

(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2007-501857

(P2007-501857A)

(43) 公表日 平成19年2月1日(2007.2.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 221/16 (2006.01)	C O 7 D 221/16 C S P	4 C O 3 4
C O 7 D 491/048 (2006.01)	C O 7 D 491/048	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/4741 (2006.01)	A 6 1 K 31/4741	4 C O 6 3
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 4 Z	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	4 C O 7 1
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 142 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-532301 (P2006-532301)	(71) 出願人	505323161
(86) (22) 出願日	平成16年2月26日 (2004.2.26)		イノテック ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成17年10月20日 (2005.10.20)		コーポレーション
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/005737		アメリカ合衆国 O 1 9 1 5 マサチュー
(87) 国際公開番号	W02005/009398		セッツ州, ベヴァーリー, スイート 4 1
(87) 国際公開日	平成17年2月3日 (2005.2.3)		2 ジー, カミングス センター 1 O O
(31) 優先権主張番号	60/450, 925	(74) 代理人	100091096
(32) 優先日	平成15年2月28日 (2003.2.28)		弁理士 平木 祐輔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(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】 四環系ベンズアミド誘導体およびその使用方法

(57) 【要約】

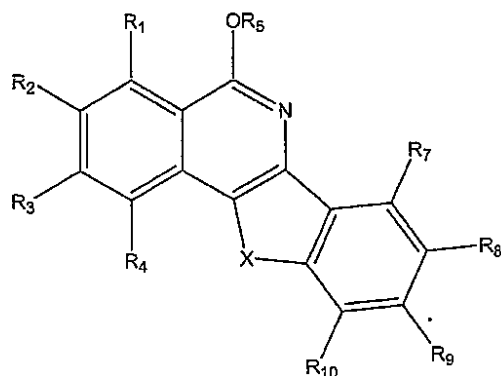
本発明は、四環系ベンズアミド誘導体、四環系ベンズアミド誘導体を含む組成物、および有効量の四環系ベンズアミド誘導体をそれを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患、再かん流疾患、虚血性状態、腎不全、糖尿病、糖尿病性合併症、血管疾患、または癌を治療または予防する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



(I)

10

[式中、

R₅は、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、H₂O置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)-C₁~C₁₀アルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-(3~7員単環式複素環)、-C(O)-(7~10員二環式複素環)、または-グリコシドであり、

20

Xは、-C(O)-、-CH₂-、-CH(ハロ)-、-(C(OH)((CH₂)_nCH₃))-、-(C(OH)(アリール))-、-O-、-NH-、-S-、-CH(NR₁₁R₁₂)-、または-N(SO₂Y)-であり、式中、Yは、-OH、-NH₂、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、nは、0~5の整数であり、

R₁₁およびR₁₂は、独立して、-水素、または-C₁~C₉アルキルであるか、あるいはN、R₁₁、およびR₁₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁~C₅アルキル)、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁~C₅アルキル)、-OC(O)(C₁~C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、

Aは、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHCO-、-NHCONH-、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-CON(C₁~C₄アルキル)-、-NH-、-CH₂-、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NZ₁Z₂、-(C₁~C₅アルキレン)-NZ₁Z₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-(H₂NC(O))置換アリール、-(H₂NC(O))置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁~C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、H₂O置換(C₁~C₅アルキル)、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₂~C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(C(O)NH₂)置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C₁~C₅アルキレン-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、または-C₁~C₅アルキレン-OC(O)-(C₁~C₅アルキル)で置換されており、

40

Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁~C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁~C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、

50

あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成する。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

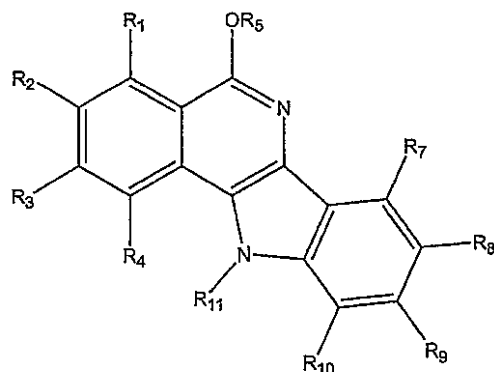
【請求項2】

Xが、-O-である請求項1に記載の化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩

【請求項3】

式：

【化2】



(Ib)

[式中、

R₅は、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、H₂O置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(=O)-C₁~C₁₀アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-(3~7員単環式複素環)、-C(=O)-(7~10員二環式複素環)、または-グリコシドであり、

R₁₁は、-H、-C₁~C₅アルキル、-アリール、-C(=O)-C₁~C₅アルキル、または-SO₂Yであり、式中、Yは、-OH、-NH₂、または-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁~C₅アルキル)、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)O(C₁~C₅アルキル)、-OC(=O)(C₁~C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、

Aは、-SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -CONH-, -C(=O)N(C₁~C₄アルキル)-, -NH-, -CH₂-, -S-, または-C(S)-であり、

Bは、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、-C₃~C₈シクロアルキル、-アリール、-NZ₁Z₂、-(C₁~C₅アルキレン)-NZ₁Z₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-(H₂NC(=O))置換アリール、-(H₂NC(=O))置換ピリジル、-C(=O)OH、-C(=O)O-(C₁~C₅アルキル)、-C(=O)O-フェニル、または-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁~C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、H₂O置換(C₁~C₅アルキル)、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₂~C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(H₂NC(=O))置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(=O)OH、-C₁~C₅アルキレン-C(=O)O-(C₁~C₅アルキル)、または-C₁~C₅アルキレン-OC(=O)-(C₁~C₅アルキル)で置換されており、

10

20

30

40

50

Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁~C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁~C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成する。]

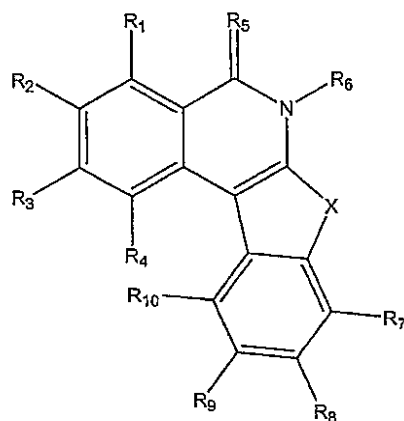
で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項4】

式：

10

【化3】



20

(II)

[式中、

R₅は、O、NH、またはSであり、

R₆は、-H、またはC₁~C₄アルキルであり、

Xは、-C(O)-、-CH₂-、-CH(ハロ)-、-(C(OH)((CH₂)_nCH₃))-、-(C(OH)(アリール))-、-O-、-NH-、-S-、-CH(NR₁₁R₁₂)-、または-N(SO₂Y)-であり、式中、Yは、-OH、-NH₂、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、nは、0~5の整数であり、

30

R₁₁およびR₁₂は、独立して、-水素、または-C₁~C₉アルキルであるか、あるいはN、R₁₁、およびR₁₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁~C₅アルキル)、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁~C₅アルキル)、-OC(O)(C₁~C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、

Aは、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHCO-、-NHCONH-、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-C ON(C₁~C₄アルキル)-、-NH-、-CH₂-、-S-、または-C(S)-であり、

40

Bは、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、-C₃~C₈シクロアルキル、-アリール、-NZ₁Z₂、-(C₁~C₅アルキレン)-NZ₁Z₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-(H₂NC(O))置換アリール、-(H₂NC(O))置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁~C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、HO置換(C₁~C₅アルキル)、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅

50

アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、-アリール、-ベンジル、 $-(H_2NC(O))$ 置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、カルボキシ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $C(O)O$ -($C_1 \sim C_5$ アルキル)、または $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $OC(O)$ -($C_1 \sim C_5$ アルキル)で置換されており、

Z_1 および Z_2 は、独立して、-H、または $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-OH、または $-N(Z_3)(Z_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または $-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-ヒドロキシ、または $-NH_2$ で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成する。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

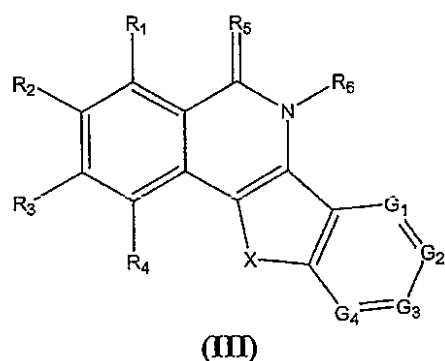
【請求項5】

Xが、 $-CH_2-$ であり、 R_5 が、-O-である請求項4に記載の化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項6】

式：

【化4】



[式中、

R_5 は、O、NH、またはSであり、

R_6 は、-H、または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

Xは、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (ハロ)-、 $-(C(OH)((CH_2)_nCH_3))-$ 、 $-(C(OH)(アリール))-$ 、-O-、-NH-、-S-、 $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 、または $-N(SO_2Y)-$ であり、式中、Yは、-OH、 $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、nは、0~5の整数であり、

R_{11} および R_{12} は、独立して、-水素、または $-C_1 \sim C_9$ アルキルであるか、あるいはN、 R_{11} 、および R_{12} は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

$G_1 \sim G_4$ の1つは、C- R_7 であり、他の $G_1 \sim G_4$ は、独立して、N、またはC- R_7 であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、-アリール、 $-NH_2$ 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-OC(O)(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 NO_2 、または-A-Bであり、

Aは、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、-O-、-CO-、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONH-$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$ アルキル)-、-NH-、 $-CH_2-$ 、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-アリール、 $-NZ_1Z_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキレン)- NZ_1Z_2 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3~7員単環式

複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-(7 \sim 10 \text{ 員二環式複素環})$ 、 $-(H_2NC(O))$ 置換アリール、 $-(H_2NC(O))$ 置換ピリジル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O$ -フェニル、または $-C(NH)NH_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 、 $-ハロ$ 、 $ハロ$ 置換 $(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 、 HO 置換 $(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 、 $アミノ$ 置換 $(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 、 $-ヒドロキシ$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{窒素含有}3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、 $7 \sim 10 \text{ 員二環式複素環アミン}$ 、 $-C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル}$ 、 $-C_2 \sim C_{10} \text{ アルケニル}$ 、 $-C_2 \sim C_{10} \text{ アルキニル}$ 、 $-アリール$ 、 $-ベンジル$ 、 $-(H_2NC(O))$ 置換 $(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 、カルボキシ置換 $(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン}-C(O)O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 、または $-C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン}-OC(O)-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ で置換されており、

10

Z_1 および Z_2 は、独立して、 $-H$ 、または $-C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル}$ であり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-ハロ$ 、 $-OH$ 、または $-N(Z_3)(Z_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 $-H$ 、または $-C_1 \sim C_5 \text{ アルキル}$ であり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-ハロ$ 、 $-ヒドロキシ$ 、または $-NH_2$ で置換されており、あるいは N 、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって $-(\text{窒素含有}3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、または $-(\text{窒素含有}7 \sim 10 \text{ 員二環式複素環})$ を形成するか、あるいは N 、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって $-(\text{窒素含有}3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、または $-(\text{窒素含有}7 \sim 10 \text{ 員二環式複素環})$ を形成し、

R_7 はそれぞれ、独立して、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、または $C(O)NH-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ である。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

20

【請求項7】

R_6 が、水素である請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R_5 が、0である請求項6に記載の化合物。

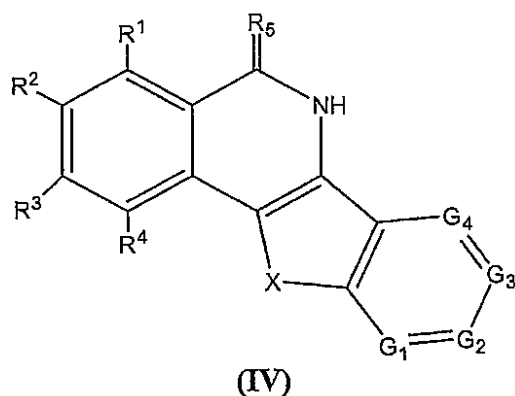
【請求項9】

G_4 が、 N である請求項6に記載の化合物。

【請求項10】

式：

【化5】



30

[式中、

R_5 は、0、 NH 、または S であり、

X は、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(\text{ハロ})-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-(C(OH)((CH_2)_mCH_3))-$ 、 $-(C(OH)(\text{アリール}))-$ 、 $-O-$ 、 $-N(Z_5)-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 、または $-N(SO_2Y)-$ であり、式中、 Y は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-(3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ もしくは $-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-(7 \sim 10 \text{ 員二環式複素環})$ であり、 m は、0～5の整数であり、

R_{11} および R_{12} は、独立して、 $-水素$ 、または $-C_1 \sim C_9 \text{ アルキル}$ であるか、あるいは N 、 R_{11} 、および R_{12} は、一緒になって $-(\text{窒素含有}3 \sim 7 \text{ 員単環式複素環})$ 、または $-(\text{窒素含有}7 \sim 10 \text{ 員二環式複素環})$ を形成し、

$G_1 \sim G_4$ の1つは、 $C-R_7$ であり、他の $G_1 \sim G_4$ は、独立して、 N 、または $C-R_7$ であり、

50

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、- $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、- $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、-アリール、- NH_2 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-OC(O)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 NO_2 、または-A-Bであり、

Aは、- SO_2 -、- SO_2NH -、- $NHCO$ -、- $NHCONH$ -、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-C(O)N($C_1 \sim C_4$ アルキル)-、-NH-、- CH_2 -、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、- $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、- $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-アリール、- NZ_1Z_2 、-($C_1 \sim C_5$ アルキレン)- NZ_1Z_2 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-N($C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-($C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-($C_1 \sim C_5$ アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-($H_2NC(O)$)置換アリール、-($H_2NC(O)$)置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH) NH_2 であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ハロ、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、HO置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ヒドロキシ、- NO_2 、- NH_2 、-CN、-NH($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-N($C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、- $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、- $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、-アリール、-ベンジル、-($H_2NC(O)$)置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、カルボキシ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-C(O)OH、- $C_1 \sim C_5$ アルキレン-C(O)O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、または- $C_1 \sim C_5$ アルキレン-OC(O)-($C_1 \sim C_5$ アルキル)で置換されており、

Z_1 および Z_2 は、独立して、-H、または- $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z_3)(Z_4)で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または- $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または- NH_2 で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R_7 はそれぞれ、独立して、-H、- $C_1 \sim C_6$ アルキル、-O-($C_1 \sim C_6$ アルキル)、-S-($C_1 \sim C_6$ アルキル)、- SO_2NH ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、またはC(O)NH-($C_1 \sim C_6$ アルキル)であり、

Z_5 は、-H、- $C_1 \sim C_5$ アルキル、-(CH_2) $_n$ -CN、-(CH_2) $_n$ -アリール、-(CH_2) $_n$ -(3~7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -(7~10員二環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -COO-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -COO-アリール、-(CH_2) $_n$ -COOH、-CONH-(CH_2) $_n$ -COOH、-CONH-(CH_2) $_n$ -COO-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-CONH-(CH_2) $_n$ -アリール、-CONHNH-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-CONHNH-アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH $_2$ 、-(CH_2) $_n$ -CONH-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -CONH-アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -(3~7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -(3~7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CONH $_2$ 、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CONH-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CON($C_1 \sim C_5$ アルキル) $_2$ 、-C(O)(CH_2) $_n$ -($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-C(O)(CH_2) $_n$ -アリール、-C(O)(CH_2) $_n$ -COOH、-C(O)(CH_2) $_n$ -COO-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-C(O)(CH_2) $_n$ -COO-(3~7員単環式複素環)、-C(O)(CH_2) $_n$ -COO-(7~10員二環式複素環)、-C(O)(CH_2) $_n$ -フェニル、-C(O)(CH_2) $_n$ -(3~7員単環式複素環)、-C(O)(CH_2) $_n$ -フェニル、-C(O)(CH_2) $_n$ -(7~10員二環式複素環)、-C(O)O(CH_2) $_n$ -フェニル、-C(O)O(CH_2) $_n$ -(3~7員単環式複素環)、-C(O)(CH_2) $_n$ -フェニル、-C(O)(CH_2) $_n$ -(7~10員二環式複素環)、-C(O)N((CH_2) $_n$ -フェニル) $_2$ 、-C(O)N((CH_2) $_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -3~7員単環式複素環)、-C(O)N((CH_2) $_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -7~10員二環式複素環)、-C(O)N((CH_2) $_n$ -(3~7員単環式複素環)) $_2$ 、-C(O)N((CH_2) $_n$ -7~10員二環式複素環) $_2$ 、または- SO_2NH_2 であり、

nはそれぞれ、0~10の整数であり、

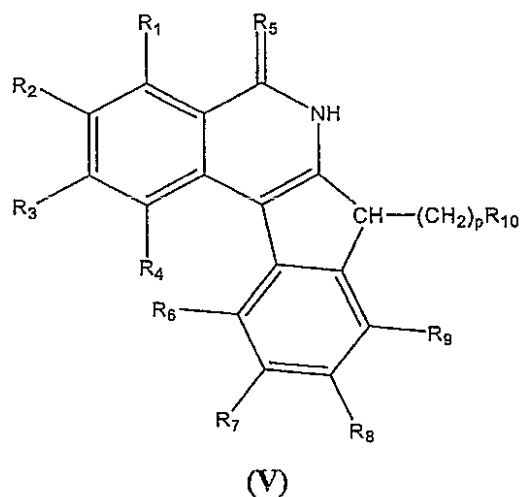
qは、0~10の整数である。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項11】

式：

【化 6】



10

[式中、

R_5 は、O、S、またはNHであり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、- NH_2NO_2 、または-A-Bであり、

Aは、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-O-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OC(O)}-$ 、 $-\text{C(O)O}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{C ON(C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル)}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{C(S)}-$ であり、

Bは、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、-(窒素含有3～7員単環式複素環)、-(窒素含有7～10員二環式複素環)、-(3～7員単環式複素環)、-(7～10員二環式複素環)、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、-アリール、 $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン})-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、アミノ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、 $-\text{N(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ もしくは $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC(O)})$ 置換アリール、 $-(\text{H}_2\text{NC(O)})$ 置換ピリジル、 $-\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{C(O)O-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、 $-\text{C(O)O-フェニル}$ 、または $-\text{C(NH)NH}_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-\text{O-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、-ハロ、ハロ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル}$)、HO置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル}$)、アミノ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル}$)、-ヒドロキシ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、 $-\text{N(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、-(窒素含有3～7員単環式複素環)、7～10員二環式複素環アミン、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、-アリール、-ベンジル、 $-(\text{H}_2\text{NC(O)})$ 置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル}$)、カルボキシ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル}$)、 $-\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン-C(O)O-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、または $-\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン-OC(O)-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ で置換されており、

Z_1 および Z_2 は、独立して、-H、または $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または $-\text{N(Z}_3\text{)(Z}_4\text{)}$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または $-\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または $-\text{NH}_2$ で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成し、

R_{10} は、-H、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $-(\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COO-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COO-アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH-(CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH-(CH}_2)_n-\text{COO-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、 $-\text{CONH-(CH}_2)_n$ -アリール、 $-\text{CONHNH-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、 $-\text{CONHNH-アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-(CH}_2)_q$ -アリール、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-(CH}_2)_q-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-(CH}_2)_q-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-(CH}_2)_q-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-(CH}_2)_q-\text{CONH-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-(CH}_2)_q-\text{CON(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C(O)(CH}_2)_n-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C(O)}$

50

$(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-フェニル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-フェニル})((\text{CH}_2)_q\text{-}3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-フェニル})((\text{CH}_2)_q\text{-}7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-}(3\sim7\text{員単環式複素環})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-}7\sim10\text{員二環式複素環})_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ であり、

n はそれぞれ、0～10の整数であり、

p は、0～5の整数であって、 R_{10} が、 $-\text{H}$ であるとき、 p は、0以外であり、

q は、0～10の整数である。]

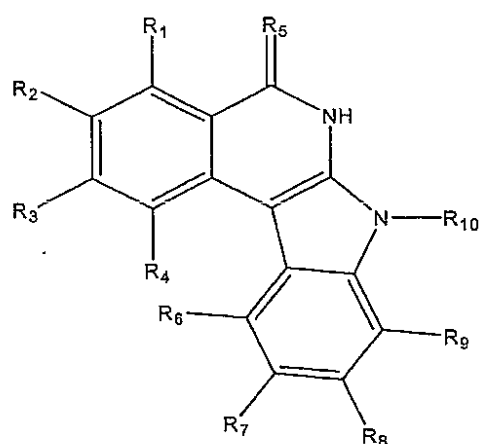
10

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項 1 2】

式：

【化 7】



(VI)

20

[式中、

30

R_5 は、O、S、またはNHであり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、 $-\text{NH}_2\text{NO}_2$ 、または $-\text{A}-\text{B}$ であり、

Aは、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{C}(\text{S})-$ であり、

Bは、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $-(\text{窒素含有}3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{窒素含有}7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン})-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、アミノ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ もしくは $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC}(\text{O}))$ 置換アリール、 $-(\text{H}_2\text{NC}(\text{O}))$ 置換ピリジル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -フェニル、または $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{ハロ}$ 、ハロ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 HO 置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、アミノ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-(\text{窒素含有}3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $7\sim10\text{員二環式複素環}$ アミン、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ベンジル}$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC}(\text{O}))$ 置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、カルボキシ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン}-\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ で置換されており、

40

Z_1 および Z_2 は、独立して、 $-\text{H}$ 、または $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルであり、これらは非置換である

50

か、あるいは1つまたは複数の-H、-OH、または $-N(Z_3)(Z_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または $-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-ヒドロキシ、または $-NH_2$ で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R_{10} は、-H、 $-C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-COO$ -アリール、 $-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-CONH-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-CONH-(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-CONH-(CH_2)_n$ -アリール、 $-CONHNH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-CONHNH$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH_2$ 、 $-(CH_2)_n-CONH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-CONH$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CONH_2$ 、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CONH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CON(C_1 \sim C_5$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -アリール、 $-C(O)(CH_2)_n-COOH$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)O(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)O(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル) $_2$ 、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -3~7員単環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -7~10員二環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)) $_2$ 、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -7~10員二環式複素環) $_2$ 、または $-SO_2NH_2$ であり、

n はそれぞれ、0~10の整数であり、

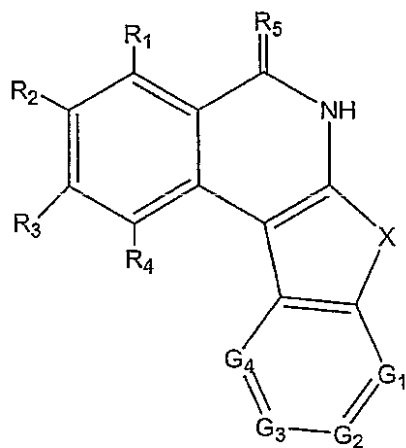
q は、0~10の整数である。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項13】

式：

【化8】



(VII)

[式中、

R_5 は、O、NH、またはSであり、

Xは、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (ハロ)-、 $-CH(OH)-$ 、 $-(C(OH)((CH_2)_mCH_3))-$ 、 $-(C(OH)(アリール))-$ 、 $-O-$ 、 $-N(Z_5)-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 、または $-N(SO_2Y)-$ であり、式中、Yは、-OH、 $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、 m は、0~5の整数であり、

R_{11} および R_{12} は、独立して、-水素、または $-C_1 \sim C_9$ アルキルであるか、あるいはN、 R_{11} 、および R_{12} は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10

30

40

50

員二環式複素環)を形成し、

$G_1 \sim G_4$ の1つは、 $C-R_7$ であり、他の $G_1 \sim G_4$ は、独立して、N、または $C-R_7$ であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、-アリール、 $-NH_2$ 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-OC(O)(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 NO_2 、または-A-Bであり、

Aは、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONH-$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$ アルキル)-、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、または $-C(S)-$ であり、

Bは、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-アリール、 $-NZ_1Z_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキレン)- NZ_1Z_2 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(7~10員二環式複素環)、 $-(H_2NC(O))$ 置換アリール、 $-(H_2NC(O))$ 置換ピリジル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)O$ -フェニル、または $-C(NH)NH_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ハロ、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、HO置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ヒドロキシ、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、-アリール、-ベンジル、 $-(H_2NC(O))$ 置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、カルボキシ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $-C(O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、または $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $-OC(O)-(C_1 \sim C_5$ アルキル)で置換されており、

Z_1 および Z_2 は、独立して、-H、または $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または $-N(Z_3)(Z_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または $-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または $-NH_2$ で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R_7 はそれぞれ、独立して、-H、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、または $C(O)NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)であり、

Z_5 は、-H、 $-C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-COO$ -アリール、 $-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-CONH-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-CONH-(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-CONH-(CH_2)_n$ -アリール、 $-CONHNH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-CONHNH$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH_2$ 、 $-(CH_2)_n-CONH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-CONH$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CONH_2$ 、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CONH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CON(C_1 \sim C_5$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -アリール、 $-C(O)(CH_2)_n-COOH$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)O(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)O(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル) $_2$ 、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -3~7員単環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -7~10員二環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)) $_2$ 、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -7~10員二環式複素環) $_2$ 、または $-SO_2NH_2$ であり、

nはそれぞれ、0~10の整数であり、

qは、0~10の整数である。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項 1 4】

G₁が、-N-である請求項13に記載の化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 1 5】

G₁が、-C-R₇であり、R₇が、Hであり、G₁が、-N-である請求項13に記載の化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 1 6】

G₁およびG₃が、-N-である請求項13に記載の化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 1 7】

R₅が、酸素である請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物。

【請求項 1 8】

有効量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または賦形剤を含む組成物。

【請求項 1 9】

有効量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または賦形剤を含む組成物。

【請求項 2 0】

有効量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または賦形剤を含む組成物。

【請求項 2 1】

有効量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または賦形剤を含む組成物。

【請求項 2 2】

有効量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または賦形剤を含む組成物。

【請求項 2 3】

有効量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または賦形剤を含む組成物。

【請求項 2 4】

有効量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または賦形剤を含む組成物。

【請求項 2 5】

有効量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または賦形剤を含む組成物。

【請求項 2 6】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 2 7】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 2 8】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 2 9】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許

10

20

30

40

50

容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 30】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 31】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

10

【請求項 32】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 33】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 34】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

20

【請求項 35】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 36】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

30

【請求項 37】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 38】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 39】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

40

【請求項 40】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 41】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

50

【請求項 4 2】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 3】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 4】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

10

【請求項 4 5】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 6】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

20

【請求項 4 7】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 8】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 9】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

30

【請求項 5 0】

癌を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 1】

癌を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

40

【請求項 5 2】

癌を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 3】

癌を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 4】

癌を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容される

50

その化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 5】

癌を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 6】

癌を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

10

【請求項 5 7】

癌を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 8】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 5 9】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

20

【請求項 6 0】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 6 1】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

30

【請求項 6 2】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 6 3】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 6 4】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

40

【請求項 6 5】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 6 6】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

50

【請求項 67】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 68】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 69】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

10

【請求項 70】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 71】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

20

【請求項 72】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 73】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 74】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

30

【請求項 75】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 76】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

40

【請求項 77】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 78】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 79】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許

50

容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 8 0】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 8 1】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2003年2月28日出願の米国特許仮出願第60/450,925号の特典を主張するものであり、その開示の全体を参照により本明細書の一部とする。

【0 0 0 2】

本発明は、国立医療研究所によって交付された助成金番号R44 DK54099-03および助成金番号1R43 CA90016-01A1の政府の支援によって達成された。政府は本発明に一定の権利を有する。

20

【0 0 0 3】

本発明は、四環系ベンズアミド誘導体、有効量の四環系ベンズアミド誘導体を含む組成物、およびそれを必要としている対象に有効量の四環系ベンズアミド誘導体を投与することを含む、炎症性疾患、再かん流疾患、虚血性状態、腎不全、糖尿病、糖尿病性合併症、血管疾患、または癌を治療または予防する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

関節炎、大腸炎、および自己免疫性糖尿病などの炎症性疾患は、典型的に、脳卒中および心臓発作などの再かん流疾患に関連する障害とは異なる障害とされており、臨床的に異なる障害とすることができる。しかしながら、これらの2種類の障害には、共通の根本的な機序が存在し得る。詳細には、炎症性疾患および再かん流疾患は、炎症性サイトカインおよびケモカイン合成を誘発し、次いでそれらは一酸化窒素およびスーパーオキシドなどの細胞傷害性フリーラジカルを生成し得る。NOとスーパーオキシドは反応して、ペルオキシ亜硝酸($ONOO^-$)を形成し得る(Szaboら、Shock 6:79~88、1996年)。

30

【0 0 0 5】

炎症性疾患および再かん流疾患において観察される $ONOO^-$ 誘発細胞壊死は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)とも称される、核酵素ポリ(ADP-リボース)合成酵素(PARS)の活性化を伴う。PARPの活性化は、炎症性疾患および再かん流疾患において観察される細胞媒介性死の重要な一段階であると考えられている(Szaboら、Trends Pharmacol.Sci.19:287~98、1998年)。

40

【0 0 0 6】

いくつかのPARP阻害剤が当分野において記載されている。例えば、Banasikら、J.Biol.Chem.、267:1569~75、1992年、およびBanasikら、Mol.Cell.Biochem.、138:185~97、1994年、W000/39104、W000/39070、W099/59975、W099/59973、W099/11649、W099/11645、W099/11644、W099/11628、W099/11623、W099/11311、W000/42040、Zhangら、Biochem.Biophys.Res.Comm.、278:590~98、2000年、Whiteら、J.Med.Chem.、43:4084~4097、2000年、Griffinら、J.Med.Chem.、41:5247~5256、1998年、Shinkwinら、Bioorg.Med.Chem.、7:297~308、1999年、およびSorianoら、Nature Medicine、7:108~113、2001年を参照されたい。PARP阻害剤の投与に伴う副作用は、Milanら、Science、223:589~591、1984年に論じられている。

50

【0007】

S.P.Hiremathら、Oriental Journal of Chemistry 13(2):173~176(1997年)は、抗真菌剤、抗菌剤、または駆虫剤として有用であるとされるイソキノリン化合物を開示している。

【0008】

S.P.Hiremathら、Journal of the Indian Chemical Society 72(10):735~738(1995年)は、イソキノリン化合物を開示している。

【0009】

S.P.Hiremathら、Indian Journal of Heterocyclic Chemistry 3(1):37~42(1993年)は、抗真菌剤、抗菌剤、分娩促進剤、または駆虫剤として有用であるとされるイソキノリンチオン化合物を開示している。 10

【0010】

S.P.Hiremathら、Indian Journal of Chemistry, Section B 24B(12):1235~1238(1985年)は、インドロイソキノリン化合物を開示している。

【0011】

Ishizumiらの米国特許第4,623,304号は、抗腫瘍活性を有するとされるインドロイソキノリン化合物を開示している。

【0012】

Sumitomo Chemical Co.による英国特許第2025932号は、殺菌または殺真菌活性を有するとされるインドロイソキノリン化合物を開示している。 20

【0013】

G.Wintersら、Farmaco.Ed.Sci.34(6):507~517(1979年)は、抗菌または殺真菌活性を有するとされるインドロイソキノリンを開示している。

【0014】

G.Wintersらの米国特許第4,113,731号は、インドロイソキノリンを開示している。

【0015】

Okazakiらの米国特許第5,733,918号、第5,710,162号、および第6,028,079号は、抗腫瘍剤として有用であるとされるインデノキノリンを開示している。

【0016】

S.Srivastavaら、Journal of the Indian Chemical Society 66(4):276~81(1989年)は、インデノイソクマリンおよびインデノイソキノロンの合成を開示している。 30

【0017】

G.Jhaら、Indian Journal of Chemistry, Section B 24B(4):440~444(1985年)は、インデノイソクマリンおよびインデノイソキノロンの合成を開示している。

【0018】

J.N.Chatterjeaら、J.Indian Chem.Soc.44(11):911~919(1967年)は、ジヒドロイソクマリンの合成を開示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

しかしながら、炎症性疾患、再かん流疾患、虚血性状態、腎不全、糖尿病、糖尿病性合併症、血管疾患、または癌の治療または予防に有用な化合物が、当分野において依然として求められている。 40

【0020】

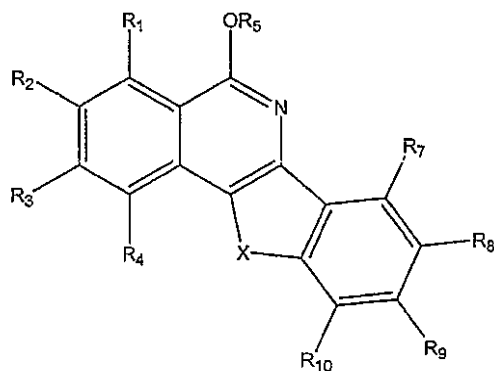
本出願の背景技術に挙げたいずれの参考文献も、参考文献が先行技術であることを承認するものではない。

【課題を解決するための手段】

【0021】

本発明は、式(I)を有する化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化 1】



(I)

10

【0022】

式中、

R_5 は、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、HO置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、カルボキシ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C(O)-$ アリール、 $-C(O)-(3 \sim 7$ 員単環式複素環)、 $-C(O)-(7 \sim 10$ 員二環式複素環)、または-グリコシドであり、

X は、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (ハロ)-、 $-(C(OH)((CH_2)_n CH_3))-$ 、 $-(C(OH)(アリール))-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(NR_{11} R_{12})-$ 、または $-N(SO_2 Y)-$ であり、式中、 Y は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル) $-(3 \sim 7$ 員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル) $-(7 \sim 10$ 員二環式複素環)であり、 n は、 $0 \sim 5$ の整数であり、

R_{11} および R_{12} は、独立して、 $-$ 水素、または $-C_1 \sim C_9$ アルキルであるか、あるいは N 、 R_{11} 、および R_{12} は、一緒になって $-($ 窒素含有 $3 \sim 7$ 員単環式複素環)、または $-($ 窒素含有 $7 \sim 10$ 員二環式複素環)を形成し、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} は、独立して、 $-$ 水素、 $-$ ハロ、 $-$ ヒドロキシ、 $-O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $-$ アリール、 $-NH_2$ 、アミノ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-OC(O)(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 NO_2 、または $-A-B$ であり、

A は、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONH-$ 、 $-C$ 30
 $ON(C_1 \sim C_4$ アルキル) $-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、または $-C(S)-$ であり、

B は、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-($ 窒素含有 $3 \sim 7$ 員単環式複素環)、 $-($ 窒素含有 $7 \sim 10$ 員二環式複素環)、 $-(3 \sim 7$ 員単環式複素環)、 $-(7 \sim 10$ 員二環式複素環)、 $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $-$ アリール、 $-NZ_1 Z_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキレン) $-NZ_1 Z_2$ 、アミノ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル) $(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル) $-(3 \sim 7$ 員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル) $-(7 \sim 10$ 員二環式複素環)、 $-(H_2NC(O))$ 置換アリール、 $-(H_2NC(O))$ 置換ピリジル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)O-$ フェニル、または $-C(NH)NH_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-$ ハロ、ハロ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、HO置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、アミノ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-$ ヒドロキシ、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ 40
アルキル) $(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-($ 窒素含有 $3 \sim 7$ 員単環式複素環)、 $7 \sim 10$ 員二環式複素環アミン、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-$ アリール、 $-$ ベンジル、 $-(C(O)NH_2)$ 置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、カルボキシ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレン $-C(O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、または $-C_1 \sim C_5$ アルキレン $-OC(O)-(C_1 \sim C_5$ アルキル)で置換されており、

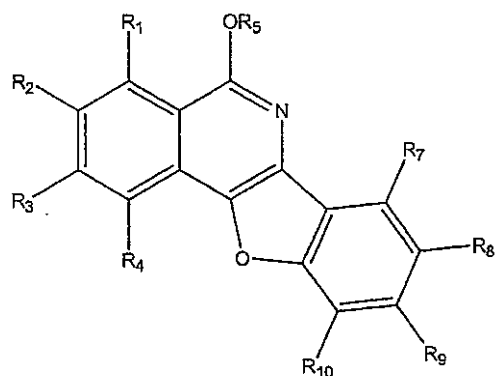
Z_1 および Z_2 は、独立して、 $-H$ 、または $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-$ ハロ、 $-OH$ 、または $-N(Z_3)(Z_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 $-H$ 、または $-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-$ ハロ、 $-$ ヒドロキシ、または $-NH_2$ で置換されており、あるいは N 、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって $-($ 窒素含有 $3 \sim 7$ 員単環式複素環)、または $-($ 窒素含有 $7 \sim$ 50

10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成する。

【0023】

本発明はまた、式(Ia)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化2】



(Ia)

【0024】

式中、

R₅は、-C₁～C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁～C₅アルキル)、HO置換(C₁～C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁～C₅アルキル)、-C(O)-C₁～C₁₀アルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-(3～7員単環式複素環)、-C(O)-(7～10員二環式複素環)、または-グリコシドであり、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁～C₅アルキル)、-C₁～C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁～C₅アルキル)、-C₂～C₁₀アルケニル、-C₃～C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁～C₅アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₅アルキル)、-OC(O)(C₁～C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、

Aは、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHCO-、-NHCONH-、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-CON(C₁～C₄アルキル)-、-NH-、-CH₂-、-S-、または-C(S)-であり、

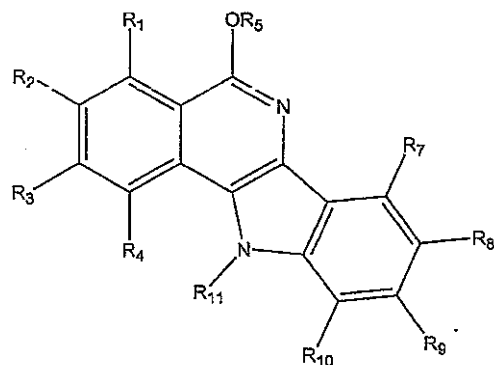
Bは、-C₁～C₁₀アルキル、-C₂～C₁₀アルケニル、-(窒素含有3～7員単環式複素環)、-(窒素含有7～10員二環式複素環)、-(3～7員単環式複素環)、-(7～10員二環式複素環)、-C₃～C₈シクロアルキル、-アリール、-NZ₁Z₂、-(C₁～C₅アルキレン)-NZ₁Z₂、アミノ置換(C₁～C₅アルキル)、-N(C₁～C₅アルキル)(C₁～C₅アルキル)、-(C₁～C₅アルキル)-(3～7員単環式複素環)もしくは-(C₁～C₅アルキル)-(7～10員二環式複素環)、-(H₂NC(O))置換アリール、-(H₂NC(O))置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁～C₅アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁～C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁～C₅アルキル)、HO置換(C₁～C₅アルキル)、アミノ置換(C₁～C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁～C₅アルキル)、-N(C₁～C₅アルキル)(C₁～C₅アルキル)、-(窒素含有3～7員単環式複素環)、7～10員二環式複素環アミン、-C₁～C₁₀アルキル、-C₂～C₁₀アルケニル、-C₂～C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(H₂NC(O))置換(C₁～C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁～C₅アルキル)、-C(O)OH、-C₁～C₅アルキレン-C(O)O-(C₁～C₅アルキル)、または-C₁～C₅アルキレン-OC(O)-(C₁～C₅アルキル)で置換されており、

Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁～C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁～C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成する。

【0025】

本発明はまた、式(Ib)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化3】



(Ib)

10

【0026】

式中、

R₅は、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、HO置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(=O)-C₁~C₁₀アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-(3~7員単環式複素環)、-C(=O)-(7~10員二環式複素環)、または-グリコシドであり、

20

R₁₁は、-H、-C₁~C₅アルキル、-アリール、-C(=O)-C₁~C₅アルキル、または-SO₂Yであり、式中、Yは、-OH、-NH₂、または-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁~C₅アルキル)、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)O(C₁~C₅アルキル)、-OC(=O)(C₁~C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、

Aは、-SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -CONH-, -CON(C₁~C₄アルキル)-, -NH-, -CH₂-, -S-, または-C(S)-であり、

30

Bは、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NZ₁Z₂、-(C₁~C₅アルキレン)-NZ₁Z₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-(H₂NC(=O))置換アリール、-(H₂NC(=O))置換ピリジル、-C(=O)OH、-C(=O)O-(C₁~C₅アルキル)、-C(=O)O-フェニル、または-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁~C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、HO置換(C₁~C₅アルキル)、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(-(窒素含有3~7員単環式複素環))、7~10員二環式複素環アミン、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₂~C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(H₂NC(=O))置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(=O)OH、-C₁~C₅アルキレン-C(=O)O-(C₁~C₅アルキル)、または-C₁~C₅アルキレン-OC(=O)-(C₁~C₅アルキル)で置換されており、

40

Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁~C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁~C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有

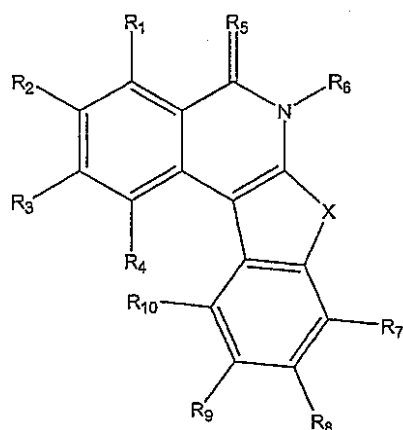
50

3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成する。

【0027】

本発明はまた、式(II)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物に関し、

【化4】



(II)

10

【0028】

式中、

R₅は、O、NH、またはSであり、

R₆は、-H、またはC₁～C₄アルキルであり、

Xは、-C(O)-、-CH₂-、-CH(ハロ)-、-(C(OH)((CH₂)_nCH₃))-、-(C(OH)(アリール))-、-O-、-NH-、-S-、-CH(NR₁₁R₁₂)-、または-N(SO₂Y)-であり、式中、Yは、-OH、-NH₂、-(C₁～C₅アルキル)-(3～7員単環式複素環)もしくは-(C₁～C₅アルキル)-(7～10員二環式複素環)であり、nは、0～5の整数であり、

R₁₁およびR₁₂は、独立して、-水素、または-C₁～C₉アルキルであるか、あるいはN、R₁₁、およびR₁₂は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成し、

