

(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2008-515899

(P2008-515899A)

(43) 公表日 平成20年5月15日 (2008.5.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 405/06 (2006.01)	C O 7 D 405/06 C S P	4 C O 5 0
A61K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	4 C O 6 3
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 6
A61K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C07D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 146 頁) 最終頁に続く		

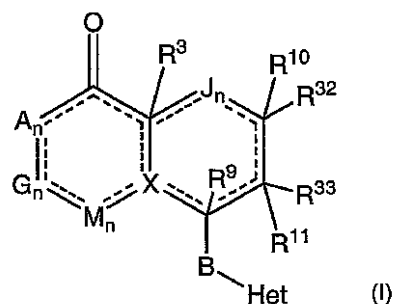
(21) 出願番号	特願2007-535765 (P2007-535765)	(71) 出願人	596129215
(86) (22) 出願日	平成17年10月5日 (2005.10.5)		シェーリング コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月6日 (2007.6.6)		Schering Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/035745		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02006/041872		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(87) 国際公開日	平成18年4月20日 (2006.4.20)		ッピング ヒル ロード 2000
(31) 優先権主張番号	60/617,514	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成16年10月8日 (2004.10.8)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トロンビンレセプターアンタゴニスト

(57) 【要約】

式 (I) の複素環置換三環式化合物、あるいは該化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、異性体またはラセミ混合物 (ここで、



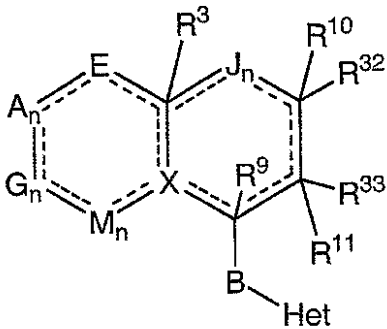
は、任意の二重結合を表わし、点線は、必要に応じて、結合または結合なしであり、これは、原子価要件で許容されるように、二重結合または単結合を生じ、ここで、A、B、G、M、X、J、n、Het、 R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{32} および R^{33} は、本明細書中で定義されており、残りの置換基は、本明細書中で定義したとおりであり、そして開示されている)、ならびにそれらを含む薬学的組成物、および該化合物を投与することにより、血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧症、狭心症、不整脈、心不全および癌に関連した疾患を処置する方法。他の心血管剤との併用療法もまた、特許請求される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I で表わされる化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩：

【化 1】



式 I

ここで、

【化 2】



は、原子価要件で許容されるように、二重結合または単結合を表わす；但し、 R^3 は、 R^3 が結合する炭素が二重結合の一部であるとき、存在しない；

B は、 $-(CH_2)_{n_3}-$ 、 $-(CH_2)-O-$ 、 $-(CH_2)S-$ 、 $-(CH_2)-NR^6-$ 、 $-C(O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(O)-$ 、

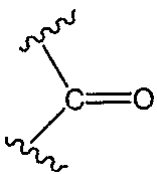
【化 3】



$-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$ または $-(CH_2)_{n_4}C\equiv C(CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_3 は、0～5 であり、 n_4 および n_5 は、別個に、0～2 であり、そして R^{12} および R^{12a} は、別個に、水素、アルキルおよびハロゲンからなる群から選択される；

E は、

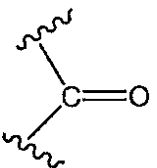
【化 4】



または $-S(O)_m-$ であり、ここで、m は、0、1 または 2 である；

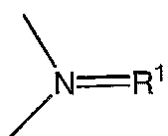
A、G、M および J は、別個に、 $-N(R^{54})-$ 、 $-(CR^1R^2)-$ 、 $-O-$ 、

【化 5】



$-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ および

【化 6】



10

20

30

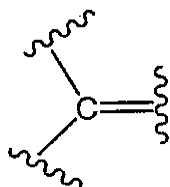
40

50

からなる群から選択される；

Xは、

【化7】



—CH—または—N—であるが、但し、A、G、MおよびXの選択は、隣接酸素またはイ
オウ原子を生じない；

各nは、0、1または2であるが、但し、全てのn変数が0にはなり得ない；

Hetは、5個～14個の原子の単環式、二環式または三環式ヘテロ芳香族基であり、
該ヘテロ芳香族基は、1個～13個の炭素原子と1個～4個のヘテロ原子とから構成され、
該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSからなる群から選択されるが、但し、該ヘテ
ロ芳香族基には、隣接酸素またはイオウ原子が存在しておらず、ここで、窒素は、アル
キル基と共に、N—オキシドまたは四級基を形成でき、ここで、Hetは、炭素原子環員
により、Bに結合され、ここで、該Het基は、1個～4個の部分Wで置換されており、
ここで、各Wは、別個に、以下からなる群から選択される：水素；アルキル；フルオロアル
キル；ジフルオロアルキル；トリフルオロアルキル；シクロアルキル；ヘテロシクロアル
キル；アルキルまたはアルケニルで置換したヘテロシクロアルキル；アルケニル；R²
¹—アリールアルキル；R²¹—アリール—アルケニル；ヘテロアリール；ヘテロアリー
ルアルキル；ヘテロアリールアルケニル；ヒドロキシアルキル；ジヒドロキシアルキル；
アミノアルキル；アルキルアミノアルキル；ジ—（アルキル）—アミノアルキル；チオアル
キル；アルコキシ；アルケニルオキシ；ハロゲン；—NR⁴R⁵；—CN；—OH；—
C(O)OR¹⁷；—COR¹⁶；—OS(O₂)CF₃；—CH₂OCH₂CF₃；アル
キルチオ；—C(O)NR⁴R⁵；—OCHR⁶—フェニル；フェノキシアルキル；—
NHCOR¹⁶；—NH₂SO₂R¹⁶；ビフェニル；—OC(R⁶)₂COOR⁷；—O
C(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵；アルキル、アミノまたは—NHC(O)OR¹⁷で置
換したアルコキシ；アリール；1個～3個の置換基で置換したアリールであって、該置換
基は、別個に、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、メチレンジオキシ、カルボン酸、カル
ボキサミド、アミン、尿素、アミド、スルホンアミド、—CN、—CF₃、—OCF₃、
—OH、アルキルアミノ、ジ—（アルキル）アミノ、—NR²⁵R²⁶アルキル、
ヒドロキシアルキル、—C(O)OR¹⁷、—COR¹⁷、—NHCOR¹⁶、—NH
S(O)₂R¹⁶、—NHS(O)₂CH₂CF₃、—C(O)NR²⁵R²⁶、—NR²⁵—C(O)—NR²⁵R²⁶、—S(O)₂R¹³、—S(O)₂R¹³および—SR¹³；
または以下：—NR¹R²、—NR¹COR²、—NR¹CONR¹R²、—NR¹C(O)OR²、—NR¹S(O)₂R²、
—NR¹S(O)₂NR¹R²、—C(O)OH、—C(O)OR¹、—CONR¹R²ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アル
キルまたは—S(O)₂—アルキルで必要に応じて置換したアルキル；—C(O)NR⁴R⁵またはヘテロアリール；

ここで、該Het環上の隣接炭素は、必要に応じて、メチレンジオキシ基と共に、環を形
成できる；

R¹およびR²は、別個に、水素、アルキル、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、
トリフルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリールアルキル、
アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヒドロキ
シ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アリールおよびチオアル
キルからなる群から選択される；あるいは

R¹およびR²は、窒素と結合するとき、一緒になって、1個～3個のヘテロ原子を有
する4個～10個の原子の単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、—O—

10

20

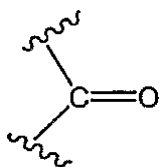
30

40

50

、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ および

【化 8】



から選択されるが、但し、SおよびO環原子は、互いに隣接しておらず、ここで、該複素環は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシおよびアリールアルコキシから選択される；

R^3 は、アラルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアラルコキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 N_3 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(=NR^1)NR^1R^2$ 、 $-N(R^1)C=(NR^1)NR^1R^2$ ； $-N=C(R^1)NR^1R^2$ 、 $-NR^{18}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ 、 $-NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHN R^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}NR^{18}R^{19}$ または $-アルキル-NR^{18}R^{19}$ である；

R^6 は、水素、アルキルまたはフェニルである；

R^7 は、水素またはアルキルである；

各 R^{13} は、別個に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)R^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NH SO_2R^{16}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NH SO_2NR^4R^5$ 、および $-(CH_2)_{n_6}C(O)NR^{28}R^{29}$ から選択され、ここで、 n_6 は、0～4である；

各 R^{14} は、別個に、水素、アルキル、 $-OH$ 、アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)R^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NH SO_2R^{16}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NH SO_2NR^4R^5$ 、および $-(CH_2)_{n_6}C(O)NR^{28}R^{29}$ からなる群から選択され、ここで、 n_6 は、0～4である；ここで、 R^4 および R^5 は、別個に、水素、アルキル、フェニル、ベンジルおよびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、環を形成でき、ここで、 R^4 および R^5 により形成された該環は、必要に応じて、 $=O$ 、 OH 、 OR^1 または $-C(O)OH$ で置換されている；あるいは

R^{13} および R^{14} は、一緒になって、3個～6個の環原子のスピロ環式環またはヘテロスピロ環式環を形成し、ここで、該ヘテロスピロ環式環は、2個～5個の炭素環原子と1個または2個のヘテロ環原子とを含有し、該ヘテロ原子は、O、SおよびNからなる群から選択される；

R^{16} は、別個に、水素、アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択される；

R^{16a} は、別個に、水素、アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択される；

R^{16b} は、水素、アルコキシ、アルキル、アルコキシアルキル、 $R^{22}-O-C(O)-アルキル$ 、シクロアルキル、 $R^{21}-アリール$ 、 $R^{21}-アリールアルキル$ 、ハロアルキル、アルケニル、ハロ置換アルケニル、アルキニル、ハロ置換アルキニル、 $R^{21}-ヘテロアリール$ 、 $(R^{21}-ヘテロアリール)-アルキル$ 、 $(R^{21}-ヘテロシクロアルキル)-アルキル$ 、 $R^{28}R^{29}N-アルキル$ 、 $R^{28}R^{29}N-C(O)-アルキル$ 、 $R^{28}R^{29}N-C(O)O-アルキル$ 、 $R^{28}OC(O)N(R^{29})-アルキル$ 、 $R^{28}S(O)_2N(R^{29})-アルキル$ 、 $R^{28}R^{29}N-C(O)$

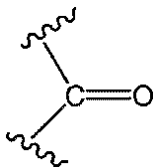
—N(R^{2 9})—アルキル—、R^{2 8}R^{2 9}N—S(O)₂N(R^{2 9})—アルキル—、R^{2 8}—C(O)N(R^{2 9})—アルキル—、R^{2 8}R^{2 9}N—S(O)₂—アルキル—、HOS(O)₂—アルキル—、(OH)₂P(O)₂—アルキル—、R^{2 8}—S—アルキル—、R^{2 8}—S(O)₂—アルキル—またはヒドロシアルキルである；

R^{1 7}は、別個に、水素、アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択される；

R^{1 8}およびR^{1 9}は、水素、アルキル、アリール、R^{2 1}—アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコシアルキル、ハロアルコシアルキル、アリールオシアルキル、アリールアルコシアルキル、ヘテロアリールオシアルキル、ヘテロアリールアルコシアルキル、シクロアルキルオシアルキル、(ヘテロシクリル)アルキルオシアルキル、アルコシアルキルオシアルキル、—S(O)₂—アルキル、—C(NH)NR¹R²または置換アルキルであって、該置換アルキルは、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、—NR¹R²、—NR¹C(O)R²、—NR¹C(O)NR¹R²、—NR¹C(O)OR²、—NR¹S(O)₂R²、—NR¹S(O)₂NR¹R²、—C(O)OH、—C(O)OR¹および—C(O)NR¹R²から選択される；あるいは

R^{1 8}およびR^{1 9}は、それらが結合する窒素と一緒にあって、1個～3個のヘテロ環原子を有する4個～10個の原子の単環式または二環式複素環式環を形成し、該ヘテロ原子は、—O—、—N—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—および

【化9】



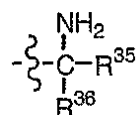
から選択されるが、但し、SおよびO原子は、互いに隣接しておらず、該環は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、—NR¹R²、—NR¹COR²、—NR¹C(O)NR¹R²、—NR¹C(O)OR²、—NR¹S(O)₂R²、—NR¹S(O)₂NR¹R²、—C(O)OR¹、—CONR¹R²および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、—NR¹R²、—NR¹COR²、—NR¹CONR¹R²、—NR¹C(O)OR²、—NR¹S(O)₂R²、—NR¹S(O)₂NR¹R²、—C(O)OR¹または—CONR¹R²で置換されている；

R^{2 1}は、1個～3個の部分であり、そして各R^{2 1}は、別個に、水素、—CN、—CF₃、—OCF₃、ハロゲン、—NO₂、アルキル、—OH、アルコキシ、アルキルアミノ—、ジ—(アルキル)アミノ—、—NR^{2 5}R^{2 6}アルキル—、ヒドロシアルキル—、—C(O)OR^{1 7}；—COR^{1 7}、—NHCOR^{1 6}、—NHS(O)₂R^{1 6}、—C(NH)—NH₂、—NHS(O)₂CH₂CF₃、—C(O)NR^{2 5}R^{2 6}、—NR^{2 5}—C(O)—NR^{2 5}R^{2 6}、—S(O)R^{1 3}、—S(O)₂R^{1 3}、—SR^{1 3}；—SO₂NR⁴R⁵および—CONR⁴R⁵からなる群から選択される；あるいは2個の隣接するR^{2 1}部分は、メチレンジオキシ基を形成できる；

R^{2 2}は、水素、アルキル、フェニル、ベンジル、—COR^{1 6}、—CONR^{1 8}R^{1 9}、—COR^{2 3}、—S(O)R^{3 1}、—S(O)₂R^{3 1}、—S(O₂)NR^{2 4}R^{2 5}または—C(O)OR^{2 7}である；

R^{2 3}は、

【化10】



10

20

30

40

50

であり、ここで、 R^{35} および R^{36} は、別個に、水素、アルキル、および R^{37} - 置換アルキルからなる群から選択され、ここで、 R^{37} は、 $\text{HO}-$ 、 $\text{HS}-$ 、 $\text{CH}_2\text{S}-$ 、 NH_2 、フェニル、 p -ヒドロキシフェニルおよびインドリルからなる群から選択される；あるいは R^{23} は、以下である：アルキル；ハロアルキル；アルケニル；ハロアルケニル；アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキルアルキル；置換シクロアルキルであり、該置換シクロアルキルは、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、アルコキシアルキル、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ および $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ からなる群から選択される；アリール；アラルキル；ヘテロアリール；ヘテロシクロアルキル；置換アルキルであって、該置換アルキルは、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{CONR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ および $-\text{SO}_3\text{H}$ で置換されている；

R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は、別個に、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；

R^{27} は、1個～3個の部分であり、そして各 R^{27} は、水素、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 R^{27} は、必要に応じて、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ハロゲンおよびアルコキシで置換されている；

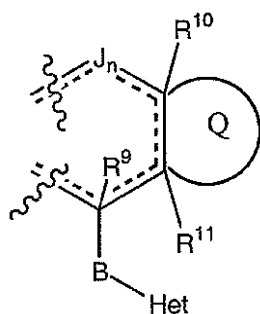
R^{28} および R^{29} は、別個に、水素、アルキル、アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択される；あるいは

R^{28} および R^{29} は、一緒になって、3個～6個の環原子を有するスピロ環またはヘテロスピロ環を形成する；

R^{32} および R^{33} は、別個に、水素、 R^{34} -アルキル、 R^{34} -アルケニル、 R^{34} -アルキニル、 R^{40} -ヘテロシクロアルキル、 R^{38} -アリール、 R^{38} -アラルキル、 R^{42} -シクロアルキル、 R^{42} -シクロアルケニル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{43}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{43}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{43}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{C}(\text{O})\text{R}^{44}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ 、 R^{37} -アルコキシ、 R^{37} -アルケニルオキシ、 R^{37} -アルキニルオキシ、 R^{40} -ヘテロシクロアルキルオキシ、 R^{42} -シクロアルキルオキシ、 R^{42} -シクロアルケニルオキシ、 R^{42} -シクロアルキル- $\text{NH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NHR}^{16}$ および $-\text{CH}(\text{=NOR}^{17})$ からなる群から選択される；

あるいは R^{32} および R^{33} は、結合でき、以下の環構造Qを形成する：

【化11】



ここで、

R^9 は、水素、 OH 、アルコキシ、ハロゲンまたはハロアルキルである；

Q は、縮合R-置換アリール、R-置換ヘテロアリール、4個～8個の原子のR-置換複素環であり、該R-置換複素環は、1個～3個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は

10

20

30

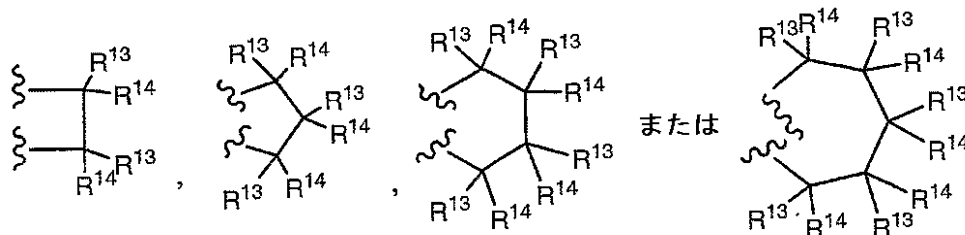
40

50

、O、S、S(O)、S(O)₂ および NR^{2 2} から選択されるが、但し、S および O は、互いに隣接し得ない；あるいは

Q は、

【化 1 2】



10

である；

ここで、R^{1 0} および R^{1 1} は、別個に、R¹ および -OR¹ からなる群から選択されるが、但し、環 Q が芳香族であり、そして該炭素原子を持つ R^{1 0} および R^{1 1} が二重結合により連結されるとき、R^{1 0} および R^{1 1} は、存在しない；

R は、1 個～5 個の部分であり、そして各 R は、別個に、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、-COR^{1 6}、-C(O)OR^{1 7}、-C(O)NR⁴R⁵、-SOR^{1 6}、-S(O₂)R^{1 6}、-NR^{1 6}COR^{1 6 a}、-NR^{1 6}C(O)OR^{1 6 a}、-NR^{1 6}CONR⁴R⁵、-NR^{1 6}S(O₂)NR⁴R⁵、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、トリフルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリールおよびチオアルキルからなる群から選択される；

20

R^{3 4} は、1 個～3 個の部分であり、そして各 R^{3 4} は、別個に、水素、ハロゲン、-OH、アルコキシ、R^{4 7}-アリール、アルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、ヘテロシクロアルキル、R^{3 9}-シクロアルキル、R^{3 9}-シクロアルケニル、-OC(O)R^{4 3}、-C(O)OR^{4 3}、-C(O)R^{4 3}、-C(O)NR^{4 3}R^{4 4}、-NR^{4 3}R^{4 4}、-NR^{4 3}C(O)R^{4 4}、-NR^{4 3}C(O)NR^{4 4}R^{4 5}、-NH₂SO₂R^{4 3}、-OC(O)NR^{4 3}R^{4 4}、R^{3 4}-アルケニルオキシ、R^{3 4}-アルキニルオキシ、R^{4 0}-ヘテロシクロアルキルオキシ、R^{4 2}-シクロアルキルオキシ、R^{4 2}-シクロアルケニルオキシ、R^{4 2}-シクロアルキル-NH-、-NH₂SO₂NHR^{1 6} および -CH(=NOR^{1 7}) からなる群から選択される；

30

R^{3 8} は、1 個～3 個の部分であり、そして各 R^{3 8} は、別個に、水素、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、-C(O)OR^{4 8}、-CN、-C(O)NR^{4 9}R^{5 0}、-NR^{5 1}C(O)R^{5 2}、-OR^{4 8}、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ハロアルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、および R^{5 2}-ヘテロアリールからなる群から選択される；あるいは隣接環炭素上の 2 個の R^{3 8} 基は、縮合メチレンジオキシ基を形成する；

R^{3 9} は、1 個～3 個の部分であり、そして各 R^{3 9} は、別個に、水素、ハロゲンおよびアルコキシからなる群から選択される；

40

R^{4 0} は、1 個～3 個の部分であり、そして各 R^{4 0} は、別個に、水素、R^{4 1}-アルキル、R^{4 1}-アルケニルおよび R^{4 1}-アルキニルからなる群から選択される；

R^{4 1} は、水素、-OH またはアルコキシである；

R^{4 2} は、1 個～3 個の部分であり、そして各 R^{4 2} は、別個に、水素、アルキル、-OH、アルコキシおよびハロゲンからなる群から選択される；

R^{4 3}、R^{4 4} および R^{4 5} は、別個に、水素、アルキル、アルコキシアルキル、R^{3 8}-アリールアルキル、R^{4 6}-シクロアルキル、R^{5 3}-シクロアルキルアルキル、R^{3 8}-アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択される；

50

$R^{4\ 6}$ は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシである；

$R^{4\ 7}$ は、1 個～3 個の部分であり、そして各 $R^{4\ 7}$ は、別個に、水素、アルキル、—OH、ハロゲン、—CN、アルコキシ、トリハロアルコキシ、アルキルアミノ、ジ（アルキル）アミノ、—OCF₃、ヒドロキシアルキル、—CHO、—C（O）アルキルアミノ、—C（O）ジ（アルキル）アミノ、—NH₂、—NHC（O）アルキルおよび—N（アルキル）C（O）アルキルからなる群から選択される；

$R^{4\ 8}$ は、水素、アルキル、ハロアルキル、ジハロアルキルまたはトリフルオロアルキルである；

$R^{4\ 9}$ および $R^{5\ 0}$ は、別個に、水素、アルキル、アラルキル、フェニルおよびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは $R^{4\ 9}$ および $R^{5\ 0}$ は、一緒になって、—（CH₂）₄—、—（CH₂）₅—または—（CH₂）₂—NR^{3 9}—（CH₂）₂—であり、それらが結合する窒素と一緒に、環を形成する；

$R^{5\ 1}$ および $R^{5\ 2}$ は、別個に、水素、アルキル、アラルキル、フェニルおよびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは $R^{5\ 1}$ および $R^{5\ 2}$ は、—NR^{3 9}C（O） $R^{4\ 0}$ 基であり、それらが結合する窒素原子と一緒に、5 個～8 個の環員を有する環状ラクタムを形成する；

$R^{5\ 3}$ は、水素、アルコキシ、—SOR^{1 6}、—SO₂R^{1 7}、—C（O）OR^{1 7}、—C（O）NR^{1 8}R^{1 9}、アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、トリフルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、チオアルキル、アルコキシアルキルまたはアルキルアミノアルキルである；そして

$R^{5\ 4}$ は、以下からなる群から選択される：水素；アルキル；フルオロアルキル；ジフルオロアルキル；トリフルオロアルキル；シクロアルキル；1 個～3 個の置換基で置換したシクロアルキルであって、該置換基は、アルコキシアルキル、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、—NR¹R²、—NR¹C（O）R²、—NR¹C（O）NR¹R²、—NR¹C（O）OR²、—NR¹S（O）₂R²、—NR¹S（O）₂NR¹R²、—C（O）OH、—C（O）OR¹および—CONR¹R² からなる群から選択される；アルケニル；アルコキシ；アリールアルキル；アリールアルケニル；ヘテロアリールアルキル；ヘテロアリールアルケニル；ヒドロキシ；アルコキシ；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；アミノアルキル；アリール；ヘテロアリール；1 個～3 個の置換基で置換したチオアルキルおよびアルキルであって、該置換基は、尿素、スルホンアミド、カルボキサミド、カルボン酸、カルボン酸エステルおよびスルホニル尿素からなる群から選択される；

化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

R^3 が、存在せず、そして二重結合が、X と、 R^3 が存在する場合に結合する炭素との間に存在する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ が、結合して、環 Q を形成する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A が、O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

A_n について、n が、1 であり、そして M_n が、存在せず、ここで、式 I の化合物が、以下の構造：

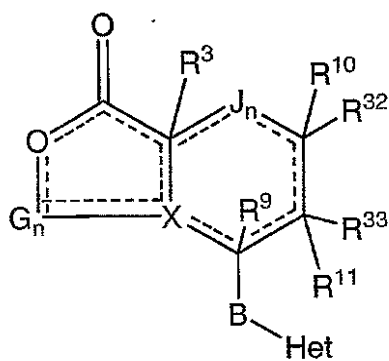
10

20

30

40

【化 1 3】



式 I

10

を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

G が、 $-CR^1R^2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 および R^2 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

J が、 $-CR^1R^2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 9】

R^1 が、水素であり、そして R^2 が、メチルである、請求項 1 に記載の化合物。

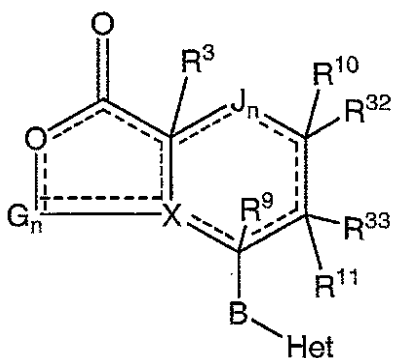
【請求項 10】

J_n について、n が、1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

A_n が、酸素であり、G が、 $-CH(Me)-$ であり、そして M_n が、存在せず、ここで、式 I の化合物が、以下の構造：

【化 1 4】



式 I

30

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

X が、CH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

B が、 $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 が、0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^3 が、ヘテロアリール、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ または $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 15】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、

R^{18} および R^{19} は、水素、アルキル、ヘテロアリール、 $-C(NH)-NH_2$ 、アリール、 R^{21} -アリール、または 1 個または 2 個の部分で置換したアルキルであり、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-C(O)NR^1R^2$ から選択される；ここで、 R^1 および R^2 は、水素、アルキルまたはアルコキシである；あるいは

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素と一緒に、1 個～3 個のヘテロ原子と共に 4 個～10 個の原子を有する単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ および $C=O$ から選択されるが、但し、該 S または O 原子は、互いに隣接しておらず、該複素環は、非置換であるか、あるいは 1 個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、必要に応じて、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CONR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-CONR^1R^2$ で置換されている、化合物。

【請求項 16】

Het が、環炭素により B に結合されたピリジルであり、そして 1 個～2 個の置換基で置換されており、該置換基は、 R^{21} -フェニルおよび R^{21} -ピリジルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

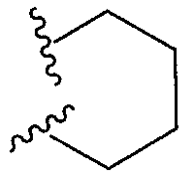
【請求項 17】

W が、アリール、ヘテロアリールまたは置換アリールであり、該置換アリールが、ハロゲンまたは $-CN$ で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{32} および R^{33} が、水素またはアルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} が、結合して、環構造 Q を形成し、ここで、Q が、

【化 15】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、

B は、シスまたはトランス- $(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

A_n は、O であり、ここで、n は、1 である；

G_n は、 CH_2 、CH (アルキル) または $C(アルキル)_2$ である；

X は、 $-CH-$ である；

J_n は、 CH_2 であり、ここで、n は、1 である；

R^3 は、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ である；

R^{10} および R^{11} は、水素である；

R^{18} および R^{19} は、水素、アルキル、ヘテロアリール、 $-C(NH)-NH_2$ 、ア

リール、 R^{21} -アリール、または1個または2個の部分で置換したアルキルであり、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-C(O)NR^1R^2$ から選択される；ここで、 R^1 および R^2 は、水素、アルキルまたはアルコキシである；あるいは

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素と一緒に、1個～3個のヘテロ原子と共に4個～10個の原子を有する単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ および $C=O$ から選択されるが、但し、該SまたはO原子は、互いに隣接しておらず、該複素環は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、必要に応じて、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CONR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-CONR^1R^2$ で置換されている；

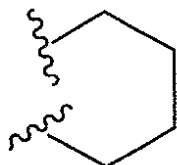
Hetは、ピリジルである；

Wは、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、該フェニルまたはヘテロアリールは、以下の部分、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、OH、O-アルキル、 $-SO_2NR^4R^5$ または $-CONR^4R^5$ で置換されているか、あるいは

2個の隣接部分は、それらが結合する炭素と共に、縮合メチレンジオキシ環を形成する；そして

R^{32} および R^{33} は、水素またはアルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、結合して、環構造Qを形成し、ここで、Qは、

【化16】



である、
化合物。

【請求項20】

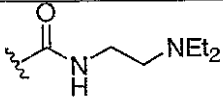
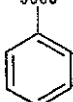
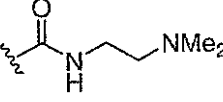
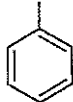
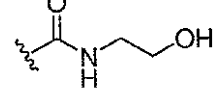
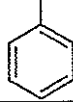
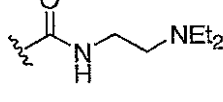
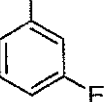
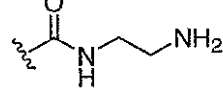
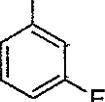
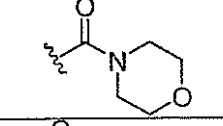
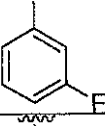
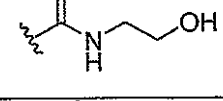
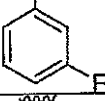
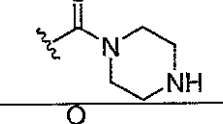
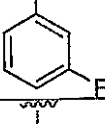
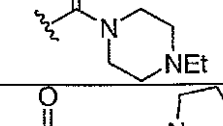
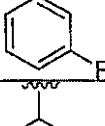
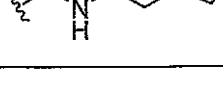
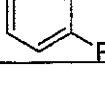
R^3 、 R^{32} 、 R^{33} およびWが、以下：

10

20

30

【化 17】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

10

20

30

【化 18】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

10

20

30

40

【化 1 9】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

10

20

のように定義される、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

30

請求項 2 0 に記載の化合物であって、ここで、

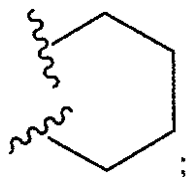
B は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ である；

H e t は、W で置換した環炭素を経由して B に結合されたピリジルである；

W は、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、該フェニルまたはヘテロアリールは、以下の部分、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、OH、O-アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4$ R^5 または $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ で置換されているか、あるいは 2 個の隣接部分は、それらが結合する炭素と共に、縮合メチレンジオキシ環を形成する；そして

R^{32} および R^{33} は、結合して、Q を形成し、そして Q は、

【化 2 0】



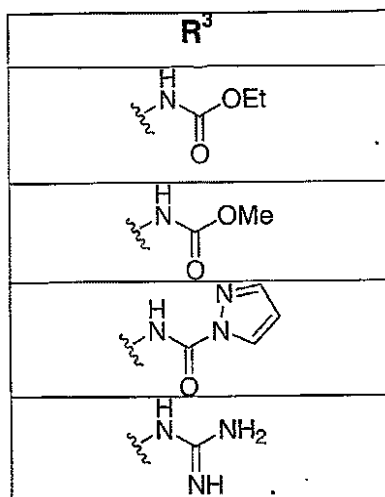
40

である；

そして

R^3 は、以下：

【化 2 1】



10

のように定義される、
化合物。

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、

B は、シスまたはトランス $-(CH_2)_{n_4} CR^{12} = CR^{12a} (CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

20

A_n は、O であり、ここで、 n は、1 である；

G_n は、 CH_2 、 CH (アルキル) または C (アルキル)₂ である；

X は、 $-CH-$ である；

J_n は、 CH_2 であり、ここで、 n は、1 である；

R^3 は、ヘテロアリール、 $-NR^{18}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)OR^{19}$ または $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ である；

