc(10mL)溶液に2MのK_2CO_3水溶液(556uL、5.9mmol)およびクロロギ酸4-メトキシフェニルを5分間加える。反応混合物を3時間室温でさらに撹拌する。反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、次いで水(5mL)で洗浄する。溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAcに溶解し、次いでヘキサンで磨砕する。沈殿を濾集し、50%のEtOAc/ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸4-メトキシ-フェニルエステル(761mg、98%)が得られる。

【０９９８】

ステップB:{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸4-メトキシ-フェニルエステル(40mg、0.082mmol)のDCM(4mL)溶液に4-メチルピペリジン(0.16mmol)を加え、反応を18時間還流温度で撹拌する。溶媒を減圧除去する。残渣をEtOAcに溶解し、次いでヘキサンで磨砕する。沈殿を濾集し、50%のEtOAc/ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-アミド、化合物1377(26mg、68%)が得られる。

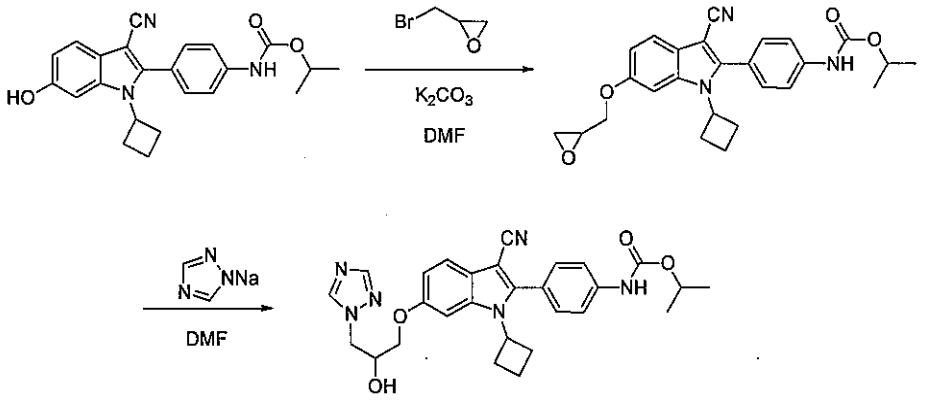
【０９９９】

上記のステップAおよびBに従って以下の化合物:化合物1378、1379、1380、1381、1382、1383、1384を同様に作製する。

【１０００】

実施例1DG:{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-ヒドロキシ-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物1420)の調製

【化３０２】



【１００１】

ステップA:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェ

ニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(1.0g、2.57mmol)のDMF(10mL)溶液にK_2CO_3(710mg、5.13mmol)およびエピブロモヒドリン(436uL、5.13mmol)を加え、反応を42時間、大気温度で撹拌する。次いで反応混合物を冷水に注ぎ、沈殿を濾集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、960mg、84%の所望の生成物が得られる。

【１００２】

ステップB:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-オキシラニルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(40mg、0.09mmol)のDMF(1mL)溶液に1,2,4-トリアゾール(30mg)のナトリウム塩を加える。得られた混合物を60℃で終夜撹拌する。溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、次いで水で洗浄する。有機層を濃縮し、ヘキサンで磨砕する。沈殿を濾集し、1/1の酢酸エチル/ヘキサンでよく洗浄し、真空乾燥すると、{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-ヒドロキシ-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル、化合物1420(29mg、63%)が得られる。

【１００３】

上記のステップAおよびBに従って以下の化合物:化合物1418、1419を同様に作製する。

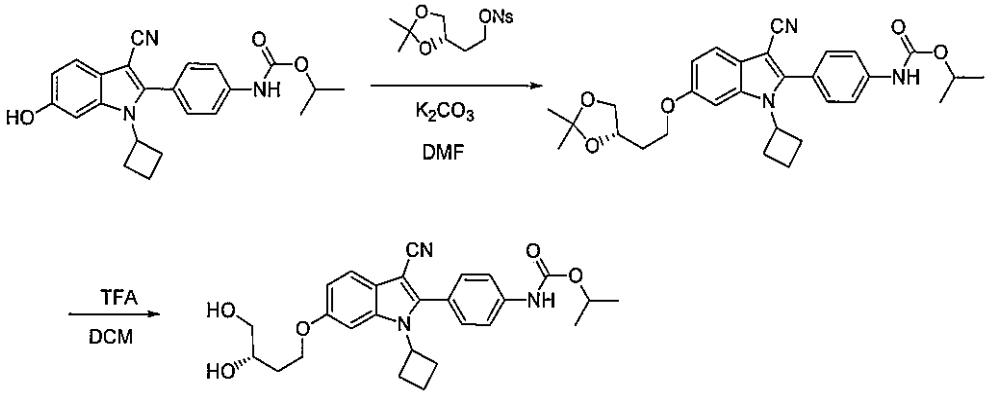
【１００４】

上記の化学作用に従って尿素誘導体、化合物1421を同様に調製する。

【１００５】

実施例1DH:{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(3,4-ジヒドロキシ-ブトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物1429)の調製

【化３０３】



【１００６】

ステップA:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(100mg、0.26mmol)のDMF(3mL)溶液にK_2CO_3(43.2mg、0.312mmol)および4-ニトロベンゼンスルホン酸2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルエステル(129mg、0.39mmol)を加え、反応を18時間、大気温度で撹拌する。次いで反応混合物を冷水に注ぎ、沈殿を濾集し、EtOAc/ヘキサンで洗浄し、真空乾燥すると、96mg、84%の所望の生成物、(4-{3-シアノ-1-シクロブチル-6-[2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エトキシ]-1H-インドール-2-イル}-フェニル)-カルバミン酸イソプロピルエステル、化合物1428が得られる。

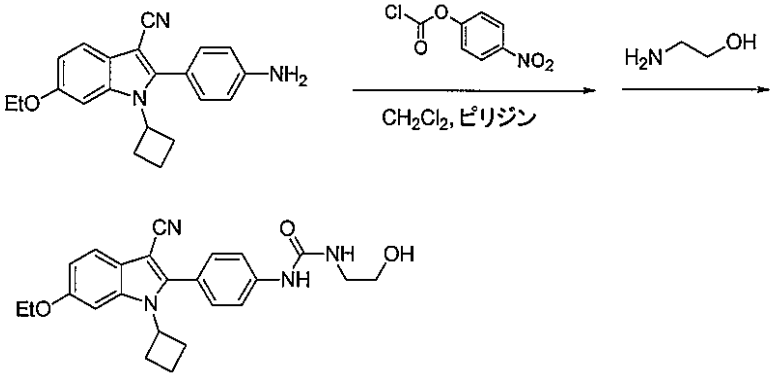
【１００７】

ステップB:(4-{3-シアノ-1-シクロブチル-6-[2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エトキシ]-1H-インドール-2-イル}-フェニル)-カルバミン酸イソプロピルエステル(70mg、0.135mmol)のDCM(2mL)溶液にTFA(10uL)を加える。得られた混合物を大気温度で2時間撹拌する。溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、ヘキサンで磨砕し、沈殿を濾集し、ヘキサン中の50%の酢酸エチルでよく洗浄し、真空乾燥すると、{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(3,4-ジヒドロキシ-ブトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル、化合物1429、45mg(70%)が得られる。

【１００８】

実施例1DI:1-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-尿素(化合物1408)の調製

【化３０４】



【１００９】

実施例1CM、ステップBと同様に調製した2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(40mg、0.12mmol)をクロロギ酸4-ニトロフェニル(60mg、0.30mmol)、CH_2Cl_2(400μL)およびピリジン(25μL、0.31mmol)と合わせる。この懸濁液を室温で1時間撹拌する。エタノールアミン(42μL、0.70mmol)を加える。室温でさらに30分間撹拌後、反応混合物をCH_2Cl_2中で希釈し、希NaOH水溶液で洗浄して黄色のニトロフェノール副生成物を除去する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/アセトン、7/3)で精製すると、1-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-尿素(40mg、80%)が白色の固体として得られる。

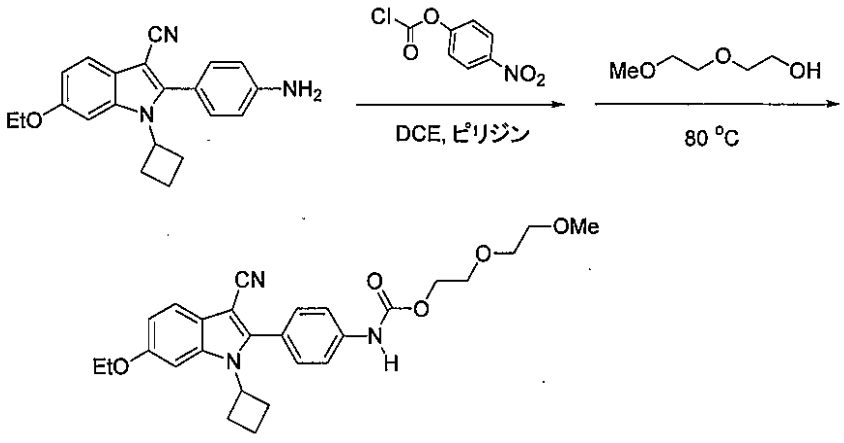
【１０１０】

適切なアミンおよびアニリンカップリングパートナーを使用して以下の化合物:化合物1375、1390、1391、1392、1396、1409、1440および1441を同様に調製する。

【１０１１】

実施例1DJ:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸2-(2-メトキシエトキシ)-エチルエステル(化合物1424)の調製

【化３０５】



【１０１２】

実施例1CM、ステップBと同様に調製した2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(40mg、0.12mmol)をクロロギ酸4-ニトロフェニル(60mg、0.30mmol)、DCE(0.4mL)およびピリジン(25μL、0.31mmol)と合わせる。この懸濁液を室温で1時間撹拌する。2-(2-メトキシエトキシ)エタノール(150μL、1.25mmol)を加える。この混合物を80℃で終夜加熱する。次いで反応混合物をCH_2Cl_2中で希釈し、希NaOH水溶液で洗浄して、黄色のニトロフェノール副生成物を除去する。有機層を乾燥し、濃縮す

る。シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製すると、[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチルエステル(51mg、89%)が白色の固体として得られる。

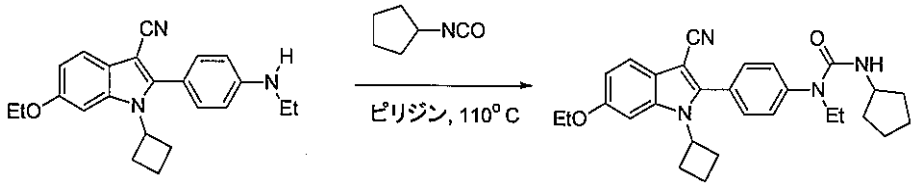
【１０１３】

適切なアルコールを使用して以下の化合物:化合物1416、1426、1432を同様に調製する。

【１０１４】

実施例1DK:1-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-3-シクロペニル-1-エチル-尿素(化合物1425)の調製

【化３０６】



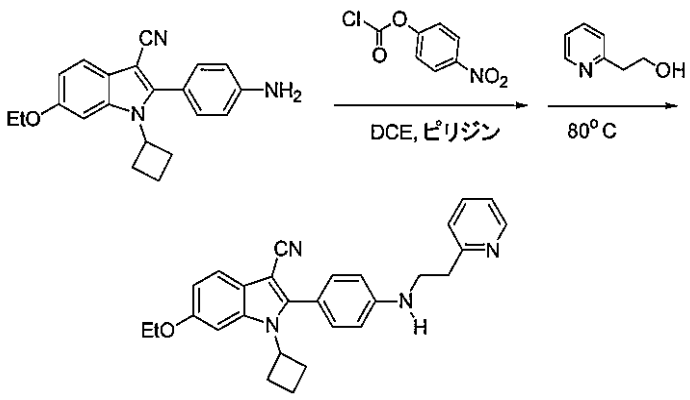
【１０１５】

実施例1CO、ステップCで調製した1-シクロブチル-6-エトキシ-2-(4-エチルアミノフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル(35mg、0.10mmol)をピリジン(300μL)に溶解する。シクロペンチルイソシアネート(130μL、1.08mmol)を加える。反応混合物を110℃で2時間加熱する。次いで反応混合物をHCl水溶液とEtOAcとの間に分配する。有機層を乾燥し、濃縮する。ジシクロペンチル尿素不純物を除去するのにヘキサン/EtOAc(6/4)を使用するシリカゲルクロマトグラフィー、次いでCH_2Cl_2/EtOAc(95/5)を使用する第2のクロマトグラフィーによる精製を要して、純粋な1-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-3-シクロペニル-1-エチル-尿素(39mg、82%)がオフホワイト色の固体として得られる。

【１０１６】

実施例1DL:1-シクロブチル-6-エトキシ-2-[4-(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物1433)の調製

【化３０７】



【１０１７】

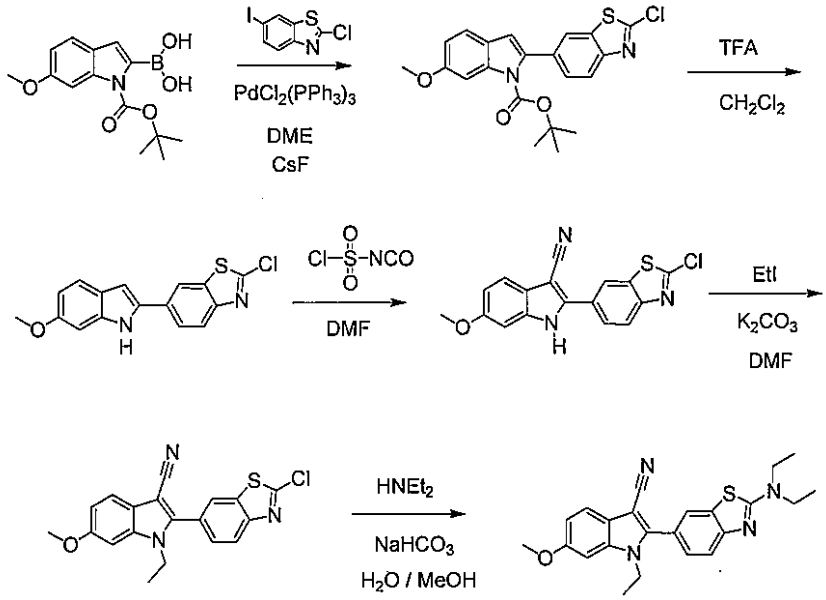
実施例1CM、ステップBと同様に調製した2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-エトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(40mg、0.12mmol)をクロロギ酸4-ニトロフェニル(60mg、0.30mmol)、DCE(0.4mL)およびピリジン(25μL、0.31mmol)と合わせる。この懸濁液を室温で1時間撹拌する。2-(2-メトキシエトキシ)エタノール(150μL、1.25mmol)を加える。この混合物を75℃で終夜加熱する。次いで反応混合物をCH_2Cl_2中で希釈し、希NaOH水溶液で洗浄して、黄色のニトロフェノール副生成物を除去する。有機層を乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/EtOAc、4/1)で精製、次いでヘキサン/アセトン(2/1)で磨砕すると、1-シクロブチル-6-エトキシ-2-[4-(2-ピリジン-2-イル-エチルア

ミノ)-フェニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(23mg、42%)が白色の固体として得られる。

【１０１８】

実施例1DM:2-(2-ジエチルアミノベンゾチアゾール-6-イル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物1343)の調製

【化３０８】



【１０１９】

ステップA:実施例1BOからのtert-ブチル6-メトキシ-1H-インドール-1-カルボキシレート(2.50g、8.6mmol)を無水ジメトキシエタン(21.5mL)に溶解する。この溶液に2-クロロ-6-ヨードベンゾチアゾール(2.42g、8.2mmol)、フッ化セシウム(2.53g、16.7mmol)および$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.23g、0.33mmol)を加える。反応混合物を加熱還流する。17時間後、反応混合物を室温に冷却し、水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(4×20mL)で抽出する。抽出液を飽和$NaHCO_3$水溶液(20mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空濃縮すると、tert-ブチル2-(2-クロロベンゾチアゾール-6-イル)-6-メトキシ-インドール-1-カルボキシレート(2.95g、83%)が固いフォームとして得られる。

【１０２０】

ステップB:上記のBocインドール(2.87g、6.9mmol)を無水CH_2Cl_2(13mL)に溶解する。この溶液にトリフルオロ酢酸(3.0mL、38.9mmol)を室温で加える。反応混合物を室温で17時間撹拌する。水(20mL)を加え、混合物をCH_2Cl_2(3×10mL)で抽出する。抽出液を水(1×15mL)、飽和$NaHCO_3$(20mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ロータリーエバポレーターを使用して濃縮すると粗製生成物が得られる。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(1～50%の酢酸エチル/ヘキサン)で精製すると、2-クロロ-6-(-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-ベンゾチアゾール(0.40g、18%)が得られる。

【１０２１】

ステップC:上記のインドールを無水DMF(3.0mL)に溶解し、氷浴で冷却する。イソシアン酸クロロスルホニル(0.12mL、1.4mol)を加え、混合物を氷浴で2時間撹拌する。水(15mL)を加え、混合物を室温で30分間撹拌する。沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥すると、2-(2-クロロベンゾチアゾール-6-イル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.39g、95%)が得られる。

【１０２２】

ステップD:上記のインドール(373mg、1.1mmol)を無水DMF(2.2mL)に溶解し、ヨードエタン(0.20g、1.3mmol)および炭酸カリウム(0.31g、2.2mmol)を加えて室温で撹拌する。混合物を50℃で22時間撹拌する。混合物を水(15mL)で希釈し、室温で15分間撹拌する。固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥すると、2-(2-クロロベンゾチアゾール-6-イル)-1-エチル-6-

メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.39g、96%)が得られる。

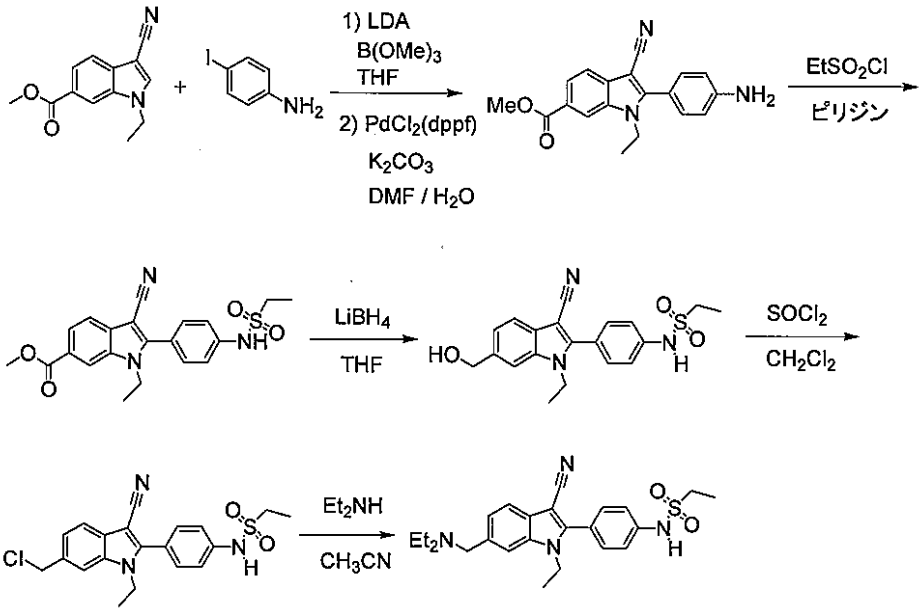
【１０２３】

ステップE:上記のインドール(46mg、0.13mmol)を15%水/イソプロピルアルコール(1.5mL)に溶解する。ジエチルアミン(25mg、0.34mmol)、次いで重炭酸ナトリウム(43mg、0.51mmol)を加える。反応混合物を21時間加熱還流する。反応混合物を室温に冷却し、水(5mL)で希釈する。沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥すると、2-(2-ジエチルアミノベンゾチアゾール-6-イル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(40mg、79%)が得られる。

【１０２４】

実施例1DN:エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-6-ジエチルアミノメチル-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド(化合物1352)の調製

【化３０９】



【１０２５】

ステップA:実施例1Aに記載の方法でメチル1H-インドール-6-カルボキシレートから調製したメチル3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボキシレート(4.11g、18.0mmol)の無水THF(36mL)溶液を乾燥氷/エーテル浴で冷却する。リチウムジイソプロピルアミド(シクロヘキサン中1.5M溶液、14.4mL、21.6mmol)を、反応温度を-60℃未満に維持する速度で加える。添加後、反応混合物を-60℃で30分間撹拌する。ホウ酸トリメチル(3.1mL、27.8mmol)を反応に加え、混合物を-60℃で30分間撹拌する。反応混合物を室温まで加温させ、DMF(60mL)、4-ヨードアニリン(4.00g、18.3mmol)、$PdCl_2$(dppf)(735mg、0.90mmol)およびK_2CO_3水溶液(2M、36mL)を加える。混合物を40℃で17時間撹拌する。混合物を室温に冷却し、濃縮してTHFを除去する。水を体積500mLまで加え、混合物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出する。抽出液を水(3×50mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、生成物を半固体として得る。生成物を酢酸エチルから結晶化させると、メチル2-(4-アミノフェニル)-3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボキシレート(2.53g、44%)が褐色の固体として得られる。

【１０２６】

ステップB:上記からのインドール生成物(1.26g、3.95mmol)を無水ピリジン(6mL)に溶解する。この溶液に塩化エタンスルホニル(0.63g、4.90mmol)を加える。混合物を50℃に17時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、水(30mL)を加える。混合物を酢酸エチル(3×5mL)で抽出する。抽出液を10%塩酸水溶液(5mL)、水(2×10mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ロータリーエバポレーターを使用して濃縮すると、3-シアノ-2-(4-エタンスルホニルアミノ-フェニル)-1-エチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(1.47g、90%)が得られる。

【１０２７】

ステップC:上記からのインドール生成物(0.72g、1.76mmol)を無水THF(3.3mL)に懸濁する。水素化ホウ素リチウム(2.6mL、5.2mmol、THF中2M)を室温で加える。混合物を20時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、水(4mL)を加える。10%塩酸水溶液を加えることによりpHを4に調整する。混合物を塩化メチレン(4×2mL)で抽出する。抽出液を水(2.2mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮すると、エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-1-エチル-6-ヒドロキシメチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド(595mg、88%)が褐色の固体として得られる。

【１０２８】

ステップD:上記からのインドール生成物(471mg、1.23mmol)を無水塩化メチレン(6mL)に懸濁する。塩化チオニル(0.135mL、1.85mmol)を加え、混合物を室温で2時間撹拌する。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮すると、エタンスルホン酸[4-(6-クロロメチル-3-シアノ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド(493mg、99%)が得られる。

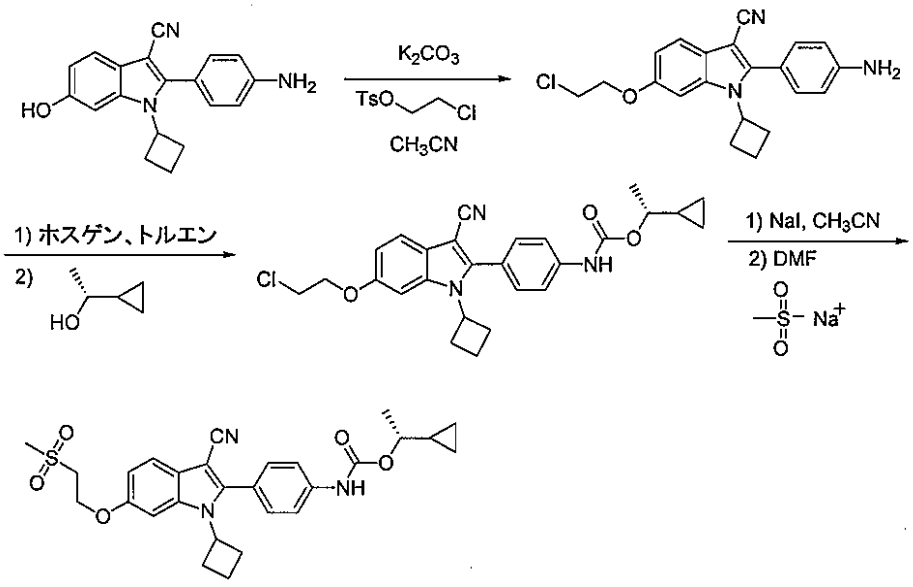
【１０２９】

ステップE:上記からのインドール生成物(50mg、0.124mmol)を無水アセトニトリル(1.0mL)に溶解する。ジエチルアミン(28.1mg、0.38mmol)を加え、混合物を80℃で17時間加熱する。混合物を室温に冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0～10%MeOH/CH_2Cl_2)で精製すると、エタンスルホン酸[4-(3-シアノ-6-ジエチルアミノメチル-1-エチル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-アミド(33.6mg、62%)が得られる。

【１０３０】

実施例1DO:{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メタンスルホニル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(化合物2695)

【化３１０】



【１０３１】

ステップA:2-(4-アミノフェニル)-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(3.43g、11.3mmol)のCH_3CN(8mL)溶液にCs_2CO_3(4.30g、73.2mmol)および2-クロロエチル-p-トシレート(2.39mL、13.2mmol)を加え、反応混合物を18時間40℃において密封管中で撹拌した。水性後処理を0.5MのHCl(500mL)中で行い、混合物をEtOAc(2×500mL)で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮した。粗製生成物を10%のEtOAc/CH_2Cl_2のシリカゲルカラムで精製した。溶媒を除去すると、2-(4-アミノ-フェニル)-6-(2-クロロ-エトキシ)-1-シクロブチル-1H-インドール-3-カルボニトリル4.06g(収率98%)が白色の固体として得られた。

【１０３２】

ステップB:2-(4-アミノ-フェニル)-6-(2-クロロ-エトキシ)-1-シクロブチル-1H-インドール-3-カルボニトリル(800mg、2.19mmol)をトルエン(2M、10mL、5.00mmol)中のホスゲンに溶解し、2時間80℃において密封管中で撹拌した。溶媒を除去し、得られた白色の固体をDCE1mLに懸濁した。この溶液に(R)-1-シクロプロピルエタノール(400uL、5.28mmol)およびDMAP(268mg、2.19mmol)を加えた。溶液を密封管中、16時間室温で撹拌した。水性後処理を0.5MのHCl(200mL)中で行い、EtOAc(2×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮した。固体生成物をエーテルで磨砕すると、{4-[6-(2-クロロ-エトキシ)-3-シアノ-1-シクロブチル-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル800mg(収率77%)が白色の固体として得られた。

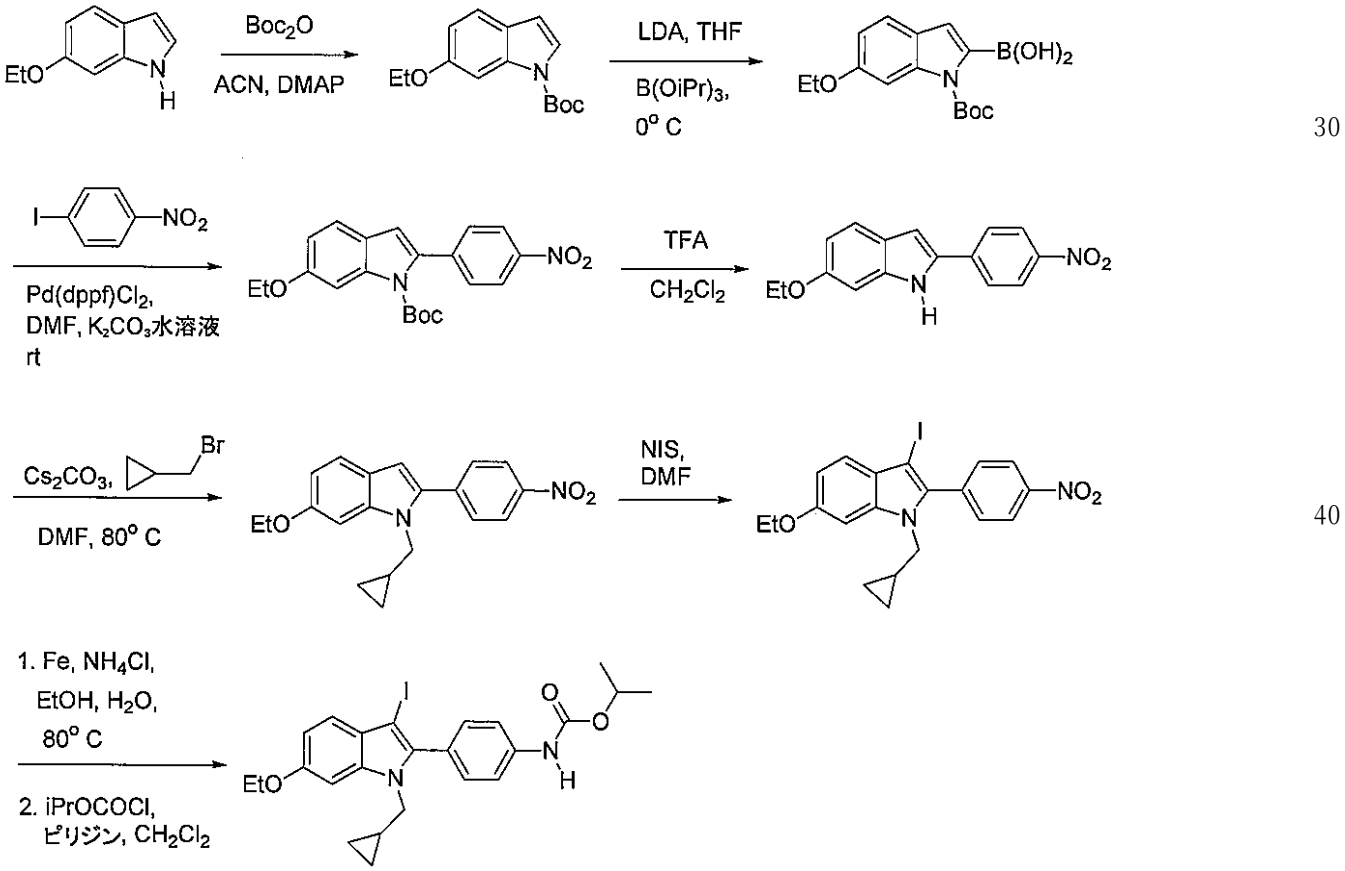
【１０３３】

ステップC:{4-[6-(2-クロロ-エトキシ)-3-シアノ-1-シクロブチル-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(800mg、1.67mmol)の1:4のDMF/CH_3CN(8mL)溶液にヨウ化ナトリウム(2.50g、16.7mmol)を加える。得られた混合物を終夜還流した。0.5MのHCl(200mL)中で水性後処理を行い、EtOAc(2×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮した。固体生成物をエーテルで磨砕し、さらに精製することなく使用した。ヨードエチル中間体(0.56mmol)を含有するDMF溶液4mLにナトリウムメタンスルフィネート(113mg、1.11mmol)を加え、反応を室温で終夜撹拌した。0.5MのHCl(200mL)中で水性後処理を行い、EtOAc(2×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮した。混合物をシリカゲルカラム(CH_2Cl_2)で精製すると、{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メタンスルホニル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸1-シクロプロピルエチルエステル100mg(収率35%)がオフホワイト色の粉末として得られる。

【１０３４】

実施例1DP:[4-(1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-ヨード-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物2634)の調製

【化３１１】



【１０３５】

ステップA:6-エトキシ-1-H-インドール(5.0g、31mmol)のCH_3CN(31mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(7.2g、33mmol)およびDMAP(480mg、3.9mmol)を加えた。混合物を終夜室温で撹拌し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1:1のCH_2Cl_2/ヘキサン)で精製すると、6-エトキシ-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.67g、95%)が褐色の油として得られた。

【１０３６】

ステップB:6-エトキシ-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(8g、30mmol)および$B(OiPr)_3$(12mL、52mmol)のTHF(48mL)溶液を0℃に冷却し、LDA(THF-シクロヘキサン中1.5M、30mL、45mmol)を滴下した。反応混合物を0℃で20分間、次いで室温で30分間撹拌した。HCl(7.5mL、6M)を加え、混合物をほぼ30mLの溶液に濃縮した。この濃縮物をHCl水溶液でpH1～2に酸性化した。固体を濾過し、H_2Oで洗浄し、50℃において減圧で30分間乾燥した。生成物、2-(6-エトキシ-インドール-1-tert-ブトキシ-カルボニル-インドール)-ボロン酸三水和物(10.32g、96%)を白色の固体として単離した。