30

R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁～C₅アルキル)、-C₁～C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁～C₅アルキル)、-C₂～C₁₀アルケニル、-C₃～C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁～C₅アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₅アルキル)、-OC(O)(C₁～C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、

Aは、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHCO-、-NHCONH-、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-C(O)N(C₁～C₄アルキル)-、-NH-、-CH₂-、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、-C₁～C₁₀アルキル、-C₂～C₁₀アルケニル、-(窒素含有3～7員単環式複素環)、-(窒素含有7～10員二環式複素環)、-(3～7員単環式複素環)、-(7～10員二環式複素環)、-C₃～C₈シクロアルキル、-アリール、-NZ₁Z₂、-(C₁～C₅アルキレン)-NZ₁Z₂、アミノ置換(C₁～C₅アルキル)、-N(C₁～C₅アルキル)(C₁～C₅アルキル)、-(C₁～C₅アルキル)-(3～7員単環式複素環)もしくは-(C₁～C₅アルキル)-(7～10員二環式複素環)、-(H₂NC(O))置換アリール、-(H₂NC(O))置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁～C₅アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁～C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁～C₅アルキル)、HO置換(C₁～C₅アルキル)、アミノ置換(C₁～C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁～C₅アルキル)、-N(C₁～C₅アルキル)(C₁～C₅アルキル)、-(-(窒素含有3～7員単環式複素環))、7～10員二環式複素環アミン、-C₁～C₁₀アルキル、-C₂～C₁₀アルケニル、-C₂～C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(H₂NC(O))置換(C₁～C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁～C₅アルキル)、-C(O)OH、-C₁～C₅アルキレン-C(O)O-(C₁～C₅アルキル)、または-C₁～C₅アルキレン-OC(O)-(C₁～C₅アルキル)で置換されており、

40

50

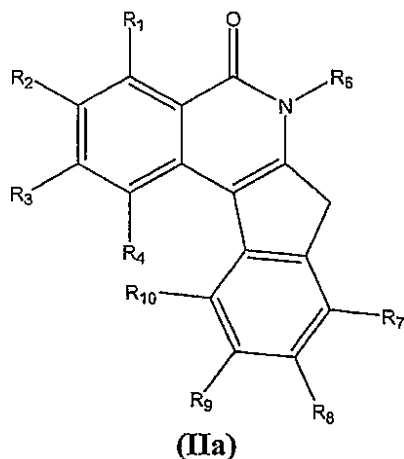
Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁~C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁~C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成する。

【0029】

本発明はまた、式(IIa)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物に関し、

10

【化5】



20

【0030】

式中、

R₆は、-H、またはC₁~C₄アルキルであり、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁~C₅アルキル)、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁~C₅アルキル)、-OC(O)(C₁~C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、

Aは、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHCO-、-NHCONH-、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-CON(C₁~C₄アルキル)-、-NH-、-CH₂-、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、-C₃~C₈シクロアルキル、-アリール、-NZ₁Z₂、-(C₁~C₅アルキレン)-NZ₁Z₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-(H₂NC(O))置換アリール、-(H₂NC(O))置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁~C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、HO置換(C₁~C₅アルキル)、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(-(窒素含有3~7員単環式複素環))、7~10員二環式複素環アミン、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₂~C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(H₂NC(O))置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C₁~C₅アルキレン-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、または-C₁~C₅アルキレン-OC(O)-(C₁~C₅アルキル)で置換されており、

40

Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁~C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁~C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、

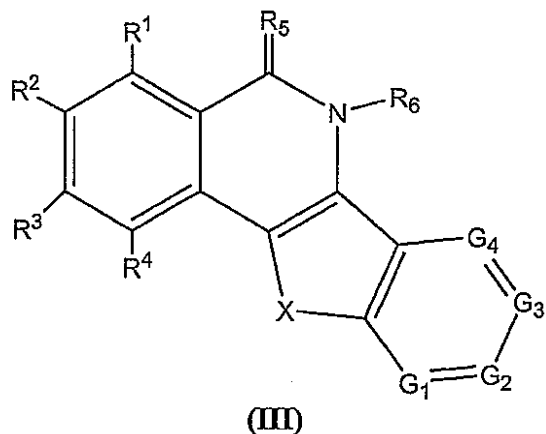
50

あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成する。

【0031】

本発明はまた、式(III)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物に関し、

【化6】



10

20

【0032】

式中、

R₅は、O、NH、またはSであり、

R₆は、-H、または-C₁~C₄アルキルであり、

Xは、-C(O)-、-CH₂-、-CH(ハロ)-、-(C(OH)((CH₂)_nCH₃))-、-(C(OH)(アリール))-、-O-、-NH-、-S-、-CH(NR₁₁R₁₂)-、または-N(SO₂Y)-であり、式中、Yは、-OH、-NH₂、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、nは、0~5の整数であり、

R₁₁およびR₁₂は、独立して、-水素、または-C₁~C₉アルキルであるか、あるいはN、R₁₁、およびR₁₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

30

G₁~G₄の1つは、C-R₇であり、他のG₁~G₄は、独立して、N、またはC-R₇であり、

R₁、R₂、R₃、およびR₄は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁~C₅アルキル)、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁~C₅アルキル)、-OC(O)(C₁~C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、

Aは、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHCO-、-NHCONH-、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-CON(C₁~C₄アルキル)-、-NH-、-CH₂-、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、-C₃~C₈シクロアルキル、-アリール、-NZ₁Z₂、-(C₁~C₅アルキレン)-NZ₁Z₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-(H₂NC(O))置換アリール、-(H₂NC(O))置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁~C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、HO置換(C₁~C₅アルキル)、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₂~C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(H₂NC(O))置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH

40

50

、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $C(=O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、または $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $OC(=O)-(C_1 \sim C_5$ アルキル)で置換されており、

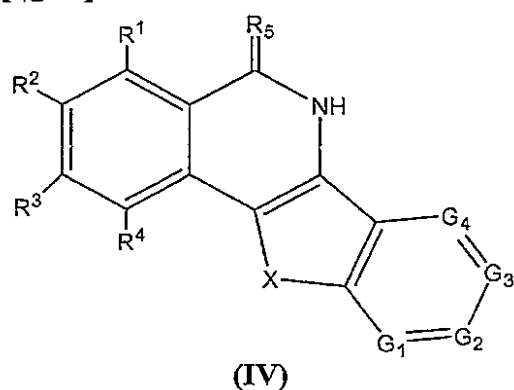
Z_1 および Z_2 は、独立して、 $-H$ 、または $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-H$ 、 $-OH$ 、または $-N(Z_3)(Z_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 $-H$ 、または $-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-H$ 、 $-ヒドロキシ$ 、または $-NH_2$ で置換されており、あるいは N 、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって $-($ 窒素含有3～7員単環式複素環 $)$ 、または $-($ 窒素含有7～10員二環式複素環 $)$ を形成するか、あるいは N 、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって $-($ 窒素含有3～7員単環式複素環 $)$ 、または $-($ 窒素含有7～10員二環式複素環 $)$ を形成し、

R_7 はそれぞれ、独立して、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、または $C(=O)NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)である。 10

【0033】

本発明はさらに、式(IV)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物に関し、

【化7】



20

【0034】

式中、

R_5 は、 O 、 NH 、または S であり、

X は、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH($ ハロ $)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-(C(OH)((CH_2)_mCH_3))-$ 、 $-(C(OH)(アリール))-$ 、 $-O-$ 、 $-N(Z_5)-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 、または $-N(SO_2Y)-$ であり、式中、 Y は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)- (3～7員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)- (7～10員二環式複素環)であり、 m は、0～5の整数であり、 30

R_{11} および R_{12} は、独立して、 $-水素$ 、または $-C_1 \sim C_9$ アルキルであるか、あるいは N 、 R_{11} 、および R_{12} は、一緒になって $-($ 窒素含有3～7員単環式複素環 $)$ 、または $-($ 窒素含有7～10員二環式複素環 $)$ を形成し、

$G_1 \sim G_4$ の1つは、 $C-R_7$ であり、他の $G_1 \sim G_4$ は、独立して、 N 、または $C-R_7$ であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立して、 $-水素$ 、 $-H$ 、 $-ヒドロキシ$ 、 $-O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $-アリール$ 、 $-NH_2$ 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-OC(=O)(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 NO_2 、または $-A-B$ であり、 40

A は、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CON(C_1 \sim C_4$ アルキル)-、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、または $-C(S)-$ であり、

B は、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-($ 窒素含有3～7員単環式複素環 $)$ 、 $-($ 窒素含有7～10員二環式複素環 $)$ 、 $-(3 \sim 7$ 員単環式複素環 $)$ 、 $-(7 \sim 10$ 員二環式複素環 $)$ 、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-アリール$ 、 $-NZ_1Z_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキレン)- NZ_1Z_2 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)- (3～7員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)- (7～10員二環式複素環)、 $-(H_2NC(=O))$ 置換アリール、 $-(H_2NC(=O))$ 置換ピリジル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(=O)O-$ フェニル、または $-C(NH)NH_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-O-(C_1$ 50

～C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁～C₅アルキル)、HO置換(C₁～C₅アルキル)、アミノ置換(C₁～C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁～C₅アルキル)、-N(C₁～C₅アルキル)(C₁～C₅アルキル)、-(-(窒素含有3～7員単環式複素環))、7～10員二環式複素環アミン、-C₁～C₁₀アルキル、-C₂～C₁₀アルケニル、-C₂～C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(H₂NC(O))置換(C₁～C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁～C₅アルキル)、-C(O)OH、-C₁～C₅アルキレン-C(O)O-(C₁～C₅アルキル)、または-C₁～C₅アルキレン-OC(O)-(C₁～C₅アルキル)で置換されており、

Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁～C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁～C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、
 あるいは1つまたは複数の-H、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成し、

R₇はそれぞれ、独立して、-H、-C₁～C₆アルキル、-O-(C₁～C₆アルキル)、-S-(C₁～C₆アルキル)、-SO₂NH(C₁～C₆アルキル)、またはC(O)NH-(C₁～C₆アルキル)であり、

Z₅は、-H、-C₁～C₅アルキル、-(CH₂)_n-CN、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-(7～10員二環式複素環)、-(CH₂)_n-COO-(C₁～C₅アルキル)、-(CH₂)_n-COO-アリール、-(CH₂)_n-COOH、-CONH-(CH₂)_n-COOH、-CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁～C₅アルキル)、-CONH-(CH₂)_n-アリール、-CONHNH-(C₁～C₅アルキル)、-CONHNH-アリール、-(CH₂)_n-CONH₂、-(CH₂)_n-CONH-(C₁～C₅アルキル)、-(CH₂)_n-CONH-アリール、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-アリール、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁～C₅アルキル)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁～C₅アルキル)₂、-C(O)(CH₂)_n-(C₁～C₅アルキル)、-C(O)(CH₂)_n-アリール、-C(O)(CH₂)_n-COOH、-C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁～C₅アルキル)、-C(O)(CH₂)_n-COO-(3～7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-COO-(7～10員二環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(7～10員二環式複素環)、-C(O)O(CH₂)_n-フェニル、-C(O)O(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(7～10員二環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)₂、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)((CH₂)_q-3～7員単環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)((CH₂)_q-7～10員二環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-(3～7員単環式複素環))₂、-C(O)N((CH₂)_n-7～10員二環式複素環)₂、または-SO₂NH₂であり、

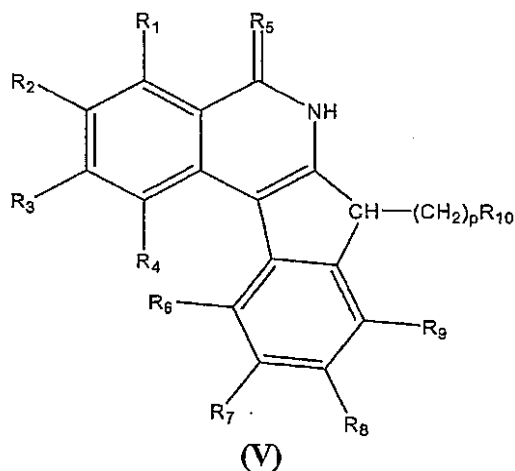
nはそれぞれ、0～10の整数であり、

qは、0～10の整数である。

【0035】

本発明はまた、式(V)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物に関し、

【化 8】



10

【0036】

式中、

R_5 は、O、S、またはNHであり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、- NH_2NO_2 、または-A-Bであり、

Aは、- SO_2 -、- SO_2NH -、- NHC O-、- NHCONH -、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-C 20
ON($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)-、-NH-、- CH_2 -、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、- $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、- $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒 30
素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、- $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、-アリール、- NZ_1Z_2 、-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレン)- NZ_1Z_2 、アミノ置換($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-N($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-($\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$)置換アリール、-($\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$)置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH) NH_2 であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-ハロ、ハロ置換($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、HO置換($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、アミノ置換($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-ヒドロキシ、- NO_2 、- NH_2 、-CN、-NH($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-N($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ 30
アルキル)($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-(-(窒素含有3~7員単環式複素環))、7~10員二環式複素環アミン、- $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、- $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、- $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、-アリール、-ベンジル、-($\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$)置換($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、カルボキシ置換($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-C(O)OH、- $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレン-C(O)O-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、または- $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレン-OC(O)-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)で置換されており、

Z_1 および Z_2 は、独立して、-H、または- $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルであり、これらは非置換である 40
か、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z_3)(Z_4)で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または- $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または- NH_2 で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~ 40
10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R_{10} は、-H、- $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、-(CH_2) $_n$ -CN、-(CH_2) $_n$ -アリール、-(CH_2) $_n$ -(3~7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -(7~10員二環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -COO-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -COO-アリール、-(CH_2) $_n$ -COOH、-CONH-(CH_2) $_n$ -COOH、-CONH-(CH_2) $_n$ -COO-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-CONH-(CH_2) $_n$ -アリール、-CONHNH-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-CONHNH-アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH $_2$ 、-(CH_2) $_n$ -CONH-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -CONH-アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -(3~7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -(3~7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CONH $_2$ 、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CONH-($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CON($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル) $_2$ 、-C(O)(CH_2) $_n$ -($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)、-C(O) 50

$(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-フェニル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-フェニル})((\text{CH}_2)_q\text{-}3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-フェニル})((\text{CH}_2)_q\text{-}7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-}(3\sim7\text{員単環式複素環})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-}7\sim10\text{員二環式複素環})_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ であり、

n はそれぞれ、0～10の整数であり、

p は、0～5の整数であって、 R_{10} が、 $-\text{H}$ であるとき、 p は、0以外であり、

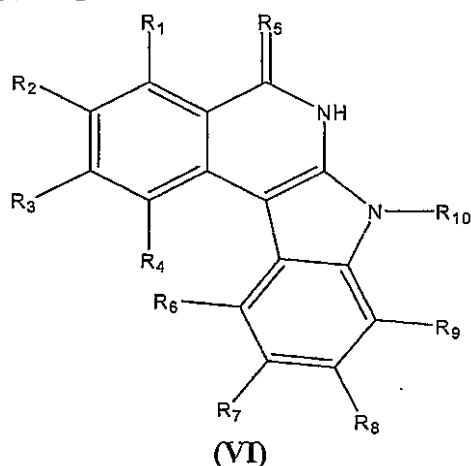
q は、0～10の整数である。

10

【0037】

本発明はさらに、式(VI)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物に関し、

【化9】



20

【0038】

式中、

R_5 は、O、S、またはNHであり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、 $-\text{NH}_2\text{NO}_2$ 、または $-\text{A}-\text{B}$ であり、

Aは、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{C}(\text{S})-$ であり、

Bは、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $-(\text{窒素含有}3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{窒素含有}7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン})-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、アミノ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ もしくは $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC}(\text{O}))$ 置換アリール、 $-(\text{H}_2\text{NC}(\text{O}))$ 置換ピリジル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -フェニル、または $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{ハロ}$ 、ハロ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 HO 置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、アミノ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-(\text{窒素含有}3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $7\sim10\text{員二環式複素環}$ アミン、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ベンジル}$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC}(\text{O}))$ 置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、カルボキシ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン}-\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ で置換されており、

40

Z_1 および Z_2 は、独立して、 $-\text{H}$ 、または $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルであり、これらは非置換である

50

か、あるいは1つまたは複数の-H、-OH、または $-N(Z_3)(Z_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または $-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-ヒドロキシ、または $-NH_2$ で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R_{10} は、-H、 $-C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-COO$ -アリール、 $-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-CONH-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-CONH-(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-CONH-(CH_2)_n$ -アリール、 $-CONHNH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-CONHNH$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH_2$ 、 $-(CH_2)_n-CONH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-CONH$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CONH_2$ 、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CONH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CON(C_1 \sim C_5$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -アリール、 $-C(O)(CH_2)_n-COOH$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)O(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)O(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル) $_2$ 、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -3~7員単環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -7~10員二環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)) $_2$ 、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -7~10員二環式複素環) $_2$ 、または $-SO_2NH_2$ であり、

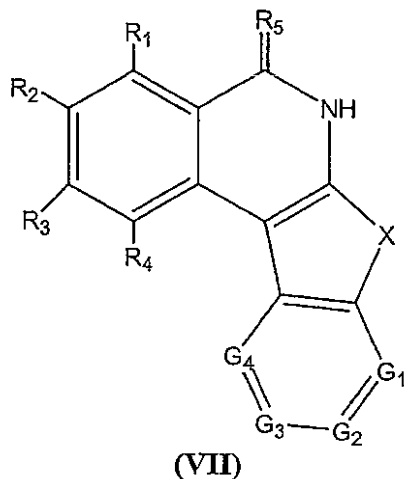
n はそれぞれ、0~10の整数であり、

q は、0~10の整数である。

【0039】

本発明はまた、式(VII)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物に関し、

【化10】



【0040】

式中、

R_5 は、O、NH、またはSであり、

Xは、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (ハロ)-、 $-CH(OH)-$ 、 $-(C(OH)((CH_2)_mCH_3))-$ 、 $-(C(OH)(アリール))-$ 、 $-O-$ 、 $-N(Z_5)-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 、または $-N(SO_2Y)-$ であり、式中、Yは、-OH、 $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、 m は、0~5の整数であり、

R_{11} および R_{12} は、独立して、-水素、または $-C_1 \sim C_9$ アルキルであるか、あるいはN、 R_{11} 、および R_{12} は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10

30

40

50

員二環式複素環)を形成し、

$G_1 \sim G_4$ の1つは、 $C-R_7$ であり、他の $G_1 \sim G_4$ は、独立して、N、または $C-R_7$ であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、-アリール、 $-NH_2$ 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-OC(O)(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 NO_2 、または-A-Bであり、

Aは、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONH-$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$ アルキル)-、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、または $-C(S)-$ であり、

Bは、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-アリール、 $-NZ_1Z_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキレン)- NZ_1Z_2 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(7~10員二環式複素環)、 $-(H_2NC(O))$ 置換アリール、 $-(H_2NC(O))$ 置換ピリジル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)O$ -フェニル、または $-C(NH)NH_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ハロ、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、HO置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ヒドロキシ、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、-アリール、-ベンジル、 $-(H_2NC(O))$ 置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、カルボキシ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $-C(O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、または $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $-OC(O)-(C_1 \sim C_5$ アルキル)で置換されており、

Z_1 および Z_2 は、独立して、-H、または $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または $-N(Z_3)(Z_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または $-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または $-NH_2$ で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R_7 はそれぞれ、独立して、-H、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、または $C(O)NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)であり、

Z_5 は、-H、 $-C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-COO$ -アリール、 $-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-CONH-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-CONH-(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-CONH-(CH_2)_n$ -アリール、 $-CONHNH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-CONHNH$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH_2$ 、 $-(CH_2)_n-CONH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-CONH$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -アリール、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CONH_2$ 、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CONH-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CON(C_1 \sim C_5$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -アリール、 $-C(O)(CH_2)_n-COOH$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-COO-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)O(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)O(CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-C(O)(CH_2)_n$ -フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル) $_2$ 、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -3~7員単環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -7~10員二環式複素環)、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)) $_2$ 、 $-C(O)N((CH_2)_n$ -7~10員二環式複素環) $_2$ 、または $-SO_2NH_2$ であり、

nはそれぞれ、0~10の整数であり、

qは、0~10の整数である。

【0041】

あるいは1つまたは複数の -ハロ、 -ヒドロキシ、または $-\text{NH}_2$ で置換されており、あるいは N、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって -(窒素含有3~7員単環式複素環)、または -(窒素含有7~10員二環式複素環) を形成するか、あるいは N、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって -(窒素含有3~7員単環式複素環)、または -(窒素含有7~10員二環式複素環) を形成し、

R_7 はそれぞれ、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{S}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、または $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル) であり、

Z_5 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}-$ ($\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}-$ ($\text{CH}_2)_n-\text{COO}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、 $-\text{CONH}-$ ($\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $-\text{CONHNH}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、 $-\text{CONHNH}-$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-$ ($\text{CH}_2)_q$ -アリール、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-$ ($\text{CH}_2)_q$ -(3~7員単環式複素環)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-$ ($\text{CH}_2)_q$ -(7~10員二環式複素環)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-$ ($\text{CH}_2)_q-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-$ ($\text{CH}_2)_q-\text{CONH}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-$ ($\text{CH}_2)_q-\text{CON}(\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-$ (3~7員単環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-$ (7~10員二環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -(3~7員単環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -(7~10員二環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-\text{フェニル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-\text{フェニル})((\text{CH}_2)_q-\text{3~7員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-\text{フェニル})((\text{CH}_2)_q-\text{7~10員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-\text{3~7員単環式複素環})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-\text{7~10員二環式複素環})_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ であり、

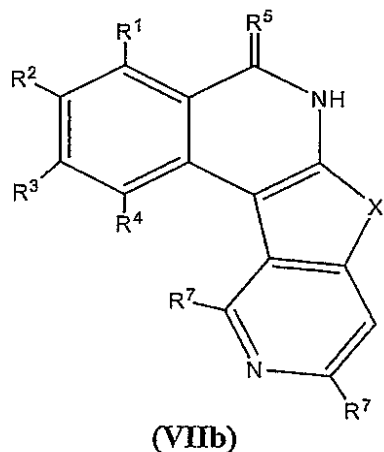
n はそれぞれ、0~10の整数であり、

q は、0~10の整数である。

【0043】

本発明はまた、式(VIIb)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物に関し、

【化12】



【0044】

式中、

R_5 は、O、NH、またはSであり、

X は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{ハロ})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-(\text{C}(\text{OH})((\text{CH}_2)_m\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{C}(\text{OH})(\text{アリール}))-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{Z}_5)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}(\text{NR}_{11}\text{R}_{12})-$ 、または $-\text{N}(\text{SO}_2\text{Y})-$ であり、式中、Y は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)-(7~10員二環式複素環) であり、 m は、0~5の整数であり、

R_{11} および R_{12} は、独立して、 $-\text{水素}$ 、または $-\text{C}_1\sim\text{C}_9$ アルキルであるか、あるいは N、 R_{11} 、および R_{12} は、一緒になって -(窒素含有3~7員単環式複素環)、または -(窒素含有7~10員二環式複素環) であり、

30

40

50

員二環式複素環)を形成し、

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、- $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、- $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、-アリール、- NH_2 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-OC(O)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 NO_2 、または-A-Bであり、

Aは、- SO_2 -、- SO_2NH -、- $NHCO$ -、- $NHCONH$ -、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-CON($C_1 \sim C_4$ アルキル)-、-NH-、- CH_2 -、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、- $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、- $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-アリール、- NZ_1Z_2 、-($C_1 \sim C_5$ アルキレン)- NZ_1Z_2 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-N($C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-($C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-($C_1 \sim C_5$ アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-($H_2NC(O)$)置換アリール、-($H_2NC(O)$)置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH) NH_2 であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ハロ、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、HO置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ヒドロキシ、- NO_2 、- NH_2 、-CN、-NH($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-N($C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、- $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、- $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、-アリール、-ベンジル、-($H_2NC(O)$)置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、カルボキシ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-C(O)OH、- $C_1 \sim C_5$ アルキレン-C(O)O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、または- $C_1 \sim C_5$ アルキレン-OC(O)-($C_1 \sim C_5$ アルキル)で置換されており、

Z_1 および Z_2 は、独立して、-H、または- $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z_3)(Z_4)で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または- $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または- NH_2 で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R_7 はそれぞれ、独立して、-H、- $C_1 \sim C_6$ アルキル、-O-($C_1 \sim C_6$ アルキル)、-S-($C_1 \sim C_6$ アルキル)、- SO_2NH ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、またはC(O)NH-($C_1 \sim C_6$ アルキル)であり、

Z_5 は、-H、- $C_1 \sim C_5$ アルキル、-(CH_2) $_n$ -CN、-(CH_2) $_n$ -アリール、-(CH_2) $_n$ -(3~7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -(7~10員二環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -COO-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -COO-アリール、-(CH_2) $_n$ -COOH、-CONH-(CH_2) $_n$ -COOH、-CONH-(CH_2) $_n$ -COO-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-CONH-(CH_2) $_n$ -アリール、-CONHNH-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-CONHNH-アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH $_2$ 、-(CH_2) $_n$ -CONH-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -CONH-アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -(3~7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -(3~7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CONH $_2$ 、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CONH-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CON($C_1 \sim C_5$ アルキル) $_2$ 、-C(O)(CH_2) $_n$ -($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-C(O)(CH_2) $_n$ -アリール、-C(O)(CH_2) $_n$ -COOH、-C(O)(CH_2) $_n$ -COO-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-C(O)(CH_2) $_n$ -COO-(3~7員単環式複素環)、-C(O)(CH_2) $_n$ -COO-(7~10員二環式複素環)、-C(O)(CH_2) $_n$ -フェニル、-C(O)(CH_2) $_n$ -(3~7員単環式複素環)、-C(O)(CH_2) $_n$ -フェニル、-C(O)(CH_2) $_n$ -(7~10員二環式複素環)、-C(O)O(CH_2) $_n$ -フェニル、-C(O)O(CH_2) $_n$ -(3~7員単環式複素環)、-C(O)(CH_2) $_n$ -フェニル、-C(O)(CH_2) $_n$ -(7~10員二環式複素環)、-C(O)N((CH_2) $_n$ -フェニル) $_2$ 、-C(O)N((CH_2) $_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -3~7員単環式複素環)、-C(O)N((CH_2) $_n$ -フェニル)((CH_2) $_q$ -7~10員二環式複素環)、-C(O)N((CH_2) $_n$ -(3~7員単環式複素環)) $_2$ 、-C(O)N((CH_2) $_n$ -7~10員二環式複素環) $_2$ 、または- SO_2NH_2 であり、

nはそれぞれ、0~10の整数であり、

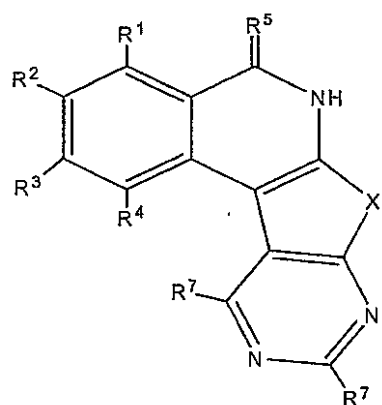
qは、0~10の整数である。

【0045】

本発明はまた、式(VIIc)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水

和物に関し、

【化 1 3】



(VIIc)

10

【0046】

式中、

R₅は、O、NH、またはSであり、

Xは、-C(O)-、-CH₂-、-CH(ハロ)-、-CH(OH)-、-(C(OH)((CH₂)_mCH₃))-、-(C(OH)(アリール))-、-O-、-N(Z₅)-、-S-、-CH(NR₁₁R₁₂)-、または-N(SO₂Y)-であり、式中、Yは、-OH、-NH₂、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、mは、0~5の整数であり、

20

R₁₁およびR₁₂は、独立して、-水素、または-C₁~C₉アルキルであるか、あるいはN、R₁₁、およびR₁₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R₁、R₂、R₃、およびR₄は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁~C₅アルキル)、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁~C₅アルキル)、-OC(O)(C₁~C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、

Aは、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHCO-、-NHCONH-、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-CON(C₁~C₄アルキル)-、-NH-、-CH₂-、-S-、または-C(S)-であり、

30

Bは、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、-C₃~C₈シクロアルキル、-アリール、-NZ₁Z₂、-(C₁~C₅アルキレン)-NZ₁Z₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-(H₂NC(O))置換アリール、-(H₂NC(O))置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁~C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、HO置換(C₁~C₅アルキル)、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₂~C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(H₂NC(O))置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C₁~C₅アルキレン-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、または-C₁~C₅アルキレン-OC(O)-(C₁~C₅アルキル)で置換されており、

40

Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁~C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁~C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~

50

10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成し、

R₇はそれぞれ、独立して、-H、-C₁～C₆アルキル、-O-(C₁～C₆アルキル)、-S-(C₁～C₆アルキル)、-SO₂NH(C₁～C₆アルキル)、またはC(O)NH-(C₁～C₆アルキル)であり、

Z₅は、-H、-C₁～C₅アルキル、-(CH₂)_n-CN、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-(7～10員二環式複素環)、-(CH₂)_n-COO-(C₁～C₅アルキル)、-(CH₂)_n-COO-アリール、-(CH₂)_n-COOH、-CONH-(CH₂)_n-COOH、-CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁～C₅アルキル)、-CONH-(CH₂)_n-アリール、-CONHNH-(C₁～C₅アルキル)、-CONHNH-アリール、-(CH₂)_n-CONH₂、-(CH₂)_n-CONH-(C₁～C₅アルキル)、-(CH₂)_n-CONH-アリール、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-アリール、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁～C₅アルキル)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁～C₅アルキル)₂、-C(O)(CH₂)_n-(C₁～C₅アルキル)、-C(O)(CH₂)_n-アリール、-C(O)(CH₂)_n-COOH、-C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁～C₅アルキル)、-C(O)(CH₂)_n-COO-(3～7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-COO-(7～10員二環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(7～10員二環式複素環)、-C(O)O(CH₂)_n-フェニル、-C(O)O(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(7～10員二環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)₂、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)((CH₂)_q-3～7員単環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)((CH₂)_q-7～10員二環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-(3～7員単環式複素環))₂、-C(O)N((CH₂)_n-7～10員二環式複素環)₂、または-SO₂NH₂であり、

nはそれぞれ、0～10の整数であり、

qは、0～10の整数である。

【0047】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、または(VIIc)の化合物、あるいは薬剤として許容されるそれらの塩または水和物(「四環系ベンズアミド誘導体」)は、対象において炎症性疾患、再かん流疾患、虚血性状態、腎不全、糖尿病、糖尿病性合併症、血管疾患、または癌(それぞれ「状態」である)を治療または予防するのに有用である。

【0048】

本発明はまた、ある状態を治療または予防するのに有効な量の四環系ベンズアミド誘導体、および薬剤として許容される担体または賦形剤を含む組成物に関する。この組成物は、対象において状態を治療または予防するのに有用である。

【0049】

本発明はさらに、その状態を治療または予防するのに有効な量の四環系ベンズアミド誘導体を、それを必要としている対象に投与することを含む、状態を治療または予防する方法に関する。

【0050】

本発明は、本発明の非限定的な実施形態を例示する以下の詳細な説明および例示的な実施例を参照することによって、より詳細に理解することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0051】

4.1 式(I)の四環系ベンズアミド誘導体

上述のとおり、本発明は、式(I)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

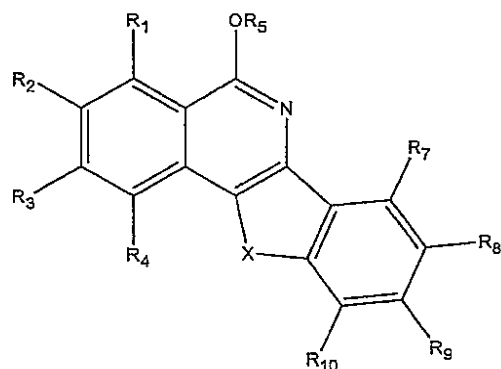
10

20

30

40

【化 1 4】



(I)

10

【0052】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、およびXは、式(I)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0053】

一実施形態において、Xは、Oである。

【0054】

一実施形態において、 R_1 - R_4 、 R_7 、および R_{10} は、水素である。

20

【0055】

他の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} の少なくとも1つは、水素以外である。

【0056】

一実施形態において、 R_5 は、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキルである。

【0057】

他の実施形態において、 R_5 は、 $-C_4 \sim C_{10}$ アルキルである。

【0058】

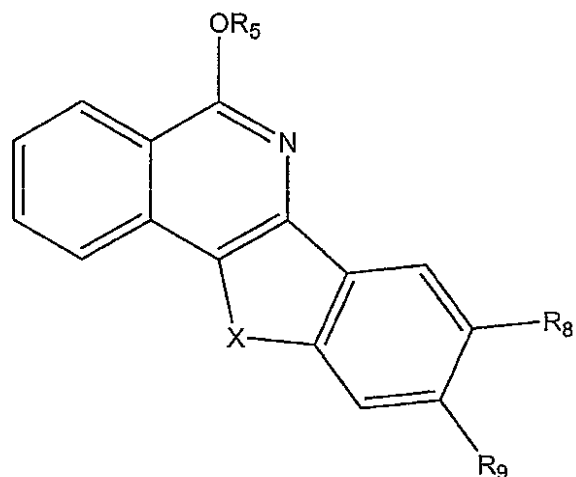
他の実施形態において、 R_5 は、 $-C_6 \sim C_{10}$ アルキルである。

【0059】

他の実施形態において、式(I)の化合物は、式(I')の構造を有し、

30

【化 1 5】



(I')

40

【0060】

式中、X、 R_5 、 R_8 、および R_9 は、式(I)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

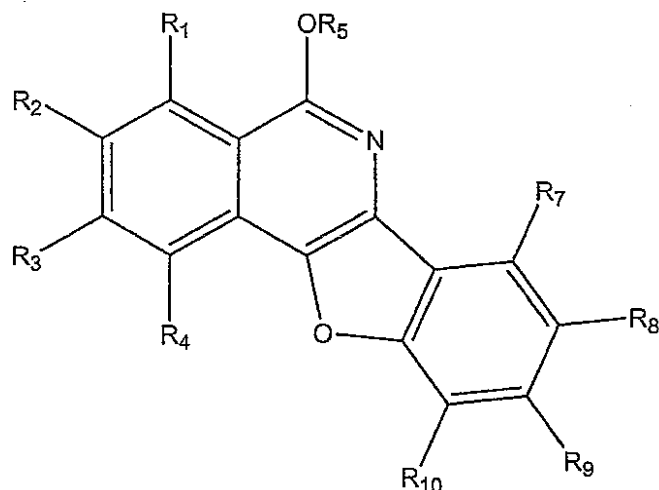
50

【0061】

4.2 式(Ia)の四環系ベンズアミド誘導体

上述のとおり、本発明はさらに、式(Ia)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化16】



(Ia)

10

20

【0062】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} は、式(Ia)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0063】

一実施形態において、 R_1 - R_4 、 R_7 、および R_{10} は、水素である。

【0064】

他の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、または R_{10} の少なくとも1つは、水素以外である。

【0065】

一実施形態において、 R_5 は、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキルである。

30

【0066】

他の実施形態において、 R_5 は、 $-C_4 \sim C_{10}$ アルキルである。

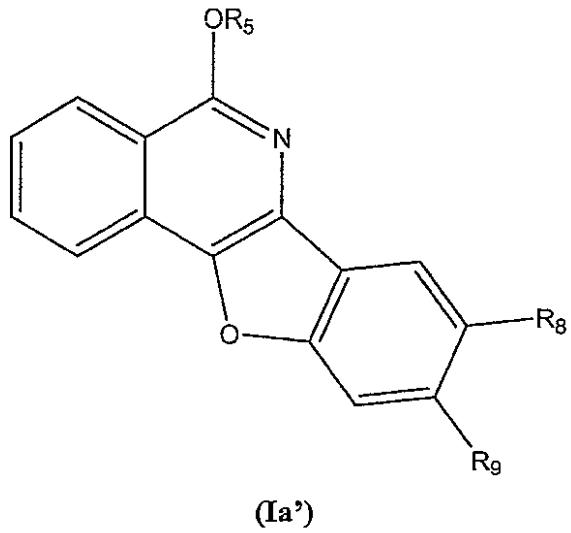
【0067】

他の実施形態において、 R_5 は、 $-C_6 \sim C_{10}$ アルキルである。

【0068】

他の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia')の構造を有し、

【化 1 7】



10

【 0 0 6 9】

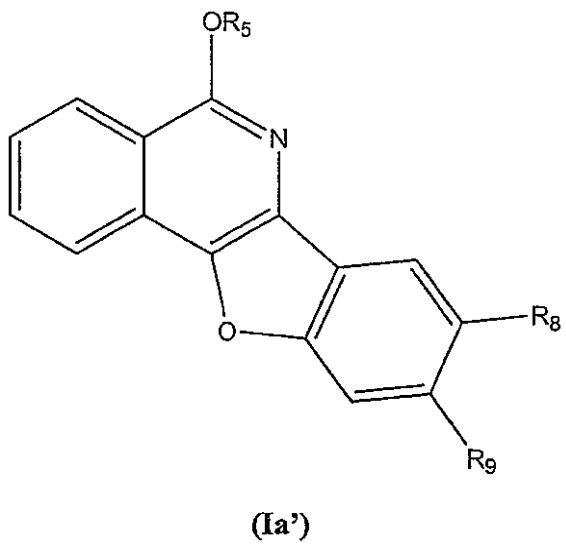
式中、 R_5 、 R_8 、および R_9 は、式(Ia)の化合物に関して上に定義したとおりである。

【 0 0 7 0】

式(Ia')の例示的な化合物は、以下に示す化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物である。

20

【化 1 8】



30

【表 1】

化合物 No.	R ₅	R ₈	R ₉
16a	-CH ₂ COOH	-OCH ₂ COOH	-H
16b	-(CH ₂) ₃ OH	-O(CH ₂) ₃ OH	-H
16c	-(CH ₂) ₅ OH	-O(CH ₂) ₅ OH	-H
16d	-(CH ₂) ₆ OH	-O(CH ₂) ₆ OH	-H
16e	-(CH ₂) ₄ COOH	-O(CH ₂) ₄ COOH	-H
16f	-CH ₃	-H	-H
16g	-C(O)CH ₃	-H	-H
16h	-グルクロニド	-H	-H
16i	-CH ₃	-H	-OCH ₃
16j	-(CH ₂) ₃ OH	-H	-O(CH ₂) ₃ OH
16k	-(CH ₂) ₆ OH	-H	-O(CH ₂) ₆ OH

10

20

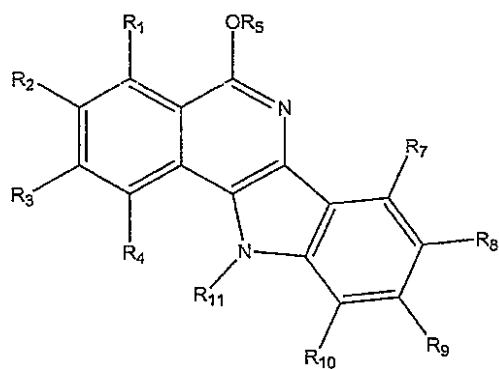
【0071】

4.3 式(Ib)の四環系ベンズアミド誘導体

本発明はまた、式(Ib)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物に関し、

【化 19】

30



(Ib)

40

【0072】

式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇、R₈、R₉、R₁₀、およびR₁₁は、式(Ib)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0073】

一実施形態において、R₁-R₄、R₇、およびR₁₀は、水素である。

【0074】

他の実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀の少なくとも1つは、水素以外である。

50

【0075】

一実施形態において、 R_5 は、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキルである。

【0076】

他の実施形態において、 R_5 は、 $-C_4 \sim C_{10}$ アルキルである。

【0077】

他の実施形態において、 R_5 は、 $-C_6 \sim C_{10}$ アルキルである。

【0078】

他の実施形態において、 R_5 は、 $-C(0)(C_1 \sim C_5 \text{アルキル})$ である。

【0079】

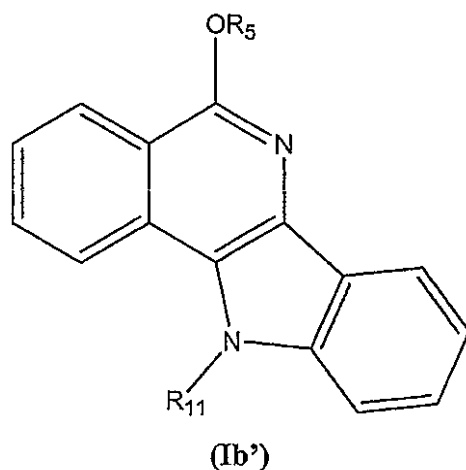
他の実施形態において、 R_{11} は、 $-C(0)(C_1 \sim C_5 \text{アルキル})$ である。

10

【0080】

他の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib')の構造を有し、

【化20】



20

【0081】

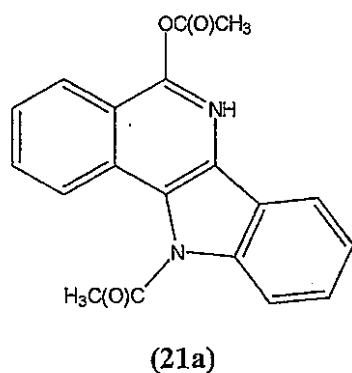
式中、 R_5 および R_{11} は、式(Ib)の化合物に関して上に定義したとおりである。

【0082】

式(Ib')の例示的な化合物は、以下に示す化合物21a、ならびに薬剤として許容されるその塩および水和物である。

30

【化21】



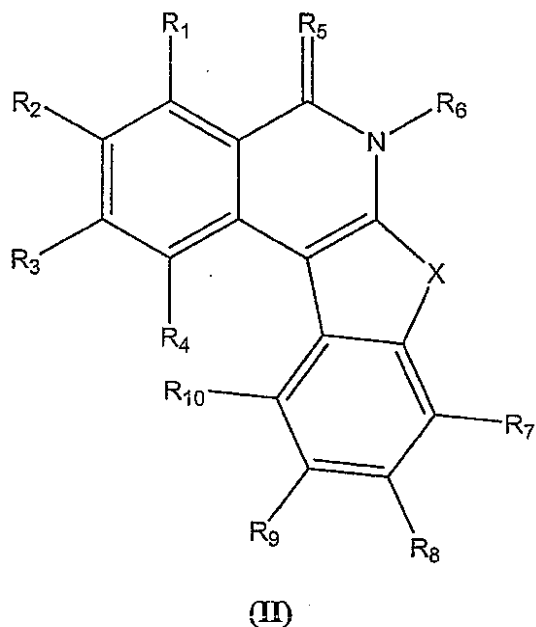
40

【0083】

4.4 式(II)の四環系ベンズアミド誘導体

上述のとおり、本発明は、式(II)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化 2 2】



10

【0084】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、およびXは、式(II)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。 20