R^{10} および R^{11} は、水素である；

R^{18} および R^{19} は、水素、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(NH)-NH_2$ 、アリール、 R^{21} -アリール、または 1 個または 2 個の部分で置換したアルキルであり、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-C(O)NR^1R^2$ から選択される；ここで、 R^1 および R^2 は、水素、アルキルまたはアルコキシである；あるいは

30

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素と一緒に、1 個～3 個のヘテロ原子と共に 4 個～10 個の原子を有する単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ および $C=O$ から選択されるが、但し、該 S または O 原子は、互いに隣接しておらず、該複素環は、非置換であるか、あるいは 1 個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、必要に応じて、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CONR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-CONR^1R^2$ で置換されている；

40

Het は、ピリジルである；

W は、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、該フェニルまたはヘテロアリールは、以下の部分、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、OH、O-アルキル、 $-SO_2NR^4$

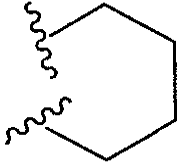
50

R^5 または $-CONR^4R^5$ で置換されているか、あるいは

2 個の隣接部分は、それらが結合する炭素と共に、縮合メチレンジオキシ環を形成する；そして

R^{32} および R^{33} は、水素またはアルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、結合して、環構造 Q を形成し、ここで、Q は、

【化 2 2】



10

である、
化合物。

【請求項 2 3】

R^3 、 R^{32} 、 R^{33} および W が、以下：

【化 2 3】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	$-CH_3$	Et	
	H	Et	
	H	Et	
	$-CH_3$	Et	
	$-CH_3$	Et	
	$-CH_3$	$-CH_3$	
	$-CH_3$	Et	
	$-CH_3$	Et	
	$-CH_3$	$-CH_3$	
	$-CH_3$	$-CH_3$	

20

30

40

50

【化 2 4】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

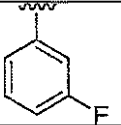
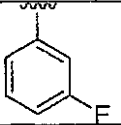
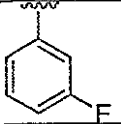
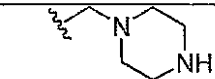
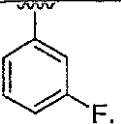
10

20

30

40

【化 2 5】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

10

のように定義される、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

請求項 2 2 に記載の化合物であって、

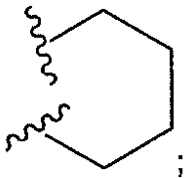
B は、 $-CH=CH-$ である；

H e t は、W で置換したヘテロアリールである；

W は、ハロゲンまたは C N で置換したアリールである；

R^{32} および R^{33} は、結合して、Q を形成し、そして Q は、

【化 2 6】

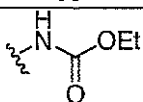
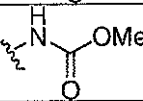
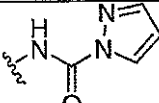
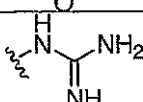


30

であり、そして

R^3 は、以下：

【化 2 7】

R^3





40

のように定義される、
化合物。

【請求項 2 5】

50

請求項 1 に記載の化合物であって、

B は、シスまたはトランス $-(CH_2)_{n_4} CR^{12} = CR^{12a} (CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

A_n は、O であり、ここで、 n は、1 である；

G_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、アルキルまたは水素である；

X は、 $-CH-$ である；

J_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、水素である；

R^3 は、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-O-$ アリール、 N_3 、 $-NR^1$ 、 $^8C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{18}COR^{19}$ 、 $-NHN R^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$ または $-NR^{18}NR^{18}R^{19}$ である；

R^9 、 R^{10} および R^{11} は、水素である；

R^{18} は、水素である；

R^{19} は、O-アルキルまたは NH_2 である；

Het は、ヘテロアリールである；

W は、1 個～3 個の置換基で置換したアリールであり、該置換基は、別個に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、CN、アルキル、アルコキシおよび $-C(O)OR^{17}$ からなる群から選択される；そして

R^{32} および R^{33} は、アルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、それらが結合する炭素と共に結合して、Q を形成する、化合物。

【請求項 26】

Q が、シクロアルキルである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

Q が、置換シクロヘキシルである、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

W が、ハロゲンまたは CN で置換したフェニルである、請求項 25 に記載の化合物。

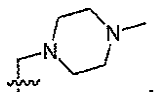
【請求項 29】

前記ハロゲンが、F である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

R^3 が、 $-NHC(O)O-$ エチル、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHC(NH)-NH_2$ 、 N_3 、 $-O-$ フェニルまたは

【化 28】



である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 31】

以下：

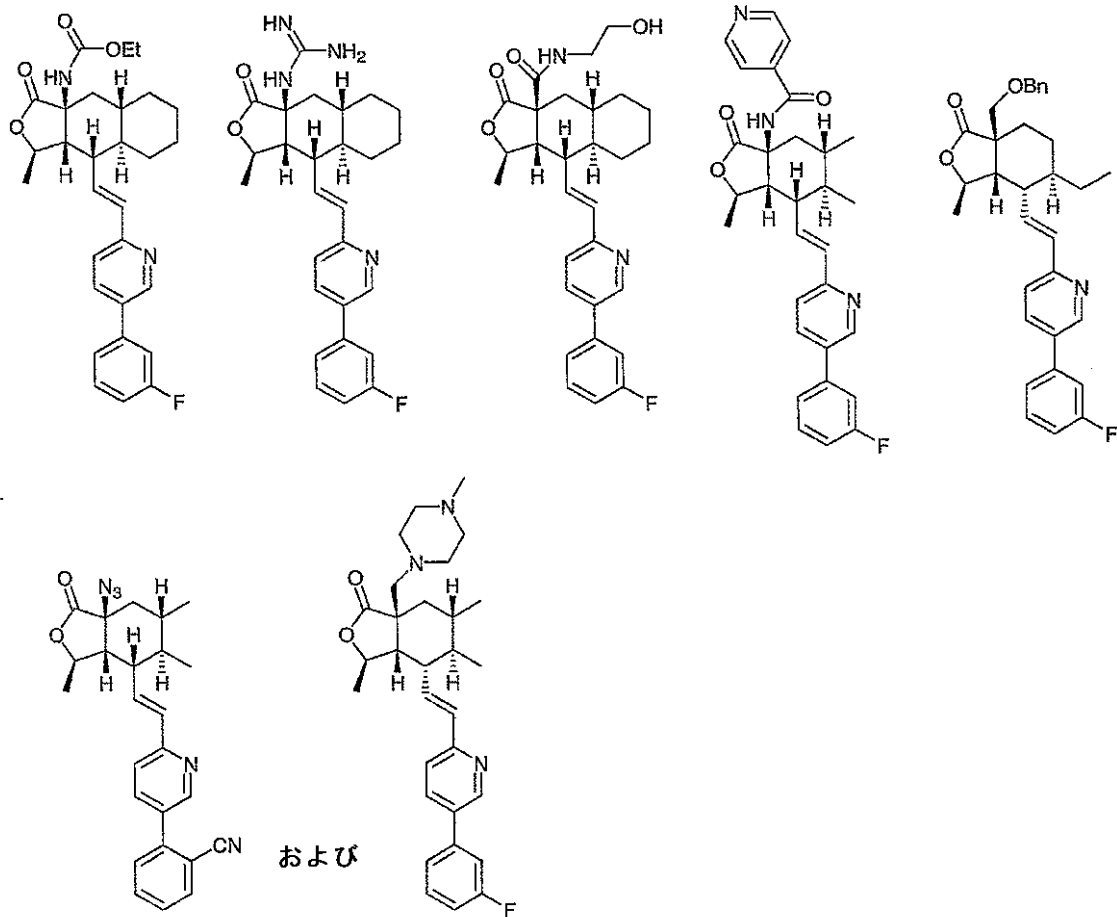
10

20

30

40

【化 2 9】

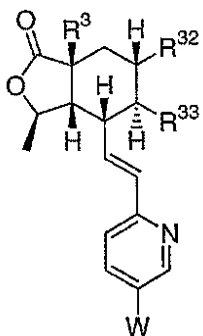


からなる群から選択される、式 I の化合物。

【請求項 3 2】

以下の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 3 0】



ここで、W、 R^3 、 R^{32} および R^{33} は、以下：

【化 3 1】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	

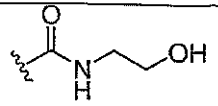
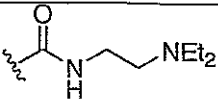
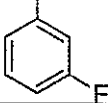
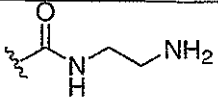
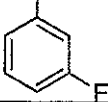
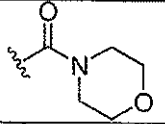
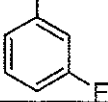
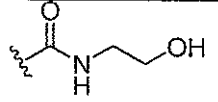
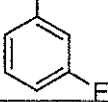
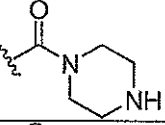
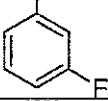
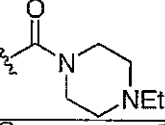
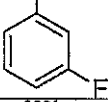
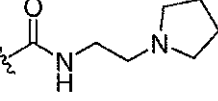
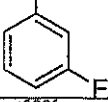
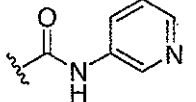
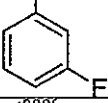
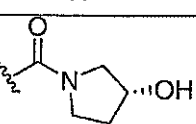
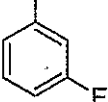
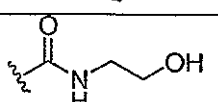
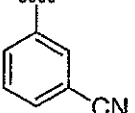
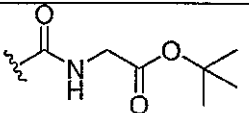
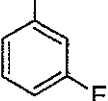
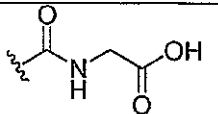
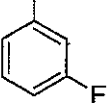
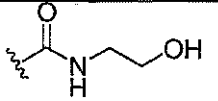
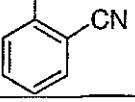
10

20

30

40

【化 3 2】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

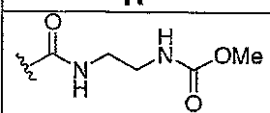
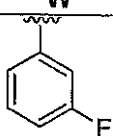
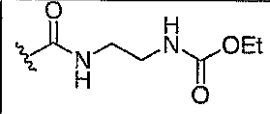
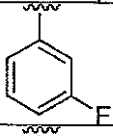
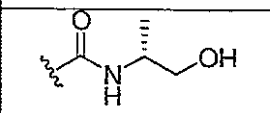
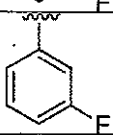
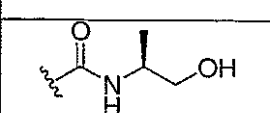
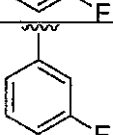
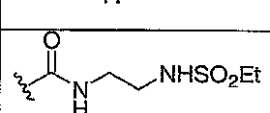
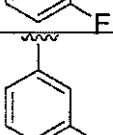
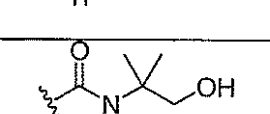
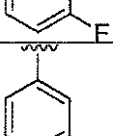
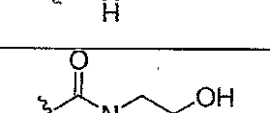
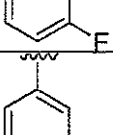
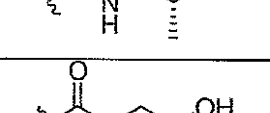
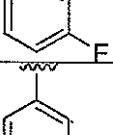
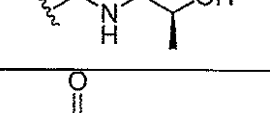
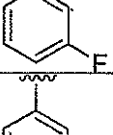
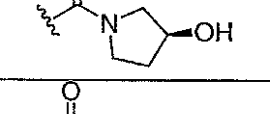
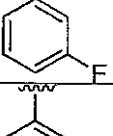
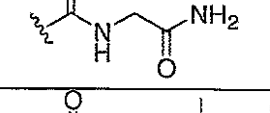
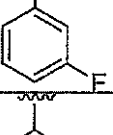
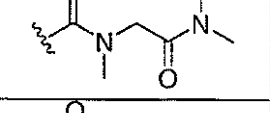
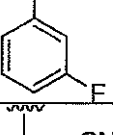
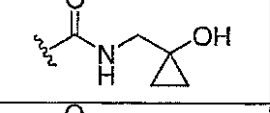
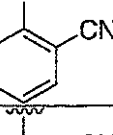
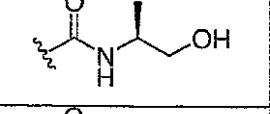
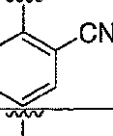
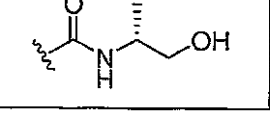
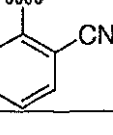
10

20

30

40

【化 3 3】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

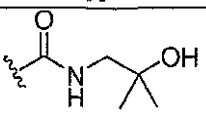
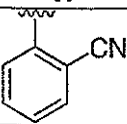
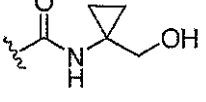
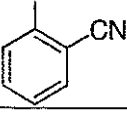
10

20

30

40

【化 3 4】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

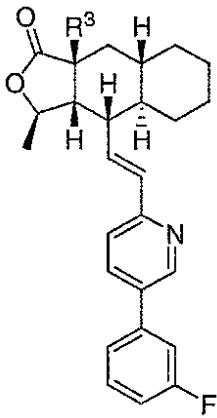
のように定義される、
化合物。

10

【請求項 3 3】

以下の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

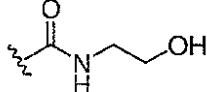
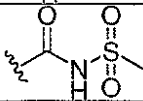
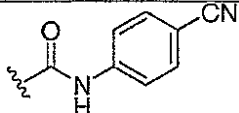
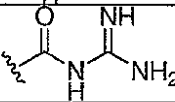
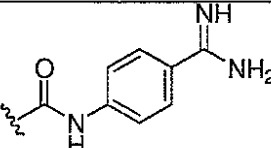
【化 3 5】



20

ここで、 R^3 は、以下：

【化 3 6】

R^3






30

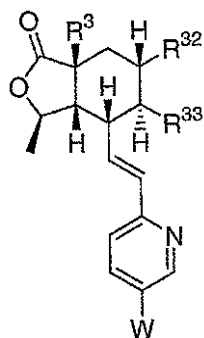
40

のように定義される、
化合物。

【請求項 3 4】

以下の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 3 7】



10

ここで、 R^3 、 R^{32} 、 R^{33} および W は、以下：

【化 3 8】

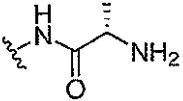
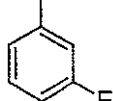
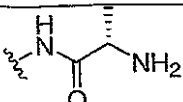
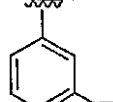
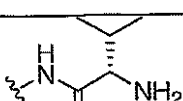
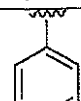
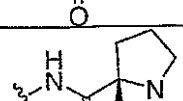
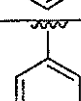
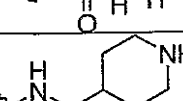
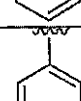
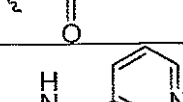
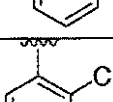
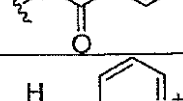
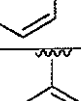
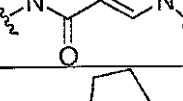
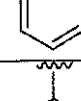
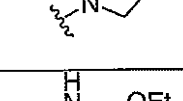
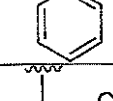
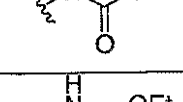
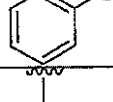
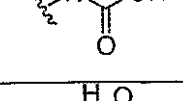
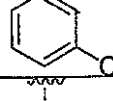
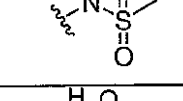
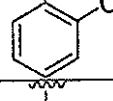
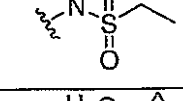
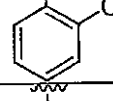
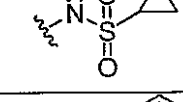
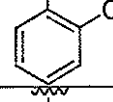
R^3	R^{32}	R^{33}	W
	$-\text{CH}_3$	Et	
	H	Et	
	H	Et	
	$-\text{CH}_3$	Et	
	$-\text{CH}_3$	Et	
	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	
	$-\text{CH}_3$	Et	
	$-\text{CH}_3$	Et	
	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	
	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	

20

30

40

【化 3 9】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

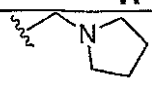
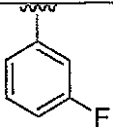
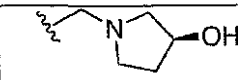
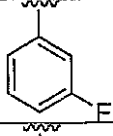
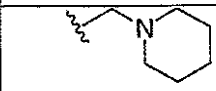
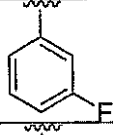
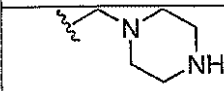
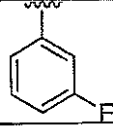
10

20

30

40

【化 4 0】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

10

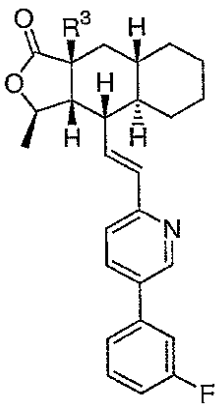
のように定義される、
化合物。

【請求項 3 5】

20

以下の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

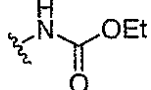
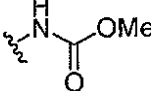
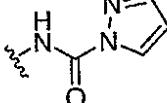
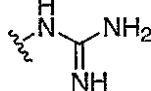
【化 4 1】



30

ここで、 R^3 は、以下：

【化 4 2】

R^3





40

のように定義される、
化合物。

50

【請求項 36】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 R^3 は、存在せず、ここで、二重結合が、 X と、カルボニル基と J_n との間の炭素との間の環結合部に存在する：

B は、シスまたはトランス- $(CH_2)_{n_4} CR^{12} = CR^{12a} (CH_2)_{n_5}$ - であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

A_n は、O であり、ここで、 n は、1 である；

G_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、アルキルまたは水素である；

J_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、水素である；

R^9 、 R^{10} および R^{11} は、水素である；

Het は、ヘテロアリアルである；

W は、1 個～3 個の置換基で置換したアリアルであり、該置換基は、別個に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 CN 、アルキル、アルコキシおよび $-C(O)OR^{17}$ からなる群から選択される；そして

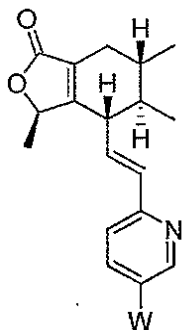
R^{32} および R^{33} は、アルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、それらが結合する炭素と共に結合して、 Q を形成する、

化合物。

【請求項 37】

次式を有する、請求項 36 に記載の化合物：

【化 43】



ここで、 W は、

【化 44】



である、

化合物。

【請求項 38】

次式を有する、請求項 36 に記載の化合物：

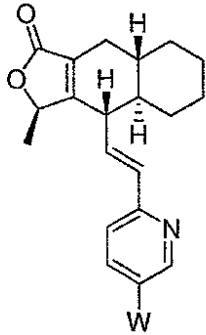
10

20

30

40

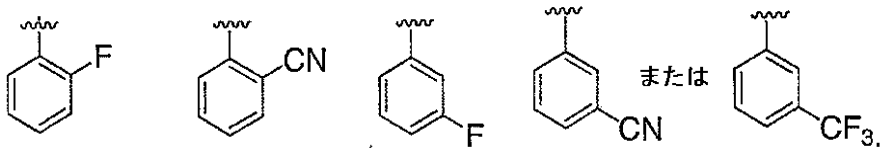
【化 4 5】



10

ここで、Wは、

【化 4 6】



20

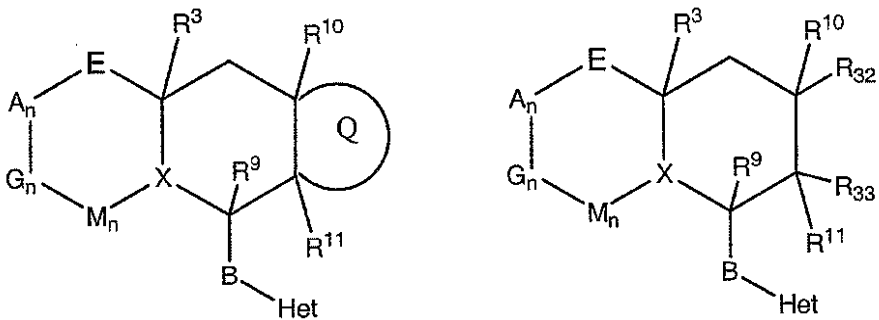
である、

化合物。

【請求項 3 9】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4 7】



30

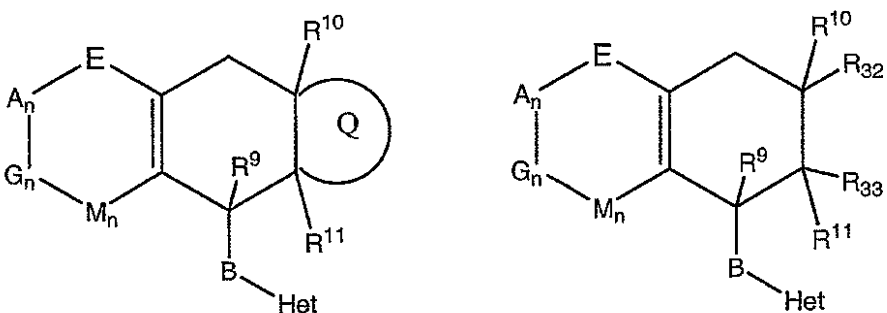
ここで、Xは、-CH-または-N-である、

化合物。

【請求項 4 0】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4 8】



40

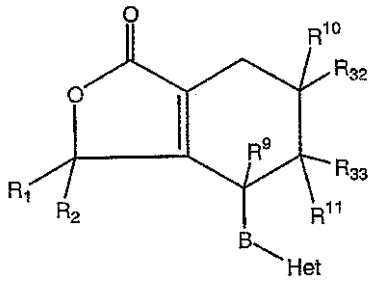
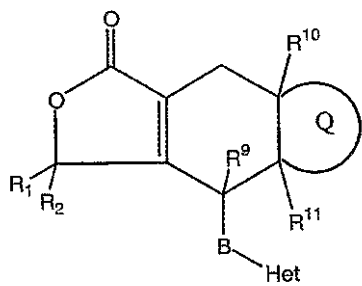
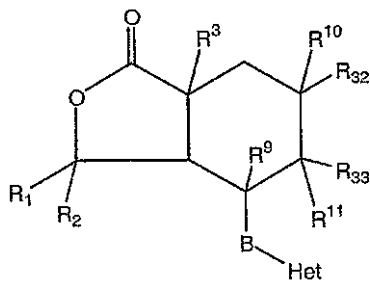
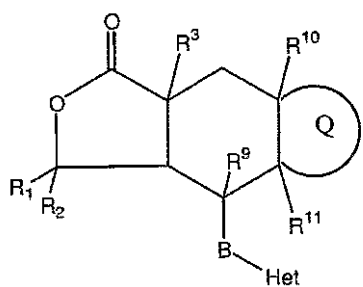
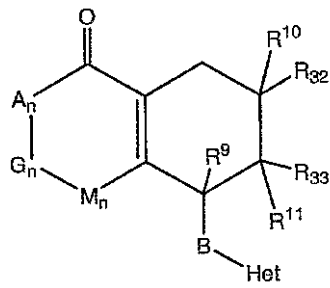
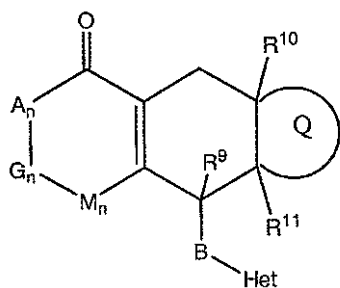
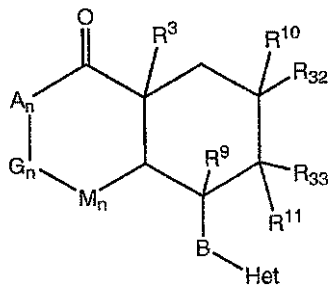
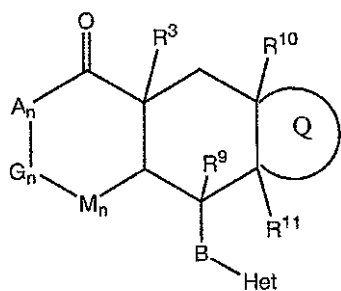
。

【請求項 4 1】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

50

【化 4 9】



10

20

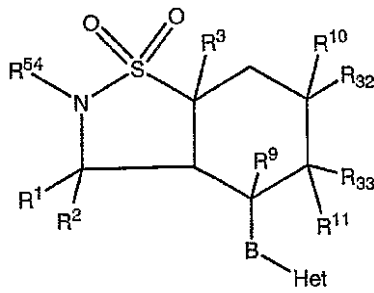
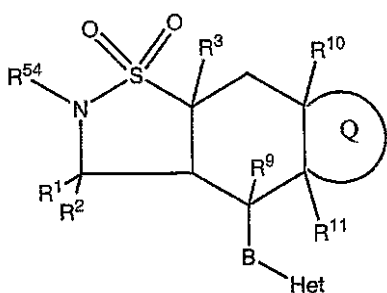
30

40

【請求項 4 2】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 5 0】



50

。

【請求項 4 3】

有効量の請求項 1 に記載の化合物と、薬学的に受容可能な担体とを含有する、薬学的組成物。

【請求項 4 4】

トロンビンレセプターを阻害する方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に、請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 4 5】

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧症、狭心症、血管形成関連障害、不整脈、心血管または循環器疾患または状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性卒中、血栓塞栓性卒中、末梢血管疾患、脳虚血、関節リウマチ、リウマチ、アストログリオーシス、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗鬆症、糸球体腎炎、腎臓病、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎症、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌腫、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性および／または神経毒性疾患、状態または傷害、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性症、乾癬、肝臓、腎臓または肺の内皮機能不全障害、肺および消化管の炎症性障害呼吸器疾患または状態、放射線線維症、内皮障害、歯周病または創傷あるいは脊髄傷害、あるいはそれらの症状または結果を処置する方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 4 6】

前記炎症性疾患または状態が、過敏性腸症候群、コーン病、腎炎、あるいは消化管、肺、膀胱、消化管または他の臓器の放射線誘発性または化学療法誘発性の増殖性障害または炎症性障害である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記呼吸器疾患または状態が、可逆性気道閉塞、喘息、慢性喘息、気管支炎または慢性気道疾患である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記癌が、腎細胞癌または血管形成関連障害である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン病またはウィルソン病である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 5 0】

さらに、少なくとも 2 種の治療的に有効な薬剤を投与する工程を包含する、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 5 1】

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧症、狭心症、血管形成関連障害、不整脈、心血管または循環器疾患または状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性卒中、血栓塞栓性卒中、末梢血管疾患、脳虚血、関節リウマチ、リウマチ、アストログリオーシス、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗鬆症、糸球体腎炎、腎臓病、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎症、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌腫、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性および／または神経毒性疾患、状態または傷害、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性症、乾癬、肝臓、腎臓または肺の内皮機能不全障害、肺および消化管の炎症性障害呼吸器疾患または状態、放射線線維症、内皮障害、歯周病または創傷あるいは脊髄傷害、あるいはそれらの症状または結果を処置する方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に、少なくとも 1 種の付加的な心血管剤と組み合わせて、請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 5 2】

前記付加的な心血管剤が、トロンボキサン A₂ 生合成インヒビター、G P I I b / I I

I a アнтаゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、アデノシン二リン酸インヒビター、シクロオキシゲナーゼインヒビター、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、中性エンドペプチダーゼインヒビター、抗凝血剤、利尿剤、および血小板凝集インヒビターからなる群から選択される、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記付加的な心血管剤が、アスピリン、c a n g r e l o r またはクロピドグレルビスアルフェートである、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記付加的な心血管剤が、アスピリンおよびクロピドグレルビスアルフェートである、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記付加的な心血管剤が、アスピリンおよびc a n g r e l o r である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

カンナビノイドレセプターを阻害する方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 5 7】

精製した形態の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

単離した形態の請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ノルセコヒンバシン (n o r - s e c o h i m b a c i n e) 誘導体に関し、これらは、血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧症、狭心症、不整脈、心不全、脳虚血、脳卒中、神経変性疾患、および癌に関連する疾患の処置において、トロンビンレセプターアンタゴニストとして有用であり得る。トロンビンレセプターアンタゴニストはまた、プロテアーゼ活性化レセプター-1 (P A R - 1) アンタゴニストとして公知である。本発明の化合物はまた、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、糖尿病、骨粗鬆症、腎虚血、脳卒中、脳虚血、腎炎、肺および胃腸管の炎症障害、ならびに気道障害（例えば、可逆性気道閉塞、慢性喘息、および気管支炎）の処置のためのカンナビノイド (C B₂) レセプターインヒビターとして有用であり得る。本発明はまた、上記化合物を含む薬学的組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

トロンビンは、様々な細胞型において種々の活性を有することが公知である。トロンビンレセプターは、ヒト血小板、血管平滑筋細胞、内皮細胞、および線維芽細胞のような細胞型に存在することが公知である。従って、トロンビンレセプターアンタゴニストが、血栓障害、炎症障害、アテローム性動脈硬化性障害、および線維増殖性 (f i b r o p r o l i f e r a t i v e) 障害の処置、ならびにトロンビンおよびそのレセプターが病的役割を果たす他の障害において、有用であると予測される。

【0 0 0 3】

トロンビンレセプターアンタゴニストペプチドは、トロンビンレセプターに関するアミノ酸の置換に関する構造活性研究に基づいて、同定されている。非特許文献 1 において、テトラペプチドおよびペンタペプチドが、強力なトロンビンレセプターアンタゴニストとして開示される（例えば、N-トランス-シンナモイル-p-フルオロフェニルアラニン-p-グアニジノフェニルアラニン-ロイシン-アルギニン-NH₂、およびN-トランス-シンナモイル-p-フルオロフェニルアラニン-p-グアニジノフェニルアラニン-

ロイシンーアルギニンーアルギニン-NH₂)。ペプチドトロニンレセプターアンタゴニストはまた、1994年2月17日に公開された特許文献1において開示される。

【0004】

カンナビノイドレセプターは、Gタンパク質共役レセプターのスーパーファミリーに属する。それらは、主にCB₁ニューロンレセプターと主にCB₂末梢レセプターとに分類される。これらのレセプターは、アデニル酸シクラーゼ、ならびにCa²⁺電流およびK⁺電流を調節することにより、それらの生物学的作用を発揮する。CB₁レセプターの効果が主に中枢神経系に関連する一方で、CB₂レセプターは、気管支の収縮、免疫調節、および炎症に関連する末梢効果を有すると考えられる。そういうものとして、選択的CB₂レセプター結合剤は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、糖尿病、骨粗鬆症、腎虚血、脳卒中、脳虚血、腎炎、肺および胃腸管の炎症障害、ならびに気道障害（例えば、可逆性気道閉塞、慢性喘息、および気管支炎）に関連する疾患の調節において処置的有用性を有することが期待される（非特許文献2、非特許文献3）。