【１０３７】

ステップC:2-(6-エトキシ-インドール-1-tert-ブトキシ-カルボニル-インドール)-ボロン酸三水和物(5.1g、14.2mmol)、1-ヨード-4-ニトロベンゼン(3.6g、14.4mmol)、Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(205mg、0.25mmol)およびDMF(45mL)の混合物にK_2CO_3水溶液(2M、20mL、40mmol)を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAcで抽出した。EtOAc層をH_2O、次いでブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(1:1のCH_2Cl_2/ヘキサン)で精製し、次いで1:1のヘキサン/エーテルで磨砕すると、6-エトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.63g、67%)が黄色の固体として得られる。

【１０３８】

ステップD:6-エトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(8.1g、21.2mmol)のCH_2Cl_2(8mL)溶液にTFA(8mL)を加えた。この混合物を室温で2時間撹拌し、濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(7:3のCH_2Cl_2/ヘキサン、次いで100%CH_2Cl_2)で精製すると、6-エトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(4.5g、68%)がオレンジ赤色の固体として得られた。

【１０３９】

ステップE:6-エトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(4.5g、16mmol)、Cs_2CO_3(7.8g、24mmol)、DMF(23mL)およびブロモメチルシクロプロパン(1.8mL、18mmol)を80℃において密封管中16時間撹拌した。反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(1:1のCH_2Cl_2/ヘキサン)で精製すると、1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(4.73g、88%)がオレンジ色の固体として得られた。

【１０４０】

ステップF:DMF(8.6mL)中の1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(800mg、2.38mmol)に室温でN-ヨードスクシンイミド(585mg、2.6mmol)のDMF(5.6mL)溶液を滴下した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、H_2Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をH_2Oおよび次いで飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、次いで乾燥し、濃縮した。残渣をヘキサンで磨砕すると、1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-ヨード-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(1.061g、96%)がオレンジ色の固体として得られた。

【１０４１】

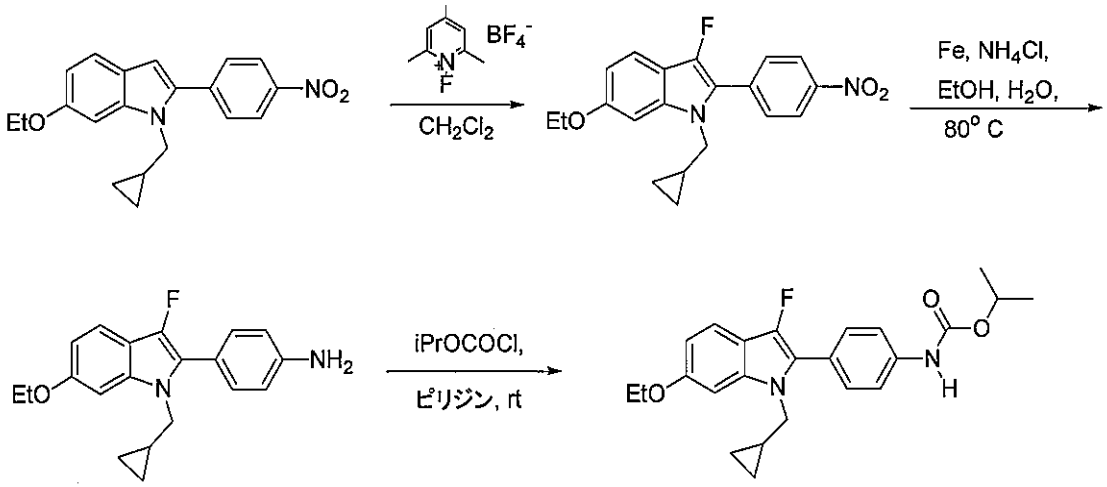
ステップG:1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-ヨード-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(990mg、2.14mmol)、鉄粉(690mg、11.8mmol)、NH_4Cl(690mg、12.9mmol)、エタノール(22mL)およびH_2O(8mL)の混合物を80℃で90分間加熱した。反応混合物をH_2Oで希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。有機層を乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製した。画分を含有する生成物を次の反応で即座に使用した。CH_2Cl_2(80mL)中の化合物をピリジン(15mL)およびクロロギ酸イソプロピル(トルエン中1M、2.5mL、2.5mmol)で

処理し、室温で15分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAcおよびHCl水溶液の混合物で抽出した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/ヘキサン、1:1から3:1)で精製すると、[4-(1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-ヨード-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(644mg、58%)が白色の固体として得られた。

【１０４２】

実施例1DQ:[4-(1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物2640)の調製

【化３１２】



【１０４３】

ステップA:CH_2Cl_2(4mL)中の1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(600mg、1.79mmol)に1-フルオロ-2,4,6-トリメチルピリジニウムテトラフルオロボレート(418mg、1.85mmol)を加えた。反応混合物を室温で3日間撹拌し、次いでCH_2Cl_2中で希釈し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(1:1のCH_2Cl_2/ヘキサン)で精製すると、1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-フルオロ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(161mg、25%)が黄色の固体として得られた。

【１０４４】

ステップB:1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-フルオロ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(161mg、0.45mmol)、鉄粉(170mg)、NH_4Cl(170mg、3.2mmol)、エタノール(4mL)およびH_2O(1.5mL)の混合物を80℃で90分間加熱した。反応混合物をH_2Oで希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。有機層を乾燥し、濃縮すると、4-(1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-フェニルアミン(122mg、83%)が白色の固体として得られた。

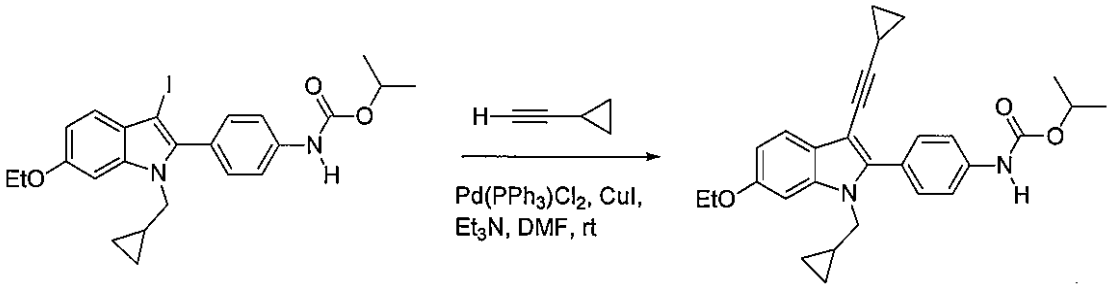
【１０４５】

ステップC:4-(1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-フェニルアミン(30mg、0.093mmol)、ピリジン(300μL)およびクロロギ酸イソプロピル(トルエン中1M、110μL、0.11mmol)の混合物を室温で90分間撹拌した。残渣をEtOAcとHCl水溶液の混合物で抽出した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/Hex、1:1)で精製すると、[4-(1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(35mg、92%)が白色の固体として得られた。

【１０４６】

実施例1DR:[4-(3-シクロプロピルエチニル-1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物2635)の調製

【化３１３】



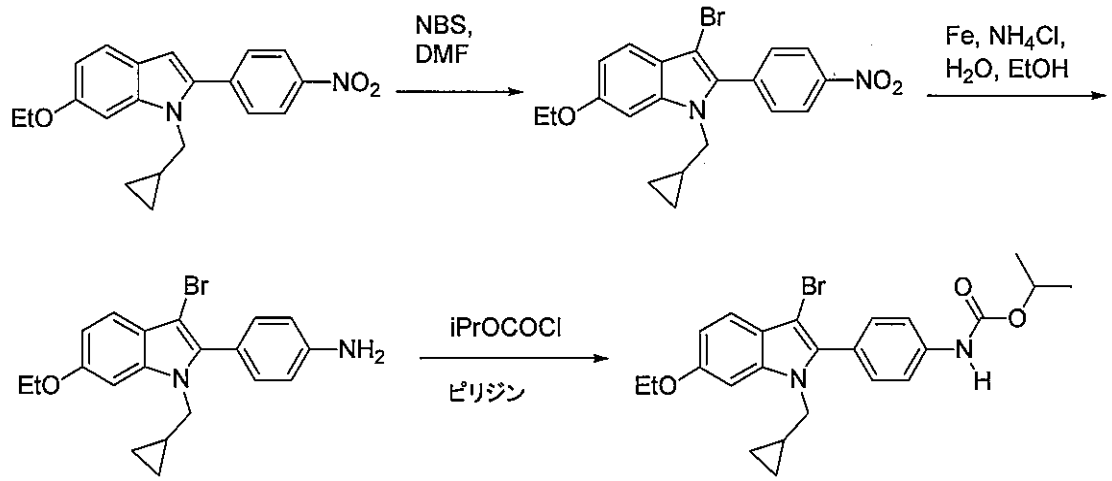
【１０４７】

[4-(1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-3-ヨード-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(100mg、0.19mmol)、シクロプロピルアセチレン(50μL、トルエン中70%、0.4mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(6.7mg、0.0096mmol)、CuI(5mg、0.026mmol)、トリエチルアミン(600μL)およびDMF(600μL)を室温で5時間撹拌した。追加の$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(5mg)およびシクロプロピルアセチレン(30μL)を次いで加え、反応混合物を終夜撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、H_2OおよびHCl水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(3:1のCH_2Cl_2/ヘキサン)、次いで第2のクロマトグラフィー(7:3ヘキサン/エーテル)で精製すると、[4-(3-シクロプロピルエチニル-1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(21mg、24%)が白色の固体として得られた。

【１０４８】

実施例1DS:[4-(3-ブロモ-1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物2691)の調製

【化３１４】



【１０４９】

ステップA:DMF(2.5mL)中の1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(200mg、0.6mmol)にN-ブロモスクシンイミド(107mg、0.6mmol)のDMF(1.5mL)溶液を滴下した。反応混合物を室温で90分間撹拌した。反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(1:1のCH_2Cl_2/ヘキサン)で精製すると、3-ブロモ-1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(219mg、88%)が黄色の固体として得られた。

【１０５０】

ステップB:実施例1DPステップBに従って、3-ブロモ-1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(205mg、0.5mmol)を還元して、4-(3-ブロモ-1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニルアミン(164mg、85%)を帯黄色の固体として得た。

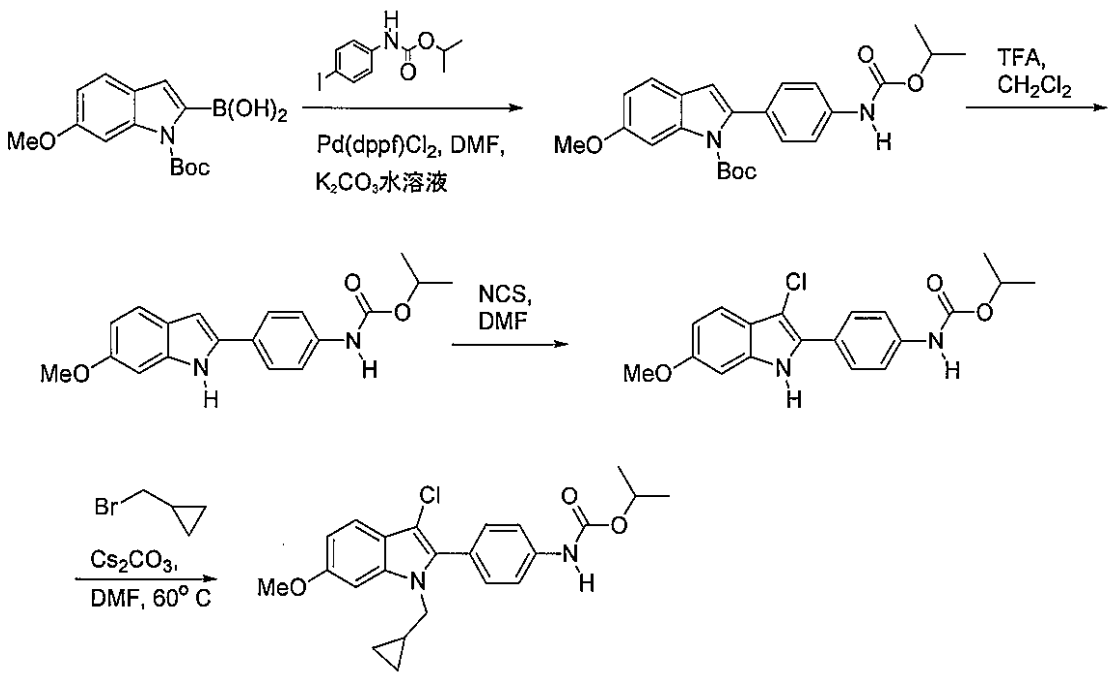
【１０５１】

ステップC:実施例1DPステップCに従って、4-(3-ブロモ-1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニルアミン(30mg、0.078mmol)をカルバモイル化して、[4-(3-ブロモ-1-シクロプロピルメチル-6-エトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(25mg、68%)を白色の固体として得た。

【１０５２】

実施例1DT:[4-(3-クロロ-1-シクロプロピルメチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物2804)の調製

【化３１５】



【１０５３】

ステップA:2-(6-メトキシ-インドール-1-tert-ブトキシ-カルボニル-インドール)-ボロン酸(14g、48mmol)をN-(4-ヨードフェニル)-イソプロピルカルバメート(15.25g、50mmol)、Pd(dppf)Cl_2(678mg、0.92mmol)、K_2CO_3水溶液(2M、66mL、132mmol)およびDMF(150mL)と合わせた。反応混合物を終夜室温で撹拌し、次いでH_2Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製し、次いで2:1のヘキサン/エーテルで磨砕すると、2-(4-イソプロポキシカルボニルアミノ-フェニル)-6-メトキシ-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(15.6g、76%)が灰色の固体として得られた。

【１０５４】

ステップB:2-(4-イソプロポキシカルボニルアミノ-フェニル)-6-メトキシ-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(17.4g、41mmol)、CH_2Cl_2(50mL)およびTFA(50mL)の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、CH_2Cl_2中で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮し、エーテルで磨砕すると、[4-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(11.4g、86%)が帯灰色の固体として得られた。

【１０５５】

ステップC:DMF(50mL)中の[4-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(11.3g、34.9mmol)にN-クロロスクシンイミド(5g、37.4mmol)の溶液を20分間滴下し、混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物をH_2Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮し、エーテルで磨砕すると、[4-(3-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(10.65g、85%)が褐色の固体として得られた。

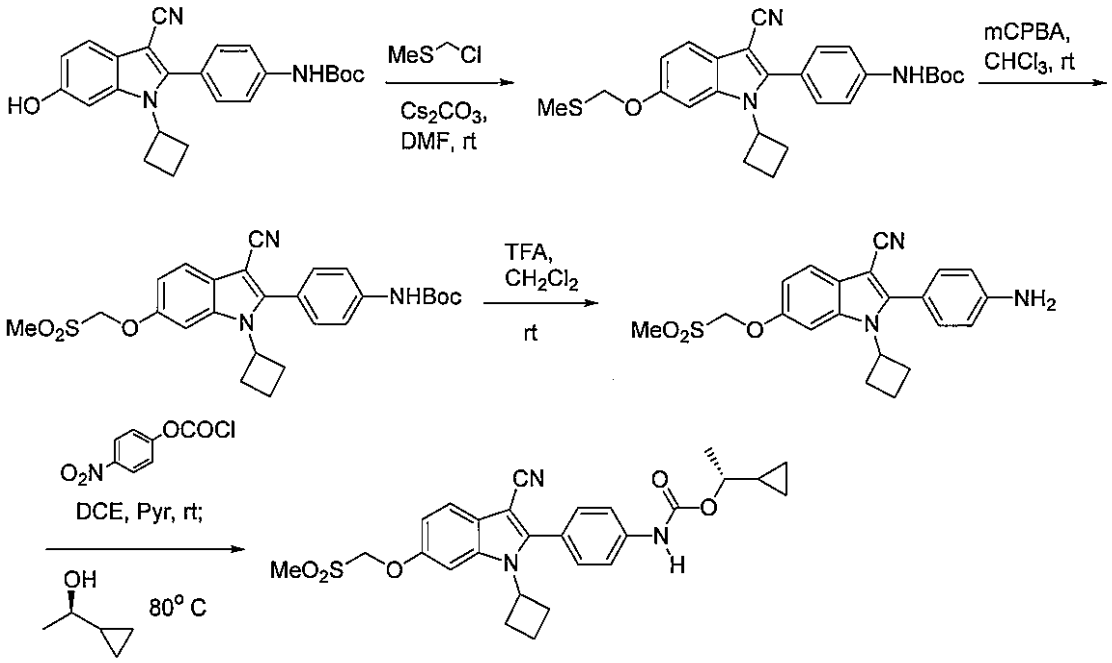
【１０５６】

ステップD:[4-(3-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(50mg、0.14mmol)、Cs_2CO_3(95mg、0.29mmol)、ブロモメチルシクロプロパン(18μL、0.18mmol)およびDMF(200μL)の混合物を60℃で4時間撹拌した。反応混合物を次いで室温で1時間撹拌し、H_2Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(7:3のCH_2Cl_2/ヘキサン)で精製すると、[4-(3-クロロ-1-シクロプロピルメチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(19mg、33%)が白色の固体として得られた。

【１０５７】

実施例1DU:(R)-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-メタンスルホニルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(化合物2988)の調製

【化３１６】



【１０５８】

ステップA:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.6g、4mmol)をCs_2CO_3(2.6g、8mmol)、メチルクロロメチルスルフィド(410μL、5mmol)およびDMF(16mL)と合わせた。反応混合物を終夜室温で撹拌し、H_2Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製すると、[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-メタンスルファニルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.72g、93%)がオフホワイト色の固体として得られた。

【１０５９】

ステップB:$CHCl_3$(20mL)中の[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-メタンスルファニルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.35g、2.9mmol)に3-クロロ過安息香酸(1.5g、8.7mmol)を一度に加えた。10分後、反応混合物を希$NaHCO_3$溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(95:5のCH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-メタンスルホニルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.11g、77%)がオフホワイト色の固体として得られた。

【１０６０】

ステップC:CH_2Cl_2(6mL)中の[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-メタンスルホニルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.21g、2.47mmol)にTFA(2mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物をCH_2Cl_2中で希釈し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮した。アセトン(5mL)で磨砕すると、2-(4-アミノ-フェニル)-1-シクロブチル-6-メタンスルホニルメトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(891mg、91%)が明るいピンク色の固体として得られた。

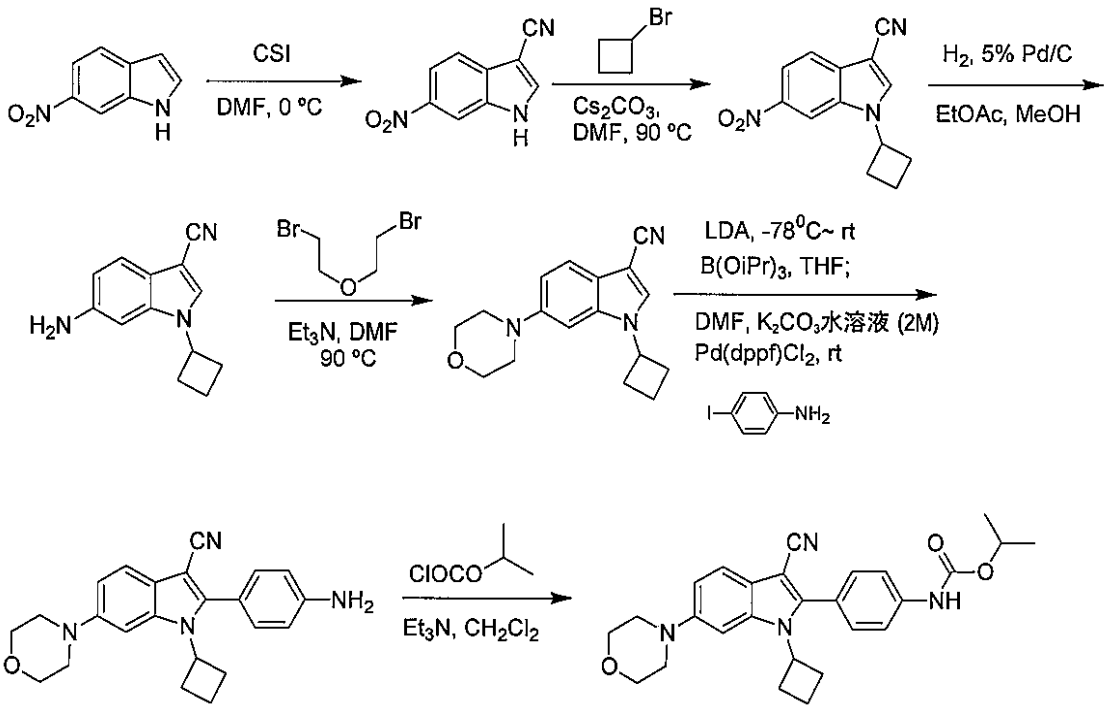
【１０６１】

ステップD:2-(4-アミノ-フェニル)-1-シクロブチル-6-メタンスルホニルメトキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(100mg、0.25mmol)をクロロギ酸p-ニトロフェニル(120mg、0.6mmol)、DCE(1mL)およびピリジン(60μL、0.75mmol)と合わせ、室温で1時間撹拌した。この混合物に(R)-1-シクロプロピルエタノール(90μL、0.92mmol)を加え、次いで80℃で2時間加熱した。反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、希NaOH水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(95:5のCH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、(R)-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-メタンスルホニルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(105mg、83%)が白色の固体として得られた。

【１０６２】

実施例1DV:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-モルホリン-4-イル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物2800)の調製

【化３１７】



【１０６３】

ステップA:6-ニトロインドール(16.2g、100mmol)のDMF(60mL)溶液に0℃でクロロスルホニルイソシアネート(10.9mL、125.0mmol)を加えた。混合物を次いで室温で終夜撹拌し、氷水(1.0L)に注ぎ、3時間撹拌した。沈殿を濾過し、水で洗浄し、風乾すると、3-シアノ-6-ニトロインドール(17.63g、94%)が得られた。

【１０６４】

ステップB:DMF(20mL)中の3-シアノ-6-ニトロインドール(3.74g、20.0mmol)、臭化シクロブチル(2.27mL、24.0mmol)、Cs_2CO_3(13.04g、40.0mmol)の混合物を90℃において密封管中で3日間撹拌した。冷却後、混合物を氷水(200mL)に注ぎ、沈殿を濾過し、水で洗浄し、パー水素化器に移した。5%のPd/C(1.0g)と共に、MeOH(50mL)およびEtOAc(50mL)中、60psiのH_2で24時間水素化した。混合物をセライトで濾過し、MeOHで洗浄し、濃縮乾固すると、

6-アミノ-1-シクロブチル-3-シアノインドール(3.13g、74%)が得られた。

【１０６５】

ステップC:DMF(100mL)中の6-アミノ-1-シクロブチル-3-シアノインドール(4.60g、21.8mmol)、ブロモエチルエーテル(6.07g、26.16mmol)、DIEA(10.79mL、65.4mmol)の混合物を90℃で終夜撹拌し、次いで氷水(1.0L)に注いだ。沈殿を濾過し、水で洗浄し、シリカゲル上で精製(CH_2Cl_2/EtOAc、9:1)すると、1-シクロブチル-6-モルホリン-4-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル(5.24g、85%)が得られた。

【１０６６】

ステップD:1-シクロブチル-6-モルホリン-4-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.20g、4.27mmol)、ホウ酸トリイソプロピル(1.28mL、5.55mmol)のTHF(15mL)溶液に-78℃でLDA(シクロヘキサン中1.5Mのモノ THF、3.27mL、4.91mmol)を撹拌しながら加えた。混合物を-78℃で10分間および室温で30分間撹拌し、次いで4-ヨードアニリン(1.03g、4.70mmol)および$PdCl_2$(dppf)(0.16g、0.2mmol)を加えた。反応系を-78℃に冷却し、窒素でフラッシュし、次いでDMF(30mL)およびK_2CO_3水溶液(2.0M、6.4mL、12.8mmol)を加えた。冷却浴を除去し、混合物を終夜撹拌し、氷水(500mL)に注いだ。沈殿を濾過し、水で洗浄し、風乾し、シリカゲル上で精製(CH_2Cl_2/EtOAc、9:1)すると、2-(4-アミノ-フェニル)-1-シクロブチル-6-モルホリン-4-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.49g、94%)が得られた。

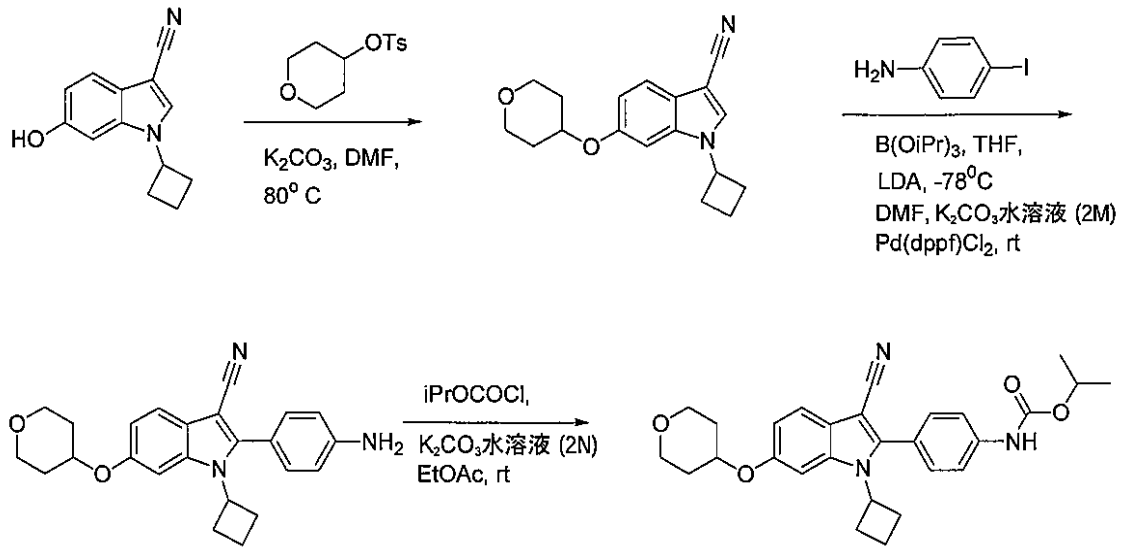
【１０６７】

ステップE:2-(4-アミノ-フェニル)-1-シクロブチル-6-モルホリン-4-イル-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.112g、0.3mmol)、ピリジン(1.0mL)のCH_2Cl_2(2.0mL)溶液をクロロギ酸イソプロピル(トルエン中1.0M、0.6mL、0.6mmol)で処理した。混合物を室温で5時間撹拌し、CH_2Cl_2(5mL)で希釈した。有機層を分離し、HCl(1.0N、3×2mL)、水(5mL×2)およびブライン(5mL)で洗浄し、シリカゲル上で精製(CH_2Cl_2/EtOAc、9:1)すると、[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-モルホリン-4-イル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(0.12g、87%)が得られた。

【１０６８】

実施例1DW:{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物2616)の調製

【化３１８】



【１０６９】

ステップA:6-ヒドロキシインドール(1.47g、6.93mmol)、トルエン-4-スルホン酸テトラヒドロ-ピラン-4-イルエステル(2.65g、10.42mmol)、K_2CO_3(2.87g、20.77mmol)およびDMF(15mL)の混合物を80℃で終夜撹拌した。冷却後、反応混合物を氷水(60mL)に注ぐと沈殿が生じ、これを濾集し、水およびエーテル/ヘキサン(1:1)で洗浄した。固体を真空乾燥して

生成物(1.76g、86%)を茶色の固体として得た。

【１０７０】

ステップB:1-シクロブチル-6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(1.68g、5.68mmol)およびホウ酸トリイソプロピル(1.39g、7.38mmol)のTHF(15mL)溶液を-78℃に冷却し、その後LDA(THF-シクロヘキサン中1.5M、4.73mL、7.10mmol)を滴下した。反応混合物を室温に加温させ、撹拌を30分間続けた。反応混合物を-78℃に冷却した。DMF(10mL)中の4-ヨードアニリン(1.31g、5.96mmol)、K_2CO_3(2M、8.5mL、17.0mmol)および$PdCl_2$dppf(208mg、0.29mmol)をそれに連続的に加えた。混合物を脱ガスし、N_2で戻し充填し、次いで室温で3時間撹拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)と水(50mL)との間に分配した。水相をさらなるEtOAc(40mL)で洗浄した。合わせた有機相を水(2×30mL)、ブラインで洗浄し、Mg_2SO_4で乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン、10%から50%)すると、生成物(1.81g、83%)が茶色の固体として得られた。

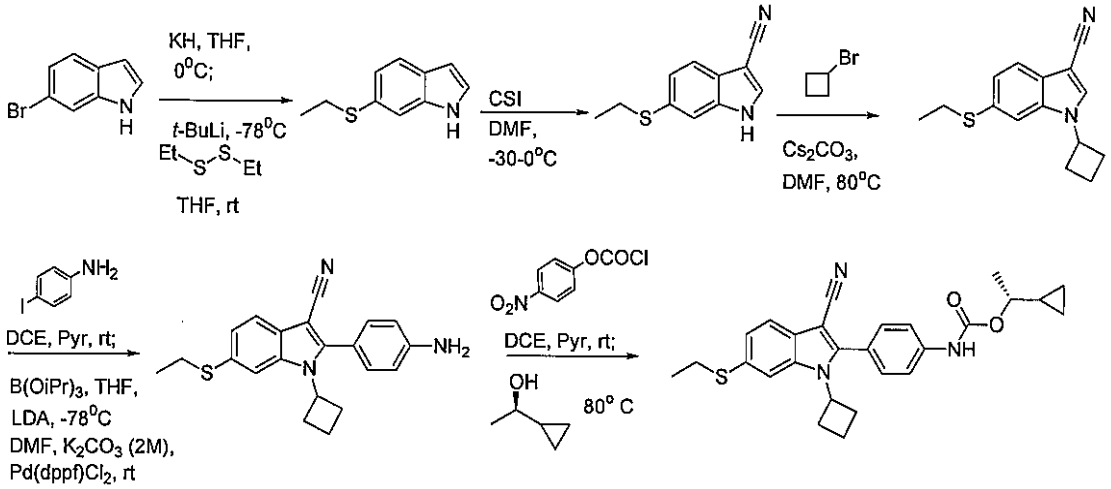
【１０７１】

ステップC:2-(4-アミノ-フェニル)-1-シクロブチル-6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(897.8mg、2.32mmol)、K_2CO_3(7mL)および酢酸エチル(7mL)の混合物にiPrOCOCl(6.9mL、トルエン中1M、6.96mmol)を加えた。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。有機層をブラインで洗浄し、Mg_2SO_4で乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン、10%から30%)すると、生成物(1.01g、92%)が白色の固体として得られた。

【１０７２】

実施例1DX:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エチルスルファニル-1H-インドール-2-イル)-フェニル}-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(化合物2720)の調製

【化３１９】



【１０７３】

ステップA:水素化カリウム(鉱油中30重量%、2.71g、20.2mmol)およびTHF(30mL)の混合物に6-ブロモインドール(3.98g、20.3mmol)のTHF(10mL)溶液を0℃で加えた。15分後、溶液を-78℃に冷却し、tert-ブチルリチウム(ペンタン中1.5M、27.07mL、40.60mmol)をシリンジで加えた。混合物を-78℃で10分間撹拌し、次いでTHF(10mL)中のエチルジスルフィド(4.97g、40.6mmol)を加えた。反応混合物を室温に加温させ、氷-飽和NH_4Cl水溶液(150mL)に注ぎ、次いでEtOAc(150mL)で抽出した。有機を水(150mL)、ブライン(150mL)で洗浄し、Mg_2SO_4で乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン5%から15%)すると、6-エチルスルファニル-1H-インドール(2.75g、77%)が透明な液体として得られた。

【１０７４】

ステップB:DMF(20mL)中の6-エチルスルファニル-1H-インドール(2.75g、15.54mmol)の混合物にイソシアン酸クロロスルホニルを-30℃で滴下した。添加後、温度を0℃に上げ、30分間撹拌した。混合物をEtOAcと水との間に分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Mg_2SO_4で乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(CH_2Cl_2)すると、6-エチルスルファ

ニル-1H-インドール-3-カルボニトリル(3.25g、84%)が白色の固体として得られた。

【１０７５】

ステップC:6-エチルスルファニル-1H-インドール-3-カルボニトリル(2.13g、10.5mmol)Cs_2CO_3(6.9g、21mmol)、臭化シクロブチル(1.78g、13.2mmol)およびDMF(20mL)の混合物を85℃に終夜加熱し、冷却後、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Mg_2SO_4で乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン5%から30%)すると、1-シクロブチル-6-エチルスルファニル-1H-インドール-3-カルボニトリル(2.58g、96%)が明るい黄色の油として得られた。

