

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年6月28日(2007.6.28)

【公表番号】特表2006-528947(P2006-528947A)

【公表日】平成18年12月28日(2006.12.28)

【年通号数】公開・登録公報2006-051

【出願番号】特願2006-529793(P2006-529793)

【国際特許分類】

C 07 H 17/08 (2006.01)

A 61 K 31/7052 (2006.01)

A 61 K 31/7048 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

【F I】

C 07 H 17/08 A

C 07 H 17/08 C S P B

A 61 K 31/7052

A 61 K 31/7048

A 61 P 31/04

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月8日(2007.5.8)

【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

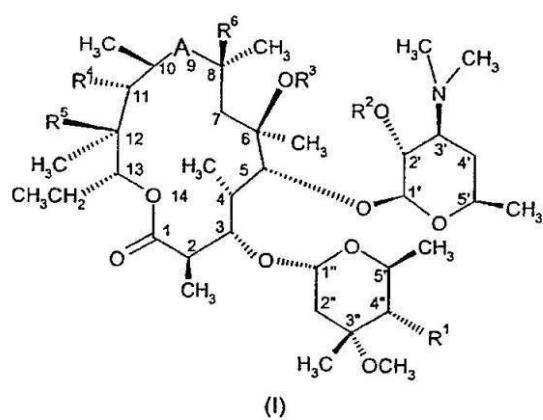
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



[式中]

Aは、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-N(R⁷)-、-CH(NR⁸R⁹)-及び-C(=NR¹⁰)-から選択される二価の基であり；

R¹は、-OC(O)(CH₂)_dXR¹¹であり；

R²は、水素又はヒドロキシル保護基であり；

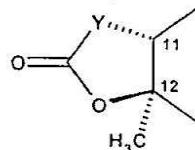
R^3 は、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、又は 9 ~ 10 員縮合二環式ヘテロアリールにより置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ アルケニルであり；

R^4 は、ヒドロキシ、9 ~ 10 員縮合二環式ヘテロアリールにより置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ アルケニルオキシ、又は $C_{1\sim 6}$ アルコキシもしくは $-O(CH_2)_eNR^7R^1_2$ により置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルコキシであり、

R^5 はヒドロキシであるか、あるいは

R^4 及び R^5 は、介在する原子と一緒にになって下記の構造を有する環状基を形成し：

【化 2】



(式中、Yは、-CH₂-、-CH(CN)-、-O-、-N(R^{1~3})-及び-CH(SR^{1~3})-から選択される二価の基である)

R^6 は、水素又はフッ素であり；

R^7 は、水素又は $C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

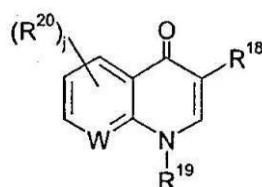
R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、-C(=NR^{1~0})NR^{1~4}R^{1~5} 又は -C(O)R^{1~4} であるか、あるいは

R^8 及び R^9 は、一緒にになって、=CH(CR^{1~4}R^{1~5})_fアリール、=CH(CR^{1~4})_fヘテロシクリル、=CR^{1~4}R^{1~5} 又は =C(R^{1~4})C(O)OR^{1~4} を形成し、ここでアルキル、アリール及びヘテロシクリル基は、独立して $R^{1\sim 6}$ から選択される 3 つまでの基により置換されていてもよく；

$R^{1~0}$ は、-OR^{1~7}、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、-(CH₂)_gアリール、-(CH₂)_gヘテロシクリル又は -(CH₂)_hO(CH₂)_iOR⁷ であり、ここで各 $R^{1~0}$ 基は、独立して $R^{1\sim 6}$ から選択される 3 つまでの基により置換されていてもよく；

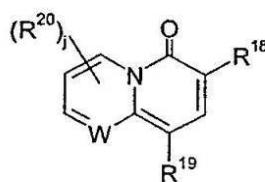
$R^{1~1}$ は、下記の構造を有する複素環基であり：

【化 3】



又は

【化 4】



$R^{1~2}$ は、水素又は $C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

$R^{1~3}$ は、水素又は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 又は 6 員ヘテロアリール及び置換されていてもよい 9 ~ 10 員縮合二環式ヘテロアリールから選択される基により置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