【0085】

一実施形態において、 R_1 - R_4 、 R_7 、および R_{10} は、水素である。

【0086】

他の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} の少なくとも1つは、水素以外である。

【0087】

他の実施形態において、 R_7 - R_{10} は、水素である。

【0088】

他の実施形態において、 R_6 は、水素である。 30

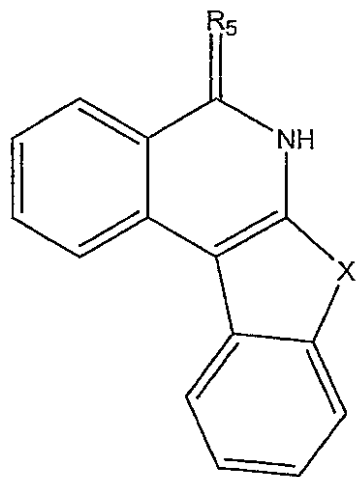
【0089】

他の実施形態において、 R_1 - R_4 および R_7 - R_{10} は、-O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)以外であり、-A-Bは、-O-($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)以外である。

【0090】

他の実施形態において、式(II)の化合物は、式(II')の構造を有し、

【化 2 3】



(II')

10

【0091】

式中、XおよびR₅は、式(II)に関して上に定義したとおりである。

【0092】

他の例示的な実施形態において、式(II')のXおよびR₅は、以下に示すとおりであり、な
らびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物である。 20

【表 2】

<u>R₅</u>	<u>X</u>
NH	-C(O)-
NH	-S-
NH	-NH-
NH	-CH ₂ -
NH	-N(SO ₂ Y)-

10

<u>R₅</u>	<u>X</u>
S	-C(O)-
S	-S-
S	-NH-
S	-CH ₂ -
S	-N(SO ₂ Y)-

20

<u>R₅</u>	<u>X</u>
O	-C(O)-
O	-S-
O	-NH-
O	-CH ₂ -
O	-N(SO ₂ Y)-

30

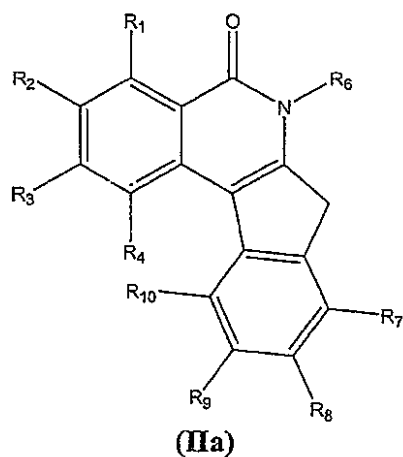
【0093】

4.5 式(IIa)の四環系ベンズアミド誘導体

上述のとおり、本発明は、式(IIa)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

40

【化 2 4】



10

【0094】

式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、式(IIa)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0095】

一実施形態において、R₁-R₄は、水素である。

【0096】

一実施形態において、R₁-R₄、R₇、R₉、およびR₁₀は、水素である。

20

【0097】

他の実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀の少なくとも1つは、水素以外である。

【0098】

他の実施形態において、R₆は、水素である。

【0099】

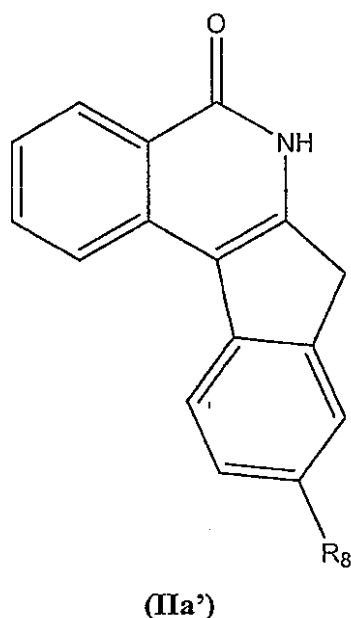
他の実施形態において、R₁-R₄およびR₇-R₁₀は、-O-(C₁~C₅アルキル)以外であり、-A-Bは、-O-(C₁~C₁₀アルキル)以外である。

【0100】

他の実施形態において、式(IIa)の化合物は、式(IIa')の構造を有し、

30

【化 2 5】



40

【0101】

50

式中、 R_8 は、式(IIa)に関して上に定義したとおりである。

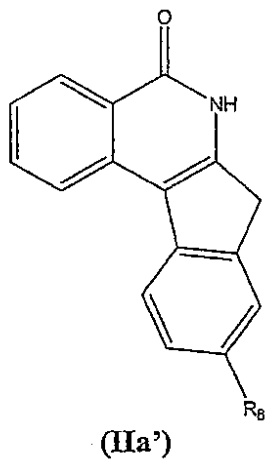
【0102】

一実施形態において、 R_8 は、 $-A-B$ であり、式中、 $-A-$ は、 $-SO_2-$ であり、 $-B$ は、 $-NZ_1Z_2$ 、または $-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン })-NZ_1Z_2$ である。

【0103】

式(IIa')の例示的な化合物は、以下に示す化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物である。

【化26】



10

20

【表3】

化合物 No.	R_8
9a	-H
11a	$-SO_2NH_2(CH_2)_3-(N\text{-モルホリニル})$

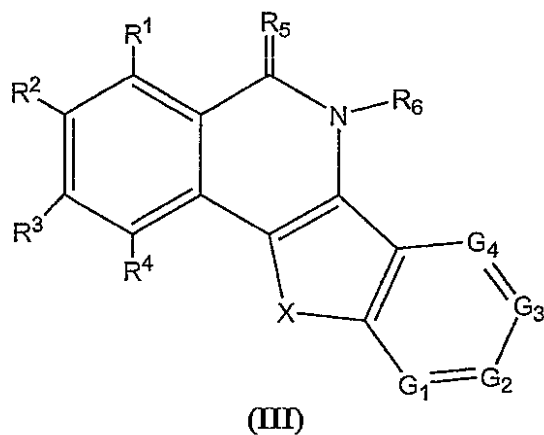
【0104】

30

4.6 式(III)の四環系ベンズアミド誘導体

上述のとおり、本発明は、式(III)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化27】



40

【0105】

式中、 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, G_1, G_2, G_3, G_4$ 、および X は、式(III)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0106】

50

一実施形態において、 R_1 - R_4 は、水素である。

【0107】

他の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_7 の少なくとも1つは、水素以外である。

【0108】

他の実施形態において、 R_5 は、酸素である。

【0109】

他の実施形態において、 G_1 ~ G_4 の1つは、Nである。

【0110】

他の実施形態において、 G_1 は、Nであり、 G_2 - G_4 は、C- R_7 である。

10

【0111】

他の実施形態において、 G_2 は、Nであり、 G_1 、 G_3 、および G_4 は、C- R_7 である。

【0112】

他の実施形態において、 G_3 は、Nであり、 G_1 、 G_2 、および G_4 は、C- R_7 である。

【0113】

他の実施形態において、 G_4 は、Nであり、 G_1 、 G_2 、および G_3 は、C- R_7 である。

【0114】

他の実施形態において、 G_1 および G_2 は、Nであり、 G_3 および G_4 は、C- R_7 である。

【0115】

他の実施形態において、 G_1 および G_3 は、Nであり、 G_2 および G_4 は、C- R_7 である。

20

【0116】

他の実施形態において、 G_1 および G_4 は、Nであり、 G_2 および G_3 は、C- R_7 である。

【0117】

他の実施形態において、 G_2 および G_3 は、Nであり、 G_1 および G_4 は、C- R_7 である。

【0118】

他の実施形態において、 G_2 および G_4 は、Nであり、 G_1 および G_3 は、C- R_7 である。

【0119】

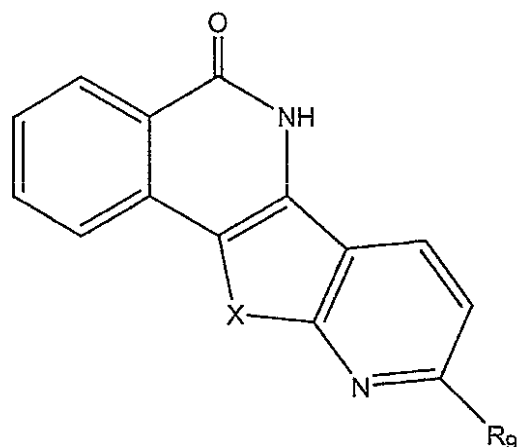
他の実施形態において、 G_3 および G_4 は、Nであり、 G_1 および G_2 は、C- R_7 である。

【0120】

他の実施形態において、式(III)の化合物は、式(III')の構造を有し、

30

【化28】



(III')

40

【0121】

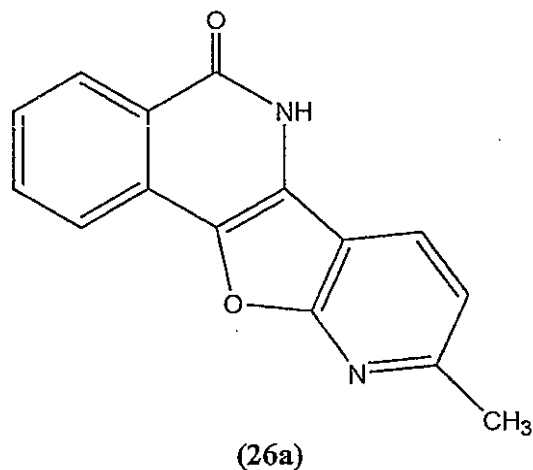
式中、Xおよび R_9 は、式(III)に関して上に定義したとおりである。

【0122】

式(III')の化合物の例示的な例は、以下に示す化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物である。

50

【化 2 9】



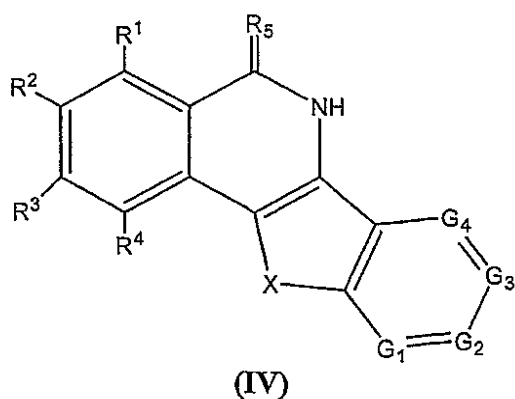
10

【0 1 2 3】

4.7 式(IV)の四環系ベンズアミド誘導体

上述のとおり、本発明は、式(IV)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化 3 0】



20

30

【0 1 2 4】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、およびXは、式(IV)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0 1 2 5】

一実施形態において、 R_1 - R_4 は、水素である。

【0 1 2 6】

他の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、または R_7 の少なくとも1つは、水素以外である。

【0 1 2 7】

他の実施形態において、 R_5 は、酸素である。

40

【0 1 2 8】

他の実施形態において、 R_6 は、水素である。

【0 1 2 9】

他の実施形態において、 $G_1 \sim G_4$ の1つは、Nである。

【0 1 3 0】

他の実施形態において、 G_1 は、Nであり、 G_2 - G_4 は、C- R_7 である。

【0 1 3 1】

他の実施形態において、 G_2 は、Nであり、 G_1 、 G_3 、 G_4 は、C- R_7 である。

【0 1 3 2】

他の実施形態において、 G_3 は、Nであり、 G_1 、 G_2 、 G_4 は、C- R_7 である。

50

【0133】

他の実施形態において、 G_4 は、Nであり、 G_1 、 G_2 、および G_3 は、C- R_7 である。

【0134】

他の実施形態において、 G_1 および G_2 は、Nであり、 G_3 および G_4 は、C- R_7 である。

【0135】

他の実施形態において、 G_1 および G_3 は、Nであり、 G_2 および G_4 は、C- R_7 である。

【0136】

他の実施形態において、 G_1 および G_4 は、Nであり、 G_2 および G_3 は、C- R_7 である。

【0137】

他の実施形態において、 G_2 および G_3 は、Nであり、 G_1 および G_4 は、C- R_7 である。

10

【0138】

他の実施形態において、 G_2 および G_4 は、Nであり、 G_1 および G_3 は、C- R_7 である。

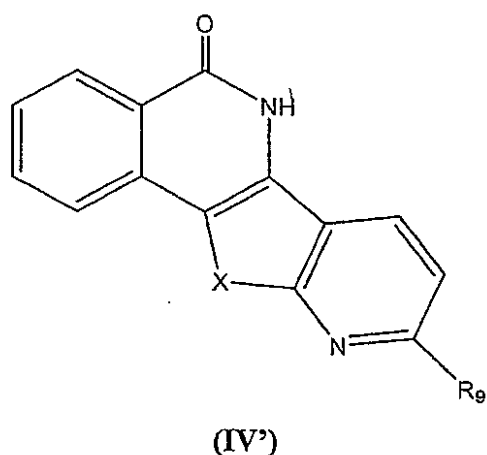
【0139】

他の実施形態において、 G_3 および G_4 は、Nであり、 G_1 および G_2 は、C- R_7 である。

【0140】

他の実施形態において、式(IV)の化合物は、式(IV')の構造を有し、

【化31】



20

30

【0141】

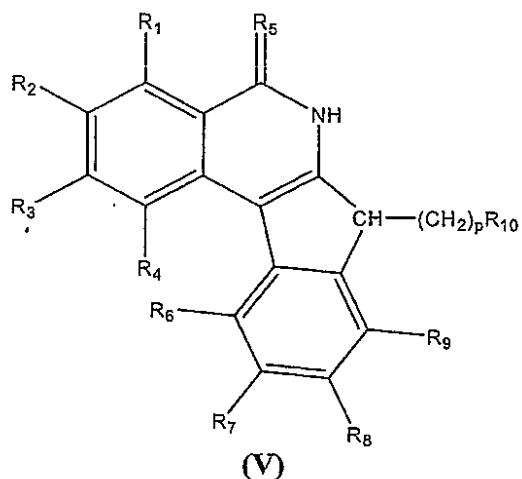
式中、X、 R_9 、および R_{10} は、式(IV)に関して上に定義したとおりである。

【0142】

4.8 式(V)の四環系ベンズアミド誘導体

上述のとおり、本発明は、式(V)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化32】



40

50

【0143】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、およびpは、式(V)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0144】

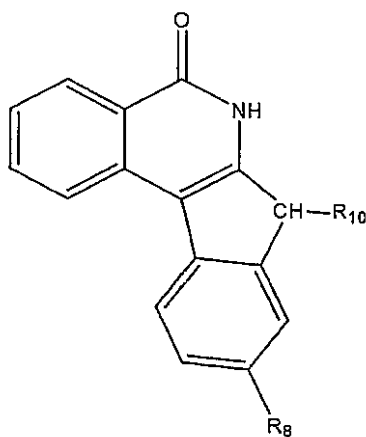
一実施形態において、 R_1 - R_4 は、水素である。他の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 の少なくとも1つは、水素以外である。他の実施形態において、 R_1 - R_4 および R_6 - R_9 は、-O-(C_1 ~ C_5 アルキル)以外であり、-A-Bは、-O-(C_1 ~ C_{10} アルキル)以外である。一実施形態において、 R_5 は、Oである。他の実施形態において、 R_5 は、NHである。他の実施形態において、 R_5 は、Sである。

【0145】

10

他の実施形態において、式(V)の化合物は、式(V')の構造を有し、

【化33】



(V')

20

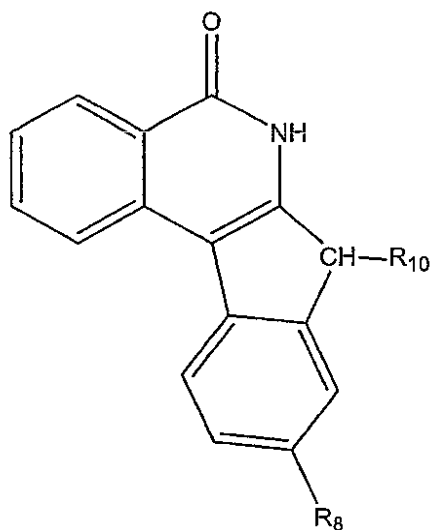
【0146】

式中、 R_8 および R_{10} は、式(V)に関して上に定義したとおりである。

【0147】

式(V')の例示的な化合物は、以下に示す化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物である。 30

【化34】



(V')

40

【表 4】

化合物	R ₈	R ₁₀
V'1	-H	-CH ₃
V'2	-H	-CH ₂ CH ₃
V'3	-H	-CH ₂ Ph
V'4	-H	-COOCH ₃
V'5	-H	-COCH ₂ COOMe
V'6	-H	-COCH ₂ COOH
V'7	-H	-COCH ₃
V'8	-H	-CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
V'9	-H	-CONH(CH ₂) ₂ -(N-モルホリニル)
V'10	-H	-CONH(CH ₂) ₃ -(N-モルホリニル)
V'11	-H	-CONH(CH ₂) ₂ COOCH ₂ CH ₃
V'12	-H	-CONH(CH ₂) ₂ COOH
V'13	-H	-CONH(CH ₂) ₂ CONHCH ₃
V'14	-H	-CONH-ピペリジン-1-イル
V'15	-H	-CONH-(N-モルホリニル)
V'16	-H	-CO(CH ₂) ₂ -テトラゾール-5-イル
V'17	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-COOCH ₂ CH ₃
V'18	-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-モルホリニル)	-COOCH ₂ CH ₃
V'19	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-COOH
V'20	-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-モルホリニル)	-COOH
V'21	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-CONHCH ₃
V'22	-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-モルホリニル)	-CONHCH ₃
V'23	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-CONH(CH ₂) ₂ -(N-モルホリニル)
V'24	-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-モルホリニル)	-CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
V'25	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-CONH(CH ₂) ₂ -(N-モルホリニル)
V'26	-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-モルホリニル)	-CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂

10

20

30

40

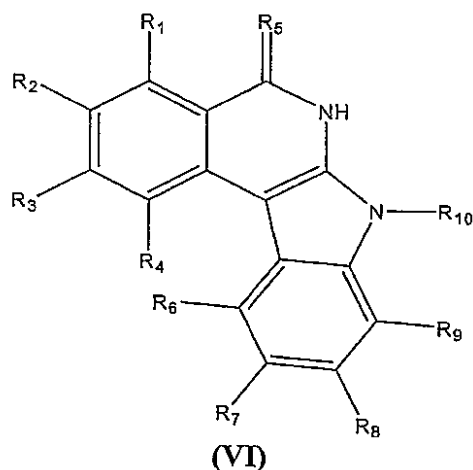
【0148】

4.9 式(VI)の四環系ベンズアミド誘導体

50

上述のとおり、本発明は、式(VI)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化 3 5】



10

【0149】

式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、式(VI)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0150】

一実施形態において、R₁-R₄は、水素である。他の実施形態において、R₆、R₇、およびR₉は、水素である。他の実施形態において、R₆-R₉は、水素である。

20

【0151】

他の実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、およびR₉の少なくとも1つは、水素以外である。

【0152】

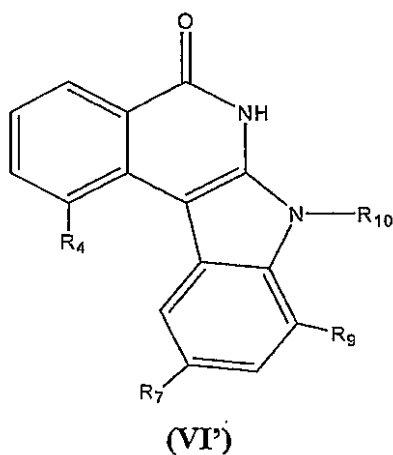
一実施形態において、R₁-R₄およびR₆-R₉は、-O-(C₁~C₅アルキル)以外であり、-A-Bは、-O-(C₁~C₁₀アルキル)以外である。

【0153】

他の実施形態において、式(VI)の化合物は、式(VI')の構造を有し、

30

【化 3 6】



40

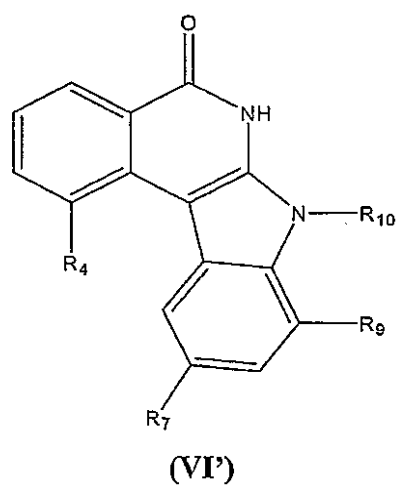
【0154】

式中、R₄、R₇、R₉およびR₁₀は、式(VI)に関して上に定義したとおりである。

【0155】

式(VI')の例示的な化合物は、以下に示す化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物である。

【化 3 7】



【表 5】

化合物	R ₄	R ₇	R ₉	R ₁₀
VI'-1	-H	-H	-H	-H
VI'-2	-H	-H	-H	-CH ₃
VI'-3	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
VI'-4	-H	-H	-H	-CH ₂ COO CH ₂ CH ₃
VI'-5	-H	-H	-H	-CH ₂ COOH
VI'-6	-H	-H	-H	-CH ₂ CONHCH ₃
VI'-7	-H	-H	-H	-CH ₂ Ph
VI'-8	-H	-H	-H	-COOCH ₃
VI'-9	-H	-H	-H	-SO ₂ NH ₂
VI'-10	-H	-H	-H	-COOtBu
VI'-11	-H	-H	-H	-COO CH ₂ CH ₃
VI'-12	-H	-H	-H	-COCH ₃
VI'-13	-H	-H	-H	-CONHCH ₃
VI'-14	-H	-H	-H	-CONH CH ₂ CH ₃
VI'-15	-H	-H	-H	-CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
VI'-16	-H	-H	-H	-CONH(CH ₂) ₂ -(N-モルホリニル)
VI'-17	-H	-H	-H	-CONH(CH ₂) ₃ -(N-モルホリニル)
VI'-18	-H	-H	-H	-CONH(CH ₂) ₂ COO CH ₂ CH ₃
VI'-19	-H	-H	-H	-CONH(CH ₂) ₂ COOH
VI'-20	-H	-H	-H	-CONH(CH ₂) ₂ CONHCH ₃
VI'-21	-H	-H	-H	-CONH-ピペリジン-1-イル
VI'-22	-H	-H	-H	-CONH-(N-モルホリニル)
VI'-23	-H	-H	-H	-CO(CH ₂) ₂ -テトラゾール-5-イル
VI'-24	-H	-H	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-H
VI'-25	-H	-H	-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-モルホリニル)	-H

10

20

30

40

化合物	R ₄	R ₇	R ₉	R ₁₀
VI'-26	-H	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-H	-COOCH ₃
VI'-27	-H	-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N- モルホリニル)	-H	-COOCH ₃
VI'-28	-H	-H	-NHCOCH ₂ NMe ₂	-CONHCH ₃
VI'-29	-H	-H	-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-モルホリニル)	-CONHCH ₃
VI'-30	-NH ₂	-H	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-CONHCH ₃
VI'-31	-OH	-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N- モルホリニル)	-H	-CONHCH ₃
VI'-32	-F	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-H	-CONHCH ₃
VI'-33	-OMe	-H	-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-モルホリニル)	-CONHCH ₃

10

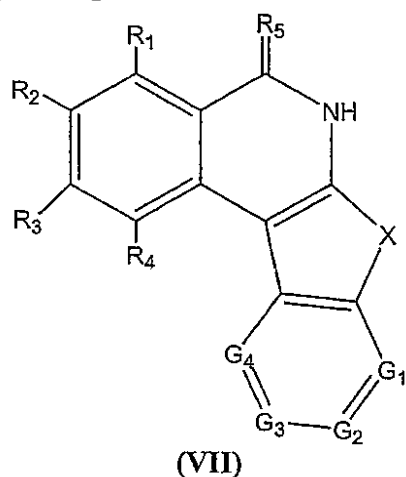
【0157】

4.10 式(VII)の四環系ベンズアミド誘導体

上述のとおり、本発明は、式(VII)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

20

【化38】



30

【0158】

式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、G₁、G₂、G₃、G₄、およびXは、式(VII)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0159】

一実施形態において、R₁-R₄は、水素である。

40

【0160】

他の実施形態において、R₅は、0である。

【0161】

他の実施形態において、R₁、R₂、R₃、およびR₄の少なくとも1つは、水素以外である。

【0162】

一実施形態において、R₁-R₄は、-O-(C₁~C₅アルキル)以外であり、-A-Bは、-O-(C₁~C₁₀アルキル)以外である。

【0163】

他の実施形態において、Xは、NHである。他の実施形態において、Xは、0である。

【0164】

50

他の実施形態において、Xは、Sである。他の実施形態において、R₄は、NH₂、OCH₃、またはNO₂である。

【0165】

他の実施形態において、G₁～G₄の1つは、Nである。

【0166】

他の実施形態において、G₁は、Nであり、G₂-G₄は、C-R₇である。

【0167】

他の実施形態において、G₂は、Nであり、G₁、G₃、およびG₄は、C-R₇である。

【0168】

他の実施形態において、G₃は、Nであり、G₁、G₂、およびG₄は、C-R₇である。

10

【0169】

他の実施形態において、G₄は、Nであり、G₁、G₂、およびG₃は、C-R₇である。

【0170】

他の実施形態において、G₁およびG₂は、Nであり、G₃およびG₄は、C-R₇である。

【0171】

他の実施形態において、G₁およびG₃は、Nであり、G₂およびG₄は、C-R₇である。

【0172】

他の実施形態において、G₁およびG₄は、Nであり、G₂およびG₃は、C-R₇である。

【0173】

他の実施形態において、G₂およびG₃は、Nであり、G₁およびG₄は、C-R₇である。

20

【0174】

他の実施形態において、G₂およびG₄は、Nであり、G₁およびG₃は、C-R₇である。

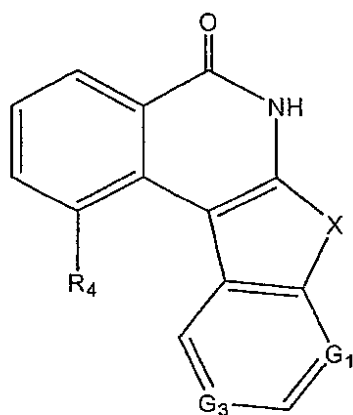
【0175】

他の実施形態において、G₃およびG₄は、Nであり、G₁およびG₂は、C-R₇である。

【0176】

他の実施形態において、式(VII)の化合物は、式(VII')の構造を有し、

【化39】



(VII')

30

【0177】

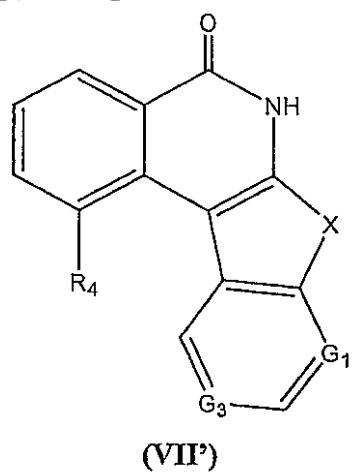
式中、X、G₁、G₃、およびR₄は、式(VII)に関して上に定義したとおりである。

【0178】

式(VII')の例示的な化合物は、以下に示す化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物である。

40

【化 4 0】



【表 6】

化合物	R ₄	G ₁	G ₃	X
VII'-1	-H	-CH	-N	-NH-
VII'-2	-H	-N	-CH	-NH-
VII'-3	-H	-CH	-N	-N(CH ₃)-
VII'-4	-H	-N	-CH	-N(CH ₃)-
VII'-5	-H	-CH	-N	-C(H)(CH ₂ COOH)-
VII'-6	-H	-N	-CH	-C(H)(CH ₂ CONHCH ₃)-
VII'-7	-H	-CH	-N	-O-
VII'-8	-H	-N	-CH	-O-
VII'-9	-H	-CH	-N	-S-
VII'-10	-H	-N	-CH	-S-
VII'-11	-H	-CH	-N	-N(CONHCH ₃)-
VII'-12	-H	-N	-CH	-N(CONHCH ₂ CH ₃)-
VII'-13	-H	-CH	-N	-N(CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂)-
VII'-14	-H	-N	-CH	-N(CONH(CH ₂) ₂ -(N-モルホリニル))-
VII'-15	-H	-CH	-N	-C(H)(CONH(CH ₂) ₂ COOCH ₂ CH ₃)-
VII'-16	-H	-N	-CH	-C(H)CONH(CH ₂) ₂ COOH-
VII'-17	-H	-CH	-N	-C(H)(CONH(CH ₂) ₂ CONHCH ₃)-
VII'-18	-H	-N	-CH	-C(H)CONH-ピペリジン-1-イル-
VII'-19	-H	-CH	-N	-C(H)(CONH-(N-モルホリニル))-
VII'-20	-H	-N	-CH	-C(H)(CO(CH ₂) ₂ -テトラゾール-5-イル)-
VII'-21	-NH ₂	-CH	-N	-NH-
VII'-22	-OCH ₃	-N	-CH	-NH-

10

20

30

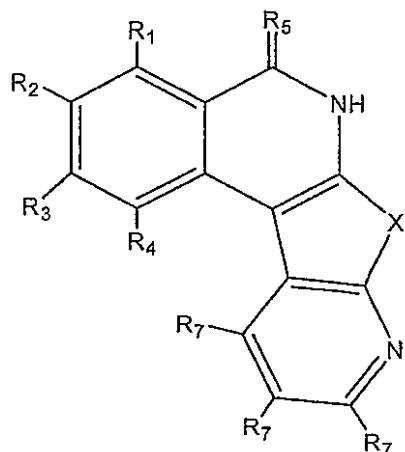
40

【0179】

4.11 式(VIIa)の四環系ベンズアミド誘導体

上述のとおり、本発明は、式(VIIa)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化 4 1】



(VIIa)

10

【0180】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、およびXは、式(VIIa)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0181】

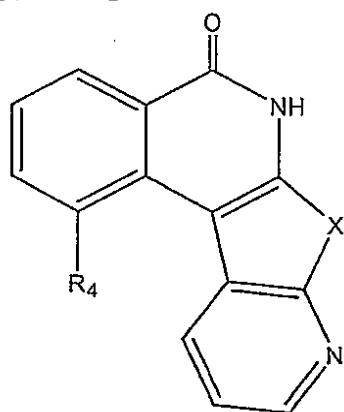
20

一実施形態において、 R_1 - R_4 は、水素である。他の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、および R_7 の少なくとも1つは、水素以外である。一実施形態において、 R_1 - R_4 および R_7 は、 $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 以外であり、 $-A-B$ は、 $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 以外である。他の実施形態において、Xは、NHである。他の実施形態において、Xは、Oである。他の実施形態において、Xは、Sである。他の実施形態において、 R_4 は、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、または $-NO_2$ である。

【0182】

他の実施形態において、式(VIIa)の化合物は、式(VIIa')の構造を有し、

【化 4 2】



(VIIa')

30

40

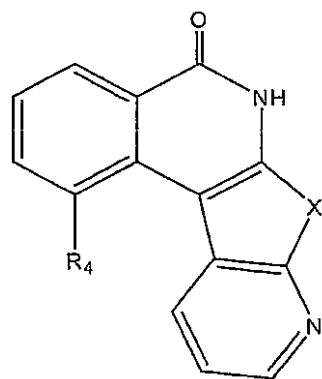
【0183】

式中、 R_4 およびXは、式(VIIa)に関して上に定義したとおりである。

【0184】

式(VIIa')の例示的な化合物は、以下に示す化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物である。

【化 4 3】



(VIIa')

10

【表 7】

化合物	R ₄	X
VIIa'-1	-H	-NH-
VIIa'-2	-H	-NCH ₃ -
VIIa'-3	-H	-C(H)(CH ₂ COOH)-
VIIa'-4	-H	-O-
VIIa'-5	-H	-S-
VIIa'-6	-H	-N(CONHCH ₃)-
VIIa'-7	-H	-N(CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂)-
VIIa'-8	-H	-C(H)(CONH(CH ₂) ₂ COOCH ₂ CH ₃)-
VIIa'-9	-H	-C(H)(CONH(CH ₂) ₂ CONHCH ₃)-
VIIa'-10	-H	-C(H)(CONH-(N-モルホリニル))-
VIIa'-11	-NH ₂	-NH-

20

30

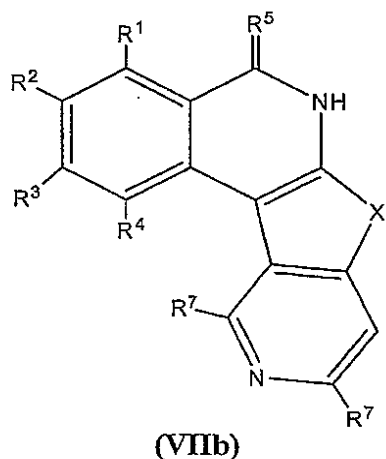
【0185】

4.12 式(VIIb)の四環系ベンズアミド誘導体

40

上述のとおり、本発明は、式(VIIb)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化 4 4】



10

【0186】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、およびXは、式(VIIb)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0187】

一実施形態において、 R_1 - R_4 は、水素である。

【0188】

他の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、または R_7 の少なくとも1つは、水素以外である。

20

【0189】

一実施形態において、 R_1 - R_4 および R_7 は、 $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 以外であり、 $-A-B$ は、 $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 以外である。

【0190】

他の実施形態において、Xは、NHである。他の実施形態において、Xは、Oである。

【0191】

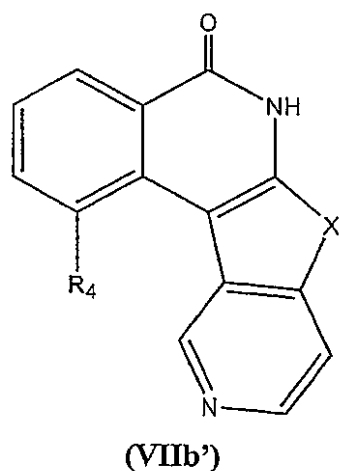
他の実施形態において、Xは、Sである。他の実施形態において、 R_4 は、 NH_2 、 OCH_3 、または NO_2 である。

30

【0192】

他の実施形態において、式(VIIb)の化合物は、式(VIIb')の構造を有し、

【化 4 5】



40

【0193】

式中、Xおよび R_4 は、式(VIIb)に関して上に定義したとおりである。

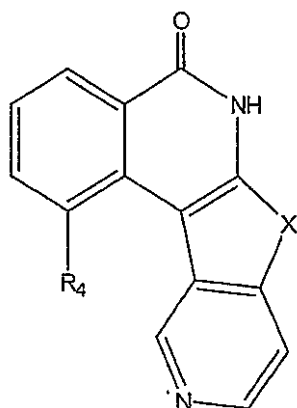
【0194】

式(VIIb')の例示的な化合物は、以下に示す化合物、ならびに薬剤として許容されるそ

50

これらの塩および水和物である。

【化 4 6】



(VIIb')

【表 8】

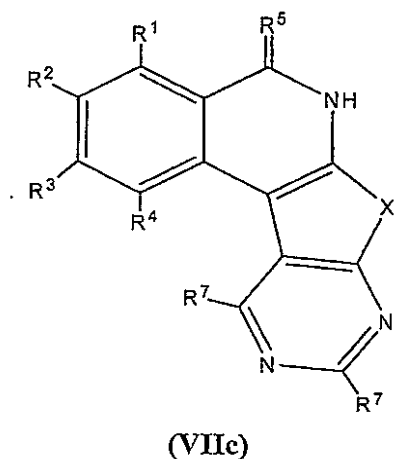
化合物	R ₄	X
VIIb'-1	-H	-NH-
VIIb'-2	-H	-NCH ₃ -
VIIb'-3	-H	-C(H)(CH ₂ CONHCH ₃)-
VIIb'-4	-H	-O-
VIIb'-5	-H	-S-
VIIb'-6	-H	-N(CONHCH ₂ CH ₃)-
VIIb'-7	-H	-N(CONH(CH ₂) ₂ -(N-モルホリニル))-
VIIb'-8	-H	-C(H)(CONH(CH ₂) ₂ COOH)-
VIIb'-9	-H	-C(H)(CONH-ピペリジン-1-イル)-
VIIb'-10	-H	-C(H)(CO(CH ₂) ₂ -テトラゾール-5-イル)-
VIIb'-11	-OCH ₃	-NH-

【0195】

4.13 式(VIIc)の四環系ベンズアミド誘導体

上述のとおり、本発明は、式(VIIc)の化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物を包含し、

【化 4 7】



10

【0196】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、およびXは、式(VIIc)の四環系ベンズアミド誘導体に関して上に定義したとおりである。

【0197】

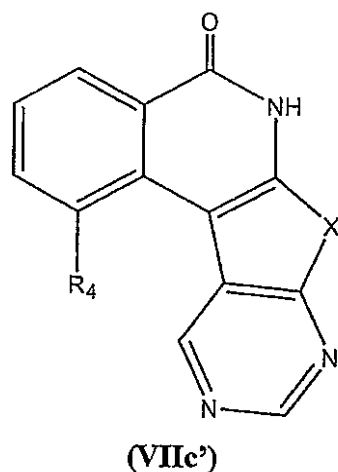
一実施形態において、 R_1 - R_4 は、水素である。他の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、または R_7 の少なくとも1つは、水素以外である。一実施形態において、 R_1 - R_4 および R_7 は、 $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})$ 以外であり、 $-A-B$ は、 $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 以外である。他の実施形態において、Xは、NHである。他の実施形態において、Xは、Oである。他の実施形態において、Xは、Sである。他の実施形態において、 R_4 は、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、または $-NO_2$ である。

20

【0198】

他の実施形態において、式(VIIc)の化合物は、式(VIIc')の構造を有し、

【化 4 8】



30

【0199】

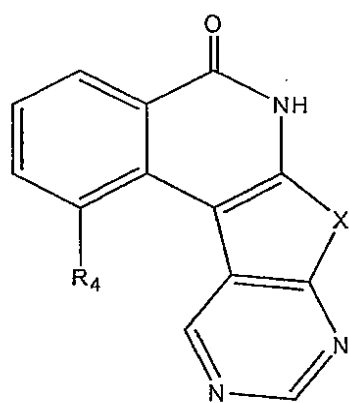
式中、Xおよび R_4 は、式(VIIc)に関して上に定義したとおりである。

【0200】

式(VIIc)の例示的な化合物は、以下に示す化合物、ならびに薬剤として許容されるそれらの塩および水和物である。

40

【化 4 9】



(VIIc')

【表 9】

化合物	R ₄	X
VIIc'-1	-H	-NH-
VIIc'-2	-H	-NH-
VIIc'-3	-H	-NCH ₃ -
VIIc'-4	-H	-NCH ₃ -
VIIc'-5	-H	-C(H)(CH ₂ COOH)
VIIc'-6	-H	-C(H)(CH ₂ CONHCH ₃)-
VIIc'-7	-H	-O-
VIIc'-8	-H	-O-
VIIc'-9	-H	-S-
VIIc'-10	-H	-S-
VIIc'-11	-H	-N(CONHCH ₃)-
VIIc'-12	-H	-N(CONHCH ₂ CH ₃)-
VIIc'-13	-H	-N(CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂)-
VIIc'-14	-H	-N(CONH(CH ₂) ₂ (N-モルホリニル))-
VIIc'-15	-H	-C(H)(CONH(CH ₂) ₂ COOCH ₂ CH ₃)-
VIIc'-16	-H	-C(H)(CONH(CH ₂) ₂ COOH)-
VIIc'-17	-H	-C(H)(CONH(CH ₂) ₂ CONHCH ₃)-
VIIc'-18	-H	-C(H)(CONH-ピペリジン-1-イル)-
VIIc'-19	-H	-C(H)(CONH-(N-モルホリニル))-
VIIc'-20	-H	-C(H)(CO(CH ₂) ₂ -テトラゾール-5-イル)-
VIIc'-22	-NH ₂	-NH-
VIIc'-22	-OCH ₃	-NH-

【0201】

4.14 (式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、および(VIIc)の四環系ベンズアミド誘導体

四環系ベンズアミド誘導体は、ケトまたはエノール互変異性型で存在することができる

10

20

30

40

50

。本発明は、四環系ベンズアミド誘導体のケト型およびエノール型の両方を包含する。したがって、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、および(VIIc)は、四環系ベンズアミド誘導体のケト型を表しているが、ケト型およびエノール型の両方を包含する。

【0202】

本発明はまた、1つまたは複数の水素、炭素、または他の原子が、その同位体で置換されている四環系ベンズアミド誘導体を含む。そのような化合物は、代謝薬物動態研究および結合アッセイにおいて、研究ツールまたは診断ツールとして有用である。

【0203】

4.15 定義

本明細書では、「 $-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル」という用語は、1から10個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖 $-(C_1 \sim C_{10})$ アルキルには、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、-n-ヘキシル、-n-ヘプチル、-n-オクチル、-n-ノニル、および-n-デシルが含まれる。代表的な分枝鎖 $-(C_1 \sim C_{10})$ アルキルには、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、-ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、および3,3-ジメチルブチル、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1,2-ジメチルペンチル、1,3-ジメチルペンチル、1,2-ジメチルヘキシル、1,3-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルヘキシル、1,2-ジメチルヘプチル、1,3-ジメチルヘプチル、および3,3-ジメチルヘプチルが含まれる。