【１０７６】

ステップD:1-シクロブチル-6-エチルスルファニル-1H-インドール-3-カルボニトリル(2.58g、10.08mmol)、ホウ酸トリイソプロピル(2.47g、13.13mmol)のTHF(25mL)溶液にLDA(THF-シクロヘキサン中1.5M、9.41mL、14.1mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を室温まで加温させ、撹拌を30分間続けた。反応混合物を次いで-78℃に冷却し、DMF(10mL)中の4-ヨードアニリン(2.42g、11.09mmol)、K_2CO_3(15.5mL、31.00mmol)および$PdCl_2$dppf(368.0mg、0.50mmol)を加えた。混合物を脱ガスし、N_2で戻し充填し、室温で3時間撹拌し、次いでEtOAc(40mL)と水(40mL)との間に分配した。水相をさらなる酢酸エチル(30mL)で洗浄し、合わせた有機物を水(2×40mL)、ブラインで洗浄し、Mg_2SO_4で乾燥し、次いで濃縮した。沈殿を濾集し、水およびエーテルで洗浄して1.45gの生成物を得た。濾液を濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン5%から40)すると、さらに1.65gの2-(4-アミノ-フェニル)-1-シクロブチル-6-エチルスルファニル-1H-インドール-3-カルボニトリル(3.10g、89%)が固体として得られた。

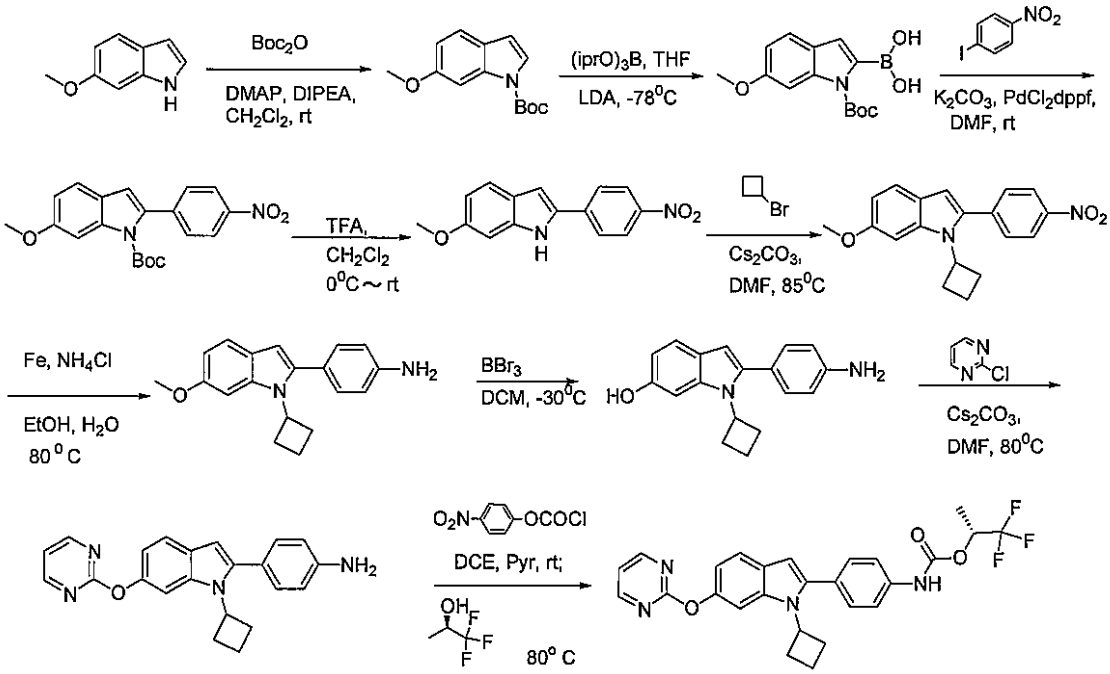
【１０７７】

ステップE:2-(4-アミノ-フェニル)-1-シクロブチル-6-エチルスルファニル-1H-インドール-3-カルボニトリル(230.0mg、0.66mmol)にクロロギ酸p-ニトロフェニル(266mg、1.32mmol)、DCE(3.0mL)およびピリジン(104.7mg、1.32mmol)を合わせ、室温で2時間撹拌した。(R)-1-シクロプロピルエタノール(115.0、1.34mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和K_2CO_3水溶液(2×15mL)、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン10%)すると、(R)-[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-エチルスルファニル-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸1-シクロプロピル-エチルエステル(209mg、69%)が白色の固体として得られた。

【１０７８】

実施例1DY:{4-[1-シクロブチル-6-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル(化合物2888)の調製

【化３２０】



【１０７９】

ステップA:6-メトキシインドール(18.32g、124.0mmol)、ジ-(tert-ブチル)ジカーボネート(35.3g、162.2mmol)のCH_2Cl_2(120mL)溶液にDMAP(200mg、1.64mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を室温で16時間撹拌し、濃縮し、EtOAcと水との間に分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン5%)すると、6-メトキシ-インドール-1-カルボン酸t-ブチルエステル(30.4g、99%)が固体として得られた。

【１０８０】

ステップB:6-メトキシ-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(14.33g、57.90mmol)ホウ酸トリイソプロピル(15.25g、81.06mmol)のTHF(80mL)溶液に-78℃でLDAをゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で1時間撹拌し、濃縮して元の体積の半分にし、氷水(100mL)に注ぎ、1NのHClで酸性化した。沈殿を濾集し、水およびヘキサンで洗浄すると、2-ボロン酸6-メトキシ-インドール-1-カルボン酸t-ブチルエステル(14.2g、収率85%)が茶色の固体として得られた。

【１０８１】

ステップC:ステップBからのインドール2-ボロン酸(5.98g、20.5mmol)および1-ヨード-4-ニトロベンゼン(5.37g、21.6mmol)のDMF(60mL)溶液にK_2CO_3水溶液(2M、30.8mL、61.6mmol)を0℃で、次いで$PdCl_2$dppf(375.4mg、0.51mmol)を滴下した。混合物を真空ポンプ/N_2戻し充填の3回の連続サイクルで脱ガスし、次いで室温で5時間撹拌し、EtOAcと水との間に分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をヘキサンに懸濁し、沈殿を濾集し、ヘキサンで洗浄すると、生成物(7.20g、95%)が赤色の固体として得られた。

【１０８２】

ステップD:6-メトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.20g、19.55mmol)のCH_2Cl_2(50mL)溶液にTFA(22mL)を0℃で滴下した。得られた混合物を室温で3時間撹拌し、濃縮し、エーテルに懸濁して固体を得、これを濾集し、エーテルで洗浄すると、赤色の固体2.43gが最初の収穫生成物として得られた。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン5%から20%)すると、第2の収穫物の6-メトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(合わせて:3.98g、収率76%)1.55gが赤色の固体として得られた。

【１０８３】

ステップE:6-メトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(2.12g、7.90mmol)、Cs_2CO_3(5.15g、15.80mmol)、臭化シクロブチル(1.28g、9.48mmol)およびDMF(20mL)の混合物を85℃で2日間加熱した。冷却後、反応混合物をEtOAcと水との間に分配した。有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン5%～20)すると、生成物(0.96g、37%)が黄色の固体として得られた。

【１０８４】

ステップF:1-シクロブチル-6-メトキシ-2-(4-ニトロ-フェニル)-1H-インドール(0.83g、2.60mmol)、鉄粉(0.84mg、15.0mmol)、塩化アンモニウム(0.96g、18.0mmol)およびEtOH/水(25mL/8mL)の混合物を80℃で1時間撹拌し、濃縮した。残渣をDMF(20mL)およびMeOH/CH_2Cl_2(1:1、20mL)に懸濁した。混合物をセライトパッドに通し、MeOH/CH_2Cl_2(1:1)で洗浄し、濃縮し、水を加えて沈殿を得、これを濾集し、水で洗浄した。固体をCH_2Cl_2に溶解し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン20%)すると、4-(1-シクロブチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニルアミン(0.57mg、75%)が白色の固体として得られた。

【１０８５】

ステップG:4-(1-シクロブチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニルアミン(518.5mg、1.77mmol)のCH_2Cl_2(15mL)溶液に三臭化ホウ素(1.33g、5.31mmol)を-30℃で加えた。得られた混合物を0℃で2時間撹拌し、氷水に注ぎ、$KHCO_3$水溶液で中和し、次いでEtOAcで抽出した。水相をさらなるEtOAcで洗浄し、合わせた有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン20%)すると、生成物(480mg、98%)が白色の固体として得られた。

【１０８６】

ステップH:2-(4-アミノ-フェニル)-1-シクロブチル-1H-インドール-6-オール(480mg、1.72mmol)、Cs_2CO_3(1.12g、3.45mmol)、2-クロロピリジン(296mg、2.60mmol)およびDMF(3mL)の混合物を50℃で終夜撹拌した。冷却後、混合物をEtOAcと水との間に分配した。水相をさらなる酢酸エチルで洗浄し、合わせた有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン25%)すると、生成物(567mg、収率92%)が白色の固体として得られた。

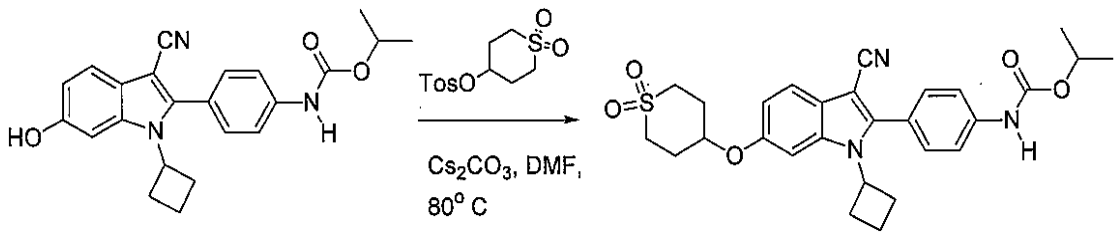
【１０８７】

ステップI:実施例1DX、ステップEと同様に調製した。

【１０８８】

実施例1DZ:{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1λ⁶-チオピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル(化合物3182)の調製

【化３２１】



【１０８９】

ステップA:CH_3CN(50mL)およびH_2O(35mL)中のテトラヒドロチオピラン-4-オンに0℃でオキソン(70.5g、115mmol)と$NaHCO_3$(29.9g、356mmol)の混合物を少しずつ1時間加えた。反応混合物を次いで室温で1時間撹拌し、CH_3CN(250mL)中で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、アセトンに懸濁し、濾過した。1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-オン(6.3g、定量的収量)が白色の固体として得られた。

【１０９０】

ステップB:H_2O(55mL)中の1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-オン(6.3g、36mmol

)に水素化ホウ素ナトリウム(720mg、18.9mmol)を少しずつ加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌し、次いでHCl水溶液でpHを4に調整した。反応混合物を濃縮し、アセトンに懸濁し、濾過した。濾液を濃縮し、エーテル/ヘキサンで磨砕すると、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-オール(5.63g、90%)が白色の固体として得られた。

【１０９１】

ステップC:1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-オール(1.0g、6.6mmol)、ピリジン(10mL)および塩化トシル(1.6g、8.4mmol)を合わせ、室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc中で希釈し、HCl水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮し、ヘキサンで磨砕すると、O-トシル-1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-オール(1.073g、53%)が白色の固体として得られた。

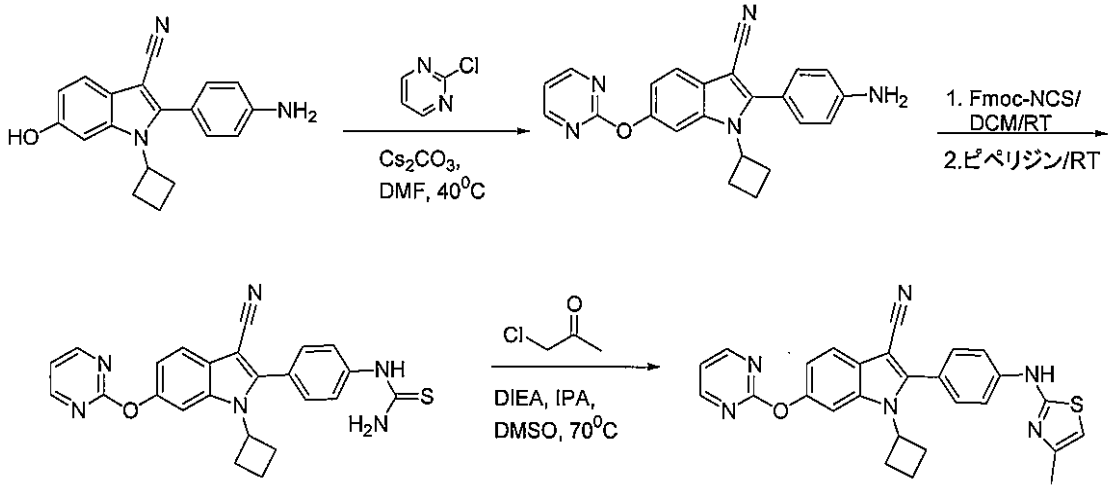
【１０９２】

ステップD:[4-(3-シアノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロピルエステル(90mg、0.23mmol)をCs_2CO_3(156mg、0.48mmol)、DMF(0.9mL)およびO-トシル-1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-オール(96mg、0.32mmol)と合わせた。反応混合物を80℃で終夜加熱し、H_2Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をH_2Oおよびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(95:5のCH_2Cl_2/EtOAc)で精製すると、4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1λ^6-チオピラン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル(66mg、56%)が白色の固体として得られた。

【１０９３】

実施例1EA:1-シクロブチル-2-[4-(4-メチル-チアゾール-2-イルアミノ)-フェニル]-6-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物3180)の調製

【化３２２】



【１０９４】

ステップA:実施例1EA、ステップHと同様に調製した。

【１０９５】

ステップB:1.ステップAで調製した6-ピリミジン-インドールアニリン(2.25g、5.90mmol)、Fmoc-NCS(1.74g、6.19mmol)およびCH_2Cl_2(15mL)の溶液を室温で2時間撹拌し、濃縮し、エチルエーテルで洗浄して、Fmoc-インドール-尿素を得、これをさらに精製することなく使用した。上記の固体にCH_2Cl_2(30mL)およびピペリジン(5mL)を加えた。得られた混合物を室温で14時間撹拌し、濃縮し、エーテルで洗浄し、乾燥し、濃縮すると、生成物(2.5g、96%)が明るい茶色の固体として得られた。

【１０９６】

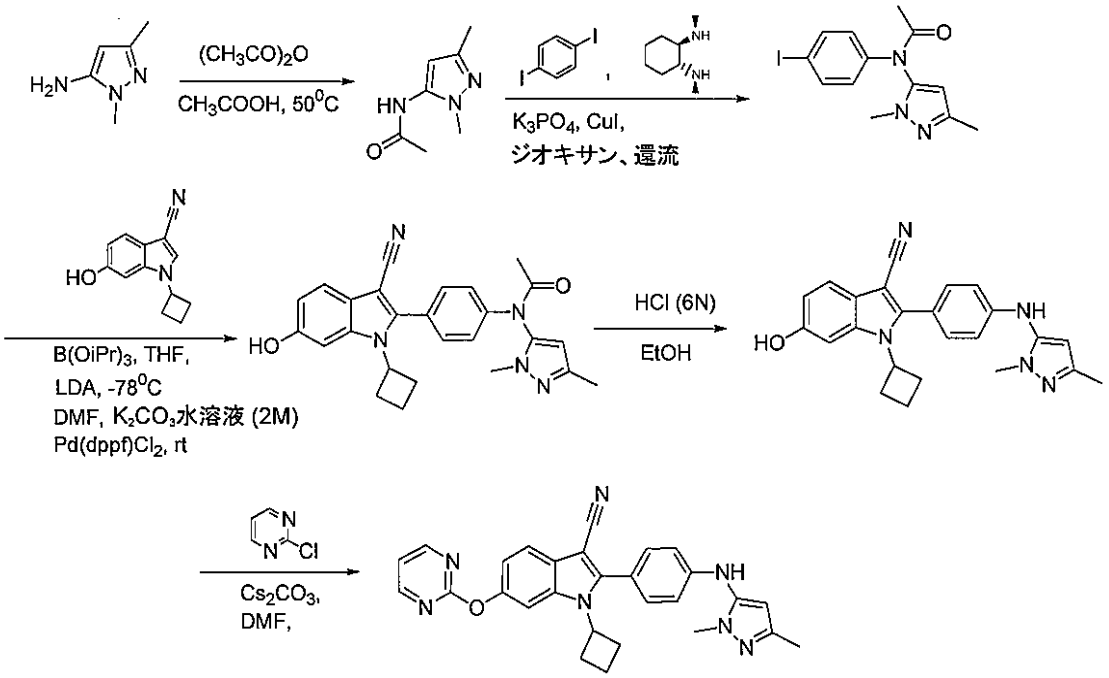
ステップD:ステップCで得られたインドールチオ尿素(150mg、0.34mmol)、DIPEA(88mg、0.68mmol)、イソプロパノール(3.5mL)およびDMSO(2.0mL)の混合物に1-クロロ-プロパン-2-オン(92.5mg、47.6mmol)を加えた。得られた混合物を70℃で2日間撹拌した。冷却後、反

応混合物をEtOAcと水との間に分配し、有機層を水およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、シリカゲル上で精製(EtOAc/ヘキサン25%)すると、生成物(102mg、収率63%)が茶色の固体として得られた。

【１０９７】

実施例1EB.1-シクロブチル-2-[4-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-フェニル]-6-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(化合物3285)の調製

【化３２３】



【１０９８】

ステップA:2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(2.53g、22.8mmol)、無水酢酸(2.67g、26.2mmol)および酢酸(10mL)の混合物を50℃で3時間撹拌した。冷却後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で処理すると、沈殿が得られ、これを濾集し、水およびヘキサンで洗浄し、乾燥すると、生成物(3.43g、定量的)が白色の固体として得られた。

【１０９９】

ステップB:N-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミド(2.01g、13.1mmol)、1,4-ジヨードベンゼン(5.20g、15.8mmol)、K_3PO_4(5.57g、26.2mmol)、CuI(125mg、0.66mmol)およびジオキサン(50mL)にN,N-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミンを加えた。真空ポンプ/N_2戻し充填の3回の連続サイクルで混合物を脱ガスし、次いで14時間撹拌還流した。冷却後、混合物をEtOAcと水との間に分配し、有機層を水およびブラインで洗浄し、Mg_2SO_4で乾燥し、濃縮し、シリカゲル上で精製(EtOAc/CH_2Cl_2 20%)すると、生成物(4.91g、69%)が白色の固体として得られた。

【１１００】

ステップC.N-[4-シクノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-イル)-フェニル]-N-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミド(2.12g、収率86%)を実施例1EI、ステップDと同様に調製した。

【１１０１】

ステップD.N-[4-シクノ-1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-イル)-フェニル]-N-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミド(1.54g、3.50mmol)とHCl(6N、6mL)の混合物を80℃で15時間撹拌した。冷却後、反応混合物をEtOAcと水との間に分配し、有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮した。残余の固体をエーテルで洗浄すると、生成物(1.27g、収率92%)が茶色の固体として得られた。

【１１０２】

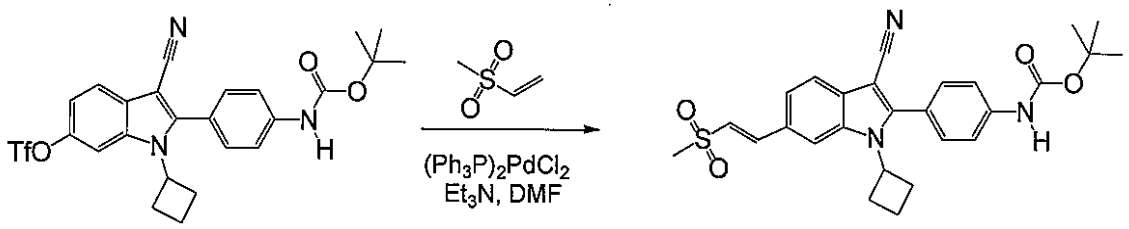
ステップE:1-シクロブチル-2-[4-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-フェニ

ル]-6-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(PS102656)を実施例3、ステップHと同様に調製した。

【１１０３】

実施例1EC{4-[3-シアノ-1-シクロブチル-6-(2-メタンスルホニル-ビニルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物3301)

【化３２４】



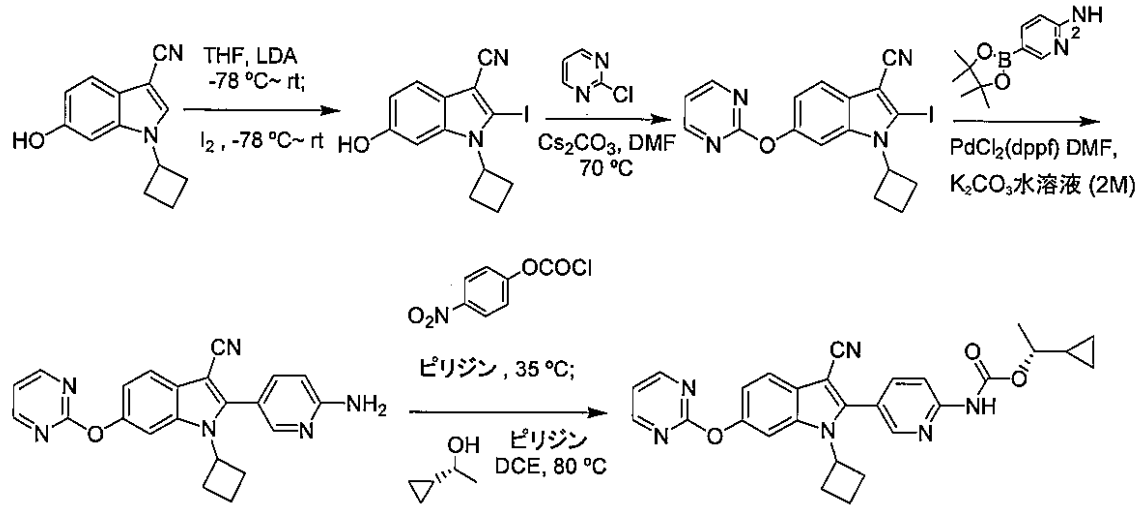
【１１０４】

インドールトリフレート(1.07g、2.00mmol)のDMF(2mL)溶液にメチルビニルスルホン(432mg、3.99mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(72mg、0.103mmol)およびEt_3N(0.84mL、6.03mmol)を加えた。混合物を窒素でパージし、90℃で20時間加熱し、次いで追加のメチルビニルスルホン(106mg、1mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(72mg、0.10mmol)を加えた。混合物を20時間90℃で加熱し、次いで室温に冷却する。水(14mL)を加え、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥し、シリカゲル上で精製(EtOAc/1:1CH_2Cl_2-ヘキサン0～10%)すると、生成物(250mg、26%)が褐色の固体として得られた。

【１１０５】

実施例1ED:(R)-{4-[3-シアノ-1-シクロプロピル-6-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸1-シクロプロピルエチルエステル(化合物3321)の調製

【化３２５】



【１１０６】

ステップA:1-シクロブチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-3-カルボニトリル(4.24g、20mmol)のTHF(60.0mL)溶液に-78℃でLDA(30.7mL、46.0mmol)およびヨウ素(7.62g、30.0mmol)を加えた。混合物を-78℃で10分間撹拌し、室温に加温し、3時間撹拌した。反応混合物を氷水(500mL)に注ぎ、沈殿を濾過し、水およびCH_2Cl_2で洗浄した。風乾後、得られた粗製ヨウ化物(3.99g)をDMF(25mL)に溶解し、Cs_2CO_3(9.78g、30.0mmol)および2-クロロピリミジン(2.18g、19.0mmol)をこの溶液に加えた。混合物を70℃で30分間撹拌し、氷水(200mL)に注ぎ、沈殿を濾集し、水で洗浄し、シリカゲル上で精製(CH_2Cl_2/EtOAc、9.75:0.25)すると、1-シクロブチル-2-ヨード-6-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-カル

ボニトリル(1.52g、47%)が得られた。

【１１０７】

ステップB:ステップAで得られたヨウ化物(0.83g、2.0mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0.48g、2.2mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.07g、0.1mmol)をDMF(10.0mL)と混合し、次いでK_2CO_3水溶液(2.0M、3.0mL、6.0mmol)を加えた。混合物を80℃で終夜撹拌し、氷水(100mL)に注いだ。沈殿を濾過し、水で洗浄し、シリカゲル上で精製(CH_2Cl_2/EtOAc/MeOH、5:5:0.2)すると、2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-1-シクロブチル-6-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(0.61g、80%)が得られた。

【１１０８】

ステップC:ピリジン(1.0mL)中の2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-1-シクロブチル-6-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-3-カルボニトリル(115mg、0.3mmol)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(91mg、0.45mmol)の混合物を30℃で2時間撹拌し、次いで(R)-1-シクロプロピルエタノール(150mL、1.5mmol)を加えた。混合物を80℃で終夜撹拌し、水(10mL)およびCH_2Cl_2(5mL)で希釈した。有機層を水(3×5mL)、HCl(2N、3×5mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(3×5mL)で洗浄し、シリカゲル上で精製(CH_2Cl_2/EtOAc、1:9)すると、(R)-{4-[3-シアノ-1-シクロプロピル-6-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-フェニル}-カルバミン酸1-シクロプロピルエチルエステル(25mg、17%)が得られた。

【１１０９】

実施例２：　細胞系(cell-based)HCV IRESモノシストロン性翻訳アッセイを用いての低分子量化合物のスクリーニング

自然のHCV mRNA翻訳を密接に模倣するよう設計された細胞系モノシストロン性HCV IRES調節翻訳アッセイを用いて化学ライブラリーをスクリーニングし、そのあと化学ライブラリーでのヒットに基づいて化合物類似体を作製し同様にスクリーニングした。HCV IRES配列(HCV 2b、ヌクレオチド18-347)が、プロモーター遺伝子とホタルルシフェラーゼ(Fluc)レポーター遺伝子との間に挿入されたDNA構築物を調製した（これを、pHCVIRESmonoと呼ぶことにする）。安定にトランスフェクションされたHepG 2(肝芽腫)細胞株(HepG mono-4と呼ぶ)もしくはHuh7細胞株(Huhmono 7と呼ぶ)、またはHela細胞株(Helamonoと呼ぶ)を、pHCVIRESmono DNAを用いてのトランスフェクションによりハイグロマイシンに対する抵抗性に関して選択することで確立した。

【１１１０】

実施例３：　細胞系キャップ依存性翻訳アッセイを用いてのHCV IRES調節翻訳に対する選択性の決定

翻訳アッセイを用いてHCV IRES阻害因子をスクリーニングするので、選択されたヒット物質は、HCV IRES誘導翻訳に特異的に作用するか、または哺乳動物細胞における通常タンパク質合成を変調(modulate)すると思われる。通常翻訳に作用する化合物は、おそらく、相当な毒性を有していると思われる。この可能性を検討するために、種々の細胞系キャップ依存性翻訳アッセイを確立し選択された化合物のすべてについてさらに評価を行った。ベクター配列の5'端～Flucの130ヌクレオチドを含むプラスミドDNAを構築した。この構築物をここではpLucと呼ぶことにする。293T細胞(ヒト胎児性腎臓細胞株)を用いたキャップ依存性翻訳アッセイで安定細胞株を確立する。HepGmono-4およびpLucを化合物で20時間処理し、そのFlucシグナルを定量することにより活性を決定する。HCV IRESとキャップ依存性翻訳との間における5倍の選択率が望ましいと考えられる。これらの細胞系キャップ依存性翻訳アッセイにより、HCV IRES翻訳アッセイにおけるIC_{50}の値と比較して、キャップ依存性翻訳アッセイにおいて少なくとも5倍大きいIC_{50}の値を示す化合物が同定される。

【１１１１】

ウェスタンブロッティングアッセイを用いることで、さらに、この化合物が、HCV IRES-誘導翻訳を選択的に阻害していることを立証する。HepGmono-4細胞およびpLuc細胞の両方を上述したようにしてこの化合物で処理し、該試験化合物での20時間の処理後、細胞を回収し、SDS 0.5%含有Laminin緩衝液中で溶解させる。タンパク質を10% SDS-PAGEで分離

し、次いでニトロセルロース膜へ転写し、Fluc(RDI)およびβ-アクチン(癌遺伝子)に対する抗体を用いてブロッティングを行う。本発明のいくつかの化合物をこのようにして試験する。

【１１１２】

これらの細胞株に対する試験条件は最適化され、本化合物の活性へのmRNA濃度の影響については、室温リアルタイムPCRによってFluc mRNA濃度を定量評価することによって制御した。本発明の化合物のいくつかをこのようにして試験する。

【１１１３】

実施例４：　細胞性IRES-媒介翻訳アッセイを用いたHCV IRES-誘導翻訳に対する選択性の評価

多くのヒトmRNAは、IRESエレメントを含有していることが分かっている(18、19、39、44、45、91、126、130)。上記HCV IRESの一次配列および二次構造は細胞性IRESのものとは異なっているものの、選択された化合物が細胞性IRESに対して活性であるかどうかを決定する選択性についての試験は重要である。VEGF IRESは、インビトロアッセイではほとんど開始活性はないが、細胞系翻訳アッセイでは相当なる活性を示す(18、45)。例えば、本発明の化合物のいくつかを試験する。

【１１１４】

実施例５：　細胞毒性の評価

細胞増殖への効果は、いかなる薬剤探索の努力にとっても重要な問題である。それゆえ、細胞増殖/細胞毒性アッセイを用いて、哺乳動物細胞の増殖に影響を及ぼす化合物を除外した。細胞増殖に対する選択されたヒット物質の効果については、ヒト細胞株293 TおよびHuh7(ヒト肝芽腫細胞株)で試験する。10%ウシ胎児血清、L-グルタミン、ペニシリン、およびストレプトマイシンが追加されたダルベッコ改変イーグル培地で細胞を増殖させる。対数増殖期の細胞を試験化合物で3日間処理し、用いた試験化合物の最高濃度は250μMである。化合物の細胞増殖に対する効果についてはCellTiter 96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay(Promega、ウィスコンシン州Madison)を用いて評価する。HepGmono-4においてIC_{50}値に対して少なくとも5倍大きいCC_{50}値を有する化合物は活性と細胞毒性との間に十分な機会を有していると考えられ、さらなる評価のために選択される。

【１１１５】

実施例６：　HCVレプリコン系での化合物の有効性についての評価

HCV複製を許容する、信頼性がありかつ容易に入手できる細胞培養モデルおよび小動物モデルがないことにより、新規な抗HCV剤の開発は制限されてきた。HCVレプリコンと呼ばれる自己複製性サブゲノムHCV系が最近報告され、抗HCV阻害剤の有効性を評価するのに広く用いられている(8、70、104)。インターフェロン(IFN)α、およびHCVプロテアーゼおよびポリメラーゼの阻害剤は、HCVレプリコン系において活性であると報告されている(8、17、32、68、69、117)。

【１１１６】

バイシストロン系およびモノシストロン系を含むHCVレプリコンが同定され、HCV IRES阻害剤を試験するためのアッセイが確立されている。バイシストロン性レプリコンでは、HCV IRESが選択マーカー(Neoレポーターおよび/またはFlucレポーター)の発現を誘導し、EMCV IRESがウイルス非構造タンパク質の発現を媒介する。モノシストロン性レプリコンでは、HCV IRESがウイルスタンパク質合成を直接媒介する。HCV IRES阻害剤は、バイシストロン性レプリコンにおいては、そのFlucレポーターシグナルを定量することによって分析する。レプリコン含有細胞を、本発明の化合物と共に2日間または3日間培養する。インターフェロン(IFN)αを、正の対照として用いる。例えば、本発明のいくつかの化合物をこのようにして試験する。

【１１１７】

以下の表(表1A)では、

*=レプリコンまたはHCV-PV　IC_{50}>2μM

**=レプリコンまたはHCV-PV　IC_{50}：0.5μM～2μM

***=レプリコンまたはHCV-PV IC_{50}<0.5μM
である。
【１１１８】
レプリコンIC_{50}値は、ホタルルシフェラーゼシグナルによって決定する。
HCV-PV IC_{50}値は、ウイルスRNA量の低下によって決定する。