$R^{1~4}$ 及び $R^{1~5}$ は、それぞれ独立して、水素又は $C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^{1-6} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、-C(O)R²⁻¹、-C(O)OR²⁻¹、-OC(O)R²⁻¹、-OC(O)OR²⁻¹、-NR²⁻²C(O)R²⁻³、-C(O)NR²⁻²R²⁻³、-NR²⁻²R²⁻³、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、-S(O)_kC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-(CH₂)_mアリール又は-(CH₂)_mヘテロアリールであり、ここでアルコキシ基は、独立して、-NR¹⁻⁴R¹⁻⁵、ハロゲン及び-OR¹⁻⁴から選択される3つまでの基により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリール基は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、-C(O)R²⁻⁴、-C(O)OR²⁻⁴、-OC(O)OR²⁻⁴、-NR²⁻⁵C(O)R²⁻⁶、-C(O)NR²⁻⁵R²⁻⁶、-NR²⁻⁵R²⁻⁶、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆アルコキシから選択される5つまでの基により置換されていてもよく；

R^{1-7} は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₆アルケニル又は5もしくは6員複素環基であり、ここでアルキル、シクロアルキル、アルケニル及び複素環基は、独立して、置換されていてもよい5又は6員複素環基、置換されていてもよい5又は6員ヘテロアリール、-OR²⁻⁷、-S(O)_nR²⁻⁷、-NR²⁻⁷R²⁻⁸、-CONR²⁻⁷R²⁻⁸、ハロゲン及びシアノから選択される3つまでの置換基により置換されていてもよく；

R^{1-8} は、水素、-C(O)OR²⁻⁹、-C(O)NHR²⁻⁹、-C(O)CH₂NO₂又は-C(O)CH₂SO₂R⁷であり；

R^{1-9} は、水素、ヒドロキシもしくはC₁₋₄アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、又は置換されていてもよいフェニルもしくはベンジルであり；

R^{2-0} は、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄チオアルキル、C₁₋₄アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)又は-N(C₁₋₄アルキル)₂であり；

R^{2-1} は、水素、C₁₋₁₀アルキル、-(CH₂)_pアリール又は-(CH₂)_pヘテロアリールであり；

R^{2-2} 及び R^{2-3} は、それぞれ独立して、水素、-OR¹⁻⁴、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_qアリール又は-(CH₂)_qヘテロシクリルであり；

R^{2-4} は、水素、C₁₋₁₀アルキル、-(CH₂)_rアリール又は-(CH₂)_rヘテロアリールであり；

R^{2-5} 及び R^{2-6} は、それぞれ独立して、水素、-OR¹⁻⁴、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_sアリール又は-(CH₂)_sヘテロシクリルであり；

R^{2-7} 及び R^{2-8} は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₄アルキル又はC₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキルであり；

R^{2-9} は、水素、独立してハロゲン、シアノ、フェニルもしくはC₁₋₄アルコキシにより置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、-C(O)C₁₋₆アルキル、-C(O)OC₁₋₆アルキル、-OC(O)C₁₋₆アルキル、-OC(O)OC₁₋₆アルキル、-C(O)NR³⁻²R³⁻³、-NR³⁻²R³⁻³及びニトロもしくは-C(O)OC₁₋₆アルキルにより置換されていてもよいフェニルから選択される3つまでの基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、-(CH₂)_wC₃₋₇シクロアルキル、-(CH₂)_wヘテロシクリル、-(CH₂)_wヘテロアリール、-(CH₂)_wアリール、C₃₋₆アルケニル、又はC₃₋₆アルキニルであり；

R^{3-0} は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、置換されていてもよいフェニルもしくはベンジル、アセチル又はベンゾイルであり；

R^{3-1} は水素又は R^{2-0} であるか、あるいは R^{3-1} 及び R^{1-9} は結合して二価の基である-O(CH₂)₂-又は-(CH₂)_t-を形成し；

R^{3-2} 及び R^{3-3} は、それぞれ独立して、水素又はフェニルもしくは-C(O)OC₁₋₆アルキルにより置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであるか、あるいは

R^{3-2} 及び R^{3-3} は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、酸素、窒素及び硫黄から選択される1つのさらなるヘテロ原子を所望により含む5又は6員複素環基を形成