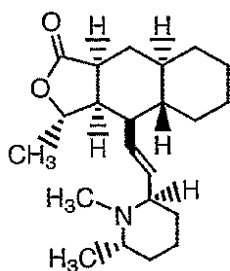
10

【0005】

次式のペペリジンアルカロイドであるヒンバシン（Himbacine）は、ムスカリンレセプターアンタゴニストとして、同定されている：

【0006】

【化51】



20

(+) - ヒンバシンの全合成は、非特許文献4で開示されている。

【0007】

置換三環式トロニンレセプターアンタゴニストは、特許文献2、特許文献3ならびに米国特許第出願第09/880222号（特許文献4）および第10/271715号で開示されている。

30

【特許文献1】国際公開第94/03479号パンフレット

【特許文献2】米国特許第6,063,847号明細書

【特許文献3】米国特許第6,326,380号明細書

【特許文献4】国際公開第01/96330号パンフレット

【非特許文献1】Bernatowiczら、J. Med. Chem., 39 (1996), p. 4879-4887

【非特許文献2】R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6 (8), (1999), 635

【非特許文献3】M. Bensaid, Molecular Pharmacology 63 (4), (2003), 908

40

【非特許文献4】Chackalamannilら、J. Am. Chem. Soc., 118 (1996), p. 9812-9813

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

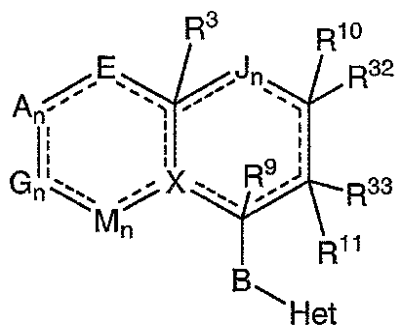
（発明の要旨）

本発明は、構造式Iで表わされる化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0009】

50

【化 5 2】



式 I

10

ここで、

【0 0 1 0】

【化 5 3】

は、原子価要件で許容されるように、二重結合または単結合を表わす；但し、 R^3 は、 R^3 が結合する炭素が二重結合の一部であるとき、存在しない；

B は、 $-(CH_2)_{n_3}-$ 、 $-(CH_2)O-$ 、 $-(CH_2)S-$ 、 $-(CH_2)-NR^6-$ 、 $-C(O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(O)-$ 、

【0 0 1 1】

【化 5 4】

20



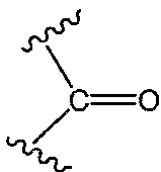
$-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$ または $-(CH_2)_{n_4}C\equiv C(CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_3 は、0～5 であり、 n_4 および n_5 は、別個に、0～2 であり、そして R^{12} および R^{12a} は、別個に、水素、アルキルおよびハロゲンからなる群から選択される；

E は、

【0 0 1 2】

【化 5 5】

30



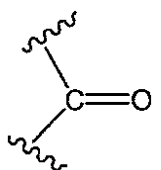
または $-S(O)_m-$ であり、ここで、m は、0、1 または 2 である；

A、G、M および J は、別個に、 $-N(R^{54})-$ 、 $-(CR^1R^2)-$ 、 $-O-$ 、

【0 0 1 3】

【化 5 6】

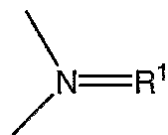
40



$-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ および

【0 0 1 4】

【化 5 7】

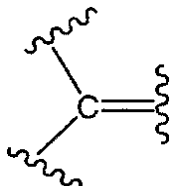


からなる群から選択される；

Xは、

【0 0 1 5】

【化 5 8】



10

—CH—または—N—であるが、但し、A、G、MおよびXの選択は、隣接酸素またはイオウ原子を生じない；

各nは、0、1または2であるが、但し、全てのn変数が0にはなり得ない；

Hetは、5個～14個の原子の単環式、二環式または三環式ヘテロ芳香族基であり、該ヘテロ芳香族基は、1個～13個の炭素原子と1個～4個のヘテロ原子とから構成され、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSからなる群から選択されるが、但し、該ヘテロ芳香族基には、隣接酸素またはイオウ原子が存在しておらず、ここで、環窒素は、アルキル基と共に、N—オキシドまたは四級基を形成でき、ここで、Hetは、炭素原子環員により、Bに結合され、ここで、該Het基は、1個～4個の部分Wで置換されており、ここで、各Wは、別個に、以下からなる群から選択される：水素；アルキル；フルオロアルキル；ジフルオロアルキル；トリフルオロアルキル；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アルキルまたはアルケニルで置換したヘテロシクロアルキル；アルケニル；R²₁—アリールアルキル；R²₁—アリール—アルケニル；ヘテロアリール；ヘテロアリールアルキル；ヘテロアリールアルケニル；ヒドロキシアルキル；ジヒドロキシアルキル；アミノアルキル；アルキルアミノアルキル；ジ—（アルキル）—アミノアルキル；チオアルキル；アルコキシ；アルケニルオキシ；ハロゲン；—NR⁴R⁵；—CN；—OH；—C(O)OR¹⁷；—COR¹⁶；—OS(O₂)CF₃；—CH₂OCH₂CF₃；アルキルチオ；—C(O)NR⁴R⁵；—OCHR⁶—フェニル；フェノキシアルキル；—NHCOR¹⁶；—NH(SO₂)R¹⁶；ビフェニル；—OC(R⁶)₂COOR⁷；—OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵；アルキル、アミノまたは—NHC(O)OR¹⁷で置換したアルコキシ；アリール；1個～3個の置換基で置換したアリールであって、該置換基は、別個に、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、メチレンジオキシ、カルボン酸、カルボキサミド、アミン、尿素、アミド、スルホンアミド、—CN、—CF₃、—OCF₃、—OH、アルキルアミノ、ジ—（アルキル）アミノ、—NR²⁵R²⁶アルキル、ヒドロキシアルキル、—C(O)OR¹⁷、—COR¹⁷—NHCOR¹⁶、—NHS(O)₂R¹⁶、—NHS(O)₂CH₂CF₃、—C(O)NR²⁵R²⁶、—NR²⁵—C(O)—NR²⁵R²⁶、—S(O)R¹³、—S(O)₂R¹³および—SR¹³；または以下で必要に応じて置換したアルキル：—NR¹R²、—NR¹COR²、—NR¹CONR¹R²、—NR¹C(O)OR²、—NR¹S(O)₂R²、—NR¹S(O)₂NR¹R²、—C(O)OH、—C(O)OR¹、—CONR¹R²ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルまたは—S(O)₂—アルキル；—C(O)NR⁴R⁵またはヘテロアリール；ここで、該Het環上の隣接炭素は、必要に応じて、メチレンジオキシ基と共に、環を形成できる；

20

30

40

R¹およびR²は、別個に、水素、アルキル、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、トリフルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヒドロキ

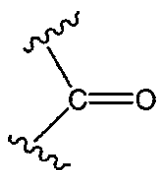
50

シ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アリールおよびチオアルキルからなる群から選択される；あるいは

R^1 および R^2 は、窒素と結合するとき、一緒になって、1個～3個のヘテロ原子を有する4個～10個の原子の単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ および

【0016】

【化59】



10

から選択されるが、但し、SおよびO環原子は、互いに隣接しておらず、ここで、該複素環は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシおよびアリールアルコキシから選択される；

R^3 は、アラルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアラルコキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 N_3 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(=NR^1)NR^1R^2$ 、 $-N(R^1)C=(NR^1)NR^1R^2$ ； $-N=C(R^1)NR^1R^2$ 、 $-NR^{18}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ 、 $-NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHNR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}NR^{18}R^{19}$ または $-アルキル-NR^{18}R^{19}$ である；

20

R^6 は、水素、アルキルまたはフェニルである；

R^7 は、水素またはアルキルである；

各 R^{13} は、別個に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)R^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n6}NH SO_2R^{16}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NH SO_2NR^4R^5$ 、および $-(CH_2)_{n6}C(O)NR^{28}R^{29}$ から選択され、ここで、 n_6 は、0～4である；

30

各 R^{14} は、別個に、水素、アルキル、 $-OH$ 、アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)R^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n6}NH SO_2R^{16}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NH SO_2NR^4R^5$ 、および $-(CH_2)_{n6}C(O)NR^{28}R^{29}$ からなる群から選択され、ここで、 n_6 は、0～4である；ここで、 R^4 および R^5 は、別個に、水素、アルキル、フェニル、ベンジルおよびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合する窒素と一緒に、環を形成でき、ここで、 R^4 および R^5 により形成された該環は、必要に応じて、 $=O$ 、 OH 、 OR^1 または $-C(O)OH$ で置換されている；あるいは

40

R^{13} および R^{14} は、一緒になって、3個～6個の環原子のスピロ環またはヘテロスピロ環を形成し、ここで、該ヘテロスピロ環は、2個～5個の炭素環原子と1個または2個のヘテロ環原子とを含有し、該ヘテロ原子は、O、SおよびNからなる群から選択される；

R^{16} は、別個に、水素、アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択される；

R^{16a} は、別個に、水素、アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択される；

R^{16b} は、水素、アルコキシ、アルキル、アルコキシアルキル、 $R^{22}-O-C(O)-アルキル$ 、シクロアルキル、 $R^{21}-アリール$ 、 $R^{21}-アリールアルキル$ 、ハ

50

ロアルキル、アルケニル、ハロ置換アルケニル、アルキニル、ハロ置換アルキニル、 R^{21} -ヘテロアリール、(R^{21} -ヘテロアリール)-アルキル-、(R^{21} -ヘテロシクロアルキル)-アルキル-、 $R^{28}R^{29}N$ -アルキル-、 $R^{28}R^{29}N-C(O)$ -アルキル-、 $R^{28}R^{29}N-C(O)O$ -アルキル-、 $R^{28}OC(O)N(R^{29})$ -アルキル-、 $R^{28}S(O)_2N(R^{29})$ -アルキル-、 $R^{28}R^{29}N-C(O)-N(R^{29})$ -アルキル-、 $R^{28}R^{29}N-S(O)_2N(R^{29})$ -アルキル-、 $R^{28}-C(O)N(R^{29})$ -アルキル-、 $R^{28}R^{29}N-S(O)_2$ -アルキル-、 $HOS(O)_2$ -アルキル-、 $(OH)_2P(O)_2$ -アルキル-、 $R^{28}-S$ -アルキル-、 $R^{28}-S(O)_2$ -アルキル-またはヒドロキシアルキルである；

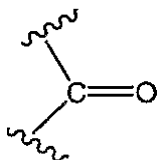
R^{17} は、別個に、水素、アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択される；

R^{18} および R^{19} は、水素、アルキル、アリール、 R^{21} -アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシアルキル、シクロアルキルオキシアルキル、(ヘテロシクリル)アルキルオキシアルキル、アルコキシアルキルオキシアルキル、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-C(NH)NR^1R^2$ または置換アルキルであって、該置換アルキルは、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ および $-C(O)NR^1R^2$ から選択される；あるいは

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、1個～3個のヘテロ環原子を有する4個～10個の原子の単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ および

【0017】

【化60】



から選択されるが、但し、SおよびO原子は、互いに隣接しておらず、該環は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CONR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-CONR^1R^2$ で置換されている；

R^{21} は、1個～3個の部分であり、そして各 R^{21} は、別個に、水素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、アルキル、 $-OH$ 、アルコキシ、アルキルアミノ、ジ-(アルキル)アミノ、 $-NR^{25}R^{26}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)OR^{17}$ ； $-COR^{17}$ 、 $-NHCOR^{16}$ 、 $-NHS(O)_2R^{16}$ 、 $-C(NH)-NH_2$ 、 $-NHS(O)_2CH_2CF_3$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-NR^{25}-C(O)-NR^{25}R^{26}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ ； $-SO_2NR^4R^5$ および $-CONR^4R^5$ からなる群から選択される；あるいは2個の R^{21} 部分は、メチレンジオキシ基を形成できる；

R^{22} は、水素、アルキル、フェニル、ベンジル、 $-COR^{16}$ 、 $-CONR^{18}R^{19}$ 、 $-COR^{23}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{25}$ または $-C(O)OR^{27}$ である；

10

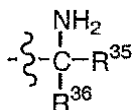
20

30

40

50

$R^{2\ 3}$ は、
【0018】
【化61】



であり、ここで、 $R^{3\ 5}$ および $R^{3\ 6}$ は、別個に、水素、アルキル、および $R^{3\ 7}$ -置換アルキルからなる群から選択され、ここで、 $R^{3\ 7}$ は、 HO- 、 HS- 、 $\text{CH}_2\text{S-}$ 、 -NH_2 、フェニル、 p -ヒドロキシフェニルおよびインドリルからなる群から選択される；あるいは $R^{2\ 3}$ は、以下である：アルキル；ハロアルキル；アルケニル；ハロアルケニル；アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキルアルキル；置換シクロアルキルであり、該置換シクロアルキルは、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、アルコキシアルキル、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $\text{-NR}^1\text{R}^2$ 、 $\text{-NR}^1\text{C(O)R}^2$ 、 $\text{-NR}^1\text{C(O)NR}^1\text{R}^2$ 、 $\text{-NR}^1\text{C(O)OR}^2$ 、 $\text{-NR}^1\text{S(O)}_2\text{R}^2$ 、 $\text{-NR}^1\text{S(O)}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 -C(O)OH 、 -C(O)OR^1 および $\text{-CONR}^1\text{R}^2$ からなる群から選択される；アリール；アラルキル；ヘテロアリール；ヘテロシクロアルキル；置換アルキルであって、該置換アルキルは、 $\text{-NR}^1\text{R}^2$ 、 $\text{-NR}^1\text{COR}^2$ 、 $\text{-NR}^1\text{CONR}^1\text{R}^2$ 、 $\text{-NR}^1\text{C(O)OR}^2$ 、 $\text{-NR}^1\text{S(O)}_2\text{R}^2$ 、 $\text{-NR}^1\text{S(O)}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 -C(O)OH 、 -C(O)OR^1 、 $\text{-CONR}^1\text{R}^2$ および $\text{-SO}_3\text{H}$ で置換されている；

$R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ および $R^{2\ 6}$ は、別個に、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；

$R^{2\ 7}$ は、1個～3個の部分であり、そして各 $R^{2\ 7}$ は、水素、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $R^{2\ 7}$ は、必要に応じて、 -OH 、 -C(O)OH 、ハロゲンおよびアルコキシで置換されている；

$R^{2\ 8}$ および $R^{2\ 9}$ は、別個に、水素、アルキル、アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択される；あるいは

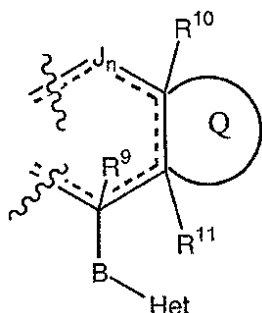
$R^{2\ 8}$ および $R^{2\ 9}$ は、一緒になって、3個～6個の環原子を有するスピロ環またはヘテロスピロ環を形成する；

$R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ は、別個に、水素、 $R^{3\ 4}$ -アルキル、 $R^{3\ 4}$ -アルケニル、 $R^{3\ 4}$ -アルキニル、 $R^{4\ 0}$ -ヘテロシクロアルキル、 $R^{3\ 8}$ -アリール、 $R^{3\ 8}$ -アラルキル、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルキル、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルケニル、 -OH 、 $\text{-OC(O)R}^{4\ 3}$ 、 $\text{-C(O)OR}^{4\ 3}$ 、 $\text{-C(O)R}^{4\ 3}$ 、 $\text{-C(O)NR}^{4\ 3}\text{R}^{4\ 4}$ 、 $\text{-NR}^{4\ 3}\text{R}^{4\ 4}$ 、 $\text{-NR}^{4\ 3}\text{C(O)R}^{4\ 4}$ 、 $\text{-NR}^{4\ 3}\text{C(O)NR}^{4\ 4}\text{R}^{4\ 5}$ 、 $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^{4\ 3}$ 、 $\text{-OC(O)NR}^{4\ 3}\text{R}^{4\ 4}$ 、 $R^{3\ 7}$ -アルコキシ、 $R^{3\ 7}$ -アルケニルオキシ、 $R^{3\ 7}$ -アルキニルオキシ、 $R^{4\ 0}$ -ヘテロシクロアルキルオキシ、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルキルオキシ、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルケニルオキシ、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルキル- NH- 、 $\text{-NHSO}_2\text{NHR}^{1\ 6}$ および $\text{-CH(=NOR}^{1\ 7})$ からなる群から選択される；

あるいは $R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ は、結合でき、以下の環構造Qを形成する：

【0019】

【化 6 2】



10

ここで、

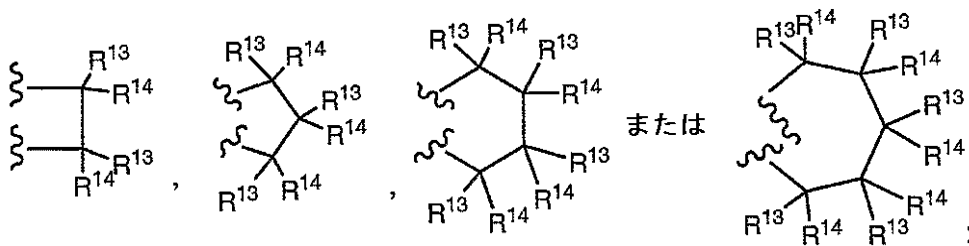
R^9 は、水素、OH、アルコキシ、ハロゲンまたはハロアルキルである；

Q は、縮合 R-置換アリール、R-置換ヘテロアリール、4 個～8 個の原子の R-置換複素環であり、該 R-置換複素環は、1 個～3 個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、O、S、S(O)、S(O)₂ および NR^{2 2} から選択されるが、但し、S および O は、互いに隣接し得ない；あるいは

Q は、

【0 0 2 0】

【化 6 3】



20

である；

ここで、 $R^{1 0}$ および $R^{1 1}$ は、別個に、 R^1 および $-OR^1$ からなる群から選択されるが、但し、環 Q が芳香族であり、そして該炭素原子を持つ $R^{1 0}$ および $R^{1 1}$ が二重結合により連結されるとき、 $R^{1 0}$ および $R^{1 1}$ は、存在しない；

30

R は、1 個～5 個の部分であり、そして各 R は、別個に、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、 $-COR^{1 6}$ 、 $-C(O)OR^{1 7}$ 、 $-C(O)NR^4 R^5$ 、 $-SOR^{1 6}$ 、 $-S(O_2)R^{1 6}$ 、 $-NR^{1 6}COR^{1 6 a}$ 、 $-NR^{1 6}C(O)OR^{1 6 a}$ 、 $-NR^{1 6}CONR^4 R^5$ 、 $-NR^{1 6}S(O_2)NR^4 R^5$ 、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、トリフルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヒドロシアルキル、アミノアルキル、アリールおよびチオアルキルからなる群から選択される；

$R^{3 4}$ は、1 個～3 個の部分であり、そして各 $R^{3 4}$ は、別個に、水素、ハロゲン、OH、アルコキシ、 $R^{4 7}$ -アリール、アルキル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、アルキニル- $C(O)-$ 、ヘテロシクロアルキル、 $R^{3 9}$ -シクロアルキル、 $R^{3 9}$ -シクロアルケニル、 $-OC(O)R^{4 3}$ 、 $-C(O)OR^{4 3}$ 、 $-C(O)R^{4 3}$ 、 $-C(O)NR^{4 3}R^{4 4}$ 、 $-NR^{4 3}R^{4 4}$ 、 $-NR^{4 3}C(O)R^{4 4}$ 、 $-NR^{4 3}C(O)NR^{4 4}R^{4 5}$ 、 $-NH SO_2 R^{4 3}$ 、 $-OC(O)NR^{4 3}R^{4 4}$ 、 $R^{3 4}$ -アルケニルオキシ、 $R^{3 4}$ -アルキニルオキシ、 $R^{4 0}$ -ヘテロシクロアルキルオキシ、 $R^{4 2}$ -シクロアルキルオキシ、 $R^{4 2}$ -シクロアルケニルオキシ、 $R^{4 2}$ -シクロアルキル-NH-、 $-NH SO_2 NHR^{1 6}$ および $-CH(=NOR^{1 7})$ からなる群から選択される；

40

$R^{3 8}$ は、1 個～3 個の部分であり、そして各 $R^{3 8}$ は、別個に、水素、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-C(O)OR^{4 8}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{4 9}R^{5 0}$ 、 $-NR$

50

${}^5_1\text{C}(\text{O})\text{R}^5_2$ 、 $-\text{OR}^4_8$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ハロアルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、および R-ヘテロアリールからなる群から選択される；あるいは隣接環炭素上の 2 個の R 基は、縮合メチレンジオキシ基を形成する；

R^3_9 は、1 個～3 個の部分であり、そして各 R^3_9 は、別個に、水素、ハロゲンおよびアルコキシからなる群から選択される；

R^4_0 は、1 個～3 個の部分であり、そして各 R^4_0 は、別個に、水素、 R^4_1 -アルキル、 R^4_1 -アルケニルおよび R^4_1 -アルキニルからなる群から選択される；

R^4_1 は、水素、 $-\text{OH}$ またはアルコキシである；

R^4_2 は、1 個～3 個の部分であり、そして各 R^4_2 は、別個に、水素、アルキル、 $-\text{OH}$ 、アルコキシおよびハロゲンからなる群から選択される；

R^4_3 、 R^4_4 および R^4_5 は、別個に、水素、アルキル、アルコキシアルキル、 R^3_8 -アリールアルキル、 R^4_6 -シクロアルキル、 R^5_3 -シクロアルキルアルキル、 R^3_8 -アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択される；

R^4_6 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシである；

R^4_7 は、1 個～3 個の部分であり、そして各 R^4_7 は、別個に、水素、アルキル、 $-\text{OH}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、アルコキシ、トリハロアルコキシ、アルキルアミノ、ジ(アルキル)アミノ、 $-\text{OCF}_3$ 、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキルアミノ、 $-\text{C}(\text{O})$ ジ(アルキル)アミノ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ アルキルおよび $-\text{N}(\text{アルキル})\text{C}(\text{O})$ アルキルからなる群から選択される；

R^4_8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、ジハロアルキルまたはトリフルオロアルキル；

R^4_9 および R^5_0 は、別個に、水素、アルキル、アラルキル、フェニルおよびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^4_9 および R^5_0 は、一緒になって、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ または $-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}^3_9-(\text{CH}_2)_2-$ であり、それらが結合する窒素と一緒に、環を形成する；

R^5_1 および R^5_2 は、別個に、水素、アルキル、アラルキル、フェニルおよびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^5_1 および R^5_2 は、 $-\text{NR}^3_9\text{C}(\text{O})\text{R}^4_0$ 基であり、それらが結合する窒素原子と一緒に、5 個～8 個の環員を有する環状ラクタムを形成する；

R^5_3 は、水素、アルコキシ、 $-\text{SOR}^1_6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1_8\text{R}^1_9$ 、アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、トリフルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、チオアルキル、アルコキシアルキルまたはアルキルアミノアルキルである；そして

R^5_4 は、以下からなる群から選択される：水素；アルキル；フルオロアルキル；ジフルオロアルキル；トリフルオロアルキル；シクロアルキル；1 個～3 個の置換基で置換したシクロアルキルであって、該置換基は、アルコキシアルキル、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ および $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ からなる群から選択される；アルケニル；アルコキシ；アリールアルキル；アリールアルケニル；ヘテロアリールアルキル；ヘテロアリールアルケニル；ヒドロキシ；アルコキシ；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；アミノアルキル；アリール；ヘテロアリール；1 個～3 個の置換基で置換したチオアルキルおよびアルキルであって、該置換基は、尿素、スルホンアミド、カルボキサミド、カルボン酸、カルボン酸エステルおよびスルホニル尿素からなる群から選択される；

化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩。

【0021】

式 I の少なくとも 1 種の化合物と薬学的に受容可能な担体とを含有する薬学的組成物もまた、提供されている。本発明の化合物は、心血管または循環器疾患または状態、炎症性疾患または状態、呼吸器疾患または状態、癌、急性腎不全、アストログリオシス (a s t r o g l i o s i s)、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、アルツハイマー病、糖尿病、糖尿病性神経障害、関節リウマチ、神経変性疾患、神経毒性疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗鬆症、緑内障、黄斑変性症、乾癬、放射線線維症、内皮障害、創傷または脊髄傷害、あるいはそれらの症状または結果を処置するためのトロンビンレセプターアンタゴニストまたは P A R - 1 アンタゴニストとして、有用であり得る。

【0022】

本発明のトロンビンレセプターアンタゴニスト化合物は、抗血栓性活性、抗血小板凝集活性、抗アテローム硬化性活性、抗再狭窄活性および／または抗凝血性活性を有し得る。本発明の化合物によって処置される血栓症関連疾患には、血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧症、狭心症、不整脈、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性脳卒中、血栓塞栓性卒中、末梢血管疾患、他の心血管疾患、脳虚血、炎症障害、および癌、ならびにトロンビンおよびそのレセプターが病的役割を果たす他の障害が挙げられる。

【0023】

本発明の特定の実施形態はまた、1 種またはそれ以上の心血管剤と組み合わせて、式 I の少なくとも 1 種の化合物を使用する方法に関する。このような組み合わせは、血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧症、狭心症、血管形成関連障害、不整脈、心血管または循環器疾患または状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性卒中、血栓塞栓性卒中、末梢血管疾患、脳虚血、関節リウマチ、リウマチ、アストログリオシス、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗鬆症、糸球体腎炎、腎臓病、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎症、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌腫、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性および／または神経毒性疾患、状態または傷害、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性症、乾癬、肝臓、腎臓または肺の内皮機能不全障害、肺および消化管の炎症性障害呼吸器疾患または状態、放射線線維症、内皮障害、歯周病または創傷あるいは脊髄傷害、あるいはそれらの症状または結果の処置に有用であり得る。本発明の組み合わせは、列挙した疾患の 1 つより多くを処置する際に、有用であり得ることが考慮される。

【0024】

薬学的に受容可能な担体中に式 I の少なくとも 1 種の化合物の有効量と少なくとも 1 種の付加的な心血管剤とを含有する薬学的組成物もまた、提供されている。

【0025】

本発明の実施形態は、例えば、血栓症、血小板凝集、凝血、癌、炎症性疾患または呼吸器疾患を処置するために、1 種またはそれ以上の付加的な心血管剤と組み合わせて、米国特許第 6, 0 6 3, 8 4 7 号、米国特許第 6, 3 2 6, 3 8 0 号、米国特許第 6, 6 4 5, 9 8 7 号、米国特許第出願第 1 0 / 2 7 1 7 1 5 号（これらの全ての内容は、本明細書中で参考として援用されている）でのいずれかで開示されたトロンビンレセプターアンタゴニストを使用することに関する。特に、本発明は、血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧症、狭心症、血管形成関連障害、不整脈、心血管または循環器疾患または状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性卒中、血栓塞栓性卒中、末梢血管疾患、脳虚血、関節リウマチ、リウマチ、アストログリオシス、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗鬆症、糸球体腎炎、腎臓病、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎症、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌腫、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性および／または神経毒性疾患、状態または傷害、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性症、乾癬、肝臓、腎臓または肺の内皮機能不全障害、肺および消化管の炎症性障害呼吸器疾患または状態、放射線線維症、内皮障害、歯周病または創傷あるいは脊髄傷害、

あるいはそれらの症状または結果の処置において、該組み合わせを使用する方法に関する。薬学的に受容可能な担体と共に、米国特許第 6, 0 6 3, 8 4 7 号、米国特許第 6, 3 2 6, 3 8 0 号、米国特許第 6, 6 4 5, 9 8 7 号、米国特許第出願 1 0 / 2 7 1 7 1 5 号のいずれかで開示されたトロピンレセプターアンタゴニストと、心血管剤とを含有する薬学的組成物が提供されている。

【0026】

さらに、本発明の組み合わせは、キットとして提供でき、このキットは、単一パッケージで、薬学的組成物中の式 I の少なくとも 1 種の化合物と、心血管剤を含有する別の薬学的組成物とを含有することが考慮される。

【発明を実施するための最良の形態】

10

【0027】

(詳細な説明)

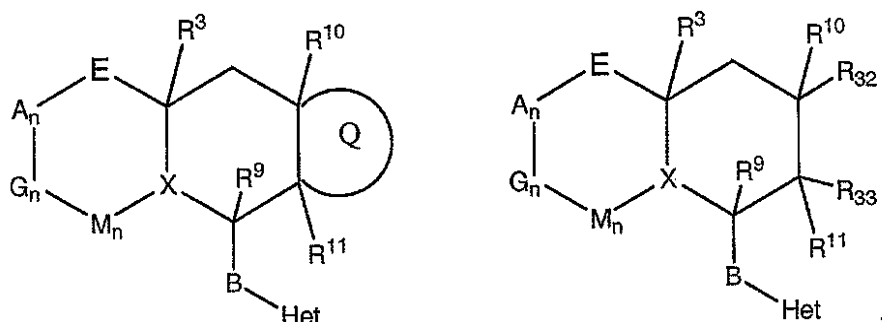
一実施形態では、本発明は、構造式 I で表わされる化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供し、ここでも種々の部分は、上記のとおりである。

【0028】

式 I の化合物について、式 I の化合物の好ましい実施形態は、以下のとおりである：

【0029】

【化 6 4】



20

ここで、X は、 $-CH-$ または $-N-$ である。

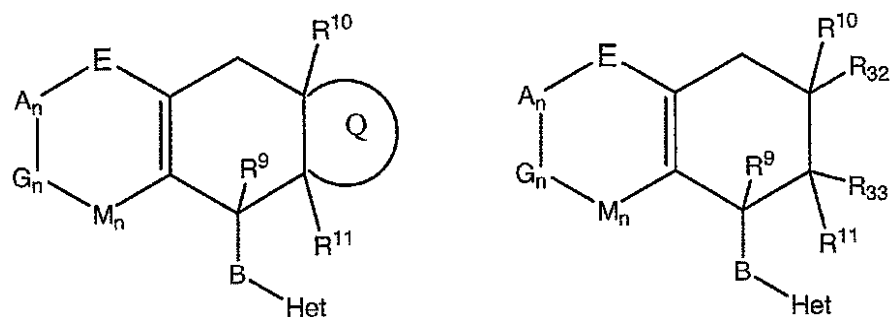
【0030】

式 I の化合物の好ましい追加実施形態は、以下のとおりである：

30

【0031】

【化 6 5】



40

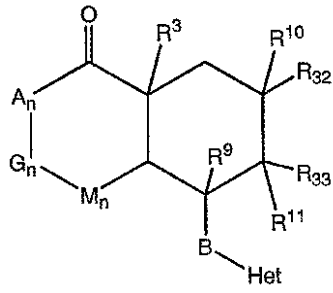
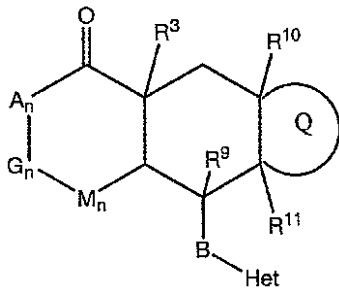
。