【表１】

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
1330	148-151	394.18	**		
1331	157-160	408.20	**		
1332	213-215	440.2	**		
1333	160-164	482.2	**		
1334	87-88	460.25 (M-H+)	**	***	
1335	179-180	488.31	**		
1336	173-176	488.31 (M-H+)	**		
1337	183-184		**		
1338	186-187	389.4	**		
1339	177-178	432.3	**		
1340	249-250	428.3	***		
1341	170-171	416.3	**		
1342	232-234	498.17	***	***	
1343	155-158	405.24	**		
1344	294-296	398.15	*		
1345	201-203	401.21 (M-H+)	***	***	
1346	226-228	416.29	*		
1347	泡状物	437.10	**		
1348	134.2-139.5	392.1	**		(CDCl3, 300MHz), δ 7.63 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.96 (dd, J=2.1 Hz and 8.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.14 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 4H), 1.36-1.21 (m, 9H).
1349	111.3-116.5	423.4	**		(CDCl3, 300MHz), δ 7.63 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.96 (dd, J=2.1 Hz and 8.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.61-4.43 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.5Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.16 (m, 6H).
1350	173.6-182.1	435.5	**		(CDCl3, 300MHz), δ 7.63 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.52 (d,

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
					J=8.4Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.97 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.14 (q, J=6.6Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.64-3.48 (m, 4H), 1.72-1.62 (m, 6H), 1.34 (t, J=6.3Hz, 3H).
1351	197.1-205.3	421.5	**		(CDCl3, 300MHz), δ 7.63 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.96 (dd, J=1.8 Hz and 8.4Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.51 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.34 (t, J=6.9Hz, 3H).
1352	泡状物	439.25	**		
1353	泡状物	441.24	**		
1354	110-115	488.3	**		
1355	163-164	400.26 (M-H+)	**		
1356	251-252	550.4	**	***	
1357	278-280	554.3	**	**	
1358	260-261	554.3	***		
1359	254-256	504.3	**		
1360	163-165	453.22	***	**	
1361	238-241	467.22	**		
1362	236-238	542.27	**		
1363	168-171	451.21	**	**	
1364	128-131	451.21	**		
1365	112-114	436.3	***	**	
1366	168-169	336.3	**		
1367	191-194	394.2	***	**	
1368	175-177	408.2	***	***	
1369	154-156	422.2	***	***	
1370	145-148	436.2	***	***	
1371	166-168	426.2	***	***	
1372	107-109	470.2	***	***	
1373	148-151	442.1	**		
1374	158-161	514.3	**		
1375	108-120	418.2	**		

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
1376	165-167	391.2	**		
1377	161-163	417.2	**		
1378	147-150	435.3	**		
1379	152-155	461.4	**		
1380	216-218	447.3	**		
1381	151-154	433.3	**		
1382	110-114	495.4	**		
1383	196-198	524.4	**		
1384	175-176	483.3	**		
1385	122-127	408.0	**		(CDCl3, 300MHz), δ 7.63 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 6.96 (dd, J=2.4 Hz and 8.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.40 (d, J=1.8Hz, 3H), 3.14 (d, J=29.7Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H).
1386	213-214	405.34	**		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 4.15 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.84 (3H, s), 3.36 (4H, q, J = 7.0 Hz), 1.56 (2H, hx, J = 7.0 Hz), 1.10 (6H, t, J = 7.0 Hz), 0.64 (3H, t, J = 7.2 Hz).
1387	65-70	477.38	*		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (1H, s), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.06 (1H, t, J = 5.7 Hz), 3.98-3.91 (2H, m), 2.85 (2H, q, J = 6.1 Hz), 1.30-1.20 (2H, m), 0.76 (9H, s), 0.67 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.00 (6H, s).
1388	161-164	429.25	**		
1389	171-173	500.2	***		
1390	217-223	イオン化せず	**		
1391	195-200	433.25	**		

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
1392	193-197	478.39 (ES-)	***		
1393	193-197	478.39 (ES-)	***		
1394	96.5-100.6	502.2	***		(MeOD, 300MHz), δ 7.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (dd, J=1.8Hz and 8.4Hz, 1H), 4.40 (t, J=4.2Hz, 2H), 4.19 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.89 (t, J=4.2 Hz, 4H), 3.63-3.59 (m, 4H), 3.45 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.29-3.23 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.98-0.86 (m, 4H).
1395	95.9-99	486.3	**	***	(MeOD, 300MHz), δ 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.21 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 4H), 3.51 (br, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.97-0.87 (m, 4H).
1396	192-198	455.30	***	***	
1397	170-171	434.27	***	***	
1398	166-167	448.27	***	***	
1399	125-126	448.27	***	***	
1400	168-169	474.26	**		
1401	182-183	516.25	***	***	
1402	144-145	494.20 (M-H+)	***	***	
1403	168-171	483.1	***		
1404	174-176	407.2	***		
1405	182-185	421.3	***	***	
1406	141-144	422.3	***	***	
1407	137-140	448.3	**		
1408	199-203	419.41	***		
1409	152-155	447.26	***		
1410	153-155	486.7	***		
1411	173-174	506.3	***	***	
1412	198-200	446.00	**		^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
		(M-H+)			(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.03 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 8.0, J = 2.2 Hz), 4.95 (2H, m), 4.23 (2H, t, J = 4.7 Hz), 4.00 (1H, m), 2.81 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.49 (3H, s), 2.82 (2H, m), 2.35 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.20 (6H, d, J = 6.3 Hz).
1413	90.2-95.4	474.1	**		(CD3CN, 300MHz), δ 9.04 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.99 (dd, J=1.5Hz and 8.7 Hz, 1H), 4.44 (t, J=4.2Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.59-3.51 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (s, 6H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.93-0.82 (m, 4H).
1414	163.9-168.8	516.5	**		(CD3CN, 300MHz), δ 8.90 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.11 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.96 (dd, J=1.8Hz and 8.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J=4.2Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.71-3.68 (m, 8H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.54 (br, 2H), 3.32-3.29 (m, 5H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.90-0.82 (m, 4H).
1415	220-222	474.22	***		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.75 (1H, s), 7.62-7.39 (7H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.27 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.19 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.05 (2H, q, J = 6.4 Hz), 2.65 (3H, s), 1.44 (2H, hx, J = 7.3 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.5 Hz).
1416	115-121	489.35	**		
1417	192-193	466.28	***		
1418	183-185	533.4	***	***	
1419	121-123	514.5	***	***	
1420	209-215	515.6	***	***	
1421	138-140	513.3	**		

【１１１９】

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
1422	201-203	516.6	***	***	
1423	192-193	474.36	***	**	
1424	65-72	476.33 (ES-)	**		
1425	153-160	471.48	***	***	
1426	159-164	468.37	***	***	
1427	211-213	517.3	***	**	
1428	141-145	518.4	***		
1429	132-134	478.4		***	
1430	122-125	487.3		***	
1431	136-138	432.3 (ES-)		***	
1432	187-194	467.47		***	
1433	153-156	437.50		***	
1434	221-223	487.6		***	
1435	161-165	503.5		***	
1436	76-79	463.4		***	
1437	74-76	522.4		***	
1438	76-79	496.4		***	
1439	74-76	514.4		**	
1440	232-236	459.43		***	
1441	192-196	447.40		**	
1442	144-145	549.2		**	
1443	199-201	360.1		***	
1444	189-191	472.4		***	
1445	112-115	508.4		***	
1446	207-208	474.4		***	
1447	220-222	488.4		***	
1448	182-184	525.4		***	
1449	180-181	446.3		***	
1450	162-163	468.41		**	
1451	163-164	453.41		***	
1452	183-184	460.44		***	
1453	183-184	486.49		***	
1454	183-184	514.53 (M-H+)		***	
1455	183-184	472.45		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
1456	183-184	520.43 (M-H+)		***	
1457	183-184	514.43		***	
1458	183-184	500.49 (M-H+)		***	
1459	183-184	500.43 (M-H+)		***	
1460	183-184	512.34 (M-H+)		***	
1461	183-184	472.31 (M-H+)		**	
1462	183-184	459.43		**	
1463		482.35		**	
1464		496.41		***	
1465		418.31		***	
1466	223-224	434.3		***	
2600	200-202	446.3		***	
2601	191-193	432.3		***	
2602	202-204	458.3		***	
2603	167-169	480.3		***	
2604	256 (分解)	562.5		**	
2605	204-205	497.4		***	
2606	148-150	496.4		***	
2607	209-211	496.4		***	
2608	153-155	436.4		***	
2609	165-166	448.4		***	
2610	181-183	464.4		***	
2611	115-116	462		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.73 (1H, s), 5.05 (1H, hp, J = 6.4 Hz), 4.93 (1H, p, J = 8.8 Hz), 4.25-4.21 (2H, m), 3.87-3.83 (2H, m), 3.64 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.91-2.78 (2H, m), 2.40-2.28 (2H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.88-1.77 (1H, m), 1.32 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz).
2612	148-150	461		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
					7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 6.75 (1H, s), 4.96 (1H, p, J = 8.9 Hz), 4.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.25-4.21 (2H, m), 4.02 (1H, m, J = 7.3 Hz), 3.90-3.86 (2H, m), 3.64 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.90-2.78 (2H, m), 2.40-2.28 (2H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 1.87-1.77 (1H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz).
2613	141-142	488		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.75 (1H, s), 4.93 (1H, p, J = 8.7 Hz), 4.34 (1H, dq, J = 8.4, 6.4 Hz), 4.27-4.23 (2H, m), 3.88-3.84 (2H, m), 3.64 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.88-2.76 (2H, m), 2.39-2.27 (2H, m), 2.01-1.91 (1H, m), 1.90-1.80 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.08-0.98 (1H, m), 0.62-0.42 (3H, m), 0.37-0.27 (1H, m).
2614	181-182	464.4		**	
2615	118-120	500.4		***	
2616	197-199	474.4		***	
2617	127-129	502.4		***	
2618	96-98	534.3 (M-1)		***	
2619	102-103	534.3 (M-1)		***	
2620	146-147	488.4		***	
2621	145-146	486.4 (M-1)		***	
2622	198-200	527.8 (M-1)		***	
2623	190-192	486.4		***	
2624	160-161	514.4 (M-1)		***	
2625	187-189	473.4		***	
2626	130-132	485.4		***	
2627		523.1		**	
2628		575.2		*	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
2629	194-195	483.4		***	
2630	182-184	390.2		***	
2631	185-188	482.4		***	
2632	155-161	427.1		***	
2633	170-175	426.3		***	
2634	135-140	519.2		***	
2635	175-180	457.3		***	
2636	122-124	516		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.93 (1H, br s), 5.35 (1H, hp, J = 6.6 Hz), 4.92 (1H, p, J = 8.9 Hz), 4.23 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.64 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.89-2.72 (2H, m), 2.40-2.29 (2H, m), 2.00-1.78 (2H, m), 1.49 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -79.17 (3F, d, J = 7.9 Hz).
2637		485.4		***	
2638	196-197	458.3 (M-1)		***	
2639	101-109	325.4		**	
2640	178-184	411.3		***	
2641	191-197	410.3		***	
2642	93-95	592.5		***	
2643	168-169	567.3		***	
2644	108-110	593.5		***	
2645	118-120	629.2		***	
2646	187-189	530.3		***	
2647	130-133	486.4		***	
2648	203-205	502.3		***	
2649	207-209	514.4		***	
2650		540.4		***	
2651		590.4		***	
2652		576.4		***	
2653	189-192	539.4		***	
2654	100-104	453.3		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
2655	121-122	554.3 (M-1)		***	
2656	270-272	592.4		***	
2657	202-205	584.3		**	
2658		471.4		***	
2659	102-105	489.4		***	
2660		487.4		***	
2661	195-202	464.3		*	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.91 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.68-7.64 (m, 3H), 7.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.8Hz and 1.6Hz, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.09 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 4H), 1.51-1.48 (m, 5H).
2662		505.4		***	
2663		491.3		***	
2664		509.4		***	
2665		507.3		***	
2666	186-191	498.4 (M-1)		***	
2667	184-190	517.4 ($M+NH_4$)		***	
2668	195-197	528.3		***	
2669	128-131	464.4		***	
2670	204-205	478.4		***	
2671	148-150	444.3		***	
2672		510.4		***	
2673		509.4		***	
2674		510.5		***	
2675		511.3		***	
2676		494.3		***	
2677	190-192	495.4		***	
2678		530.3		***	
2679		531.4		***	
2680		531.4		***	
2681		545.4		***	
2682		544.3		***	
2683		545.4		***	

【１１２０】

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
2684	221-223	481.3		***	
2685	205-206	482.4		***	
2686	162-165	490.2		***	
2687	89-112	516.3		***	
2688	150-155	552.4		***	
2689	180-183	480.0		*	($CDCl_3$, 300MHz), δ 8.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.17 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.7Hz and 1.8Hz, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.77-3.71 (m, 3H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 5H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.57 (t, J=7.2Hz, 3H).
2690	170-172	480.0		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ 8.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.68-7.65 (m, 3H), 7.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.77-3.70 (m, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.08-1.76 (m, 5H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.47 (t, J=7.2Hz, 3H).
2691	128-132	473.1		***	
2692	176-183	472.2		***	
2693	78-110	499.2		***	
2694	155-160	536.4		***	^1H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.63 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.94 (q, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 1.93 – 1.40 (m, 4H), 1.40 (t, 3H), 1.03 (m, 1H), 0.59 – 0.48 (m, 3H), 0.32 (m, 1H).
2695	135-140	522.32		***	
2696	126-128	500.4		***	
2697	145-146	527.4		**	^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (1H, ddd, J = 5.0, 1.9, 1.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54-7.45 (1H, m), 7.42 (2H,

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
					d, J = 8.5 Hz), 7.25-7.21 (2H, m), 7.05-7.00 (2H, m), 6.70 (1H, s), 5.05 (1H, hp, J = 6.3 Hz), 4.93 (1H, p, J = 8.9 Hz), 4.35 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.85-2.70 (2H, m), 2.37-2.27 (2H, m), 1.97-1.86 (1H, m), 1.83-1.73 (1H, m), 1.32 (6H, d, J = 6.3 Hz).
2698	69-72	528.4		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (2H, d, J = 4.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.01 (1H, t, J = 4.7 Hz), 6.71 (1H, s), 5.05 (1H, hp, J = 6.3 Hz), 4.93 (1H, p, J = 8.7 Hz), 4.37 (1H, t, J = 6.8 Hz), 3.60 (1H, t, J = 6.8 Hz), 2.89-2.70 (2H, m), 2.40-2.29 (2H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.88-1.77 (1H, m), 1.32 (6H, d, J = 6.3 Hz).
2699	150-151	549.6		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.71 (1H, s), 5.05 (1H, hp, J = 6.3 Hz), 4.94 (1H, p, J = 8.6 Hz), 4.46 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.76 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.80-2.68 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.40-2.29 (2H, m), 2.00-1.90 (1H, m), 1.89-1.73 (1H, m), 1.32 (6H, d, J = 6.3 Hz).
2700	132-133	464.3		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.71 (1H, s), 5.05 (1H, hp, J = 6.3 Hz), 4.94 (1H, p, J = 8.7 Hz), 4.26 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.95 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.89-2.73 (2H, m), 2.40-2.30 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.00-1.90 (1H, m), 1.88-1.78 (1H, m), 1.33 (6H, d, J = 6.3 Hz).
2701	泡状物	496.1		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
2702	116-117	474.4		***	
2703	166-168	486.4		***	
2704	133-140	444.0		***	
2705	180-183	479.1 (M-1)		***	
2706	180-183	481.2		***	
2707	211-213	522.3		***	
2708	200-202	548.4		***	
2709	246-248	584.4		***	
2710	240-242	547.4		***	
2711	157-159	459.4		***	
2712	149-151	486.4		***	
2713	150-152	432.4 (M-1)		***	
2714	165-168	450.1		***	
2715	123-125	494.1		***	
2716	173-175	548.1		***	
2717	泡状物	566.3		***	
2718	188-191	504.2		***	
2719	88-100	462.3		***	
2720	120-122	458.1 (M-1)		***	
2721	126-128	476.2		***	
2722	179-181	522.3		***	
2723	182-184	524.3		***	
2724	178-180	536.3		***	
2725	188-190	538.3		***	
2726	229-231	544.3		***	
2727	232-234	495.3		**	
2728	137-138	523.3		***	
2729	172-173	525.3		***	
2730	149-150	537.3		***	
2731	171-172	539.4		***	
2732	215-217	545.4		***	
2733	206-208	561.4		***	
2734	206-208	561.3		***	
2735	173-174	496.3		***	
2736	161-164	524.5		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
2737	ガラス状物	530.2		***	
2738	ガラス状物	516.7 (M-1)		***	
2739	179-183	498.5		***	
2740	ガラス状物	500.6 (M-1)		***	
2741	208-210	488.3		***	
2742	189-192	474.3		***	
2743	151-153	474.3		***	
2744	195-197	524.3		***	
2745	207-209	480.6		***	
2746	185-187	494.2		***	
2747	202-204	492.5		***	
2748	211-213	494.5		***	
2749	224-226	492.5		***	
2750	221-225	497.5		***	
2751	ガラス状物	604.4 (M-1)		***	
2752	136-138	446.3		**	(CDCl3, 300MHz), δ7.66 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 4H), 7.32 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.7Hz and 2.4Hz, 1H), 4.94-4.88 (m., 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.31 (q, J=8.4Hz, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.28-1.14 (m, 6H).
2753	202-204	432.2		**	(MeOD, 300MHz), δ 7.98 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.7Hz and 2.1Hz, 1H), 5.07-4.98 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.6Hz, 6H).
2754	148-150	460.2		**	(CDCl3, 400MHz), δ 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.24 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.84-3.49 (m, 13H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 1.97-1.80

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
					(m, 2H).
2755	166-168	430.2		**	(CDCl3, 400Hz) δ 7.78 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.65 (d, 8.8Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.29 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 4H), 4.24 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.82 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 2H).
2756	162-164	444.2		**	(CDCl3, 400MHz), δ7.13-7.09 (m, 3H), 6.97 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.27 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 5H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.44-1.25 (m, 6H).
2757	155-158	458.3		***	(CDCl3, 400MHz), δ 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.25 (t, J=4.0Hz, 2H), 3.83 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.76 (b, 2H), .3.50 (s, 3H), 3.43 (b, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.32 (q, J=8.8Hz, 2H), 2.00-1.72 (m, 8H).
2758	194-196	456.2		**	(CDCl3, 300MHz), δ 7.97 (dd, J=6.9Hz and 2.1Hz, 2H), 7.63 (dd, J=6.9Hz and 2.1Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.02 (dd, J=9.0Hz and 2.4 Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 8H).
2759	199-200	444.1		**	(MeOH, 300MHz), δ 7.99 (dd, J=6.9Hz and 1.8Hz, 2H), 7.64 (dd, J=6.6Hz and 2.1Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.7Hz and 2.1Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 4H), 2.18-2.11 (m,

【1121】

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
					2H), 1.91-1.80 (m, 4H).
2760	228-230	430.0		**	(CDCl3, 400MHz) δ 7.88 (dd, J=8.0Hz, 2H), 7.64 (dd, J=9.2Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.6Hz, 2H), 7.01 (dd, J=8.8Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.23 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.82 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.95 (b, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.32 (q, J=8.8Hz, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 0.92 (q, J=6.0Hz, 2H), 0.66 (q, J=6.0Hz, 2H).
2761	240-245	481.5		**	
2762	264-269	501.9		**	
2763	225-231	519.2		***	
2764	218-220	472.9		***	
2765	ガラス状物	504.4		***	
2766	195-196	449.4		***	
2767	ガラス状物	538.4		***	
2768	99-102	492.3		***	
2769	ガラス状物	606.5		***	
2770	ガラス状物	554.3 (M-1)		***	
2771	ガラス状物	530.3		***	
2772	ガラス状物	488.3		***	
2773	ガラス状物	488.3		***	
2774	ガラス状物	518.3		**	
2775	199-203	494. 3		**	
2776	183-184	494.4 (M-1)		***	
2777	191 (分解)	488.8		***	
2778	222-225	444.4		***	
2779	146-150	518.5 (M-1)		**	
2780	155-156	477.4 ($M+NH_4$)		***	
2781	147-148	491.4 ($M+NH_4$)		***	
2782	161-163	474.4		***	
2783	146-147	505.5 ($M+NH_4$)		***	
2784	169-171	500.4		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
2785	158-160	514.4		***	
2786	183-185	509.4		***	
2787	148-150	511.4		***	
2788	124-127	497.4		***	
2789	133-134	473.4		**	
2790	188-189	519.4 ($M+NH_4$)		*	
2791	96-98	515.4		***	
2792	90-94	515.4		***	
2793	148-151	529.4		***	
2794	75-77	559.4		***	
2795		548.4		***	
2796	217-221	396.4		***	
2797	ガラス状物	496.3		***	
2798	ガラス状物	554.3 (M-1)		***	
2799	162-169	530.2		***	
2800	206-208	458.8		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.33 (d, 6H), 1.73-1.99 (m, 2H), 2.27-2.46 (m, 2H), 2.68-2.88 (m, 2H), 3.16-3.29 (4H), 3.88-4.00 (4H), 4.89-5.13 (m, 2H), 6.69 (s, br, 1H), 7.01-7.04 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.64 (d, 1H)
2801	220-220	479.3		***	
2802	222-224	476.8		***	
2803	203-204	479.4		***	
2804	171-177	413.9		***	
2805	174-175	591.8		***	
2806	175-176	589.9 (M-1)		***	
2807	205-207	477.4 ($M+NH_4$)		***	
2808	153-154	491.4 ($M+NH_4$)		***	
2809	185-186	491.4 ($M+NH_4$)		***	
2810	137-138	505.4 ($M+NH_4$)		***	
2811	168-169	517.4 ($M+NH_4$)		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
2812	187-188	514.4		***	
2813	174-175	488.4		***	
2814	178-179	519.4 ($M+NH_4$)		***	
2815	179-181	503.4 ($M+NH_4$)		***	
2816	137-138	488.4		***	
2817	179-181	475.4		***	
2818	185-187	402.5		***	
2819	150 (分解)	547.3		***	
2820	152 (分解)	547.3		***	
2821		509.2		***	
2822	247-249	503.3		**	
2823	209-211	489.3		***	
2824	201-203	507.3		***	
2825	125-128	505.3		**	
2826	205-207	521.3		***	
2827	115-120	437.4		***	
2828	225-230	550		***	
2829	163-168	539.6		***	
2830	161-162	567.4		***	
2831	103-104	567.4		***	
2832	197-202	512.5		***	
2833	218-220	481.2		***	
2834	199-201	495.3		***	
2835	196-198	523.5		***	
2836	193-195	537.5		***	
2837	210-212	521.4		***	
2838	179-181	535.4		***	
2839	ガラス状物	505.3 (ES-)		***	
2840		508.4		***	
2841		508.4		***	
2842	203-212	512.5		***	
2843	203-205	479.6		***	
2844	169-170	503.2		**	(CDCl3, 8.8MHz) δ 8.00 (b, 1H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.29

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
					(s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.24 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.86-3.82 (m, 4H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.84-2.69 (m, 6H), 2.33 (q, J=8.0Hz, 2H), 1.98-1.77 (m, 2H), 1.68-1.48 (m, 4H).
2845	ガラス状物	536.4 (M-1)		***	
2846	202-204	447.3		***	
2847	217-218	484.3		*	
2848	206-207	486.3		**	
2849	225-227	486.3		**	
2850	161-163	498.3		**	
2851	140-145	465.4		***	
2852	205-207	522.3		***	
2853	189-190	514.3		***	
2854	113-116	516.3		***	
2855	264	444.4		**	
2856	220-227	445.4		***	
2857	176-179	471.5		***	
2858	230-232	456.4		***	
2859	200-201	502.2 (M-1)		***	
2860	197-198	488.4		***	
2861	221-232 (分解)	516.2 (M-1)		***	
2862	234-235	458.3		***	
2863	172 (分解)	470.4		***	
2864	220-222	513.3		***	
2865	163-165	539.3		***	
2866	194-195	485.3		***	
2867	198-200	494.3		***	
2868	100-104	506.4 (M-1)		***	
2869	108-111	538.4 (M-1)		***	
2870	ガラス状物	554.2 (M-1)		***	
2871	198-199	514.2 (M-1)		***	
2872	215-216	488.4		***	
2873	170-180	495.4		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
2874	ガラス状物	502.3		***	
2875	151-153	495.6		***	
2876	170-230	470.4		***	
2877	241-243	463.6		***	
2878	196-199	472.4		***	
2879	198-200	490.3		***	
2880	161-162	492.1 (M-1)		**	
2881	197-203	498.4		***	
2882	210-212	475.4		***	
2883	ガラス状物	554.5 (M-1)		***	
2884	ガラス状物	530.4		***	
2885	189-190	530.4		***	
2886	179-780	492.6		***	
2887	165-166	580.7		***	
2888	99-101	497.5		***	
2889	129-130	488.6		***	
2890	186-189	479.6		***	
2891	170-180	459.6		***	
2892	145-148	457.5		***	
2893	ガラス状物	474.6 (M-1)		***	
2894	208-210	476.6		***	
2895	185-187	494.7		***	
2896	217-219	508.7		***	
2897	247-249			**	
2898	220-222			***	
2899	169-171	506		***	
2900	198-200			***	
2901	210-212	520		***	
2902	223-227	502.6		***	
2903	172-174	500.5		***	
2904	182-186	532.6		***	
2905	248-250	477.6		***	
2906	208-213	479.7		***	
2907	127-132	483.7		***	
2908	191-194	475.5		***	

【１１２２】

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
2909	201-202	508.7		***	
2910	162-164	515.1		***	
2911	205-207	452.8		***	
2912	212-214	466.9		***	
2913	172-174	508.9		***	
2914	290-292	477.7		**	
2915	269-271	451.7		**	
2916	235-236	465.7		***	
2917	175-177	510.6		***	
2918	195-196	520.2 (M-1)		***	
2919	200-204	508.5		***	
2920	196-198	496.4		***	
2921	241-245	477.5		**	
2922	108-118	510.4		***	
2923	158-160	522.8		***	
2924	119-121	562.9		***	
2925	231-233	522.9		***	
2926	247-248	451.8		**	
2927	260-265	463.6		**	
2928	216-217	494.9		**	
2929	221-223	496.6		***	
2930	227-229	522.8		***	
2931	227-230	502.9		***	
2932	224-225	489.7		**	
2933	167-173	485.7		***	
2934	192-195	447.7		***	
2935	216-217	541.8		**	
2936	209-210	507.6		***	
2937	183-184	508.6		***	
2938	191-193	488.8		***	
2939	239-241	488.7		***	
2940	222-227	466.8		**	
2941	219-224	478.6		**	
2942	191-193	473.7		***	
2943	215-217	508.0		***	
2944	234-239	488.8		*	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
2945	173-175	521.6		***	
2946	144-146	537.0		***	
2947	130 (分解)	523.0		***	
2948	206-208	549.0		***	
2949	181-183	534.9		**	
2950	224-226	435.1		***	
2951	196-197	443.1		***	
2952	148-150	501.1		***	
2953	231-234	527.3		***	
2954	241-244	443.2		***	
2955	229-234	463.6		***	
2956	198-200	490.8		***	
2957	203-204	528.0		*	
2958	206-208	564.5		***	
2959	220-222	505.0		***	
2960	258-260	461.1		**	
2961	246-249	497.3		***	
2962	244-250	449.4		**	
2963	189-194	477.1		***	
2964	248-250	519.2		***	
2965	212-214	533.3		***	
2966	ガラス状物	487.0		**	
2967	208-213	456		***	
2968	233-235	477.3		***	
2969	181-183	502.1		**	
2970	183-185	508.4		***	
2971	208-210	511.4		***	
2972	235-237	504.9		***	
2973	220-229	493.9 (M-1)		***	
2974	203-205	463.6		***	
2975	256-261	463.6		***	
2976	168-173	443.5		***	
2977	112-117	490.9		***	
2978	210-212	484.9		***	
2979	ガラス状物	569.3		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
2980	167-170	515.9		**	
2981	174-177	570.2		*	
2982	198-202	491		***	
2983	232-238	475.6		***	
2984	229-233	449.5		**	
2985	205-210	469		***	
2986	197-202	455.5		***	
2987	266-273	501.8		**	
2988	218-223	508.0		***	
2989	234-238	500.0		**	
2990	114-143	536.3		***	
2991	221-225	516.0		***	
2992	211-213	481.9		***	
2993	231-237	514.0		**	
2994	84-94	539.1		***	
2995	206-208	493.8		***	
2996	200-202	493.9		***	
2997	90-98	544.7		***	
2998		490.9		***	
2999	226-228	491.0		***	
3000	208-210	511.0		***	
3001	111-122	511.0		***	
3002	88-102	491.0		***	
3003	223-225	552.7		***	
3004	188-190	440.8		**	
3005	171-173	490.9		***	
3006	173-175	437.6		***	
3007	154-156	497.0		***	
3008	197-200	546.7		***	
3009	173-175	546.8		***	
3010	172-174	518.9		***	
3011	196-199	492.8		***	
3012	181-184	483.6		***	
3013	176-179	477.6		***	
3014	90-91	497.3		***	
3015	270 (分解)	501.0		**	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
3016		499.6		***	
3017	120-125	561.8		***	
3018	155-157	545.9		***	
3019	227-229	542.8		***	
3020	118-124	607.7		***	
3021	195-196	535.7		***	
3022	165-168	524.8		***	
3023	158-160	515.9		**	
3024	171-174	569.8		**	
3025	214-220	493.7 (M-1)		***	
3026	187-190	481.9		***	
3027	186-189	507.9		***	
3028		536.0		***	
3029	110-113	580.4		***	
3030	128-131	518.6		***	
3031	82-88	468.8		***	
3032		452.1		***	
3033		466.1		***	
3034	80-81	578.0		***	
3035	94-96	552.0		**	
3036	144-154	503.8		***	
3037		529.9		***	
3038	236-243	502.9		***	
3039	150-155	469.8 (M-1)		***	
3040	176-180	498.0		***	
3041	224-229	471.1		***	
3042		555.4		**	
3043		505.6 (M-1)		***	
3044		490.0		***	
3045		484.0		***	
3046	195-197	480.1		***	
3047	225 (分解)	495.1		***	
3048	120 (分解)	480.1		***	
3049	154-155	521.8		***	
3050	141-142	525.8		***	
3051	184-185	539.7 (M-1)		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
3052	166-187	467.8		***	
3053	203-208	493.8		***	
3054	190-196	521.9		***	
3055	72-73	496.8		***	
3056	85-94	533.5		***	
3057	95-112	521.8		***	
3058	181-185	535.8		***	
3059	97-109	542.1		***	
3060	205-212	553.8		***	
3061	77-78	510.9		***	
3062	75-76	564.2		***	
3063	74-75	536.2		***	
3064	192-193	509.9		***	
3065	218-220	521.3		***	
3066	237-241	507.7 (M-1)		***	
3067	265-271	496.0		***	
3068	218-224	521.9		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
3069	207-211	559.5		***	
3070	237-242	551.5		***	
3071	236-241	563.5		***	
3072	211-215	501.5		**	
3073	185-190	561.5		***	
3074	274 (分解)	526.5		**	
3075		513.4		*	
3076		513.4		*	
3077	109-110	448		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 1H (d, J = 2.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 6.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.97 (1H, p, J = 8.9 Hz), 4.36 (1H, br), 4.24-4.21 (2H, m), 3.87-3.84 (2H, m), 3.70-3.53 (6H, m), 3.37-3.34 (2H, m), 2.92-2.81 (2H, m), 2.37-2.28 (2H, m), 1.99-

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
					1.89 (1H, m), 1.88-1.77 (1H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz).
3078	180-182	516.2		*	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.64 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.2Hz and 2.4Hz, 1H), 4.12 (q, J=6.8Hz, 2H), 4.04 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.65 (q, J=7.2Hz, 4H), 1.68-1.46 (m, 9H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.48 (q, J=9.6Hz, 2H), 0.11-0.05 (m, 2H).
3079	194-195	482		*	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.09 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 4.97 (1H, p, J = 8.7 Hz), 4.47 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.55 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.08 (3H, s), 2.59-2.41 (2H, m), 2.37-2.26 (2H, m), 1.83-1.65 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz).
3080	187-192	427.1 (M-1)		***	
3081		500.4		***	
3082		520.4		**	
3083	192-205	556.4		**	
3084	156-162	516.1		**	
3085	195-196	466.3		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.99 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.65-7.63 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz and 1.6Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.13 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.50-3.46 (m, 3H), 3.36 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.05-1.83 (m, 4H), 1.49 (t, J=6.8Hz, 3H).
3086	194-196	466.0		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz and 1.6Hz, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.44-4.43 (m, 1H), 4.13 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.50-3.46 (m, 3H), 3.36 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.41-2.30