し；

X は - U (C H ₂) _v B - であり；

U は - N (R ³ ₀) - であり、 B は - O - 又は - S (O) _z であるか、あるいは

U は - O - であり、 B は - N (R ³ ₀) - 又は - O - であり；

W は - C (R ³ ₁) - 又は 窒素原子であり；

d は 0 又は 1 ~ 5 の整数であり；

e は 2 ~ 4 の整数であり；

f、g、h、m、p、q、r 及び s は、それぞれ独立して、0 ~ 4 の整数であり；

i は 1 ~ 6 の整数であり；

j、k、n 及び z は、それぞれ独立して、0 ~ 2 の整数であり；

t は 2 又は 3 であり；

v は 1 ~ 8 の整数である]

又はその薬学的に許容される誘導体。

【請求項 2】

A が - C (O) - 又は - N (R ⁷) - C H ₂ - である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

d が 2 である、請求項 1 又は請求項 2 記載の化合物。

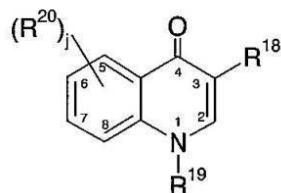
【請求項 4】

v が 2 である、前記請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

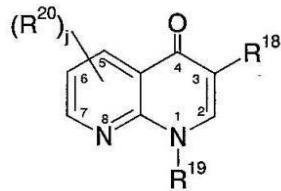
R ¹ ₁ が下記式の複素環基：

【化 5】



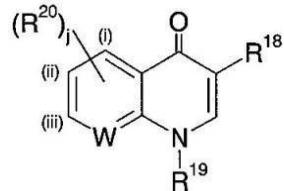
又は

【化 6】



[式中、複素環基は、6 位又は 7 位で結合しており、j、R ¹ ₈、R ¹ ₉ 及び R ² ₀ は請求項 1 に記載のものである] であるか、あるいは、下記式の複素環基：

【化 7】



[式中、複素環基は、(i i) 位又は (i i i) 位で結合しており、W は - C (R ³ ₁)

- であり、R³、1 及び R¹、9 は結合して請求項 1 に記載の二価の基である - (C₂H₅)_t - を形成し、そして j、R¹、8、R¹、9 及び R²、0 は請求項 1 に記載のものである】である、前記請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

実施例 1 ~ 8 7 のいずれか 1 つに記載の、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される誘導体。

【請求項 7】

下記から選択される化合物：

4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 - キノリニルスルファニル) エチルアミノ] プロピオニル } - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 - キノリニルスルファニル) エチルアミノ] プロピオニル } - 6 - O - メチル - 11 - デスオキシ - 11 - (R) - アミノ - エリスロマイシン A 11 , 12 - カルバミン酸エステル ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 - キノリニルスルファニル) エチルアミノ] プロピオニル } - アジスロマイシン 11 , 12 - 炭酸エステル ;
 4" - O - { 3 - [2 - (6 - カルボキシ - 7 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H , 7H - ピリド [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 9 - イルオキシ) エチルアミノ] プロピオニル } - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - キノリニルオキシ) エチルアミノ] プロピオニル } - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 - キノリニルアミノ) エトキシ] プロピオニル } - アジスロマイシン ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 - キノリニルアミノ) エトキシ] プロピオニル } - アジスロマイシン ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 - キノリニルアミノ) エトキシ] プロピオニル } - 11 - O - メチル - アジスロマイシン ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - プロピオニル } - アジスロマイシン ; 及び
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - プロピオニル } - アジスロマイシン ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 - キノリニルアミノ) エトキシ] プロピオニル } - アジスロマイシン 11 , 12 - 環状炭酸エステル ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 - キノリニルアミノ) エトキシ] プロピオニル } - 11 - O - メチル - アジスロマイシン ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - プロピオニル } - アジスロマイシン 11 , 12 - 炭酸エステル ;
 4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - キノリニルアミノ) エトキシ] プロピオニル } - 6 - O - メチル - 11 - デスオキシ - 11 - (R) - アミノ - エリスロマイシン A 11 , 12 - カル

バミン酸エステル；

4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) - エトキシ] - プロピオニル } - 1 1 - O - メチル - アジスロマイシン ;

4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イルオキシ) エトキシ] プロピオニル } - 6 - O - メチル - エリスロマイシン A ;

4" - O - { 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) エトキシ] プロピオニル } - アジスロマイシン ;