【0032】

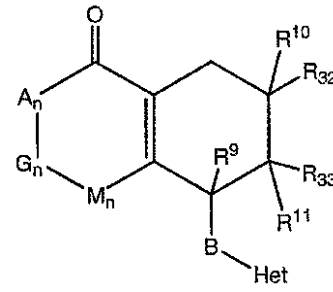
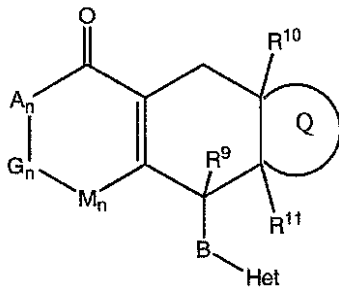
式 I のさらに好ましい実施形態は、以下のとおりである：

【0033】

【化 6 6】



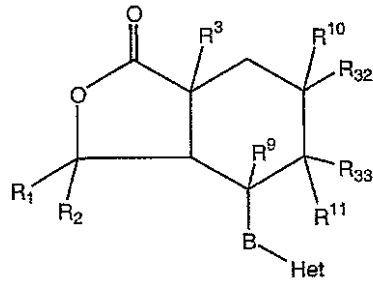
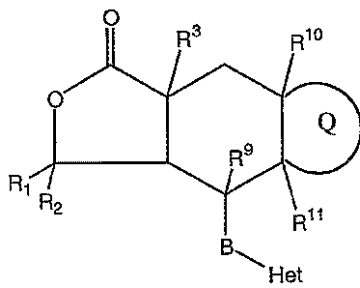
10



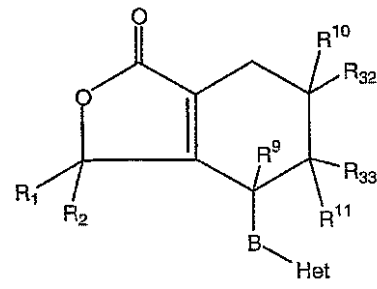
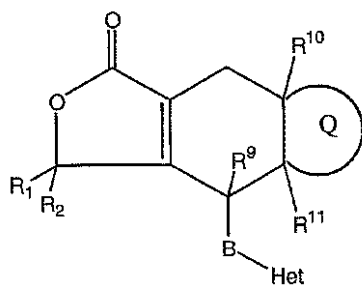
【 0 0 3 4】

【化 6 7】

20



30



。

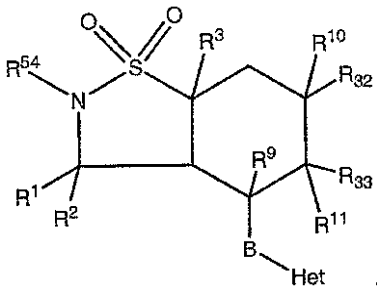
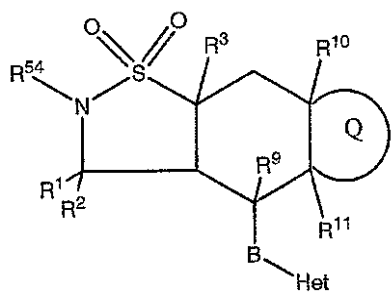
【 0 0 3 5】

式 I のさらに好ましい実施形態は、以下のとおりである：

40

【 0 0 3 6】

【化 6 8】



50

。

【0037】

式 I の化合物の一実施形態では、 R^3 は、存在せず、そして二重結合は、X と、 R^3 が存在する場合に結合する炭素との間に存在している。

【0038】

式 I の化合物の実施形態では、 R^{32} および R^{33} は、結合して、環 Q を形成する。

【0039】

式 I の化合物の別の実施形態では、A は、O である。

【0040】

式 I の化合物の別の実施形態では、 A_n について、n は、1 である。

10

【0041】

式 I の化合物の別の実施形態では、 M_n について、n は、0 である。

【0042】

式 I の化合物の別の実施形態では、G は、 $-CR^1R^2-$ である。

【0043】

式 I の化合物の別の実施形態では、 R^1 は、水素であり、そして R^2 は、メチルである。

。

【0044】

式 I の化合物の実施形態では、J は、 $-CR^1R^2-$ である。

【0045】

式 I の化合物の別の実施形態では、 J_n について、n は、1 である。

20

【0046】

式 I の化合物の別の実施形態では、X は、CH である。

【0047】

式 I の化合物の別の実施形態では、B は、 $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である。

【0048】

式 I の化合物の別の実施形態では、 R^3 は、ヘテロアリール、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ または $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$ である。

30

【0049】

式 I の化合物の別の実施形態では、 R^{18} および R^{19} は、水素、アルキル、ヘテロアリール、 $-C(NH)-NH_2$ 、アリール、 R^{21} -アリール、または 1 個または 2 個の部分で置換したアルキルであり、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-C(O)NR^1R^2$ から選択される；ここで、 R^1 および R^2 は、水素、アルキルまたはアルコキシである；あるいは

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素と一緒に、1 個～3 個のヘテロ原子と共に 4 個～10 個の原子を有する単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ および $C=O$ から選択されるが、但し、該 S または O 原子は、互いに隣接しておらず、該複素環は、非置換であるか、あるいは 1 個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、必要に応じて、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CONR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-CONR^1R^2$ で置換されている。

40

50

【0050】

式 I の化合物の別の実施形態では、H e t は、ヘテロアリールである。

【0051】

式 I の化合物の別の実施形態では、W は、アリール、ヘテロアリールまたは置換アリールであり、該置換アリールは、ハロゲンまたは $-CN$ で置換されている。

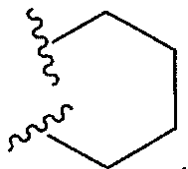
【0052】

式 I の化合物の別の実施形態では、 R^{32} および R^{33} は、水素またはアルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、結合して、環構造 Q を形成し、ここで、Q は、

【0053】

【化 69】

10



である。

【0054】

式 I の化合物の追加実施形態では、B は、シスまたはトランス $-(CH_2)_{n4}CR^{12} = CR^{12a}(CH_2)_{n5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

A_n は、O であり、ここで、n は、1 である；

20

G_n は、 CH_2 、CH (アルキル) または C (アルキル)₂ である；

X は、 $-CH-$ である；

J_n は、 CH_2 であり、ここで、n は、1 である；

R^3 は、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ である；

R^{10} および R^{11} は、水素である；

R^{18} および R^{19} は、水素、アルキル、ヘテロアリール、 $-C(NH)-NH_2$ 、アリール、 R^{21} -アリール、または 1 個または 2 個の部分で置換したアルキルであり、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-C(O)NR^1R^2$ から選択される；ここで、 R^1 および R^2 は、水素、アルキルまたはアルコキシである；あるいは

30

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素と一緒に、1 個～3 個のヘテロ原子と共に 4 個～10 個の原子を有する単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、O、N、S、S(O)、S(O)₂ および $C=O$ から選択されるが、但し、該 S または O 原子は、互いに隣接しておらず、該複素環は、非置換であるか、あるいは 1 個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、必要に応じて、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CONR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-CONR^1R^2$ で置換されている；

40

H e t は、ヘテロアリールである。

【0055】

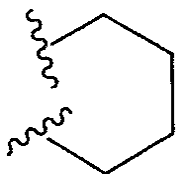
W は、アリール、ヘテロアリールまたは置換アリールであり、該置換アリールは、ハロゲンまたは $-CN$ で置換されている；そして

R^{32} および R^{33} は、水素またはアルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、結合して、環構造 Q を形成し、ここで、Q は、

50

【0056】

【化70】



である。

【0057】

式 I の化合物の追加実施形態では、B は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ である；

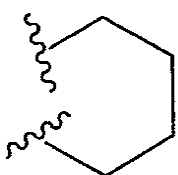
H e t は、W で置換したヘテロアリールである；

W は、ハロゲンまたは CN で置換したアリールである；

R^{32} および R^{33} は、結合して、Q を形成し、そして Q は、

【0058】

【化71】

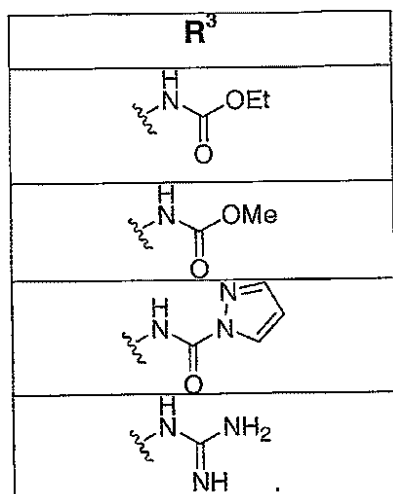


である；そして

R^3 は、以下のように定義される：

【0059】

【化72】



。

【0060】

式 I の化合物の追加実施形態では、B は、シスまたはトランス $-(\text{CH}_2)_{n_4} \text{CR}^{12} = \text{CR}^{12a} (\text{CH}_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

A_n は、O であり、ここで、n は、1 である；

G_n は、 CH_2 、 CH (アルキル) または C (アルキル)₂ である；

X は、 $-\text{CH}-$ である；

J_n は、 CH_2 であり、ここで、n は、1 である；

R^3 は、ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{18} \text{C}(\text{O}) \text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{18} \text{C}(\text{O}) \text{OR}^{19}$ または $-\text{NR}^{18} \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{19}$ である；

R^{10} および R^{11} は、水素である；

R^{18} および R^{19} は、水素、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ 、アリール、 R^{21} -アリール、または 1 個または 2 個の部分で置換したア

ルキルであり、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-C(O)NR^1R^2$ から選択される；ここで、 R^1 および R^2 は、水素、アルキルまたはアルコキシである；あるいは

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素と一緒に、1個～3個のヘテロ原子と共に4個～10個の原子を有する単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ および $C=O$ から選択されるが、但し、該SまたはO原子は、互いに隣接しておらず、該複素環は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、必要に応じて、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CONR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-CONR^1R^2$ で置換されている；

Hetは、ヘテロアリールである。

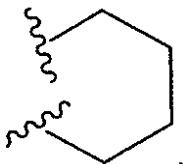
【0061】

Wは、アリール、ヘテロアリールまたは置換アリールであり、該置換アリールは、ハロゲンまたは $-CN$ で置換されている；そして

R^{32} および R^{33} は、水素またはアルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、結合して、環構造Qを形成し、ここで、Qは、

【0062】

【化73】



である。

【0063】

式Iの化合物の追加実施形態では、Bは、 $-CH=CH-$ である；

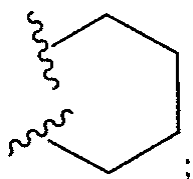
Hetは、Wで置換したヘテロアリールである；

Wは、ハロゲンまたは CN で置換したアリールである；

R^{32} および R^{33} は、結合して、Qを形成し、そしてQは、

【0064】

【化74】



である；そして

R^3 は、以下のように定義される：

【0065】

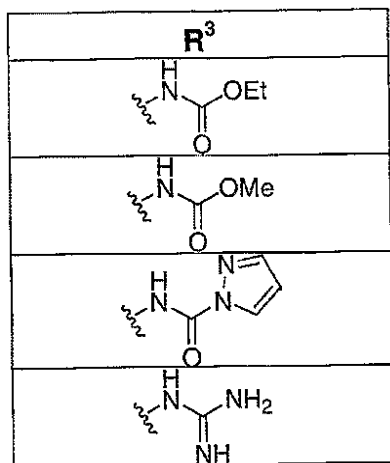
10

20

30

40

【化 7 5】



10

。

【0066】

式 I の化合物の追加実施形態では、B は、シスまたはトランス $-(CH_2)_{n_4} CR^{12} = CR^{12a} (CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

A_n は、O であり、ここで、 n は、1 である；

G_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、アルキルまたは水素である；

20

X は、 $-CH-$ である；

J_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、水素である；

R^3 は、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-O-$ アリール、 N_3 、 $-NR^{18} C(O) OR^{19}$ 、 $-NR^{18} COR^{19}$ 、 $-NHN R^{18} R^{19}$ 、 $-NR^{18} S(O)_2 R^{19}$ 、 $-NR^{18} C(O) NR^{18} R^{19}$ または $-NR^{18} NR^{18} R^{19}$ である；

R^9 、 R^{10} および R^{11} は、水素である；

R^{18} は、水素である；

30

R^{19} は、O-アルキルまたは NH_2 である；

Het は、ヘテロアリールである；

W は、1 個～3 個の置換基で置換したアリールであり、該置換基は、別個に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、CN、アルキル、アルコキシおよび $-C(O) OR^{17}$ からなる群から選択される；そして

R^{32} および R^{33} は、アルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、それらが結合する炭素と共に結合して、Q を形成する。

【0067】

式 I の化合物の別の実施形態では、Q は、シクロアルキルであり、好ましくは、Q は、シクロヘキシルである。

40

【0068】

式 I の化合物の別の実施形態では、W は、ハロゲンまたは CN で置換したフェニルである。

【0069】

式 I の化合物の別の実施形態では、前記ハロゲンは、F である。

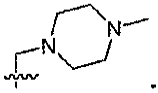
【0070】

式 I の化合物の別の実施形態では、 R^3 は、 $-NHC(O)O-$ エチル、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHC(NH)-NH_2$ 、 N_3 、 $-O-$ フェニルまたは

【0071】

50

【化 7 6】



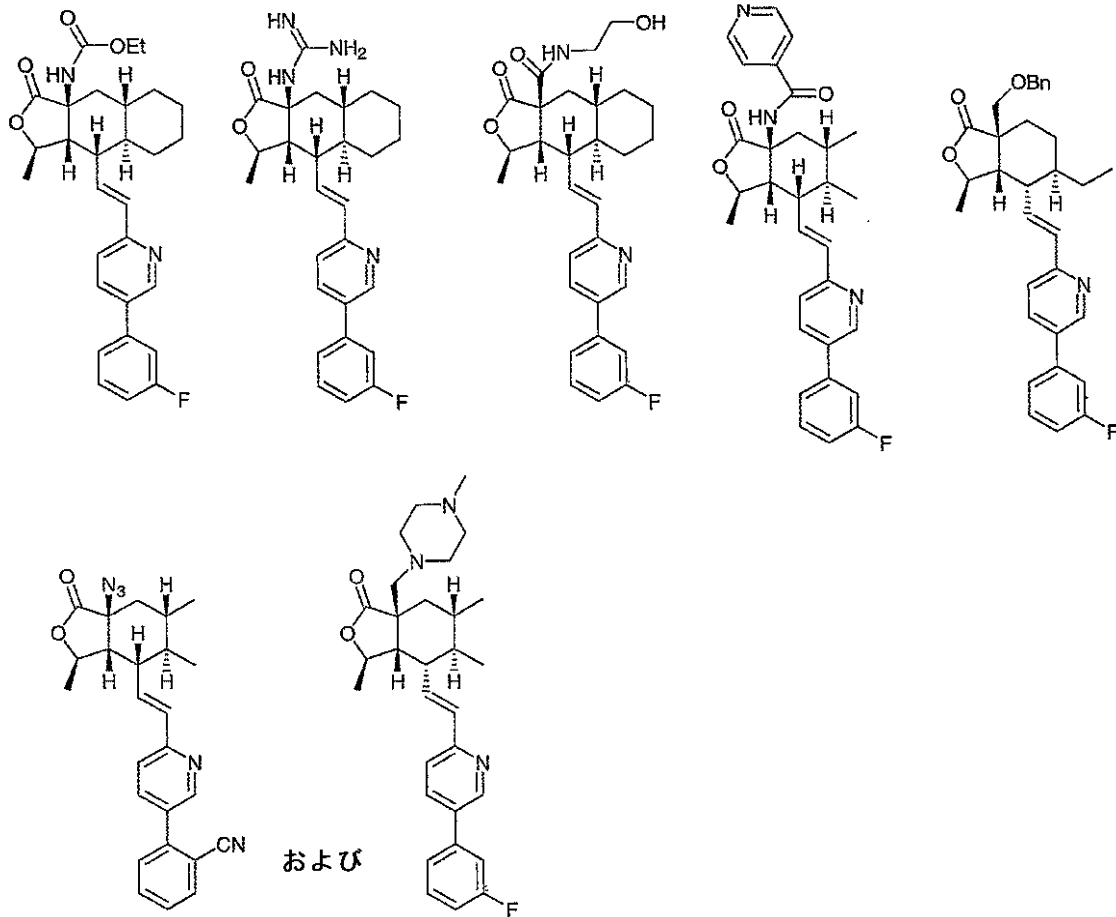
である。

【0072】

本発明の化合物群は、以下からなる群から選択される：

【0073】

【化 7 7】



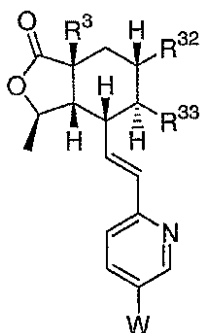
。

【0074】

式 I の化合物の別の実施形態では、以下の構造の化合物：

【0075】

【化 7 8】

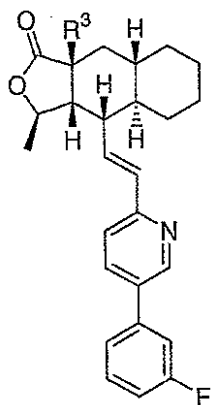
ここで、 R^3 、 R^{32} および R^{33} は、本明細書中で定義されている。

【0076】

式 I の化合物の別の実施形態では、以下の構造の化合物：

【0077】

【化79】



10

ここで、 R^3 は、本明細書中で定義されている。

【0078】

式 I の化合物の別の実施形態では、B は、シスまたはトランス $-(CH_2)_{n_4} CR^{12} = CR^{12a} (CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

A_n は、O であり、ここで、 n は、1 である；

G_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、アルキルまたは水素である；

J_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、水素である；

R^9 、 R^{10} および R^{11} は、水素である；

Het は、ヘテロアリールである；

W は、1 個～3 個の置換基で置換したアリールであり、該置換基は、別個に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、CN、アルキル、アルコキシおよび $-C(O)OR^{17}$ からなる群から選択される；そして

R^{32} および R^{33} は、アルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、それらが結合する炭素と共に結合して、Q を形成する。

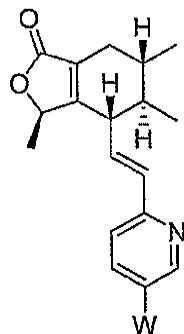
30

【0079】

式 I の化合物の別の実施形態では、以下の構造の化合物：

【0080】

【化80】

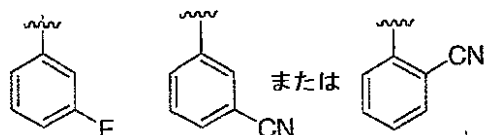


40

ここで、W は、

【0081】

【化81】



50

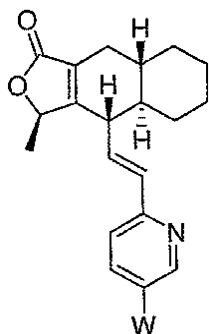
である。

【0082】

式 I の化合物の別の実施形態では、以下の構造の化合物：

【0083】

【化 8 2】

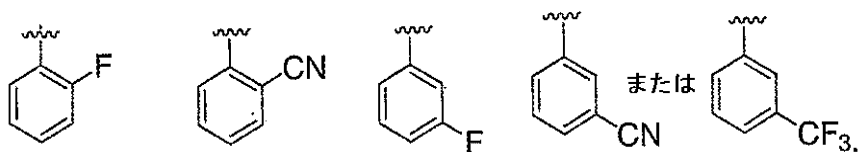


10

ここで、Wは、

【0084】

【化 8 3】



20

である。

【0085】

上記に使用される場合、および本開示全体を通して、以下の用語は、そうでないことが示されない限り、以下の意味を有するものと理解される。

【0086】

「患者」は、ヒトおよび動物の両方を含む。

【0087】

「被験体」は、哺乳動物および非哺乳動物の両方を含む。

30

【0088】

「哺乳動物」とは、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

【0089】

以下の定義は、特に明記しない限り、用語が単独で使用されているか他の用語と併用されているかとは無関係に、適用される。それゆえ、「アルキル」との定義は、「アルキル」だけでなく、「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「アルコキシ」などの「アルキル」部分にも適用される。

【0090】

「アルキル」とは、脂肪族炭化水素基を意味し、これは、直鎖または分枝であり得、その鎖の中に、約 1 個～約 20 個の炭素原子を含有する。好ましいアルキル基は、その鎖の中に、約 1 個～約 12 個の炭素原子を含有する。さらに好ましいアルキル基は、その鎖の中に、約 1 個～約 6 個の炭素原子を含有する。分枝とは、直鎖状のアルキル鎖に、1 個またはそれ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）が結合されることを意味する。「低級アルキル」とは、その鎖内に、約 1 個～約 6 個の炭素原子を有する基を意味し、直鎖または分枝であり得る。「置換アルキル」との用語は、このアルキル基が、1 個またはそれ以上の置換基（これらは、同一または異なり得る）で置換され得ることを意味し、各置換基は、別個に、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、 $-NH$ （アルキル）、 $-NH$ （シクロアルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、カルボキシおよび $-C(O)O$ -アルキルからなる群から選択される。適当なアルキル基の非限定的な例には、メチル、エチル、 n -プロ

40

50

ピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、ヘプチル、ノニル、デシル、フルオロメチル、トリフルオロメチルおよびシクロプロピルメチルが挙げられる。

【0091】

「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、アリール-アルキル基を意味し、ここで、このアリールおよびアルキルは、先に定義したとおりである。好ましいアラルキルは、低級アルキル基を含有する。適当なアラルキル基の非限定的な例には、ベンジル、2-フェネチルおよびナフテニルメチルが挙げられる。その親部分への結合は、アルキルを介している。

【0092】

「アルキルアリール」とは、アルキル-アリール基を意味し、ここで、このアリールおよびアルキルは、先に記述したとおりである。好ましいアルキルアリールは、低級アルキル基を含有する。適当なアルキルアリール基の非限定的な例には、トリルがある。その親部分への結合は、アリールを介している。

10

【0093】

「アルケニル」とは、その鎖の中に、1個またはそれ以上の二重結合を含有する脂肪族炭化水素基（これは、直鎖または分枝炭素鎖であり得る）を意味し、これは、共役または非共役であり得る。有用なアルケニル基は、その鎖の中に、2個～約15個の炭素原子、好ましくは、その鎖の中に、2個～約12個の炭素原子、さらに好ましくは、その鎖の中に、2個～約6個の炭素原子を含有できる。このアルケニル基は、1個またはそれ以上の置換基で置換でき、これらの置換基は、別個に、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノおよびアルコキシからなる群から選択される。適当なアルケニルの非限定的な例には、エテニル、プロペニル、*n*-ブテニル、3-メチルブターエニルおよび*n*-ペンテニルが挙げられる。

20

【0094】

アルキルまたはアルケニル鎖が2個の他の変数と結合し、従って、二価である場合、それぞれ、アルキレンおよびアルケニレンとの用語が使用される。

【0095】

「アルキニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する脂肪族炭化水素基を意味し、これは、直鎖または分枝であり得、その鎖の中に、約2個～約15個の炭素原子を含有する。好ましいアルキニル基は、その鎖の中に、約2個～約12個の炭素原子を有する；さらに好ましくは、その鎖の中に、約2個～約4個の炭素原子を有する。分枝とは、直鎖状のアルキニル鎖に、1個またはそれ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）が結合されることを意味する。「低級アルキニル」とは、その鎖内に、約2個～約6個の炭素原子を有する基を意味し、直鎖または分枝であり得る。適当なアルキニルの非限定的な例には、エチニル、プロピニルおよび2-ブチニルが挙げられる。「置換アルキニル」との用語は、このアルキニル基が、1個またはそれ以上の置換基（これらは、同一または異なり得る）で置換され得ることを意味し、各置換基は、別個に、アルキル、アリールおよびシクロアルキルからなる群から選択される。

30

【0096】

「アリール」とは、芳香族の単環式または多環式の環系を意味し、これは、約6個～約14個の炭素原子、好ましくは、約6個～約10個の炭素原子を含有する。このアリール基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これらの置換基は、同一または異なり得、そして本明細書中で定義したとおりである。適当なアリール基の非限定的な例には、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルが挙げられる。「アリーレン」とは、二価フェニル基を意味し、これには、オルト、メタおよびパラ置換が挙げられる。

40

【0097】

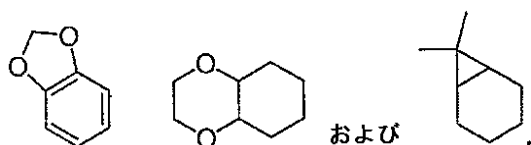
「環系置換基」とは、芳香族または非芳香族環系に結合した置換基を意味し、これは、例えば、その環系上の利用可能な水素を置き換える。環系置換基は、同一または異なり得、各々は、別個に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ア

50

ラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH$ (アルキル)、 $Y_1 Y_2 N-$ 、 $Y_1 Y_2 N-$ アルキル、 $Y_1 Y_2 NC(O)-$ 、 $Y_1 Y_2 NSO_2-$ および $-SO_2 NY_1 Y_2$ からなる群から選択され、ここで、 Y_1 および Y_2 は、同一または異なり得、そして別個に、水素、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびアラルキルからなる群から選択される。「環系置換基」はまた、環系上の2個の隣接炭素原子（各炭素上で1個のH）にある2個の利用可能な水素を同時に置き換える単一部分を意味し得る。このような部分の例には、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $-C(CH_3)_2-$ などがあり、これらは、例えば、以下のような部分を形成する：

【0098】

【化84】



。

【0099】

「Boc」との用語は、N-第三級ブトキシカルボニルを意味する。

【0100】

「シクロアルキル」とは、非芳香族の単環式または多環式環系を意味し、これは、約3個～約10個の炭素原子、好ましくは、約5個～約10個の炭素原子を含む。好ましいシクロアルキル環は、約5個～約7個の環原子を含有する。このシクロアルキルは、必要に応じて、1個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これは、同一または異なり得、上で定義したとおりである。適当な単環式シクロアルキルの非限定的な例には、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、シクロヘプチルなどが挙げられる。適当な多環式シクロアルキルの非限定的な例には、1-デカリニル、ノルボルネニル、アダマンチルなどだけでなく、部分飽和種（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）が挙げられる。

【0101】

「シクロアルケニル」とは、約3個～約10個の炭素原子、好ましくは約5個～約10個の炭素原子を含む、非芳香族の単環式または多環式の環系を意味し、これは、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む。好ましいシクロアルケニル環は、約5個～約7個の環原子を含む。シクロアルケニルは、必要に応じて、1個またはそれ以上の「環系置換基」（これらは、同一または異なり得、上で定義されている）で置換できる。適当な単環式シクロアルケニルの非限定的な例には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルなどが挙げられる。適切な多環式シクロアルケニルの非限定的な例は、ノルボルニレニルである。

【0102】

「シクロアルキレン」とは、対応する二価環を意味し、ここで、他の基との結合点は、全ての位置異性体を含む。

【0103】

「ジヒドロキシアルキル」とは、2個の異なる炭素原子上の2個のヒドロキシで置換されたアルキル鎖を意味する。

【0104】

10

20

30

40

50

「フルオロアルキル」、「ジフルオロアルキル」および「トリフルオロアルキル」とは、それぞれ、その末端炭素が1個、2個または3個のフルオロ原子で置換されたアルキル鎖を意味する（例えば、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ）。「ハロアルキル」とは、1個～3個のハロ原子で置換されたアルキル鎖を意味する。

【0105】

「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素ラジカルを意味する。フルオロ、クロロまたはブロモが好ましく、フルオロおよびクロロがさらに好ましい。

【0106】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。フッ素、塩素および臭素が好ましい。

【0107】

「ヘテロアリアル」とは、芳香族の一環式または多環式の環系を意味し、これは、約5個～約14個の炭素原子、好ましくは、約5個～約10個の炭素原子を含有し、ここで、その環原子の1個またはそれ以上は、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素またはイオウ）単独またはその組合せであるが、但し、それらの環は、隣接酸素および／またはイオウ原子を含まない。環窒素のN-オキシドもまた、環窒素がアルキル基で置換されて四級アミンを形成する化合物と同様に、含まれる。好ましいヘテロアリアルは、約5個～約6個の環原子を含有する。この「ヘテロアリアル」は、必要に応じて、1個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これは、同一または異なり得、そして本明細書中で定義したとおりである。このヘテロアリアル根本名称の前の接頭辞アザ、オキサまたはチアは、それぞれ、環原子として、少なくとも、窒素原子、酸素原子またはイオウ原子が存在していることを意味している。ヘテロアリアルの窒素原子は、必要に応じて、対応するN-オキシドに酸化できる。適当なヘテロアリアルの非限定的な例には、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン（N-置換ピリジンを含めて）、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリミジニル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシンドリル、ナフチリジニル（例えば、1, 5または1, 7）、ピリド[2, 3]イミダゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリドピリミジニル、7-アザインドリルなどが挙げられる。「ヘテロアリアル」との用語はまた、部分的に飽和のヘテロアリアル部分（例えば、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリルなど）を意味する。全ての位置異性体（例えば、2-ピリジニル、3-ピリジニルおよび4-ピリジニル）が考慮される。

【0108】

「Het」との用語は、すぐ上で定義したような単環、二環式およびベンゾ縮合ヘテロアリアルにより、例示される。Het基は、炭素環員により、B基に結合される（例えば、Hetは、2-ピリジニル、3-ピリジニルまたは2-キノリルである）。Het環は、任意の利用可能な環炭素において、W基で置換できる；Het環には、1個～4個のW置換基が存在できる。

【0109】

「ヘテロシクリル」（またはヘテロシクロアルキル）とは、非芳香族の飽和単環式または多環式環系を意味し、これは、約3個～約10個の環原子、好ましくは、約5個～約10個の環原子を含み、ここで、その環系内の原子の1個またはそれ以上は、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素またはイオウ）単独またはその組合せである。この環系には、隣接した酸素原子および／またはイオウ原子は存在しない。好ましいヘテロシクリルは、約

5 個～約 6 個の環原子を含有する。そのヘテロシクリル基礎名称の前のアザ、オキサまたはチアとの接頭語とは、環原子として、少なくとも、窒素原子、酸素原子またはイオウ原子がそれぞれ存在していることを意味する。ヘテロシクリル中の任意の $-NH$ は、保護されて存在し得る（例えば、 $-N(Boc)$ 、 $-N(Cbz)$ 、 $-N(Tos)$ 基など）；このような保護はまた、本発明の一部であると見なされる。このヘテロシクリルは、必要に応じて、1 個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これは、同一または異なり得、上で定義したとおりである。このヘテロシクリルの窒素原子またはイオウ原子は、必要に応じて、対応する N -オキシド、 S -オキシドまたは S 、 S -ジオキシドに酸化できる。適当な単環式ヘテロシクリル環の非限定的な例には、ピペリジル、ピロリジニル、ペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 3-ジオキサニル、1, 4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ラクタム、ラクトンなどが挙げられる。

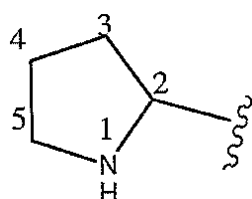
10

【0110】

本発明のヘテロ原子含有環系において、 N 、 O または S に隣接した炭素原子には、水酸基が存在しないだけでなく、他のヘテロ原子に隣接した炭素原子にも、 N または S 基が存在しないことに注目すべきである。それゆえ、以下の環では、2 番および 5 番の炭素に直接結合した $-OH$ は、存在しない：

【0111】

【化 8 5】



20

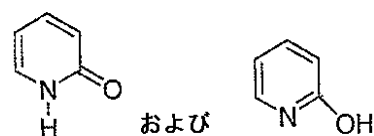
。

【0112】

また、互変異性形状、例えば、以下の部分は、本発明の特定の実施形態において、同等物であると思なされることにも注目すべきである：

【0113】

【化 8 6】



30

。

【0114】

「ヘテロスピロ環式」との用語は、3 個～5 個の炭素原子および 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ環式構造を意味し、このヘテロ原子は、 N 、 S および O からなる群から選択されるが、但し、このヘテロ原子は、隣接していない。