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
					(m, 2H), 2.05-1.83 (m, 4H), 1.49 (t, J=6.8Hz, 3H).
3087	275 (分解)	532.4		***	
3088	140 (分解)	526.1		**	
3089	172-177	540.6		***	
3090	196-201	514		**	
3091	231-233	528.7		***	
3092	238-243	513.2		**	
3093	112-119	481.0 (M-1)		**	
3094	236-237	465.2		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.81-7.77 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 8H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.37 (q, J=8.0Hz, 2H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.09 (t, J=7.6Hz, 3H).
3095	133-134	493.2		**	($CDCl_3$, 400MHz),δ 7.78-7.76 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.39 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 3.61 (b, 2H), 3.36 (b, 2H), 3.20 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.38 (q, J=9.6Hz, 2H), 2.00-1.87 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 6H), 1.09 (t, J=7.2Hz, 3H).
3096	138-139	479.2		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.80-7.77 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 3.62-3.32 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.08-3.07 (m, 3H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.25-1.22 (m, 3H), 1.10 (t, J=7.6Hz, 3H).
3097	200-202	491.2		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.93 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 4.99-4.95 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 7H), 1.07 (t, J=8.4Hz, 3H).
3098	128-129	507.2		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.81-7.78 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H),

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
					4.85-3.62 (m, 8H), 4.29 (s, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 4H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H).
3099	149-152	467.5		**	
3100	201-203	633.9		*	
3101		461.7		***	
3102	244 (分解)	505.4		**	
3103	187 (分解)	531.6		*	
3104	166-168	491.4 ($M-C_5H_8O$)		***	
3105	187-189	489.4 ($M+NH_4$)		***	
3106	104-106	526.4		***	
3107	156-158	513.4		***	
3108	150-153	525.4		***	
3109	152-153	488.5		*	
3110	167-168	472.3		***	
3111	165-166	551.5		***	
3112	167-169	539.4 ($M+NH_4$)		***	
3113	179-180	646.5		***	
3114	124-127	518.3		**	
3115	175-178	551.5		***	
3116	214-217	537.3		***	
3117	208-210	551.6		***	
3118	105-108	506.3		***	
3119	157-159	520.3		**	
3120	180-181	496.4		***	
3121	168-172	492.5		***	
3122	104-107	506.5		***	
3123	175-177	484.2		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
3124	238-241	489.1		***	
3125	171-175	482.4		***	
3126	182-185	496.4		***	
3127	185-188	506.5		***	
3128	207-210	494.4		***	
3129	108-110	548.4		***	
3130		460.2		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.72-7.64 (m, 3H), 7.53 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.64-4.51 (m, 1H), 4.24 (t, J=4.0Hz, 2H), 3.89-3.79 (m, 4H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.17-1.91 (m, 3H), 1.85-1.74 (m, 2H).
3131	149-152	494.0		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.91 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 4H), 7.32 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.23 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.82 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.33 (q, J=8.8Hz, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.65 (d, J=6.8Hz, 3H).
3132	169-170	512.0		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.91 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.4Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.8Hz and 1.2Hz, 1H), 6.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.23 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.82 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.33 (q, J=8.4Hz, 2H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.62 (d, J=6.8Hz, 3H).
3133	156-157	524.8		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.91 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.00 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.91 (d,

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
					J=8.8Hz, 2H), 6.32 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.36-5.29 (m, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.23 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.83-3.82 (m, 5H), 3.50 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.33 (q, J=8.8Hz, 2H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.63 (d, J=6.8Hz, 3H).
3134	154-160	498.1		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.94 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46 (t, J=6.8Hz, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.66 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.23 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.82 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.32 (q, J=8.8Hz, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H).
3135	216-218	493.9		*	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.90 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.18 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.91 ((d, J=8.4Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.12 (q, J=2.8Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.63 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.49 (t, J=6.8Hz, 3H).
3136	250 (分解)	472.3		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.76-7.72 (m, 3H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 4H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.00 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.65 (b, 2H), 3.46 (b, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 12H)
3137		477.2		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.99 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 4H), 2.01-1.83 (m, 4H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H).
3138		463.2		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ8.37 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.80

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
					(d, J=4.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.18-1.84 (m, 4H), 1.09 (t, J=6.8Hz, 3H).
3139		458.2		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.76-7.73 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 4H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 9H).
3140		470.2		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.87 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.00 (s, 4H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 6H), 1.24(d, J=8.4Hz, 6H).
3141		496.1		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.78-7.75 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.10 (s, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.03-3.77 (m, 9H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.22 (d, J=7.6Hz, 6H).
3142		444.2		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.78-7.75 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 6H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.23 (d, J=8.8Hz, 6H).
3143		488.1		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ7.83-7.71 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.87 (s, 4H), 5.65 (s, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.22 (d, J=8.8Hz, 6H).
3144		500.1		**	(DMSO, 400MHz), δ8.65 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59-7.57 (m,

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
					2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 6.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 3H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 6H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 6H).
3145	225-226	473.3		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.76 (dd, J=7.6Hz and 1.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.09-4.97 (m, 2H), 3.60-3.36 (m, 6H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.38 (q, J=8.8Hz, 2H), 1.34-1.21 (m, 12H).
3146	136-138	445.2		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.81 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.09-4.98 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 6H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.38 (q, J=8.8Hz, 2H), 2.01-1.82 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.4Hz, 6H).
3147		459.2		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.79-7.75 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.09-4.98 (m, 2H), 3.63-3.37 (m, 2H), 3.09 (b, 3H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.38 (q, J=8.4Hz, 2H), 3.01-1.80 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 9H).
3148	204-205	471.3		**	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 3.70 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.54 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.38 (q, J=10Hz, 2H), 2.01-1.89 (m, 6H), 1.33 (d, J=6.0Hz, 6H).
3149		487.2		***	($CDCl_3$, 400MHz), δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.09-4.98 (m, 2H), 3.73 (b, 8H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.38 (q, J=8.8Hz, 2H), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.4Hz, 6H).
3150	136-138	557.4		***	
3151	246-248	527.5		**	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
3152	215-217	485.5		***	
3153	269-271	565.5		***	
3154	182-185	556.5		***	
3155	164-166	506.2		***	
3156	168-169	550.4		***	
3157	137-138	515.4		***	
3158	129-130	489.3		***	
3159	195-201	508.4		***	
3160	125-128	498.3		***	
3161	174-179	512.4		***	
3162	148-152	506.4		***	
3163	211-212	465.3		***	
3164	225-227	466.4		***	
3165	210-212	463.4 (M-1)		***	
3166	209-213	466.5		***	
3167	168-169	467.4		***	
3168	167-170	467.4		**	
3169	147-149	466.4		**	
3170	192-194	487.3		***	
3171	174-177	501.3		***	
3172	213-216	541.5		***	
3173	203-206	563.5		***	
3174	202-205	501.4		***	
3175	171-175	538.6		***	
3176	209-211	537.5		***	
3177	250-252	539.4		***	
3178	224-225	562.6		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
3179	240-241	521.7		***	
3180	223-225	479.7		***	
3181	218-220	513.6		***	
3182	245-249	522.6		***	
3183	222-224	484.4		**	
3184	259-264	528.5		**	
3185	279-285	538.8 (M-1)		***	
3186	226-231	548.7		***	
3187	243-249	577.1		***	
3188	137-138	547.6		*	
3189	241-245	533.5		***	
3190	192-193	533.6		*	
3191	227-229	519.7		***	
3192	201-203	512.6		***	^{1}H NMR (300 MHz) δ,8.32 (dd, 1H, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.05 (dd, 1H, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.10-7.49 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.21 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 1.83-1.97 (m, 4H), 1.10 (t, 3H, 7.5 Hz).
3193	**189-191**	475.7		**	
3194	**210-212**	499.7		***	
3195	**193-194**	498.8		***	
3196	**232-236**	485.6		**	
3197	**215-217**	512.6		***	
3198	**279-282**	477.8		***	
3199	**205-210**	535.1		***	
3200	**208-212**	487.0		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
3201	**181-184**	555.7		***	
3202	**240-242**	501.3		***	
3203	**241-242**	474.3		**	
3204	**174-177**	488.0		***	
3205	**199-201**	447.9		**	
3206	234-236	527.1		***	
3207	116-118	501.1		***	
3208	243-245	485.9		***	
3209	219-221	528.2		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (d, 6H), 1.73-2.00 (m, 2H), 2.27-2.44 (m, 2H), 2.66-2.86 (m, 2H), 3.57-3.75 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 4.85-5.06 (m, 1H), 6.62 (d, br, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.43 (d, 1H)
3210	269-271	511.8		***	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (d, 6H), 1.73-2.00 (m, 2H), 2.27-2.44 (m, 2H), 2.66-2.86 (m, 2H), 3.57-3.75 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 4.85-5.06 (m, 1H), 6.62 (d, br, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.43 (d, 1H)
3211	189-191	525.9		***	
3212	224-226	435.1		***	
3213	195-197	434.1		***	
3214	262-268	491.3		**	
3215	260-271	479.1		*	
3216	251-256	486.2		**	
3217	212-223	500.2		*	
3218	180-187	506.4		**	
3219	203-212	492.2		**	

【１１２５】

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
3220	187-196	500.3		*	
3221	249-250	386.2		**	
3222	233-235	464.0		**	
3223	250-251	416.2		**	
3224	178-180	513.3		***	
3225	194-197	527.3		***	
3226	193-194	535.4		***	
3227	148-150	373.5		**	
3228	92-95	537.8		***	
3229	88-91	551.8		***	
3230	253-257	496.1		**	
3231	189-196	522.2		**	
3232	278-282	508.1		**	
3233	193-198	548.5		***	
3234	243-247	522.1		**	
3235	249-256	536.2		**	
3236	173-190	510.1		*	
3237		512.4		*	
3238	205-208	539.2		***	
3239	193-196	511.1		***	
3240	121-124	468.4		***	
3241	169-173	446.0		***	
3242	242-245	512.2		***	
3243	183-185	502.3		***	
3244	223-225	495.9		**	
3245	243-250	562.3		***	
3246	223-227	536.2		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
3247	199-201	522.0		***	
3248	238-241	527.0		***	
3249	235-239	526.0		***	
3250	232-235	511.8		***	
3251	212-213	427.6		**	
3252	223-224	409.5		*	
3253	ガラス状物	516.8 (M-1)		***	
3254	214-215	508.0		***	
3255	209-211	527.9		**	
3256	217-218	517.9		**	
3257	205-208	507.9		***	
3258	250-252	546.3		***	
3259	203-208	520.2		***	
3260	202-204	447.8		***	
3261	207-209	448.6		***	
3262	223 (分解)	504.9		***	
3263	183-185	503.9		***	
3264	245-247	443.9		**	
3265	172-174	469.8		**	
3266	159-162	527.1		***	
3267	181-212	558.5		***	
3268	223-225	465.0		***	
3269	240-246	543.9		**	
3270	193-195	481.9		***	
3271	80-83	541.1		***	
3272	79-81	556.1		*	
3273	227-230	526.1		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
3274	222-225	527.0		***	
3275	130 (分解)	552.8		***	
3276	209-212	553.9		***	
3277	267-268.5	467.0		***	
3278	165-169	529.8		***	
3279		542.5 (M-1)		***	
3280		543.9		***	
3281	211-213	529.7		***	
3282	181-182	468.8		***	
3283	145-147	494.9		***	
3284	99-101	522.9		***	
3285	236-238	476.9		***	
3286	233-235	501.9		**	
3287	166-168	490.9		**	
3288	215-217	526.7		***	
3289	177-178	540.6		***	
3290	176-180	527.7		***	
3291	168-172	537.3 (M-1)		***	
3292	159-161	432.0		***	
3293	232-250	513.6		***	
3294	187-192	527.3 (M-1)		*	
3295	236-238	524.8		***	
3296	215-216	548.8		*	
3297	112-119	442.1		***	
3298	126-139	496.8		***	
3299	178-179	563.9		**	
3300	215-216	470.8		**	
3301	253 (分解)	489.8 (M-1)		***	
3302	175-179	545.8		***	
3303	138-142	525.8		***	
3304	222-226	512.4		***	
3305	225-228	513.4		***	
3306	218-220	546.0		***	
3307	243-246	547.0		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン IC_{50}μM 2日	レプリコン IC_{50}μM 3日	^{1}H NMR データ
3308	138-142	559.1		**	
3309	219-221	526.0		*	
3310	272-274	561.9		**	
3311	191-194	529.1		***	
3312	206-208	425.1		***	
3313	244-246	423.0		***	
3314	198-199	519.9		***	
3315	237-238	493.0		***	
3316	244-245	520.9		***	
3317	225 (分解)	495.1		***	
3318	235 (分解)	505.1		***	
3319		545.9		***	
3320		546.9		***	
3321	233 (分解)	494.9		***	
3322	227-229	522.8		***	
3323	114-300	492.7		**	
3324	117-300	518.8		***	
3325	173-181	491.8		***	
3326	98-99	460.9		***	
3327	213-215	426.0		***	
3328	227-229	424.0		***	
3329	237-238	438.0		***	
3330	230-231	452.0		***	
3331	217-218	466.0		***	
3332	140 (分解)	483.2		***	
3333	108-115			***	
3334	108-116	531.6		***	
3335	227-230	540.0		***	
3336	257-259	541.0		***	
3338	280-281	507.0		***	
3337	227-230	560.0		***	
3339	284-285	481.0		***	
3340	290-291	515.4		***	
3341	265-266	535.0		***	
3342	266-267.5	480.0		***	
3343	109-110	466.0		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMR データ
3344	227-230	541.9		***	
3345	167-169	561.8		***	
3346	113-116	529.9		***	
3347	160-162	549.9		***	
3348	229-231	436.9		***	
2150	170-172	402.4		***	
2186	189-191	473.4		***	
2194		493.4		***	
2249	155-156	487.3		**	^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz), δ7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (dd, J=8.8Hz and 2.4Hz, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.87 (b, 2H), 3.55 (b, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.70-2.44 (m, 6H), 2.34-2.32 (m, 2H) 2.01-2.80 (m, 2H), 1.49 (t, J=6.8Hz, 3H).
2250	194-195	465.2		**	^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz), δ8.61 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.85 (b, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.94 (q, J=5.4Hz, 2H), 3.22 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 2H), 1.49 (t, J=6.8Hz, 3H).
2251	172-173	430.2		**	^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz), δ7.69-7.64 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.98 (dd, J=8.8Hz and 1.2Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.14 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.83-3.49 (m, 4H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 5H), 1.49 (t, J=7.2Hz, 3H).
2271	160-163	527.4		***	
2272	166-168	499.4		***	
2273	118-121	499.4		***	
2274	201-203	585.4		***	

化合物番号	融点(℃)	質量スペクトル [M+H]	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 2日	レプリコン $IC_{50}\mu M$ 3日	^1H NMRデータ
2275	114-117	485.4		***	
2276	118-120	471.4		***	
2277	217-221	396.4		***	
2293	199-201	519.4		***	
2294	205-207	491.4		***	
2295	105-107	491.4		***	
2296	202-205	477.3		***	
2297	235-237	463.3		***	
2312	203-204	467.4		**	

【１１２６】

実施例７： HCV-ポリオウイルスキメラを使っての化合物活性の評価

HCV-ポリオウイルス(HCV-PV)キメラにおいて、PV 5' UTRを、HCV 5' UTRおよび部分的(最初の123アミノ酸)コアコード配列(HCV 1bのヌクレオチド18～710)で置換する(140)。結果として、ポリオウイルスタンパク質の発現は、HCV IRESの調節下にある。ポリオウイルスはピコルナウイルス科のウイルスであり、このウイルスではタンパク質翻訳開始は、5' UTRに位置するIRESエレメントによって媒介される。HCV-PVキメラゲノムの5'末端には、PVのクローバーリーフ様RNA構造、すなわち、ゲノム結合タンパク質VPgを有する必須のシス作用性複製シグナル末端が存在する。HCV-PVキメラの複製速度は、親ポリオウイルス(Mahoney)のそれに匹敵し、細胞培養で細胞変性効果(CPE[cytopathic effect])をもたらしうる。HCV IRESを標的とするリボザイムであるヘプタザイムは、キメラウイルスに対して活性であることが細胞培養において示された(76、77)。

【１１２７】

化合物をこのキメラウイルスに対抗する活性について評価するために、HeLa細胞を播種し、5% CO_2下の37℃で24時間インキュベーションする。この細胞を次いでHCV-PVによって0.1の感染多重度(MOI[multiplicity of infection])で30分間感染させ、次いで化合物で1日間処理する(処理時間は最適化されるであろう)。化合物の活性は、細胞変性効果、プラークアッセイ、および/またはウイルスRNA産生における変化によって決定する(例えば表1Aおよび1Bを参照されたい)。

【１１２８】

実施例８： 野生型ポリオウイルス(WT-PV)に対抗する化合物の活性の評価とそのポリオウイルスIRES翻訳アッセイ(WT-PV mono luc)

プロモーターとホタルルシフェラーゼ(Fluc)レポーター遺伝子との間にPV IRES配列が挿入されている(ヌクレオチド番号1～742)、pPVIRESmonoと呼ばれるDNA構築物を調製する。安定的にトランスフェクションされた293 T細胞株を、pPVIRESmono DNAを用いたトランスフェクションおよびハイグロマイシンに対する耐性に関して選択することにより樹立する。前で述べたように、細胞を化合物で20時間処理し、活性をFlucシグナルを定量することで決定する。さらに、野生型ポリオウイルスに対する化合物活性を評価するために、Hela細胞を播種し、5% CO_2下の37℃で24時間インキュベートする。この細胞を次いで0.1のMOIで野生型ポリオウイルスにより30分間かけて感染させ、次いで化合物で1日間処理する。化合物の活性を、細胞変性効果、プラークアッセイ、およびポリオウイルスIRESプライマーとプローブを用いたRT-PCRにおける変化により決定する(例えば表2を参照されたい)。

【１１２９】

さらに、化合物が、ポリオウイルスIRESおよび他のウイルスIRESに対して活性である場

合は、その化合物は、IRESを含有する任意のウイルスによるウイルス感染を治療するのに有用である。

【表２】

化合物番号	WT-PV CPE (100 μM) *	WT-PV CPE (10 μM)*	WT-PV CPE (1 μM)*	WTPV mono luc IC_{50} (μM)
4	3	2	1	0.8
5	3	2	1	9
9	3	2	2	>100
10	3	2	2	>100
19	3	2	1	15
24	3	2	2	1.5

【１１３０】

実施例９： インビトロ翻訳アッセイ

インビトロ翻訳アッセイを用いて、HCV IRES RNAに作用する化合物と、細胞性翻訳因子に作用する化合物とを識別することができる。代表的アッセイでは、翻訳を誘導するであろうmRNAは、Ambion RNA MegaTranscriptキット(Ambion,Inc.、テキサス州Austin)を用いて作製されたpHCVIRESmonoプラスミドDNAのT7 RNAポリメラーゼプロモーターからの転写ランオフ産物である。当業者に知られている方法によりHeLa細胞溶解物を用いてインビトロ翻訳を行う。予備的な結果では、本発明の化合物の1種以上が、その化合物をHeLa細胞溶解物と共に37℃で30分間予めインキュベートした後または予めインキュベートしなかった場合よりも、その化合物をHCV IRES RNA転写物と共に予めインキュベートした後に、HCV IRES調節翻訳に対抗する相当に高い活性を有していることが示されている(データは示していない)。これは、この化合物が、インビトロ翻訳アッセイではHCV IRES RNAと相互作用し得ることを示唆する。その化合物がHCV IRESに選択的に作用するかどうかを実証するために、インビトロ翻訳では対照としてpLucを細胞IRES mRNA転写産物と一緒に用いる。

【１１３１】

本明細書で引用された刊行物および特許出願のすべては、それぞれの個々の刊行物または特許出願が参照により組み入れられるものとして具体的かつ個別的に記載されているのと同じ程度に参照により組み入れられる。

【１１３２】

いくつかの実施形態を上記で詳細に説明してきたが、当業者であれば、実施形態においては、実施形態の教示から逸脱することなく多くの改変が可能であることは明確に理解すると思われる。そのような改変はすべて、本発明の特許請求の範囲に包含されるものとする。

【１１３３】

参考文献

1. Ali, N., G. J. Pruijn, D. J. Kenan, J. D. Keene, and A. Siddiqui. 2000. Human La antigen is required for the hepatitis C virus internal ribosome entry site-mediated translation. J Biol Chem 275:27531-27540.

2. Ali, N. and A. Siddiqui. 1995. Interaction of polypyrimidine tract-binding protein with the 5' noncoding region of the hepatitis C virus RNA genome and its functional requirement in internal initiation of translation. J Virol 69:6367-6375.

3. Ali, N. and A. Siddiqui. 1997. The La antigen binds 5' noncoding region of the hepatitis C virus RNA in the context of the initiator AUG codon and stimulates internal ribosome entry site-mediated translation. Proc Natl Acad Sci USA 94

:2249-2254.
4. Anwar, A. N. Ali, R. Tanveer, and A. Siddiqui. 2000. Demonstration of functional requirement of polypyrimidine tract-binding protein by SELEX RNA during hepatitis C virus internal ribosome entry site-mediated translation initiation. J Biol Chem 275:34231-34235.
5. Beales, L. P., D. J. Rowlands, and A. Holzenburg. 2001. The internal ribosome entry site (IRES) of hepatitis C virus visualized by electron microscopy. RNA 7:661-670.
6. Belsham, G. J. and J. K. Brangwyn. 1990. A region of the 5' noncoding region of foot-and-mouth disease virus RNA directs efficient internal initiation of protein synthesis within cells: involvement with the role of L protease in translational control. J Virol 64:5389-5395.
7. Belsham, G. J. and R. J. Jackson. 2000. Translation initiation on picornavirus RNA., p. 869-900. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.
8. Blight, K. J., A. A. Kolykhalov, and C. M. Rice. 2000. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. Science 290:1972-1974.
9. Blight, K. J., J. A. McKeating, and C. M. Rice. 2002. Highly permissive cell lines for subgenomic and genomic hepatitis C virus RNA replication. J Virol 76:13001-13014.
10. Borvjagin, G., T. Pestova, and I. Shatsky. 1994. Pyrimidine tract binding protein strongly stimulates in vitro encephalomyocarditis virus RNA translation at the level of the preinitiation complex formation. FEBS Lett 351:291-302.
11. Brown, E. A., H. Zhang, L. H. Ping, and S. M. Lemon. 1992. Secondary structure of the 5' nontranslated regions of hepatitis C virus and pestivirus genomic RNAs. Nucleic Acids Res 20:5041-5045.
12. Buck CB, Shen X, Egan MA, Pierson TC, Walker CM, and Siliciano RF. 2001. The human immunodeficiency virus type 1 gag gene encodes an internal ribosome entry site. J Virol 75:181-191.
13. Bukh, J., R. H. Purcell, and R. H. Miller. 1992. Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA 89:4942-4946.
14. Bukh, J., R. H. Purcell, and R. H. Miller. 1994. Sequence analysis of the core gene of 14 hepatitis C virus genotypes. Proc Natl Acad Sci USA 91:8239-8243.
15. Buratti, E., S. Tisminetzky, M. Zotti, and F. E. Baralle. 1998. Functional analysis of the interaction between HCV 5'UTR and putative subunits of eukaryotic translation initiation factor eIF3. Nucleic Acids Res 26:3179-3187.
16. Chappell, S. A., J. P. LeQuesne, F. E. Paulin, M. L. deSchoolmeester, M. Stoneley, R. L. Soutar, S. H. Ralston, M. H. Helfrich, and A. E. Willis. 2000. A mutation in the c-myc-IRES leads to enhanced internal ribosome entry in multiple myeloma: a novel mechanism of oncogene de-regulation. Oncogene 19:4437-4440.
17. Chung, R. T., W. He, A. Saquib, A. M. Contreras, R. J. Xavier, A. Chawla, T. C. Wang, and E. V. Schmidt. Hepatitis C virus replication is directly inhibited by IFN-alpha in a full-length binary expression system. 2001. Proc Natl Acad Sci USA 98:9847-9852.
18. Coldwell, M. J., S. A. Mitchell, M. Stoneley, M. MacFarlane, and A. E. Willis. 2000. Initiation of Apaf-1 translation by internal ribosome entry. Oncogene 19:899-905.
19. Creancier, L., D. Morello, P. Mercier, and A. C. Prats. 2000. Fibroblast growth factor 2 internal ribosome entry site (IRES) activity ex vivo and in transgenic mice reveals a stringent tissue-specific regulation. J Cell Biol 150:275-

281.
20. Das, S., M. Ott, A. Yamane, A. Venkatesan, S. Gupta, and A. Dasgupta. 1998. Inhibition of internal entry site (IRES)-mediated translation by a small yeast RNA: a novel strategy to block hepatitis C virus protein synthesis. Front Biosci 3:D1241-D1252.
21. Dever, T. E. 2002. Gene-specific regulation by general translation factors. Cell 108 :545-556.
22. Dumas, E., C. Staedel, M. Colombat, S. Reigadas, S. Chabas, T. Astier-Gin, A. Cahour, S. Litvak, and M. Ventura. 2003. A promoter activity is present in the DNA sequence corresponding to the hepatitis C virus 5' UTR. Nucleic Acids Res 31:1275-1281.
23. Fukushi, S., K. Katayama, C. Kurihara, N. Ishiyama, F. B. Hoshino, T. Ando, and A. Oya. 1994. Complete 5' noncoding region is necessary for the efficient internal initiation of hepatitis C virus RNA. Biochem Biophys. Res Commun. 199: 425-432.
24. Fukushi, S., C. Kurihara, N. Ishiyama, F. B. Hoshino, A. Oya, and K. Katayama. 1997. The sequence element of the internal ribosome entry site and a 25- kilodalton cellular protein contribute to efficient internal initiation of translation of hepatitis C virus RNA. J Virol 71:1662-1666.
25. Fukushi, S., M. Okada, T. Kageyama, F. B. Hoshino, and K. Katayama. 1999. Specific interaction of a 25-kilodalton cellular protein, a 40S ribosomal subunit protein, with the internal ribosome entry site of hepatitis C virus genome. Virus Genes 19:153-161.
【１１３４】
26. Fukushi, S., M. Okada, J. Stahl, T. Kageyama, F. B. Hoshino, and K. Katayama. 2001. Ribosomal protein S5 interacts with the internal ribosomal entry site of hepatitis C virus. J Biol Chem 276:20824-20826.
27. Funkhouser, A. W., D. E. Schultz, S. M. Lemon, R. H. Purcell, and S. U. Emerson. 1999. Hepatitis A virus translation is rate-limiting for virus replication in MRC-5 cells. Virology 254:268-278.
28. Glass, M. J., X. Y. Jia, and D. F. Summers. 1993 Identification of the hepatitis A virus internal ribosome entry site: in vivo and in vitro analysis of bicistronic RNAs containing the HAV 5' noncoding region. Virology. 193:842-852.
29. Gordon S.C., B.R. Bacon, I. M. Jacobson, M. I. Shiffman, N. H. Afdhal, J. G. McHutchison, T. J. Kwoh, and F. A. Dorr. 2002. A Phase II, 12-week study of ISIS 14803, an antisense inhibitor of HCV for the treatment of chronic hepatitis C. AASLD Abst. 795. Hepatology 36:362A.
30. Gosert, R., K. H. Chang, R. Rijnbrand, M. Yi, D. V. Sangar, and S. M. Lemon. 2000. Transient expression of cellular polypyrimidine-tract binding protein stimulates cap-independent translation directed by both picornaviral and flaviviral internal ribosome entry sites In vivo. Mol Cell Biol 20:1583-1595.
31. Gray, N, and M. Wickens. 1998. Control of translation initiation in animals. Annu Rev Cell Dev Biol 14:399-458.
31a. Griffith, A., and D. M. Coen. 2005. An unusual internal ribosome entry site in the herpes simplex virus thymidine kinase gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 102:9667-72.
32. Guo, J. T., V. V. Bichko, and C. Seeger. 2001. Effect of alpha interferon on the hepatitis C virus replicon. J Virol 75:8516-8523.
33. Hahm, B., Y. K. Kim, J. H. Kim, T. Y. Kim, and S. K. Jang. 1998. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L interacts with the 3' border of the internal r

ibosomal entry site of hepatitis C virus. J Virol 72:8782-8788.
34. Haller, A. A., S. R. Stewart, and B. L. Semler. 1996. Attenuation stem-loop lesions in the 5' noncoding region of poliovirus RNA: neuronal cell-specific translation defects. J Virol 70:1467-1474.
35. Hellen, C. U. and T. V. Pestova. 1999. Translation of hepatitis C virus RNA. J Viral Hepat 6:79-87.
36. Hellen, C. U., G. W. Witherell, M. Schmid, S. H. Shin, T. V. Pestova, A. Gil, and E. Wimmer. 1993. A cytoplasmic 57-kDa protein that is required for translation of picornavirus RNA by internal ribosomal entry is identical to the nuclear pyrimidine tract-binding protein. Proc Natl Acad Sci USA 90:4672-7646
37. Hendrix, M., E. S. Priestley, G. F. Joyce, and C. H. Wong. 1997. Direct observation of aminoglycoside-RNA interactions by surface plasmon resonance. Journal of the American Chemical Society 119:3641-8.
38. Holcik, M. and R. G. Korneluk. 2000. Functional characterization of the X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) internal ribosome entry site element: role of La autoantigen in XIAP translation. Mol Cell Biol 20:4648-4657.
39. Holcik, M., C. Lefebvre, C. Yeh, T. Chow, and R. G. Korneluk. 1999. A new internal-ribosome-entry-site motif potentiates XIAP-mediated cytoprotection. Nat Cell Biol 1:190-192.
40. Honda, M., M. R. Beard, L. H. Ping, and S. M. Lemon. 1999. A phylogenetically conserved stem-loop structure at the 5' border of the internal ribosome entry site of hepatitis C virus is required for cap-independent viral translation. J Virol1165-1174.
41. Honda, M., E. A. Brown, and S. M. Lemon. 1996. Stability of a stem-loop involving the initiator AUG controls the efficiency of internal initiation of translation on hepatitis C virus RNA. RNA 2:955-968.
42. Honda, M., L. H. Ping, R. C. Rijnbrand, E. Amphlett, B. Clarke, D. Rowlands, and S. M. Lemon. 1996. Structural requirements for initiation of translation by internal ribosome entry within genome-length hepatitis C virus RNA. Virology 222:31-42.
43. Honda, M., R. Rijnbrand, G. Abell, D. Kim, and S. M. Lemon. 1999. Natural variation in translational activities of the 5' nontranslated RNAs of hepatitis C virus genotypes 1a and 1b: evidence for a long- range RNA-RNA interaction outside of the internal ribosomal entry site. J Virol 73:4941-4951.
44. Huez, I., S. Bornes, D. Bresson, L. Creancier, and H. Prats. 2001. New vascular endothelial growth factor isoform generated by internal ribosome entry site-driven CUG translation initiation. Mol Endocrinol. 15:2197-2210.
45. Huez, I., L. Creancier, S. Audigier, M. C. Gensac, A. C. Prats, and H. Prats. 1998. Two independent internal ribosome entry sites are involved in translation initiation of vascular endothelial growth factor mRNA. Mol Cell Biol 18:6178-6190
46. Ikeda, M., M. Yi, K. Li, and S. M. Lemon. 2002. Selectable subgenomic and genome-length dicistronic RNAs derived from an infectious molecular clone of the HCV-N strain of hepatitis C virus replicate efficiently in cultured Huh7 cells. J Virol 76:2997-3006.
47. Irvine, J. D., L. Takahashi, K. Lockhart, J. Cheong, J. W. Tolan, H. E. Selick, and J. R. Grove. 1999. MDCK (Madin-Darby canine kidney) cells: A tool for membrane permeability screening. J Pharm Sci 88:28-33.
48. Isoyama, T., N. Kamoshita, K. Yasui, A. Iwai, K. Shiroki, H. Toyoda, A. Yamada, Y. Takasaki, and A. Nomoto. 1999. Lower concentration of La protein requi

red for internal ribosome entry on hepatitis C virus RNA than on poliovirus RNA. J Gen Virol 80 (Pt 9):2319-2327.

49. Ito, T. and M. M. Lai. 1999. An internal polypyrimidine-tract-binding protein-binding site in the hepatitis C virus RNA attenuates translation, which is relieved by the 3'-untranslated sequence. Virology 254:288-296.

50. Jang, S. K., H. G. Krausslich, M. J. Nicklin, G. M. Duke, A. C. Palmenberg, and E. Wimmer. 1988. A segment of the 5' nontranslated region of encephalomyocarditis virus RNA directs internal entry of ribosomes during in vitro translation. J Virol 62:2636-2643.

【1135】

51. Jubin, R., N. E. Vantuno, J. S. Kieft, M. G. Murray, J. A. Doudna, J. Y. Lau, and B. M. Baroudy. 2000. Hepatitis C virus internal ribosome entry site (IRES) stem loop IIId contains a phylogenetically conserved GGG triplet essential for translation and IRES folding. J Virol 74:10430-10437.