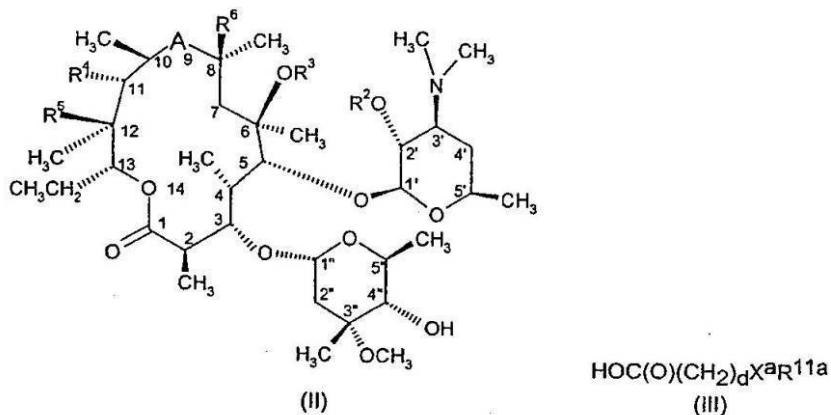
又はその薬学的に許容される誘導体。

【請求項8】

請求項 1 記載の化合物の製造方法であって、

a) 式 (I I) の化合物

【化 8】

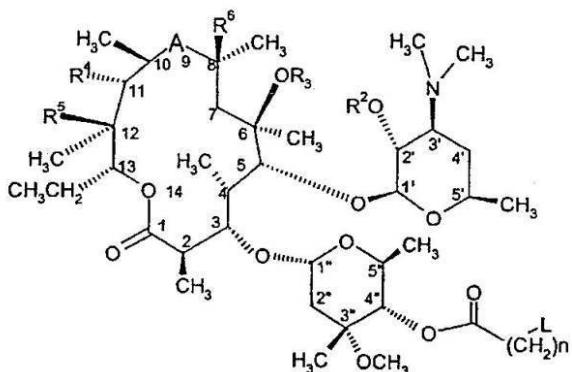


と酸 (I I I) (式中、 X^a 及び R^{1-1^a} は、請求項 1 記載の X 及び R^{1-1} であるかあるいは X 及び R^{1-1} に変換可能な基である) の適切な活性化誘導体とを反応させて、 d が 1 ~ 5 の整数である式 (I) の化合物を得ること;

b) 4" ヒドロキシが適切に活性化された式(I)の化合物と、式 $X^a R^{1 \ 1 \ a}$ (IV) の化合物 (式中、 $R^{1 \ 1 \ a}$ は請求項 1 記載の $R^{1 \ 1}$ であるかあるいは $R^{1 \ 1}$ に変換可能な基であり、 X^a は -U(C₂H₅)_vB- であるか又は -U(C₂H₅)_vB- に変換可能な基であり、ここで U は -N(R^{3 0}) - 及び -O- から選択される基である)とを反応させて、d が 0 であり、U が -N(R^{3 0}) - 及び -O- から選択される基である式(I)の化合物を得ること;

c) 式(V)の化合物

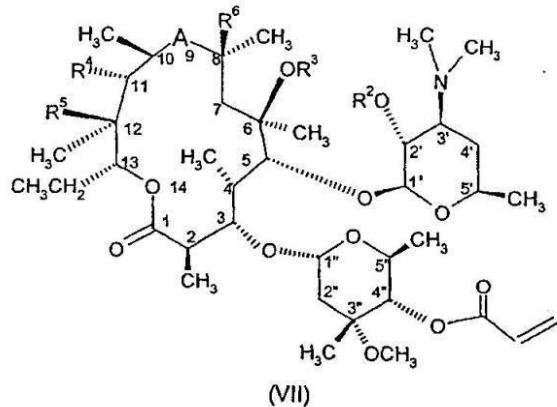
【化 9 】



と式 $X^a R^{1\ 1\ a}$ (IV) の化合物 (式中、 $R^{1\ 1\ a}$ は請求項 1 に記載の $R^{1\ 1}$ であるかあるいは $R^{1\ 1}$ に変換可能な基であり、 X^a は $-U(CH_2)_vB-$ であるか又は $-U(CH_2)_vB-$ に変換可能な基であり、ここで U は $-N(R^{3\ 0})-$ であり L は適切な脱離基である) とを反応させて、 U が $-N(R^{3\ 0})-$ である式 (I) の化合物を得ること;