40

【0115】

「アルキルアミノ」とは、アルキルアミノ基を意味し、ここで、このアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アミノを介している。

【0116】

「アルキルアミノアルキル」とは、アルキルアミノアルキル基を意味し、ここで、このアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルキルを介している。

【0117】

「アルキルシクロアルキルアルキル」とは、アルキルシクロアルキルアルキル基を意味し、ここで、このアルキル基およびシクロアルキル基は、先に記述したとおりである

50

。その親部分への結合は、アルキルを介している。

【0118】

「アルキルヘテロアリール」とは、アルキルヘテロアリール基を意味し、ここで、このアルキル基およびヘテロアリール基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、ヘテロアリールを介している。

【0119】

「アルキルヘテロシクロアルキル」とは、アルキルヘテロシクロアルキル基を意味し、ここで、このアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、ヘテロシクロアルキル基を介している。

【0120】

「アルコキシアルキルオキシアルキル」とは、アルコキシアルキル-O-アルキル基を意味し、ここで、このアルコキシ基およびアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルキル基を介している。

【0121】

「アルキニルアルキル」とは、そのアルキニルおよびアルキルが先に記述したとおりであるアルキニルアルキル基を意味する。好ましいアルキニルアルキルは、低級アルキニル基および低級アルキル基を含有する。その親部分への結合は、アルキルを介している。適当なアルキニルアルキルの非限定的な例には、プロパルギルメチルが挙げられる。

【0122】

「ハロアルキル」とは、ハロアルキル基を意味し、ここで、このアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルキルを介している。適当なハロアルキル基の非限定的な例には、フルオロメチルおよびジフルオロメチルが挙げられる。

【0123】

「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」とは、ヘテロアリールアルキル基を意味し、ここで、このヘテロアリールおよびアルキルは、先に記述したとおりである。好ましいヘテロアラルキルは、低級アルキル基を含有する。適当なアラルキル基の非限定的な例には、ピリジルメチルおよびキノリン-3-イルメチルが挙げられる。その親部分への結合は、アルキルを介している。

【0124】

「ヘテロアリールアルケニル」とは、ヘテロアリールアルケニル基を意味し、ここで、このヘテロアリールおよびアルケニルは、先に記述したとおりである。好ましいヘテロアリールアルケニルは、低級アルケニル基を含有する。その親部分への結合は、アルケニル基を介している。

【0125】

「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクロアルキルアルキル」とは、ヘテロシクリルアルキル基を意味し、ここで、このヘテロシクリル基およびアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルキル基を介している。

【0126】

「ヘテロシクロアルキルオキシ」とは、ヘテロシクロアルキル-O-基を意味し、ここで、このヘテロシクロアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、エーテル原子を介している。

【0127】

「ヘテロアリールアルコキシアルキル」とは、ヘテロアリールアルコキシアルキル基を意味し、ここで、このヘテロアリール基およびアルコキシアルキル基は、上記のとおりである。その親部分への結合は、アルキル基を介している。

【0128】

「ヒドロキシアルキル」とは、HO-アルキル基を意味し、ここで、アルキルは、先に定義したとおりである。好ましいヒドロキシアルキルは、低級アルキルを含有する。適当なヒドロキシアルキル基の非限定的な例には、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0129】

「アシル」とは、 $\text{H}-\text{C}(\text{O})$ －基、アルキル－ $\text{C}(\text{O})$ －基またはシクロアルキル $\text{C}(\text{O})$ －基を意味し、ここで、これらの種々の基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、カルボニルを介している。好ましいアシルは、低級アルキルを含有する。適当なアシル基の非限定的な例には、ホルミル、アセチルおよびプロパノイルが挙げられる。

【0130】

「アミノアルキル」とは、アミノ－アルキル基を意味し、ここで、このアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルキルを介している。

【0131】

「アロイル」とは、アリール－ $\text{C}(\text{O})$ －基を意味し、ここで、このアリール基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、カルボニルを介している。適当な基の非限定的な例には、ベンゾイルおよび1－ナフトイルが挙げられる。

【0132】

「アルケニルオキシ」とは、アルケニル－ O －基を意味し、ここで、このアルケニル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、エーテル酸素を介している。

【0133】

「アルキニルオキシ」とは、アルキニル－ O －基を意味し、ここで、このアルケニル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、エーテル酸素を介している。

【0134】

「アルコキシ」とは、アルキル－ O －基を意味し、ここで、このアルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアルコキシ基の非限定的な例には、メトキシ、エトキシ、 n －プロポキシ、イソプロポキシおよび n －ブトキシが挙げられる。このアルキル基は、エーテル酸素を介している。

【0135】

「アラルコキシ」または「アリールアルコキシ」とは、アラルキル－ O －基を意味し、ここで、このアラルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、酸素原子を介している。

【0136】

「アルコキシアルキル」または「アルキルオキシアルキル」とは、アルキル－ O －アルキル基を意味し、ここで、このアルコキシ基およびアルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアルコキシアルキル基の非限定的な例には、エトキシエチル、メトキシメチルおよびエトキシメチルが挙げられる。その親部分への結合は、アルキル基を介している。

【0137】

「アリールオキシ」とは、アリール－ O －基であり、ここで、このアリール基は、先に記述したとおりである。適当なアリールオキシ基の非限定的な例には、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。その親部分への結合は、エーテル酸素を介している。

【0138】

「アリールオキシアルキル」とは、アリール－ O －アルキル基を意味し、ここで、このアリール基およびアルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアリールオキシアルキル基の非限定的なフェノキシメチルおよびナフトキシメチルが挙げられる。その親部分への結合は、アルキル基を介している。

【0139】

「アリールアルコキシアルキル」とは、アリール－アルコキシアルキル基を意味し、ここで、このアリール基およびアルコキシアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルキル基を介している。

【0140】

「アラルキルオキシ」とは、アラルキル－ O －基を意味し、ここで、このアラルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアラルキルオキシ基の非限定的な例には、ベンジ

10

20

30

40

50

ルオキシおよび 1-または 2-ナフチレンメトキシが挙げられる。その親部分への結合は、エーテル酸素を介している。

【0141】

「アリーラルケニル」とは、アリール-アルケニル基を意味し、ここで、このアリール基およびアルケニル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルケニルを介している。

【0142】

「アルキルチオ」とは、アルキル-S-基を意味し、ここで、このアルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアルキルチオ基の非限定的な例には、メチルチオおよびエチルチオが挙げられる。その親部分への結合は、イオウを介している。

10

【0143】

「アリールチオ」とは、アリール-S-基を意味し、ここで、このアリール基は、先に記述したとおりである。適当なアルキルチオ基の非限定的な例には、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。その親部分への結合は、イオウを介している。

【0144】

「アラルキルチオ」とは、アラルキル-S-基を意味し、ここで、このアラルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアラルキルチオ基の非限定的な例には、ベンジルチオが挙げられる。その親部分への結合は、イオウを介している。

【0145】

「アルコキシカルボニル」とは、アルキル-O-CO-基を意味する。適当なアルコキシカルボニル基の非限定的な例には、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルが挙げられる。その親部分への結合は、カルボニルを介している。

20

【0146】

「アリールオキシカルボニル」とは、アリール-O-C(O)-基を意味する。適当なアリールオキシカルボニル基の非限定的な例には、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが挙げられる。その親部分への結合は、カルボニルを介している。

【0147】

「アラルコキシカルボニル」とは、アラルキル-O-C(O)-基を意味する。適当なアラルコキシカルボニル基の非限定的な例には、ベンジルオキシカルボニルが挙げられる。その親部分への結合は、カルボニルを介している。

30

【0148】

「アルキルスルホニル」とは、アルキル-S(O₂)-基を意味する。好ましい基には、そのアルキル基が低級アルキルであるものがある。その親部分への結合は、スルホニルを介している。

【0149】

「アリールスルホニル」とは、アリール-S(O₂)-基を意味する。その親部分への結合は、スルホニルを介している。

【0150】

「シクロアルケニルオキシ」とは、シクロアルケニル-O-基を意味し、ここで、このシクロアルケニル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、エーテル原子を介している。

40

【0151】

「シクロアルキルアルキル」とは、シクロアルキル-アルキル基を意味し、ここで、このシクロアルキル基およびアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルキル基を介している。

【0152】

「シクロアルキルオキシ」または「シクロアルコキシ」とは、シクロアルキル-O-基を意味し、ここで、このシクロアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、エーテル原子を介している。

【0153】

50

「シクロアルキルオキシアルキル」とは、シクロアルキル－O－アルキル基を意味し、ここで、このシクロアルキル基およびアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルキル基を介している。

【0154】

「ハロアルコキシアルキル」とは、ハロアルコキシアルキル基を意味し、ここで、このアルコキシアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルキル基を介している。

【0155】

「ヘテロシクリルアルコキシアルキル」とは、ヘテロシクリル－アルコキシアルキル基を意味し、ここで、このアルコキシアルキル基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、アルキル基を介している。

10

【0156】

【化87】

で表わされる「任意の二重結合」とは、少なくとも単結合が存在しなければならないが、二重結合が存在できることを意味する；この二重結合が存在するとき、 R^{10} は、存在しない。

【0157】

R^4 および R^5 が、それらが結合する窒素と結合して、環を形成するとき、形成される環は、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルおよび1-ピペラジニルであり、ここで、このピペラジニル環はまた、その4-位置の窒素で、 R^7 基により置換され得る。

20

【0158】

上記記載（ここで、例えば、 R^4 および R^5 は、一群の置換基から別個に選択されると言われている）は、 R^4 および R^5 が、同じ窒素に結合されるとき、別個に選択されることを意味するが、また、 R^4 または R^5 変数が分子内で1回より多く出現するとき、これらの出現は、別個に選択されることを意味する。同様に、 R^{13} または R^{14} の各存在は、同じQ環内の任意の他の R^{13} または R^{14} とは無関係である。当業者は、この置換基の大きさおよび性質が、存在できる置換基の数に影響を与えることを認識する。

【0159】

「置換（した）」との用語は、指定原子上の1個またはそれ以上の水素が指示された基からの選択で置き換えられたことを意味するが、但し、既存状況下での指定原子の通常の原子価を超えず、その置換は、安定な化合物を生じる。置換基および／または変数の組合せは、このような組合せが安定な化合物を生じる場合にのみ、許容される。「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な純度までの単離および有効な治療剤への処方耐えるのに十分に頑丈であることを意味する。

30

【0160】

「必要に応じて置換した」との用語は、特定の基、ラジカルまたは部分での任意の置換を意味する。

【0161】

ある化合物についての「単離した」または「単離形状」との用語は、合成プロセスまたは天然源またはそれらの組合せから単離した後の該化合物の物理的状态を意味する。ある化合物についての「精製した」または「精製形状」との用語は、本明細書中で記述したまたは当業者に周知の精製プロセスから、本明細書中で記述したまたは当業者に周知の標準的な分析技術により性質決定可能である程度に十分な純度で得た後の該化合物の物理的状态を意味する。

40

【0162】

式Iの化合物における

【0163】

【化 8 8】

との構造は、任意の二重結合を表わし、点線は、結合または結合なしであり、これは、原子価要件で許容されるように、二重結合または単結合を生じる；但し、 R^3 は、 R^3 が結合する炭素が二重結合の一部であるとき、存在しない。

本明細書中の教本、スキーム、実施例および表における満たされていない原子価を有する任意のヘテロ原子だけでなく任意の炭素原子は、それらの原子価を満たすのに十分な数の水素原子を有すると想定されることもまた、留意すべきである。

【0164】

10

ある化合物中の官能基が「保護」と呼ばれるとき、このことは、その化合物を反応にかけたとき、その保護部位で望ましくない副反応を防止するために、変性形状であることを意味する。適当な保護基は、当業者に知られているだけでなく、標準的な教本（例えば、T. W. Greene ら、Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York) から分かる。

【0165】

任意の変数（例えば、アリール、ヘテロシクリル、 R^2 など）が、任意の成分または式 I において、1 回より多く現れるとき、各出現例でのその定義は、いずれの他の出現例でのその定義とも無関係である。

【0166】

20

本明細書中で使用する「組成物」との用語は、特定量で特定の成分を含有する生成物だけでなく、特定量の特定成分の組合せから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含すると解釈される。

【0167】

本明細書中では、本発明の化合物のプロドラッグ、溶媒和物および共結晶もまた、考慮される。「プロドラッグ」との用語は、本明細書中で使用するとき、薬剤前駆体である化合物を意味し、これは、被験体に投与すると、代謝または化学プロセスにより化学変換を受けて、式 I の化合物またはその塩および／または溶媒和物を生じる。プロドラッグの論述は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987), 14 of the A. C. S. Symposium Series および in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche 著、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press で提供されており、両文献の内容は、本明細書中で参考として援用されている。

30

【0168】

「溶媒和物」とは、1 種またはそれ以上の溶媒分子による本発明の化合物の物理的会合を意味する。この物理的会合には、種々の程度のイオン結合および共有結合（水素結合を含めて）が関与している。ある場合には、この溶媒和物は、例えば、1 種またはそれ以上の溶媒分子を結晶性固形物の結晶格子に取り込むとき、単離できる。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能溶媒の両方を包含する。適当な溶媒和物の非限定的な例には、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」とは、その溶媒分子が H_2O である溶媒和物である。

40

【0169】

共結晶は、活性医薬中間体と不活性分子（これは、組み合わせた形状まで、結晶化度を生じる）とを組み合わせることにより形成される結晶性超構造である。共結晶は、しばしば、その共結晶の性質に依存して、異なる割合で、ジカルボン酸（例えば、フマル酸、コハク酸など）と塩基性アミン（例えば、本発明の式 I で表わされるもの）との間で製造される。（Rmenar, J. F. ら、J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 8456）。

50

【0170】

「有効量」または「治療有効量」とは、トロニンレセプターアンタゴニストとして有効な（それにより、所望の治療効果、改善効果、抑制効果または予防効果を生じる）本発明の化合物の量を意味する。

【0171】

式 I の化合物は、塩を形成でき、これらもまた、本発明の範囲内である。本明細書中の式 I の化合物の言及は、特に明記しない限り、その塩の言及を含むことが分かる。「塩」との用語は、本明細書中で使用するとき、無機酸および／または有機酸で形成された酸性塩だけでなく、無機塩基および／または有機塩基で形成された塩基性塩基を意味する。それに加えて、式 I の化合物が塩基性部分（例えば、ピリジンまたはイミダゾール（これらに限定されないが））または酸性部分（例えば、カルボン酸（これに限定されないが））の両方を含有するとき、両性イオン（「内部塩」）が形成され得、これは、本明細書中で使用する「塩」との用語に含まれる。薬学的に受容可能な（すなわち、非毒性で生理学的に受容可能な）塩が好ましいものの、他の塩もまた、有用である。式 I の化合物の塩は、例えば、式 I の化合物を、この塩が沈殿する媒体または水性媒体中にて、一定量（例えば、当量）の酸または塩基と反応させることに続いて、凍結乾燥することにより、形成され得る。

【0172】

代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、硫酸メチル、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩（例えば、本明細書中で言及したもの）、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（これはまた、トシレートとしても知られている）などが挙げられる。さらに、塩基性医薬品化合物から薬学的に有用な塩を形成するのに適当と一般に考えられている酸は、例えば、P. Stahlら、Camille G.（著）Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.（2002）Zurich:Wiley-VCH; S. Bergerら、Journal of Pharmaceutical Sciences（1977）66（1）1～19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics（1986）33 201～217; Andersonら、The Practice of Medicinal Chemistry（1996）, Academic Press, New York; および in The Orange Book（Food & Drug Administration, Washington, D. C. on their website）で論述されている。これらの開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0173】

代表的な塩基性塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）、有機塩基（例えば、有機アミン）との塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミン）、およびアミノ酸との塩（例えば、アルギニン、リシンなど）が挙げられる。塩基性窒素含有基は、以下のような試薬で四級化され得る：低級アルキルハロゲン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチルおよびブチル）、硫酸ジアリル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル）

、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）など。

【0174】

このような酸塩および塩基塩の全ては、本発明の範囲内で、薬学的に受容可能な塩であると解釈され、全ての酸塩および塩基塩は、本発明の目的のために、対応する化合物の遊離形状と等価であると考えられる。

【0175】

式 I の化合物、それらの塩、溶媒和物、共結晶およびプロドラッグは、それらの互変異性形状（例えば、アミドまたはイミノエーテル）の形状で存在し得る。このような互変異性形状の全ては、本明細書中では、本発明の一部であると考慮される。

【0176】

本発明の化合物（これらの化合物の塩、溶媒和物、共結晶およびプロドラッグだけでなく、これらのプロドラッグの塩および溶媒和物、共結晶も含めて）の全ての立体異性体（例えば、種々の置換基上の非対称炭素が原因で存在し得るもの）は、鏡像異性体（これは、非対称炭素なしで存在し得る）、回転異性体、アトロブ異性体およびジアステレオマー形状を含めて、位置異性体（例えば、4-ピリジルおよび3-ピリジン）と同様に、本発明の範囲内であると考慮される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含み得ないか、例えば、ラセミ体として混合され得るか、他の全ての立体異性体または他の選択した立体異性体であり得る。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsにより定義されるSまたはR立体配置を有し得る。「塩」、「溶媒和物」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明の化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ化合物またはプロドラッグの塩、溶媒和物およびプロドラッグにも、同様に適用すると解釈される。

【0177】

式 I の化合物、ならびに式 I の化合物の塩、溶媒和物、共結晶およびプロドラッグの多形形態は、本発明に含まれると解釈される。

【0178】

本発明に従った化合物は、薬理学的特性を有する；特に、式 I の化合物は、トロンビンレセプターアンタゴニストとして有用なノルセコヒンバシン誘導体であり得る。

【0179】

本発明の化合物は、少なくとも1個の非対称炭素原子を有し、従って、式（I）の化合物の全ての異性体（鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体およびラセミ化合物を含めて）は、存在する場合、本発明の一部であると見なされる。本発明は、純粋な形状および混合物（ラセミ混合物を含めて）の両方でのd異性体およびl異性体を含む。異性体は、光学的に純粋なまたは光学的に濃縮した出発物質を反応させることにより、または式 I の化合物の異性体を分離することにより、いずれかによって、通常の技術を使用して調製できる。異性体には、また、例えば、二重結合が存在しているとき、幾何異性体が挙げられ得る。式（I）の化合物の多形形状は、結晶性であろうと非晶質であろうと、また、本発明の一部と見なされる。

【0180】

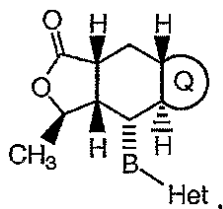
当業者は、式 I の化合物のいくつかについて、一方の異性体が他の異性体よりも高い薬理活性を示すことを理解する。

【0181】

本発明の典型的な好ましい化合物は、以下の立体配置を有する：

【0182】

【化 8 9】



絶対立体配置を有する化合物は、さらに好ましい。

【0183】

当業者は、式 I のいくつかの化合物について、一方の異性体が他の異性体よりも高い薬理活性を示すことを理解する。

10

【0184】

本発明の化合物は、一般に、以下に従ったプロセスにより、調製される。

【0185】

以下の化合物、中間体およびプロセスのいくつかは、米国特許第 6, 063, 847 号、米国特許第 6, 326, 380 号、米国特許第 6, 645, 987 号、米国特許出願番号第 10/271715 号（これらの全ての内容は、本明細書中で参考として援用されている）で開示された方法により、実施できる。

【0186】

以下は、出発物質および式 I の化合物を調製する実施例である。これらの手順において、以下の略語を使用する：

20

rt：室温

THF：テトラヒドロフラン

Et₂O：エチルエーテル

Me：メチル

Et：エチル

EtOAc：酢酸エチル

BnOCH₂Cl：ベンジルクロロメチルエーテル

BuLi：ブチリチウム

DBAD：アゾジカルボン酸ジ-第三級ブチル

30

DCE：1, 2-ジクロロエタン

DCM：ジクロロメタン

DMF：N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO：メチルスルホキシド

HATU：ヘキサフルオロホスフェート

HOBTまたはHOBT：ヒドロキシベンゾトリアゾール

KHMDS：カリウムビス（トリメチルシリル）アミド

LiHMDSまたはLiHMDS：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド

NaB(O₂CCH₃)₃H：トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

PhSeBr：臭化フェニルセレン

40

PS：高分子に支持された

PS-EDC：高分子支持ジメチルアミノプロピルエチルカルボジイミド塩酸塩

PS-NCO：高分子支持イソシアネート

PS-Tris-NH₂：高分子支持トリスアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

Ti(OiPr)₄：チタンイソプロポキシド；

TLC：薄層クロマトグラフィー

TMSl：ヨウ化トリメチルシリルまたはヨードトリメチルシラン。

【0187】

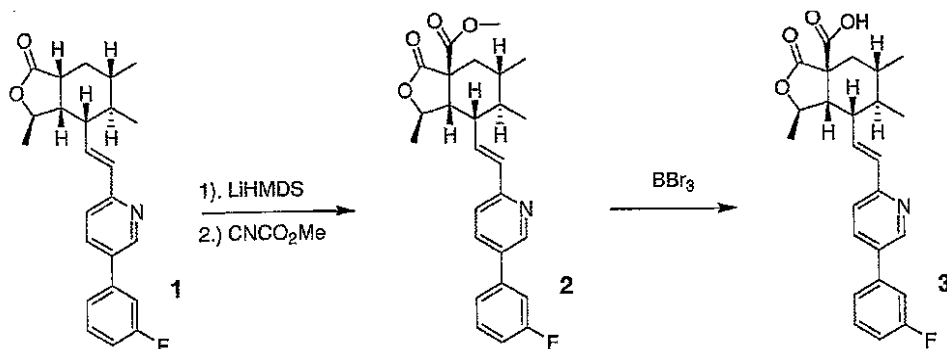
50

(7a-カルボン酸およびアミド)

これらの7a-カルボン酸は、以下の代表的な手順により、調製できる：

【0188】

【化90】



10

化合物1 (2.5 g、6.59 mmol) の乾燥THF (50 mL) 攪拌溶液に、0℃で、アルゴン下にて、LiHMDS (9.88 mmol、1.0 M THF溶液 9.9 mL) を加え、その混合物を30分間攪拌した。その温度を-78℃まで低下させ、そしてシアノギ酸メチル 785 μL (9.88 mmol) を加えた。2時間後、約75 mLの硫酸アンモニウム鉄(II)六水和物水溶液 (10% w/v) を加え、次いで、この混合物を、3つの部分の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (これは、ヘキサン中の15%酢酸エチルを使用する) で精製すると、2.47 gの化合物2が得られた。MS (ESI) m/z 424 (MH⁺)。

20

【0189】

化合物2 (2.47 g、5.65 mmol) の乾燥THF (50 mL) 攪拌溶液に、0℃で、N₂下にて、三臭化ホウ素 (11.3 mmol) を加え、その混合物を、約30分間攪拌した。この反応混合物を、約50 mLのジクロロメタンで希釈し、そのpHを、炭酸水素ナトリウム水溶液で約pH=4まで調節し、この混合物を、3つの部分のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、2.32 gの化合物3を得た。MS (ESI) m/z 424.1 (MH⁺)。

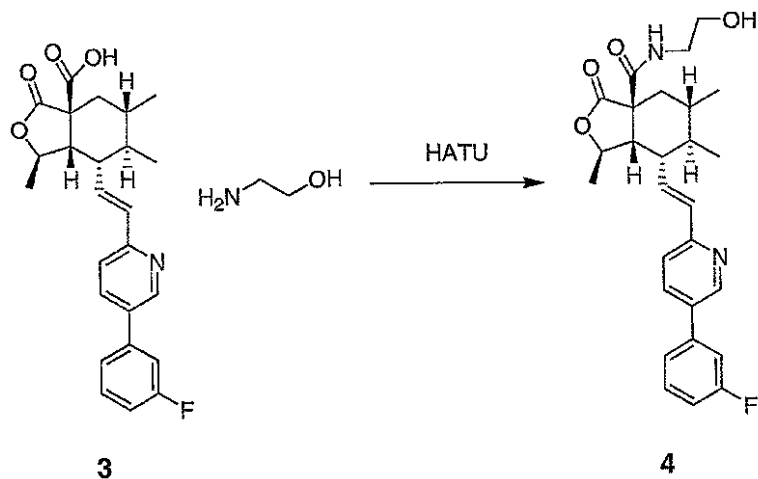
30

【0190】

(7a-カルボキサミド)

【0191】

【化91】



40

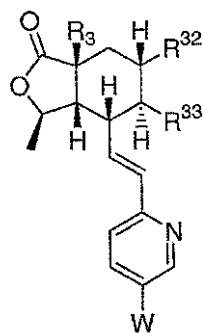
この酸は、標準的なカップリング手順を使用して、アミド4に変換できる。市販のアミンまたは合成により調製できるアミンのいずれかを使用して、多種多様なアミド類似物を

50

調製した。以下の表は、これらの類似物のいくつかを要約する。

【0192】

【化92】



10

実施例	R ³	R ³²	R ³³	W	分析データ
A		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 518.1
B		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 490.1
C		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 463.1
D		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 539.1674

20

【0193】

30

【化 9 3】

実施例	R ³	R ³²	R ³³	W	分析データ
E		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 466.2512
F		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 493.2507
G		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 467.2343
H		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 492.2655
I		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 520.2980
J		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 520.2979
K		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 500.1
L		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 493.2510
M		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474.2397
N		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 537.1
O		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481.2135
P		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 474.3
Q		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺)

【0194】

10

20

30

40

50

【化 9 4】

実施例	R ³	R ³²	R ³³	W	分析データ
					524.2569
R		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 538.2713
S		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481.2503
T		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481.2503
U		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 558.2434
V		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 495.2651
W		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481.2498
X		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481.2498
Y		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 493.2503
Z		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 480.2299.
AA		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 544.2601
BB		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 500.1
CC		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 488.2549

【0195】

【化 9 5】

実施例	R ³	R ³²	R ³³	W	分析データ
DD		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 488.2549
EE		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 502.1
FF		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺)

10

。

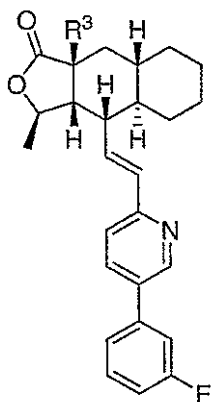
【0196】

類似の手順を使用して、以下の三環式類似物を調製した。

【0197】

【化 9 6】

20



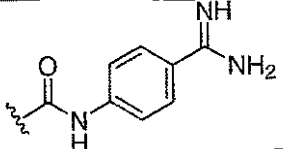
30

実施例	R ³	分析データ
GG		MS (MH ⁺) 493.1
HH		MS (MH ⁺) 527.1
JJ		MS (MH ⁺) 550.1
KK		MS (MH ⁺) 491.1

40

【0198】

【化 97】

LL		MS (MH ⁺) 567.1
----	---	--------------------------------

。

【0199】

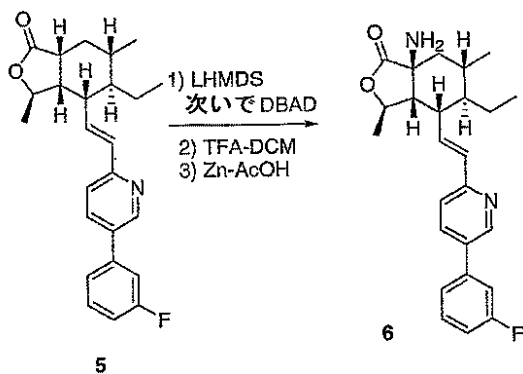
(7a-アミノ誘導体)

これらの7a-アミノ化合物は、以下の代表的な手順により、調製できる：

10

【0200】

【化 98】



20

5 (1.01 g、2.57 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、0 °C で、1 M LHMDS の THF (3.34 mL) 溶液を加え、そして 20 分間攪拌した。それを -78 °C まで冷却し、そしてアゾジカルボン酸ジ-第三級ブチル (890 mg、3.87 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液を加えた。それを、-78 °C で 2 時間、そして 0 °C で 1 時間攪拌し、そして NH₄Cl 水溶液を加えることにより、クエンチした。水層を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮した。

【0201】

その粗生成物を、DCM (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 10 mL と共に、0 °C で、1 時間攪拌した。それを濃縮し、そして K₂CO₃ 水溶液 100 mL に懸濁した。水相を DCM で抽出して、粗ヒドラジドを得た。

30

【0202】

この粗製物質を、氷酢酸 10 mL およびアセトン 2 mL に溶解した。これに、Zn 粉末 2 g を少しずつ加えた。その懸濁液を、2 時間にわたって、激しく攪拌し、セライト (商標) パッドで濾過し、そして多量の DCM で洗浄した。DCM 層を、水に続いて NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。それを MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィーで精製して、500 mg の 6 を得た。MS: 409.2 (MH⁺)。

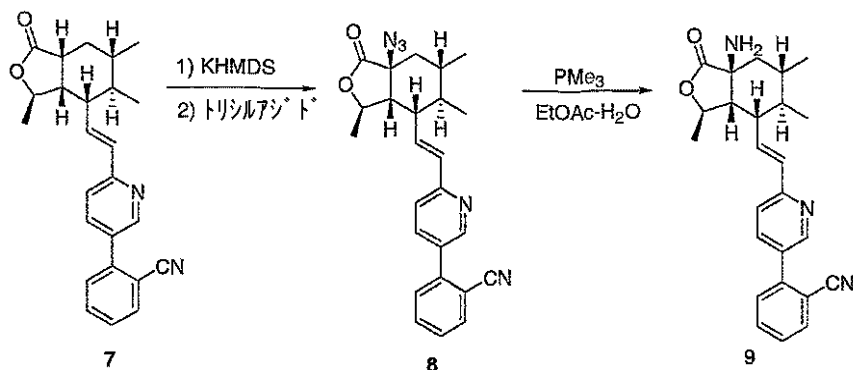
【0203】

これらの7a-アミノ化合物はまた、以下の代替方法により、調製できる：

40

【0204】

【化 9 9】



10

7 (2.0 g、5.18 mmol) の THF (40 ml) 溶液に、0 °C で、KHMDS の 0.5 M トルエン (13.5 ml、13.5 mmol、1.3 当量) 溶液を加え、その混合物を 15 分間攪拌し、次いで、−78 °C まで冷却した。これに、アジ化トリシル (trisyl azide) (2.4 g、7.76 mmol、1.5 当量) の THF (8 ml) 溶液を加え、そして約 3 分間攪拌した。酢酸 (0.9 m、15.72 mmol、3 当量) を加えて反応をクエンチし、直ちに、水浴を使用して、rt まで温めた。その混合物を 1 時間攪拌し、そして減圧下にて THF を蒸発させた。残渣を CH₂Cl₂ (100 ml) に溶解し、NaHCO₃ 水溶液 2 × 50 ml およびブライン 50 ml で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、樹脂として、1.8 g の 8 を得た。MS: 428.2 (MH⁺)。