52. Kalliampakou, K. I., L. Psaridi-Linardaki, and P. Mavromara. 2002. Mutational analysis of the apical region of domain II of the HCV IRES. FEBS Lett 511:79-84.

53. Kaminski, A., S. L. Hunt, J. G. Patton, and R. J. Jackson.1995. Direct evidence that polypyrimidine tract binding protein (PTB) is essential for internal initiation of translation of encephalomyocarditis virus RNA.RNA 1:924-938

54. Kamoshita, N., K. Tsukiyama-Kohara, M. Kohara, and A. Nomoto. 1997. Genetic analysis of internal ribosomal entry site on hepatitis C virus RNA: implication for involvement of the highly ordered structure and cell type-specific transacting factors. Virology 233:9-18.

55. Kieft, J. S., K. Zhou, R. Jubin, M. G. Murray, J. Y. Lau, and J. A. Doudna. 1999. The hepatitis C virus internal ribosome entry site adopts an ion- dependent tertiary fold. J Mol Biol 292:513-529.

56. Kieft, J. S., K. Zhou, R. Jubin, M. G. Murray, J. Y. Lau, and J. A. Doudna. 2001. Mechanism of ribosome recruitment by hepatitis C IRES RNA. RNA 7:194-206.

57. Klinck, R., E. Westhof, S. Walker, M. Afshar, A. Collier, and F. Aboul-Ela. 2000. A potential RNA drug target in the hepatitis C virus internal ribosomal entry site. RNA 6:1423-1431.

58. Kolupaeva VG, Pestova TV, and Hellen CUT. 2000. An enzymatic foot-printing analysis of the interaction of 40S ribosomal subunits with the internal ribosomal entry site of hepatitis C virus. J Virol 74:6242-6250.

59. Kolupaeva, V. G., C. U. Hellen, and I. N. Shatsky. 1996. Structural analysis of the interaction of the pyrimidine tract-binding protein with the internal ribosomal entry site of encephalomyocarditis virus and foot-and-mouth disease virus RNAs. RNA 2:1199-1212.

60. Kolupaeva, V. G., T. V. Pestova, C. U. Hellen, and I. N. Shatsky. 1998. Translation eukaryotic initiation factor 4G recognizes a specific structural element within the internal ribosome entry site of encephalomyocarditis virus RNA. J Biol Chem 273:18599-18604.

61. Kozak, M. 1999. Initiation of translation in prokaryotes and eukaryotes. Gene 234:187-208.

62. Kruger, M., C. Beger, P. J. Welch, J. R. Barber, M. P. Manns, and F. Wong-Staal. 2001. Involvement of proteasome alpha-subunit PSMA7 in hepatitis C virus internal ribosome entry site-mediated translation. Mol Cell Biol 21: 8357-8364

63. La Monica, N. and V. R. Racaniello. 1989. Differences in replication of a

ttenuated and neurovirulent polioviruses in human neuroblastoma cell line SH-SY5 Y. J Virol 63:2357-2360.

64. Le, S. Y., N. Sonenberg, and J. V. Maizel, Jr. 1995. Unusual folding regi ons and ribosome landing pad within hepatitis C virus and pestivirus RNAs. Gene 154:137-143.

65. Lerat, H., Y. K. Shimizu, and S. M. Lemon. 2000. Cell type-specific enhan cement of hepatitis C virus internal ribosome entry site-directed translation du e to 5' nontranslated region substitutions selected during passage of virus in l ymphoblastoid cells. J Virol 74:7024-7031.

66. Li, K., T. M. Davis, C. Bailly, A. Kumar, D. W. Boykin, and W. D. Wilson. 2001. A heterocyclic inhibitor of the REV-RRE complex binds to RRE as a dimer. Biochemistry 40:1150-8.

67. Lipinski, J. 2000. J. Pharm. Tox. Meth. 44:235-249.

68. Llinzaes-Brunet M. 2002. NS3 serine protease inhibitors as potential anti viral agents for the treatment of hepatitis C virus infections. The 3rd internat l antiviral & vaccine discovery and development summit.March 13-14. Princeton, N J.

69. Lohmann, V., F. Korner, A. Dobierzewska, and R. Bartenschlager. 2001. Mut ations in hepatitis C virus RNAs conferring cell culture adaptation. J Virol 75: 1437-1449.

70. Lohmann, V., F. Korner, J. Koch, U. Herian, L. Theilmann, and R. Bartensc hlager. 1999. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cel l line. Science 285:110-113.

71. Lopez, d. Q., E. Lafuente, and E. Martinez-Salas. 2001. IRES interaction with translation initiation factors: functional characterization of novel RNA co ntacts with eIF3, eIF4B, and eIF4GII. RNA 7:1213-1226.

72. Lopez, d. Q. and E. Martinez-Salas. 2000. Interaction of the eIF4G initia tion factor with the aphthovirus IRES is essential for internal translation init iation in vivo. RNA 6:1380-1392.

73. Lu, H. H. and E. Wimmer. 1996. Poliovirus chimeras replicating under the translational control of genetic elements of hepatitis C virus reveal unusual pr operties of the internal ribosomal entry site of hepatitis C virus. Proc Natl Ac ad Sci USA 93:1412-7.

74. Lukavsky, P. J., G. A. Otto, A. M. Lancaster, P. Sarnow, and J. D. Puglis i. 2000. Structures of two RNA domains essential for hepatitis C virus internal ribosome entry site function. Nat Struct Bio 7:1105-1110.

75. Lyons, A. J., J. R. Lytle, J. Gomez, and H. D. Robertson. Hepatitis C vir us internal ribosome entry site RNA contains a tertiary structural element in a functional domain of stem-loop II. Nucleic Acids Res 29:2535-2546.

【１１３６】

76. Macejak, D. G., K. L. Jensen, S. F. Jamison, K. Domenico, E. C. Roberts, N. Chaudhary, I. von_Carlowitz, L. Bellon, M. J. Tong, A. Conrad, P. A. Pavco, a nd L. M. Blatt. 2000. Inhibition of hepatitis C virus (HCV)-RNA-dependent transl ation and replication of a chimeric HCV poliovirus using synthetic stabilized ri bozymes. Hepatology (Baltimore, Md.) 31:769-76.

77. Macejak, D. G., K. L. Jensen, P. A. Pavco, K. M. Phipps, B. A. Heinz, J. M. Colacino, and L. M. Blatt. 2001. Enhanced antiviral effect in cell culture of type 1 interferon and ribozymes targeting HCV RNA. J Viral Hepatitis 8:400-405.

78. Macejak, D. G. and P. Sarnow. 1991. Internal initiation of translation me diated by the 5' leader of a cellular mRNA. Nature 353:90-94.

79. Major ME, Rehermann B, and Feinstone. 2001. Hepatitis C viruses., p. 2535-2541. In D. Knipe and P. Howley (eds.), Fields Virology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA.

80. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, and Albrecht JK. 2003. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 358:958-965.

81. Martinez-Salas, E., R. Ramos, E. Lafuente, and d. Q. Lopez. 2001. Functional interactions in internal translation initiation directed by viral and cellular IRES elements. J Gen Virol 82:973-984.

82. Mazur, S., F. A. Tanious, D. Ding, A. Kumar, D. W. Boykin, I. J. Simpson, S. Neidle, and W. D. Wilson. 2000. A thermodynamic and structural analysis of DNA minor-groove complex formation. Journal of Molecular Biology 300:321-37.

83. McHutchison JG and Poynard T. 1999. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. Semin. Liver Dis. 19 Suppl 1:57-65.

84. McHutchison, J. G., T. Poynard, R. Esteban-Mur, G. L. Davis, Z. D. Goodman, J. Harvey, M. H. Ling, J. J. Garaud, J. K. Albrecht, K. Patel, J. L. Dienstag, and T. Morgan. 2002. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. Hepatology 35:688-693.

85. Meerovitch, K., J. Pelletier, and N. Sonenberg. 1989. A cellular protein that binds to the 5'-noncoding region of poliovirus RNA: implications for internal translation initiation. Genes Dev 3:1026-1034.

86. Meerovitch, K., Y. V. Svitkin, H. S. Lee, F. Lejbkowicz, D. J. Kenan, E. K. Chan, V. I. Agol, J. D. Keene, and N. Sonenberg. 1993. La autoantigen enhances and corrects aberrant translation of poliovirus RNA in reticulocyte lysate. J Virol 67: 3798-3807.

87. Mercer, D. F., D. E. Schiller, J. F. Elliott, D. N. Douglas, C. Hao, A. Rinfret, W. R. Addison, K. P. Fischer, T. A. Churchill, J. R. Lakey, D. L. Tyrrell, and N. M. Kneteman. 2001. Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers. Nature Medicine 7:927-33.

88. Michel, Y. M., A. M. Borman, S. Paulous, and K. M. Kean. 2001. Eukaryotic initiation factor 4G-poly(A) binding protein interaction is required for poly(A) tail-mediated stimulation of picornavirus internal ribosome entry segment-driven translation but not for X-mediated stimulation of hepatitis C virus translation. Mol Cell Biol 21: 4097-4109.

89. Mitchell, S. A., E. C. Brown, M. J. Coldwell, R. J. Jackson, and A. E. Willis. 2001. Protein factor requirements of the Apaf-1 internal ribosome entry segment: roles of polypyrimidine tract binding protein and upstream of N-ras. Mol Cell Biol 21:3364-3374.

90. Moriguchi, e. al. 1992. Chem Pharm Bull 40:127-130.

91. Nanbru, C., I. Lafon, S. Audigier, M. C. Gensac, S. Vagner, G. Huez, and A. C. Prats. 2003. Alternative translation of the proto-oncogene c-myc by an internal ribosome entry site. J Biol Chem 272:32061-32066.

92. Niepmann, M., A. Petersen, K. Meyer, and E. Beck. 1997. Functional involvement of polypyrimidine tract-binding protein in translation initiation complexes with the internal ribosome entry site of foot-and-mouth disease virus. J Virol 71:8330-8339.

93. Odreman-Macchioli, F., F. E. Baralle, and E. Buratti. 2001. Mutational analysis of the different bulge regions of hepatitis C virus domain II and their i

nfluence on internal ribosome entry site translational ability. J Biol Chem 276: 41648-41655.

94. Odreman-Macchioli, F. E., S. G. Tisminetzky, M. Zotti, F. E. Baralle, and E. Buratti. 2000. Influence of correct secondary and tertiary RNA folding on the binding of cellular factors to the HCV IRES. Nucleic Acids Res 28:875-885.

95. Ohlmann, T., M. Lopez-Lastra, and J. L. Darlix. 2000. An internal ribosome entry segment promotes translation of the simian immunodeficiency virus genomic RNA. J Biol Chem 275:11899-11906.

96. Pain VM. 1996. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. Eur J Biochem 236:747-771.

97. Pelletier, J. and N. Sonenberg . 1988. Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. Nature 334:320-325.

98. Pelletier, J. and N. Sonenberg . 1989. Internal binding of eucaryotic ribosomes on poliovirus RNA: translation in HeLa cell extracts. J Virol 63:441-444.

99. Pestova, T. V., S. I. Borukhov, and C. U. Hellen. 1998. Eukaryotic ribosomes require initiation factors 1 and 1A to locate initiation codons. Nature 394: 854-859.

100. Pestova, T. V., I. N. Shatsky, S. P. Fletcher, R. J. Jackson, and C. U. Hellen. 1998. A prokaryotic-like mode of cytoplasmic eukaryotic ribosome binding to the initiation codon during internal translation initiation of hepatitis C and classical swine fever virus RNAs. Genes Dev 12: 67-83.

【１１３７】

101. Pestova, T. V., I. N. Shatsky, and C. U. Hellen. 1996. Functional dissection of eukaryotic initiation factor 4F: the 4A subunit and the central domain of the 4G subunit are sufficient to mediate internal entry of 43S preinitiation complexes. Mol Cell Biol 16:6870-6878.

102. Peytou, V., R. Condom, N. Patino, R. Guedj, A. M. Aubertin, N. Gelus, C. Bailly, R. Terreux, and D. Cabrol_Bass. 1999. Synthesis and antiviral activity of ethidium-arginine conjugates directed against the TAR RNA of HIV-1. Journal of Medicinal Chemistry 42:4042-53.

103. Pietschmann, T., V. Lohmann, A. Kaul, N. Krieger, G. Rinck, G. Rutter, D. Strand, and R. Bartenschlager. 2002. Persistent and transient replication of full-length hepatitis C virus genomes in cell culture. J Virol 76:4008-4021.

104. Pietschmann, T., V. Lohmann, G. Rutter, K. Kurpanek, and R. Bartenschlager. 2001. Characterization of cell lines carrying self-replicating hepatitis C virus RNAs. J Virol 75:1252-1264.

105. Poole, T. L., C. Wang, R. A. Popp, L. N. Potgieter, A. Siddiqui, and M. S. Collett. 1995. Pestivirus translation initiation occurs by internal ribosome entry. Virology 206:750-754.

106. Pringle, C. 1999. Virus taxonomy--1999. The universal system of virus taxonomy, updated to include the new proposals ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses during 1998. Arch Virol 144:421-429.

107. Psaridi, L., U. Georgopoulou, A. Varaklioti, and P. Mavromara. 1999. Mutational analysis of a conserved tetraloop in the 5' untranslated region of hepatitis C virus identifies a novel RNA element essential for the internal ribosome entry site function. FEBS Lett 453:49-53.

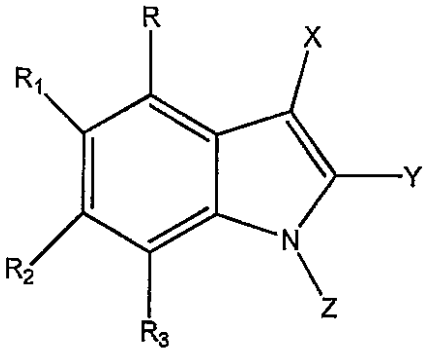
108. Reynolds, J. E., A. Kaminski, A. R. Carroll, B. E. Clarke, D. J. Rowlands, and R. J. Jackson. 1996. Internal initiation of translation of hepatitis C virus RNA: the ribosome entry site is at the authentic initiation codon. RNA 2:867

-878.
109. Reynolds, J. E., A. Kaminski, H. J. Kettinen, K. Grace, B. E. Clarke, A. R. Carroll, D. J. Rowlands, and R. J. Jackson. 1995. Unique features of internal initiation of hepatitis C virus RNA translation. EMBO J 14: 6010-6020.
110. Rijnbrand R, Bredenbeek P, van der Straaten T, Whetter L, Inchauspe G, Lemon S, and Spaan W. 1995. Almost the entire 5' non-translated region of hepatitis C virus is required for cap-independent translation. FEBS Lett 365:115-119.
111. Rijnbrand RC and Lemon SM. 2000. Internal ribosome entry site-mediated translation in hepatitis C virus replication. Curr Top. Microbiol Immunol. 242:85-116.
112. Rijnbrand, R., P. J. Bredenbeek, P. C. Haasnoot, J. S. Kieft, W. J. Spaan, and S. M. Lemon. 2001. The influence of downstream protein-coding sequence on internal ribosome entry on hepatitis C virus and other flavivirus RNAs. RNA 7:585-597.
113. Rijnbrand, R. C., T. E. Abbink, P. C. Haasnoot, W. J. Spaan, and P. J. Bredenbeek. 1996. The influence of AUG codons in the hepatitis C virus 5' nontranslated region on translation and mapping of the translation initiation window. Virology 226 :47-56.
114. Sachs, A. B., P. Sarnow, and M. W. Hentze. 1997. Starting at the beginning, middle, and end: translation initiation in eukaryotes. Cell 89:831-838.
115. Saito I, Miyamura T, Ohbayashi A, Harada H, Katayama T, Kikuchi S, Watanabe Y, Koi S, Onji M, Ohta Y, Choo Q, Houghton M, and Kuo G. 2003. Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci U. S. A 87:6547-6549.
116. Schultz, D. E., M. Honda, L. E. Whetter, K. L. McKnight, and S. M. Lemon. 1996. Mutations within the 5' nontranslated RNA of cell culture-adapted hepatitis A virus which enhance cap-independent translation in cultured African green monkey kidney cells. J Virol 70:1041-1049.
117. Shimazaki, T., M. Honda, S. Kaneko, and K. Kobayashi. 2002. Inhibition of internal ribosomal entry site-directed translation of HCV by recombinant IFN-alpha correlates with a reduced La protein. Hepatology 35:199-208.
118. Simmonds, P. 2003. Variability of hepatitis C virus. Hepatology 21:570-583.
119. Sinha, R., P. Yang, S. Kodali, Y. Xiong, R. M. Kim, P. R. Griffin, H. R. Onishi, J. Kohler, L. L. Silver, and K. Chapman. 2001. Direct interaction of a vancomycin derivative with bacterial enzymes involved in cell wall biosynthesis. Chem Biol 8:1095-1106.
120. Sizova, D. V., V. G. Kolupaeva, T. V. Pestova, I. N. Shatsky, and C. U. Hellen. 1998. Specific interaction of eukaryotic translation initiation factor 3 with the 5' nontranslated regions of hepatitis C virus and classical swine fever virus RNAs. J Virol 72:4775-4782.
【１１３８】
121. Smith. 1994. Eur J Drug Metab Pharm 3:193-199.
122. Smith, D. B., J. Mellor, L. M. Jarvis, F. Davidson, J. Kolberg, M. Urdea, P. L. Yap, and P. Simmonds. 1995. Variation of the hepatitis C virus 5' non-coding region: implications for secondary structure, virus detection and typing. The International HCV Collaborative Study Group. J Gen Virol 76 (Pt 7):1749-1761.
123. Sonenberg N, Mathews MB, and Hershey JWB. 2000. Translational control of gene expression. Cold Spring Harbor. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New Y

ork.
124. Spahn, C. M., J. S. Kieft, R. A. Grassucci, P. A. Penczek, K. Zhou, J. A. Doudna, and J. Frank. 2001. Hepatitis C virus IRES RNA-induced changes in the conformation of the 40s ribosomal subunit. Science 291:1959-1962.
125. Spatzenegger, M. and W. Jaeger. 1995. Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug metabolism. Drug Metab Rev 27:397-417.
126. Subkhankulova, T., S. A. Mitchell, and A. E. Willis. 2001. Internal ribosome entry segment-mediated initiation of c-Myc protein synthesis following genotoxic stress. Biochem J 359:183-192.
127. Tang, S., A. J. Collier, and R. M. Elliott. 1999. Alterations to both the primary and predicted secondary structure of stem-loop IIIc of the hepatitis C virus 1b 5' untranslated region (5'UTR) lead to mutants severely defective in translation which cannot be complemented in trans by the wild-type 5'UTR sequence. J Virol 73:2359-2364.
128. Thiel, V. and S. G. Siddell. 1994. Internal ribosome entry in the coding region of murine hepatitis virus mRNA 5. J Gen Virol. 75 (Pt 11):3041-3046.
129. Tsukiyama-Kohara, K., N. Iizuka, M. Kohara, and A. Nomoto. 1992. Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. J Virol 66:1476-1483.
130. Vagner, S., M. C. Gensac, A. Maret, F. Bayard, F. Amalric, H. Prats, and A. C. Prats. 1995. Alternative translation of human fibroblast growth factor 2 mRNA occurs by internal entry of ribosomes. Mol Cell Biol 15:35-44.
131. Varaklioti A, Georgopoulou U, Kakkanas A, Psaridi L, Serwe M, Caselmann WH, and Mavromara P. 1998. Mutational analysis of two unstructured domains of the 5, untranslated region of HCV RNA. Biochem Biophys. Res Commun. 253:678-685.
132. Wang, C., S. Y. Le, N. Ali, and A. Siddiqui. 1995. An RNA pseudoknot is an essential structural element of the internal ribosome entry site located within the hepatitis C virus 5' noncoding region. RNA 1:526-537.
133. Wang, C., P. Sarnow, and A. Siddiqui. 1993. Translation of human hepatitis C virus RNA in cultured cells is mediated by an internal ribosome-binding mechanism. J Virol 67:3338-3344.
134. Wang, C., P. Sarnow, and A. Siddiqui. 1994. A conserved helical element is essential for internal initiation of translation of hepatitis C virus RNA. J Virol 68:7301-7307.
135. Wang, S. M., S. C. Fears, L. Zhang, J. J. Chen, and J. D. Rowley. 2000. Screening poly(dA/dT)- cDNAs for gene identification. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97:4162-7.
136. Wang, T. H., R. C. Rijnbrand, and S. M. Lemon. 2000. Core protein-coding sequence, but not core protein, modulates the efficiency of cap-independent translation directed by the internal ribosome entry site of hepatitis C virus. J Virol 74:11347-11358.
137. Wimmer, E., C. U. Hellen, and X. Cao. 1993. Genetics of poliovirus. Annu Rev Genet 27:353-436.
138. Wong, J. B., T. Poynard, M. H. Ling, J. K. Albrecht, and S. G. Pauker. 2000. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Am. J Gastroenterol. 95:1524-1530.
139. Zhao, W. D. and E. Wimmer. 2001. Genetic analysis of a poliovirus/hepatitis C virus chimera: new structure for domain II of the internal ribosomal entry site of hepatitis C virus. J Virol 75:3719-3730.
140. Zhao, W. D., E. Wimmer, and F. C. Lahser. 1999. Poliovirus/Hepatitis C vir

us (internal ribosomal entry site-core) chimeric viruses: improved growth properties through modification of a proteolytic cleavage site and requirement for core RNA sequences but not for core-related polypeptides. Journal of Virology 73:1546-54.

【手続補正書】
【提出日】平成20年10月31日(2008.10.31)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式IIaの化合物
【化１】

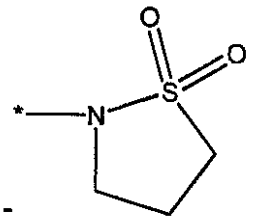


(IIa)

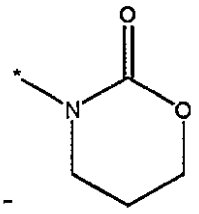
[式中、
Xは、
(a)シアノ、(b)ニトロ、(c)ホルミル、(d)-COOH、(e)-COR_x(R_xはC_1～C_6アルキルである)、(f)-CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、(g)-CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、(h)ハロ、(i)1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、(j)C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上の独立に選択されるハロまたはシアノで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキニル、(k)オキシミル、(l)-SO_2R_x、(m)-SO_2NH_2、(n)-$SO_2NH(R_x)$、(o)-$SO_2N(R_x)_2$、(p)1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、(q)1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(r)5員または6員ヘテロシクロ、(s)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、または(t)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：(1)1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(2)ハロ、および(3)シアノであり、
Yは、
(a)アミノ(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているベンゾチアゾリル、
(b)窒素上が-SO_2R_xで場合により置換されているインドリル、
(c)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：(1)ハロ、(2)C_1～C_6アルキル、(3)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：(i)1個以上のハロ、および(ii)5員または6員ヘテロシクロ、(4)ヒドロキシ、(5)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：(i)-SO_2R_x、(ii)1個以上の5員または6員ヘテロアリールで場合によりおよび独立に置換されているC_1～C_6アルキル、および(iii)-PO_2R_x、(

6)-OC(O)NHR$_x$、(7)-OC(O)N(R$_x$)$_2$、(8)-OC(O)NH(OR$_x$)、(9)-OC(O)NR$_x$(OR$_x$)、(10)-OC(O)N(OR$_x$)$_2$、(11)-OC(O)R$_{ab}$(R$_{ab}$は5員または6員ヘテロシクロである)、(12)-NR$_o$COR$_p$(R$_p$は、(i)C$_1$～C$_6$アルキル、(ii)1個以上のC$_1$～C$_6$アルキル(このアルキルは1個以上のC$_6$～C$_8$アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノ、または(iii)1個以上のC$_1$～C$_6$アルキルおよび/もしくはC$_6$～C$_8$アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、R$_o$は、水素、またはC$_1$～C$_6$アルキルである)、(13)-NR$_q$CONR$_q$R$_r$(R$_q$は水素であり、R$_r$は、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC$_1$～C$_6$アルキル：ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、および1個以上のハロで場合により置換されているC$_6$～C$_8$アリール、(ii)1個以上のハロで場合により置換されているC$_2$～C$_6$アルケニル、(iii)C$_1$～C$_6$アルコキシ、または(iv)5員または6員ヘテロシクロ、である)、(14)-SO$_2$R$_{aa}$(R$_{aa}$は、(i)ヒドロキシで場合により置換されている5または6ヘテロシクロ、(ii)C$_1$～C$_6$アルコキシ、または(iii)C$_1$～C$_6$アルキル、である)、(15)-COR$_m$(R$_m$は、(i)1個以上のC$_1$～C$_6$アルキル(このC$_1$～C$_6$アルキルは5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、または(ii)C$_1$～C$_6$アルキル(このアルキルはジアルキル-アミノで場合により置換されている)で場合により置換されている3員～7員ヘテロシクロ、である)、(16)-NR$_t$COOR$_u$(R$_t$は水素であり、R$_u$は、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC$_1$～C$_{12}$アルキル：1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC$_6$～C$_8$アリール、1個以上のアルコキシで場合により置換されているアルコキシ、1個以上のC$_1$～C$_6$アルキルで場合により置換されているアミノ、ハロ、5員または6員ヘテロアリール、および5員または6員ヘテロシクロ、(ii)C$_2$～C$_6$アルケニル、または(iii)ハロで場合により置換されているC$_6$～C$_8$アリール、である)、(17)-NHR$_{bb}$(R$_{bb}$は、-C(=S)NH$_2$、または-PO(OR$_x$)$_2$である)、(18)-NR$_v$SO$_2$R$_w$(R$_v$は水素であり、R$_w$は、C$_1$～C$_6$アルキル、またはハロで場合により置換されているアルキル-アミノもしくはジアルキル-アミノである)、

【化２】

(19) 

、

(20) 

であり、

Zは、C$_1$～C$_6$アルキルであり、

Rは水素であり、

R$_1$は、

(a)水素、

(b)5員または6員ヘテロシクロ、

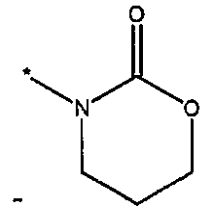
(c)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC$_1$～C$_6$アルキル：(1)ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、(2)C$_1$～C$_6$アルキルで場

合により置換されているアミド、(3)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、(4)5員または6員ヘテロアリール、および(5)C_6～C_8アリール、
(d)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルコキシ：(1)ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、(2)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(3)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、(4)5員または6員ヘテロアリール、および(5)C_6～C_8アリール、
(e)-(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
(f)-(O)-5員または6員ヘテロアリール、
(g)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている$-SO_2R_x$：(1)5員または6員ヘテロシクロ、(2)C_6～C_8アリール、および(3)5員または6員ヘテロアリール、または
(h)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：(1)5員または6員ヘテロシクロ、(2)C_6～C_8アリール、および(3)5員または6員ヘテロアリール
であり、
R_2は、
(a)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：(1)5員または6員ヘテロシクロ、(2)5員または6員ヘテロアリール、(3)C_6～C_8アリール、(4)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および(5)(i)ヘテロシクロ、(ii)アルコキシおよび(iii)アルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、
(b)5員または6員ヘテロアリール(このヘテロアリールはアルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキルチオ、
(c)5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルチオ、
(d)C_6～C_8アリールで場合により置換されているアルキルチオ、
(e)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキルチオ、
(f)5員または6員ヘテロアリール(このヘテロアリールは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で場合により置換されている$-SO_2R_x$、
(g)5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている$-SO_2R_x$、
(h)C_6～C_8アリールで場合により置換されている$-SO_2R_x$、
(i)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている$-SO_2R_x$、
(j)5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されている$-S(O)R_x$、
(k)5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている$-S(O)R_x$、
(l)C_6～C_8アリールで場合により置換されている$-S(O)R_x$、
(m)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている$-S(O)R_x$、
(n)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：(1)ハロ、(2)ヒドロキシ、(3)アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、(4)5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキル(このアルキルは以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている：5員または6員ヘテロシクロ、および1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ)、から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、(5)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(6)-S-5員または6員ヘテロシクロ、(7)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている-S-5員または6員ヘテロアリール、(8)-S-C_1～C_6アルキル、(9)-S-C_6～C_8アリール、(10)スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、(11)スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、(12)スルフィニル-C_1～C_6アルキル、(13)スルフィニル-C_6～C_8アリール、(14)スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、(15)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、(16)スルホニル-C_1～C_6アルキル、(17)スルホニル-C_6～C_8アリール、(18)ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から

独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ、(19)1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、および(20)C_6～C_8アリール、
(o)C_6～C_8アリール、
(p)1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリール、
(q)1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されている-C(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
(r)-C(O)-C_6～C_8アリール、
(s)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：C_1～C_6アルキル、および
(t)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：(1)ヒドロキシ、(2)C_1～C_6アルキル、(3)-SO_2R_x、(4)-C(O)-C_6～C_8アリール、および(5)-C(O)OR_x、または
(u)-OR_{kk}(R_{kk}は、(1)C_6～C_8アリール、(2)C_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、(3)ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(4)-SO_2R_x、または(5)-Si$(R_x)_3$である)
であり、
R_3は水素であり、
但し、X、Y、Z、R_1およびR_2の少なくとも1つは以下から選択される：
Xは、
(a)-COOH、(b)-CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、(c)-CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、(d)ハロ、(e)1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、(f)C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキニル、(g)オキシミル、(h)-SO_2R_x、(i)-SO_2NH_2、(j)-$SO_2NH(R_x)$、(k)-$SO_2N(R_x)_2$、(l)1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、(m)1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(n)5員または6員ヘテロシクロ、(o)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで置換されている)で置換されている5員または6員ヘテロアリール、または(p)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：(1)1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(2)ハロ、および(3)シアノ、
であり、
Yは、
(a)アミノ(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で置換されているベンゾチアゾリル、
(b)窒素上が-SO_2R_xで置換されているインドリル、または
(c)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：(1)以下のもの：-SO_2R_x、および1個以上の5員または6員ヘテロアリールで置換されているC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、(2)-OC(O)NHR_x、(3)-OC(O)N$(R_x)_2$、(4)-OC(O)NH(OR_x)、(5)-OC(O)N$R_x(OR_x)$、(6)-OC(O)N$(OR_x)_2$、(7)-OC(O)R_{ab}(R_{ab}は5員または6員ヘテロシクロである)、(8)-NR_oCOR_p(R_pは、(i)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノ、または(ii)1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、(9)-$NR_qCONR_qR_r$(R_rは、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：ヒドロキシ、アルコキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、および1個以上のハロで置換され

ているC_6～C_8アリール、(ii)C_2～C_6アルケニル、(iii)C_1～C_6アルコキシ、または(iv)5員または6員ヘテロシクロである)、(10)-NR_tCOOR_u(R_uは、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、および5員または6員ヘテロアリール、または(ii)C_2～C_6アルケニル、である)、そして

【化３】

(11) 

であり、

R_1は、

(a)以下のもので置換されているC_1～C_6アルキル：(1)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および/または(2)5員または6員ヘテロアリール、

(b)以下のもので置換されているC_1～C_6アルコキシ：(1)ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、(2)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(3)C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロシクロ、および/または(4)5員または6員ヘテロアリール、

(c)-(O)-5員または6員ヘテロシクロ、

(d)-(O)-5員または6員ヘテロアリール、

(e)以下のもので場合により置換されている-SO_2R_x：(1)5員または6員ヘテロシクロ、(2)C_6～C_8アリール、および/もしくは(3)5員または6員ヘテロアリール、または

(f)以下のもので場合により置換されているアルキルチオ：(1)5員または6員ヘテロシクロ、(2)C_6～C_8アリール、および/もしくは(3)5員または6員ヘテロアリール

であり、

R_2は、

(a)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：(1)5員または6員ヘテロシクロ、(2)5員または6員ヘテロアリール、(3)C_6～C_8アリール、(4)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、ならびに(5)ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、

(b)5員または6員ヘテロアリール(このヘテロアリールはアルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキルチオ、

(c)5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルチオ、

(d)C_6～C_8アリールで場合により置換されているアルキルチオ、

(e)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキルチオ、

(f)5員または6員ヘテロアリール(このヘテロアリールは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で場合により置換されている-SO_2R_x、

(g)5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている-SO_2R_x、

(h)C_6～C_8アリールで場合により置換されている-SO_2R_x、

(i)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている-SO_2R_x、

(j)5員または6員ヘテロアリールで場合により置換されている-$S(O)R_x$、

(k)5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている-$S(O)R_x$、

(l)C_6～C_8アリールで場合により置換されている-$S(O)R_x$、

(m)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている-$S(O)R_x$、

(n)以下のもので置換されているアルコキシ：(1)アルコキシ、(2)5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換