d) 式 (VII) の化合物

【化 10】



と式 $X^a R^{1\ 1\ a}$ (IV) の化合物 (式中、 $R^{1\ 1\ a}$ は請求項 1 に記載の $R^{1\ 1}$ であるかあるいは $R^{1\ 1}$ に変換可能な基であり、 X^a は $-U(CH_2)_vB-$ であるか又は $-U(CH_2)_vB-$ に変換可能な基であり、ここで U は $N(R^{3\ 0})-$ である) とを反応させて d が 2 であり、 U が $-N(R^{3\ 0})-$ である式 (I) の化合物を得ること; あるいは e) 1 つの式 (I) の化合物を他の式 (I) の化合物に変換すること;

そしてかかる後、所望に応じて、得られた化合物を 1 以上の以下の操作:

i) 保護基 R^2 の除去

i i) $X^a R^{1\ 1\ a}$ の $X R^{1\ 1}$ への変換

i i i) $B^a R^{1\ 1\ a}$ の $B R^{1\ 1}$ への変換、及び

i v) 得られた式 (I) の化合物のその薬学的に許容される誘導体への変換にかけることを含んでなる該方法。

【請求項 9】

治療における使用のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

人体又は動物体の全身又は局所微生物感染の治療又は予防における使用のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

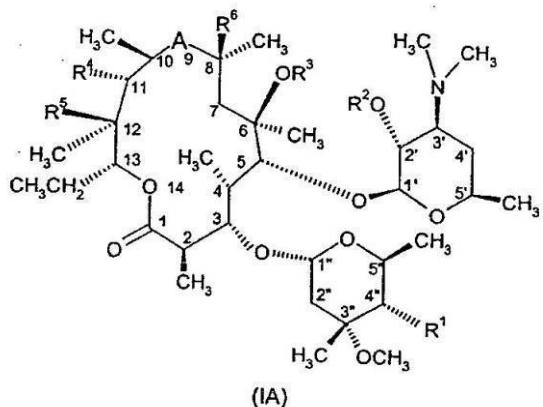
【請求項 11】

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤及び/又は担体と混合した、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の少なくとも 1 つを含んでなる医薬組成物。

【請求項 12】

式 (IA) の化合物

【化11】



[式中

Aは、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-N(R⁷)-、-CH(NR⁸R⁹)-及び-C(=NR¹⁰)-から選択される二価の基であり；

R¹は、-OC(O)(CH₂)_dXR¹¹であり；

R²は、水素又はヒドロキシル保護基であり；

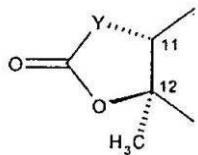
R³は、水素、C₁-₄アルキル、又は9~10員縮合二環式ヘテロアリールにより置換されていてもよいC₃-₆アルケニルであり；

R⁴は、ヒドロキシ、9~10員縮合二環式ヘテロアリールにより置換されていてもよいC₃-₆アルケニルオキシ、又はC₁-₆アルコキシもしくは-O(CH₂)_eNR⁷R¹²により置換されていてもよいC₁-₆アルコキシであり、

R⁵はヒドロキシであるか、あるいは

R⁴及びR⁵は、介在する原子と一緒にになって下記の構造を有する環状基を形成し：

【化12】



(式中、Yは、-CH₂-、-CH(CN)-、-O-、-N(R¹³)-及び-CH(SR¹³)-から選択される二価の基である)

R⁶は、水素又はフッ素であり；

R⁷は、水素又はC₁-₆アルキルであり；

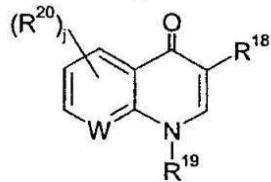
R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素、C₁-₆アルキル、-C(=NR¹⁰)NR¹⁴R¹⁵又は-C(O)R¹⁴であるか、あるいは

R⁸及びR⁹は、一緒にになって、=CH(CR¹⁴R¹⁵)_fアリール、=CH(CR¹⁴R¹⁵)_fヘテロシクリル、=CR¹⁴R¹⁵又は=CR¹⁴R¹⁵を形成し、ここでアルキル、アリール及びヘテロシクリル基は、独立してR¹⁶から選択される3つまでの基により置換されていてもよく；