10

20

【0204】

本明細書では、「 $-(C_1 \sim C_9)$ アルキル」という用語は、1から9個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖 $-(C_1 \sim C_9)$ アルキルには、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、-n-ヘキシル、-n-ヘプチル、-n-オクチル、および-n-ノニルが含まれる。代表的な分枝鎖 $-(C_1 \sim C_9)$ アルキルには、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、-ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、および3,3-ジメチルブチル、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1,2-ジメチルペンチル、1,3-ジメチルペンチル、1,2-ジメチルヘキシル、1,3-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルヘキシル、1,2-ジメチルヘプチル、1,3-ジメチルヘプチル、および3,3-ジメチルヘプチルが含まれる。

30

【0205】

本明細書では、「 $-(C_1 \sim C_5)$ アルキル」という用語は、1から5個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖 $-(C_1 \sim C_5)$ アルキルには、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、および-n-ペンチルが含まれる。代表的な分枝鎖 $-(C_1 \sim C_5)$ アルキルには、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、-ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、および1,2-ジメチルプロピルが含まれる。

40

【0206】

本明細書では、「 $-(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル」という用語は、2から10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖または分枝鎖非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖および分枝鎖 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニルには、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル

50

、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、-2-ヘキセニル、-3-ヘキセニル、-1-ヘプテニル、-2-ヘプテニル、-3-ヘプテニル、-1-オクテニル、-2-オクテニル、-3-オクテニル、-1-ノネニル、-2-ノネニル、-3-ノネニル、-1-デセニル、-2-デセニル、-3-デセニルなどが含まれる。

【0207】

本明細書では、「 $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル」という用語は、3から8個の炭素原子を有する、飽和環式炭化水素を指す。代表的な $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルには、-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-シクロヘプチル、および-シクロオクチルが含まれる。

【0208】

本明細書では、「 $-(C_8 \sim C_{14})$ ビシクロアルキル」という用語は、8から14個の炭素原子、および少なくとも1つの飽和環式アルキル環を有する、二環式炭化水素環系を指す。代表的な $-(C_8 \sim C_{14})$ ビシクロアルキルには、-インダニル、-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル、-ペルヒドロナフチルなどが含まれる。

10

【0209】

「3～7員単環式複素環」は、環の1-4個の炭素原子が独立してN、O、またはS原子で置換されている、単環式3～7員芳香族または非芳香族単環式シクロアルキルを指す。3～7員単環式複素環は、窒素、硫黄、または炭素原子を介して結合し得る。3～7員単環式複素環基の代表的な例には、これに限定されるものではないが、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、オキサジニル、チアジニル、ジアジニル、トリアジニル、テトラジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、イソキサゾリル、フラニル、フラザニル、ピリジニル、オキサゾリル、チアゾリル、チオフエニル、ピラゾリル、トリアゾリル、およびピリミジニルが含まれる。

20

【0210】

「7～10員二環式複素環」は、環の1-4個の炭素原子が独立してN、O、またはS原子で置換されている、二環式7～10員芳香族または非芳香族二環式シクロアルキルを指す。7～10員二環式複素環は、窒素、硫黄、または炭素原子を介して結合し得る。7～10員二環式複素環基の代表的な例には、これに限定されるものではないが、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリニル、インダゾリル、キノリニル、キナゾリニル、プリニル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソインドリル、およびインダゾリルが含まれる。

30

【0211】

「窒素含有3～7員単環式複素環」は、少なくとも1つの環窒素原子を含有する、上に定義した3～7員単環式複素環を指す。窒素含有3～7員単環式複素環は、窒素、硫黄、または炭素原子を介して結合し得る。窒素含有3～7員単環式複素環の代表的な例には、これに限定されるものではないが、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、オキサジニル、チアジニル、ジアジニル、トリアジニル、テトラジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、イソキサゾリル、ピリジニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、およびモルホリニルが含まれる。

【0212】

「窒素含有7～10員二環式複素環」は、少なくとも1つの環窒素原子を含有する、上に定義した7～10員二環式複素環を指す。窒素含有7～10員二環式複素環は、窒素、硫黄、または炭素原子を介して結合し得る。窒素含有7～10員二環式複素環の代表的な例には、-キノリニル、-イソキノリニル、-クロモニル、-インドリル、-イソインドリル、-インドリジニル、-インダゾリル、-プリニル、-4H-キノリジニル、-イソキノリル、-キノリル、-フタラジニル、-ナフチリジニル、-カルバゾリル、-β-カルボリニルなどが含まれる。

40

【0213】

本明細書では、「アリール」という用語は、フェニルまたはナフチル基を指す。

【0214】

「ハロ置換 $-(C_1 \sim C_5)$ アルキル」は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基の1つまたは複数の水素原子が、

50

-F、-Cl、-Br、または-Iで置換されている、上に定義した $C_1 \sim C_5$ アルキル基を指す。アルキルハロ基の代表的な例には、これに限定されるものではないが、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-CH_2CH_2I$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2Br$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2I$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2I$ 、 $-CH_2CH(Br)CH_3$ 、 $-CH_2CH(Cl)CH_2CH_3$ 、 $-CH(F)CH_2CH_3$ 、および $-C(CH_3)_2(CH_2Cl)$ が含まれる。

【0215】

「アミノ置換($C_1 \sim C_5$)アルキル」は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基の1つまたは複数の水素原子が $-NH_2$ で置換されている、上に定義した $C_1 \sim C_5$ アルキル基を指す。アルキルアミノ基の代表的な例には、これに限定されるものではないが、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_3$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2CH_3$ 、 $-CH(NH_2)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(NH_2)CH_3$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2CH_3$ 、および $-CH_2C(CH_3)_2(CH_2NH_2)$ が含まれる。

【0216】

「 $-(NH(C_1 \sim C_5)アルキル)$ 」は、 $-NH$ 基の窒素原子が上に定義した $C_1 \sim C_5$ アルキル基に結合している $-NH$ 基を指す。アミノアルキル基の代表的な例には、これに限定されるものではないが、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-NH-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、および $-NH-CH_2C(CH_3)_3$ が含まれる。

【0217】

「 $-N(C_1 \sim C_5アルキル)(C_1 \sim C_5アルキル)$ 」は、上に定義した2つの $C_1 \sim C_5$ アルキル基に結合している窒素原子を指す。アミノジアルキル基の代表的な例には、これに限定されるものではないが、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)(CH_3)$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)_2$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)(CH_3)$ 、 $-N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$ 、 $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(C(CH_3)_3)_2$ 、および $-N(C(CH_3)_3)(CH_3)$ が含まれる。

【0218】

「 $-(H_2NC(O))$ 置換アリール」は、アリール基の1つの水素原子が、1つまたは複数の $-C(O)NH_2$ 基で置換されている、上に定義したアリール基を指す。アリールアミド基の代表的な例には、2- $C(O)NH_2$ -フェニル、3- $C(O)NH_2$ -フェニル、4- $C(O)NH_2$ -フェニルが含まれる。

【0219】

「 $-(H_2NC(O))$ 置換ピリジル」は、ピリジル基の1つの水素原子が、1つまたは複数の $-C(O)NH_2$ 基で置換されている、ピリジル基を指す。アリールアミド基の代表的な例には、2- $C(O)NH_2$ -ピリジル、3- $C(O)NH_2$ -ピリジル、および4- $C(O)NH_2$ -ピリジルが含まれる。

【0220】

「 $-(H_2NC(O))$ 置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)」は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基の1つの水素原子が、 $-C(O)NH_2$ 基で置換されている、上に定義した $C_1 \sim C_5$ アルキルを指す。アルキルアミド基の代表的な例には、これに限定されるものではないが、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH(C(O)NH_2)CH_3$ 、 $-CH_2CH(C(O)NH_2)CH_2CH_3$ 、 $-CH(C(O)NH_2)CH_2CH_3$ 、および $-C(CH_3)_2CH_2C(O)NH_2$ が含まれる。

【0221】

「 HO 置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)」は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基の1つの水素原子が、ヒドロキシル基で置換されている、上に定義した $C_1 \sim C_5$ アルキルを指す。アルカノール基の代表的な例には、これに限定されるものではないが、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$ 、 $-CH(OH)CH_2CH_3$ 、および $-C(CH_3)_2CH_2OH$ が含まれる。

【0222】

「カルボキシ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)」は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基の1つの水素原子が、 $-COOH$ 基で置換されている、上に定義した $C_1 \sim C_5$ アルキルを指す。アルキルカルボキシ基の代表的な例には、これに限定されるものではないが、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH(COOH)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH(COOH)CH_2CH_3$ 、 $-CH(COOH)CH_2CH_3$ 、および $-C(CH_3)_2CH_2COOH$ が含まれる。

【0223】

本明細書では、「グリコシド」という用語は、 α -または β -グリコシド結合を形成しているヘキソースまたはペントース糖を指す。グリコシドの代表的な例には、これに限定されるものではないが、リボース、デオキシリボース、フルクトース、ガラクトース、グルクロン酸、およびグルコースが含まれる。

【0224】

「対象」は、哺乳動物、例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、あるいはサル、チンパンジー、またはヒヒなどの非ヒト霊長類である。

【0225】

本明細書では、「薬剤として許容される塩」という語句は、酸および1つの四環系ベンズアミド誘導体の塩基性窒素基から形成された塩である。例示的な塩には、これに限定されるものではないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩(glucaronate)、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-0H-3-ナフトエ酸塩)が含まれる。「薬剤として許容される塩」という用語はまた、カルボン酸官能基またはスルホン酸官能基などの酸性官能基を有する四環系ベンズアミド誘導体、および薬剤として許容される無機または有機塩基から調製された塩を指す。適切な塩基には、これに限定されるものではないが、ナトリウム、カリウム、およびリチウムなどのアルカリ金属の水酸化物、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物、アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物、アンモニア、および非置換またはヒドロキシ置換モノ-、ジ-、またはトリ-アルキルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどの有機アミン、トリブチルアミン、ピリジン、*N*-メチルアミン、*N*-エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、モノ-、ビス-、またはトリス-(2-0Hエチル)アミンなどのモノ-、ビス-、またはトリス-(2-0H-低級アルキルアミン)、2-0Htert-ブチルアミン、またはトリス-(ヒドロキシメチル)メチルアミン、*N,N*-ジメチル-*N*-(2-ヒドロキシエチル)アミンなどの*N,N*-ジ-低級アルキル-*N*-(ヒドロキシ低級アルキル)アミン、またはトリ-(2-0Hエチル)アミン、*N*-メチル-D-グルカミン、ならびにアルギニン、リシンなどのアミノ酸が含まれる。

【0226】

四環系ベンズアミド誘導体に関して用いられるとき、「有効量」は、(a)状態を治療または予防する、あるいは(b)in vivoまたはin vitroの細胞においてPARPを阻害するのに有効な量である。

【0227】

本明細書では以下の略語を用い、それらは指示された定義を有する。AcOHは酢酸であり、CEPは盲腸結紮および穿刺であり、DMEMはダルベッコ改変イーグル培地であり、DMFは*N,N*-ジメチルホルムアミドであり、DMSOはジメチルスルホキシドであり、Etはエチルであり、EtOAcは酢酸エチルであり、EtOHはエタノールであり、HEPESは4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸であり、HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり、LPSはリポ多糖類であり、MeCNはアセトニトリルであり、MeOHはメタノールであり、MSは質量分析であり、Msはメシル(メタンスルホニル)であり、NaBH₄は水素化ホウ素ナトリウムであり、NEt₃はトリエチルアミンであり、NMRは核磁気共鳴であり、PBSはリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)であり、PARPはポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼであり、PPAはポリリン酸であり、Pyはピリジンであり、SDSは硫酸ドデシル(ナトリウム塩)であり、STZはストレプトゾトシンであり、TCAはトリクロロ酢酸であり、Tfはトリフルリル(トリフルオロメタンスルホニル)であり、TFAはトリフルオロ酢酸であり、THFはテトラヒドロフランであり、TLCは薄層クロマトグラフィーであり、TNFは腫瘍壊死因子であり、TRISはトリス(ヒドロキシメ

チル)アミノメタンであり、Tsはトシル(p-トルエンスルホニル)である。

【0228】

4.16 四環系ベンズアミド誘導体の調製方法

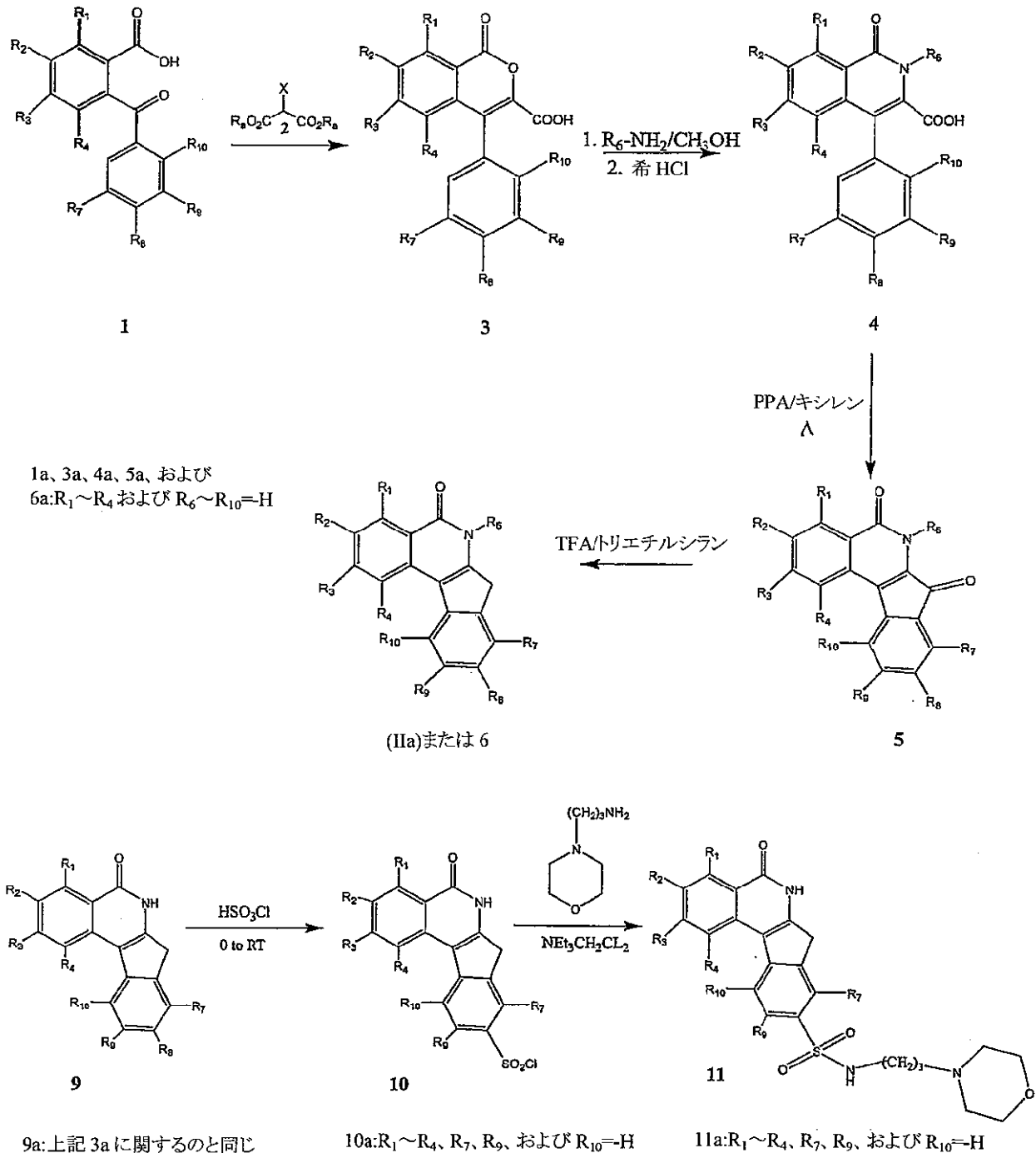
四環系ベンズアミド誘導体を調製するために有用な合成経路の実施例を以下の実施例で説明し、スキーム1~6に一般化する。

【0229】

スキーム1は、式(IIa)の四環系ベンズアミド誘導体を調整するために有用な方法を示しており、ここで $R_1 \sim R_4$ および $R_6 \sim R_{10}$ は式(IIa)として定義されたものである。

【化50】

スキーム1



【0230】

ここで、 $R_1 \sim R_4$ および $R_6 \sim R_{10}$ は式(IIa)の化合物として上記に定義されたとおりであり；

各Raは独立にC₁～C₃アルキルであり;Xは-Cl、-Br、-I、-OTf、-OMsまたは-OTsである。

【0231】

本明細書では、式(II)および式(IIa)の四環系ベンズアミド誘導体は上記スキーム1の各ステップを含む方法により調製することができる。

【0232】

式3の化合物は、塩基存在下、式3の化合物を調製するのに十分な温度および時間、式1の化合物と式2の化合物とを接触させる段階を含む方法により製造することができる。

【0233】

一実施態様では、Raはメチルで、Xは-Brである。

【0234】

一実施態様では、式1の化合物約1当量につき、約0.1～約10当量の式2の化合物を用いる。

10

【0235】

他の実施態様では、式1の化合物約1当量につき、約0.5～約5当量の式2の化合物を用いる。

【0236】

さらなる他の実施態様では、式1の化合物約1当量につき、式2の化合物を約1～約2当量用いる。

【0237】

一実施態様では、式1の化合物約1当量につき、約1～約5当量の塩基を用いる。

20

【0238】

他の実施態様では、式1の化合物約1当量につき、約2～約3当量の塩基を用いる。

【0239】

当該方法で使用するのに適した塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジンおよびイミダゾールなどの有機塩基、ならびに炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸セシウムを含む無機塩基アルカリ金属炭酸塩などの無機塩基がある。

【0240】

他の態様では、塩基は炭酸カリウムである。

【0241】

当該方法は、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF、DMSO、酢酸エチル、アセトン、ベンゼン、ジエチルエーテル、水またはそれらの混合物などの溶媒の存在下で行うことができる。

30

【0242】

他の実施態様では、溶媒はDMFである。

【0243】

さらなる他の実施態様では、溶媒は実質的に無水、すなわち、約1%よりも少ない水を含むものである。

【0244】

他の実施態様では、当該方法は約2時間から約36時間行われる。

40

【0245】

さらなる他の実施態様では、スキーム1の方法は約8時間から約24時間実施される。

【0246】

さらなる他の実施態様では、スキーム1の方法は約12時間から約18時間実施される。

【0247】

さらなる実施態様では、スキーム1の方法は約0℃から約100℃の温度で実施される。

【0248】

他の実施態様ではスキーム1の方法は約35℃から約70℃の温度で実施される。

【0249】

さらなる他の実施態様ではスキーム1の方法は約25℃の温度で実施される。

50

【0250】

式4の化合物は、(a)式3の化合物をメタノール中アンモニアと接触させる段階;および(b)式4の化合物を調製するのに十分な温度および時間、段階(a)の生成物を希酸と接触させる段階を含む方法により調製することができる。

【0251】

一実施態様では、式3の化合物約1当量につき、約1から約1000当量のアンモニアを含むメタノール溶液を用いる。

【0252】

他の実施態様では、式3の化合物約1当量につき、約5から約500当量のアンモニアを含むメタノール溶液を用いる。

10

【0253】

さらなる他の実施態様では、式3の化合物約1当量につき、約10から約100当量のアンモニアを含むメタノール溶液を用いる。

【0254】

さらなる他の実施態様では、式3の化合物約1当量につき、約20から約50当量のアンモニアを含むメタノール溶液を用いる。

【0255】

一実施態様では、メタノール中のアンモニアは約1Nから約10Nである。

【0256】

他の実施態様では、メタノール中のアンモニアは約3Nから約7Nである。

20

【0257】

一実施態様では、希酸は約0.01Nから約3Nである。

【0258】

他の実施態様では、希酸は約0.1Nから約1Nである。

【0259】

他の実施態様では、酸はHClである。

【0260】

一実施態様では、当該方法は約1時間から約48時間実施される。

【0261】

さらなる他の実施態様では、当該方法は約8時間から約36時間実施される。

30

【0262】

さらなる他の実施態様では、当該方法は約12時間から約24時間実施される。

【0263】

一実施態様では、当該方法は約0℃から約100℃の温度で実施される。

【0264】

他の実施態様では、当該方法は約25℃から約75℃の温度で実施される。

【0265】

さらなる他の実施態様では、当該方法は約40℃から約60℃の温度で実施される。

【0266】

式5の化合物は、式5の化合物を調製するのに十分な温度および時間、式4の化合物を脱水剤と接触させる段階を含む方法により調製することができる。

40

【0267】

一実施態様では、式4の化合物約1当量につき、約0.1から約10当量の脱水剤を用いる。

【0268】

他の実施態様では、式4の化合物約1当量につき、約0.5から約5当量の脱水剤を用いる。

【0269】

さらなる他の実施態様では、式4の化合物約1当量につき、約1から約2当量の脱水剤を用いる。

【0270】

適した脱水剤としては、限定するものではないが、PPA、スルホン酸、クロロスルホン

50

酸、塩化スルフリルおよび塩化チオニルが挙げられる。

【0271】

他の実施態様では、脱水剤はPPAである。

【0272】

当該方法は、溶媒の存在下行われ、この溶媒としては限定するものではないが、キシレンが挙げられる。

【0273】

一実施態様では、溶媒はキシレンである。

【0274】

他の実施態様では、溶媒は実質的に無水、すなわち、約1%未満の水を含むものである。 10

【0275】

一実施態様では、当該方法は約1時間から約24時間実施される。

【0276】

さらなる他の実施態様では、当該方法は約4時間から約18時間実施される。

【0277】

さらなる他の実施態様では、当該方法は約6時間から約12時間実施される。

【0278】

一実施態様では、当該方法は約25℃から約200℃の温度で実施される。

【0279】

他の実施態様では、当該方法は約100℃から約160℃の温度で実施される。 20

【0280】

式(IIa)の化合物は、式(IIa)の化合物を調整するのに十分な温度および時間、式5の化合物を還元剤(例、Wolff-Kishner作用薬)と接触させる段階を含む方法により調製することができる。

【0281】

一実施態様では、式5の化合物約1当量につき、約0.1から約10当量の還元剤を用いる。

【0282】

他の実施態様では、式5の化合物約1当量につき、約0.5から約5当量の還元剤を用いる。

【0283】

さらなる他の態様では、式5の化合物約1当量につき、約1から約2当量の還元剤を用いる 30

【0284】

このカルボニルの還元に適した還元剤としては、限定するものではないが、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、アルピンボラン(alpineborane)、およびTFA/トリエチルシランが挙げられる。

【0285】

一実施形態では、還元剤はヒドリド還元剤である。

【0286】

他の実施態様では、還元剤は水素化ホウ素ナトリウムである。

【0287】

他の実施形態では、還元剤はTFA/トリエチルシランである。 40

【0288】

当該方法は、限定するものではないが、メタノール、エタノール、THFおよびベンゼンなどの溶媒の存在下で実施することができる。あるいは、当該方法は溶媒ない場合も実施することができる。

【0289】

一実施態様では、溶媒はメタノールである。

【0290】

他の実施態様では、溶媒は実質的に無水、すなわち、約1%未満の水を含むものである。

【0291】

一実施態様では、当該方法は約1分から約12時間実施される。

【0292】

さらなる他の実施態様では、当該方法は約5分から約6時間実施される。

【0293】

さらなる他の実施態様では、当該方法は約15分から約2時間実施される。

【0294】

一実施態様では、当該方法は約-20℃から約40℃の温度で実施される。

【0295】

他の実施態様では、当該方法は約10℃から約30℃の温度で実施される。

【0296】

さらなる他の実施態様では、当該方法は約25℃の温度で実施される。

10

【0297】

式9の四環系ベンズアミド誘導体は、有機合成の分野の技術者によく知られている手順を用いてさらに誘導体化することができ、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうち一以上に様々な置換基を有する式(II)および式(IIa)の様々な類似体を調製することができる。有用な誘導体化方法としては、限定するものではないが、芳香族求核置換反応、ならびにニトロ化、ヨウ素化、臭素化、塩素化、スルホニル化、塩化スルホニル化(sulfonylchlorination)、アルキル化およびアシル化などの芳香族求電子置換反応が挙げられる。M.B.SmithおよびJ.March、Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure、675～758および850～893(第5版、2001年)参照。

20

【0298】

一実施形態では、式9の四環系ベンズアミド誘導体は、クロロスルホン酸を用いて式10のクロロスルホニル化合物に変換される。

【0299】

次いで、式10のクロロスルホニル化合物は、トリエチルアミンの存在下で10のクロロスルホニル化合物を3-(N-モルホリニル)-プロピルアミンと反応させることにより、対応する式11の3-(N-モルホリニル)-プロピルスルホンアミド誘導体に誘導体化される。

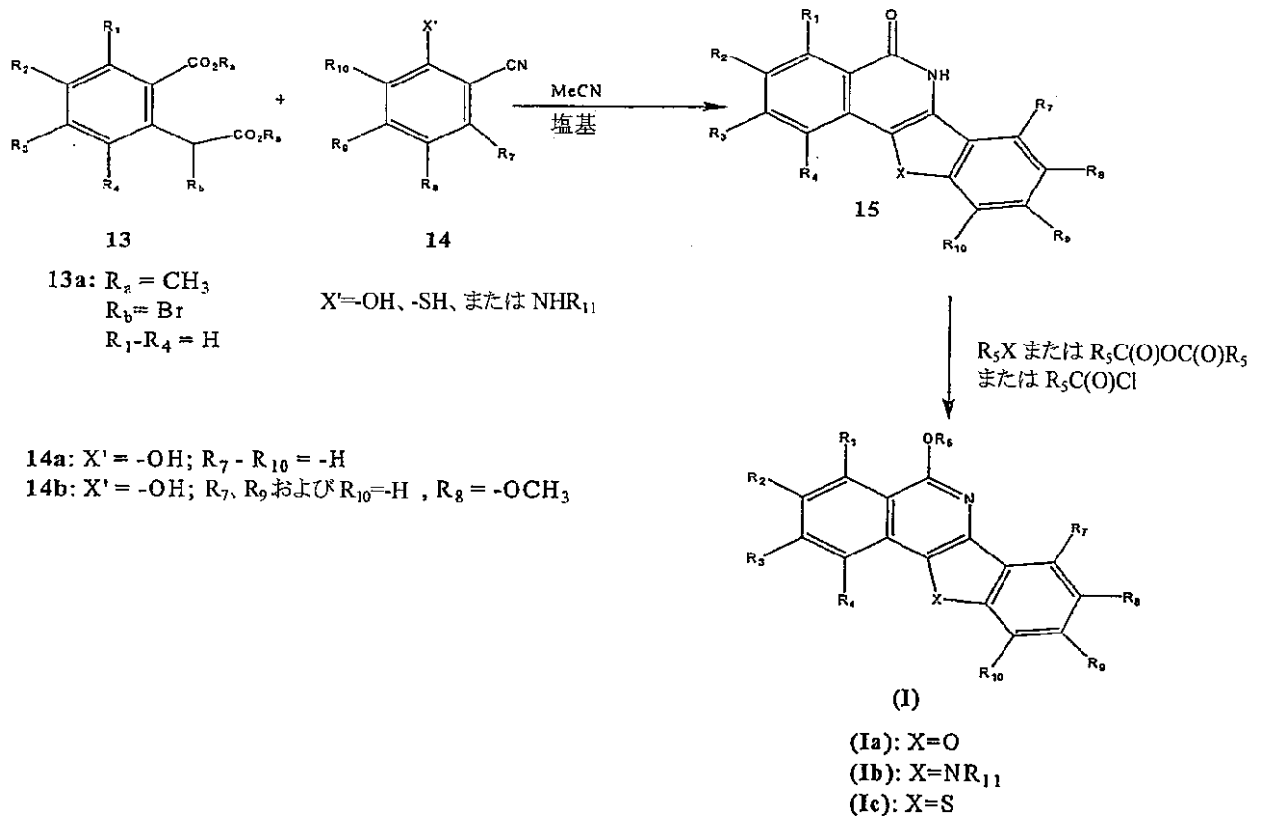
【0300】

下記スキーム2は、式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物を調製するのに有用な方法を示しており、ここで $R_1 \sim R_4$ および $R_7 \sim R_{11}$ は、式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物として先に定義されている； X' は-OH、-NHR₁₁、または-SH； X は-O-、-N(H)-、または-S-；各 R_a は独立に $C_1 \sim C_3$ アルキル、および R_b は-Cl、-Br、-I、-OTs、-OMsまたは-OTfである。

30

【化 5 1】

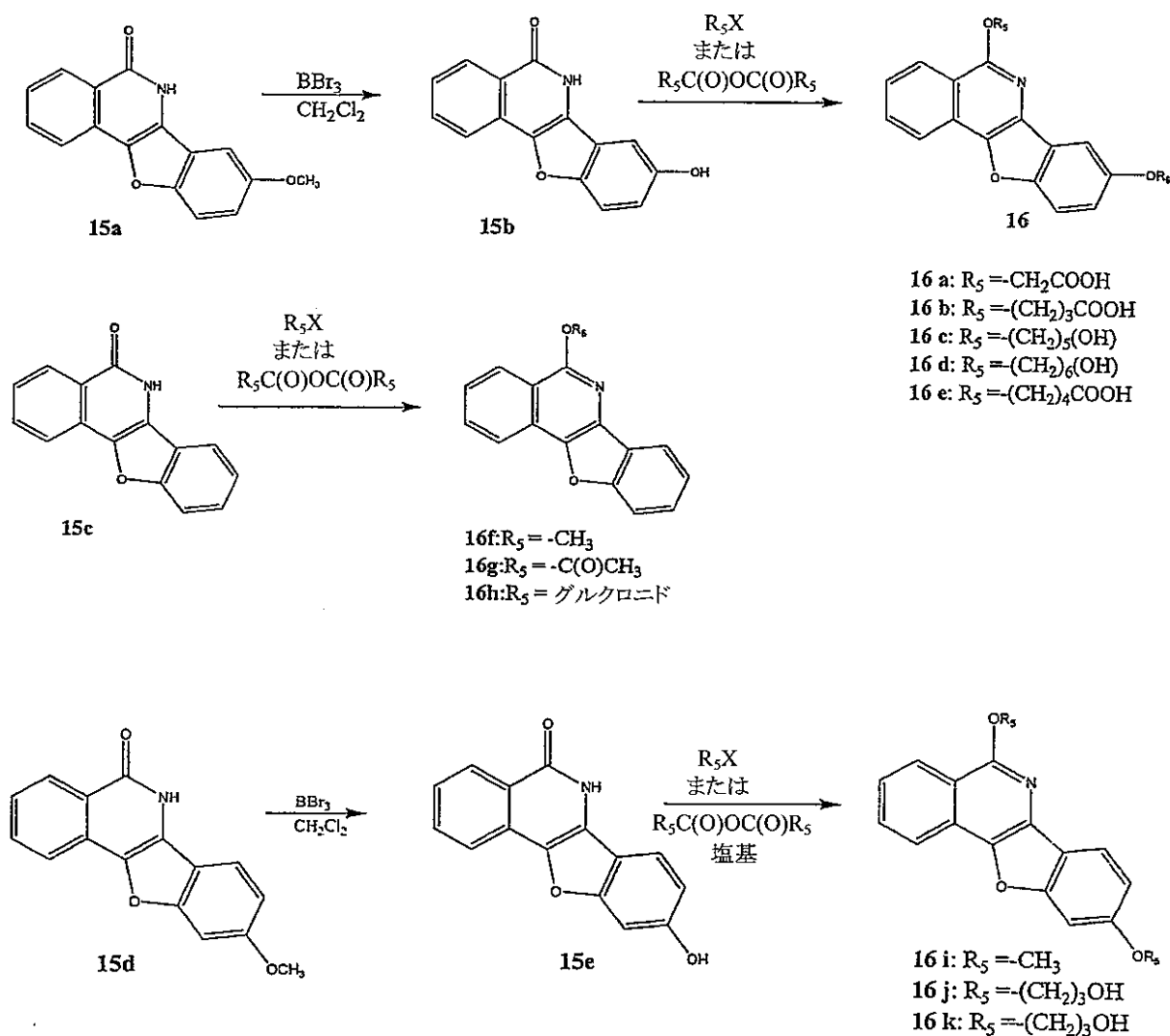
スキーム 2



10

20

【 0 3 0 1 】



10

20

30

40

50

【0302】

式15の四環系イソキノリン化合物は、アセトニトリル、アセトンまたはジエチルホルムアミド(DMF)などの溶媒中、トリエチルアミン、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基の存在下で式13のホモフタル酸類を式14のシアノフェノールと反応させることにより調製することができる。

【0303】

式15の化合物は、アルキル化作用薬、アシル化作用薬またはグルクロニド酸化作用薬を用いて15を処理し、必要によりさらに誘導体化することにより、式(I)の四環式ベンズアミド誘導体に変形させることができる。

【0304】

適したアルキル化およびアシル化作用薬としては、限定するものではないが、ヨードメタン、ヨードエタン、1-ヨードプロパンおよび2-ブロモプロパン、1-ブロモプロパン、1-ブロモブタン、1-ブロモペンタンおよび1-ブロモヘキサンなどのハロゲン化アルキルが挙げられ、その中のアルキル基は所望により-OHまたは-C(O)OH、塩化アセチルおよび塩化プロピオニルなどのハロゲン化アシル、ならびに酢酸無水物およびプロピオン酸無水物などの無水物で置換することができる。

【0305】

一実施形態では、アルキル化作用薬はヨウ化メチルである。

【0306】

他の実施形態では、アルキル化作用薬は水酸基で置換されたハロゲン化アルキルである。

【0307】

さらなる他の実施形態では、アルキル化作用薬はカルボキシ基で置換されたハロゲン化アルキルである。

【0308】

一実施形態では、アシル化作用薬は塩化アセチルである。

【0309】

他の実施形態では、アシル化作用薬は酢酸無水物である。

【0310】

さらなる他の実施形態では、 R_5 はグルクロニジルであり、グルクロニド化作用薬はアセトブロモ- α -D-グルクロン酸メチルエステルである。

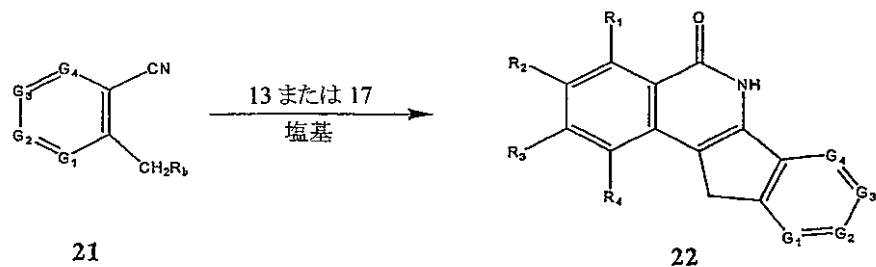
10

【0311】

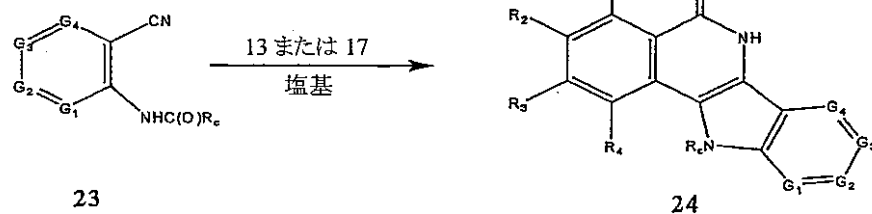
下記スキーム3は、式IIIの四環系ベンズアミド誘導体を調製するのに有用な方法を示しており、ここで $R_1 \sim R_4$ および $G_1 \sim G_4$ は、式IIIの化合物として先に定義されている；Rbは-C1、-Br、-I、-OTs、-OMsまたは-OTfであり、Rcは-C₁~C₃アルキルである。

【化 5 2】

スキーム 3

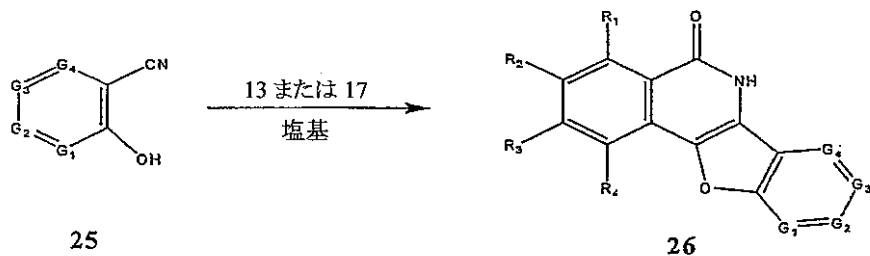


10



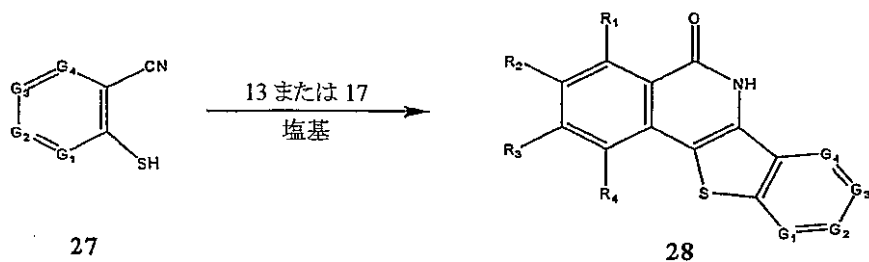
$R_c = -H, C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_5$ アルキル)、
 $NH(C_1 \sim C_5$ アルキル)または
 $N(C_1 \sim C_5$ アルキル) $(C_1 \sim C_5$ アルキル)

20



26a: $R_1 \sim R_4 = H; G_2 \sim G_4 = CH; G_1 = N$

30

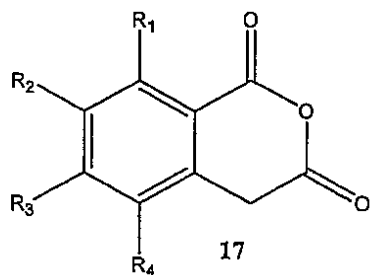


【0 3 1 2】

式22、24、26および28の四環系ベンズアミド誘導体は、塩基の存在下、式17のホモフタル酸無水物を各々式21、23、25または27の化合物と反応させることにより調製することができる。

40

【化 5 3】



50

【0313】

代替の実施形態では、式22、24、26および28の四環系ベンズアミド誘導体は、塩基の存在下、式13のホモフタル酸類を各々式21、23、25または27の化合物と反応させることにより調製することができる。

【0314】

スキーム5の方法で使用するのに適した塩基には、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、ナトリウムブトキシド、ナトリウムメトキシドおよびイミダゾールなどの有機塩基、ならびに水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸セシウムを含むアルカリ金属炭酸塩などの無機塩基がある。

10

【0315】

一実施形態では、塩基はトリエチルアミンである。

【0316】

他の実施形態では、塩基は炭酸カリウムである。

【0317】

当該方法は、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF、DMSO、酢酸エチル、アセトン、ベンゼン、ジエチルエーテル、水またはその混合物などの溶媒の存在下で行うことができる。

【0318】

一実施形態では、溶媒はアセトニトリルである。

20

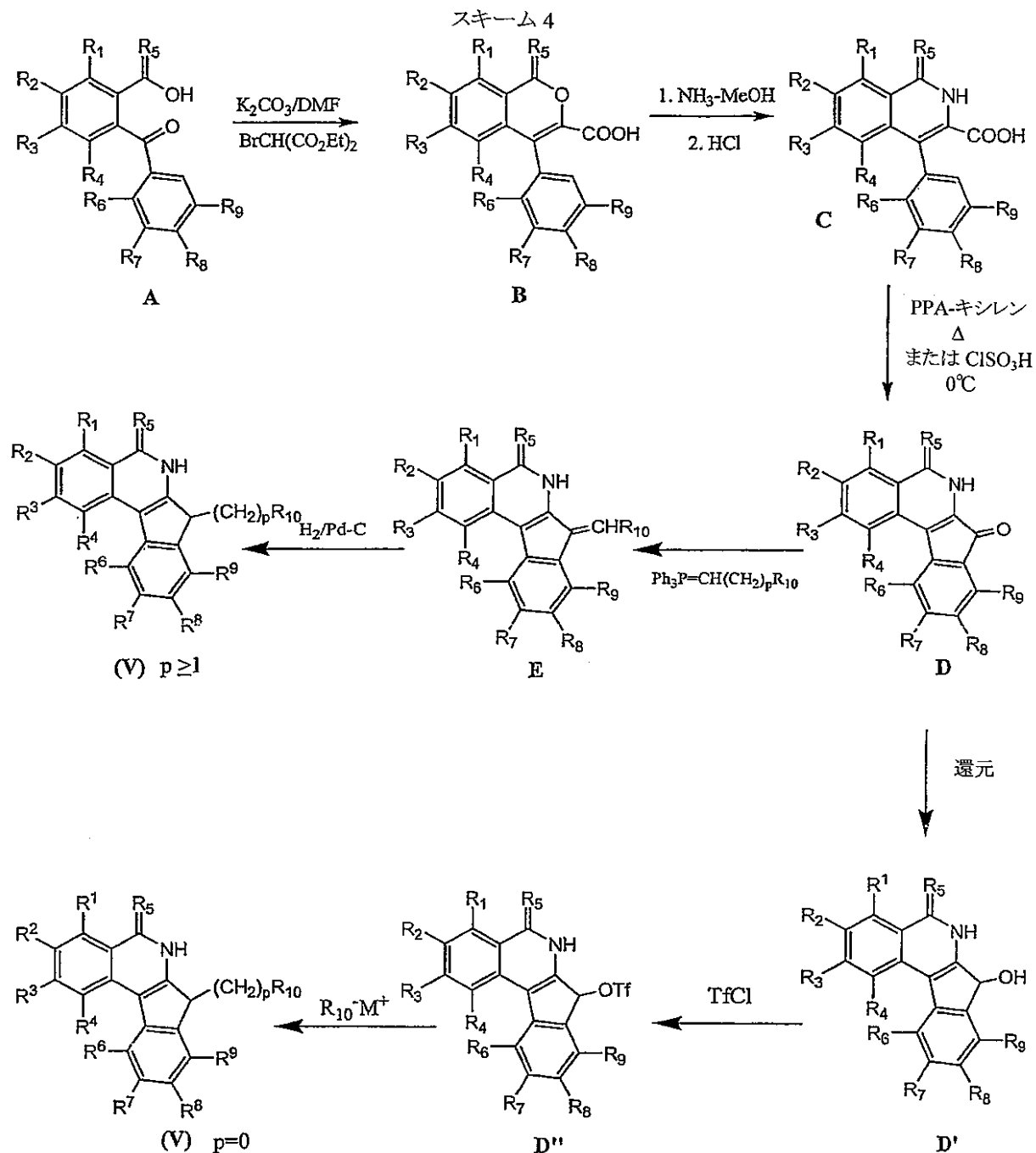
【0319】

他の実施形態では、溶媒はDMFである。

【0320】

下記スキーム4は、式(V)の化合物を調製するのに有用な方法を示しており、ここで $R_1 \sim R_4$ および $R_7 \sim R_{10}$ は、式(V)の化合物として先に定義されている。