基で置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：5員または6員ヘテロシクロ、および1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、(3)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(4)-S-5員または6員ヘテロシクロ、(5)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている-S-5員または6員ヘテロアリール、(6)-S-C_1～C_6アルキル、(7)-S-C_6～C_8アリール、(8)スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、(9)スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、(10)スルフィニル-C_1～C_6アルキル、(11)スルフィニル-C_6～C_8アリール、(12)スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、(13)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、(14)スルホニル-C_1～C_6アルキル、(15)スルホニル-C_6～C_8アリール、(16)ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～7員ヘテロシクロ、(17)1個以上のC_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロアリール、または(18)C_6～C_8アリール、

(o)1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されている-C(O)-5員または6員ヘテロシクロ、

(p)-C(O)-C_6～C_8アリール、

(q)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロ：(1)ヒドロキシ、(2)C_1～C_6アルキル、(3)-SO_2R_x、(4)-C(O)-C_6～C_8アリール、および(5)-C(O)OR_x、

(r)-OR_{kk}(R_{kk}は、(1)C_6～C_8アリール、(2)C_1～C_6アルキルおよび/もしくはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、または(3)-Si$(R_x)_3$である)、

(s)1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている-(O)-5員または6員ヘテロシクロ、または

(t)1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリール

である]、

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２】

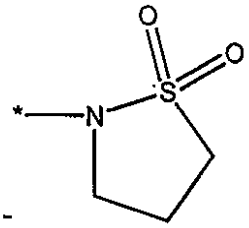
Xが、(a)シアノ、(b)ハロ、または(c)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアルキニルであり、

Yが、

(a)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：(1)ハロ、(2)ヒドロキシ、(3)以下のもので場合により置換されているアルコキシ：1個以上のハロ、または5員または6員ヘテロシクロ、(4)C_1～C_6アルキル、(5)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：-SO_2R_x、および1個以上の5員または6員ヘテロアリールで場合によりおよび独立に置換されているC_1～C_6アルキル、(6)-OC(O)NHR_x、(7)-NR_oCOR_p(R_pは、C_1～C_6アルキル、または1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノであり、R_oは水素である)、(8)-$NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rは、1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、またはハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールである)、(9)-SO_2R_{aa}(R_{aa}は、ヒドロキシで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、C_1～C_6アルコキシ、またはC_1～C_6アルキルである)、(10)-COR_m(R_mは、1個以上のC_1～C_6アルキル(このC_1～C_6アルキルは5員または6員ヘテロシクロで場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、またはC_1～C_6アルキル(このアルキルはジアルキル-アミノで場合により置換されている)で場合により置換されている3員～7員ヘテロシクロである)、(11)-NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：1個以上のハロおよび/もしくはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、ハロ、ならびに5員または6員ヘテロアリール、ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、または5員または6員ヘテロシクロ、である)、(12)-NHR_{bb}(R_{bb}は、-C(=S)NH_2、または-PO$(OR_x)_2$である)、(13)-$NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり

、R_wは、C_1～C_6アルキル、またはハロで場合により置換されているアルキル-アミノもしくはジアルキル-アミノである)、または

【化４】

(14) 

であり、

Zは、C_1～C_6アルキルであり、

Rは水素であり、

R_1は、

(a)水素、

(b)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルコキシ：5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリール、

(c)-(O)-5員または6員ヘテロシクロ、

(d)-(O)-5員または6員ヘテロアリール、または

(e)5員または6員ヘテロシクロ

であり、

R_2は、

(a)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：(1)ハロ、(2)ヒドロキシ、(3)アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、(4)5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：5員または6員ヘテロシクロ、および1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、(5)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(6)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている-S-5員または6員ヘテロアリール、(7)-S-C_1～C_6アルキル、(8)スルフィニル-C_1～C_6アルキル、(9)スルホニル-C_1～C_6アルキル、(10)ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ、および(11)1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、

(b)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている-SO_2R_x、

(c)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている-S(O)R_x、

(d)1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリール、

(e)1個以上のC_6～C_8アリールで場合により置換されている-C(O)-5員または6員ヘテロシクロ、

(f)-C(O)-C_6～C_8アリール、

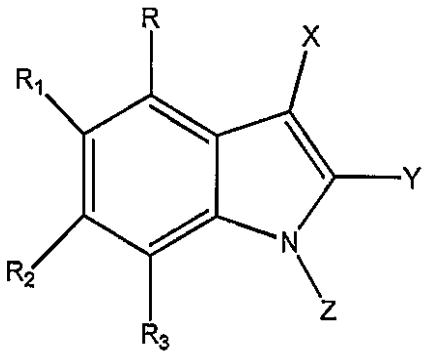
(g)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：C_1～C_6アルキル、および

(h)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：(1)1個以上のハロ、(2)C_1～C_6アルキル、および(3)-SO_2R_x、

(i)-OR_{kk}(R_{kk}は、(1)ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、または(2)C_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換

されている)で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロである)
であり、
R_3が水素である、
請求項1に記載の化合物。
【請求項３】
Xが、
シアノ、または
ハロ
であり、
Yが、
以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているフェニル：
ハロ、および
$-NR_tCOOR_u$(R_tは水素であり、R_uは、
以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：
1個以上のハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、
ハロ、および
5員または6員ヘテロアリール
ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、または
5員または6員ヘテロシクロ、である)
であり、
ZがC_1～C_6アルキルであり、
Rが水素であり、
R_1が水素であり、
R_2が、
以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：
ハロ、および
アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、
-(O)-5員または6員ヘテロシクロ、
1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)で場合により置換されているアミド、
以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：
1個以上のハロ、
C_1～C_6アルキル、および
$-SO_2R_x$
であり、
R_3が水素である、
請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
Xがシアノであり、
Yが、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：
(a)C_1～C_6アルキル、
(b)1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、
(c)$-NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rはC_1～C_6アルキルである)、
(d)$-NR_tCOOR_u$(R_tは水素であり、R_uはC_1～C_{12}アルキルである)、
(e)$-NR_vSO_2R_w$(R_vは水素であり、R_wは、C_1～C_6アルキル、またはアルキル-アミノもしくはジアルキル-アミノである)
であり、

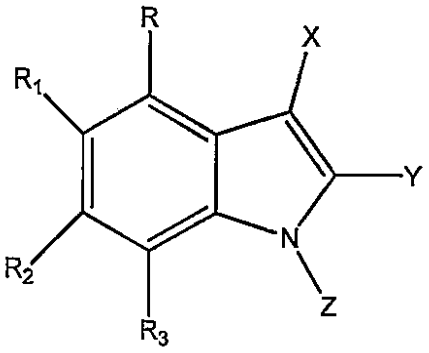
ZがC1～C6アルキルであり、
Rが水素であり、
R1が水素であり、
R2がORkk(Rkkは、ハロ、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシおよびC1～C6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロアリールである)であり、
R3が水素である、
請求項２に記載の化合物。
【請求項５】
式IIbの化合物
【化５】



(IIb)

[式中、
Xはシアノであり、
Yは、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC6～C8アリール：(a)C1～C6アルキル、(b)C1～C6アルキルで置換されているアミノ、(c)-NRtCOORu(Rtは水素であり、Ruは1個以上のハロで場合により置換されているC1～C12アルキルである)、(d)-NRvSO2Rw(Rvは水素であり、RwはC1～C6アルキルである)
であり、
ZはC1～C6アルキルであり、
Rは水素であり、
R1は水素であり、
R2は、
(a)1個以上のハロで置換されているアルコキシ、
(b)5員または6員ヘテロシクロ、
(c)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：(1)C1～C6アルキル、および(2)-NO2、
(d)-C(O)-3員～7員ヘテロシクロまたは-C(O)-5員ヘテロシクロ、ならびに
(e)-ORkk(Rkkは、(1)シアノ、およびC1～C6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、または(2)1個以上の=Oで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロである)
であり、
R3は水素である]、
または薬学的に許容されるその塩。
【請求項６】
式IIeの化合物

【化６】

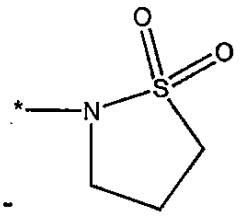


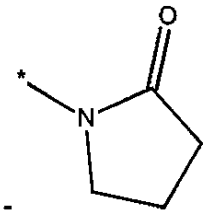
(IIe)

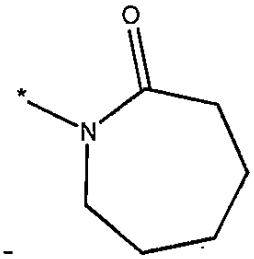
[式中、
Xは、
(a)水素、(b)シアノ、(c)ニトロ、(d)ホルミル、(e)-COOH、(f)-COR_x(R_xはC_1～C_6アルキルである)、(g)-CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、(h)-CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、(i)ハロ、(j)1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、(k)シアノまたはC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキニル、(l)オキシミル、(m)-SO_2R_x、(n)-SO_2NH_2、(o)-$SO_2NH(R_x)$、(p)-$SO_2N(R_x)_2$、(q)1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、(r)1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(s)5員または6員ヘテロシクロ、(t)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、または(u)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：(1)1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(2)ハロ、および(3)シアノ
であり、
Yは、
(a)アミノ(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で場合により置換されているベンゾチアゾリル、
(b)窒素上が-SO_2R_xで場合により置換されているインドリル、
(c)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：(1)ハロ、(2)C_1～C_6アルキル、(3)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：(i)ハロ、(ii)5員または6員ヘテロシクロ、(iii)C_6～C_8アルキルで場合により置換されている-C(O)NH_2、(iv)-C(O)NH-(C_1～C_6)-アルキル、(4)ヒドロキシ、(5)ハロアルキル、(6)シアノ、(7)ニトロ、(8)-COOH、(9)-N=CHN$(R_x)_2$、(10)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：(i)-SO_2R_x、(ii)アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、-COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、(iii)アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびC_6～C_8アリール（これはハロで場合により置換されている）から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(iv)ヒドロキシ、=O、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、(v)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、そしてアルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、そしてアルコキシ、およびハロ、ならびに(vi)-PO_2R_x、(11)-OC(O)NHR_x(R_xはビニルで場合により置換されている)、(12)-OC(O)N$(R_u)_2$(R_uはアルキルまたはC_6～C_8アリールであり、このアル

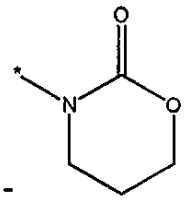
キルまたはアリールはジアルキルアミノで場合により置換されている)、(13)-OC(O)NH(OR$_{uu}$)(R$_{uu}$はジアルキルアミノで場合により置換されているC$_6$～C$_8$アリールである)、(14)-OC(O)NR$_x$(OR$_x$)、(15)-OC(O)N(OR$_x$)$_2$、(16)-OC(O)R$_{ab}$(R$_{ab}$はヘテロアリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、このヘテロアリールはアルキルまたはハロアルキルで場合により置換されている)、(17)-NR$_o$C(O)R$_p$(R$_p$は、(i)C$_1$～C$_6$アルキル、(ii)1個以上のC$_1$～C$_6$アルキル(このアルキルはC$_6$～C$_8$アリールおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、または(iii)C$_1$～C$_6$アルキルおよびC$_6$～C$_8$アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、R$_o$は、水素、またはC$_1$～C$_6$アルキルである)、(18)-NR$_q$CONR$_q$R$_r$(R$_q$は水素であり、R$_r$は、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC$_1$～C$_6$アルキル：ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、およびハロで場合により置換されているC$_6$～C$_8$アリール、(ii)1個以上のハロで場合により置換されているC$_2$～C$_6$アルケニル、(iii)C$_1$～C$_6$アルコキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロ、または(v)アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール、である)、(19)-SO$_2$R$_{aa}$(R$_{aa}$は、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：ヒドロキシ、C$_1$～C$_6$アルコキシ、およびC$_1$～C$_6$アルキル、または(ii)アルキルで場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：アルコキシ、ヒドロキシ、ハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)である)、(20)-COR$_m$(R$_m$は、(i)1個以上のC$_1$～C$_6$アルキル(このアルキルは5員または6員ヘテロシクロまたはC$_6$～C$_8$アリールで場合により置換されており、このヘテロシクロまたはアリールはハロおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(ii)ヒドロキシで場合により置換されているヘテロシクロ、(iii)C$_1$～C$_6$アルキル(このアルキルはジアルキル-アミノで場合により置換されている)で場合により置換されている3員～7員ヘテロシクロ、である)、(21)-NR$_t$COOR$_u$(R$_t$は水素であり、R$_u$は、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC$_1$～C$_{12}$アルキル：1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC$_6$～C$_8$アリール、1個以上のアルコキシで場合により置換されているアルコキシ、1個以上のC$_1$～C$_6$アルキルで場合により置換されているアミノ、ハロ、-SO$_2$R$_w$、-SO$_2$R$_x$、5員または6員ヘテロアリール、および5員または6員ヘテロシクロ、(ii)C$_2$～C$_6$アルケニル、(iii)ハロで場合により置換されているC$_6$～C$_8$アリール、(iv)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている4員～7員ヘテロシクロ：=O、-SO$_2$R$_w$、-COR$_p$、および-(CO)O-(C$_1$～C$_4$アルキル)-O-(C$_1$～C$_4$アルキル)である)、(22)-NHR$_{bb}$(R$_{bb}$は、(i)-C(=S)NH$_2$、(ii)-C(=S)NHR$_x$、(iii)-C(=S)NR$_x$R$_x$、(iv)-C(=N-CN)NHR$_x$、または(v)-PO(OR$_x$)$_2$である)、(23)-N(CONHR$_w$)$_2$、(24)-NH(SOR$_w$)、(25)-N(SO$_2$R$_w$)$_2$、(26)-NR$_v$SO$_2$R$_w$(R$_v$は水素、または4員～7員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルであり、R$_w$は、(i)C$_6$～C$_8$アリール(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているC$_1$～C$_6$アルキル、(ii)C$_6$～C$_8$アリール、(iii)C$_6$～C$_8$ヘテロアリール、または(iv)ヘテロシクロもしくはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、C$_1$～C$_6$アルコキシ、アルコキシカルボニル、(CO)O-(C$_1$～C$_6$)アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)である)、

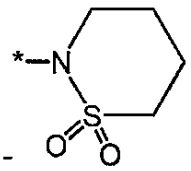
【化７】

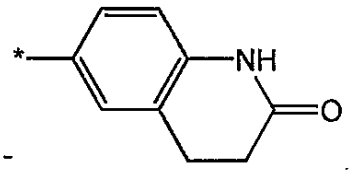
(27) 

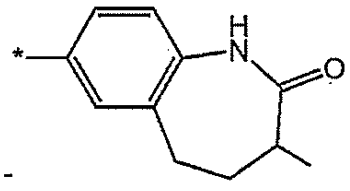
(28) 

(29) 

(30) 

(31) 

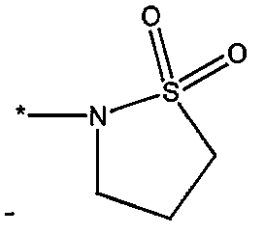
(32)  または

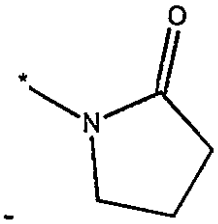
(33) 

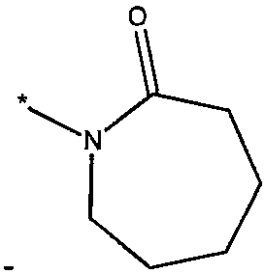
(34)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～

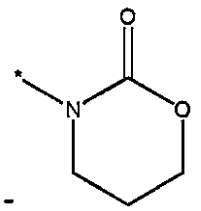
6員ヘテロアリール：(i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルキル、(iii)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：ハロ、5員または6員ヘテロシクロ、およびC_6～C_8アルキルで場合により置換されている-C(O)NH_2、(iv)ヒドロキシ、(v)ハロアルキル、(vi)シアノ、(vii)ニトロ、(viii)-COOH、(ix)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：-SO_2R_x、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール；アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、および-C_6～C_8アリール（これはハロで場合により置換されている）から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール；ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、ならびに以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：1個以上のアルキル、ハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール；アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール；アルコキシ、ならびにハロ、(35)-NR_oCOR_p(R_pは、(i)C_1～C_6アルキル、(ii)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノ、または(iii)1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、R_oは、水素、またはC_1～C_6アルキルである)、(36)-$NR_qCONR_qR_r$(R_qは水素であり、R_rは、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、およびハロで場合により置換されているC_6～C_8アリール、(ii)1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、(iii)C_1～C_6アルコキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロ、または(v)アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、(37)-NR_tCOOR_u(R_tは水素であり、R_uは、以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_{12}アルキル：1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されているC_6～C_8アリール、1個以上のアルコキシで場合により置換されているアルコキシ、1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、ハロ、-SO_2R_w、-SO_2R_x、5員または6員ヘテロアリール、および5員または6員ヘテロシクロ、である)、および(38)-$NR_vSO_2R_w$(R_vは水素または4員～7員ヘテロシクロで場合により置換されているアルキルであり、R_wは、C_6～C_8アリール(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、C_6～C_8アリール、C_6～C_8ヘテロアリール、ヘテロシクロもしくはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、

【化８】

(d)  、

(e)  、

(f)  または

(g) 

であり、

ZはC$_1$～C$_6$アルキルであり、

Rは水素であり、

R$_1$は、

(a)水素、

(b)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：(1)ヒドロキシ、(2)C$_1$～C$_6$アルキル、(3)-SO$_2$R$_x$、(4)-C(O)-C$_6$～C$_8$アリール、(5)-COR$_p$、および(6)-C(O)OR$_x$、

(c)以下から独立に選択される1個以上で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：(1)ハロ、C$_1$～C$_6$アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC$_1$～C$_6$アルキル、(2)アルコキシ、(3)ハロ、(4)アルキルチオ、(5)ハロアルキル、(6)シアノ、(7)アルキル(このアルキルは、(i)ハロ、(ii)C$_1$～C$_6$アルコキシ、(iii)ヒドロキシ、(iv)シアノ、(v)5員または6員ヘテロシクロおよび(vi)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(8)ヘテロシクロ、(9)ニトロ、(10)ヒドロキシ、(11)-COOH、(12)-CO

$_2R_x$、(13)-COR_x、(14)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、(i)C_1～C_6アルコキシ、(ii)ヒドロキシ、(iii)5員または6員ヘテロシクロおよび(iv)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-$C(O)NH_2$、(15) (i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、(iii)ヒドロキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロ、(v)5員または6員ヘテロアリールおよび(vi)C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
(d)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：(1) (i)ヘテロシクロ、(ii)アルコキシおよび(iii)アルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、(2)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(3)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、(4)5員または6員ヘテロアリール、および(5)C_6～C_8アリール、(6)-SO_2R_x、
(e)-SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
(f)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルコキシ：(1)ハロ、(2)ヒドロキシ、(3)シアノ、(4)アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、(5) (i)5員または6員ヘテロアリール、(ii)5員または6員ヘテロシクロおよび(iii)アルキルから独立に選択される1個以上で場合により置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：5員または6員ヘテロシクロ、および1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、(6)ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、(7)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(8)ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ(このアルキルは以下のもの：C_1～C_6アルコキシ、およびC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、(9)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：C_1～C_6アルキル、および4員～7員ヘテロシクロ、(10)アルコキシ、および(11)C_6～C_8アリール、
(g)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている(O)-5員または6員ヘテロシクロ：(1)ヒドロキシ、(2)C_1～C_6アルキル、(3)-SO_2R_x、(4)-C(O)-C_6～C_8アリール、(5)-COR_p、および(6)-C(O)OR_x、
(h)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリール：(1) (i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、(iii)ヒドロキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロおよび(v)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(2)アルコキシ、(3)ハロ、(4)アルキルチオ、(5)ハロアルキル、(6)シアノ、(7)アルキル(このアルキルは、ハロ、(i)C_1～C_6アルコキシ、(ii)ヒドロキシ、(iii)シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび(iv)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(8)ヘテロシクロ、(9)ニトロ、(10)ヒドロキシ、(11)-COOH、(12)-CO_2R_x、(13)-COR_x、(14)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-$C(O)NH_2$：(i)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、ならびに(ii)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
(i)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-$C(O)NH_2$、
(j)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-C(O)-

3員～7員ヘテロシクロ：(i)C_6～C_8アリール、(ii)5員または6員ヘテロアリール、および(iii)ヒドロキシで置換されている1個以上でさらに場合により置換されているC_1～C_6アルキ、
(k)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-SO_2R_x：(i)5員または6員ヘテロシクロ、(ii)C_6～C_8アリール、および(iii)5員または6員ヘテロアリール、または
(l)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：(i)5員または6員ヘテロシクロ、(ii)C_6～C_8アリール、および(iii)5員または6員ヘテロアリール、
(m)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：(1) (i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、(iii)ヒドロキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロおよび(v)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(2)アルコキシ、(3)ハロ、(4)アルキルチオ、(5)ハロアルキル、(6)シアノ、(7)アルキル(このアルキルは、(i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、(iii)ヒドロキシ、(iv)シアノ、(v)5員または6員ヘテロシクロおよび(vi)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(8)ヘテロシクロ、(9)ニトロ、(10)ヒドロキシ、(11)-COOH、(12)-CO_2R_x、(13)-COR_x、(14)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、(i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、(iii)ヒドロキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロおよび(v)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-$C(O)NH_2$、および(15) (i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、(iii)ヒドロキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロ、(v)5員または6員ヘテロアリールおよび(vi)C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
(n)-C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
(o)-C(O)-C_6～C_8アリール、
(p)-COOH、または
(q)-OR_{kk}(R_{kk}は、(1)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：(i)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(ii)アルコキシ、(iii)ハロ、(iv)アルキルチオ、(v)ハロアルキル、(vi)シアノ、(vii)アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(viii)ヘテロシクロ、(ix)ニトロ、(x)ヒドロキシ、(xi)-COOH、(xii)-CO_2R_x、(xiii)-COR_x、(xiv)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-$C(O)NH_2$、および(xv)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、およびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、である)、
であり、
R_2は、
(a)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル：(1)5員または6員ヘテロシクロ、(2)5員または6員ヘテロアリール、(3)C_6～C_8アリール、(4)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および(5) (i)ヘテロシクロ、(ii)アルコキシおよび(iii)アルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されて

いるアミノ、および(6)-SO_2R_x、
(b)-SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
(c)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：(1)アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(2)5員または6員ヘテロシクロ、(3)C_6～C_8アリール、および(4)C_1～C_6アルキル、
(d)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-SO_2R_x：(1)1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(2)5員または6員ヘテロシクロ、(3)C_6～C_8アリール、および(4)C_1～C_6アルキル、
(e)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-$S(O)R_x$：(1)5員または6員ヘテロアリール、(2)5員または6員ヘテロシクロ、(3)C_6～C_8アリール、および(4)C_1～C_6アルキル、
(f)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：(1)ハロ、(2)ヒドロキシ、(3)シアノ、(4)アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、(5) (i)-SO_2-C_1～C_4アルキル、(ii)5員または6員ヘテロアリール、(iii)5員ヘテロシクロまたは(iv)6員ヘテロシクロ、およびアルキル(このアルキルは以下のもの：5員または6員ヘテロシクロ、および1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、(6)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(7)-S-5員または6員ヘテロシクロ、(8)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている-S-5員または6員ヘテロアリール、(9)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-S-C_1～C_6アルキル：(i)アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、および(ii)アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、(10)-S-C_6～C_8アリール、(11)スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、(12)スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、(13)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルフィニル-C_1～C_6アルキル：(i)アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、および(ii)アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、(14)スルフィニル-C_6～C_8アリール、(15)スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、(16)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、(17)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルホニル-C_1～C_6アルキル：(i)アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合
により置換されているC_6～C_8アリール、および(ii)アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、(18)スルホニル-C_6～C_8アリール、(19)ヒドロキシ、=O、ヘテロシクロおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは以下のもの：C_1～C_6アルコキシ、およびC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ、(20)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：(i)1個以上のアルコキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(ii)4員～7員ヘテロシクロ、および(iii)アルコキシ、ならびに(21)C_6～C_8アリール、
(g)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：(1) (i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、(iii)ヒドロキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロおよび(v)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(2)アルコキシ、(3)ハロ、(4)アルキルチオ、(5)ハロアルキル、(6)シアノ、(7)アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換

されているアミノ、(8)ヘテロシクロ、(9)ニトロ、(10)ヒドロキシ、(11)-COOH、(12)-CO_2R_x、(13)-COR_x、(14)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、(i)ハロ、(i)C_1～C_6アルコキシ、(i)ヒドロキシ、(ii)5員または6員ヘテロシクロ、および(iii)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-$C(O)NH_2$、および(15) (i)ハロ、(i)C_1～C_6アルコキシ、(ii)ヒドロキシ、(iii)5員または6員ヘテロシクロ、(iv)5員または6員ヘテロアリールおよび(v)C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
(h)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-(O)-5員または6員ヘテロシクロ：(1)ヒドロキシ、(2)=O、(3)C_1～C_6アルキル、(4)-SO_2R_x、(5)-C(O)-C_6～C_8アリール、(6)-COR_p、および(7)-C(O)OR_x、
(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリール：(1) (i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、(iii)5員または6員ヘテロシクロおよび(iv)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(2)アルコキシ、(3)ハロ、(4)アルキルチオ、(5)ハロアルキル、(6)シアノ、(7)アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(8)ヘテロシクロ、(9)ニトロ、(10)ヒドロキシ、(11)-COOH、(12)-CO_2R_x、(13)-COR_x、(14)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルはハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-$C(O)NH_2$、および(15)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、およびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
(j)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-C(O)-3員～7員ヘテロシクロ：(1)C_6～C_8アリール、(2)5員または6員ヘテロアリール、および(3)1個以上のヒドロキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、
(k)-C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
(l)-C(O)-C_6～C_8アリール、
(m)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：(1)-SO_2R_x、(2) (i)アルキル、(ii)ハロ、(iii)ハロアルキル、(iv)シアノ、(v)アルコキシ、(vi)COR_xおよび(vii)ハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、(3) (i)アルキル、(ii)ハロ、(iii)ハロアルキル、(iv)シアノ、(v)アルコキシ、(vi)ハロアルコキシ、および(vii)ハロで場合により置換されている-C_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(4)ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、(5)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：(i)アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(ii)アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、(iii)アルコキシ、および(iv)ハロ、
(n)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：(1) (i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、(iii)ヒドロキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロおよび(v)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(2)アルコキシ、(3)ハロ、(4)アルキルチオ、(5)ハロアルキル、(6)シアノ、(7)1個以上のアルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロ、および5

員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(8)ヘテロシクロ、(9)ニトロ、(10)ヒドロキシ、(11)-COOH、(12)-CO_2R_x、(13)-COR_x、(14)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、(i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、(iii)ヒドロキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロおよび(v)5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-$C(O)NH_2$、(15) (i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、(iii)5員または6員ヘテロシクロ、(iv)5員または6員ヘテロアリールおよび(v)C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、

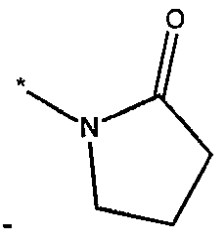
(o)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：(1)ヒドロキシ、(2)=O、(3)C_1～C_6アルキル、(4)-SO_2R_x、(5)-C(O)-C_6～C_8アリール、(6)-COR_p、および(7)-$C(O)OR_x$、

(p)-OR_{kk}(R_{kk}は、(1)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール：(i)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(ii)アルコキシ、(iii)ハロ、(iv)アルキルチオ、(v)ハロアルキル、(vi)シアノ、(vii)アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(viii)ヘテロシクロ、(ix)ニトロ、(x)ヒドロキシ、(xi)-COOH、(xii)-CO_2R_x、(xiii)-COR_x、(xiv)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-$C(O)NH_2$、および(xv)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、およびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、(2)C_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)で場合により置換されている5員～6員ヘテロシクロ、または(3)ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール、(4)-SO_2R_x、または(5)-$Si(R_x)_3$、である)、

(q)-$OC(O)NHR_x$(R_xは-C_6～C_8アリールで場合により置換されている)、

(r)-$OC(O)N(R_x)_2$、または

【化９】



(s) -

であり、

R_3は、水素、またはニトロであり、

但し、X、Y、Z、R_1、R_2およびR_3の少なくとも1つは以下から選択される:

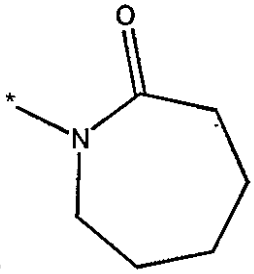
Xは、

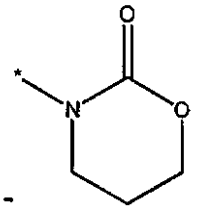
(a)-CH=N-(C_1～C_6アルコキシ)、(b)-CH=N-(1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ)、(c)ハロ、(d)1個以上のハロで場合により置換されているアルキル、(e)C_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロおよび/またはシアノで場合により置換されている)で場合により置換されているアルキニル、(f)オキシミル、(g)-SO_2R_x、(h)-SO_2

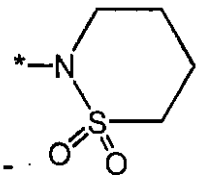
NH_2、(i)-$SO_2NH(R_x)$、(j)-$SO_2N(R_x)_2$、(k)1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルおよび/または-C(O)-C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、(l)1個以上の独立に選択されるC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(m)5員または6員ヘテロシクロ、(n)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のハロで場合により置換されている)で置換されている5員または6員ヘテロアリール、または(o)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：(i)1個以上のハロで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(ii)ハロ、および(iii)シアノ
であり、
Yは、
(a)アミノ(このアミノは1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている)で置換されているベンゾチアゾリル、
(b)窒素上が-SO_2R_xで場合により置換されているインドリル、
(c)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_6～C_8アリール：(1)以下のもの：C_6～C_8アルキルで場合により置換されている-C(O)NH_2、および-C(O)NH-(C_1～C_6)-アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ、(2)ハロアルキル、(3)シアノ、(4)-COOH、(5)-N=CHN$(R_x)_2$、(6)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ：(i)-SO_2R_x、(i)アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、(iii)アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(iv)ヒドロキシ、=O、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ、(v)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_7アルキル：アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール；アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール；アルコキシ、およびハロ、ならびに(vi)-PO_2R_x、(7)-OC(O)NHR_x(R_xはビニルで場合により置換されている)、(8)-OC(O)N$(R_u)_2$(R_uはアルキルまたはC_6～C_8アリールであり、このアルキルまたはアリールはジアルキルアミノで場合により置換されている)、(9)-OC(O)NH(OR_{uu})(R_{uu}はジアルキルアミノで場合により置換されている-C_6～C_8アリールである)、(10)-OC(O)$NR_x(OR_x)$、(11)-OC(O)N$(OR_x)_2$、(12)-OC(O)R_{ab}(R_{ab}はヘテロアリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロであり、このヘテロアリールはアルキルまたはハロアルキルで場合により置換されている)、(13)-$NR_oC(O)R_p$(R_pは、(i)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールおよびアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、または(ii)C_1～C_6アルキルおよびC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、(14)-$NR_qCONR_qR_r$(R_rは、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：ヒドロキシ、アルコキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、およびハロで置換されているC_6～C_8アリール、(ii)1個以上のハロで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、(iii)C_1～C_6アルコキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロ、または(v)アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリールである)、(15)-SO_2R_{aa}(R_{aa}は、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：ヒドロキシ、C_1～C_6アルコキシ、およびC_1～C_6アルキル、または(ii)アルキル(このアルキルは以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている：アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ)で場合により置換されているアミノ、である)、(16)-COR_m(R_mは、(i)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは5員または6員ヘテロシクロまたはC_6～C_8アリールで置換されており、このヘテロシクロは1個以上のハロおよび/またはアルコキシで置換されており、このアリールは1個以上のハロおよび/またはアルコキシで