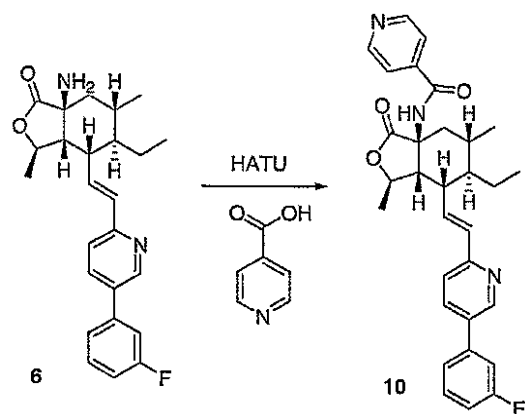
20

【0205】

8 (3.6 g、8.42 mmol) の EtOAc (50 ml) および H₂O (5 ml) 溶液に、PMe₃ の 1 M THF (12.6 ml、12.6 mmol、1.5 当量) 溶液を加え、その混合物を、rt で、一晩攪拌した。その溶液を濃縮し、そしてクロマトグラフィーで精製して、白色発泡体として、2.7 g の 9 を得た。MS: 402.1 (MH⁺)。

【0206】

【化 100】



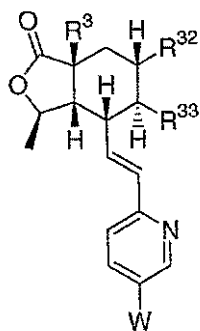
30

6 のようなアミンは、イソニコチン酸とカップリングさせることにより、アミド 10 に変換できる。同様に、これらのアミンは、アルデヒド、ハロゲン化アルキル、酸または酸塩化物、クロロホルメート、塩化スルホンおよびイソシアネートの試薬と反応でき、第二級および第三級アミン、アミド、カーバメート、スルホンアミドおよび尿素が得られる。これらの類似物のいくつかは、以下の表で提供されている。

40

【0207】

【化 1 0 1】



10

実施例	R^3	R^{32}	R^{33}	W	分析データ
MM		$-\text{CH}_3$	Et		MS (MH^+) 491.1
NN		H	Et		MS (MH^+) 477.1
OO		H	Et		MS (MH^+) 449.1
PP		$-\text{CH}_3$	Et		MS (MH^+) 463.1
QQ		$-\text{CH}_3$	Et		HRMS (MH^+) 481.2492
RR		$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$		HRMS (MH^+) 467.2356
SS		$-\text{CH}_3$	Et		HRMS (MH^+) 514.2501

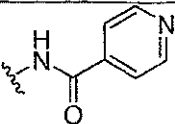
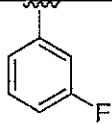
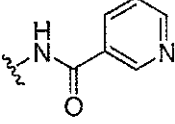
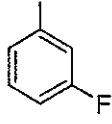
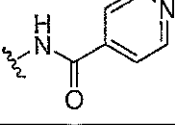
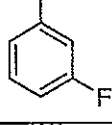
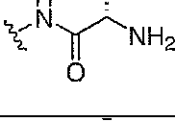
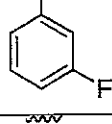
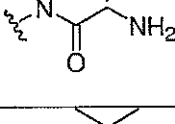
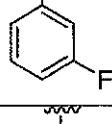
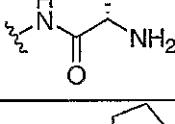
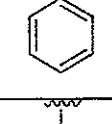
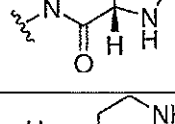
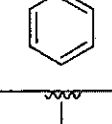
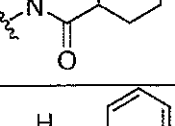
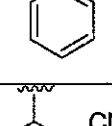
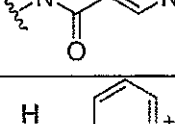
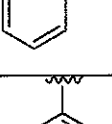
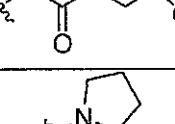
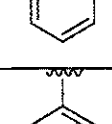
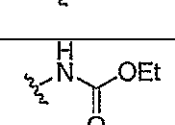
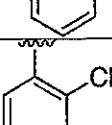
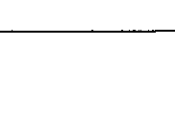
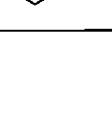
20

30

【 0 2 0 8】

40

【化 1 0 2】

実施例	R ³	R ³²	R ³³	W	分析データ
TT		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 514.2506
UU		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 500.2341
VV		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 500.2352
WW		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 480.2658
XX		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 466.2512
YY		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 476.2924
ZZ		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474.2771
AAA		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 488.2904
BBB		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 507.2405
CCC		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 498.2389
DDD		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 431.1
EEE		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474.2387

10

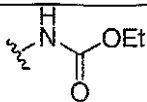
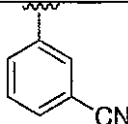
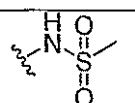
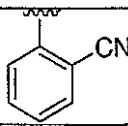
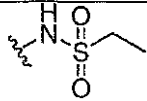
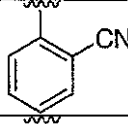
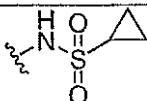
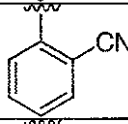
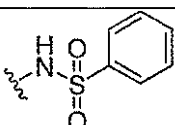
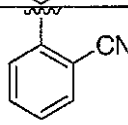
20

30

40

【 0 2 0 9】

【化 1 0 3】

実施例	R^3	R^{32}	R^{33}	W	分析データ
FFF		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474.2387
GGG		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 480.1
HHH		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 494.1
III		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 506.1
JJJ		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 542.1

10

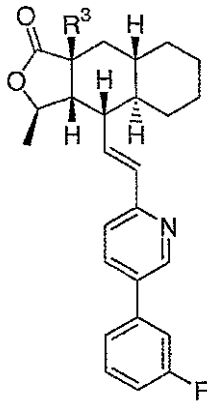
20

【 0 2 1 0】

類似の手順を使用して、以下の三環式類似物を調製した。

【 0 2 1 1】

【化 1 0 4】



10

実施例	R ³	分析データ
KKL		MS (MH ⁺) 493.1
LLL		MS (MH ⁺) 479.1
MMM		MS (MH ⁺) 515.1
NNN		MS (MH ⁺) 463.1

20

【0 2 1 2】

(ハイスループット合成)

30

ハイスループット合成技術を使用して、7a-カルボン酸 11 をアミンとカップリングし、128 個の 7a-カルボキサミドライブラリ 12 を生成した。類似の 7a-アミノ類似物 9 を、尿素 13 の 48 個のライブラリとアミド 14 のライブラリとに変換した。

【0 2 1 3】

化合物 11 は、3 の調製に使用した手順と類似の手順を使用して、調製できる。

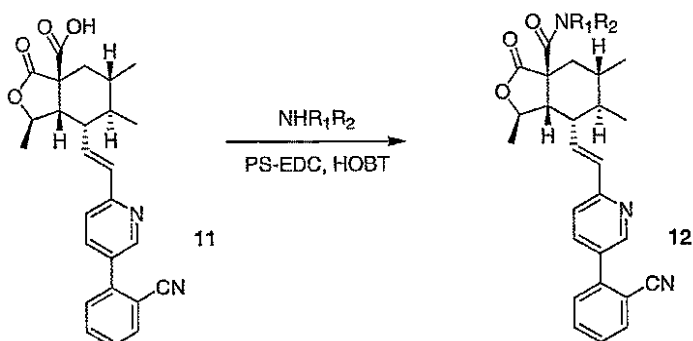
【0 2 1 4】

(7a-カルボキサミドライブラリ)

【0 2 1 5】

【化 1 0 5】

40



2 つの 96 ウェルディープウェルポリプロピレンマイクロタイタープレートの 144 個

50

のウェルに、P S - E D C (約 3 6 m g、3 当量)を加え、続いて、D M F (3 0 m L)、M e C N (7 0 m L)およびT H F (5 0 m L)に溶解したカルボン酸コア 9 (1. 2 g)およびH O B T (5 6 5 m g、1. 5 当量)を含有するストック溶液 1 m Lを加えた。ウェル 1 個あたり 1 種のアミンで、各ウェルに、1 4 4 種の個々のアミン (1. 0 M 溶液) 1. 2 当量を加え、次いで、これらのプレートを密封し、そして 2 0 時間振盪した。これらの溶液を、ポリプロピレンフリットで濾過して、第二セットのプレート (これらは、各ウェルに、P S - イソシアネート樹脂 (約 3 6 m g、3 当量)およびP S - トリスアミン樹脂 (2 6 m g、6 当量)を含有する)に入れた。第一プレートの各ウェルをM e C N (0. 5 m L)で洗浄した後、第二プレートを密封し、そして 2 0 時間振盪した。次いで、第二プレートをポリプロピレンフリットで濾過して、9 6 ウェル収集プレートに入れ、各ウェルをM e C N (0. 5 m L)で洗浄した。それらの溶液を収集プレートから 2 ドラムバイアルに移し、そしてS p e e d V a c エバポレーターにて、乾燥状態まで蒸発させて、これらのカルボキサミドを得た。

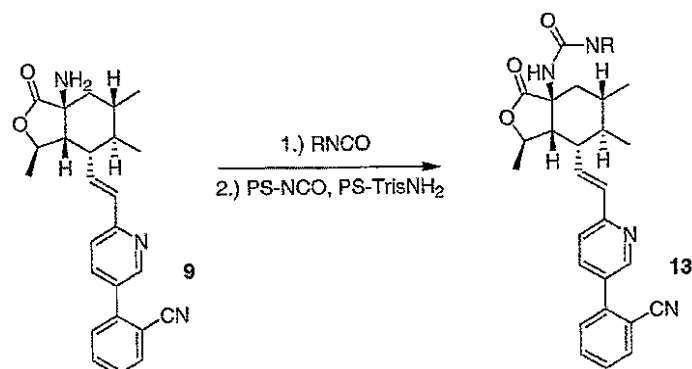
10

【0 2 1 6】

(7 a - 尿素ライブラリ)

【0 2 1 7】

【化 1 0 6】



20

9 6 ウェルディープウェルポリプロピレンマイクロタイタープレートの 4 8 個のウェルに、D C E / M e C N (1 : 1) 4 8 m L に溶解したアミンコア 9 を含有する溶液 1 m L を加えた。次いで、ウェル 1 個あたり 1 種のイソシアネートで、これらのウェルに、4 8 種の個々のイソシアネートの 0. 5 M 溶液 (D C E 中) 8 0 μ L を加えた。このプレートを密封し、そして 2 0 時間振盪した。この密封を取り外し、そして各ウェルに、P S - イソシアネート樹脂 (約 3 3 m g、3 当量)およびP S - トリスアミン樹脂 (3 0 m g、6 当量)を加えた。このプレートを再密封し、そして 2 0 時間振盪した。次いで、第二プレートをポリプロピレンフリットで濾過して、収集プレートに入れ、各ウェルをM e C N (0. 5 m L)で洗浄した。それらの溶液を収集プレートから 2 ドラムバイアルに移し、そしてS p e e d V a c エバポレーターにて、乾燥状態まで蒸発させて、これらの尿素を得た。

30

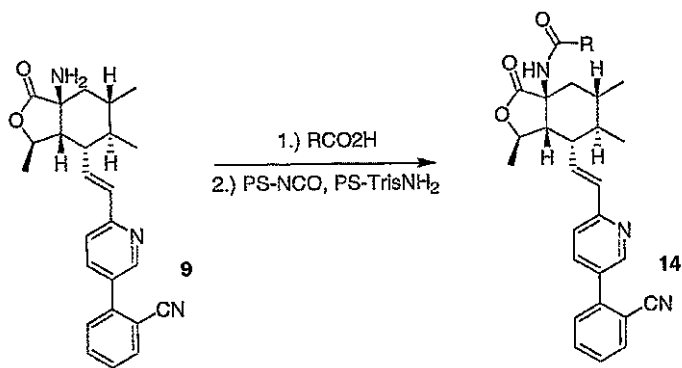
【0 2 1 8】

(7 a - アミドライブラリ)

【0 2 1 9】

40

【化 1 0 7】



10

ディープウェルポリプロピレンマイクロタイタープレート（この場合、該プレートは、96個のウェルを含む）中の各ウェルに、PS-EDC（約56mg、3当量）を加え、続いて、MeCN（96mL）に溶解したアミンコア9（0.8g）およびHOBt（520mg、1.5当量）を含有するストック溶液1mLを加えた。ウェル1個あたり1種のカルボン酸で、各ウェルに、96種の個々のカルボン酸（1.0M溶液）1.3当量を加え、次いで、これらのプレートを密封し、そして20時間振盪した。これらの溶液を、ポリプロピレンフリットで濾過して、第二セットのプレート（これらは、各ウェルに、PS-イソシアネート樹脂（約44mg、3当量）およびPS-トリスアミン樹脂（42mg、6当量）を含有する）に入れた。第一プレートの各ウェルをMeCN（0.5mL）

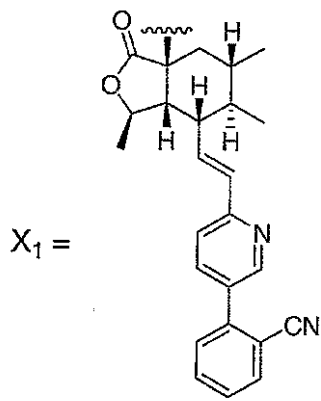
20

【0220】

類似物のこのライブラリの代表例は、以下で提供する：

【0221】

【化 1 0 8】



10

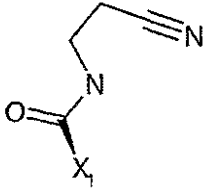
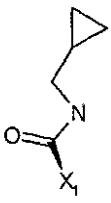
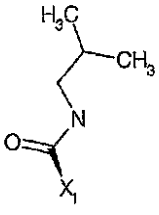
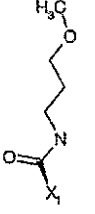
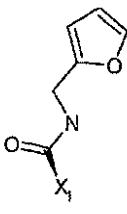
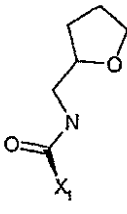
化合物	MS (MH+)
	470.26
	472.26

20

30

【 0 2 2 2】

【化 1 0 9】

	483.27
	484.27
	486.27
	502.28
	510.28
	514.28

10

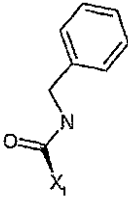
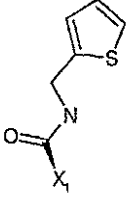
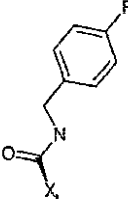
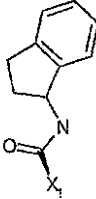
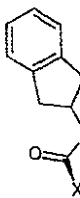
20

30

40

【 0 2 2 3】

【化 1 1 0】

 <chem>CC(=O)N(Cc1ccccc1)X1</chem>	520.29
 <chem>CC(=O)N(Cc1ccsc1)X1</chem>	526.29
 <chem>CC(=O)N(Cc1ccc(F)cc1)X1</chem>	538.3
 <chem>CC(=O)N(CCOCC)X1</chem>	544.3
 <chem>CC(=O)N(C1CCC2=CC=CC=C12)X1</chem>	546.3
 <chem>CC(=O)N(C1CCC2=CC=CC=C1C2)X1</chem>	546.3

10

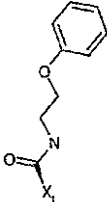
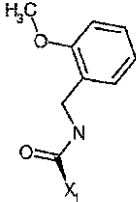
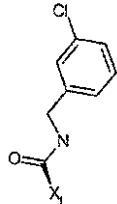
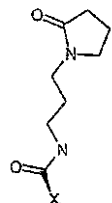
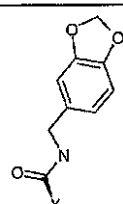
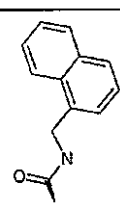
20

30

40

【 0 2 2 4】

【化 1 1 1】

	551.3
	551.3
	554.3
	555.31
	564.31
	570.31

10

20

30

40

【 0 2 2 5 】

【化 1 1 2】

	586.32
	588.32
	588.32
	549.3
	488.27
	643.35

10

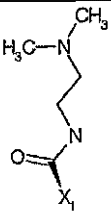
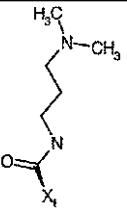
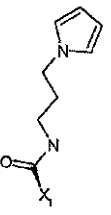
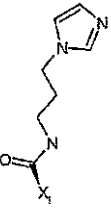
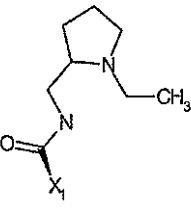
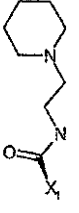
20

30

40

【 0 2 2 6】

【化 1 1 3】

	501.28
	515.28
	537.3
	538.3
	541.3
	542.3

10

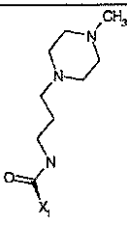
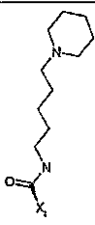
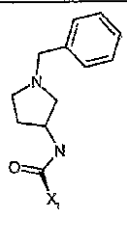
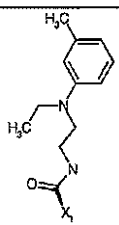
20

30

40

【 0 2 2 7】

【化 1 1 4】

	543.3
	569.31
	570.31
	584.32
	589.32
	591.33

10

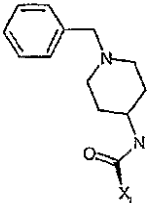
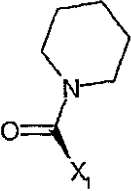
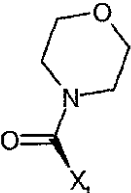
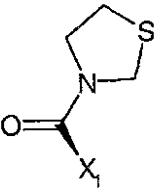
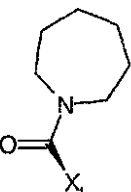
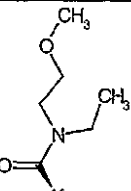
20

30

40

【 0 2 2 8】

【化 1 1 5】

	604.33
	498.27
	500.27
	502.28
	512.28
	516.28

10

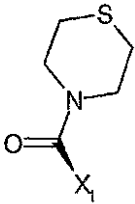
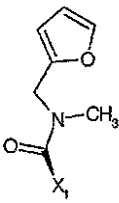
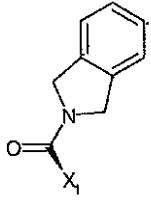
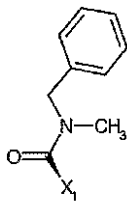
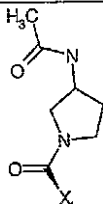
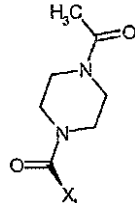
20

30

40

【 0 2 2 9】

【化 1 1 6】

	516.28
	525.29
	532.29
	534.29
	541.3
	541.3

10

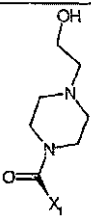
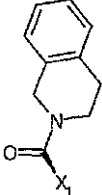
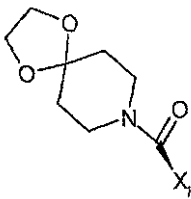
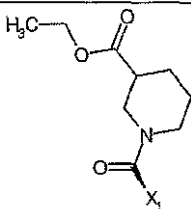
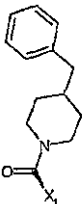
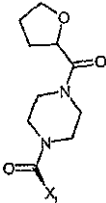
20

30

40

【 0 2 3 0】

【化 1 1 7】

	543.3
	546.3
	556.31
	570.31
	589.32
	597.33

10

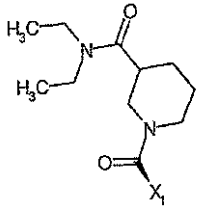
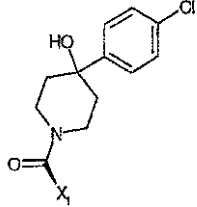
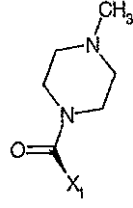
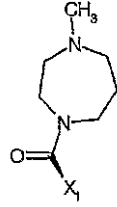
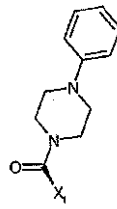
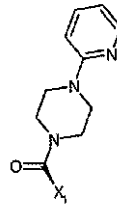
20

30

40

【 0 2 3 1】

【化 1 1 8】

	597.33
	624.34
	513.28
	527.29
	575.32
	576.32

10

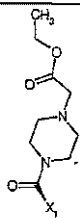
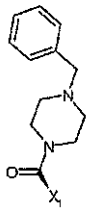
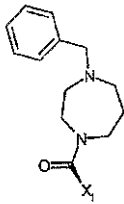
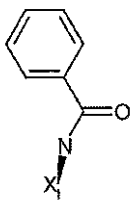
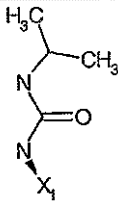
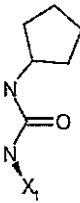
20

30

40

【 0 2 3 2 】

【化 1 1 9】

	585.32
	589.32
	604.33
	506.12
	487.27
	513.28

10

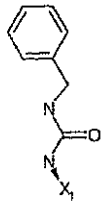
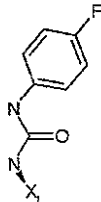
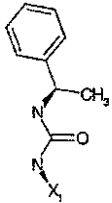
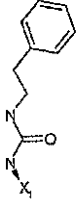
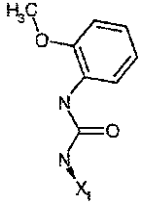
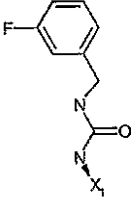
20

30

40

【 0 2 3 3 】

【化 1 2 0】

	535.29
	539.3
	550.3
	549.3
	551.3
	553.3

10

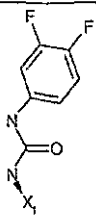
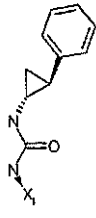
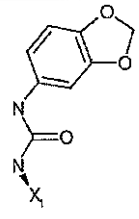
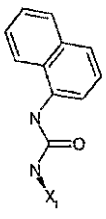
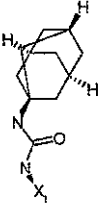
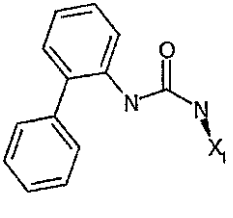
20

30

40

【 0 2 3 4】

【化 1 2 1】

	557.31
	561.31
	565.31
	571.31
	580.32
	597.33

10

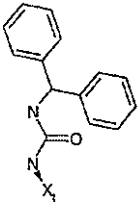
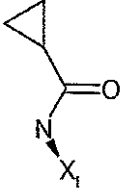
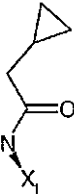
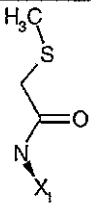
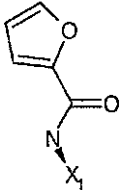
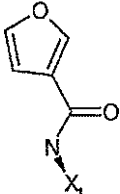
20

30

40

【 0 2 3 5】

【化 1 2 2】

	611.34
	470.26
	484.27
	490.27
	497.27
	496.27

10

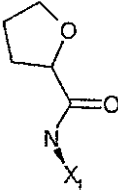
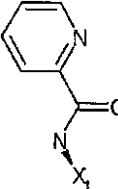
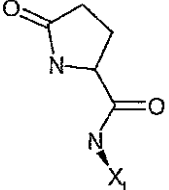
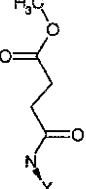
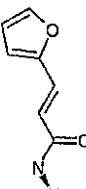
20

30

40

【 0 2 3 6】

【化 1 2 3】

	500.27
	507.28
	513.28
	516.28
	518.28
	522.29

10

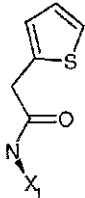
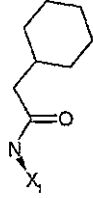
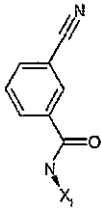
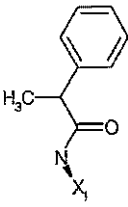
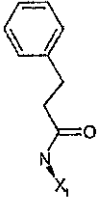
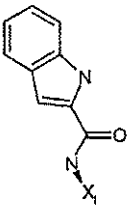
20

30

40

【 0 2 3 7】

【化 1 2 4】

	526.29
	527.29
	531.29
	534.29
	534.29
	545.3

10

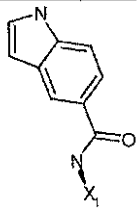
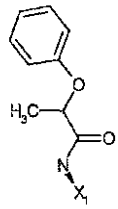
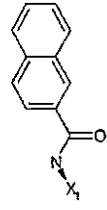
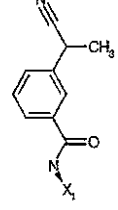
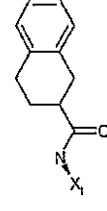
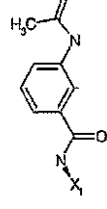
20

30

40

【 0 2 3 8】

【化 1 2 5】

	545.3
	551.3
	556.31
	559.31
	560.31
	563.31

10

20

30

40

【 0 2 3 9 】

【化 1 2 6】

	564.31
	566.31
	570.31
	571.31
	574.32
	553.3

10

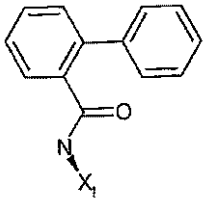
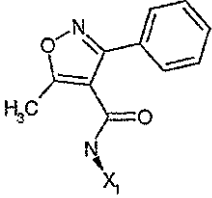
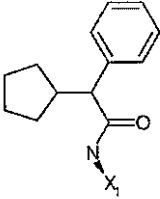
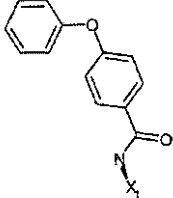
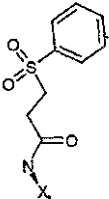
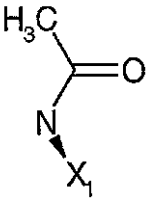
20

30

40

【 0 2 4 0】

【化 1 2 7】

	582.32
	587.32
	588.32
	598.33
	598.33
	445.24

10

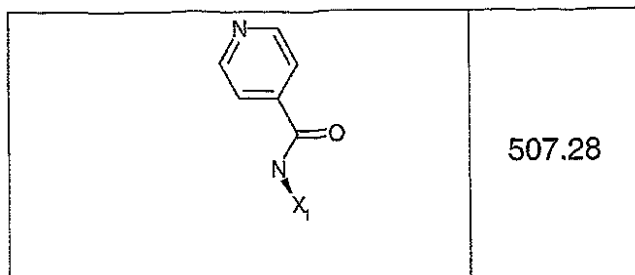
20

30

40

【 0 2 4 1】

【化 1 2 8】



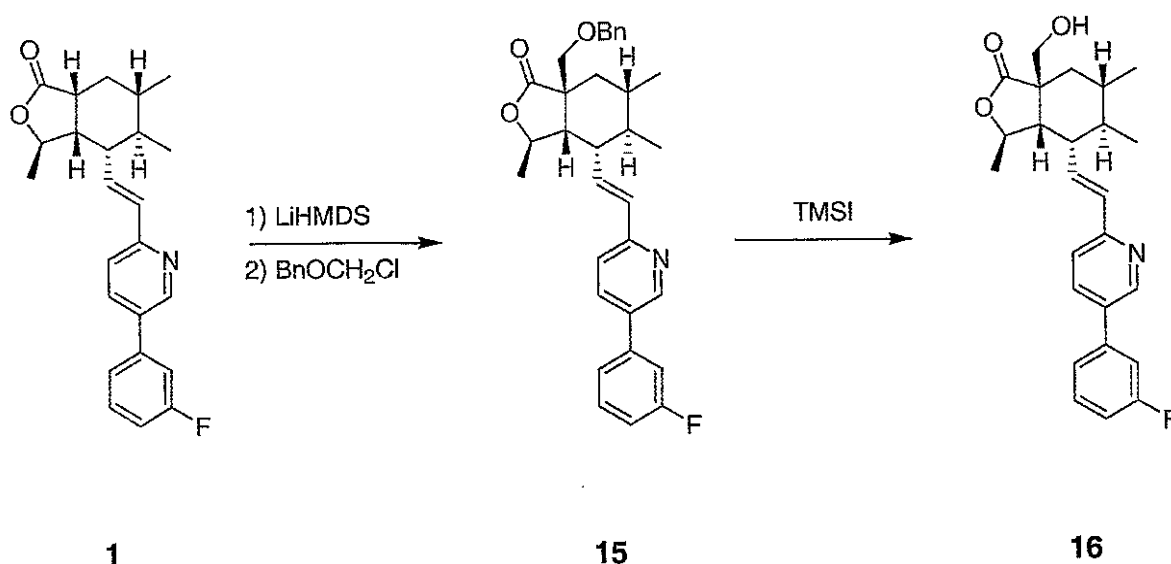
10

【0 2 4 2】

(7aヒドロキシメチル)

【0 2 4 3】

【化 1 2 9】



20

乾燥THF中の化合物1 (0.65 g、1.71 mmol) に、 -10°C で、アルゴン下にて、LiHMDS (2.06 mmol) を加え、その混合物を30分間攪拌した。次いで、ベンジルククロメチルエーテル (2.57 mmol) を加え、60分間後、この混合物を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、そして3つの部分のジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、0.69 gの化合物15が得られた。MS (ESI) m/z 500 (MH^+)。

30

【0 2 4 4】

乾燥ジクロロメタン中の化合物15 (2.19 g、4.38 mmol) に、ヨードトリメチルシラン (87.6 mmol) を加え、その混合物を、アルゴンのバルーン下にて、2.5時間にわたって、還流状態まで加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、そして3つの部分のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、化合物16が得られた。MS (ESI) m/z 410.1 (MH^+)。

40

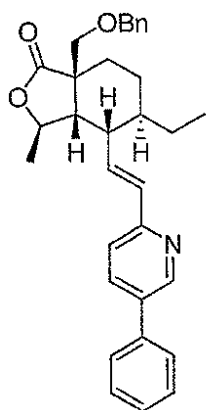
【0 2 4 5】

類似の手順を使用して、以下の化合物を調製した：

(7a-ベンジルオキシメチル)

【0 2 4 6】

【化 1 3 0】

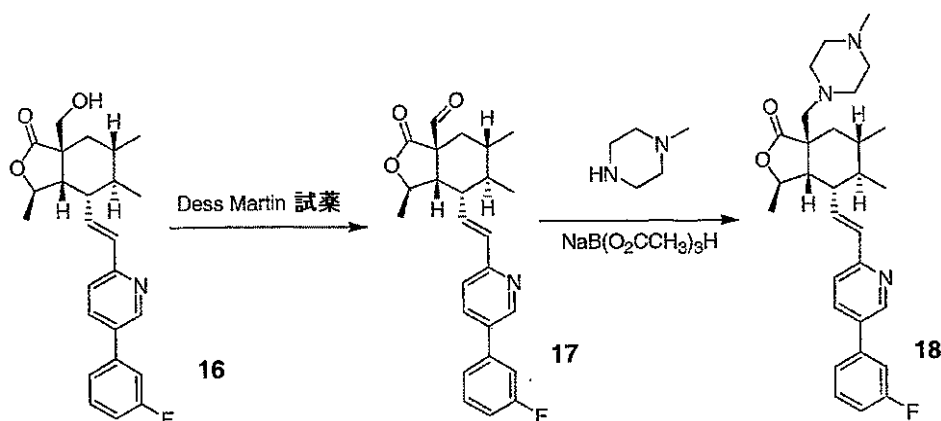
MS (MH⁺) 482.1

10

(ヒドロキシメチル〜アミン)