【化54】



10

20

30

【0321】

式Aのケトン基は、炭酸カリウムの存在下、マロン酸ブロモエチルを用いて式Bの二環性中間体に環化することができる。次いで、式Bの中間体は、アンモニアのメタノール溶液の存在下、式Cのラクタム中間体に変換することができる。Friedel-Craftsに媒介されるCの閉環により、式Dの四環性ケト中間体を得られ、Wittig-Horner法を介してホスホネート(p hosponate)またはリンイリドと反応させるときには、式Eの四環系ベンズアミド誘導体を得られる。この誘導体の環外二重結合は、接触水素化を用いて連続的に還元することができ、 $p \geq 2$ の式(V)の化合物を得られる。

【0322】

代替の実施形態では、 $p=0$ の式(V)の化合物は式Dの中間体を介して合成することができる。式Dのケト中間体は、対応する式D'のアルコール中間体に還元することができ、その後アルコールを式D''のトリフルオロメタンスルホン酸の中間体に変換することにより、良

50

好な脱離基を製造し得る。次いで、トリフルオロメタンスルホン酸の中間体は、式 $R_{10}^-M^+$ (ここで M^+ は、 Na^+ または K^+ などのアルカリ金属である)の求核作用薬と反応させることにより、 $p=0$ の式(V)の四環系ベンズアミド誘導体を調製することができる。

【0323】

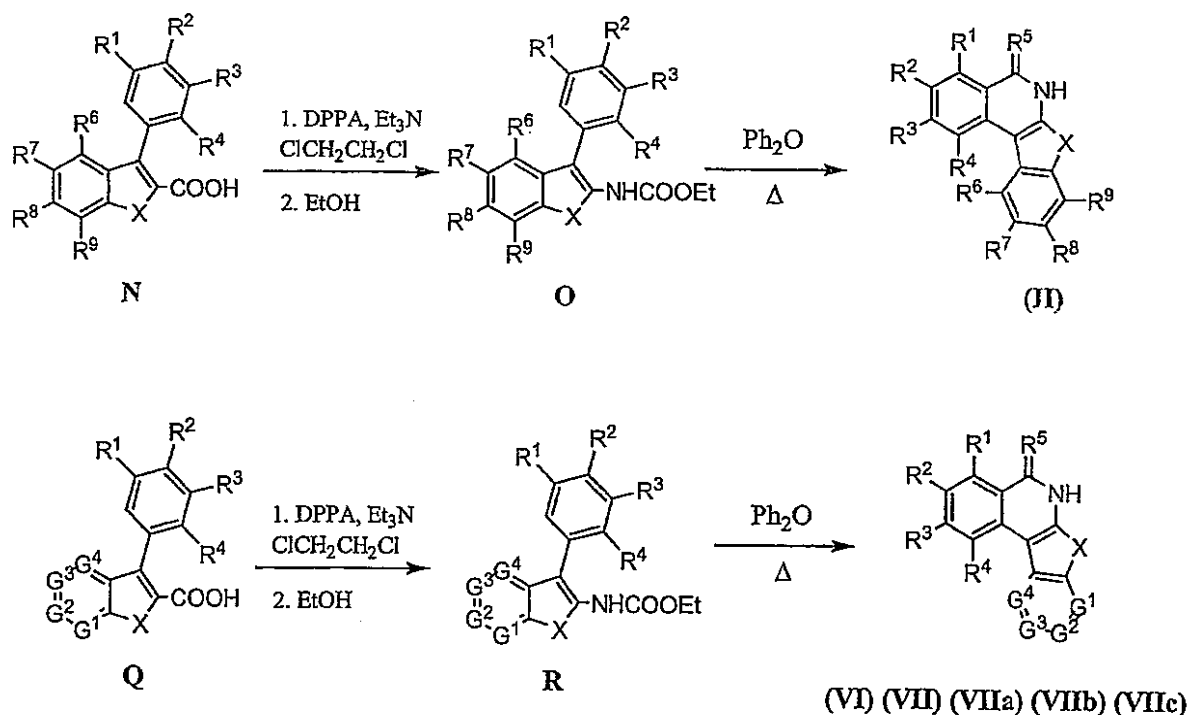
式Aの化合物は、有機合成の技術者に知られている技術を用いて商業的な原材料から調製できる。

【0324】

下記式5は、式(II)、式(VI)、式(VII)、式(VIIa)、式(VIIb)および式(VIIc)の化合物を調製するのに有用な方法を示しており、ここで $R_1 \sim R_4$ 、 $R_7 \sim R_{10}$ 、 $G_1 \sim G_4$ およびXは、式(I I)、式(VI)、式(VII)、式(VIIa)、式(VIIb)および式(VIIc)の化合物として上記に定義されている： 10

【化55】

スキーム5



20

30

【0325】

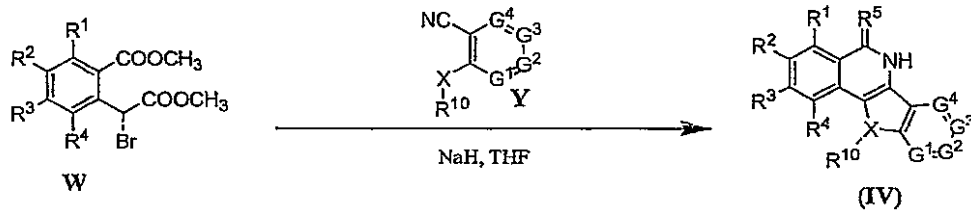
式Nの化合物のカルボン酸基はDPPAと結合することができ、対応する式Oのカルバミン酸エステル中間体が得られ、その後熱環化により式(II)の四環系ベンズアミド誘導体が得られる。同様の合成方法を用いて、式Qの二環性カルボン酸(式Qの化合物を調製する方法として、Wackerら、Tet.Lett.、43:5189~5191、2002年;およびBourdaisら、J.Het.Chem.、12:1111~1115、1975年参照)を、式Rのカルバミン酸エステルの仲介を経て、式(VI)、式(VII)、式(VIIa)、式(VIIb)および式(VIIc)の四環系ベンズアミド誘導体に転換することができる。 40

【0326】

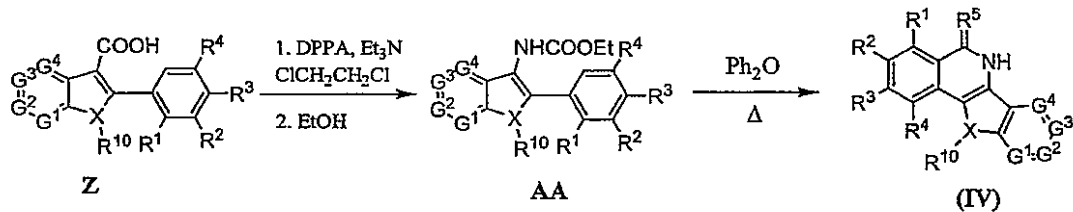
下記スキーム6は、式(IV)の化合物を調製するのに有用な方法を示しており、ここで $R_1 \sim R_4$ 、 $R_7 \sim R_{10}$ 、および $G_1 \sim G_4$ は式(IV)の化合物として先に定義されている：

【化 5 6】

スキーム 6



10



【0 3 2 7】

20

式(IV)の四環系ベンズアミド誘導体は、水素化ナトリウムの存在下で式Wの中間体を式Yの芳香族ニトリルと反応させることにより、ワンポット結合/環化処理を用いて調製することができる。

【0 3 2 8】

あるいは、式Zの化合物のカルボン酸基(式Zの化合物を調製するのに有用な方法として、Wackerら、Tet.Lett.、43:5189～5191、2002年;およびBourdaisら、J.Het.Chem.、12:111～1115、1975年参照)をDPPAに結合して対応する式AAのカルボン酸エステル中間体を得ることができ、その後熱環化することで式(IV)の四環系ベンズアミド誘導体を得ることができる。

【0 3 2 9】

30

4.17 四環系ベンズアミド誘導体の治療的使用

本発明は、有効量の四環系ベンズアミド誘導体および医薬的に許容し得る担体または賦形剤を含む医薬組成物も含む。医薬的に許容し得るプロドラッグ、医薬的に許容し得る塩などの水和塩、またはそれらの混合物として提供される際には、本発明は四環系ベンズアミド誘導体を含む。

【0 3 3 0】

本発明によれば、四環系ベンズアミド誘導体は、病気の治療や予防を必要とする対象に投与される。

【0 3 3 1】

四環系ベンズアミド誘導体は、炎症性疾患の治療または予防に使用することができる。炎症性疾患は、体内組織の炎症が生じている場所で発生し得る。これらは、局所的炎症反応および全身性炎症を含む。四環系ベンズアミド誘導体を用いて治療または予防可能な炎症性疾患の例としては、限定するものではないが、移植臓器拒絶;関節炎、関節リウマチ、変形性関節症および増加する骨吸収に関連する骨疾患などの関節の慢性炎症性疾患;回腸炎、潰瘍性大腸炎、Barrett症候群およびクローン病などの炎症性腸疾患;ぜんそく、成人呼吸窮迫症候群、および慢性閉塞性気道疾患などの炎症性肺疾患;角膜ジストロフィ、トラコーマ、回旋糸状虫症、ブドウ膜炎、交感性眼炎および眼内炎などの眼の炎症性疾患;歯肉炎および歯周炎などの慢性炎症性歯周病;結核症;ハンセン病;尿毒性合併症、糸球体腎炎およびネフローゼなどの炎症性腎臓病;皮膚炎、硬化性皮膚炎、乾癬および湿疹などの炎症性皮膚疾患;神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、AIDS関連の神経変性およびア

40

50

ルツハイマー病、伝染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症およびウイルス性または自己免疫性脳炎などの炎症性中枢神経系疾患;免疫複合体血管炎;全身性エリテマトーデス(SLE);心筋症、虚血性心血管疾患、高コレステロール血症および粥状動脈硬化症などの炎症性心血管疾患も;子癇前症、慢性肝不全、ならびに脳損傷および脊髄損傷などの重要な炎症性要素を有し得る他の様々な疾患のみならず含まれる。炎症性疾患は身体の全身性炎症であってもよく、グラム陽性またはグラム陰性ショック、出血性もしくはアナフィラキシーショック、または、例えば炎症性サイトカイン関連ショックなどの炎症性サイトカインに反応して癌化学療法により誘発されるショックが挙げられる。このようなショックは、例えば癌の治療に投与される化学療法薬により誘発されるであろう。

10

【0332】

一実施形態では、炎症性疾患は関節炎である。他の実施形態では、炎症性疾患は大腸炎である。

【0333】

四環系ベンズアミド誘導体は、再かん流疾患の治療または予防に用いてもよい。再かん流は、例えば血管の収縮または閉塞後に生じる、虚血後に血管中の血流が回復するプロセスをいう。再かん流疾患は、血管の血流が意図的または無意図的に妨げられる心筋梗塞、脳梗塞または外科手術の間といった自然発生的症状の発現の後に生じてよい。四環系ベンズアミド誘導体を用いて治療または予防し得る再かん流障害の例としては、限定するものではないが、腸の再かん流疾患、心筋の再かん流疾患、および心肺バイパス手術、胸腹部大動脈瘤修復手術、頸動脈血管内膜切除術、または出血性ショックの結果生じる再かん流疾患が挙げられる。

20

【0334】

一実施形態では、再かん流疾患は、心肺バイパス手術、胸腹部大動脈瘤修復手術、頸動脈血管内膜切除術、または出血性ショックの結果生じる。

【0335】

一実施形態では、再かん流疾患は、手術、特に臓器移植手術に関するものから生じる再酸化傷害である。

【0336】

四環系ベンズアミド誘導体は、手術、特に臓器移植手術に関するものから生じる再酸化傷害を治療または予防するのに用いてもよい。四環系ベンズアミド誘導体を使用して治療または予防し得る再酸化傷害の例としては、限定するものではないが、以下の臓器の移植が挙げられる:心臓、肺、肝臓および腎臓。

30

【0337】

一実施形態では、臓器移植から生じる再酸化障害は臓器移植の間に生じる。

【0338】

四環系ベンズアミド誘導体は、虚血状態を治療または予防するのに用いてもよい。四環系ベンズアミド誘導体を用いて治療または予防し得る虚血状態の例としては、限定するものではないが、安定狭心症、不安定狭心症、心筋虚血、肝臓虚血、腸間膜動脈虚血、腸虚血、重症下肢虚血、慢性重症下肢虚血、脳虚血、急性心虚血、および脳梗塞または脳虚血などの中枢神経系の虚血性疾患が挙げられる。

40

【0339】

一実施形態では、虚血状態は心筋虚血、安定狭心症、不安定狭心症、脳梗塞、虚血性心血管疾患、または脳虚血である。

【0340】

四環系ベンズアミド誘導体は、慢性腎不全を治療または予防するために用いてもよい。一実施形態では、腎不全は慢性腎不全である。他の実施形態では、腎不全は急性腎不全である。

【0341】

四環系ベンズアミド誘導体は、血管疾患を治療または予防するために用いてもよい。四

50

環系ベンズアミド誘導体を用いて治療または予防し得る血管疾患の例としては、限定するものではないが、末梢動脈閉塞、閉塞性血栓血管炎、Reynaud病および現象、肢端チアノーゼ、肢端紅痛症、静脈血栓症、静脈瘤、動静脈瘻、リンパ水腫および脂肪性浮腫が挙げられる。

【0342】

一実施形態では、血管疾患は心血管疾患である。四環系ベンズアミド誘導体は、心血管疾患を治療または予防するために用いてもよい。四環系ベンズアミド誘導体を用いて治療または予防し得る心血管疾患の例としては、限定するものではないが、有効量の四環系ベンズアミド誘導体を投与することにより治療または予防し得る心血管疾患が挙げられ、限定するものではないが、慢性心不全、粥状動脈硬化症、鬱血心不全、循環性ショック、心筋症、心臓移植、心筋梗塞および心房細動、上室性頻拍症、心房粗動および発作性心房頻拍症などの心不整脈が挙げられる。

10

【0343】

一実施形態では、心血管疾患は慢性心不全である。

【0344】

他の実施形態では、心血管疾患は心不整脈である。

【0345】

さらなる他の実施形態では、該心不整脈は、心房細動、上室性頻拍症、心房粗動または発作性心房頻拍症である。

【0346】

20

四環系ベンズアミド誘導体は、糖尿病を治療または予防するために用いてもよい。四環系ベンズアミド誘導体を用いて治療または予防し得る糖尿病の例としては、限定するものではないが、1型糖尿病(インスリン依存性糖尿病)、2型糖尿病(インスリン非依存性糖尿病)、妊娠性糖尿病、異常インスリン症、膵臓病に起因する糖尿病、他の内分泌疾患に関連する糖尿病(例えば、クッシング症候群、末端肥大症、褐色細胞種、グルカゴン産生腫瘍、原発性アルドステロン症またはソマトスタチノーマなど)、A型インスリン抵抗症候群、B型インスリン抵抗症候群、脂肪萎縮性糖尿病、およびβ-細胞毒により誘発される糖尿病が挙げられる。

【0347】

四環系ベンズアミド誘導体は、糖尿病性合併症の治療または予防に用いてもよい。四環系ベンズアミド誘導体を用いて治療または予防し得る糖尿病性合併症の例としては、限定するものではないが、糖尿病性白内障、緑内障、網膜症、腎症(例えば、微量アルブミン尿および進行性糖尿病性腎症)、多発性神経障害、足壊疽、アテローム硬化性冠動脈疾患、末梢動脈障害、非ケトン性高血糖性高浸透圧性昏睡、単発神経炎、自律性ニューロパシー、関節障害、および皮膚または粘膜の合併症(例えば、伝染、脛の斑点、カンジダ感染症または糖尿病性肥満リポイド類壊死症)、高脂質症、高血圧、インスリン抵抗症候群、冠動脈疾患、網膜症、糖尿病性神経障害、多発性神経障害、単発神経炎、自律性ニューロパシー、足壊疽、関節障害、真菌感染症、および細菌感染が挙げられる。

30

【0348】

4.17.1 癌の治療または予防

40

四環系ベンズアミド誘導体は、癌の治療または予防に用いてもよい。四環系ベンズアミド誘導体を用いて治療または予防し得る癌の例としては、限定するものではないが、下記表1に開示の癌およびそれらの転移が挙げられる。

【0349】

表1

限定するものではないが、以下のものを含む充実性腫瘍:

繊維肉腫
粘液肉腫
脂肪肉腫
軟骨肉腫

50

骨原性肉腫	
脊索腫	
血管肉腫	
内皮肉腫	
リンパ管肉腫	
悪性リンパ管内皮腫	
滑液腫瘍	
中皮腫	
ユーイング腫瘍	
平滑筋肉腫	10
横紋筋肉腫	
結腸癌	
結腸直腸癌	
腎臓癌	
膵臓癌	
骨肉腫	
乳癌	
卵巣癌	
前立腺癌	
食道癌	20
胃癌	
口腔癌	
鼻腔癌	
咽喉癌	
扁平上皮癌	
基底細胞癌	
腺癌	
汗腺癌	
脂腺癌	
乳頭癌	30
乳頭腺癌	
嚢胞腺癌	
髄様癌	
気管支癌	
腎細胞癌	
肝臓癌	
胆管癌	
絨毛癌	
セミノーマ	
胎生期癌	40
ウィルムス腫瘍	
子宮頸癌	
子宮癌	
睾丸癌	
小細胞肺癌	
膀胱癌	
肺癌	
上皮性卵巣癌	
神経膠腫	
多形性膠芽腫	50

アストロチトーム

髄芽腫

頭蓋咽頭腫

上衣細胞腫

松果体腫

血管芽細胞腫

聴神経腫

乏突起膠腫

髄膜腫

皮膚癌

メラノーマ

神経芽細胞腫

網膜芽細胞腫

限定するものではないが、以下のものを含む血液癌：

急性リンパ性白血病(「ALL」)

B細胞型急性リンパ性白血病

T細胞型急性リンパ性白血病

急性骨髓芽球性白血病(「AML」)

急性前骨髓球性白血病(「APL」)

急性単芽球性白血病

急性赤白血性白血病

急性巨核芽球性白血病

急性骨髓単球性白血病

急性非リンパ性白血病

急性未分化白血病

慢性骨髓性白血病(「CML」)

慢性リンパ性白血病(「CLL」)

ヘアリー細胞白血病

多発性骨髓腫

急性および慢性白血病：

リンパ芽球性

骨髓性

リンパ球性

骨髓性白血病

リンパ腫：

ホジキン病

非ホジキンリンパ腫

多発性骨髓腫

ヴァルデンストレームマクログロブリン血症

重鎖病

真性赤血球増加症

一実施形態では、癌は膵臓癌、結腸直腸癌、中皮腫、癌性胸水、腹膜癌症、腹膜肉腫症、腎細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌細胞、睾丸癌、膀胱癌、乳癌、頭頸部癌または卵巣癌である。

【0350】

さらなる他の実施形態では、治療に必要な対象は従前に癌治療を受けている。このような従前の治療としては、限定するものではないが、事前の化学療法、放射線治療、手術または癌ワクチンなどの免疫療法が挙げられる。

【0351】

四環系ベンズアミド誘導体もまた、ウイルスにより誘発される癌の治療または予防に有

10

20

30

40

50

用である。例えば、ヒトパピローマウイルスは子宮頸癌の原因になることがあり(例えば、Hernandez-Avilaら、Archives of Medical Research(1997年)28:265~271参照)、エプスタインバーウイルス(EBV)はリンパ腫の原因になることがあり(例えば、Herrmannら、J Pathol(2003年)199(2):140~5参照)、B型またはC型肝炎ウイルスは肝臓癌の原因になることがあり(例えば、El-Serag、J Clin Gastroenterol(2002年)35(5補遺2):S72~8参照)、ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV)-IはT細胞リンパ腫の原因になることがあり(例えば、Mortreuxら、Leukemia(2003年)17(1):26~38参照)、ヒトヘルペスウイルス-8の感染はカポジ肉腫の原因となることがあり(例えば、Kadowら、Curr Opin Investig Drugs(2002年)3(11):1574~9参照)、また、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染は、免疫不全の結果として癌の進行に寄与する(例えば、Dal Masoら、Lancet Oncol(2003年)4(2):110~9参照)。

10

【0352】

4.17.1.1 予防方法

本発明の四環系ベンズアミド誘導体は、限定するものではないが、表1に記載した癌などの癌の進行を阻止するために投与してもよい。新形成または癌への進行に先立つことが知られ、または疑われる状態、特に、過形成、化生または殊に異形成からなる非腫瘍性細胞増殖が生じた場合に、このような予防的使用が指示される(このような異常増殖状態の総説には、RobbinsおよびAngell、1976年、Basic Pathology、第2版、W.B.Saunders Co.、Philadelphia、68~79を参照)。過形成は、構造または機能の重要な変更なしに組織または臓器の細胞数の増加を伴う、制御された細胞増殖の形態である。例えば、子宮内膜増殖症はしばしば子宮内膜癌に先行し、また、前癌性の直腸ポリープはしばしば癌性の病変に変化する。化生は、ある種の成人または完全に分化した細胞が異種の成人細胞の代わりをする、制御された細胞増殖の形態である。化生は、上皮または結合組織細胞で生じていてもよい。典型的な化生は、若干無秩序な上皮化生を含む。異形成は、しばしば癌の兆候であり、主に上皮で見られる;それは非腫瘍性病変細胞増殖の最も無秩序な形態であり、個別細胞の均一性および細胞の構築の方向性の欠損を伴う。異型細胞は異常に大きく、濃く染色された核を有しており、多形態性を示す。異型細胞は、特質上、慢性的刺激作用または炎症が存在するところで発生し、しばしば頸部、気道、口腔および胆嚢で見られる。

20

【0353】

過形成、化生または異形成として特徴付けられる異常細胞増殖の存在に代わりあるいはそれに加えて、患者由来の細胞サンプルによりin vivoまたはin vitroで示された一以上の転換形質または悪性の表現型の特徴の存在は、本発明の組成物の予防的/治療的投与が望ましいことを示唆しているであろう。このような形質転換の特徴としては、形態変化、基質接着の緩さ、接触阻止の欠如、足場依存性の欠如、プロテアーゼ放出、糖輸送の増加、血清条件の減少、胎児の抗原の発現、250,000ダルトンの細胞表面タンパク質の消失などが挙げられる(形質転換または悪性の表現型に関連する特徴としては、同上、84~90参照)。

30

【0354】

特定の実施形態では、白板斑症、良性様の過形成または上皮の異形成病変、あるいはボーエン病、上皮内癌は、予防行為が望ましいことを示唆する前腫瘍性病変である。

【0355】

他の実施形態では、線維嚢胞性疾患(嚢胞性過形成、乳腺異形成、特に腺症(良性上皮過形成))は、予防行為が望ましいことを示唆している。

40

【0356】

他の実施形態では、一以上の以下の悪性の素因を示す患者は、癌の治療または予防に有効な量の四環系ベンズアミド誘導体の投与により処置してもよい:悪性腫瘍に関連する染色体転座(例えば、慢性骨髄性白血病に関するフィラデルフィア染色体、濾胞性リンパ腫に関するt(14;18)など)、家族性ポリープ病またはガードナー症候群(結腸癌の兆候の可能性)、良性単クローン性免疫グロブリン血症(多発性骨髄腫の兆候の可能性)、メンデル(遺伝子の)遺伝型(例えば、家族性大腸ポリポーシス、ガードナー症候群、遺伝性外骨症、多内分泌腺腫症、アミロイド産生および褐色細胞腫を有する甲状腺髄様癌、ポイツジェガー

50

ス症候群、フォンレックリングハウゼンの神経線維腫症、網膜芽細胞腫、頸動脈球腫瘍、皮膚悪性黒色腫、眼球悪性黒色腫、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、Chediak-Higashi症候群、色素欠乏症、ファンコーニ再生不良性貧血、およびブルーム症候群;RobbinsおよびAngell、1976年、Basic Pathology、第2版、W.B.Saunders Co.、Philadelphia、112~113参照など)を示す癌または前癌性疾患の患者の一親等の親族、および発癌性物質への曝露(例えば、喫煙、およびある種の化学薬品の吸入または接触)。

【0357】

他の特定の実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体はヒト患者に投与され、乳癌、結腸癌、卵巣癌、または子宮頸癌の進行を阻害する。

【0358】

10

4.17.2 治療的/予防的投与および本発明の組成物

四環系ベンズアミド誘導体は、その活性のために、獣医用医薬品およびヒト用医薬品に有利に使用できる。上述したように、四環系ベンズアミド誘導体は、それを必要とする対象の病気を治療または予防するのに有用である。

【0359】

対象に投与する際、四環系ベンズアミド誘導体は、医薬的に許容し得る担体または賦形剤を含む組成物の成分として投与してもよい。四環系ベンズアミド誘導体を含む、本発明の組成物は、経口投与してもよい。本発明の四環系ベンズアミド誘導体は、例えば、注入またはボーラス注入法による、上皮の被覆または皮膚粘膜の被覆を介した吸収(例:口腔粘膜および腸粘膜など)によるなどのいかなる他の便利な手段により投与してもよく、他の生物活性のある薬と共に投与してもよい。投与は全身または局所であってもよい。例えば、リポソーム中、微粒子中、マイクロカプセル中、カプセル中などへの封入といった様々な送達システムが知られており、また、様々なシステムにより投与してもよい。

20

【0360】

投与方法としては、限定するものではないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈、皮下、鼻腔内、硬膜外、口腔、舌下、脳内、腔内、経皮、直腸、吸入によるまたは局所性、特に、耳、鼻、眼、または皮膚へのものが挙げられる。一部の例では、投与により四環系ベンズアミド誘導体が血流中に放出されよう。投与法は、開業医の判断に任される。

【0361】

一実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体は経口投与される。

30

【0362】

他の実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体を局所的に投与することが望ましいこともある。これは、例えば、限定する目的ではないが、術中局所動注、例えば術後の創傷包帯と併用した局所適用、注射、カテーテル手段、座薬もしくは浣腸手段、またはインプラント手段(このインプラントは、シラスチック膜などの膜または繊維を含む、多孔質、非多孔質またはゼラチン質材料からできている)により達成してもよい。

【0363】

ある種の実施形態では、脳室内、くも膜下および硬膜外への注入、ならびに浣腸などの任意の適した手段により四環系ベンズアミド誘導体を中枢神経系または消化管に導入することが望ましいこともある。脳室内注射は、例えば、オマヤレザバーなどのレザバーに取り付けた脳室内カテーテルにより促進できる。

40

【0364】

例えば、吸入器や噴霧器およびエアロゾル化剤を含む製剤を用いることにより、あるいは肺用のフルオロカーボンオール(oar)合成界面活性剤中での灌流により、経肺投与も採用できる。一実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体は、従来の結合剤およびトリグリセリドなどの賦形剤と共に座薬として処方してもよい。

【0365】

他の実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体は、小囊、特にリポソームで送達してもよい(Langer、Science 249:1527~1533(1990年)およびTreat or preventら、Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317~327および353~365(1989年)参

50

照)。

【0366】

さらなる他の実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体は、放出制御システムまたは徐放システムで投与してもよい(例えばGoodson、in Medical Applications of Controlled Release、上記、vol.2、115~138(1984年)参照)。Langer、Science 249:1527~1533(1990年)による総説で議論された他の放出制御または徐放システムを用いてもよい。一実施形態では、ポンプを用いてもよい(Langer、Science 249:1527~1533(1990年);Sefton、CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987年);Buchwaldら、Surgery 88:507(1980年);およびSaud ekら、N.Engl.J Med.321:574(1989年))。他の実施形態では、高分子材料を用いてもよい(Medical Applications of Controlled Release(Langer and Wise eds.、1974年);Control led Drug Bioavailability、Drug Product Design and Performance(Smolens and Ball eds.、1984年);Ranger and Peppas、J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.2:61(1983年);Levyら、Science 228:190(1935年);Duringら、Ann.Neural.25:351(1989年);およびHowardら、J.Neurosurg.71:105(1989年)参照)。

【0367】

さらなる他の実施形態では、放出制御または徐放システムは、例えば脊柱、脳、皮膚、肺または消化管などの四環系ベンズアミド誘導体の標的付近に配置してもよく、したがって全身用量の一部だけでよい。

【0368】

本発明の組成物は、動物への適切な剤形を提供するために、任意に医薬上許容される賦形剤を適量含んでもよい。

【0369】

このような医薬品賦形剤は、例えばピーナッツ油、大豆油、鉱物油、ごま油などの、石油、動物、植物または合成起源のものを含む油および水などの液体であってもよい。医薬品賦形剤は、生理食塩水、アラビアゴム;ゼラチン、でんぷん糊、タルク、ケラチン、コロイダルシリカ、尿素などであってもよい。さらに、助剤、安定剤、増粘剤、平滑剤、および着色剤を用いてもよい。一実施形態では、対象に投与される場合は、医薬上許容される賦形剤は滅菌したものである。四環系ベンズアミド誘導体を静脈内投与する際には、水は特に有用な賦形剤である。食塩水および水溶性D形グルコースおよびグリセリン溶液もまた、液体賦形剤、特に注射剤として採用してもよい。適した医薬品賦形剤には、でんぷん、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなども含まれる。本発明の組成物は、所望により、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含んでもよい。

【0370】

本発明の組成物は、溶液、懸濁液、乳剤、錠剤、丸薬;ペレット、カプセル、液体含有カプセル、散剤、徐放製剤、座薬、乳剤、エアロゾル、スプレー、懸濁液、またはいかなる他の使用に適した形態などの形態をとってもよい。一実施形態では、この組成物は、カプセル形態である(例えば、米国特許5,698,155号参照)。適した医薬品賦形剤の他の例が、Remington's Pharmaceutical Sciences 1447~1676(Alfonso R.Gennaro eds.、19版、1995年)に記載されており、これは参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0371】

一実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体は常法にしたがってヒトへの経口投与に適合される成分として処方される。経口送達のための組成物は、例えば錠剤、トローチ剤、水性または油性懸濁液、顆粒、散剤、乳剤、カプセル、シロップ、またはエリキシル剤の形態であってもよい。経口投与組成物は、例えば、フルクトース、アスパルテーム、またはサッカリンなどの甘味剤;ペパーミント、ウィンターグリーン油、またはチェリーなどの香料添加剤;着色剤;および保存剤などの一以上の作用薬を含んでもよく、これにより医薬的に口当たりのよい調合を提供し得る。さらに、錠剤または丸薬形態では、本組成物は

消化管で徐々に崩壊し、吸収するように被覆してもよく、それにより長期間にわたって持続作用を示す。浸透活性物質を取り囲み、四環系ベンズアミド誘導体を推進する選択透過膜も、経口投与組成物に適している。この後者のプラットフォームでは、カプセルを覆う周囲の流動体は促進化合物により吸収され、膨張して、開口を通して作用薬または作用薬組成物に移動する。これらの送達プラットフォームは、即効製剤のスパイクプロフィールとは対照的に本質的にゼロ次送達プロフィールを提供し得る。モノステアリン酸グリセロールまたはステアリン酸グリセロールのような遅延物質を使用してもよい。経口組成物としては、マンニトール、ラクトース、でんぷん、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、および炭酸マグネシウムなどの標準的な賦形剤が挙げられる。一実施形態では、賦形剤は医薬品質のものである。

10

【0372】

他の実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体は、静脈内投与のための処方であってもよい。典型的には、静脈内投与のための組成物には滅菌した等張水性緩衝液が含まれる。必要に応じて、本組成物は、組成物は可溶化剤も含んでもよい。静脈内投与のための組成物は、注入部位での傷みを減らすために任意でリグノカインなどの局所麻酔薬を含んでもよい。一般に、原料は、例えば多量の活性物質を示すアンプルまたはサッシェなどの密封容器中に凍結乾燥散剤または無水濃縮物として単独でまたは一の投薬形態と一緒に混合して供給される。四環系ベンズアミド誘導体が注入により投与される場合には、例えば医薬品質の滅菌水または生理食塩水が入った注入容器で調剤してもよい。四環系ベンズアミド誘導体が注射により投与される場合には、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルが提

20

【0373】

四環系ベンズアミド誘導体は、放出制御手段もしくは徐放手段により、またはこの分野の技術者によく知られた送達装置により投与してもよい。限定するものではないが、例えば、米国特許3,845,770号;3,916,899号;3,536,809号;3,598,123号;4,008,719号;5,674,533号;5,059,595号;5,591,767号;5,120,548号;5,073,543号;5,639,476号;5,354,556号;および5,733,556号に記載されたものが挙げられ、これらの各々は参照することにより本明細書に組み込まれる。このような投薬形態を使用することにより、例えばヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、浸透系、多層被覆、微粒子、リポソーム、ミクロスフィア、またはこれらの組合せを用いて一以上の活性成分の制御放出または徐放をもたらすことができ、様々な比率で所望の放出プロフィールを提供することが可能となる。当業者に知られた適した制御放出もしくは徐放処方、本明細書に記載されたものを含むが、本発明の活性成分と共に使用するのに直ちに選択してもよい。したがって本発明は、制御放出もしくは徐放に適合した錠剤、カプセル、ジェルキャップ、およびカプレットなどであるが、それだけに限らない経口投与に適した単位剤形を包含する。

30

【0374】

制御放出または徐放医薬組成物は、その非制御放出または非徐放対照物が達成する目標より高い薬物療法の改良という共通の目標を有し得る。一実施形態では、制御放出または徐放組成物は、最低限の四環系ベンズアミド誘導体を含み、最小限の時間で病気を治療または抑制する。制御放出または徐放組成物の利点としては、薬剤の長時間の作用、投与頻度の減少、患者の服薬遵守の向上が挙げられる。さらに、制御放出または徐放組成物は、作用の発現または四環系ベンズアミド誘導体の血中濃度などの他の特性に好ましい影響を与えることができ、有害な副作用の発生を低減し得る。

40

【0375】

制御放出または徐放医薬組成物は、所望の治療または予防効果を迅速にもたらす量の四環系ベンズアミド誘導体を最初に放出し、残量の四環系ベンズアミド誘導体を徐々に継続的に放出して長期にわたる治療または予防効果のこのレベルを維持できる。体内の四環系ベンズアミド誘導体の一定レベルを維持するために、代謝され、体内から排泄される四環系ベンズアミド誘導体の量を補うと思われる速度で、その剤形から四環系ベンズアミド誘

50

導体を放出できる。活性成分の制御放出または徐放は、限定するものではないが、pH変化、温度変化、酵素の濃度または利用度、水の濃度または利用度、またはその他の生理的な状態もしくは化合物などの様々な条件により刺激できる。

【0376】

病気の治療または予防に有効な四環系ベンズアミド誘導体の量は、標準的な臨床技術により決定し得る。さらに、最適用量範囲の同定に役立てるために、*in vitro*または*in vivo*アッセイを任意に採用してもよい。使用すべき正確な用量は、投与経路および治療される状態の重症度にも依存し、開業医の判断および例えば公表された臨床研究を考慮した各患者の状況にしたがって決定すべきである。本発明の有効投与量は、指示される効果のために用いる際には、1日に四環系ベンズアミド誘導体が約0.05から約1000mgの範囲である。10
。*in vivo*または*in vitro*用途の組成物は、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100.0、250.0、500.0または1000.0mgの四環系ベンズアミド誘導体を含んでもよい。一実施形態では、本組成物は分割可能な錠剤の形態である。四環系ベンズアミド誘導体の有効血漿濃度は、1日に約0.002mg〜約50mg/体重kgの範囲であってもよい。

【0377】

四環系ベンズアミド誘導体は、単回1日量で投与してもよく、または全1日量を日に2、3または4回の分割投与で投与してもよい。さらに、四環系ベンズアミド誘導体は、適した経鼻投与用賦形剤の局所使用を介して経鼻剤形で投与してもよく、当業者によく知られた経皮投与用皮膚用パッチ剤の形態を用いて経皮手段を介して投与してもよい。経皮送達システムの形態で投与するために、薬剤投与は、用法用量を通じて、一時的というよりむしろ継続的にし得る。他の例示的局所用製剤としては、クリーム、軟膏、ローション、エアロゾルスプレー、およびジェルが挙げられ、ここで四環系ベンズアミド誘導体の濃度は約0.1%から約15%(w/wまたはw/v)の範囲である。20

【0378】

四環系ベンズアミド誘導体は、所望の治療または予防活性を得るために*in vitro*または*in vivo*アッセイで定量した後、ヒトに使用してもよい。動物モデル系を用いて、安全性および有効性を実証してもよい。

【0379】

本発明の治療または予防方法を必要としている対象の病気の治療または予防方法は、さらに、四環系ベンズアミド誘導体を投与される対象に他の治療薬を投与することを含んでもよい。一実施形態では、他の治療薬を有効量で投与する。30

【0380】

有効量の他の治療薬は当業者によく知られている。しかし、他の治療薬の最適有効量の範囲を定めることは十分当業者の権限内である。本発明の一実施形態では、他の治療薬を対象に投与する場合の四環系ベンズアミド誘導体の有効量は、他の治療薬を投与しない場合になるであろうその有効量よりも低い。この場合、理論にとらわれずに、四環系ベンズアミド誘導体および他の治療薬は相乗的に作用し、病気を治療および予防する。

【0381】

一実施形態では、他の治療薬は抗炎症剤である。抗炎症剤としては、限定するものではないが、コルチゾール、コルチゾン、フルドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、6a-メチルプレドニゾン、トリアムシノロン、βメタゾン、およびデキサメタゾンなどの副腎皮質ステロイド;ならびに、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ジクロフェナク、ケトロラク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、オキサプロジン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、ナブメトン、ロフェコキシブ、セレコキシブ、エトドラクおよびニメスリドなどの非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)が挙げられる。40

【0382】

一実施形態では、他の治療薬は抗腎不全剤である。抗腎不全剤としては、限定するものではないが、カプトプリル、エナラプリラト、リシノプリル、ベナゼプリル、フォシノプ 50

リル、トランドラプリル、キナプリルおよびラミプリルなどのACE(アンギオテンシン変換酵素)阻害剤;マンニトール、グリセリン、フロセミド、トラセミド、トリパミド、クロロチアジド、メチクロチアジド、インダパミド、アミロライド、およびスピロノラクトンなどの利尿薬;ならびに、クロフィブレート、ゲムフィブロジル、フェノフィブレート、シプロフィブレート、およびベザフィブレートなどのフィブリン酸作用薬が挙げられる。

【0383】

一実施形態では、他の治療薬は抗糖尿病薬である。抗糖尿病薬としては、限定するものではないが、グルカゴン;ソマトスタチン;ジアゾキシド;トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロバミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、およびグリメピリドなどのスルホニル尿素;レパグリニドおよびナテグリニドなどのインスリン分泌促進薬;メトホルミンおよびフェンホルミンなどのビグアニド;ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、およびトログリタゾンなどのチアゾリジンジジオン;ならびに、アカルボースおよびミグリトールなどの α -グルコシダーゼ阻害剤が挙げられる。

10

【0384】

一実施形態では、他の治療薬は抗心血管疾患薬である。抗心血管疾患薬としては、限定するものではないが、カルニチン;チアミン;ならびにアトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、トロピカミド、ピレンゼピン、イプラトロピウム、チオトロピウム、およびトルテロジンなどのムスカリン性受容体アンタゴニストが挙げられる。

【0385】

他の治療薬としては、四環系ベンズアミド誘導体の潜在的副作用を減少させるために有益な作用薬であってもよい。例えば、他の治療薬は制吐剤であってもよい。有用な制吐剤の例としては、限定するものではないが、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロラペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザステロン、ベンズキナミド、ピエタノイチン(bietanautine)、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタル(methallatal)、メトピマジン、ナビロン、オキシペンジル、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、およびそれらの混合物が挙げられる。

20

【0386】

本発明の癌の治療または予防方法は、さらに他の抗癌剤を投与することを含んでもよい。一実施形態では、本方法は、四環系ベンズアミド誘導体および他の抗癌剤の連続投与を含む。他の実施形態では、本方法は、医薬上許容し得る担体、四環系ベンズアミド誘導体および他の抗癌剤を含む組成物の投与を含む。

30

【0387】

四環系ベンズアミド誘導体および他の抗癌剤は相加的または相乗的に作用してもよい。四環系ベンズアミド誘導体および他の抗癌剤の相乗的使用は、一以上のこれらの薬の使用量を低くし、および/またはこの薬剤の癌患者への投与頻度を少なくすることが可能となる。四環系ベンズアミド誘導体および/または追加の抗癌剤の利用投与量を減らし、および/または前記薬剤の投与頻度を減らすことが可能なことにより、癌治療における前記薬剤の効果を低減させることなく、対象への前記薬剤の投与に付随する毒性を低減させることが可能となる。さらに、相乗効果により、癌治療における薬剤の効果を改善し、および/または一方の薬剤を単独で使用するることによる有害または不都合な副作用を低減させることが可能となる。

40

【0388】

一実施形態では、このような薬剤を癌治療のための単剤療法として使用するとき使用する用量で投与した場合、四環系ベンズアミド誘導体および抗癌剤は相乗的に作用し得る。他の実施形態では、このような薬剤を癌治療のための単剤療法として使用するとき使用する用量よりも少ない用量で投与した場合、四環系ベンズアミド誘導体および抗癌剤は相乗的に作用し得る。