R¹⁰は、-OR¹⁷、C₁-₆アルキル、-(CH₂)_gアリール、-(CH₂)_gヘテロシクリル又は-(CH₂)_hO(CH₂)_iOR⁷であり、ここで各R¹⁰基は、独立して、R¹⁶から選択される3つまでの基により置換されていてもよく；

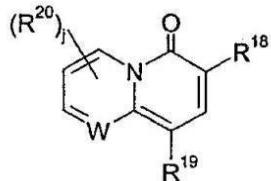
R¹¹は、下記の構造を有する複素環基であり：

【化13】



又は

【化14】



R^{12} は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{13} は、水素、又は置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5又は6員ヘテロアリール及び置換されていてもよい9~10員縮合二環式ヘテロアリールから選択される基により置換されている C_{1-4} アルキルであり；

R^{14} 及び R^{15} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{16} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-OC(O)OR^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-S(O)_kC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(CH_2)_m$ アリール又は $-(CH_2)_m$ ヘテロアリールであり、ここでアルコキシ基は、独立して、 $-NR^{14}R^{15}$ 、ハロゲン及び $-OR^{14}$ から選択される3つまでの基により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリール基は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、 $-OC(O)OR^{24}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから選択される5つまでの基により置換されていてもよく；

R^{17} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-6} アルケニル又は5もしくは6員複素環基であり、ここでアルキル、シクロアルキル、アルケニル及び複素環基は、独立して、置換されていてもよい5又は6員複素環基、置換されていてもよい5又は6員ヘテロアリール、 $-OR^{27}$ 、 $-S(O)_nR^{27}$ 、 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-CONR^{27}R^{28}$ 、ハロゲン及びシアノから選択される3つまでの置換基により置換されていてもよく；

R^{18} は、水素、 $-C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)NHR^{29}$ 又は $-C(O)CH_2NO_2$ であり；

R^{19} は、水素、ヒドロキシもしくは C_{1-4} アルコキシにより置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は置換されていてもよいフェニルもしくはベンジルであり；

R^{20} は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} チオアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)又は $-N(C_{1-4}$ アルキル)₂ であり；

R^{21} は、水素、 C_{1-10} アルキル、 $-(CH_2)_p$ アリール又は $-(CH_2)_p$ ヘテロアリールであり；

R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素、 $-OR^{14}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_q$ アリール又は $-(CH_2)_q$ ヘテロシクリルであり；

R^{2-4} は、水素、 C_{1-10} アルキル、 $- (C_{1-10}H_2)_r$ アリール又は $- (C_{1-10}H_2)_r$ ヘテロアリールであり；

R^{2-5} 及び R^{2-6} は、それぞれ独立して、水素、 $-OR^{1-4}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $- (CH_2)_s$ アリール又は $- (CH_2)_s$ ヘテロシクリルであり；

R^{2-7} 及び R^{2-8} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルであり；

R^{2-9} は、水素、又は、独立して、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OOC(O)C_{1-6}$ アルキル及び $-OOC(O)OC_{1-6}$ アルキルから選択される3つまでの基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^{3-0} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、置換されていてもよいフェニルもしくはベンジル、アセチル又はベンゾイルであり；

R^{3-1} は水素又は R^{2-0} であるか、あるいは R^{3-1} 及び R^{1-9} は結合して二価の基である $-O(C_{1-2})_2$ 又は $- (CH_2)_t$ を形成し；

X は $-U(CH_2)_vB-$ であり；

U は $-N(R^{3-0})-$ であり、 B は $-O-$ 又は $-S(O)_z$ であるか、あるいは

U は $-O-$ であり、 B は $-N(R^{3-0})-$ 又は $-O-$ であり；

W は $-C(R^{3-1})-$ 又は窒素原子であり；

d は0又は1～5の整数であり；

e は2～4の整数であり；

f 、 g 、 h 、 m 、 p 、 q 、 r 及び s は、それぞれ独立して、0～4の整数であり；

i は1～6の整数であり；

j 、 k 、 n 及び z は、それぞれ独立して、0～2の整数であり；

t は2又は3であり；

v は2～8の整数である】

又はその薬学的に許容される誘導体。