【0 2 4 7】

【化 1 3 1】



20

乾燥ジクロロメタン中の化合物 16 (0.10 g、2.44 mmol) に、炭酸水素ナトリウム 50 mg および Dess-Martin ペルヨージナン (3.66 mmol) 0.155 g を加え、その混合物を、窒素下にて、1 時間攪拌した。次いで、この混合物をチオ硫酸ナトリウムに注ぎ、そしてジクロロメタンの 3 つの部分で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、0.087 g の化合物 17 が得られた。MS (ESI) m/z 408 (MH⁺)。

30

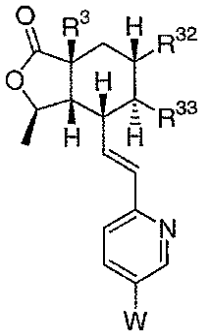
【0 2 4 8】

乾燥ジクロロメタン中の化合物 17 (0.150 g、0.368 mmol) に、N-メチルピペラジン 0.074 g (0.736 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.117 g (0.552 mmol) を加え、その混合物を、窒素下にて、18 時間攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そしてジクロロメタンの 3 つの部分で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、0.099 g の化合物 18 が得られた。MS (ESI) m/z 492 (MH⁺)。

40

【0 2 4 9】

【化 1 3 2】



類似の手順を使用して、以下の化合物を調製した。

【 0 2 5 0】

【化 1 3 3】

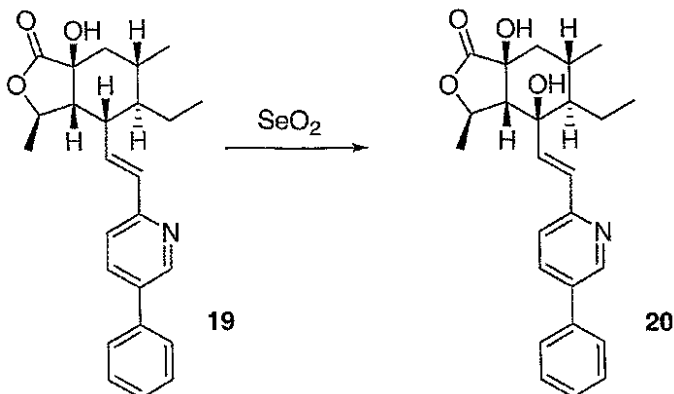
実施例	R ³	R ³²	R ³³	W	分析データ
OOO		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 463.1
PPP		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 492.3026
QQQ		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 477.1
RRR		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 478.2865

。【 0 2 5 1】

(4-ヒドロキシ化)

【 0 2 5 2】

【化 1 3 4】



ジオキサン 4 ml 中の 19 (200 mg、0.51 mmol) および SeO₂ (225 mg、2.03 mmol、4 当量) の混合物を、封管中にて、120℃で、1.5 時間加熱した。それを、フロリジールのパッドで濾過し、そして EtOAc でリンスした。溶離液を H₂O で 2 回洗浄し、ブラインで洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥した。それを、濾

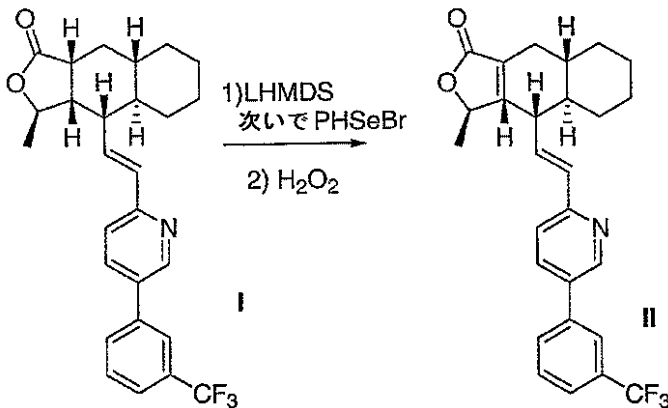
過し、濃縮し、そして分取 TLC（これは、 CH_2Cl_2 中の 10% アセトンで溶出する）で精製して、190 mg の 20 を得た。HRMS：408.2181 (MH^+)、計算値 408.2175。

【0253】

（二環式および三環式アルケン誘導体の調製）

【0254】

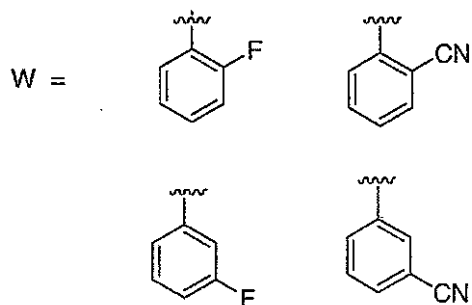
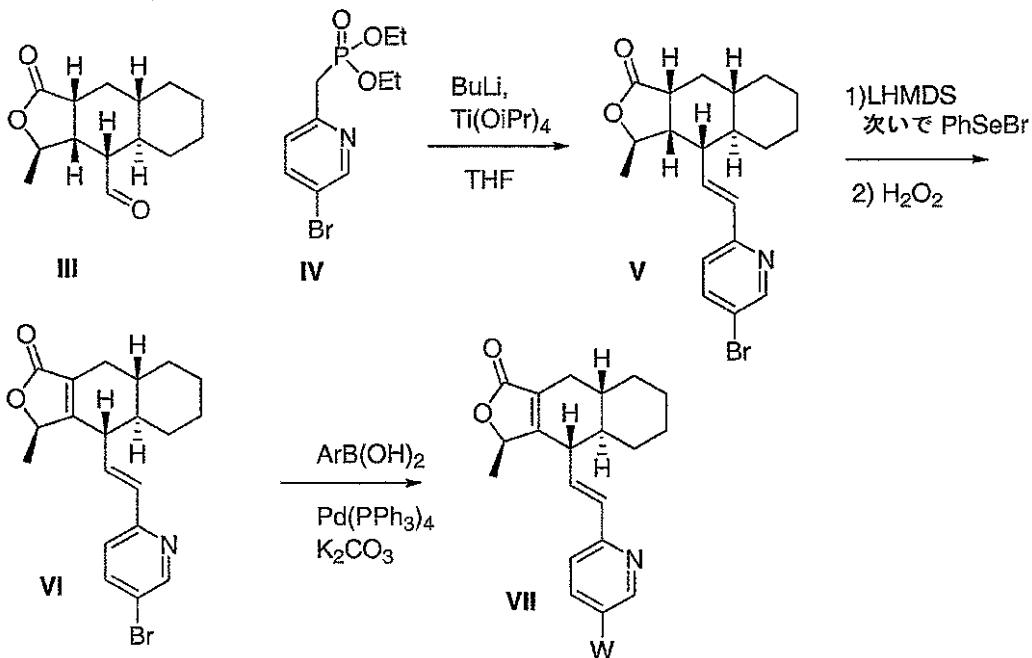
【化135】



化合物 I を LHMDS に続いて PhSeBr で処理することにより、I に二重結合を導入する。過酸化水素を使用して、得られたセレン化物を酸化し、それから、脱離すると、化合物 II が得られた。

【0255】

【化136】



10

20

30

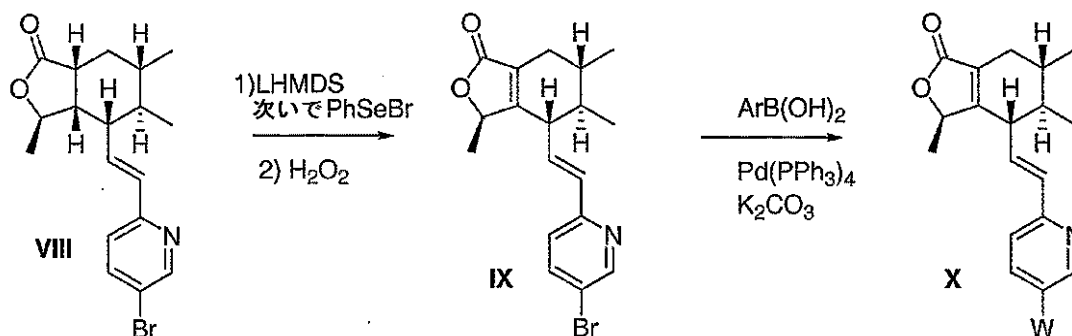
40

50

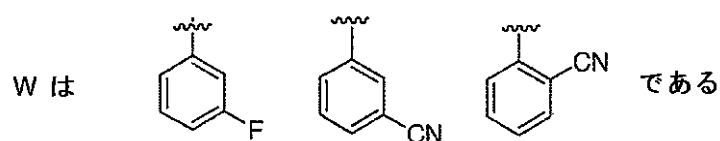
あるいは、アルデヒド I I I は、ホスホネート I V とカップリングでき、化合物 V が得られる。これは、同様に、不飽和ラクトン V I に変換でき、これは、種々のボロン酸とカップリングでき、類似物 V I I が得られる。同様に、化合物 V I I I は、類似物 X に変換できる。

【0256】

【化137】



10



20

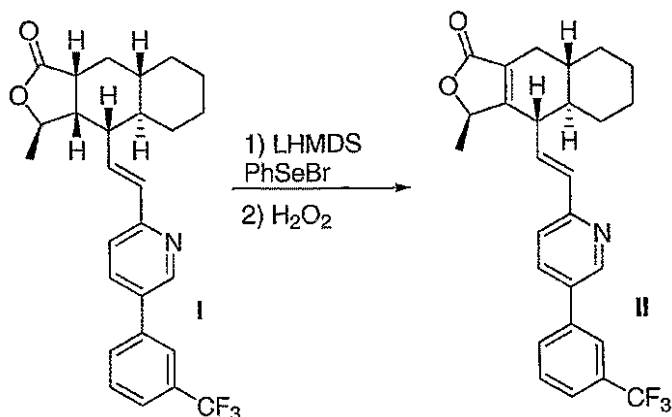
。

【0257】

(不飽和ラクトンのための実験)

【0258】

【化138】



30

I (2.0 g、4.39 mmol) の THF (20 ml) 溶液に、0℃で、LHMDS の 1M THF (8.8 ml、8.8 mmol) 溶液を加えた。その混合物を、0℃で、20 分間攪拌し、−78℃まで冷却し、そして PhSeBr (2.1 g、8.9 mmol) の THF (10 ml) を加えた。その混合物を、−78℃で、30 分間、0℃で、1 時間攪拌し、NH₄Cl 水溶液を加えることによりクエンチし、そして EtOAc で抽出して、粗セレン化物を得た。

40

【0259】

このセレン化物を CH₂Cl₂ (30 ml) に溶解し、この溶液に、30% H₂O₂ 水溶液 3.8 ml を加えた。その混合物を、rt で、1 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、そして NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。それを、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてクロマトグラフィーで精製して、1.59 g の II を得た。

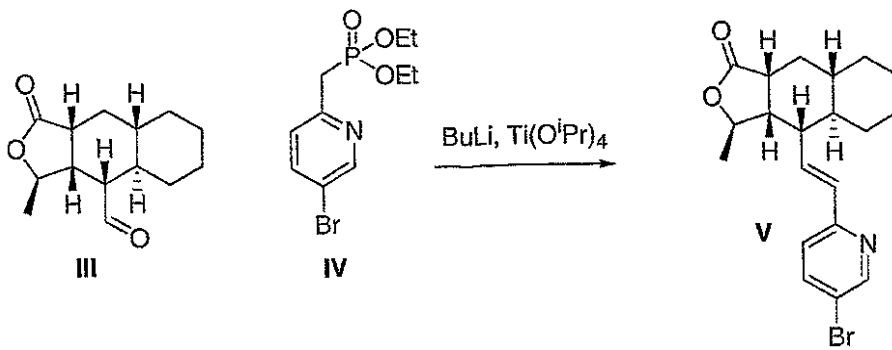
【0260】

MS: 454.1 (MH⁺)。

50

【0261】

【化139】



10

IV (1.7 g、5.52 mmol) の THF (20 ml) 溶液に、0 °C で、LHMDS の 1 M THF (5.5 ml、5.5 mmol) 溶液を加え、その混合物を 30 分間撹拌した。これに、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1.9 ml、6.44 mmol) を加え、続いて、III (14.2 mmol) の THF (5 ml) を加えた。その混合物を、0 °C で、30 分間撹拌し、酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えることによりクエンチし、そして EtOAc で抽出して、粗生成物を得、これを、クロマトグラフィーで精製して、1.26 g の V を得た。

【0262】

MS: 390.1 (MH^+)。

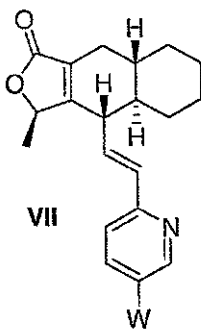
20

【0263】

II の調製に使用した手順と類似の手順を使用して、V を VI に変換し、これを、標準的なスズカップリング条件にかけて、生成物 VII を得た。

【0264】

【化140】



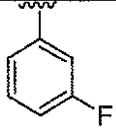
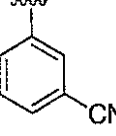
30

実施例	W	分析データ
SSS		MS (MH^+) 404.1
TTT		MS (MH^+) 411.1

40

【0265】

【化 1 4 1】

UUU		MS (MH ⁺) 404.1
VVV		MS (MH ⁺) 411.1

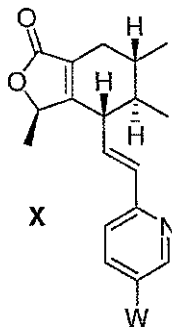
10

【0 2 6 6】

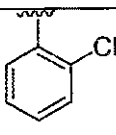
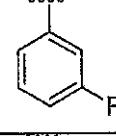
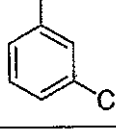
同様に、V I I I は、上記の同じ化学手順を使用して、生成物 X に変換できる。

【0 2 6 7】

【化 1 4 2】



20

実施例	W	分析データ
WWW		MS (MH ⁺) 385.1
XXX		MS (MH ⁺) 378.1
YYY		MS (MH ⁺) 385.1

30

【0 2 6 8】

本発明のさらなる例は、少なくとも 1 種の付加的な心血管剤と一緒に式 I の化合物の投与することを包含する。企図された付加的な心血管剤は、式 I の化合物から原子の構成または原子の配置のいずれかに点において異なる。本発明の新規化合物と組み合わせて用いられ得る付加的な心血管剤は、抗血栓性活性、抗血小板凝集活性、抗アテローム硬化性活性、抗再狭窄活性、および／または抗凝血性活性を有する薬物を含む。このような薬物は、血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧症、狭心症、血管形成関連障害、不整脈、心血管または循環器疾患または状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性卒中、血栓塞栓性卒中、末梢血管疾患、脳虚血、関節リウマチ、リウマチ、アストログリオーシス、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗鬆症、糸球体腎炎、腎臓病、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎症、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細

40

50

胞癌腫、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性および／または神経毒性疾患、状態または傷害、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性症、乾癬、肝臓、腎臓または肺の内皮機能不全障害、肺および消化管の炎症性障害呼吸器疾患または状態、放射線線維症、内皮障害、歯周病または創傷あるいは脊髄傷害、あるいはそれらの症状または結果、ならびにトロンビンおよびそのレセプターが病的役割を果たす他の障害を含む、血栓症関連疾患の処置において、有用である。適切な心血管剤は、トロンボキサンA₂生合成インヒビター（例えば、アスピリン）；トロンボキサンアンタゴニスト（例えば、セラトロダスト、ピコタミド（picotamide）、およびラマトロバン）；アデノシン二リン酸（ADP）インヒビター（例えば、クロピドグレル）；シクロオキシゲナーゼインヒビター（例えば、アスピリン、メロキシカム、ロフェコキシブ、およびセレコキシブ）；アンギオテンシンアンタゴニスト（例えば、バルサルタン、テルミサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、およびエプロサルタン）；エンドセリンアンタゴニスト（例えば、テゾセンタン）；ホスホジエステラーゼインヒビター（例えば、ミルリロン（milrinone）、およびエノキシモネ）；アンギオテンシン変換酵素（ACE）インヒビター（例えば、カプトプリル、エナルプリル、エナリプリラット（enalaprilat）、スピラプリル、キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、フォシノプリル、トランドラプリル、リシノプリル、モエキシプリル、およびベナザプリル）；中性エンドペプチターゼインヒビター（例えば、カンドキサトリル、およびエカドトリル）；抗凝血剤（例えば、キシメラガトラン、フォンダパリナ、およびエノキサパリナ）；利尿薬（例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、エタクリン酸、フロセミド、およびアミロライド）；血小板凝集インヒビター（例えば、アブシキシマブ、およびエプチフィバチド）；ならびにGPIIb/IIIaアンタゴニストからなる群より選択される。

10

20

【0269】

本発明の新規化合物と組み合わせて使用するための薬物の好ましいタイプは、トロンボキサンA₂生合成インヒビター、GPIIb/IIIaアンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、アデノシン二リン酸インヒビター、シクロオキシゲナーゼインヒビター、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、中性エンドペプチターゼインヒビター、抗凝血剤、利尿剤、および血小板凝集インヒビターである。組み合わせて使用するための特に好ましいタイプは、アスピリンと重硫酸クロピドグレルである。

30

【0270】

本発明が、式Iの化合物と別の心血管剤との組み合わせを含む場合、この二つの活性成分は、同時にもしくは連続して共に投与され得るか、あるいは、薬学的に受容可能なキャリア中に式Iの化合物および別の心血管剤を含む、単一の薬学的組成物で投与され得る。成分の組み合わせは、従来の投与形態（例えば、カプセル剤、錠剤、散剤、カシェ剤、懸濁剤、液剤、坐剤、点鼻薬など）で、個々に投与され得るかまたは一緒に投与され得る。心血管剤の投薬量は、公開された材料から決定され得、かつ1投薬あたり1mg～1000mgの範囲であり得る。

【0271】

本明細書中にて、「式Iの少なくとも1種の化合物」との用語は、薬学的組成物または処置方法において、式Iの1～3種の異なる化合物が使用され得ることを意味する。好ましくは、式Iの1種の化合物が使用される。同様に、「1種またはそれ以上の付加的な心血管剤」との用語は、1～3種の追加薬剤が式Iの化合物と併用して投与され得ることを意味する；好ましくは、式Iの化合物と併用して、1種の追加化合物が投与される。これらの付加的な心血管剤は、式Iの化合物に関連して、順次または同時に投与できる。

40

【0272】

式Iの別の化合物および他の心血管剤を別個の組成物として投与するとき、それらは、キットで提供でき、これは、単一パッケージにおいて、1つの容器（これは、薬学的に受容可能なキャリア中にて、式Iの化合物を含む）と別個の容器（これは、薬学的に受容可能なキャリア中にて、他の心血管剤を含む）とを備え、式Iの化合物および他の心血管剤

50

は、その配合が処置に有効であるような量で、存在している。キットは、例えば、これらの化合物を異なる時間間隔で投与しなければならないとき、またはそれらが異なる剤形でとき、配合を投与するのに有利である。

【0273】

以下の処方物は、本発明のいくつかの投薬形態を例示する。いずれの場合にも、用語「活性化合物」は、式 I の化合物を示す。

【0274】

(実施例 A - 錠剤)

【0275】

【表 1】

10

番号	成分	mg/錠	mg/錠
1	活性化合物	100	500
2	ラクトース USP	122	113
3	コーンスターチ、食品等級、 精製水中の10%ペーストとして	30	40
4	コーンスターチ、食品等級	45	40
5	ステアリン酸マグネシウム	<u>3</u>	<u>7</u>
	合計	300	700

20

(製造方法)

項目番号 1 および項目番号 2 を適切な攪拌機中で 10 ～ 15 分間、混合する。この混合物を項目番号 3 で顆粒化する。必要に応じて、この湿った顆粒を粗目篩（例えば、1 / 4 ”、0.63 cm）を介して製粉する。その湿った顆粒を乾燥させる。必要に応じて、この乾燥した顆粒をふるいにかけ、そして項目番号 4 と混合し、そして 10 ～ 15 分間、混合する。項目番号 5 を加え、そして 1 ～ 3 分間、混合する。上記混合物を適切な大きさに圧縮し、そして適切な打錠機で秤量する。

【0276】

30

(実施例 B - カプセル剤)

【0277】

【表 2】

番号	成分	mg/錠	mg/錠
1	活性化合物	100	500
2	ラクトース USP	106	123
3	コーンスターチ、食品等級	40	70
4	ステアリン酸マグネシウム NF	<u>4</u>	<u>7</u>
	合計	250	700

40

(製造方法)

項目番号 1、項目番号 2、および項目番号 3 を適切なブレンダー中で 10 ～ 15 分間、混合する。項目番号 4 を加え、そして 1 ～ 3 分間、混合する。この混合物を、適切な封入機で、適切なツーピースの硬質ゼラチンカプセル中へ充填する。

【0278】

式 I の化合物の活性は、以下の手順により決定され得る。

【0279】

(トロンビンレセプターアンタゴニストについてのインビトロ試験の手順)

50

([³H] h a T R A P の調製)

A (p F - F) R (C h A) (h R) (l₂ - Y) - N H₂ (1. 0 3 m g) および 1 0 % P d / C (5. 0 7 m g) を、D M F (2 5 0 μ l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 0 μ l) 中に懸濁した。容器を、トリチウムラインに取り付け、液体窒素中で凍結し、そして排気した。続いて、トリチウムガス (3 4 2 m C i) を、フラスコへ加え、室温で 2 時間攪拌した。反応が終了したときに、過剰トリチウムを除去し、そして反応したペプチド溶液を、D M F (0. 5 m l) で希釈し、そして触媒を除去するためにフィルター処理した。粗製ペプチドの収集した D M F 溶液を、水で希釈し、そして不安定なトリチウムを除去するために凍結乾燥した。この固体ペプチドを、水中に再び溶解し、そして凍結乾燥プロセスを繰り返した。トリチウム化ペプチド ([³H] h a T R A P) を、0. 1 % の T F A 水溶液 0. 5 m l 中に溶解し、そして以下の条件を用いて、H P L C により精製した。カラム、V y d a c (商標) C 1 8、2 5 c m × 9. 4 m m I. D. ; 移動相、(A) 水中の 0. 1 % T F A、(B) C H₃ C N 中の 0. 1 % T F A ; 勾配、3 0 分間にわたって、(A / B) 1 0 0 / 0 ~ 4 0 / 6 0 ; 流速、5 m l / 分 ; 検出、2 1 5 n m での U V。 [³H] h a T R A P の放射化学的純度は、9 9 % であり、H P L C によって分析された。1 8. 4 C i / m m o l の比放射能で、1 4. 9 m C i の 1 バッチが、得られた。

10

【0 2 8 0】

(血小板膜の調製)

血小板膜を、N o r t h J e r s e y B l o o d C e n t e r (E a s t O r a n g e, N J) から入手した、4 8 時間以内に収集した血小板濃縮物の 2 0 ユニットから、N a t a r a j a n ら (N a t a r a j a n ら、I n t. J. P e p t i d e P r o t e i n R e s. 4 5 : 1 4 5 ~ 1 5 1 (1 9 9 5)) の方法を改変して用いて、調製した。全ての工程を、承認されたバイオハザード安全状況下において、4 °C で実行した。血小板を、赤血球を除去するために、1 0 0 × g で 2 0 分間、4 °C で遠心分離した。この上清をデカントし、そして、血小板をペレットにするために、3 0 0 0 × g で 1 5 分間、遠心分離した。ペレットを、全量が 2 0 0 m l までの溶液 (1 0 m M T r i s - H C l、p H 7. 5、1 5 0 m M N a C l、5 m M E D T A) 中に、再懸濁し、そして 4 4 0 0 × g で 1 0 分間、遠心分離した。この工程を、もう 2 回繰り返した。血小板を、最終容積が約 3 0 m l までの溶液 (5 m M T r i s - H C l、p H 7. 5、5 m M E D T A) 中に、再懸濁し、そして D o u n c e^{T M} ホモジナイザー中で 2 0 ストロークでホモジナイズした。膜を、4 1, 0 0 0 × g でペレット化し、4 0 ~ 5 0 m l の溶液 (2 0 m M T r i s - H C l、p H 7. 5、1 m M E D T A、0. 1 m M ジチオスレイトール) 中に再懸濁し、そして 1 0 m l のアリコート、液体 N₂ 中で凍結させ、そして - 8 0 °C で保存した。膜の調製を完了するために、アリコートを、解凍し、プールし、そして D o u n c e ホモジナイザー中で 5 ストロークでホモジナイズした。膜をペレット化し、そして溶液 (1 0 m M トリエタノールアミン、p H 7. 4、5 m M E D T A) 中で 3 回洗浄し、そして 2 0 ~ 2 5 m l の溶液 (5 0 m M T r i s - H C l、p H 7. 5、1 0 m M M g C l₂、1 m M E G T A、および 1 % D M S O) 中に再懸濁した。膜のアリコートを、液体 N₂ 中で凍結させ、そして - 8 0 °C で保存した。膜は、少なくとも 3 ヶ月間は安定であった。血小板濃縮物の 2 0 ユニットは、代表的に、2 5 0 m g の膜タンパク質を産出した。タンパク質濃縮物を、L o w r y アッセイ (L o w r y ら、J. B i o l. C h e m., 1 9 3 : 2 6 5 ~ 2 7 5 (1 9 5 1)) によって決定した。

20

30

40

【0 2 8 1】

(ハイスルーブットロンビンレセプター放射性リガンド結合アッセイ)

トロンビンレセプターアンタゴニストを、A h n ら (A h n ら、M o l. P h a r m a c o l., 5 1 : 3 5 0 ~ 3 5 6 (1 9 9 7)) のトロンビンレセプター放射性リガンド結合アッセイを改変して用いてスクリーニングした。このアッセイを、9 6 ウェル N u n c プレート (C a t. N o. 2 6 9 6 2 0) 中で、2 0 0 μ l の最終アッセイ量で実行した。血小板膜および [³H] h a T R A P (それぞれ、0. 4 m g / m l まで、および 2

50

2. 2 nMまで)を、結合緩衝液(50 mM Tris-HCl、pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.1% BSA)中に希釈した。試験化合物の保存溶液(100% DMSO中10 mM)をさらに、100% DMSO中に希釈した。他に示されない限り、10 μlの希釈した化合物溶液、および90 μlの放射性リガンド(最終濃度は、5% DMSO中10 nM)を、各ウェルに加え、そして反応を、100 μlの膜(40 μgのタンパク質/ウェル)を加えることにより開始した。上記結合は、5% DMSOでは有意に阻害されなかった。化合物を、3濃度(0.1 μM、1 μM、および10 μM)で、試験した。上記プレートを遮蔽し、そして、Lab-LineTM Titer Plate Shaker上で1時間、室温にて、ボルテックスで穏やかに混合した。Packard UniFilterTM GF/Cフィルタープレートを、少なくとも1時間、0.1% ポリエチレンイミン中に浸した。インキュベートした膜を、Packard FilterMateTM Universal Harvesterを用いて収集し、そして、迅速に4回、300 μlの溶液(氷冷50 mM Tris-HCl、pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA)で、洗浄した。MicroScintTM 20シンチレーションカクテル(25 μl)を、各ウェルに加え、そしてそのプレートを、Packard TopCountTM Microplate Scintillation Counter上でカウントした。特異的な結合を、結合の合計から、過剰(50 μM)な非標識hαTPAPの存在下で観察された、非特異的な結合を差し引いてものとして、定義した。トロンビンレセプターに結合する[³H] hαTRAP化合物による阻害率(%)を、以下の関係から計算した。

10

20

【0282】

【数1】

$$\text{阻害 \%} = \frac{\text{全結合} - \text{試験化合物の存在下での結合}}{\text{全結合} - \text{非特異的結合}} \times 100$$

。

【0283】

(材料)

A(pF-F)R(ChA)(hR)Y-NH₂ および A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ は、AnaSpec Inc. (San Jose, CA) によってカスタム合成された。これらのペプチドの純度は、>95%であった。トリチウムガス(97%)を、EG&G Mound, Miamisburg, Ohioから購入した。このガスを、引き続いて、IN/US Systems Inc. Trisorber上にロードし、そして保存した。MicroScintTM 20シンチレーションカクテルを、Packard Instrument Co. から入手した。

30

【0284】

(カニクイザル全血中のエキソビボ血小板凝集についてのプロトコル)

(薬物の投与および血液採取)

意識のあるまま座らせた(conscious chaired)カニクイザルを、30分間、平衡化させる。ニードルカテーテルを、試験薬物の注入のために上腕静脈中へ挿入する。別のニードルカテーテルを、他の上腕静脈または伏在静脈中へ挿入し、血液のサンプリングのために用いる。これらの実験において、化合物を経口投与する場合、一つのカテーテルのみを用いる。ベースライン血液サンプル(1~2 ml)を、抗凝血剤としてトロンビンインヒビター CVS 2139(100 μg/0.1 ml生理食塩水)を含むバキュエイナーチューブ中に収集する。続いて、上記薬物を、30分間以上、静脈内に注入する。血液サンプル(1 ml)を、薬物注入の間の5分、10分、20分、30分で収集し、かつ30分後、60分後、90分後でも収集する。PO実験において、上記動物に、強制経口カニューレ(gavage cannula)を用いて上記薬物を投与する。血液サンプルを、投与後、0分、30分、60分、90分、120分、180分、24

40

50

0分、300分、360分で収集する。0.5mlの血液を、全血凝集のために用い、そして他の0.5mlの血液を、薬物またはその代謝産物の血漿濃度を決定するために用いる。凝集を、以下に記載されるように血液サンプルを収集後、すぐに実行する。

【0285】

(全血凝集)

0.5mlの血液サンプルを、0.5mlの生理食塩水に加え、Chronolog全血血小板凝集計中で37℃まで温める。同時に、インピーダンス電極を、生理食塩水中で37℃まで温める。この血液サンプルを、攪拌棒(stir bar)とともに、加熱ブロックのウェル中に配置し、インピーダンス電極を血液サンプル中に入れ、そして、収集ソフトウェアを開始する。このソフトウェアを、ベースラインが安定するまで実行し、次いで、20Ωのキャリブレーションチェックを行う。20Ωは、コンピュータソフトウェアによって生成されたグラフィック上の4ブロックに等しい。アゴニスト(haTRAP)を、量を調整できるピペット(5~25μl)によって加え、そして凝集曲線を、10分間記録する。以下のアゴニストの6分間中における最大の凝集が、記録した値である。

10

【0286】

(インビトロ血小板凝集手順)

血小板凝集の研究を、Bednarらの方法(Bednar, B., Condra, C., Gould, R. J., およびConnolly, T. M., Throm. Res., 77: 453~463 (1995))に従って行った。血液を、少なくとも7日間、アスピリンを含まない健康なヒト被験体から、抗凝血剤としてACDを用いる静脈穿刺によって、入手した。血小板が豊富な血漿を、100×gで15分間、15℃で遠心分離することにより調製した。血小板を、3000×gでペレット化し、そして、凝集を阻害するために、1mMのEGTAおよび20μg/mlのアピラーゼを含む緩衝化生理食塩水中で、2回洗浄した。凝集を、0.2mg/mlのヒト線維素原を補充した緩衝化生理食塩水中で、室温にて行った。試験化合物および血小板を、96ウェル平底プレート中で60分間、プレインキュベートした。凝集を、0.3μMのhaTRAPまたは0.1U/mlのトロンビンを加え、かつLab LineTM Titer Plate Shaker (速度7)を用いて、その混合物を迅速にボルテックスすることによって、始めた。凝集百分率を、SpectromaxTM Plate Reader中で405nmにおける光線透過率の増加としてモニターした。

20

30

【0287】

(インビボ抗腫瘍手順)

ヌードマウスのヒトの乳癌モデルにおける試験を、S. Even-Ramら、Nature Medicine, 4, 8 (1988), p909~914中において報告された手順に従って行った。

【0288】

(カンナビノイドCB₂レセプター結合アッセイ)

ヒトのカンナビノイドCB₂レセプターへの結合は、Showalterら(1996, J. Pharmacol Exp Ther. 278 (3), 989~99)の手順を小さな改変とともに用い、実行した。全てのアッセイを、最終量100μl中で実行した。試験化合物を、DMSO中に10mMまで再懸濁し、次いで、溶液(50mM Tris, pH7.1, 3mM MgCl₂, 1mM EDTA, 50% DMSO)中に、連続的に希釈した。次いで、各希釈されたサンプルのアリコート(10μl)を、96ウェルマイクロタイタープレートの個々のウェル中に移した。ヒトCB₂トランスフェクトCHO/Ki細胞(Receptor Biology, Inc)からの膜を、結合緩衝液(50mM Tris, pH7.1, 3mM MgCl₂, 1mM EDTA, 0.1%の脂肪酸を含まないウシ血清アルブミン)中に再懸濁し、次いで、結合反応に(1アッセイにつき50μl中15μgまで)加えた。この反応を、結合緩衝液(比放射能=180Ci/mmol; New England Nuclear, Boston, Mass.)