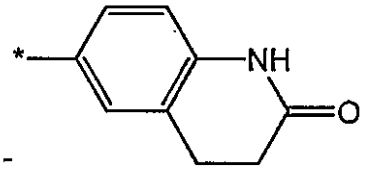
場合により置換されている)で置換されているアミノ、または(ii)ヒドロキシで置換されているヘテロシクロ、である)、(17)-NR_tCOOR_u(R_uは、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されているC_6～C_8アリール、1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、-SO_2R_w、-SO_2R_x、および5員または6員ヘテロアリール、(ii)C_2～C_6アルケニル、(iii)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている4員～7員ヘテロシクロ：=O、-SO_2R_w、-COR_p、および-(CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)、(iv)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている4員または7員ヘテロシクロ：=O、-SO_2R_w、-COR_p、および-(CO)O-(C_1～C_4アルキル)-O-(C_1～C_4アルキル)、である)、(18)-NHR_{bb}(R_{bb}は、(i)-C(=S)NHR_x、(ii)-C(=S)NR_xR_x、または(iii)-C(=N-CN)NHR_xである)、(19)-$N(CONHR_w)_2$、(20)-$NH(SOR_w)$、(21)-$N(SO_2R_w)_2$、(22)-$NR_vSO_2R_w$(R_vは4員または7員ヘテロシクロで置換されているアルキルであり、またはR_wは、(i)C_6～C_8アリール(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)で置換されているC_1～C_6アルキル、または(ii)ヘテロシクロもしくはアルキルで場合により置換されているアミノ(このヘテロシクロまたはアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、(CO)O-(C_1～C_6)アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)、である)、

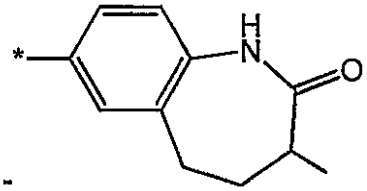
【化１０】

(23)  、

(24)  、

(25)  、

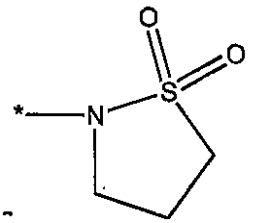
(26)  または

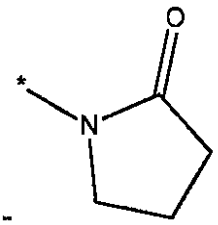
(27)  、

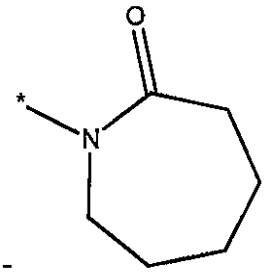
(28)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール：(i)ハロ、(ii)C_1～C_6アルキル、(iii)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルコキシ：ハロ、5員または6員ヘテロシクロ、およびC_6～C_8アルキルで場合により置換されている-C(O)NH_2、(iv)ヒドロキシ、(v)ハロアルキル、(vi)シアノ、(vii)ニトロ、(viii)-COOH、(ix)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ：-SO_2R_x；アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール；アルキル、ハロ、

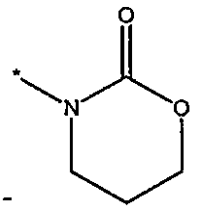
ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、および、ハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール；ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、および以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：1個以上のアルキル、ハロおよび/またはハロアルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール；アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール；アルコキシ、ならびにハロ、(28)-NR_oCOR_p(R_pは、1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_6～C_8アリールおよび/またはアルコキシで場合によりおよび独立に置換されている)で場合により置換されているアミノ、または1個以上のC_1～C_6アルキルおよび/またはC_6～C_8アリールで場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロである)、(29)-$NR_qCONR_qR_r$(R_rは、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：ヒドロキシ、アルコキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、および、ハロで置換されているC_6～C_8アリール、(ii)1個以上のハロで場
合により置換されているC_2～C_6アルケニル、(iii)C_1～C_6アルコキシ、(iv)5員または6員ヘテロシクロ、または(v)アルキルで場合により置換されている5員～6員ヘテロアリール、である)、(30)-NR_tCOOR_u(R_uは、(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_{12}アルキル：1個以上のハロおよび/またはハロアルキルで置換されているC_6～C_8アリール、1個以上のアルコキシで置換されているアルコキシ、1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミノ、-SO_2R_w、-SO_2R_x、および5員または6員ヘテロアリールである)、(31)-$NR_vSO_2R_w$(R_vは、4員～7員ヘテロシクロで置換されているアルキルであり、またはR_wは、(i)C_6～C_8アリール(このアリールは、ハロアルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)で置換されているC_1～C_6アルキル、(ii)C_6～C_8アリール、(iii)ヘテロシクロまたはアルキルで置換されているアミノ(このヘテロシクロは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されており、このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、である)

【化１１】

(d)  、

(e)  、

(f)  または

(g) 

であり、

Zは、C_1～C_6アルキルであり、

R_1は、

(a)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロシクロ：(i)ヒドロキシ、(ii)C_1～C_6アルキル、(iii)-SO_2R_x、(iv)-C(O)-C_6～C_8アリール、(v)-COR_p、および(vi)-C(O)OR_x、

(b)以下から独立に選択される1個以上で置換されている5員または6員ヘテロアリール：(i)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(ii)アルコキシ、(iii)ハロ、(iv)アルキルチオ、(v)ハロアルキル、(vi)シアノ、(vii)アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(viii)ヘテロシクロ、(ix)ニトロ、(x)ヒドロキシ、(xi)-COOH、(xii)-CO_2R_x、(xiii)-COR_x、(xiv)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-C(O)NH_2、(x

v)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、およびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
(c)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：(i)ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、(ii)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(iii)C_1～C_6アルキルで置換されている5員または6員ヘテロシクロ、(iv)5員または6員ヘテロアリール、および(v)C_6～C_8アリール、(vi)-SO_2R_x、
(d)-SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
(e)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルコキシ：(i)ヒドロキシ、(ii)シアノ、(iii)アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、(iv)5員または6員ヘテロアリール、5員または6員ヘテロシクロおよびアルキル(このアルキルは以下のもの：5員または6員ヘテロシクロ、および1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)から独立に選択される1個以上で場合により置換されているアミノ、(v)ヘテロシクロで場合により置換されているアミノ、(vi)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、(vii)ヒドロキシおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている：C_1～C_6アルコキシ、およびC_6～C_8アリール)から独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～7員ヘテロシクロ、(viii)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：C_1～C_6アルキル、および4員～7員ヘテロシクロ、および(ix)アルコキシ、
(f)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-(O)-5員または6員ヘテロシクロ：(i)ヒドロキシ、(ii)C_1～C_6アルキル、(iii)-SO_2R_x、(iv)-C(O)-C_6～C_8アリール、(v)-COR_p、および(vi)-C(O)OR_x、または
(g)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリール：(i)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(ii)アルコキシ、(iii)ハロ、(iv)アルキルチオ、(v)ハロアルキル、(vi)シアノ、(vii)アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(viii)ヘテロシクロ、(ix)ニトロ、(x)ヒドロキシ、(xi)-COOH、(xii)-CO_2R_x、(xiii)-COR_x、(xiv)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-C(O)NH_2：ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、およびハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
(h)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-C(O)NH_2、
(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC(O)-3員～7員ヘテロシクロ：(i)C_6～C_8アリール、(ii)5員または6員ヘテロアリール、および(iii)ヒドロキシで置換されている1個以上でさらに場合により置換されているC_1～C_6アルキ、
(j)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-SO_2R_x

：(i)5員または6員ヘテロシクロ、(ii)C_6～C_8アリール、および(iii)5員または6員ヘテロアリール、
(k)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：(i)5員または6員ヘテロシクロ、(ii)C_6～C_8アリール、および(iii)5員または6員ヘテロアリール、
(l)-C(O)-5員または6員ヘテロアリール、
(m)-C(O)-C_6～C_8アリール、
(n)-COOH、および
(o)-OR_{kk}(R_{kk}は、ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリールである)であり、
R_2は、
(a)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているC_1～C_6アルキル：(i)5員または6員ヘテロシクロ、(ii)5員または6員ヘテロアリール、(iii)C_6～C_8アリール、(iv)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているアミド、および(v)ヘテロシクロ、アルコキシおよびアルキル(このアルキルは1個以上のアルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミノ、ならびに(vi)-SO_2R_x、
(b)SO_2R_xで場合により置換されているC_2～C_6アルケニル、
(c)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアルキルチオ：(i)アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(ii)5員または6員ヘテロシクロ、(iii)C_6～C_8アリール、および(iv)C_1～C_6アルキル、
(d)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-SO_2R_x：(i)1個以上のC_1～C_6アルキルで場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(ii)5員または6員ヘテロシクロ、(iii)C_6～C_8アリール、および(iv)C_1～C_6アルキル、
(e)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-S(O)R_x：(i)5員または6員ヘテロアリール、(ii)5員または6員ヘテロシクロ、(iii)C_6～C_8アリール、および(iv)C_1～C_6アルキル、
(f)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアルコキシ：(i)ハロ、(ii)ヒドロキシ、(iii)シアノ、(iv)アルコキシで場合により置換されているアルコキシ、(v)-SO_2-C_1～C_4アルキルおよびアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ(このアルキルは以下のもの：5員または6員ヘテロシクロ、および1個以上のアルキルで場合により置換されているアミノ、から独立に選択される1個以上の置換基で置換されている)、(vi)C_1～C_6アルキルで置換されているアミド、(vii)-S-5員または6員ヘテロシクロ、(viii)C_1～C_6アルキルで場合により置換されている-S-5員または6員ヘテロアリール、(ix)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-S-C_1～C_6アルキル：アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびにアルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、(x)-S-C_6～C_8アリール、(xi)スルフィニル-5員または6員ヘテロシクロ、(xii)スルフィニル-5員または6員ヘテロアリール、(xiii)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルフィニル-C_1～C_6アルキル：アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびにアルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、(xiv)スルフィニル-C_6～C_8アリール、(xv)スルホニル-5員または6員ヘテロシクロ、(xvi)C_1～C_6アルキルで場合により置換されているスルホニル-5員または6員ヘテロアリール、(xvii)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているスルホニル-C_1～C_6アルキル：アルキル、ハロアキルおよびハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、ならびにアルキル、ハロアキルおよび

ハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロアリール、(xviii)スルホニル-C_6～C_8アリール、(xix)ヒドロキシ、=O、ヘテロシクロ、およびC_1～C_6アルキル(このアルキルは以下のもの：C_1～C_6アルコキシ、およびC_6～C_8アリール、から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員～7員ヘテロシクロ、(xx)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール：1個以上のアルコキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、4員～7員ヘテロシクロ、およびアルコキシ、ならびに(xxi)C_6～C_8アリール、

(g)C_6～C_8アリール、

(h)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている-(O)-5員または6員ヘテロシクロ：(i)ヒドロキシ、(ii)=O、(iii)C_1～C_6アルキル、(iv)-SO_2R_x、(v)-C(O)-C_6～C_8アリール、(vi)-COR_p、および(vii)-C(O)OR_x、

(i)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている-(O)-5員または6員ヘテロアリール：(i)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(ii)アルコキシ、(iii)ハロ、(iv)アルキルチオ、(v)ハロアルキル、(vi)シアノ、(vii)アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(viii)ヘテロシクロ、(ix)ニトロ、(x)ヒドロキシ、(xi)-COOH、(xii)-CO_2R_x、(xiii)-COR_x、(xiv)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-C(O)NH_2、(xv)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリール、およびC_1～C_6アルキル(このアルキルは、1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、

(j)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている-C(O)-3員～7員ヘテロシクロ：(i)C_6～C_8アリール、(ii)5員または6員ヘテロアリール、および(iii)1個以上のヒドロキシで場合により置換されているC_1～C_6アルキル、

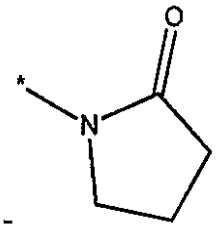
(k)-C(O)-5員または6員ヘテロアリール、

(l)-C(O)-C_6～C_8アリール、

(m)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されているアミノ：(i)-SO_2R_x、(ii)アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、COR_xおよびハロアルコキシから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている6員～8員アリール、(iii)アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、およびハロで場合により置換されているC_6～C_8アリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(iv)ヒドロキシ、アルキルおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_5～C_6ヘテロシクロ、(v)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_7アルキル：(i)アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロアリール、(ii)アルキル、ハロおよびハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、(iii)アルコキシ、ならびに(iv)ハロ、

(n)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員または6員ヘテロアリール：(i)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロおよび5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_1～C_6アルキル、(ii)アルコキシ、(iii)ハロ、(iv)アルキルチオ、(v)ハロアルキル、(vi)シアノ、(vii)1個以上のアルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリー

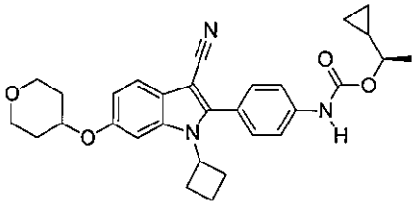
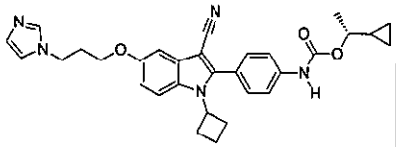
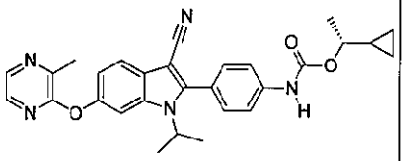
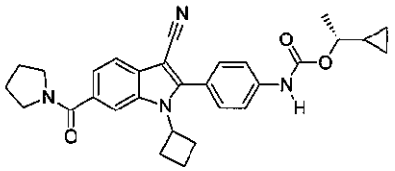
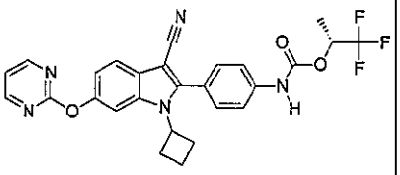
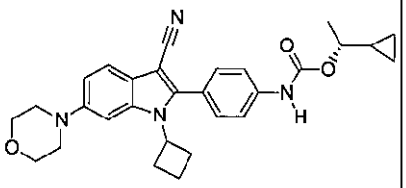
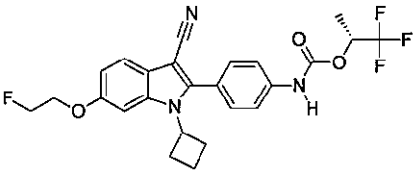
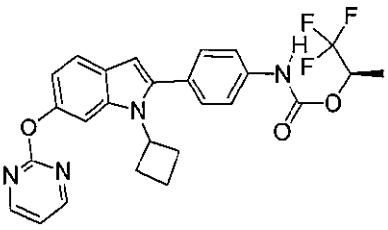
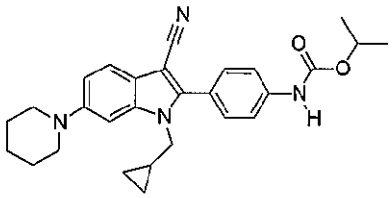
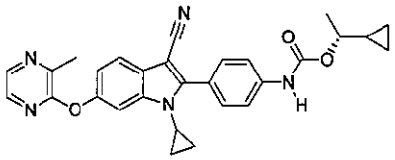
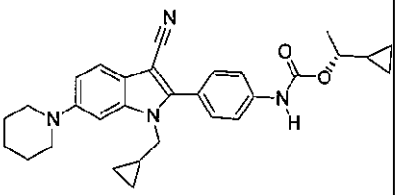
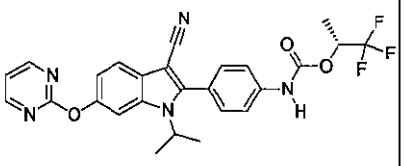
ルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されているアミノ、(viii)ヘテロシクロ、(ix)ニトロ、(x)ヒドロキシ、(xi)-COOH、(xii)-CO_2R_x、(xiii)-COR_x、(xiv)1個以上のC_1～C_6アルキル(このアルキルは、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、および5員または6員ヘテロアリールから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている)で場合により置換されている-$C(O)NH_2$、(xv)ハロ、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ、5員または6員ヘテロシクロ、5員または6員ヘテロアリールおよびC_1～C_6アルキル(このアルキルは1個以上のC_1～C_6アルコキシで場合により置換されている)から独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているアミド、
(o)以下のものから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されている5員または6員ヘテロシクロ：(i)ヒドロキシ、(ii)=O、(iii)C_1～C_6アルキル、(iv)-SO_2R_x、(v)-$C(O)$-C_6～C_8アリール、(vi)-COR_p、および(vii)-$C(O)OR_x$、
(p)-OR_{kk}(R_{kk}は、(i)ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で場合により置換されているC_6～C_8アリール、(ii)C_1～C_6アルキル(このアルキルはC_6～C_8アリールで場合により置換されている)で場合により置換されている5員～6員ヘテロシクロ、または(iii)ハロ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシおよびC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている5員～6員ヘテロアリール、(iv)-SO_2R_x、または(v)-$Si(R_x)_3$である)、
(q)-$OC(O)NHR_x$(R_xは-C_6～C_8アリールで場合により置換されている)、
(r)-$OC(O)N(R_x)_2$、または
【化１２】

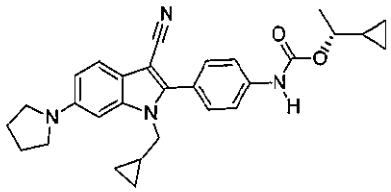
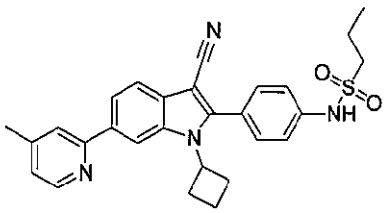
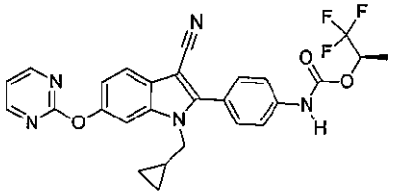
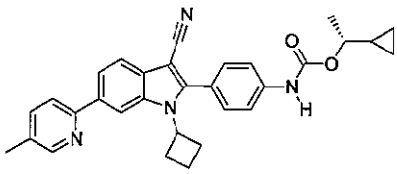
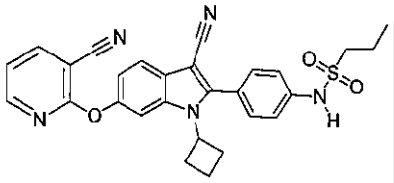
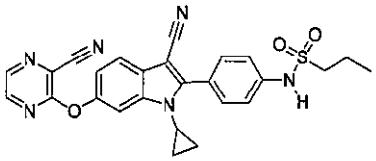
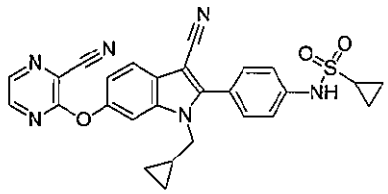
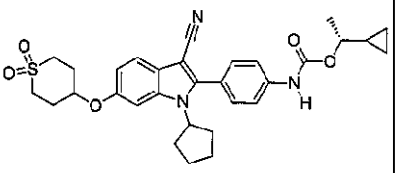
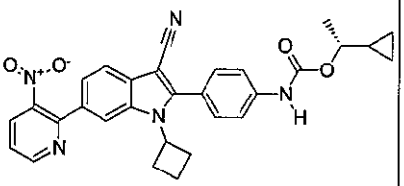
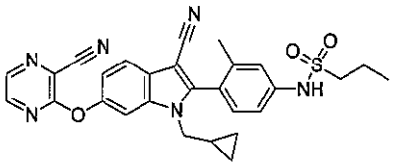
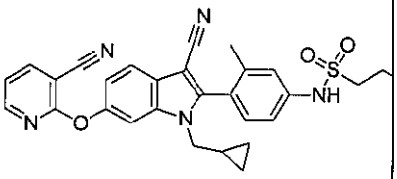
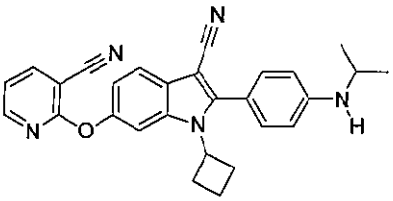
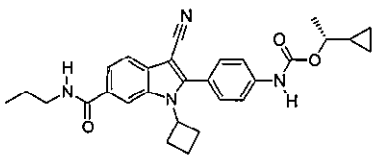


(s) -

であり、そして
R_3はニトロである]、
または薬学的に許容されるその塩。
【請求項７】
以下の化合物範囲から選択される化合物：1330～1483、1485～1490、1498～1505、1508、1509、1515、1516、1524～1539,1543～1555、1557～1573、1575、1580、1585～1589、1594～1609、1611～1616,1624～1631、1634、1635、1641、1642、1650～1666、1668～1686、1691～1694、1696～1701、1703～1719、1721～1729、1731～1733、1735、1737、1739、1741～1748、1753～1758、1760、1764、1767～1770、1772～1777、1779～1782、1786、1788、1790、1792、1794、1796～1798、1800、1802、1804、1805、1806、1808、1810、1811、1814、1815、1817、1819、1821～1829、1831、1833～1855、1857～1861、1863～1871、1873～1884、1886～1890、1892、1894、1896、1898、1900、1902、1904、1906、1908、1910、1912、1914、1916～1918、1920、1922～1924、1926、1928、1930、1932、1934、1936～1938、1940、1942、1944、1946～1954、1956、1958～1966、1970～1993、1995～1999、2001、2003～2014、2018～2021、2025～2033、2035～2039、2041、2043、2045、2047、2049、2051～2055、2057、2059、2061、2063～2067、2069、2071、2073～2075、2077、2079、2081～2083、2085、2087、2089、2091～2104、2106～2126、2128、2150、2186、2194、2249～2251、2271～2277、2293～2297、2312、および2600～3348。
【請求項８】
以下から選択される、請求項７に記載の化合物。

【表１】

 2696	 2722	 2701
 2788	 2852	 2866
 2879	 2888	 2892
 2895	 2907	 2922

 2976	 2978	 2925
 3002	 3192	 3194
 3239	 3245	 3247
 3248	 3249	 3260
 2274		

【請求項９】

請求項１、５または６のいずれか１項に記載の化合物および1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【請求項１０】

C型肝炎ウイルス感染を、その必要のある被験体において治療する方法であって、該被験体に、有効量の1種以上の請求項１、５または６のいずれか１項に記載の化合物、または有効量の1種以上の請求項１、５または６のいずれか１項に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項１１】

内部リボソーム進入部位を含むウイルスによる感染を、その必要のある被験体において治療する方法であって、該被験体に、有効量の1種以上の請求項１、５または６のいずれか１項に記載の化合物、または有効量の1種以上の請求項１、５または６のいずれか１項に記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/000923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/30 C07D209/42 C07D401/04 C07D401/14 C07D403/12
C07D403/14 C07D409/12 C07D413/12 C07D417/10 C07D417/12
C07D417/14 A61K31/405 A61P31/12

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/010140 A (BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD [CA]; BEAULIEU PIERRE LOUIS [CA]; FAZAL GU) 6 February 2003 (2003-02-06) claims 1,26,42; table 1	1-119
X	WO 2004/065367 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BEAUL) 5 August 2004 (2004-08-05) claims 1,71	1-119
X	US 2004/186125 A1 (POUPART MARC-ANDRE [CA] ET AL) 23 September 2004 (2004-09-23) claims 1,42	1-119
X	WO 2005/034941 A (ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; AVOLIO SALVATORE [IT]; HARPER STEV) 21 April 2005 (2005-04-21) claims 1,12	1-119
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 June 2007	20/09/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Seelmann, Ingo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/000923

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/035571 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; SINGH RAJINDER [US]; DARWISH IHAB S [U) 29 April 2004 (2004-04-29) claims 1,36	1-119
P,X	WO 2006/019831 A (PTC THERAPEUTICS INC [US]; HWANG PETER SEONGWOO [US]; TAKASUGI JAMES [) 23 February 2006 (2006-02-23) the whole document	1-119

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/000923

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-38(part),39-82,89-103(part),104,105(part),106,107,109(part),110(part)
111,112,114(part),115(part),116,117,119(part)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007/000923

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims:
1-38(part),39-82,89-103(part),104,
105(part),106,107,109(part),110(p
art),111,112,114(part),115(part),116,
117,119(part)

subject-matter relating to compounds in which substituent X aliphatic and attached to the indole via a C-atom but contains heteroatoms (eg. CN, COOH)

---

2. claims:
83-88,89-103(part),105(part),108,
109(part),110(part),113,114(part),
115(part),118,119(part)

subject-matter relating to compounds in which substituent X is H

---

3. claims: 1-38,89-103,105,109,110,114,115,119 (all part)

subject-matter relating to compounds in which substituent X is aliphatic and attached to the indole via an atom other than C or H (eg. halogen, nitro, amino)

---

4. claims: 1-38,89-103,105,109,110,114,115,119 (all part)

subject-matter relating to compounds in which substituent X is unsubstituted alkyl (substituted alkyl belongs to the 1st invention)

---

5. claims: 1-38,89-103,105,109,110,114,115,119 (all part)

subject-matter relating to compounds in which substituent X is unsubstituted alkynyl

---

6. claims: 1-38,89-103,105,109,110,114,115,119 (all part)

subject-matter relating to compounds in which substituent X is attached to the indole via a heterocyclic or heteroaromatic ring

---

7. claims: 1-38,89-103,105,109,110,114,115,119 (all part)

subject-matter relating to compounds in which substituent X is attached to the indole via an aryl or carbocyclic ring

---

International Application No. PCT/US2007 /000923

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/000923

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03010140 A	06-02-2003	BR 0211360 A	13-07-2004
		BR 0211477 A	17-08-2004
		WO 03010141 A2	06-02-2003
		CA 2449180 A1	06-02-2003
		CA 2450033 A1	06-02-2003
		CN 1558759 A	29-12-2004
		CN 1610546 A	27-04-2005
		EP 1414441 A2	06-05-2004
		EP 1414797 A2	06-05-2004
		HR 20040072 A2	30-06-2004
		HR 20040073 A2	30-06-2004
		HU 0401784 A2	28-12-2004
		HU 0402065 A2	28-02-2005
		JP 2005504030 T	10-02-2005
		JP 2004537564 T	16-12-2004
		MX PA04000729 A	25-06-2004
		MX PA04000731 A	25-06-2004
		NO 20040322 A	26-02-2004
		NZ 531229 A	31-03-2006
		NZ 531267 A	24-02-2006
		YU 6904 A	17-08-2006
		YU 7004 A	15-12-2006
WO 2004065367 A1	05-08-2004	AR 047754 A1	22-02-2006
		AU 2004205429 A1	05-08-2004
		BR PI0406926 A	03-01-2006
		CA 2511307 A1	05-08-2004
		CN 1764641 A	26-04-2006
		EP 1587787 A1	26-10-2005
		HR 20050662 A2	31-07-2006
		JP 2006517536 T	27-07-2006
		KR 20050095863 A	04-10-2005
		MX PA05007754 A	30-09-2005
US 2004186125 A1	23-09-2004	US 2006189672 A1	24-08-2006
WO 2005034941 A	21-04-2005	AU 2004280120 A1	21-04-2005
		CA 2541582 A1	21-04-2005
		CN 1863528 A	15-11-2006
		EP 1673081 A1	28-06-2006
		JP 2007508286 T	05-04-2007
		US 2007072911 A1	29-03-2007
WO 2004035571 A	29-04-2004	AU 2003287160 A1	04-05-2004
		CA 2501547 A1	29-04-2004
		EP 1554271 A1	20-07-2005
		JP 2006505571 T	16-02-2006
		US 2005215614 A1	29-09-2005
WO 2006019831 A	23-02-2006	AU 2005275181 A1	23-02-2006
		CA 2573185 A1	23-02-2006
		EP 1771169 A1	11-04-2007
		US 2006189606 A1	24-08-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	テーマコード（参考）
C07D 209/12	*(2006.01)*	C07D 209/12	
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D 403/04	
C07D 417/04	*(2006.01)*	C07D 417/04	
C07D 403/10	*(2006.01)*	C07D 403/10	
C07D 409/04	*(2006.01)*	C07D 409/04	
C07D 417/10	*(2006.01)*	C07D 417/10	
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D 417/14	
C07D 413/10	*(2006.01)*	C07D 413/10	
C07D 405/06	*(2006.01)*	C07D 405/06	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D 405/12	
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D 401/12	
C07D 209/30	*(2006.01)*	C07D 209/30	
C07D 209/14	*(2006.01)*	C07D 209/14	
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D 409/12	
C07D 403/14	*(2006.01)*	C07D 403/14	
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D 401/14	
A61K 31/404	*(2006.01)*	A61K 31/404	
A61K 31/407	*(2006.01)*	A61K 31/407	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K 31/496	
A61K 31/4245	*(2006.01)*	A61K 31/4245	
A61K 31/422	*(2006.01)*	A61K 31/422	
A61K 31/4155	*(2006.01)*	A61K 31/4155	
A61K 31/427	*(2006.01)*	A61K 31/427	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K 31/5377	
A61K 31/4178	*(2006.01)*	A61K 31/4178	
A61K 31/423	*(2006.01)*	A61K 31/423	
A61K 31/538	*(2006.01)*	A61K 31/538	
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61K 31/517	
A61K 31/433	*(2006.01)*	A61K 31/433	
A61K 31/4196	*(2006.01)*	A61K 31/4196	
A61K 31/5355	*(2006.01)*	A61K 31/5355	
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K 31/454	
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K 31/4439	
A61K 31/428	*(2006.01)*	A61K 31/428	
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K 31/506	
A61P 31/14	*(2006.01)*	A61P 31/14	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P 1/16	
A61K 31/664	*(2006.01)*	A61K 31/664	
C07F 9/6558	*(2006.01)*	C07F 9/6558	

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

(72)発明者 カープ，ゲリー ミッチェル
アメリカ合衆国 ０８５５０ ニュージャージー州，プリンストン ジャンクション，カートライト ドライブ ３７
(72)発明者 アレフォロヴ，アレクサンダー
アメリカ合衆国 ０２４５９ ミシガン州，ホン，リプリー ストリート
(72)発明者 レン，ホンギュ
アメリカ合衆国 ０８８１０ ニュージャージー州，デイトン，ブロッサム サークル ４０７
(72)発明者 テュルポフ，アンソニー アラン
アメリカ合衆国 ０８８１７ ニュージャージー州，エディソン，ハナ ロード ２０４
(72)発明者 ワイルド，リチャード ジェラルド
アメリカ合衆国 ０８８７６ ニュージャージー州，サマーヴィル，カスケーズ テラス １３
(72)発明者 タカスギ，ジェームズ ジャン
アメリカ合衆国 ０８６４８ ニュージャージー州，トレントン，ペンブローク コート １１
(72)発明者 フワン，ピーター セオンウー
アメリカ合衆国 ０８８１７ ニュージャージー州，エディソン，サットンズ レーン ２２７
(72)発明者 チェン，グァンミン
アメリカ合衆国 ０８８０７ ニュージャージー州，ブリッジウォーター，ステッチ ドライブ １４０２
(72)発明者 キャンベル，ジェフリー アレン
シンガポール共和国 １１７５２８ シンガポール，シンガポール サイエンス パーク ツー，ザ カプリコーン ナンバー０５－０９，サイエンス パーク ロード １，エス＊バイオ ピーティーイー リミテッド
(72)発明者 リ，チャンシ
アメリカ合衆国 ０８８１６ ニュージャージー州，イースト ブランズウィック，アルバマーレ ロード １０
(72)発明者 パジェット，スティーブン
アメリカ合衆国 ０８８４４ ニュージャージー州，ヒルスバロー，カムデン ロード ２
(72)発明者 チャン，ナンジン
アメリカ合衆国 ０８５４０ ニュージャージー州，プリンストン，ピカリング サークル ４
(72)発明者 チャン，シャオヤン
アメリカ合衆国 ０８５０２ ニュージャージー州，ベル ミード，リビングストン ドライブ ７
(72)発明者 チャウ，ジン
アメリカ合衆国 ０８８６９ ニュージャージー州，ラリタン，ロドラー ドライブ １５

Ｆターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB04 CC17 DD10 EE01 FF03 GG01 HH01
4C063 AA01 BB01 BB02 BB06 BB08 BB09 CC10 CC12 CC22 CC25
CC31 CC34 CC41 CC51 CC52 CC54 CC58 CC61 CC62 CC67
CC73 CC78 CC92 CC95 DD03 DD06 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC17 BC21 BC36 BC38 BC42 BC46
BC48 BC50 BC60 BC67 BC69 BC70 BC71 BC72 BC73 BC74
BC82 BC84 BC85 CB22 DA38 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09
GA10 MA01 MA04 NA14 ZA75 ZB33
4C204 BB01 CB03 DB06 DB10 DB13 DB16 DB27 DB28 EB02 FB03
FB05 FB06 FB17 GB13 GB15 GB25 GB40
4H050 AA01 AB20 AB29 BB15 BB23 WA13 WA27