50

【0389】

本発明の方法および組成物で有用な適当な追加の抗癌剤としては、限定するものではないが、ゲムシタビン、カペシタビン、メトトレキセート、タキソール、タキソテール、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシウレア、シタラビン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソウレア類、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルバジン、エトポシド、テニポシド、カンプトテシン類、ブレオマイシン、ドキソルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、ドキソルビシン、エピルビシン、5-フルオロウラシル、ドセタキセルおよびパクリタキセルなどのタキサン類、ロイコボリン、レバミゾール、イリノテカン、エストラムスチン、エトポシド、ナイトロジェンマスタード類、BCNU、カルムスチンおよびロムスチンなどのニトロソウレア類、ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビノレルビンなどのビンカアルカロイド類、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンなどの白金錯体、メシル酸イマチニブ、ヘキサメチルメラミン、トボテカン、チロシンキナーゼ阻害剤、チロホスチン類、ハービマイシンA、ゲニステイン、アーブスタチン、およびラベンダスチンAが挙げられる。

10

【0390】

一実施形態では、追加の抗癌剤は、限定するものではないが、表2に記載した薬剤であってもよい。

【表 1 0】

表 2アルキル化剤

ナイトロジェンマスタード類: シクロホスファミド
 イホスファミド
 トロホスファミド
 クロランブシル

10

ニトロソウレア類: カルムスチン(BCNU)
 ロムスチン(CCNU)

アルキルスルホン酸類: ブスルファン
 トレオスルファン

トリアジン類: ダカルバジン

白金含有錯体: シスプラチン
 カルボプラチン
 アロプラチン
 オキサリプラチン

20

植物アルカロイド類

ビンカアルカロイド類: ビンクリスチン
 ビンブラスチン
 ビンデシン
 ビノレルビン

30

タキソイド類: パクリタキセル
 ドセタキセル

DNA トポイソメラーゼ阻害剤

エピポドフィリン類 エトポシド
 (Epipodophyllins): テニポシド
 トポテカン
 9-アミノカンプトセシン

40

【0 3 9 1】

	カンプトセシン	
	クリスナトール	
マイトマイシン類:	マイトマイシン C	
	代謝拮抗物質	
<u>抗葉酸剤:</u>		
DHFR 阻害剤:	メトトレキサート	10
	トリメトトレキサート	
IMP デヒドロゲナーゼ阻害剤:	ミコフェノール酸	
	チアゾプリン	
	リバビリן	
	EICAR	
リボヌクレオチド還元酵素阻害剤:	ヒドロキシウレア	
	デフェロキサミン	20
<u>ピリミジン類似体:</u>		
ウラシル類似体:	5-フルオロウラシル	
	フロクスウリジン	
	ドキシフルリジン	
	ラルチトレキセド	
シトシン類体:	シタラビン(ara C)	30
	シトシンアラビノシド	
	フルダラビン	
	ゲムシタビン	
	カペシタビン	
<u>プリン類似体:</u>	メルカプトプリン	
	チオグアニン	40
<u>DNA 代謝拮抗物質:</u>	3-HP	
	2'-デオキシ-5-フルオロウリジン	
	5-HP	
	α -TGDR	
	アフジコリングリシネート	

ara-C

5-アザ-2'-デオキシシチジン

 β -TGDR

サイクロシチジン

グアナゾール

イノシングリコジアルデヒド

マクベシン II(macebecin II)

ピラゾロイミダゾール

10

ホルモン療法:

受容体拮抗薬:

抗エストロゲン:

タモキシフェン

ラロキシフェン

メゲストロール

20

LHRH アゴニスト:

ゴセレリン

酢酸ロイプロリド

抗アンドロゲン:

フルタミド

ビカルタミド

レチノイド類/三角筋

シス-レチノイン酸

30

ビタミン A 誘導体:

オールトランス型レチノイン酸(ATRA-IV)

ビタミン D3 類似体:

EB 1089

CB 1093

KH 1060

光線力学療法:

ベルテポルフィン(BPD-MA)

フタロシアニン

光線感作物質 Pc4

デメトキシ-ハイポクレリン A(Demethoxy-

hypocrellin A)

(2BA-2-DMHA)

40

サイトカイン類:インターフェロン- α

血管形成阻害薬:

インターフェロン-β

インターフェロン-γ

腫瘍壊死因子

アンギオスタチン(プラスミノージェンフラ
グメント)

抗血管新生アンチトロンビン III

アンジオザイム(Angiozyme)

ABT-627

Bay12-9566

ベネフィン

ベバシツマブ

BMS-275291

軟骨由来抑制因子(CDI)

CAI

CD59 補体断片

CEP-7055

Col 3

コンブレタスタチン A-4

エンドスタチン(コラーゲン XVIII 断片)

フィブロネクチン断片

Gro-beta

ハロフジノン

ヘパリナーゼ

ヘパリン六糖類断片

HMV833

ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)

IM-862

インターフェロンα/β/γ

インターフェロン誘導タンパク質(IP-10)

インターロイキン-12

クリングル 5(プラスミノージェン断片)

10

20

30

40

50

マリマスタット	
メタロプロテイナーゼ阻害剤(TIMPs)	
2-メトキシエストラジオール	
MMI 270(CGS 27023A)	
MoAb IMC-1C11	
ネオバスタット	
NM-3	10
パンゼム	
PI-88	
胎盤のリボヌクレアーゼ阻害剤	
プラスミノーゲンアクチベーターインヒ ビター	
血小板因子-4(PF4)	20
プリノマスタット(Prinomastat)	
プロラクチン 16kD 断片	
プロリフェリン(Proliferin)関連タンパク質 (PRP)	
PTK 787/ZK 222594	
レチノイド	
ソリマスタット(Solimastat)	30
スクワラミン	
SS 3304	
SU 5416	
SU6668	
SU11248	
テトラヒドロコルチゾール-S	40
テトラチオモリブデート	
サリドマイ	
トロンボスポンジン-1(TSP-1)	
TNP-470	
形質転換成長因子-ベータ(TGF-b)	

	バスキュロスタチン(Vasculostatin)	
	バソスタチン(Vasostatin)(カルレティキュリン断片)	
	ZD6126	
	ZD6474	
	ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(FTI)	10
	ビスフォスフォネート	
<u>抗分裂剤:</u>	アロコルヒチン	
	ハリコンドリン B	
	コルヒチン	
	コルヒチン誘導体	
	ドラスタチン 10	20
	マイタンシン	
	リゾキシシン	
	チオコルヒチン	
	トリチルシステイン	
<u>その他:</u>		
イソプレニル化阻害剤:		30
ドーパミン作用性神経毒:	1-メチル-4-フェニルピリジニウムイオン	
細胞周期阻害剤:	スタウロスポリン	
アクチノマイシン類:	アクチノマイシン D	
	ダクチノマイシン	
ブレオマイシン類:	ブレオマイシン A2	
	ブレオマイシン B2	40
	ペプロマイシン	
アントラサイクリン 類:	ダウノルビシン	
	ドキソルビシン(アドリアマイシン)	
	イダルビシン	
	エピルビシン	

ピラルビシン

ゾルビシン

ミトキサントロン

MDR 阻害剤:

ベラパミル

Ca²⁺ATP アーゼ阻害剤:

タブシガルギン

【0397】

10

本発明の組成物および方法に用いることができる他の追加の抗癌剤としては、限定するものではないが、アシビシン;アクリルビシン;塩酸アコダゾール;アクロニン;アドゼレシン;アルデスロイキン;アルトレタミン;アンボマイシン(ambomycin);酢酸アメタントロン;アミノグルテチミド;アムサクリン;アナストロゾール;アントラマイシン;アスパラギナーゼ;アスペルリン(asperlin);アザシチジン;アゼテパ(azetepa);アゾトマイシン(azotomycin);バチマスタット;ベンゾデバ;ピカルタミド;塩酸ピサントレン;ビスナフィドジメシレート;ビゼレシン;硫酸ブレオマイシン;ブレキナールナトリウム;ブロピリミン;ブスルファン;Cアクチノマイシン;カルステロン;カラセミド;カルベチマー;カルボプラチン;カルムスチン;塩酸カルビシン(carubicin);カルゼレシン;セデフィンゴール;クロランブシル;シロルマイシン(cirolemycin);シスプラチン;クラドリピン;クリスナトールメシレート;シクロフォスファミド;シタラビン;ダカルバジン;ダクチノマイシン;塩酸ダウノルビシン;デシタビン;デキソルマプラチン;デザグアニン;デザグアニンメシレート;ジアジクオン;ドセタキセル;ドキシソルビシン;塩酸ドキシソルビシン;ドロロキシフェン;クエン酸ドロロキシフェン;プロピオン酸ドロモスタノロン;デュアゾマイシン(duazomycin);エダトレキサート;塩酸エフロルニチン;エラサミトルシン(elsamitrucin);エンロプラチン;エンプロマート;エピプロピジン;塩酸エピルビシン;エルブロゾール(erbulozole);塩酸エソルブシン(esorubicin);エストラムスチン;エストラムスチンリン酸ナトリウム;エタニダゾール;エトポシド;リン酸エトポシド;エトプライン(etoprine);塩酸ファドロゾール;ファザラビン;フェンレチニド;フロクスウリジン;リン酸フルダラビン;フルオロウラシル;フルオロシタビン;ホスキドン;ホストリエシンナトリウム;塩酸ゲムシタビン;ヒドロキシウレア;塩酸イダルビシン;イホスファミド;イルモホシン;インターロイキンII(組み換えインターロイキンIIまたはrIL2を含む)、インターフェロンアルファ-2α;インターフェロンアルファ-2β;インターフ

20

30

40

50

エロンアルファ-n1;インターフェロンアルファ-n3;インターフェロンベータ-Iα;インターフェロンガンマ-Iβ;イブプロプラチン;塩酸イリノテカン;酢酸ランレオチド;レトロゾール;酢酸ロイプロリド;塩酸リアロゾール;ロメトレキソールナトリウム;ロムスチン;塩酸ロソキサントロン;マソプロコール;マイタンシン;塩酸メクロレタミン;酢酸メゲストロール;酢酸メレンゲストロール;メルファラン;メノガリル;メルカプトプリン;メトトレキサート;メトトレキサートナトリウム;メトプライン;メツレデバ;ミチンドミド;ミトカルシン(mitocarcin);ミトクロミン;ミトジリン(mitogillin);マイトマルシン(mitomalcin);マイトマイシン;ミトスパー(mitosper);ミトタン;塩酸ミトキサントロン;ミコフェノール酸;ノコダゾール;ノガラマイシン;オルマプラチン;オキシスラン;パクリタキセル;ペガスパルガーゼ;ペリオマイシン(peliomycin);ペンタムスチン;硫酸ペプロマイシン;ペルホスファミド;ピボプロマン;ピボスルファン;塩酸ピロキサントロン;プリカマイシン;プロメスタン;ポルフィマーナトリウム;ポルフィロマイシン;プレドニムスチン;塩酸プロカルバジン;ピューロマイシン;塩酸ピューロマイシン;ピラゾフリン;リボプリン;ログレチミド;サフィンゴール;塩酸サフィンゴール;セムスチン;シムトラゼン;スパーフォセート(sparfosate)ナトリウム;スパルソマイシン;塩酸スピロゲルマニウム;スピロムスチン;スピロプラチン;ストレプトニグリン;ストレプトゾシン;スロフェスル;タリソマイシン;テコガラナトリウム;テガフル;塩酸テトキサントロン;テモポルフィン;テニポシド;テロキシロン;

テストラクトン;チアミプリン;チオグアニン;チオテパ;チアゾフリン;チラパザミン;クエン酸トレミフェン;酢酸トレストロン(trestolone);リン酸トリシリピン;トリメトレキサート;グルクロン酸トリメトレキサート;トリプトレリン;塩酸ツブゾール;ウラシルマスタート;ウレデパ;バブレオチド;ベルテポルフィン;硫酸ビンブラスチン;硫酸ビンクリスチン;ビンデシン;硫酸ビンデシン;硫酸ビネピジン(vinepidine);硫酸ビングリシネート;硫酸ビンリユーロシン(vinleurosine);酒石酸ビノレルピン;硫酸ビンロシジン(vinrosidine);硫酸ビンゾリジン(vinzolidine);ボロゾール;ゼニプラチン;ジノスタチン;塩酸ゾルピシンが挙げられる。

【0398】

さらに、本発明の方法および組成物に用いることができる抗癌剤としては、限定するものではないが、20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD₃;5-エチニルウラシル;アピラテロン;アクリラルビシン;アシルフルベン;アデシペノール(adecypenol);アドゼレシン;アルデスロイキン;全TKアンタゴニスト;アルトレタミン;アンバムスチン;アミドックス(amidox);アミホスチン;アミノレブリン酸;アムルピシン;アムサクリン;アナグレリド;アナストロゾール;アンドログラホリド;血管形成阻害剤;アンタゴニストD;アンタゴニストG;アンタレリクス;抗背側化形態形成タンパク質-1;抗男性ホルモン物質、前立腺癌;抗エストロゲン剤;抗新生物薬;アンチセンスオリゴヌクレオチド;グリシン酸アフィジコリン;アポトーシス遺伝子修飾因子;アポトーシス制御因子;アプリン酸;ara-CDP-DL-PTBA;アルギニンデアミナーゼ;アスラクリン(asulacrine);アタメスタン;アトリムスチン;アキシナスタチン(axinastatin)1;アキシナスタチン2;アキシナスタチン3;アザセトロン;アザトキシン;アザチロシン;バッカチンIII誘導体;バラノール(balanol);バチマスタット;BCR/ABLアンタゴニスト;ベンゾクロリン;ベンゾリルスタウロスポリン;ベータラクタム誘導体;ベータ-アレチン;ベータクラマイシンB;ベツリン酸;bFGF阻害剤;ビカルタミド;ビスアントレン;ビスアジリジニルスペルミン(bisaziridinylspermine);ビスナフィド;ビストラテン(bistratene)A;ビゼレシン;ブレフレート(breflate);プロピリミン;プトチタン;プチオニンスルホキシミン;カルシボトリオール;カルホスチンC;カンプトセシン誘導体;カナリア痘IL-2;カルボキサミド-アミノ-トリアゾール;カルボキサミドトリアゾール;CaRest M3;CARN 700;軟骨由来の阻害剤;カルゼレシン;カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS);カスタノスパーミン;セクロピンB;セトロレリクス;クロリン類(chlorins);クロロキノキサリンスルホンアミド;シカプロスト;シス-プロフィリン;クラドリピン;クロミフェン類似体;クロトリマゾール;コリスマイシン(collismycin)A;コリスマイシンB;コンブレタスタチンA4;コンブレタスタチン類似体;コナゲニン;克蘭ベシジン816;クリスナトール;クリプトフィシン(cryptophycin)8;クリプトフィシンA誘導体;キュラシンA;シクロペンタントラキノン;シクロペンタム;サイペマイシン(cypemycin);シタラビン オクホスファート;細胞溶解因子;サイトスタチン;ダクリズマブ;デシタビン;デヒドロダイデムニンB;デスロレリン;デキサメタゾン;デキシホスファミド;デクスラゾキサナ;ベクスベラパミル;ジアジキノン;ダイデムニンB;didox;ジエチルノルスパーミン;ジヒドロ-5-アシチジン;ジヒドロタキソール;ジオキサマイシン;ジフェニルスピロムスチン;ドセタキセル;ドコサノール;ドラセトロン;ドキシフルリジン;ドロロキシフェン;ドロナビノール;デュオカルマイシンSA;エブセレン;エコムスチン;エデルホシン;エドレコロマブ;エフロルニチン;エレメン;エミテフル;エピルビシン;エプリステロイド;エストラムスチン類似体;エステロゲンアゴニスト;エストロゲンアンタゴニスト;エタニダゾール;リン酸エトポシド;エキセメスタン;ファドロゾール;ファザラビン;フェンレチニド;フィルグラスチム;フィナステリド;フラボピリドール;フレゼラスチン;フルアステロン;フルダラビン;塩酸フルオロダウノルニシン(fluorodaunorubicin);ホルフェニメクス;ホルメスタン;ホストリエシン;ホテムスチン;ガドリニウムテキサフィリン;硝酸ガリウム;ガラシタビン;ガニレリクス;ゼラチナーゼ阻害剤;ゲムシタビン;グルタチオン阻害剤;ヘプスルファム;ヘレグリン;ヘキサメチレンビスアセタミド;ヒペリシン;イバンドロン酸;イダルピシン;イドキシフェン;イドラマントン;イルモホシン;イロマスタット;イミダゾアクリドン類;イミキモド;免疫賦活ペプチド;インスリン様成長因子-1受容体阻害剤;インターフェロンアゴニスト;インターフェロン類;インターロ

10

20

30

40

50

イキン類;イオベングアニン;ヨードドキシソルピシン;イポメアノール(ipomeanol)、4-;アイロプラクト(iroplact);イルソグラジン;イソベンガゾール;イソホモハリコンドリンB;イタセトロン;ジャスプラキノリド;カハラライドF;ラメラリン-N トリアセテート;ランレオチド;レイ

ナマイシン;レノグラスチム;レンチナン硫酸;レプトルスタチン(leptolstatin);レトロゾール;白血病阻害因子;白血病アルファインターフェロン;ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン;ロイプロレリン;レバミゾール;リアロゾール;線形ポリアミン類似体;脂肪親和性二糖ペプチド;脂溶性白金錯体;リソクリナミド(lissoclinamide)7;ロバプラチン;ロンブリシン;ロメトレキソール;ロニダミン;ロキソサントロン;ロバスタチン;ロキソリピン;ルルトテカン(lurtotecan);ルテチウムテキサフィリン;リソフィリン;細胞溶解性ペプチド;マイタンシン;マンノスタチンA;マリマスタット;マソプロコール;マスピン;マトリリシン阻害剤;マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤;メノガリル;メルバロン(merbarone);メテレリン;メチオニナーゼ;メトクロプラミド;MIF阻害剤;ミフェプリストン;ミルテホシン;ミリモスチム;不適正二本鎖RNA;ミトグアゾン;ミトラクトール;マイトマイシン類似体;メトナフィド;マイトトキシシン繊維芽細胞増殖因子-サポリン;ミトキサントロン;モファロテン;モルグラモスチム;モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン;モノホスホリル脂質A+マイコバクテリウム(mycobacterium)細胞壁sk;モピダモール;多剤耐性遺伝子阻害剤;多発性腫瘍サプレッサー1療法;マスタード抗癌剤;ミカペルオキシド(mycaperoxide)B;マイコバクテリア細胞壁抽出物;ミリアポロン(myriaporone);N-アセチルジナリン;N-置換ベンズアミド類;ナファレリン;ナグレスチブ(nagrestip);ナロキソン+ペンタゾシン;napavin;ナフテルピン;ナルトグラスチム;ネダプラチン;ネモルピシン;ネリドロニ酸;中性エンドペプチダーゼ;ニルタミド;ニサマイシン;一酸化窒素モジュレータ;窒素酸化物酸化防止剤;ニトルリン(nitruillyn);06-ベンジルグアニン;オクトレオチド^o;オキセノン;オリゴヌクレオチド類;オナプリストン;オندانセトロン;オندانセトロン;オラシン(oracin);口腔のサイトカイン誘導因子;オルマプラチン;オサテロン;オキサリプラチン;オキサウノマイシン;パクリタキセル;パクリタキセル類似体;パクリタキセル誘導體;パラウアミン;パルミトイルリゾキシシン;パミドロニ酸;パナキシトリオール;パノミフェン;パラバクチン;パゼリプチン;ペガスパルガーゼ;ペルデシン;多硫酸ペントサンナトリウム;ペントスタチン;ペントロゾール(pentrozole);ペルフルブロン;ペルホスファミド;ペリリルアルコール;フェナジノマイシン;酢酸フェニル;ホスファターゼ阻害剤;ピシバニール;塩酸ピロカルピン;ピラルピシン;ピリトレキシム;プラスチンA;プラスチンB;プラスミノーゲン活性化因子阻害剤;白金錯体;白金錯体類;白金-トリアミン錯体;ポルフィマーナトリウム;ポルフィロマイシン;プレドニゾン;プロピルビス-アクリドン;プロスタグランジンJ2;プロテアソーム阻害剤;プロテインAベースの免疫変調成分;プロテインキナーゼC阻害剤;プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類;タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤;プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤;プルプリン類;ピラゾロアクリジン;ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン結合体;rafアンタゴニスト;ラルチトレキセド;ラモセトロン;rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤;ras阻害剤;ras-GAP阻害剤;脱メチル化レテリプチン;レニウムRe186エチドロネート;リゾキシシン;リボザイム;RIIレチンアミド;ログレチミド;ロヒツキン(rohitukine);ロムルチド;ロキニメクス;ルビギノン(rubiginone)B1;ルボキシル;サフィンゴール;セイントピン;SarCNU;サルコフィトールA;サルグラモスチム;Sdi 1模倣剤;セムスチン;老化誘導阻害剤1;センスオリゴヌクレオチド;情報伝達阻害剤;情報伝達調整因子;一本鎖抗原結合タンパク質;シゾフィラン;ソブゾキサシン;ボロカブタートナトリウム;フェニル酢酸ナトリウム;ソルベロール(solveol);ソマトメジン結合タンパク質;ソネルミン;スパルホス酸;スピカマイシンD;スピロムスチン;スプレノペンチン;スポンジスタチン1;スクワラミン;幹細胞阻害剤;幹細胞分裂阻害剤;スティピアミド;ステロマイシン阻害剤;スルフィノシン(sulfinosine);超活性血管活性腸管ペプチドアンタゴニスト;スラジスタ(suradista);スラミン;スワンソニン;合成グリコサミノグリカン;タリムスチン;タモキシフェンメチオジド;タウロムスチン;タザロテン;テコガランナトリウム;テガ

フル；テルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロマイド；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン(tetrazomine)；タリブラスチン(thaliblastine)；チオコラリン；トロネボポイエチン；トロネボポイエチン模倣剤；チマルファシン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；錫エチルエチオプルプリン；チラパザミン；チタノセン2塩化物；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チロホスチン；UBC阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞誘導成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バブレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子治療；ベラレソール；ベラミン；ベルディン(verdins)；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン(vinxaltine)；バイタクシン；ボロゾール；ザノテロン(zanoterone)；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンシチマラマーが挙げられる。

10

【0399】

4.17.1.3 癌の多様な治療法

四環系ベンズアミド誘導体は、限定するものではないが、手術、放射線治療、または癌ワクチンなどの免疫療法を含む一以上の追加の抗癌治療の様式を受けたか、あるいは現在受けている患者に投与してもよい。

【0400】

一実施形態では、本発明は、(a)癌の治療または予防に有効な量の四環系ベンズアミド誘導体をそれを必要とする患者に投与すること、および(b)この患者に限定するものではないが、手術、放射線治療、または癌ワクチンなどの免疫療法を含む一以上の追加の抗癌剤治療の様式を施すことを含む、癌の治療方法を提供するものである。

20

【0401】

一実施形態では、追加の抗癌治療の様式は放射線治療である。

【0402】

他の実施形態では、追加の抗癌治療の様式は手術である。

【0403】

さらなる他の実施形態では、追加の抗癌治療の様式は免疫療法である。

【0404】

特定の実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体は、放射線治療と共に投与してもよい。他の特定の実施形態では、追加の抗癌治療の様式は、四環系ベンズアミド誘導体の前または後、好ましくは四環系ベンズアミド誘導体の投与の前または後の少なくとも1時間、5時間、12時間、1日、1週間、1カ月、より好ましくは数カ月(例えば、3カ月まで)に投与される。

30

【0405】

追加の抗癌治療の様式が放射治療である場合、治療する癌の種類に応じて任意の放射線治療手順を使用してもよい。例えば、限定を目的とするものではないが、X線放射を施してもよい；特に、高エネルギーの超高压(1MeVのエネルギーより大きい放射線)を深部腫瘍に使用してもよく、皮膚癌に電子ビームおよび常用電圧X線放射を利用してもよい。ラジウム、コバルトおよび他の元素などの放射性同位体といったガンマ線放出放射性同位体も

40

【0406】

さらに、本発明は、化学療法または放射線治療が治療される患者にマイナスの副作用をもたらす場合に、化学療法または放射線治療に代わるものとして四環系ベンズアミド誘導体を用いる癌の治療方法を提供するものである。治療が許容可能で、耐えられることが判明しているかにもよるが、治療を受ける患者を、任意に、手術、放射線治療、または免疫療法などの他の抗癌治療方式で治療してもよい。

【0407】

四環系ベンズアミド誘導体は、限定するものではないが、白血病およびリンパ腫などのある種の癌の治療などのために、in vitroまたはex vivo様式で使用してもよく、このよ

50

うな治療には自己幹細胞移植が含まれる。これは動物の自己造血幹細胞を採集し、全癌細胞を取り除き、その後患者の残った骨髓細胞集団を高用量の四環系ベンズアミド誘導体の投与および/または高線量の放射線療法を介して根絶して、幹細胞移植片を動物に再び注入する多段階プロセスを伴ってもよい。次いで、骨髓機能が回復し、その対象が回復する間、支持的な看護を施す。

【0408】

四環系ベンズアミド誘導体および他の治療薬は付加的に作用してもよく、また、ある実施形態では、相乗的に作用してもよい。一実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体は他の治療薬と共に投与される。一実施形態では、有効量の四環系ベンズアミド誘導体および有効量の他の治療薬を含む組成物を投与してもよい。あるいは、有効量の四環系ベンズアミド誘導体を含む組成物と、有効量の他の治療薬を含む異なる組成物を同時に投与してもよい。他の実施形態では、有効量の四環系ベンズアミド誘導体は、有効量の他の治療薬の投与の前または後に投与される。この実施形態では、他の治療薬がその治療効果を発揮している間に四環系ベンズアミド誘導体が投与され、または、四環系ベンズアミド誘導体はその病気を予防または治療する効果を発揮している間に他の治療薬が投与される。

10

【0409】

本発明の組成物は、四環系ベンズアミド誘導体または医薬上許容し得る塩および医薬上許容し得る担体もしくは賦形剤を混ぜることを含む方法により調製される。化合物(または塩)および医薬上許容し得る担体または賦形剤を混合するよく知られた方法を用いて混合が達成してもよい。一実施形態では、四環系ベンズアミド誘導体または医薬上許容し得る化合物の塩は、組成物中に有効量で存在する。

20

【0410】

4.17.3 キット

本発明は、四環系ベンズアミド誘導体を患者に容易に投与し得るキットを包含する。

【0411】

本発明の典型的なキットは、四環系ベンズアミド誘導体の単位剤形を含む。一実施形態では、単位剤形は、滅菌されていてもよく、有効量の四環系ベンズアミド誘導体および医薬上許容可能な担体または賦形剤を含む容器である。さらに、本キットは、病気を治療または予防するための四環系ベンズアミド誘導体の使用法を説明するラベルまたは使用説明書を含んでいてもよい。本キットは、またさらに、単位剤形の他の治療薬を含んでいてもよく、例えば、容器は有効量の他の治療薬を含んでもよい。一実施形態では、該キットは、有効量の四環系ベンズアミド誘導体および有効量の他の治療薬を含んだ容器を含む。他の治療薬の例としては、限定するものではないが、上述したものが挙げられる。

30

【0412】

さらに本発明のキットは、単位剤形で投与するのに有用な装置を含んでもよい。このような装置の実施例としては、限定するものではないが、シリンジ、点滴袋、パッチ、吸入器、および浣腸袋を含んでいてもよい。

【0413】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために示すものであり、当然のことながら、ここに記載し、請求する発明に特別に限定されると解釈すべきではない。当業者の範囲内に入ると思われる、現在既知の、または後に開発されるすべての等価物の代用を含む、このような本発明の変更、および処方の変更または実験計画の小変更は、本明細書に組み込まれる本発明の範囲内に入ると考えるべきである。

40

【0414】

実施例

【実施例1】

【0415】

5.1.1 例示的四環系ベンズアミド誘導体の調製

5.1.2 一般的方法

プロトンNMRスペクトルをVarian 300MHz分光光度計を用いて得た。化学シフト値(δ)を

50

100万分率(ppm)で記録する。TLCは、シリカゲル60F-254で予めコーティングしたTLCプレートを用いて行い、分取TLCは、プレコートWhatman 60A TLCプレートを用いて行った。全中間体および最終化合物の特性は、¹H NMRおよびMSのデータに基づいて決定した。

【0416】

a)4-フェニル-3-イソクマリンカルボン酸(3a)の調製:

Natsugaryら、J Med.Chem.38、3106~3120(1995年)に記載の手順にしたがって、化合物3a(スキーム1)を合成した。1a(33.9g、0.15mol)(スキーム1)、炭酸カリウム(41.4g、0.3mol)およびブロモマロン酸ジエチル(28.17mL、0.165mol)のDMF(250mL)の懸濁液を室温で15時間攪拌した。次いで、この反応混合物を冷水を用いて希釈し、酢酸エチルに抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して粗残渣を得て、これに氷酢酸(1.0L)および濃HCl(800mL)を加えた。得られた溶液を6時間還流して加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、氷水に注いだ。固体沈殿をろ過し、水で洗浄し、真空中で乾燥し、化合物3aを白色固体として得た。収量=32.6g(84%)。

【0417】

b)4-フェニル-3-イソキノリノンカルボン酸(4a)(スキーム1)の調製:

3a(1.4g、0.0052mol)のアンモニア-メタノール(7N、125mL)中の攪拌懸濁液を23時間加熱/還流し、次いで室温に冷却した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を10%HCl水溶液で酸性化した。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、真空中で乾燥して化合物4aを得た。収量=1.225g(89%)。

【0418】

c)6H、7-オキシインデノ[2,1-c]イソキノリノン(5a)(スキーム1)の調製:PPAを使用:

キシレン(20mL)中の化合物4a(0.225g、0.85mmol)の攪拌懸濁液に、ポリリン酸(0.600g)を加えた。得られた反応混合物を6時間加熱/還流した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して粗残渣を得て、それを氷上に注いだ。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、真空中で乾燥して、化合物5aを得た。収量=155mg(74%)。

【0419】

クロロスルホン酸を使用:

同様に、化合物4a(500mg、0.0019mol)を0℃で5分間クロロスルホン酸(2.5mL)中で懸濁し、反応混合物を室温で5分間攪拌した。反応混合物が均質になった後、それをゆっくり氷上に注いだ。得られた赤色の固体沈殿をろ過し、水で洗浄し、乾燥して化合物5aを得た。収量=395mg(85%)。

【0420】

d)(5a)の6H,7H-ヒドロキシインデノ[2,1-c]イソキノリン-5-オン(6a)(式IIaの化合物)(スキーム1)への還元:

5a(1.0g、4.0mmol)のメタノール(25mL)中の攪拌懸濁液に、室温で徐々に固体の水素化ホウ素ナトリウム(385mg)を加えた。この得られた反応混合物を15分間攪拌した。反応混合物を氷冷した1NHCl溶液に注ぎ、得られた固体をろ過し、水で洗浄し、真空中で乾燥して、化合物6a(式IIa)を得た。収量=0.940g(93%)。

【0421】

e)5-オキシ-5,7-ジヒドロ-6H-インデノ[2,1-c]イソキノリン-9-スルホニルクロリド(10a)(スキーム1)の調製:

化合物9a(210mg、0.9mmol)を、0℃で5分間、および室温で5分間、徐々にクロロスルホン酸(2.0mL)の溶液に加えた。その後、反応混合物は均質になり、それを氷上にゆっくり注いだ。沈殿した固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥して化合物10aを得た(180mg、60%)。

【0422】

f)5-オキシ-5,7-ジヒドロ-6H-インデノ[2,1-c]イソキノリン-9-スルホン酸(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-アミド(11a)(スキーム1):

10a(110mg、0.33mmol)の塩化メチレン(10mL)中の懸濁液を4-(3-モルホリノ)-1-プロピルアミン(240mg、1.66mmol)およびトリエチルアミン(1当量)で処置し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿した固体をろ過し、エー

10

20

30

40

50

テルで洗浄し、乾燥して化合物11aを得た。収量=65mg(45%)。

【0423】

g) 2-(ブromo-メトキシカルボニル-メチル)-安息香酸メチルエステル(α -ブromoジメチルホモフタレート)(13アール)(スキーム2)の調製:

ジメチルホモフタレート(83.1g、Aldrich Chemical Co.)をジクロロメタン(2L)で溶解し、N-ブromosuccinimide(121g、1.7eq)を加えた。得られた懸濁液を500wtの石英ハロゲンランプを用いて18時間照射し、反応混合物を還流させた。次いで、この反応混合物を連続的に飽和炭酸ナトリウム水溶液(4L)、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液(2L)および飽和塩化ナトリウム水溶液(2L)で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、少量のシリカを用いて極性不純物を除去した。この有機層をろ過し、真空中で濃縮して化合物13a(スキーム2)を暗橙色の油状物質として得た。収量=120.3g(100%)。 10

【0424】

h) 8-メトキシ-6H-11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオレン-5-オン(15a)(スキーム2)の調製:

α -ブromoジメチルホモフタレート(13a)(1.16g)および2-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンゾニトリル(14b)(0.6g、4mmol、1.0eq)の混合物をアセトニトリル(6mL)中で温めることにより溶解した。次いで、トリエチルアミン(5.6mL、10eq)を加えた。反応混合物を不活性雰囲気下で48時間加熱/還流し、次いで室温に冷却した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム(40mL)で希釈し、得られた懸濁液を2時間攪拌し、次いでろ過した。得られたろ過ケーキを連続して1N HCl(2×50mL)、アセトニトリル(2×50mL)およびジクロロメタン(50mL)で 20
洗浄し、次いで50℃の真空オーブンで3日間乾燥して、化合物15aを白色固体として得た。収量=0.81mg(76%)。

【0425】

i) 8-ヒドロキシ-6H-11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオレン-5-オン(15b)(スキーム2)の調製:

8-メトキシ-6H-11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオレン-5-オン(15a)(5.0g)を氷浴を用いて冷却し、三臭化ホウ素(塩化メチレン中1M、95mL、95mmol、5eq)を窒素下で定常流で加えた。この混合物は、不活性雰囲気下2時間加熱/還流し、次いで室温に冷却して水(150mL)に注いだ。得られた懸濁液を1時間攪拌し、ろ過して、固体を水(2×200mL)で洗浄した。次いで、この固体を5Nの水酸化ナトリウム(600mL)に懸濁し、その後加熱した。得られた溶液を氷浴を用いて0℃に冷却し、この溶液を濃HClを用いてpH1に酸性化した。得られた沈殿を真空ろ過して、固体を連続的に水(3×300mL)およびジエチルエーテル(300mL)で洗浄し、その後50℃の真空オーブンを用いて一晩乾燥し、化合物15bを灰色の固体として得た。収量=4.74g(100%)。 30

【0426】

j) 6H-11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオレン-5-オン(15c)の調製:

実施例hの方法を用い、14bを2-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(14a)で代用して、化合物15cを調製した。

【0427】

k) 9-メトキシ-6H-11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオレン-5-オン(15d)の調製: 40

実施例hの方法を用いて、14bを2-ヒドロキシ-4-メトキシ-ベンゾニトリル(14c)で代用して、化合物15dを調製した。

【0428】

l) 9-ヒドロキシ-6H-11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオレン-5-オン(15e)の調製:

実施例iの方法を用いて、化合物15aを化合物15dで代用して、化合物15eを調製した。

【0429】

m) 化合物16a(スキーム2)の調製:

化合物15b(0.755mmol)のアセトン(4mL)溶液に、2-ブromo酢酸(2.1eq)および炭酸カリウム(1.04g、10eq)を加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下で15時間加熱/還流した。反応混合物を20mLの1N水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、0.5時間攪拌し、ろ過した。この固 50

体を10mL容量の水で2回洗浄し、次いで20mLの1N塩酸水溶液中で1時間攪拌した。この固体を真空ろ過し、10mLの水で2回洗浄し、10mLのエーテルで2回洗浄し、真空で乾燥して化合物16aを75%の収率で得た。

【0430】

n) 化合物16bの調製:

実施例mの方法を用いて、2-ブロモ酢酸を3-ブロモ-1-プロパノールで代用して、化合物16bを化合物15bから調製した。

【0431】

o) 化合物16cの調製:

実施例mの方法を用いて、2-ブロモ酢酸を5-ブロモ-1-ペンタノールで代用して、化合物16cを化合物15bから調製した。 10

【0432】

p) 化合物16dの調製:

実施例mの方法を用いて、2-ブロモ酢酸を6-ブロモ-1-ヘキサノールで代用して、化合物16dを化合物15bから調製した。

【0433】

q) 化合物16eの調製:

実施例mの方法を用いて、2-ブロモ酢酸を5-ブロモ-1-ペンタン酸で代用して、化合物16eを化合物15bから調製した。

【0434】

r) 化合物16fの調製:

化合物15c(0.755mmol)のアセトン(4mL)溶液に、ヨードメタン(52 μ L、1.1eq)および炭酸カリウム(1.04g、10eq)を加えた。得られる混合物を窒素雰囲気下15時間加熱/還流した。反応混合物を、20mLの1N水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、0.5時間攪拌してろ過した。得られた固体を10mLの水で2回洗浄し、次いで20mLの1N塩酸水溶液中で1時間攪拌した。得られた固体を真空ろ過し、10mLの水で2回洗浄し、10mLのエーテルで2回洗浄し、真空で乾燥して165mg(78%)の化合物16fを得た。

20

【0435】

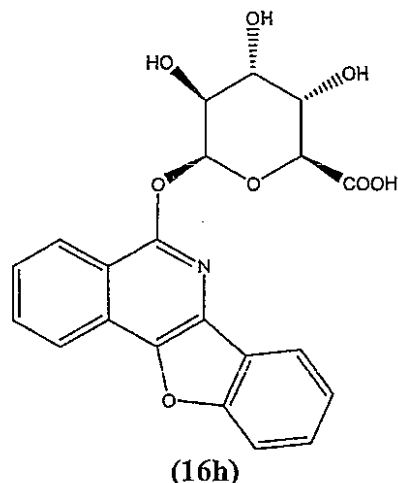
s) 酢酸11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオレン-5-イルエステル(16g)の調製:

化合物15c(500mg、2.13mmol)のピリジン(10mL)溶液に無水酢酸(4mL)を添加した。得られた混合物を100°Cで9時間加熱/還流し、次いで一晩徐々に室温にまで冷却した。溶媒をロータリーエバポレータで除去し、残った油状物質を50mLの酢酸エチルに抽出した。有機層を50mLの1N塩酸水溶液で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)、および溶媒を真空で除去して308mg(収率52%)の化合物16gを白色散剤として得た。 30

【0436】

t) 1-(11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[α]フルオレン-5-イルオキシ)- β -D-グルクロン酸(16h)の調製:

【化 5 7】



10

【0 4 3 7】

メチルエステル中間体の調製：

6H-11-オキサ-6-アザベンゾ[a]フルオレン-5-オン(15c)(500mg、2.13mmol)(スキーム2)、炭酸銀(2.35g、4eq)、4Åモレキュラーシーブ(1.8g)、および100mLのトルエンをディーンスタークトラップ、コンデンサーおよび添加漏斗を備えた500mLの3つ口フラスコ中で混合した。混合物を窒素雰囲気下で還流させ、30mLの蒸留液を1時間かけて回収した。添加漏斗に25mLのトルエンに溶かしたアセトブromo- α -D-グルクロン酸メチルエステル(930mg、1.1eq)を入れ、この溶液を0.5時間かけて還流中の反応混合物中に滴下した。反応混合物を、さらに6時間加熱/還流し、次いで一晩かけて徐々に室温に冷却した。得られた懸濁液を真空ろ過して固体を除き、ろ過ケーキを3回洗浄して100mLの酢酸エチルを得た。ろ液を濃縮してロータリーエバポレータでオイル状物質を得た。このオイル状物質は、直接30gのシリカのカラムに充填し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、19:1のジクロロメタン:酢酸エチルで溶離して中間化合物1-(11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオレン-5-イルオキシ)-2,3,4-トリ-O-アセチル- β -D-グルクロン酸メチルエステルを白色散剤として得た。

30

【0 4 3 8】

エステル加水分解による化合物16hの取得：

1-(11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオレン-5-イルオキシ)-2,3,4-トリ-O-アセチル- β -D-グルクロン酸メチルエステル(779mg、1.81mmol)を30mLのアセトン、および8mLの1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、その後12mLの水を滴下した。得られた混合物を0.5時間攪拌し、その間に沈殿が形成された。反応混合物を1N塩酸水溶液でpH5に滴定し、真空ろ過した。得られた固体を30mLのアセトンで洗浄し、真空で乾燥して288mg(50%)の化合物16hを白色散剤として得た。

【0 4 3 9】

u)5,9-ジメトキシ-11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオリン(16i)：

9-メトキシ-6H-11-オキサ-6-アザ-ベンゾ[a]フルオリン-5-オン(200mg、0.755mmol)を4mLのアセトン中に懸濁し、この懸濁液にヨウ化メチル(52 μ L、1.1eq)および炭酸カリウム(1.04g、10 eq)を添加した。この混合物を一晩窒素雰囲気下で還流させた。追加のヨウ化メチル(25 μ L、0.5eq)およびアセトン(4mL)を加え、反応物を窒素下で一晩還流させた。この反応混合物を20mLの1N水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、0.5時間攪拌し、ろ過した。得られた固体を10mLの水で2回洗浄し、その後20mLの1N塩酸水溶液中で1時間攪拌した。固体を真空ろ過し、10mLの水で2回洗浄し、10mLのエーテルで2回洗浄した。この固体を真空で乾燥し、165mg(78%)の化合物16iを白色散剤として得た。

40

【0 4 4 0】

v)化合物16jの調製：

50

実施例_mの方法を用いて、1)2-ブロモ酢酸を3-ブロモ-1-プロパノールで代用し、2)化合物15bを化合物15cで代用して、化合物16jを調製した。

【0441】

w)化合物16kの調製:

実施例_mの方法を用いて、1)2-ブロモ酢酸を6-ブロモ-1-ヘキサノールで代用し、2)化合物15bを化合物15cで代用して、化合物16kを調製した。

【0442】

x)9-メチル-6H-11-オキサ-6,10-ジアザ-ベンゾ[a]フルオレン-5-オン(26a)の調製:

α-ブロモジメチルホモフタレート(2.00g、6.97mmol)のDMF(15mL)溶液に、3-シアノ-2-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(1.03g、1.1eq)および炭酸カリウム(4.82g、5eq)を加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で100℃で4時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、真空で濃縮した。得られた固形の残渣を1NHCl水溶液(60mL)で希釈して30分間攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、固体を水で洗浄した。水性ろ液をEtOAc(2×50mL)で抽出した。回収した固体を合わせたEtOAc抽出液に加え、得られた溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して粗残渣を得た。粗残渣は、-20℃で18時間かけてトルエンから再結晶化し、真空ろ過し、乾燥し、化合物26aを黄色の固体として得た。収量=500mg(29%)。 10

【実施例2】

【0443】

5.1.3 全細胞基準のアッセイおよび精製酵素アッセイを用いた、培養マクロファージにおける例示的四環系ベンズアミド誘導体のPARP活性に与える効果 20

PARPを阻害し、過酸化亜硝酸誘発細胞毒性を防止する、例示的四環系ベンズアミド誘導体の能力の証明を、Viragら、Br.J.Pharmacol.、1999年、126(3):769~77;およびImmunology、1998年、94(3):345~55に記載の方法を用いて示した。RAWマウスマクロファージを、グルコース濃度が高くかつ10%ウシ胎児血清で補完されたDMEM培地で培養した。細胞は12-ウェルプレート中の80%の集密度で用いた。細胞を様々な濃度(100nM~1μM)の四環系ベンズアミド誘導体を用いて10分間前処理した。DNA一本鎖の破損を誘発する典型的酸化剤である過酸化亜硝酸を用いて、PARPの活性化を誘発させた。過酸化亜硝酸をリン酸緩衝食塩水(PBS)(pH7.4)で希釈し、50μlの大量瞬時投与で細胞に加えた。次いで、細胞を20分間インキュベートした。過酸化亜硝酸をpH7.0で30分間インキュベートすることにより分解し、対照として用い、調べたパラメータに影響を及ぼさないようにした。20分のインキュベーション後、細胞を遠心して、培地を吸引し、細胞を0.5mLアッセイバッファー(56mM HEPES pH7.5、28mM KCl、28mM NaCl、2mM MgCl₂、0.01%w/vジギトニンおよび0.125μM NAD⁺および0.5μCi/ml³H-NAD⁺)中で再懸濁した。アッセイバッファー中でインキュベーション(37℃で10分)した後、PARP活性を以下のように測定した:200μl氷冷50%w/vTCAを加え、試料を4℃で4時間インキュベートした。次いで、試料を遠心し(10,000gで10分)、ペレットを2回氷冷50%w/vTCAで洗浄し、一晚、37℃で250μlの2%w/vのSDS/0.1N NaOH中で可溶化した。試験管の内容物を6.5mLのScintiSafe Plus シンチレーション液体(Fisher Scientific)に加え、放射能を液体シンチレーションカウンター(Wallac、Gaithersburg、MD)を用いて測定した。表3に示した結果は、マクロファージアッセイで例示的四環系ベンズアミド誘導体が有意かつ用量依存的にPARPの活性化を阻害することを実証している。 30 40

【表 1 1】

表 3.培養マウスマクロファージにおける様々な新規な置換四環系ベンズアミド誘導体の PARP 活性化に対する阻害効果

化合物 No.	1 μ M での PARP 阻害%	300nM での PARP 阻害%	100nM での PARP 阻害%
9a	70	56	NT
11	70	9	NT
16a	56	64	47
16b	29	26	25
16c	68	47	39
16d	NT	38	3
16e	57	56	33
16f	56	59	40
16g	67	66	40
16h	NT	56	32
26a	61	54	36

NT-試験していない

【0 4 4 4】

精製 PARP 酵素における阻害の作用強度を、選ばれた四環系ベンズアミド誘導体で続いて決定し、この作用強度を典型的標準 PARP 阻害剤である 3-アミノベンズアミドのものと比較した。このアッセイは、市販の PARP 阻害アッセイキット (Trevigen、Gaithersburg、MD) に備わる使用説明にしたがって、96 ウェル ELISA プレートで行われた。要約すると、ウェルを 4°C で一晩、1mg/mL ヒストン (50 μ l/ウェル) で被覆した。次いでプレートを 4 回 PBS で洗浄し、さらに 50 μ l の Strep-Diluent (キットに同梱されている) を加えることにより遮断した。インキュベーション (1 時間、室温) 後、プレートを 4 回 PBS で洗浄した。適当に希釈された PARP 阻害剤は、50 μ l の体積の 2 $\times$ PARP 反応混液 (50mM TRIS pH8.0 中の 1.95mM NAD^+ 、50 μ M ビオチン化 NAD^+ 、25mM MgCl_2) および高特異活性 PARP 酵素 (両方ともキットに同梱されていたものである) と混合された。この反応は、室温で 30 分間進行させた。PBS での 4 回洗浄後、組み込まれたビオチンを過酸化酵素結合ストレプトアビジン (1:500 希釈) および TACS Sapphire 物質により検出した。このアッセイは、マクロファージ PARP アッセイの結果を立証した。例えば PARP 阻害剤 16a は、本アッセイで 1 μ M では PARP 活性の 56% 阻害を示しており、したがって、この濃度で対照の化合物 3-アミノベンズアミドよりも約 56,000 回多かった。この結果は、例示的四環系ベンズアミド誘導体である、化合物 9a、11、16a~16h および 26a が、病気の治療および予防に有用であることを示唆している。

【0 4 4 5】

本発明は、実施例で開示した特定の実施形態の範囲に限定されるものではなく、実施例は本発明のいくつかの面を説明するためのものであり、機能的に等価ないかなる実施形態

も本発明の範囲内とされる。実際、本明細書に証明され、記載されたものに加えて、本発明の様々な改良は当業者には明らかであり、添付のクレームの範囲内に含まれるものである。

【0446】

多くの参考文献が引用されたが、この全開示は本明細書に全部組み込まれる。

【手続補正書】

【提出日】平成17年10月27日(2005.10.27)

【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

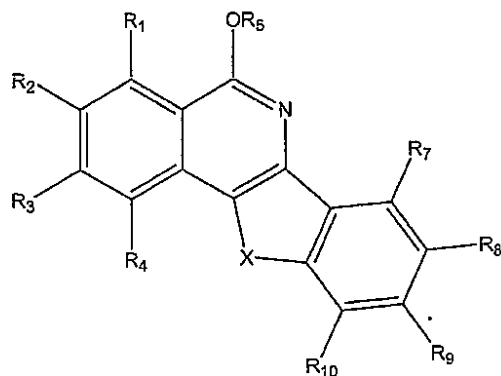
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



(I)

[式中、

R₅は、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、H₀置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(=O)-C₁~C₁₀アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-(3~7員単環式複素環)、-C(=O)-(7~10員二環式複素環)、または-グリコシドであり、

Xは、-C(=O)-、-CH₂-、-CH(ハロ)-、-(C(OH)((CH₂)_nCH₃))-、-(C(OH)(アリール))-、-O-、-NH-、-S-、-CH(NR₁₁R₁₂)-、または-N(SO₂Y)-であり、式中、Yは、-OH、-NH₂、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、nは、0~5の整数であり、

R₁₁およびR₁₂は、独立して、-水素、または-C₁~C₉アルキルであるか、あるいはN、R₁₁、およびR₁₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁~C₅アルキル)、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)O(C₁~C₅アルキル)、-OC(=O)(C₁~C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、ここでR₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀のうち少なくとも1つは水素以外のものであり、

Aは、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHCO-、-NHCONH-、-O-、-CO-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-CONH-、-CON(C₁~C₄アルキル)-、-NH-、-CH₂-、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、-(窒素含有7~10員二環式複素環)、-(3~7員単環式複素環)、-(7~10員二環式複素環)、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NZ₁Z₂、-(C₁~C₅アルキレン)-NZ₁Z₂、アミノ置換(C₁~

C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)、-(H₂NC(O))置換アリール、-(H₂NC(O))置換ピリジル、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、-C(O)O-フェニル、または-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁~C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、HO置換(C₁~C₅アルキル)、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₂~C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(C(O)NH₂)置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C₁~C₅アルキレン-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、または-C₁~C₅アルキレン-OC(O)-(C₁~C₅アルキル)で置換されており、

Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁~C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁~C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成する。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項2】

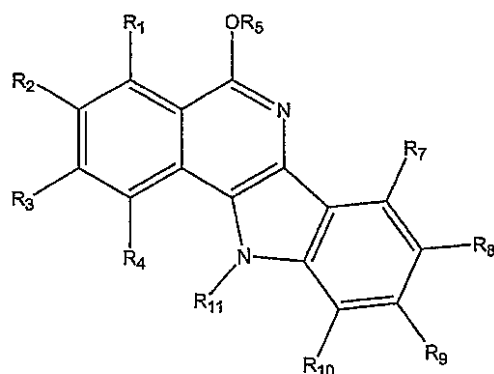
Xが、-O-である請求項1に記載の化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩

。

【請求項3】

式：

【化2】



(Ib)

[式中、

R₅は、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、HO置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)-C₁~C₁₀アルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-(3~7員単環式複素環)、-C(O)-(7~10員二環式複素環)、または-グリコシドであり、

R₁₁は、-H、-C₁~C₅アルキル、-アリール、-C(O)-C₁~C₅アルキル、または-SO₂Yであり、式中、Yは、-OH、-NH₂、または-(C₁~C₅アルキル)-(3~7員単環式複素環)もしくは-(C₁~C₅アルキル)-(7~10員二環式複素環)であり、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-(C₁~C₅アルキル)、-C₁~C₁₀アルキル、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₃~C₈-シクロアルキル、-アリール、-NH₂、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁~C₅アルキル)、-OC(O)(C₁~C₅アルキル)、NO₂、または-A-Bであり、

Aは、-SO₂-、-SO₂NH-、-NHCO-、-NHCONH-、-O-、-CO-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CONH-、-CON(C₁~C₄アルキル)-、-NH-、-CH₂-、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-(\text{窒素含有}3 \sim 7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{窒素含有}7 \sim 10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(3 \sim 7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(7 \sim 10\text{員二環式複素環})$ 、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5\text{アルキレン})-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-\text{N}(C_1 \sim C_5\text{アルキル})(C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_5\text{アルキル})-(3 \sim 7\text{員単環式複素環})$ もしくは $-(C_1 \sim C_5\text{アルキル})-(7 \sim 10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC}(0))$ 置換アリール、 $-(\text{H}_2\text{NC}(0))$ 置換ピリジル、 $-\text{C}(0)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(0)\text{O}-(C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(0)\text{O}-\text{フェニル}$ 、または $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-\text{O}-(C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $\text{ハロ置換}(C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、 $\text{HO置換}(C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、アミノ置換($C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}(C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(C_1 \sim C_5\text{アルキル})(C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、 $-(\text{窒素含有}3 \sim 7\text{員単環式複素環})$ 、 $7 \sim 10\text{員二環式複素環アミン}$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ベンジル}$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC}(0))$ 置換($C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、カルボキシ置換($C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(0)\text{OH}$ 、 $-C_1 \sim C_5\text{アルキレン}-\text{C}(0)\text{O}-(C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ 、または $-C_1 \sim C_5\text{アルキレン}-\text{OC}(0)-(C_1 \sim C_5\text{アルキル})$ で置換されており、

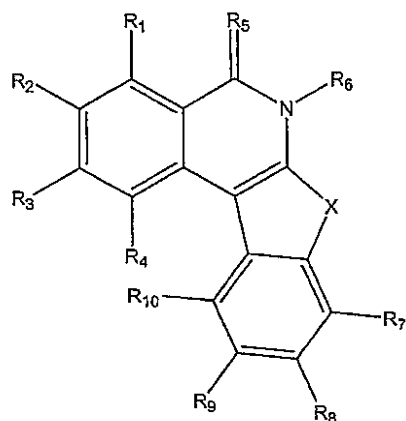
Z_1 および Z_2 は、独立して、 $-\text{H}$ 、または $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、または $-\text{N}(\text{Z}_3)(\text{Z}_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 $-\text{H}$ 、または $-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、または $-\text{NH}_2$ で置換されており、あるいは N 、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって $-(\text{窒素含有}3 \sim 7\text{員単環式複素環})$ 、または $-(\text{窒素含有}7 \sim 10\text{員二環式複素環})$ を形成するか、あるいは N 、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって $-(\text{窒素含有}3 \sim 7\text{員単環式複素環})$ 、または $-(\text{窒素含有}7 \sim 10\text{員二環式複素環})$ を形成する。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項4】

式：

【化3】



(II)

[式中、

R_5 は、 O 、 NH 、または S であり、

R_6 は、 $-\text{H}$ 、または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

X は、 $-\text{C}(0)-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{ハロ})-$ 、 $-(\text{C}(\text{OH})((\text{CH}_2)_n\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{C}(\text{OH})(\text{アリール}))-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}(\text{NR}_{11}\text{R}_{12})-$ 、または $-\text{N}(\text{SO}_2\text{Y})-$ であり、式中、 Y は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5\text{アルキル})-(3 \sim 7\text{員単環式複素環})$ もしくは $-(C_1 \sim C_5\text{アルキル})-(7 \sim 10\text{員二環式複素環})$ であり、 n は、 $0 \sim 5$ の整数であり、

R_{11} および R_{12} は、独立して、 $-\text{水素}$ 、または $-C_1 \sim C_9$ アルキルであるか、あるいは N 、 R_{11} 、および R_{12} は、一緒になって $-(\text{窒素含有}3 \sim 7\text{員単環式複素環})$ 、または $-(\text{窒素含有}7 \sim 10\text{員二環式複素環})$ を形成し、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} は、独立して、 $-\text{水素}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、

$-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、-アリール、 $-NH_2$ 、アミノ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-OC(O)(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 NO_2 、または $-A-B$ であり、ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} のうち少なくとも 1 つは水素以外のものであり、

A は、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CON(C_1 \sim C_4$ アルキル)-、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、または $-C(S)-$ であり、

B は、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、-(窒素含有 3~7 員単環式複素環)、-(窒素含有 7~10 員二環式複素環)、-(3~7 員単環式複素環)、-(7~10 員二環式複素環)、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-アリール、 $-NZ_1Z_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキレン)- NZ_1Z_2 、アミノ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3~7 員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(7~10 員二環式複素環)、 $-(H_2NC(O))$ 置換アリール、 $-(H_2NC(O))$ 置換ピリジル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)O$ -フェニル、または $-C(NH)NH_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは 1 つまたは複数の $-O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ハロ、ハロ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 HO 置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、アミノ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ヒドロキシ、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(窒素含有 3~7 員単環式複素環)、7~10 員二環式複素環アミン、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、-アリール、-ベンジル、 $-(H_2NC(O))$ 置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、カルボキシ置換 ($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $-C(O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、または $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $-OC(O)-(C_1 \sim C_5$ アルキル)で置換されており、ここで $-A-B$ は $-O-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)以外のものであり、

Z_1 および Z_2 は、独立して、 $-H$ 、または $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは 1 つまたは複数の $-ハロ$ 、 $-OH$ 、または $-N(Z_3)(Z_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 $-H$ 、または $-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは 1 つまたは複数の $-ハロ$ 、 $-ヒドロキシ$ 、または $-NH_2$ で置換されており、あるいは N 、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有 3~7 員単環式複素環)、または-(窒素含有 7~10 員二環式複素環)を形成するか、あるいは N 、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有 3~7 員単環式複素環)、または-(窒素含有 7~10 員二環式複素環)を形成する。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

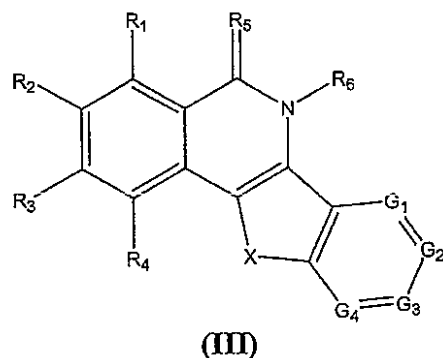
【請求項 5】

X が、 $-CH_2-$ であり、 R_5 が、 $-O-$ である請求項 4 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 6】

式：

【化 4】



[式中、

R_5 は、 O 、 NH 、または S であり、

R_6 は、 $-H$ 、または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

X は、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(ハロ)-$ 、 $-(C(OH)((CH_2)_nCH_3))-$ 、 $-(C(OH)(アリール))-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 、または $-N(SO_2Y)-$ であり、式中、Y は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3~7 員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(7~10 員二環式複素環)で

あり、 n は、0～5の整数であり、

R_{11} および R_{12} は、独立して、-水素、または $-C_1 \sim C_9$ アルキルであるか、あるいはN、 R_{11} 、および R_{12} は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成し、

$G_1 \sim G_4$ の1つは、Nであり、他の $G_1 \sim G_4$ は、独立して、N、またはC- R_7 であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、-O-($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、-アリール、 $-NH_2$ 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-OC(O)(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 NO_2 、または-A-Bであり、

Aは、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CON(C_1 \sim C_4$ アルキル)-、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、または-C(S)-であり、

Bは、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、-(窒素含有3～7員単環式複素環)、-(窒素含有7～10員二環式複素環)、-(3～7員単環式複素環)、-(7～10員二環式複素環)、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-アリール、 $-NZ_1Z_2$ 、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキレン)- NZ_1Z_2 、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(3～7員単環式複素環)もしくは $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)-(7～10員二環式複素環)、 $-(H_2NC(O))$ 置換アリール、 $-(H_2NC(O))$ 置換ピリジル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)O$ -フェニル、または $-C(NH)NH_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ハロ、ハロ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、HO置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、アミノ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-ヒドロキシ、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH(C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_5$ アルキル)($C_1 \sim C_5$ アルキル)、-(窒素含有3～7員単環式複素環)、7～10員二環式複素環アミン、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、-アリール、-ベンジル、 $-(H_2NC(O))$ 置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、カルボキシ置換($C_1 \sim C_5$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $-C(O)O-(C_1 \sim C_5$ アルキル)、または $-C_1 \sim C_5$ アルキレン- $-OC(O)-(C_1 \sim C_5$ アルキル)で置換されており、

Z_1 および Z_2 は、独立して、-H、または $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または $-N(Z_3)(Z_4)$ で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または $-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または $-NH_2$ で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成し、

R_7 はそれぞれ、独立して、-H、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、または $C(O)NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)である。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項 7】

R_6 が、水素である請求項6に記載の化合物。

【請求項 8】

R_5 が、0である請求項6に記載の化合物。

【請求項 9】

G_4 が、Nである請求項6に記載の化合物。

【請求項 10】

式：

(IV)

R₇はそれぞれ、独立して、-H、-C₁~C₆アルキル、-O-(C₁~C₆アルキル)、-S-(C₁~C₆アルキル)、

ルキル)、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、または $\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ であり、

Z_5 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{アリール}$ 、 $-\text{CONHNH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{CONHNH}-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_q-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_q-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_q-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_q-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_q-\text{CONH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_q-\text{CON}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{アリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{フェニル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{フェニル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{フェニル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{フェニル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-\text{フェニル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-\text{フェニル})((\text{CH}_2)_q-3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-\text{フェニル})((\text{CH}_2)_q-7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環}))_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-7\sim10\text{員二環式複素環})_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ であり、

n はそれぞれ、 $0\sim10$ の整数であり、

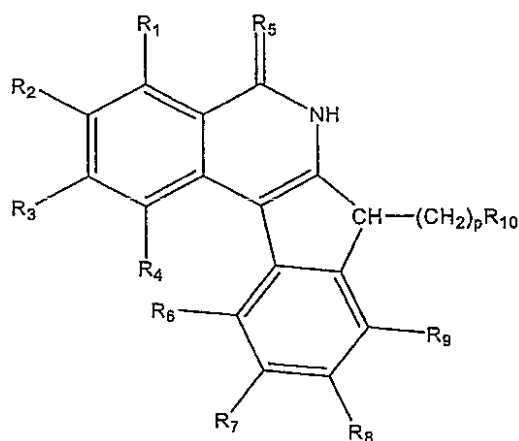
q は、 $0\sim10$ の整数である。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項 1 1】

式：

【化 6】



(V)

[式中、

R_5 は、 O 、 S 、または NH であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 は、独立して、 $-\text{水素}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、 $-\text{NH}_2\text{NO}_2$ 、または $-\text{A}-\text{B}$ であり、

A は、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{C}(\text{S})-$ であり、

B は、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{窒素含有}3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{窒素含有}7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_8\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン})-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、 $\text{アミノ置換}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ もしくは $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC}(\text{O}))\text{置換アリール}$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC}(\text{O}))\text{置換ピリジル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{フェニル}$ 、または $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の $-\text{O}-(\text{C}_1$

～C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁～C₅アルキル)、HO置換(C₁～C₅アルキル)、アミノ置換(C₁～C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁～C₅アルキル)、-N(C₁～C₅アルキル)(C₁～C₅アルキル)、-(窒素含有3～7員単環式複素環)、7～10員二環式複素環アミン、-C₁～C₁₀アルキル、-C₂～C₁₀アルケニル、-C₂～C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(H₂NC(O))置換(C₁～C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁～C₅アルキル)、-C(O)OH、-C₁～C₅アルキレン-C(O)O-(C₁～C₅アルキル)、または-C₁～C₅アルキレン-OC(O)-(C₁～C₅アルキル)で置換されており、

Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁～C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁～C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成し、

R₁₀は、-H、-C₁～C₅アルキル、-(CH₂)_n-CN、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-(7～10員二環式複素環)、-(CH₂)_n-COO-(C₁～C₅アルキル)、-(CH₂)_n-COO-アリール、-(CH₂)_n-COOH、-CONH-(CH₂)_n-COOH、-CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁～C₅アルキル)、-CONH-(CH₂)_n-アリール、-CONHNH-(C₁～C₅アルキル)、-CONHNH-アリール、-(CH₂)_n-CONH₂、-(CH₂)_n-CONH-(C₁～C₅アルキル)、-(CH₂)_n-CONH-アリール、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-アリール、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3～7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁～C₅アルキル)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁～C₅アルキル)₂、-C(O)(CH₂)_n-(C₁～C₅アルキル)、-C(O)(CH₂)_n-アリール、-C(O)(CH₂)_n-COOH、-C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁～C₅アルキル)、-C(O)(CH₂)_n-COO-(3～7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-COO-(7～10員二環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(7～10員二環式複素環)、-C(O)O(CH₂)_n-フェニル、-C(O)O(CH₂)_n-(3～7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(7～10員二環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)₂、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)((CH₂)_q-3～7員単環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)((CH₂)_q-7～10員二環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-(3～7員単環式複素環))₂、-C(O)N((CH₂)_n-7～10員二環式複素環)₂、または-SO₂NH₂であり、

nはそれぞれ、0～10の整数であり、

pは、0～5の整数であって、R₁₀が、-Hであるとき、pは、0以外であり、

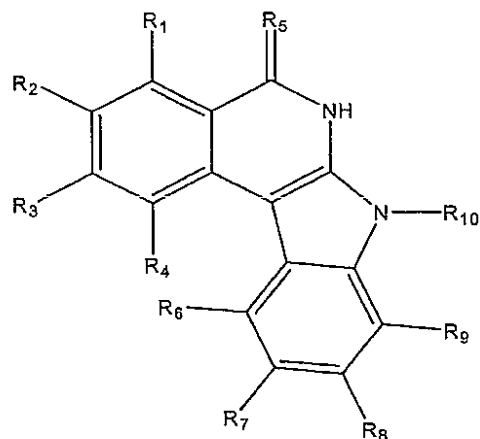
qは、0～10の整数である。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項 1 2】

式：

【化 7】



(VI)

[式中、

R_5 は、O、S、またはNHであり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 は、独立して、-水素、-ハロ、-ヒドロキシ、- NH_2NO_2 、または-A-Bであり、

Aは、- SO_2 -、- SO_2NH -、- NHCO -、- NHCONH -、-O-、-CO-、- OC(O) -、- C(O)O -、-CONH-、- $\text{ON(C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル)}$ -、-NH-、- CH_2 -、-S-、または-C(S)-であり、

Bは、- $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、- $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、-(窒素含有3～7員単環式複素環)、-(窒素含有7～10員二環式複素環)、-(3～7員単環式複素環)、-(7～10員二環式複素環)、- $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、-アリール、- NZ_1Z_2 、-($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレン)- NZ_1Z_2 、アミノ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、- $\text{N(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、-($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)-(3～7員単環式複素環)もしくは-($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)-(7～10員二環式複素環)、-($\text{H}_2\text{NC(O)}$)置換アリール、-($\text{H}_2\text{NC(O)}$)置換ピリジル、- C(O)OH 、- $\text{C(O)O-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、- C(O)O-フェニル 、または-C(NH) NH_2 であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、-ハロ、ハロ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、HO置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、アミノ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、-ヒドロキシ、- NO_2 、- NH_2 、-CN、- $\text{NH(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、- $\text{N(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ 、-(窒素含有3～7員単環式複素環)、7～10員二環式複素環アミン、- $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、- $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、- $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、-アリール、-ベンジル、-($\text{H}_2\text{NC(O)}$)置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、カルボキシ置換($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、- C(O)OH 、- $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレン-C(O)O-($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、または- $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレン- $\text{OC(O)-(C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル)}$ で置換されており、

Z_1 および Z_2 は、独立して、-H、または- $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-OH、または-N(Z_3)(Z_4)で置換されており、式中、 Z_3 および Z_4 は、独立して、-H、または- $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-ハロ、-ヒドロキシ、または- NH_2 で置換されており、あるいはN、 Z_3 、および Z_4 は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、 Z_1 、および Z_2 は、一緒になって-(窒素含有3～7員単環式複素環)、または-(窒素含有7～10員二環式複素環)を形成し、

R_{10} は、-H、- $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、-(CH_2) $_n$ -CN、-(CH_2) $_n$ -アリール、-(CH_2) $_n$ -(3～7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -(7～10員二環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -COO-($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -COO-アリール、-(CH_2) $_n$ -COOH、-CONH-(CH_2) $_n$ -COOH、-CONH-(CH_2) $_n$ -COO-($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、-CONH-(CH_2) $_n$ -アリール、-CONHNH-($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、-CONHNH-アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH $_2$ 、-(CH_2) $_n$ -CONH-($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -CONH-アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -アリール、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -(3～7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -(3～7員単環式複素環)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CONH $_2$ 、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CONH-($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、-(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CON($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル) $_2$ 、-C(O)(CH_2) $_n$ -($\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル)、-C(O)

$(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COO}-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-フェニル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-フェニル})((\text{CH}_2)_q-3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{-フェニル})((\text{CH}_2)_q-7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-(3\sim7\text{員単環式複素環}))_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_n-7\sim10\text{員二環式複素環})_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ であり、

n はそれぞれ、0～10の整数であり、

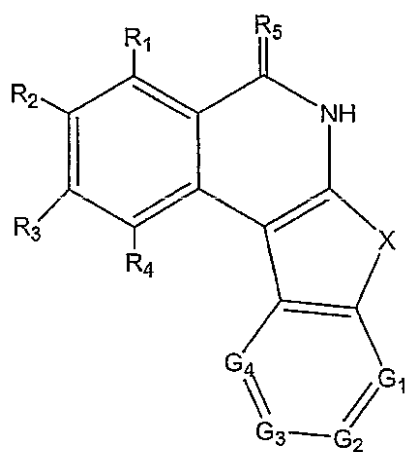
q は、0～10の整数である。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項 13】

式：

【化 8】



(VII)

[式中、

R_5 は、O、NH、またはSであり、

X は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{ハロ})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-(\text{C}(\text{OH})((\text{CH}_2)_m\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{C}(\text{OH})(\text{アリール}))-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{Z}_5)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}(\text{NR}_{11}\text{R}_{12})-$ 、または $-\text{N}(\text{SO}_2\text{Y})-$ であり、式中、 Y は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ もしくは $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ であり、 m は、0～5の整数であり、

R_{11} および R_{12} は、独立して、 $-\text{水素}$ 、または $-\text{C}_1\sim\text{C}_9\text{アルキル}$ であるか、あるいはN、 R_{11} 、および R_{12} は、一緒になって $-(\text{窒素含有}3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、または $-(\text{窒素含有}7\sim10\text{員二環式複素環})$ を形成し、

$G_1\sim G_4$ の1つは、 N であり、他の $G_1\sim G_4$ は、独立して、N、またはC- R_7 であり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立して、 $-\text{水素}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル}$ 、 $\text{ハロ置換}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}\text{アルケニル}$ 、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ -シクロアルキル、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{アミノ置換}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 NO_2 、または $-\text{A}-\text{B}$ であり、

A は、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{C}(\text{S})-$ であり、

B は、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_{10}\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{窒素含有}3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(\text{窒素含有}7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ 、 $-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_8\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキレン})-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ 、 $\text{アミノ置換}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(3\sim7\text{員単環式複素環})$ もしくは $-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})-(7\sim10\text{員二環式複素環})$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC}(\text{O}))\text{置換アリール}$ 、 $-(\text{H}_2\text{NC}(\text{O}))\text{置換ピリジル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_5\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{フェニル}$ 、また

は-C(NH)NH₂であり、これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-O-(C₁~C₅アルキル)、-ハロ、ハロ置換(C₁~C₅アルキル)、HO置換(C₁~C₅アルキル)、アミノ置換(C₁~C₅アルキル)、-ヒドロキシ、-NO₂、-NH₂、-CN、-NH(C₁~C₅アルキル)、-N(C₁~C₅アルキル)(C₁~C₅アルキル)、-(窒素含有3~7員単環式複素環)、7~10員二環式複素環アミン、-C₁~C₁₀アルキル、-C₂~C₁₀アルケニル、-C₂~C₁₀アルキニル、-アリール、-ベンジル、-(H₂NC(O))置換(C₁~C₅アルキル)、カルボキシ置換(C₁~C₅アルキル)、-C(O)OH、-C₁~C₅アルキレン-C(O)O-(C₁~C₅アルキル)、または-C₁~C₅アルキレン-OC(O)-(C₁~C₅アルキル)で置換されており、

Z₁およびZ₂は、独立して、-H、または-C₁~C₁₀アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-OH、または-N(Z₃)(Z₄)で置換されており、式中、Z₃およびZ₄は、独立して、-H、または-C₁~C₅アルキルであり、これらは非置換であるか、あるいは1つまたは複数の-H、-ヒドロキシ、または-NH₂で置換されており、あるいはN、Z₃、およびZ₄は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成するか、あるいはN、Z₁、およびZ₂は、一緒になって-(窒素含有3~7員単環式複素環)、または-(窒素含有7~10員二環式複素環)を形成し、

R₇はそれぞれ、独立して、-H、-C₁~C₆アルキル、-O-(C₁~C₆アルキル)、-S-(C₁~C₆アルキル)、-SO₂NH(C₁~C₆アルキル)、またはC(O)NH-(C₁~C₆アルキル)であり、

Z₅は、-H、-C₁~C₅アルキル、-(CH₂)_n-CN、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-(3~7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-(7~10員二環式複素環)、-(CH₂)_n-COO-(C₁~C₅アルキル)、-(CH₂)_n-COO-アリール、-(CH₂)_n-COOH、-CONH-(CH₂)_n-COOH、-CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁~C₅アルキル)、-CONH-(CH₂)_n-アリール、-CONHNH-(C₁~C₅アルキル)、-CONHNH-アリール、-(CH₂)_n-CONH₂、-(CH₂)_n-CONH-(C₁~C₅アルキル)、-(CH₂)_n-CONH-アリール、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-アリール、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3~7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3~7員単環式複素環)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁~C₅アルキル)、-(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁~C₅アルキル)₂、-C(O)(CH₂)_n-(C₁~C₅アルキル)、-C(O)(CH₂)_n-アリール、-C(O)(CH₂)_n-COOH、-C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁~C₅アルキル)、-C(O)(CH₂)_n-COO-(3~7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-COO-(7~10員二環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(3~7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(7~10員二環式複素環)、-C(O)O(CH₂)_n-フェニル、-C(O)O(CH₂)_n-(3~7員単環式複素環)、-C(O)(CH₂)_n-フェニル、-C(O)(CH₂)_n-(7~10員二環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)₂、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)((CH₂)_q-3~7員単環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-フェニル)((CH₂)_q-7~10員二環式複素環)、-C(O)N((CH₂)_n-(3~7員単環式複素環))₂、-C(O)N((CH₂)_n-7~10員二環式複素環)₂、または-SO₂NH₂であり、

nはそれぞれ、0~10の整数であり、

qは、0~10の整数である。]

で表される化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または水和物。

【請求項 1 4】

G₁が、-N-である請求項13に記載の化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 1 5】

G₁が、-C-R₇であり、R₇が、Hであり、G₁が、-N-である請求項13に記載の化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 1 6】

G₁およびG₃が、-N-である請求項13に記載の化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 1 7】

R₅が、酸素である請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物。

【請求項 1 8】

有効量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩また

は水和物、および薬剤として許容される担体または媒体を含む組成物。

【請求項 19】

有効量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または媒体を含む組成物。

【請求項 20】

有効量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または媒体を含む組成物。

【請求項 21】

有効量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または媒体を含む組成物。

【請求項 22】

有効量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または媒体を含む組成物。

【請求項 23】

有効量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または媒体を含む組成物。

【請求項 24】

有効量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または媒体を含む組成物。

【請求項 25】

有効量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物、および薬剤として許容される担体または媒体を含む組成物。

【請求項 26】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 27】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 28】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 29】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 30】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 31】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 32】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 3 3】

炎症性疾患を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、炎症性疾患を治療する方法。

【請求項 3 4】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 3 5】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 3 6】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 3 7】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 3 8】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 3 9】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 4 0】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 4 1】

再かん流疾患を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、再かん流疾患を治療する方法。

【請求項 4 2】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 3】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 4】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 5】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、ある

いは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 6】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 7】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 8】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 4 9】

糖尿病または糖尿病性合併症を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、糖尿病または糖尿病性合併症を治療する方法。

【請求項 5 0】

癌を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 1】

癌を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 2】

癌を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 3】

癌を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 4】

癌を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 5】

癌を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 6】

癌を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 5 7】

癌を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 58】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 59】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 60】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 61】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 62】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 63】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 64】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 65】

慢性腎不全を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、腎不全を治療する方法。

【請求項 66】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 67】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 68】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 69】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 70】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容

されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 7 1】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 7 2】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 7 3】

血管疾患を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、血管疾患を治療する方法。

【請求項 7 4】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項1に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 7 5】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項3に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 7 6】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項4に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 7 7】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項6に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 7 8】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項10に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 7 9】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項11に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 8 0】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項12に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

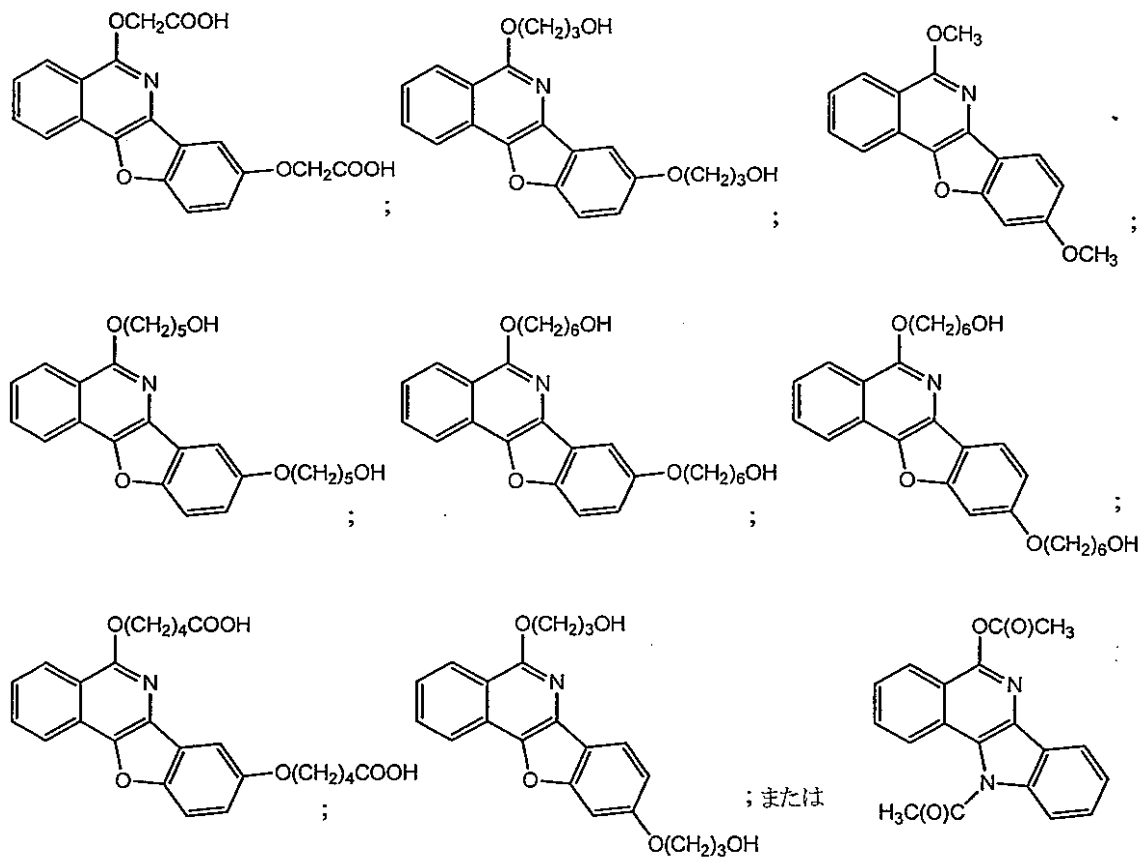
【請求項 8 1】

虚血性状態を治療するのに有効な量の請求項13に記載の化合物、あるいは薬剤として許容されるその化合物の塩または水和物を、それを必要としている対象に投与することを含む、虚血性状態を治療する方法。

【請求項 8 2】

構造：

【化 9】

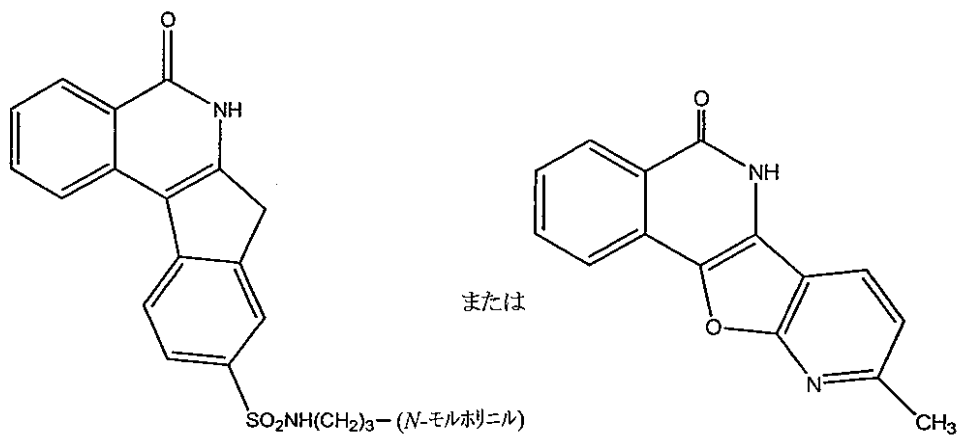


を有する化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 8 3】

構造：

【化 1 0】

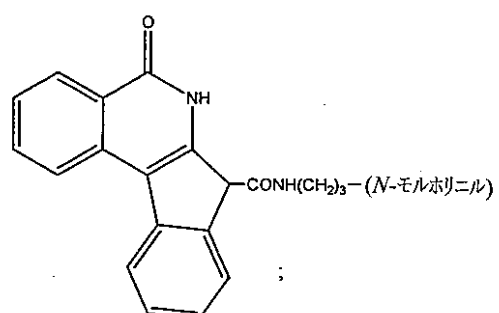
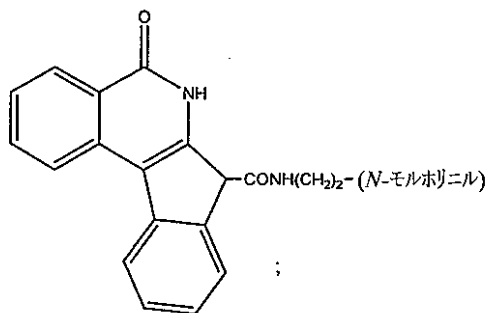
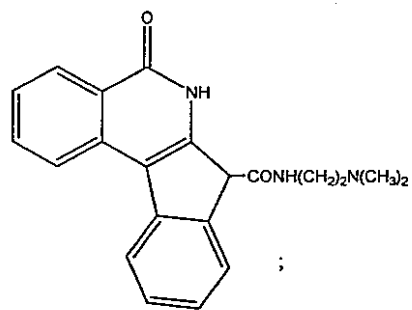
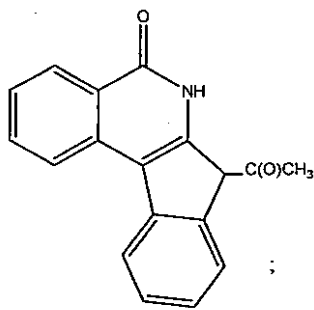
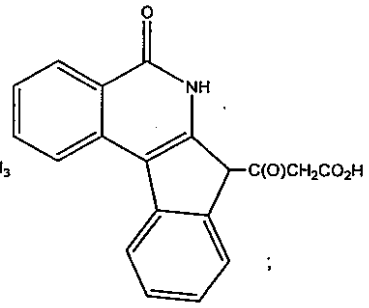
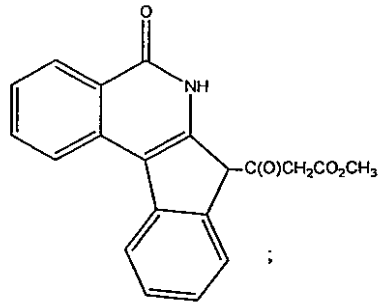
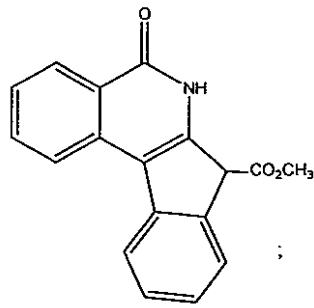
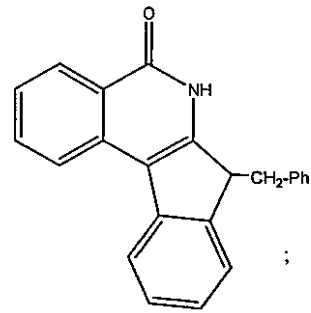
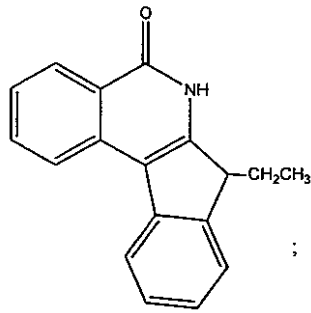
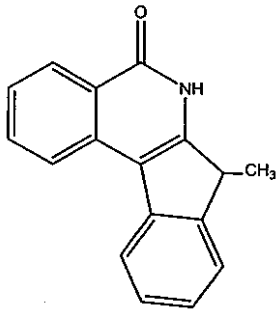


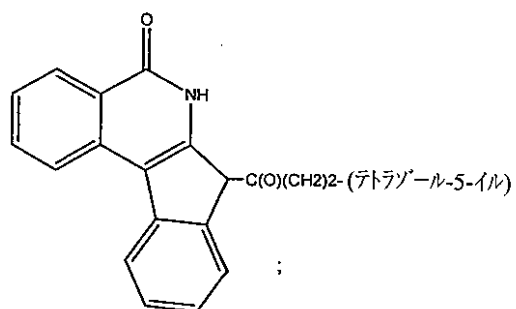
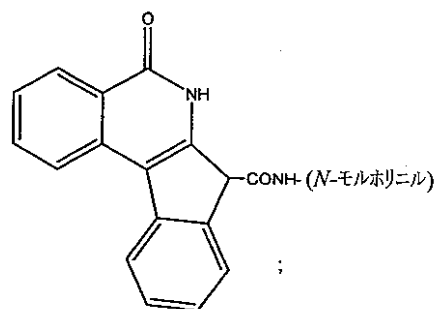
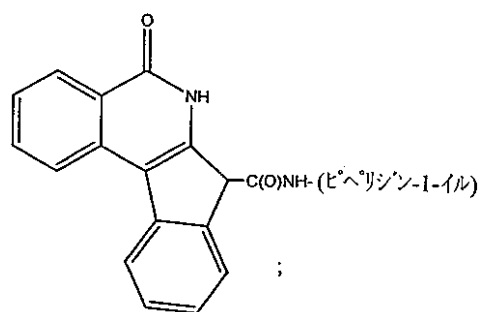
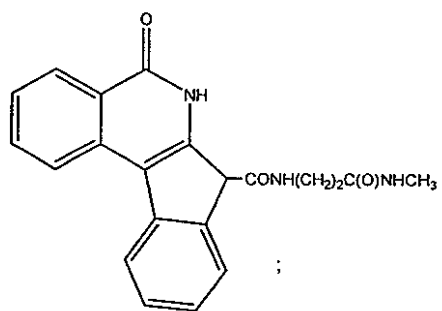
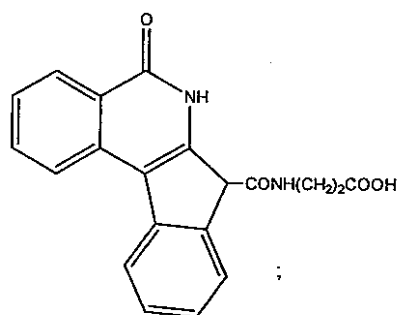
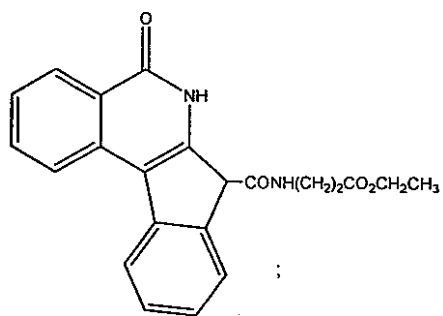
を有する化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

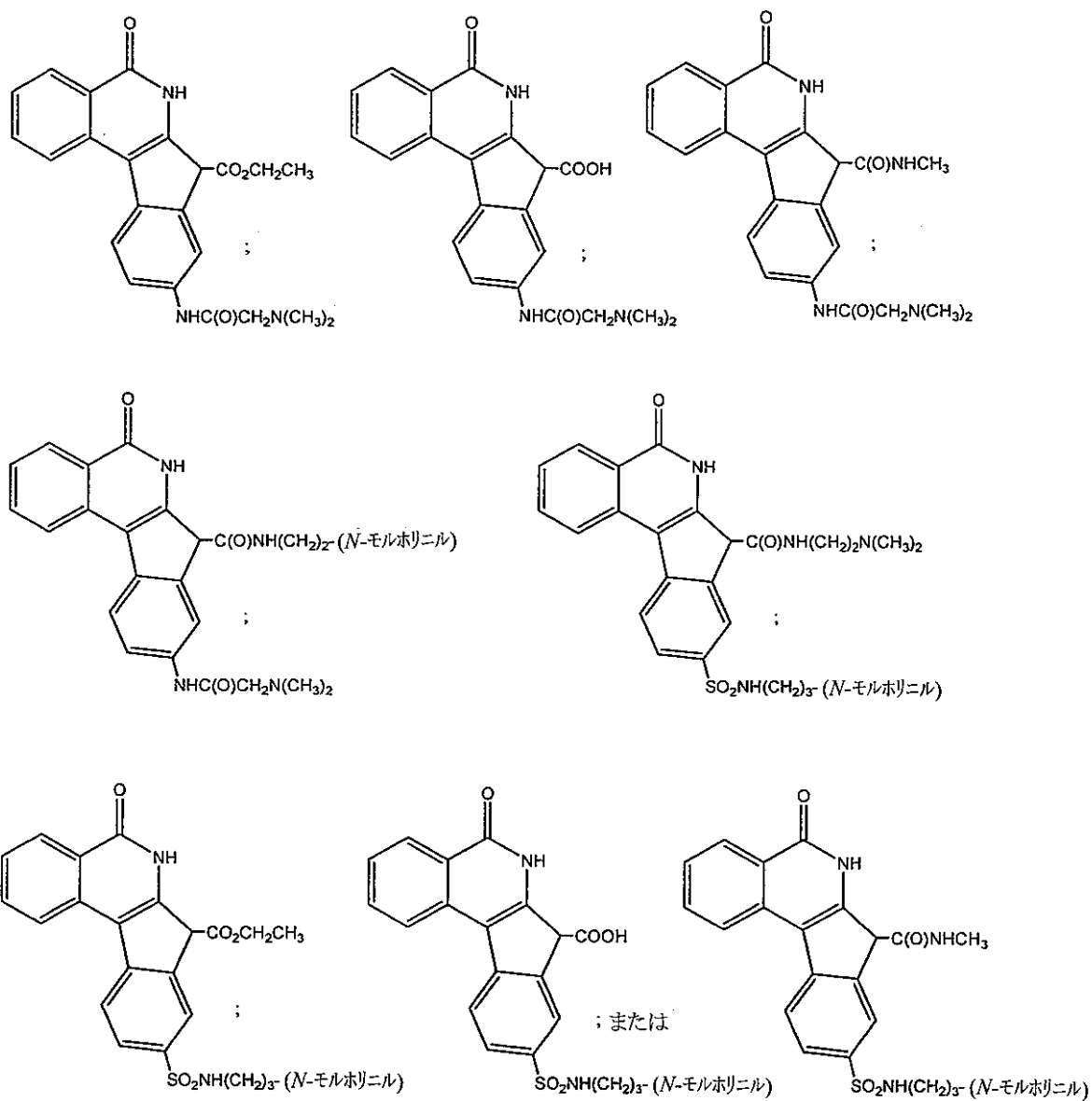
【請求項 8 4】

構造：

【化 1 1】



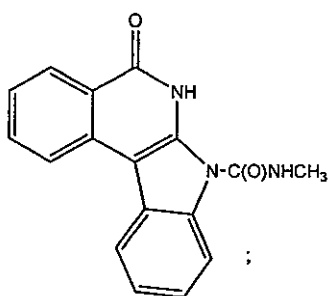
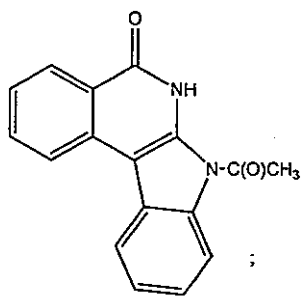
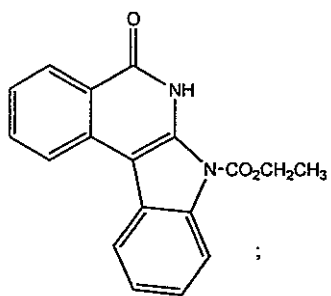
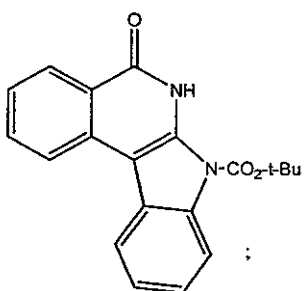
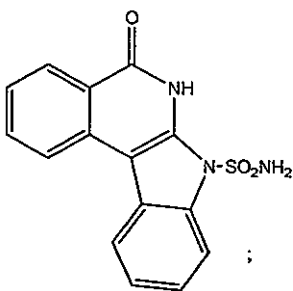
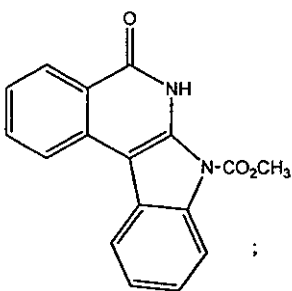
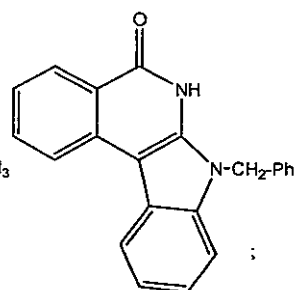
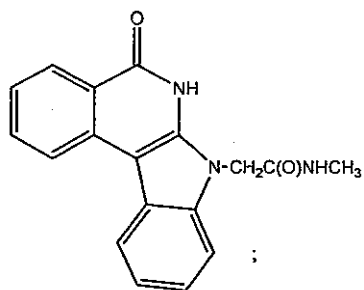
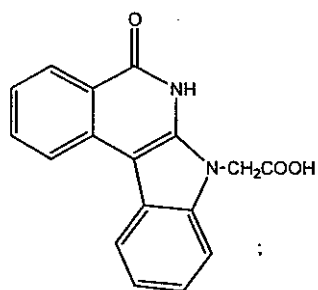
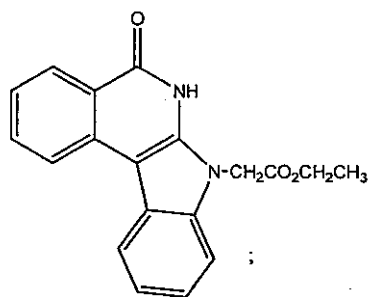
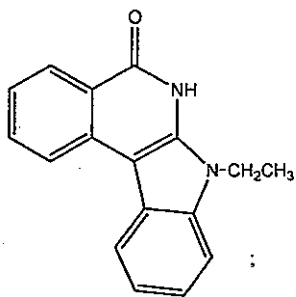
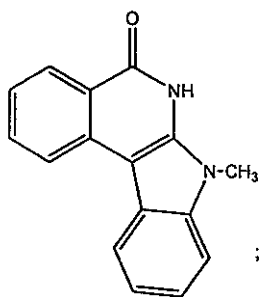


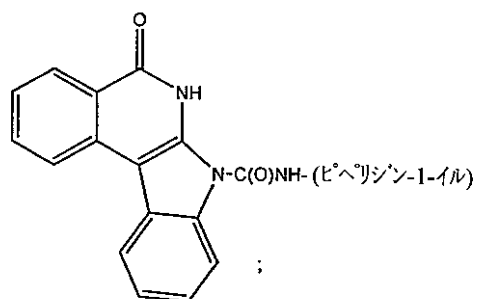
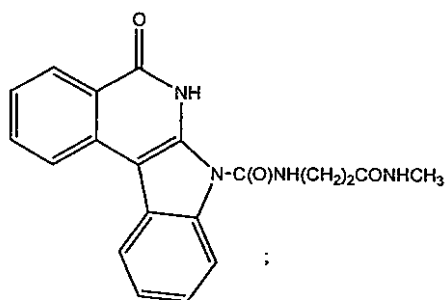
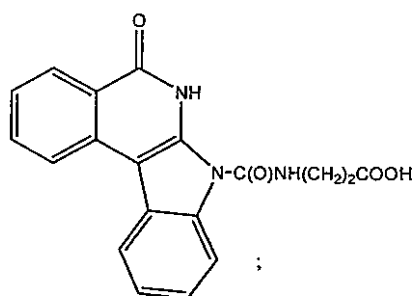
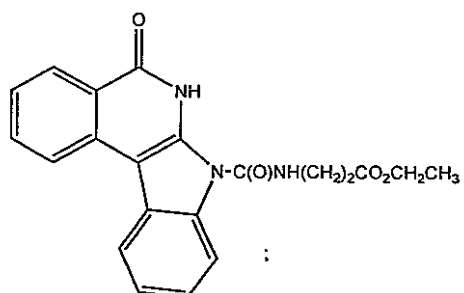
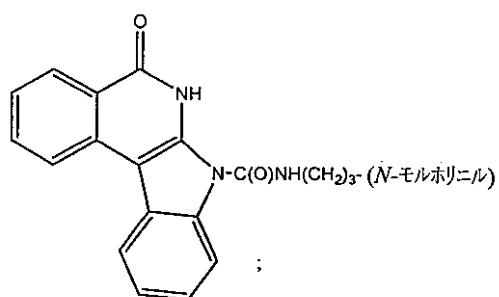
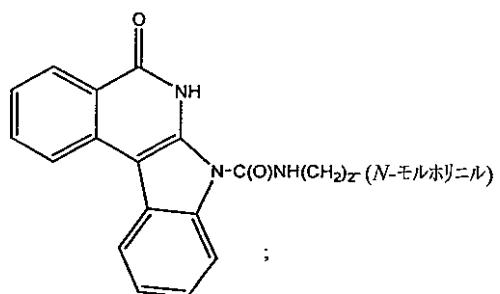
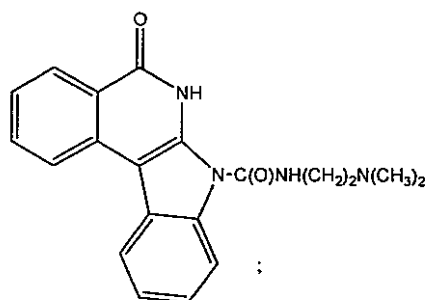
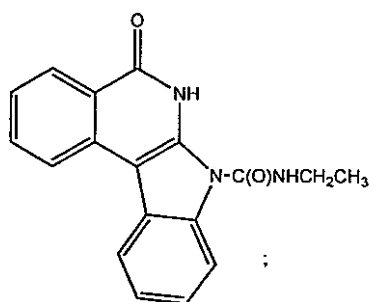


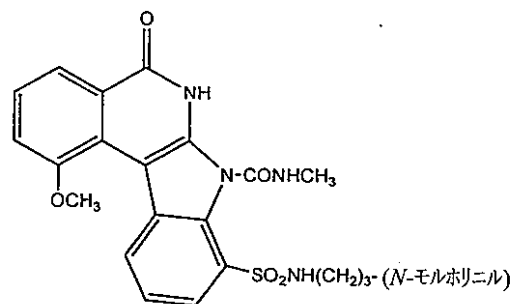
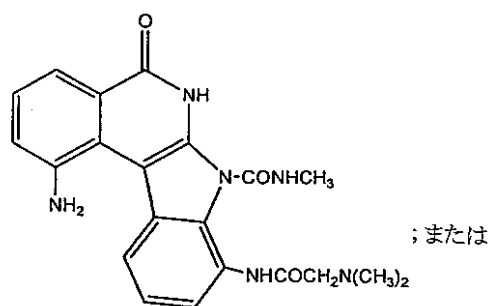
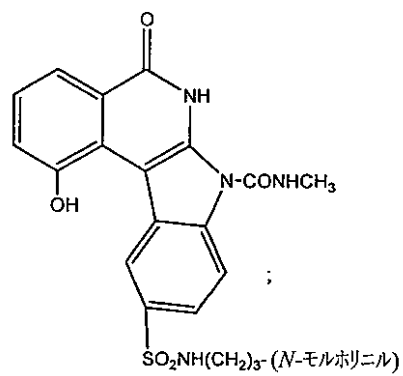
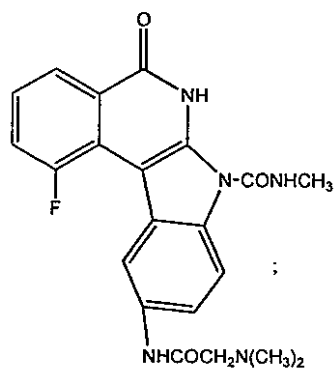
【請求項 85】

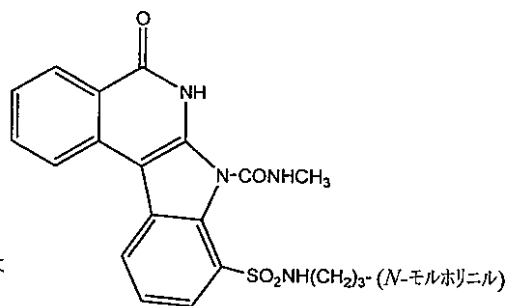
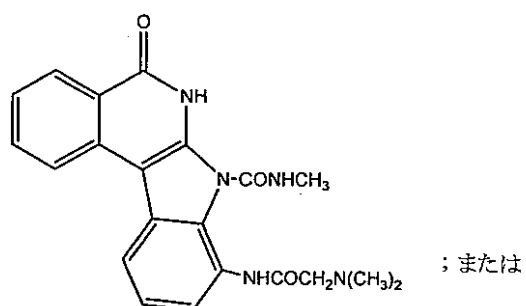
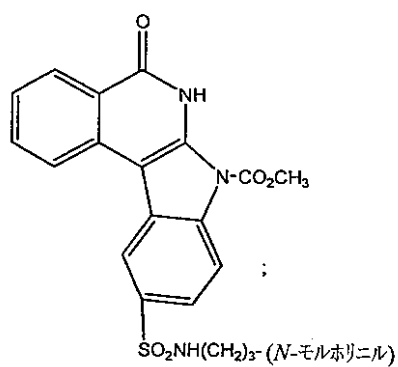
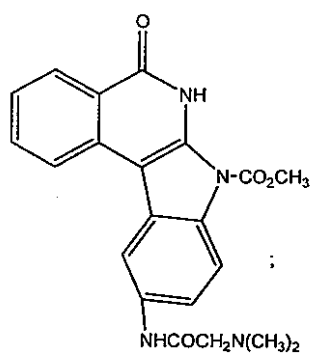
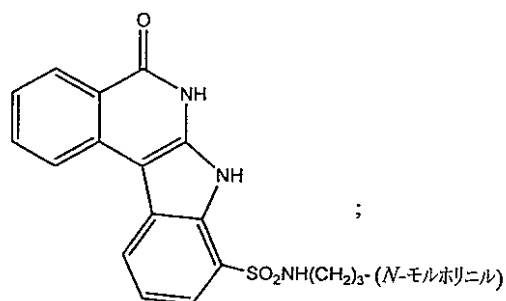
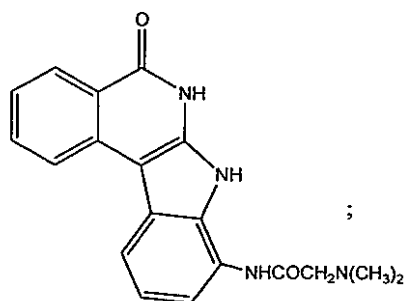
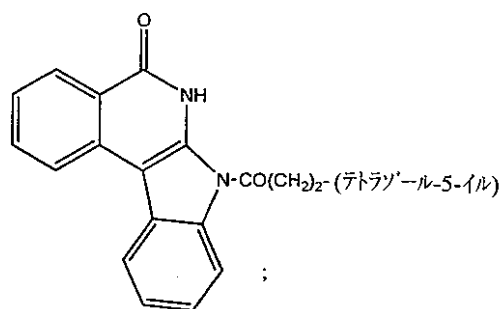
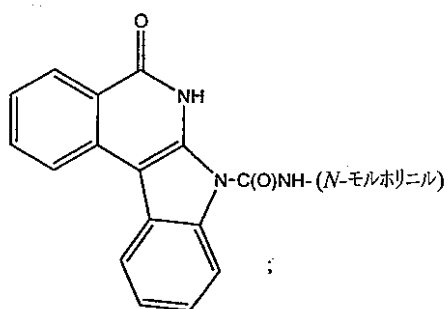
構造：

【化 1 2】









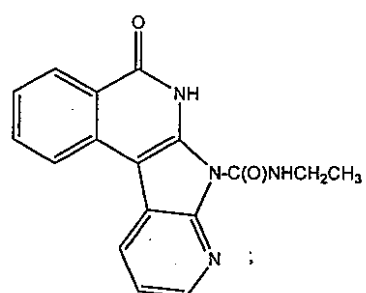
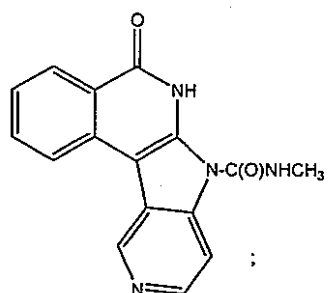
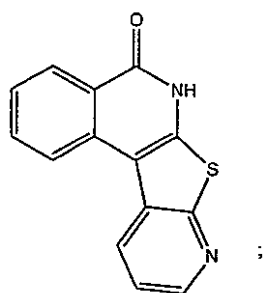
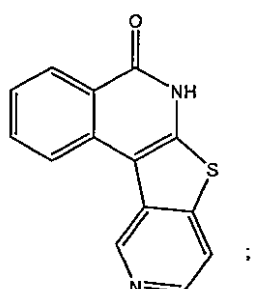
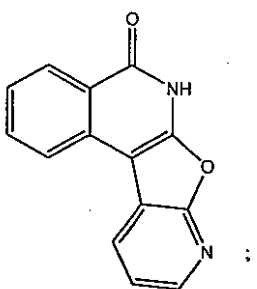
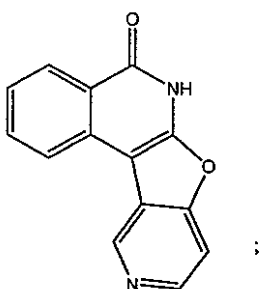
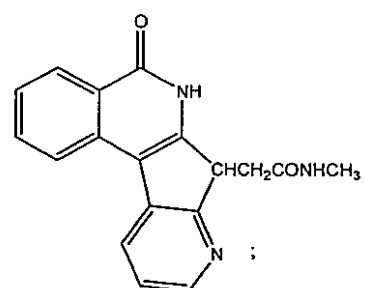
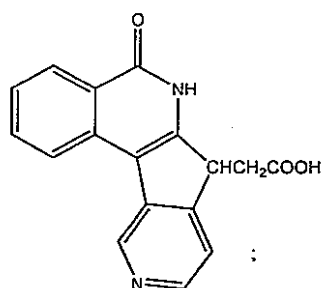
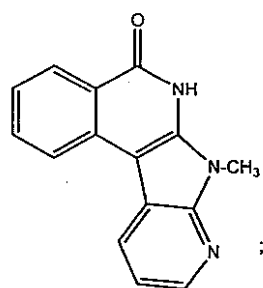
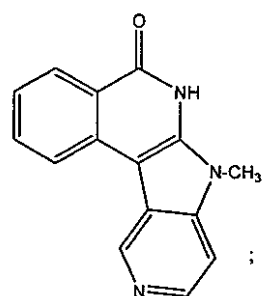
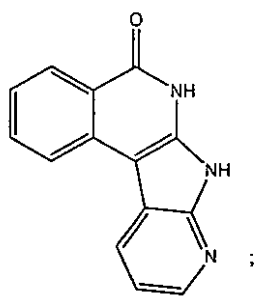
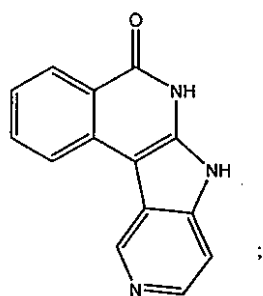
；または

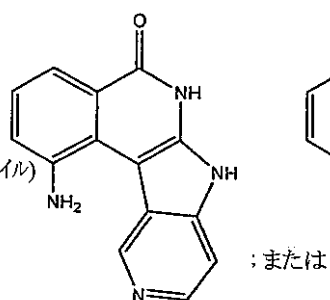
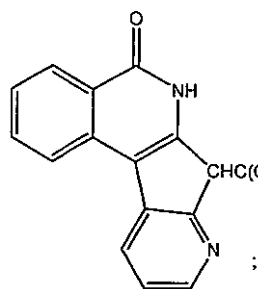
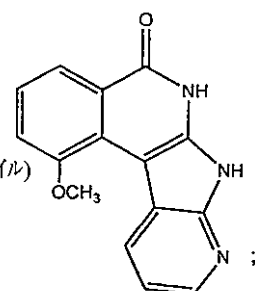
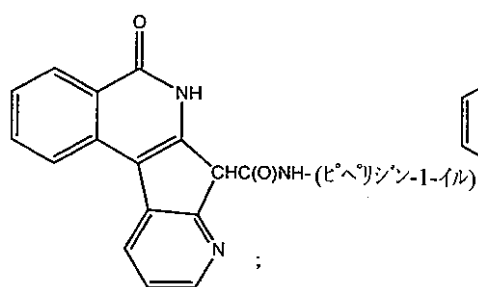
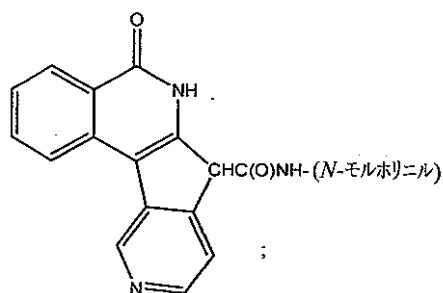
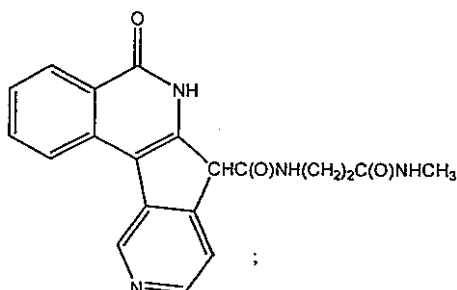
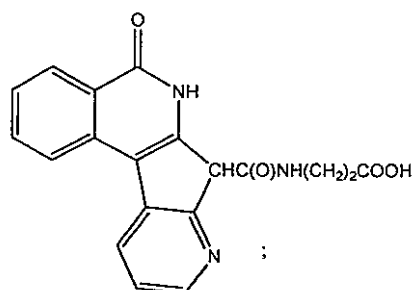
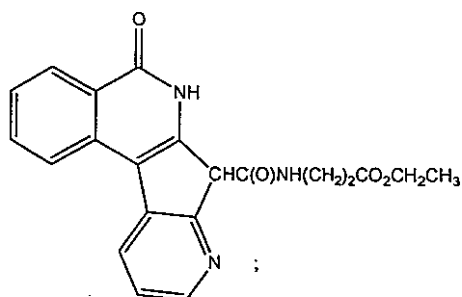
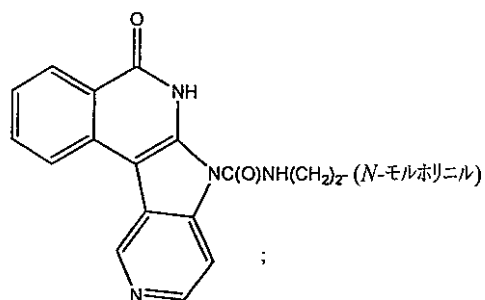
を有する化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 86】

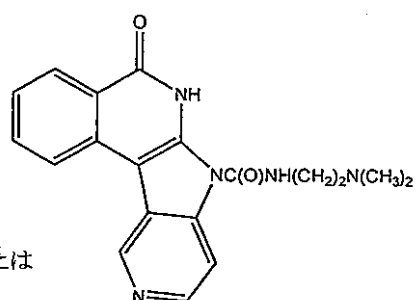
構造：

【化 1 3】





；または

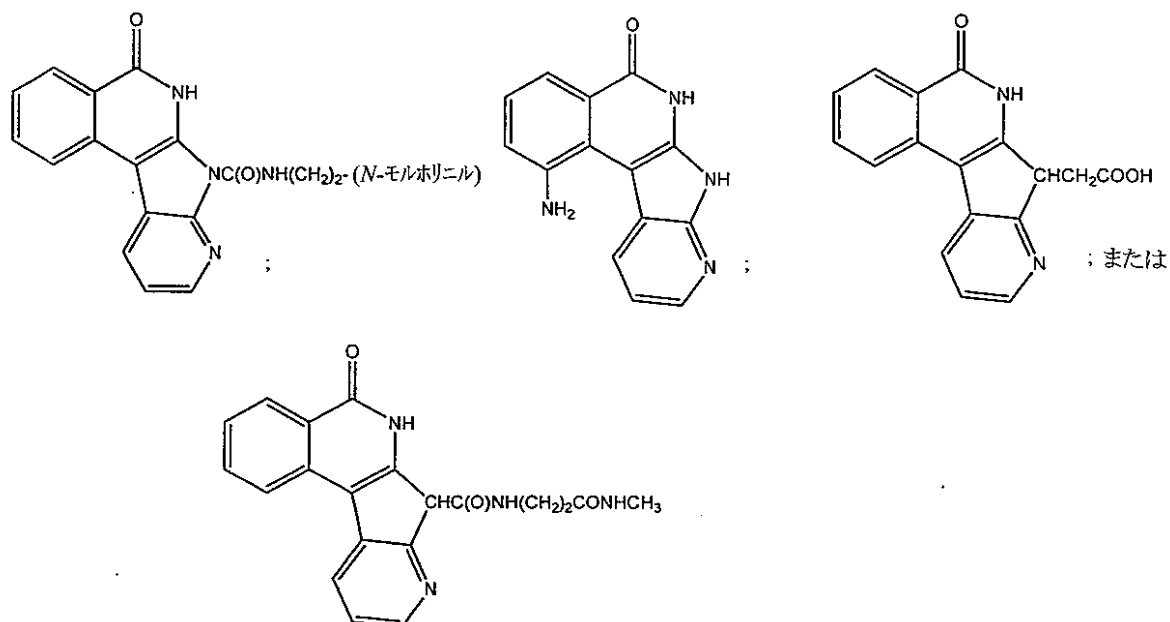


を有する化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 87】

構造：

【化 1 4】

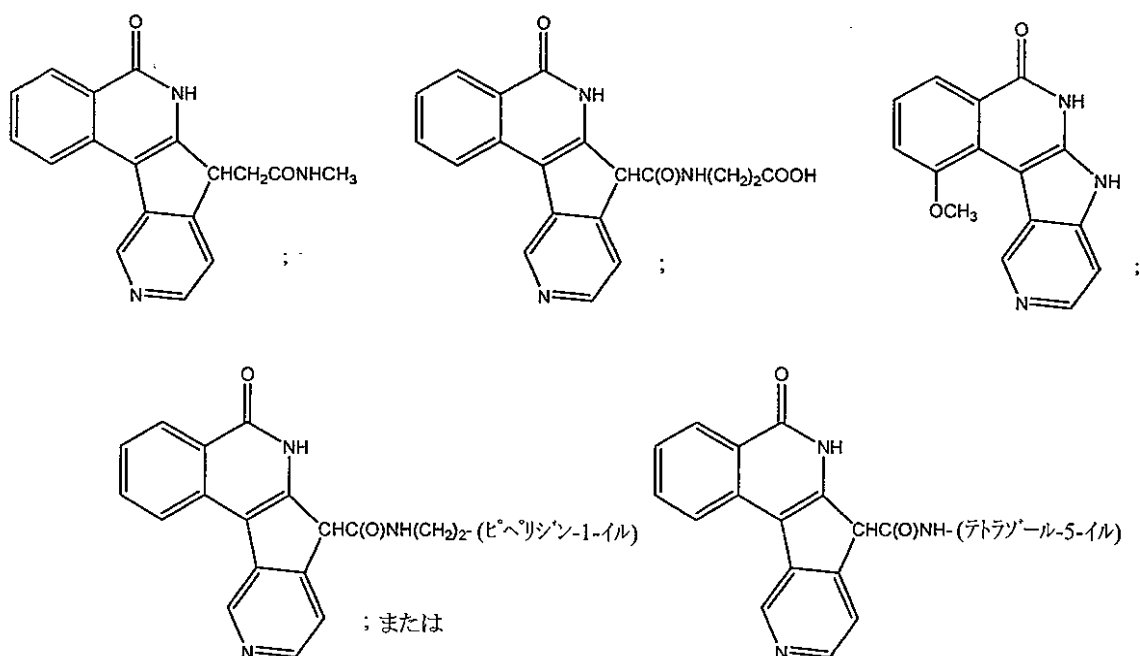


を有する化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 8 8】

構造：

【化 1 5】

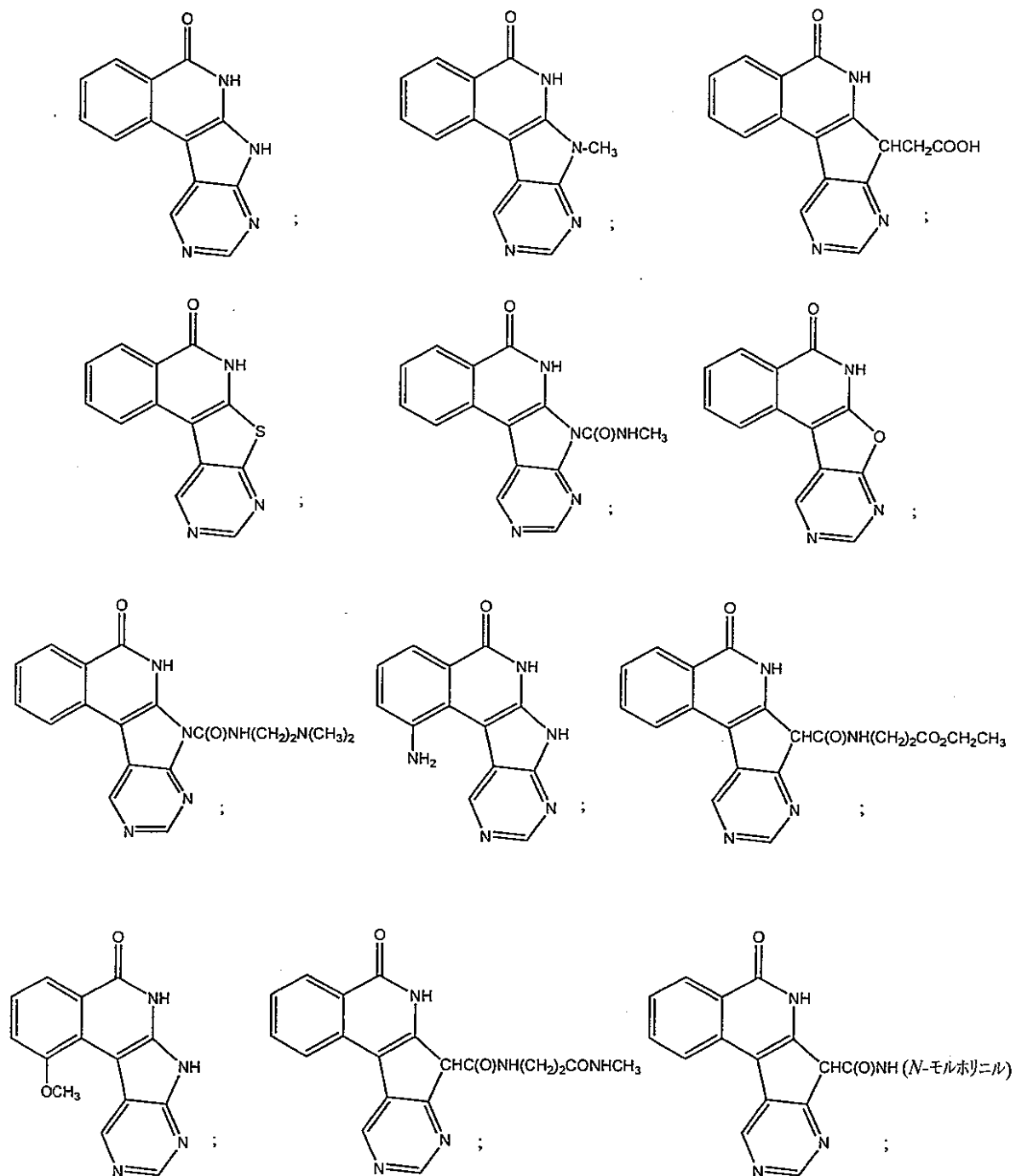


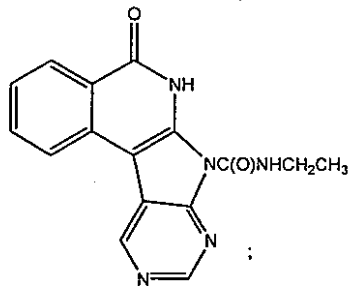
を有する化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【請求項 8 9】

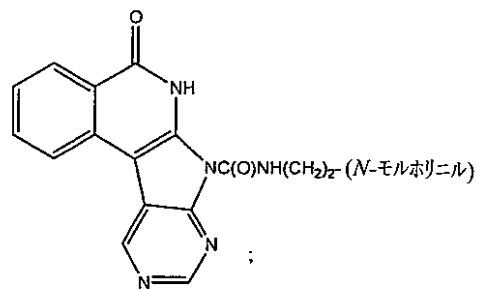
構造：

【化 1 6】

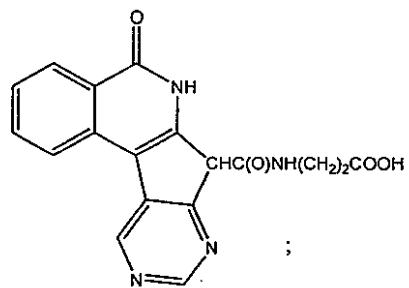




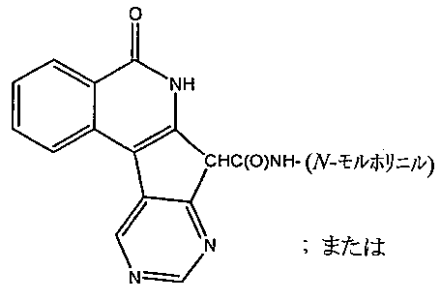
;



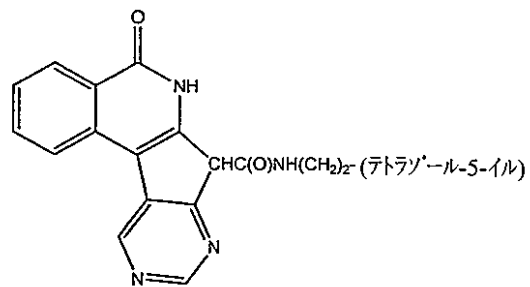
;



;



; または



を有する化合物、または薬剤として許容されるその化合物の塩。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/05737

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/473; C07D 221/18 US CL : 514/284; 546/61 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) U.S. : 514/284; 546/61 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 practicable, search terms used) STN STRUCTURE SEARCH, FILE CAPLUS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — A	US 5,710,162 A (OKAZAKI et al) 20 January 1998 (20.01.1998), compound 51 in column 42.	1, 18, 50 26, 34, 42, 58, 66, 74
X	WAWZONEK, S. et al. The synthesis and reactions of 1-carbamyl-11-ketoidenof[1,2-c]isoquinoline. J. Org. Chem. 1966, Vol. 31, pages 1004-1006, especially compound 1f on page 1004.	1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 02 June 2005 (02.06.2005)	Date of mailing of the international search report 02 AUG 2005	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer  CHARANJIT S. AULAKH Telephone No. (571)272-1600	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/05737

Box No. 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 No. 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:

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.: 1,18,26,34,42,50,58,66 and 74

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
C 0 7 D 491/147 (2006.01)	C 0 7 D 491/147	
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 K 31/473	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 471/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/14	1 0 1
C 0 7 D 495/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 2 Z
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 495/14	D
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/14	1 0 2
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
	A 6 1 P 1/04	
	A 6 1 P 9/04	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ジャグタツプ, プラカッシュ
アメリカ合衆国 0 1 9 1 5 マサチューセッツ州, ベヴァーリー, ブリッジ ストリート 1 9 8

(72)発明者 ウィリアムズ, ウィリアム
アメリカ合衆国 0 1 9 3 8 マサチューセッツ州, イプスウィッチ, ニューマーチ ストリート 1 4

(72)発明者 ニヴォロツキン, アレクサンダー
アメリカ合衆国 0 2 1 3 2 マサチューセッツ州, ウェスト ロクスバリー, デント ストリート 1 1 8

(72)発明者 スザボ, クサバ
アメリカ合衆国 0 1 9 3 0 マサチューセッツ州, グロウセスター, スタークナウト ハイッ 2 0

Fターム(参考) 4C034 AM05

4C050 AA01 AA08 BB07 CC07 CC16 DD07 EE01 EE02 FF01 FF02
GG03 HH01

4C063 AA01 BB04 CC47 DD15 EE01

4C065 AA01 AA04 AA05 AA18 AA19 BB04 BB09 CC01 CC03 DD02
DD03 DD04 EE02 EE03 HH01 JJ04 KK01 KK04 LL01 PP01

4C071 AA01 AA07 BB02 BB05 CC02 CC21 DD12 DD14 EE13 FF06
GG01 HH08 LL01

4C086 AA01 AA03 BC30 BC62 BC73 CB05 CB09 CB22 CB29 GA04

GA07	GA12	GA13	NA14	ZA36	ZA40	ZA66	ZA68	ZA81	ZA96
ZB11	ZB26	ZC35							