40

50

中で希釈された [^3H] CP-55,940 を加えることで開始した。結合反応における最終リガンド濃度は、0.48 nM であった。室温での2時間にわたるインキュベーションの後に、膜を、TomTecTM Mach 3 U 96 ウェル細胞収穫機 (Hamden, Ct.) を用いて、前処理 (0.5% ポリエチレンジオキサン; Sigma P-3143) された GF-C フィルタープレート (Unifilter-96, Packard) を介する濾過によって収集した。プレートを、100 μl の結合緩衝液中で10回洗浄し、そして膜を、風乾させた。膜に関する放射活性を、Packard OmniscintTM 20 シンチレーション液体の追加の後に、TopCountTM NXT Microplate Scintillation and Luminescence Counter (Packard, Meriden, Ct.) を用いて、定量化した。非線形回帰分析を、PrismTM 20b. (GraphPad Software, San Diego, Ca) を用いて行った。

10

【0289】

上に記載された試験手順を用いて、式1の代表的な化合物が、1~1000 nM、好ましくは1~100 nM、より好ましくは1~20 nM のトロンビンレセプター IC₅₀ 値 (すなわち、トロンビンレセプターの50%の阻害が観察された濃度) 有することを発見した。CB₂ Ki 値は、1~1000 nM、好ましくは1~200 nM、より好ましくは1~100 nM の範囲に及ぶ。

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月8日(2007.6.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

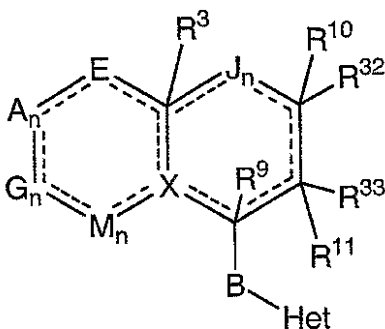
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式 I で表わされる化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩：

【化1】



式 I

ここで、

【化2】

=====

は、原子価要件で許容されるように、二重結合または単結合を表わす；但し、R³は、R³が結合する炭素が二重結合の一部であるとき、存在しない；

Bは、-(CH₂)_{n-3}-, -(CH₂)-O-, -(CH₂)S-, -(CH₂)-NR⁶-, -C(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)-、

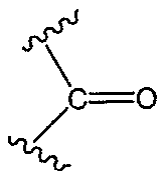
【化3】



$-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$ または $-(CH_2)_{n_4}C\equiv C(CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_3 は、0～5であり、 n_4 および n_5 は、別個に、0～2であり、そして R^{12} および R^{12a} は、別個に、水素、アルキルおよびハロゲンからなる群から選択される；

Eは、

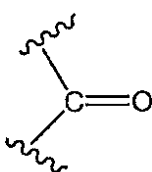
【化4】



または $-S(O)_m-$ であり、ここで、mは、0、1または2である；

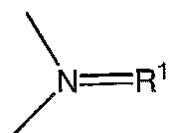
A、G、MおよびJは、別個に、 $-N(R^{54})-$ 、 $-(CR^1R^2)-$ 、 $-O-$ 、

【化5】



$-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ および

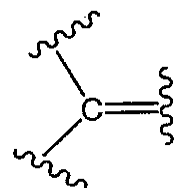
【化6】



からなる群から選択される；

Xは、

【化7】



$-CH-$ または $-N-$ であるが、但し、A、G、MおよびXの選択は、隣接酸素またはイオウ原子を生じない；

各nは、0、1または2であるが、但し、全てのn変数が0にはなり得ない；

Hetは、5個～14個の原子の単環式、二環式または三環式ヘテロ芳香族基であり、該ヘテロ芳香族基は、1個～13個の炭素原子と1個～4個のヘテロ原子とから構成され、該ヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSからなる群から選択されるが、但し、該ヘテロ芳香族基には、隣接酸素またはイオウ原子が存在しておらず、ここで、環窒素は、アルキル基と共に、N-オキシドまたは四級基を形成でき、ここで、Hetは、炭素原子環員により、Bに結合され、ここで、該Het基は、1個～4個の部分Wで置換されており、ここで、各Wは、別個に、以下からなる群から選択される：水素；アルキル；フルオロアルキル；ジフルオロアルキル；トリフルオロアルキル；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アルキルまたはアルケニルで置換したヘテロシクロアルキル；アルケニル； R^{21} -アリールアルキル； R^{21} -アリール-アルケニル；ヘテロアリール；ヘテロアリールアルキル；ヘテロアリールアルケニル；ヒドロキシアルキル；ジヒドロキシアルキル；アミノアルキル；アルキルアミノアルキル；ジ-（アルキル）-アミノアルキル；チオアルキル；アルコキシ；アルケニルオキシ；ハロゲン； $-NR^4R^5$ ； $-CN$ ； $-OH$ ；-

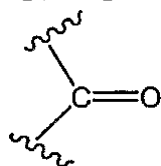
$C(O)OR^{17}$; $-COR^{16}$; $-OS(O_2)CF_3$; $-CH_2OCH_2CF_3$; アルキルチオ; $-C(O)NR^4R^5$; $-OCHR^6$ フェニル; フェノキシアルキル; $-NHCOR^{16}$; $-NH(SO_2)R^{16}$; ビフェニル; $-OC(R^6)_2COOR^7$; $-OC(R^6)_2C(O)NR^4R^5$; アルキル、アミノまたは $-NHC(O)OR^{17}$ で置換したアルコキシ; アリール; 1個～3個の置換基で置換したアリールであって、該置換基は、別個に、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、メチレンジオキシ、カルボン酸、カルボキサミド、アミン、尿素、アミド、スルホンアミド、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、アルキルアミノ、ジ(アルキル)アミノ、 $-NR^{25}R^{26}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-COR^{17}$ 、 $-NHCOR^{16}$ 、 $-NH(SO_2)R^{16}$ 、 $-NH(SO_2)CH_2CF_3$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-NR^{25}-C(O)-NR^{25}R^{26}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ および $-SR^{13}$; または以下: $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CONR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルまたは $-S(O)_2$ アルキルで必要に応じて置換したアルキル; $-C(O)NR^4R^5$ または ヘテロアリール;

ここで、該 H e t 環上の隣接炭素は、必要に応じて、メチレンジオキシ基と共に、環を形成できる;

R^1 および R^2 は、別個に、水素、アルキル、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、トリフルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アリールおよびチオアルキルからなる群から選択される; あるいは

R^1 および R^2 は、窒素と結合するとき、一緒になって、1個～3個のヘテロ原子を有する4個～10個の原子の単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ および

【化8】



から選択されるが、但し、SおよびO環原子は、互いに隣接しておらず、ここで、該複素環は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシおよびアリールアルコキシから選択される;

R^3 は、アラルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアラルコキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 N_3 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(=NR^1)NR^1R^2$ 、 $-N(R^1)C(=NR^1)NR^1R^2$; $-N=C(R^1)NR^1R^2$ 、 $-NR^{18}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ 、 $-NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHN R^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}NR^{18}R^{19}$ または $-アルキル-NR^{18}R^{19}$ である;

R^6 は、水素、アルキルまたはフェニルである;

R^7 は、水素またはアルキルである;

各 R^{13} は、別個に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_n NHC(O)R^{16b}$ 、 $-(CH_2)_n NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_n NH(SO_2)R^{16}$ 、 $-(CH_2)_n NH(SO_2)NR^4R^5$ 、および $-(CH_2)_n C(O)NR^{28}R^{29}$ から選択され、ここで、 n_6 は、0～4である;

各 R^{14} は、別個に、水素、アルキル、 $-OH$ 、アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)R^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHSSO_2R^{16}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHSSO_2NR^4R^5$ 、および $-(CH_2)_{n6}C(O)NR^2R^8R^{29}$ からなる群から選択され、ここで、 n_6 は、0～4である；ここで、 R^4 および R^5 は、別個に、水素、アルキル、フェニル、ベンジルおよびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、環を形成でき、ここで、 R^4 および R^5 により形成された該環は、必要に応じて、 $=O$ 、 OH 、 OR^1 または $-C(O)OH$ で置換されている；あるいは

R^{13} および R^{14} は、一緒になって、3個～6個の環原子のスピロ環式環またはヘテロスピロ環式環を形成し、ここで、該ヘテロスピロ環式環は、2個～5個の炭素環原子と1個または2個のヘテロ環原子とを含有し、該ヘテロ原子は、 O 、 S および N からなる群から選択される；

R^{16} は、別個に、水素、アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択される；

R^{16a} は、別個に、水素、アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択される；

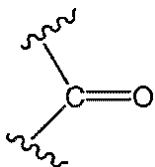
R^{16b} は、水素、アルコキシ、アルキル、アルコキシアルキル、 $R^{22}-O-C(O)-$ アルキル、シクロアルキル、 $R^{21}-$ アリール、 $R^{21}-$ アリールアルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロ置換アルケニル、アルキニル、ハロ置換アルキニル、 $R^{21}-$ ヘテロアリール、 $(R^{21}-$ ヘテロアリール) $-$ アルキル、 $(R^{21}-$ ヘテロシクロアルキル) $-$ アルキル、 $R^{28}R^{29}N-$ アルキル、 $R^{28}R^{29}N-C(O)-$ アルキル、 $R^{28}R^{29}N-C(O)O-$ アルキル、 $R^{28}OC(O)N(R^{29})-$ アルキル、 $R^{28}S(O)_2N(R^{29})-$ アルキル、 $R^{28}R^{29}N-C(O)-N(R^{29})-$ アルキル、 $R^{28}R^{29}N-S(O)_2N(R^{29})-$ アルキル、 $R^{28}-C(O)N(R^{29})-$ アルキル、 $R^{28}R^{29}N-S(O)_2-$ アルキル、 $HOS(O)_2-$ アルキル、 $(OH)_2P(O)_2-$ アルキル、 $R^{28}-S-$ アルキル、 $R^{28}-S(O)_2-$ アルキルまたはヒドロキシアルキルである；

R^{17} は、別個に、水素、アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択される；

R^{18} および R^{19} は、水素、アルキル、アリール、 $R^{21}-$ アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシアルキル、シクロアルキルオキシアルキル、(ヘテロシクリル)アルキルオキシアルキル、アルコキシアルキルオキシアルキル、 $-S(O)_2-$ アルキル、 $-C(NH)NR^1R^2$ または置換アルキルであって、該置換アルキルは、1個または2個の部分で置換されており、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ および $-C(O)NR^1R^2$ から選択される；あるいは

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、1個～3個のヘテロ環原子を有する4個～10個の原子の単環式または二環式複素環式環を形成し、該ヘテロ原子は、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ および

【化9】



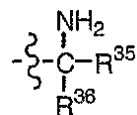
から選択されるが、但し、SおよびO原子は、互いに隣接しておらず、該環は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、アリーールアルコキシ、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{CONR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ または $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ で置換されている；

R^{21} は、1個～3個の部分であり、そして各 R^{21} は、別個に、水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、アルキル、 $-\text{OH}$ 、アルコキシ、アルキルアミノ、ジ（アルキル）アミノ、 $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ ； $-\text{COR}^{17}$ 、 $-\text{NHCOR}^{16}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-\text{NR}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ ； $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ および $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ からなる群から選択される；あるいは2個の隣接する R^{21} 部分は、メチレンジオキシ基を形成できる；

R^{22} は、水素、アルキル、フェニル、ベンジル、 $-\text{COR}^{16}$ 、 $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{COR}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ である；

R^{23} は、

【化10】



であり、ここで、 R^{35} および R^{36} は、別個に、水素、アルキル、および R^{37} 置換アルキルからなる群から選択され、ここで、 R^{37} は、 $\text{HO}-$ 、 $\text{HS}-$ 、 $\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2$ 、フェニル、p-ヒドロキシフェニルおよびインドリルからなる群から選択される；あるいは R^{23} は、以下である：アルキル；ハロアルキル；アルケニル；ハロアルケニル；アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキルアルキル；置換シクロアルキルであり、該置換シクロアルキルは、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、アルコキシアルキル、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、アリーールアルコキシ、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ および $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ からなる群から選択される；アリーール；アラルキル；ヘテロアリーール；ヘテロシクロアルキル；置換アルキルであって、該置換アルキルは、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{CONR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ および $-\text{SO}_3\text{H}$ で置換されている；

R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は、別個に、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、アラルキル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；

R^{27} は、1個～3個の部分であり、そして各 R^{27} は、水素、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 R^{27} は、必要に応じて、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ハロゲンおよびアルコキシで置換されている；

R^{28} および R^{29} は、別個に、水素、アルキル、アルコキシ、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択される；あるいは

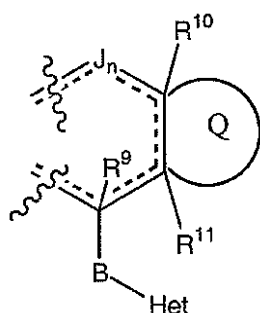
R^{28} および R^{29} は、一緒になって、3個～6個の環原子を有するスピロ環またはヘ

テロスピロ環を形成する；

$R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ は、別個に、水素、 $R^{3\ 4}$ -アルキル、 $R^{3\ 4}$ -アルケニル、 $R^{3\ 4}$ -アルキニル、 $R^{4\ 0}$ -ヘテロシクロアルキル、 $R^{3\ 8}$ -アリール、 $R^{3\ 8}$ -アラルキル、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルキル、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルケニル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R^{4\ 3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\ 3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^{4\ 3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\ 3}R^{4\ 4}$ 、 $-\text{NR}^{4\ 3}R^{4\ 4}$ 、 $-\text{NR}^{4\ 3}\text{C}(\text{O})R^{4\ 4}$ 、 $-\text{NR}^{4\ 3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\ 4}R^{4\ 5}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2R^{4\ 3}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{4\ 3}R^{4\ 4}$ 、 $R^{3\ 7}$ -アルコキシ、 $R^{3\ 7}$ -アルケニルオキシ、 $R^{3\ 7}$ -アルキニルオキシ、 $R^{4\ 0}$ -ヘテロシクロアルキルオキシ、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルキルオキシ、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルケニルオキシ、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルキル-NH-、 $-\text{NHSO}_2\text{NHR}^{1\ 6}$ および $-\text{CH}(=\text{NOR}^{1\ 7})$ からなる群から選択される；

あるいは $R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ は、結合でき、以下の環構造Qを形成する：

【化11】



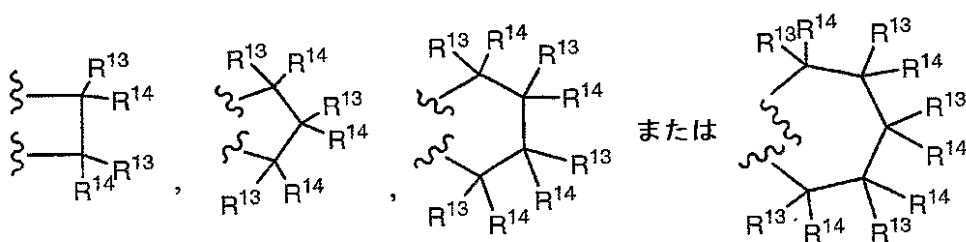
ここで、

R^9 は、水素、OH、アルコキシ、ハロゲンまたはハロアルキルである；

Qは、縮合R-置換アリール、R-置換ヘテロアリール、4個～8個の原子のR-置換複素環であり、該R-置換複素環は、1個～3個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子は、O、S、S(O)、S(O)₂ および $\text{NR}^{2\ 2}$ から選択されるが、但し、SおよびOは、互いに隣接し得ない；あるいは

Qは、

【化12】



である；

ここで、 $R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ は、別個に、 R^1 および $-\text{OR}^1$ からなる群から選択されるが、但し、環Qが芳香族であり、そして該炭素原子を持つ $R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ が二重結合により連結されるとき、 $R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ は、存在しない；

Rは、1個～5個の部分であり、そして各Rは、別個に、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、 $-\text{COR}^{1\ 6}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\ 7}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4R^5$ 、 $-\text{SOR}^{1\ 6}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)R^{1\ 6}$ 、 $-\text{NR}^{1\ 6}\text{COR}^{1\ 6a}$ 、 $-\text{NR}^{1\ 6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\ 6a}$ 、 $-\text{NR}^{1\ 6}\text{CONR}^4R^5$ 、 $-\text{NR}^{1\ 6}\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4R^5$ 、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、トリフルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリールおよびチオアルキルからなる群から選択される；

$R^{3\ 4}$ は、1個～3個の部分であり、そして各 $R^{3\ 4}$ は、別個に、水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、アルコキシ、 $R^{4\ 7}$ -アリール、アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、アルケニル- $\text{C}(\text{O})-$

、アルキニル-C(O)-、ヘテロシクロアルキル、 $R^{3\ 9}$ -シクロアルキル、 $R^{3\ 9}$ -シクロアルケニル、 $-OC(O)R^{4\ 3}$ 、 $-C(O)OR^{4\ 3}$ 、 $-C(O)R^{4\ 3}$ 、 $-C(O)NR^{4\ 3}R^{4\ 4}$ 、 $-NR^{4\ 3}R^{4\ 4}$ 、 $-NR^{4\ 3}C(O)R^{4\ 4}$ 、 $-NR^{4\ 3}C(O)NR^{4\ 4}R^{4\ 5}$ 、 $-NHOSO_2R^{4\ 3}$ 、 $-OC(O)NR^{4\ 3}R^{4\ 4}$ 、 $R^{3\ 4}$ -アルケニルオキシ、 $R^{3\ 4}$ -アルキニルオキシ、 $R^{4\ 0}$ -ヘテロシクロアルキルオキシ、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルキルオキシ、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルケニルオキシ、 $R^{4\ 2}$ -シクロアルキル-NH-、 $-NHOSO_2NHR^{1\ 6}$ および $-CH(=NOR^{1\ 7})$ からなる群から選択される；

$R^{3\ 8}$ は、1個～3個の部分であり、そして各 $R^{3\ 8}$ は、別個に、水素、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-C(O)OR^{4\ 8}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{4\ 9}R^{5\ 0}$ 、 $-NR^{5\ 1}C(O)R^{5\ 2}$ 、 $-OR^{4\ 8}$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ハロアルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、および $R^{5\ 2}$ -ヘテロアリールからなる群から選択される；あるいは隣接環炭素上の2個の $R^{3\ 8}$ 基は、縮合メチレンジオキシ基を形成する；

$R^{3\ 9}$ は、1個～3個の部分であり、そして各 $R^{3\ 9}$ は、別個に、水素、ハロゲンおよびアルコキシからなる群から選択される；

$R^{4\ 0}$ は、1個～3個の部分であり、そして各 $R^{4\ 0}$ は、別個に、水素、 $R^{4\ 1}$ -アルキル、 $R^{4\ 1}$ -アルケニルおよび $R^{4\ 1}$ -アルキニルからなる群から選択される；

$R^{4\ 1}$ は、水素、 $-OH$ またはアルコキシである；

$R^{4\ 2}$ は、1個～3個の部分であり、そして各 $R^{4\ 2}$ は、別個に、水素、アルキル、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロゲンからなる群から選択される；

$R^{4\ 3}$ 、 $R^{4\ 4}$ および $R^{4\ 5}$ は、別個に、水素、アルキル、アルコキシアルキル、 $R^{3\ 8}$ -アリールアルキル、 $R^{4\ 6}$ -シクロアルキル、 $R^{5\ 3}$ -シクロアルキルアルキル、 $R^{3\ 8}$ -アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択される；

$R^{4\ 6}$ は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシである；

$R^{4\ 7}$ は、1個～3個の部分であり、そして各 $R^{4\ 7}$ は、別個に、水素、アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、アルコキシ、トリハロアルコキシ、アルキルアミノ、ジ(アルキル)アミノ、 $-OCF_3$ 、ヒドロキシアルキル、 $-CHO$ 、 $-C(O)$ アルキルアミノ、 $-C(O)$ ジ(アルキル)アミノ、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)$ アルキルおよび $-N$ (アルキル) $C(O)$ アルキルからなる群から選択される；

$R^{4\ 8}$ は、水素、アルキル、ハロアルキル、ジハロアルキルまたはトリフルオロアルキルである；

$R^{4\ 9}$ および $R^{5\ 0}$ は、別個に、水素、アルキル、アラルキル、フェニルおよびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは $R^{4\ 9}$ および $R^{5\ 0}$ は、一緒になって、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ または $-(CH_2)_2-NR^{3\ 9}-(CH_2)_2-$ であり、それらが結合する窒素と一緒に、環を形成する；

$R^{5\ 1}$ および $R^{5\ 2}$ は、別個に、水素、アルキル、アラルキル、フェニルおよびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは $R^{5\ 1}$ および $R^{5\ 2}$ は、 $-NR^{3\ 9}C(O)R^{4\ 0}$ 基であり、それらが結合する窒素原子と一緒に、5個～8個の環員を有する環状ラクタムを形成する；

$R^{5\ 3}$ は、水素、アルコキシ、 $-SOR^{1\ 6}$ 、 $-SO_2R^{1\ 7}$ 、 $-C(O)OR^{1\ 7}$ 、 $-C(O)NR^{1\ 8}R^{1\ 9}$ 、アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、トリフルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、チオアルキル、アルコキシアルキルまたはアルキルアミノアルキルである；そして

$R^{5\ 4}$ は、以下からなる群から選択される：水素；アルキル；フルオロアルキル；ジフルオロアルキル；トリフルオロアルキル；シクロアルキル；1個～3個の置換基で置換したシクロアルキルであって、該置換基は、アルコキシアルキル、アルキル、ハロゲン、ヒ

ドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ および $-CONR^1R^2$ からなる群から選択される；アルケニル；アルコキシ；アリールアルキル；アリールアルケニル；ヘテロアリールアルキル；ヘテロアリールアルケニル；ヒドロキシ；アルコキシ；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；アミノアルキル；アリール；ヘテロアリール；1個～3個の置換基で置換したチオアルキルおよびアルキルであって、該置換基は、尿素、スルホンアミド、カルボキサミド、カルボン酸、カルボン酸エステルおよびスルホニル尿素からなる群から選択される；化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

R^3 が、存在せず、そして二重結合が、Xと、 R^3 が存在する場合に結合する炭素との間に存在する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^{32} および R^{33} が、結合して、環Qを形成する、請求項2に記載の化合物。

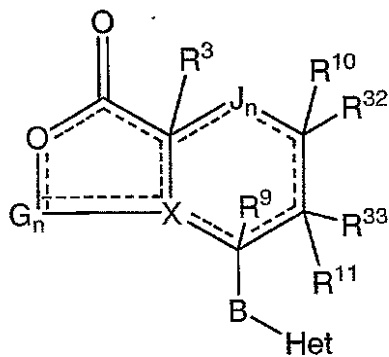
【請求項4】

Aが、Oである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

A_n について、nが、1であり、そして M_n が、存在せず、ここで、式Iの化合物が、以下の構造：

【化13】



式 I

を有する、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

Gが、 $-CR^1R^2-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^1 および R^2 が、水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

Jが、 $-CR^1R^2-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 が、水素であり、そして R^2 が、メチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

J_n について、nが、1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

A_n が、酸素であり、Gが、 $-CH(Me)-$ であり、そして M_n が、存在せず、ここで、式Iの化合物が、以下の構造：

式：

【請求項 12】

【請求項 13】

【請求項 14】

【請求項 15】

R¹⁸ および R¹⁹ は、それらが結合する窒素と一緒に、1個～3個のヘテロ原子と共に4個～10個の原子を有する単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、O、N、S、S(O)、S(O)₂ および C=O から選択されるが、但し、該SまたはO原子は、互いに隣接しておらず、該複素環は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、-NR¹R²、-NR¹COR²、-NR¹C(O)NR¹R²、-NR¹C(O)OR²、-NR¹S(O)₂R²、-NR¹S(O)₂NR¹R²、-C(O)OH、-C(O)OR¹、-CONR¹R² および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、必要に応じて、-NR¹R²、-NR¹COR²、-NR¹CONR¹R²、-NR¹C(O)OR²、-NR¹S(O)₂R²、-NR¹S(O)₂NR¹R²、-C(O)OH、-C(O)OR¹ または -CONR¹R² で置換されている、

【請求項 16】

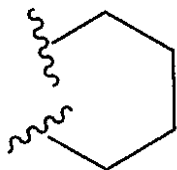
【請求項 17】

Wが、アリール、ヘテロアリールまたは置換アリールであり、該置換アリールが、ハロゲンまたは-CNで置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

$R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ が、水素またはアルキルであるか、あるいは $R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ が、結合して、環構造Qを形成し、ここで、Qが、

【化15】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

請求項1に記載の化合物であって、ここで、

Bは、シスまたはトランス- $(CH_2)_{n\ 4} CR^{1\ 2} = CR^{1\ 2\ a} (CH_2)_{n\ 5}$ - であり、ここで、 $n\ 4$ および $n\ 5$ は、0である；

A_n は、Oであり、ここで、nは、1である；

G_n は、 CH_2 、CH（アルキル）またはC（アルキル）₂ である；

Xは、-CH-である；

J_n は、 CH_2 であり、ここで、nは、1である；

R^3 は、-C(O)NR^{1 8}R^{1 9} である；

$R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ は、水素である；

$R^{1\ 8}$ および $R^{1\ 9}$ は、水素、アルキル、ヘテロアリール、-C(NH)-NH₂、アリール、 $R^{2\ 1}$ -アリール、または1個または2個の部分で置換したアルキルであり、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、-NR¹R²、-NR¹C(O)R²、-NR¹C(O)NR¹R²、-NR¹C(O)OR²、-NR¹S(O)₂R²、-NR¹S(O)₂NR¹R²、-C(O)OH、-C(O)OR¹または-C(O)NR¹R²から選択される；ここで、 R^1 および R^2 は、水素、アルキルまたはアルコキシである；あるいは

$R^{1\ 8}$ および $R^{1\ 9}$ は、それらが結合する窒素と一緒にあって、1個～3個のヘテロ原子と共に4個～10個の原子を有する単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、O、N、S、S(O)、S(O)₂ およびC=Oから選択されるが、但し、該SまたはO原子は、互いに隣接しておらず、該複素環は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、-NR¹R²、-NR¹COR²、-NR¹C(O)NR¹R²、-NR¹C(O)OR²、-NR¹S(O)₂R²、-NR¹S(O)₂NR¹R²、-C(O)OH、-C(O)OR¹、-CONR¹R² および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、必要に応じて、-NR¹R²、-NR¹COR²、-NR¹CONR¹R²、-NR¹C(O)OR²、-NR¹S(O)₂R²、-NR¹S(O)₂NR¹R²、-C(O)OH、-C(O)OR¹または-CONR¹R²で置換されている；

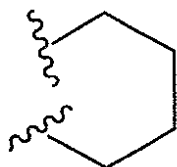
Hetは、ピリジルである；

Wは、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、該フェニルまたはヘテロアリールは、以下の部分、ハロゲン、-CN、-CF₃、OH、O-アルキル、-SO₂NR⁴R⁵または-CONR⁴R⁵で置換されているか、あるいは

2個の隣接部分は、それらが結合する炭素と共に、縮合メチレンジオキシ環を形成する；そして

$R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ は、水素またはアルキルであるか、あるいは $R^{3\ 2}$ および $R^{3\ 3}$ は、結合して、環構造Qを形成し、ここで、Qは、

【化 1 6】



である、
化合物。

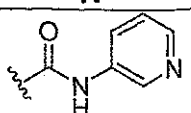
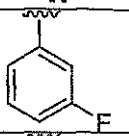
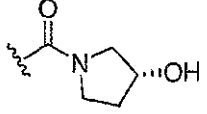
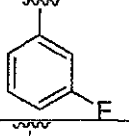
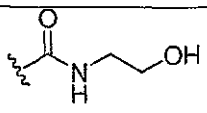
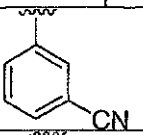
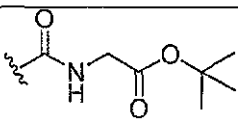
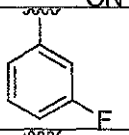
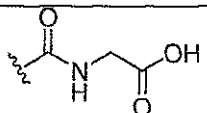
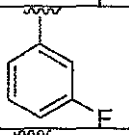
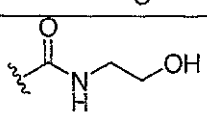
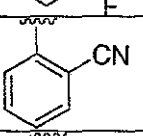
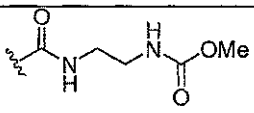
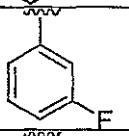
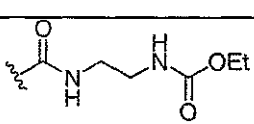
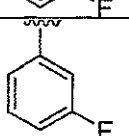
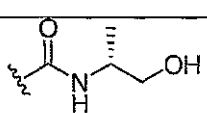
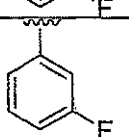
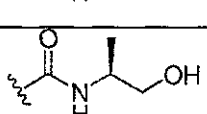
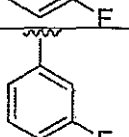
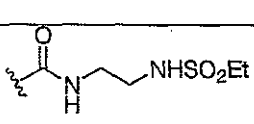
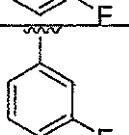
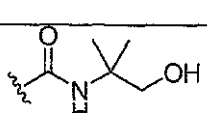
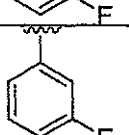
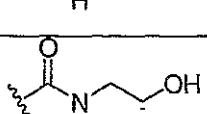
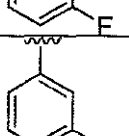
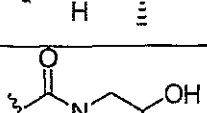
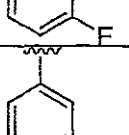
【請求項 2 0】

R^3 、 R^{32} 、 R^{33} および W が、以下：

【化 1 7】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

【化 18】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

【化 19】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

のように定義される、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の化合物であって、ここで、

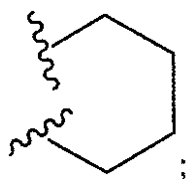
B は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ である；

H e t は、W で置換した環炭素を経由して B に結合されたピリジルである；

W は、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、該フェニルまたはヘテロアリールは、以下の部分、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、OH、O-アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4$ R^5 または $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ で置換されているか、あるいは 2 個の隣接部分は、それらが結合する炭素と共に、縮合メチレンジオキシ環を形成する；そして

R^{32} および R^{33} は、結合して、Q を形成し、そして Q は、

【化 20】

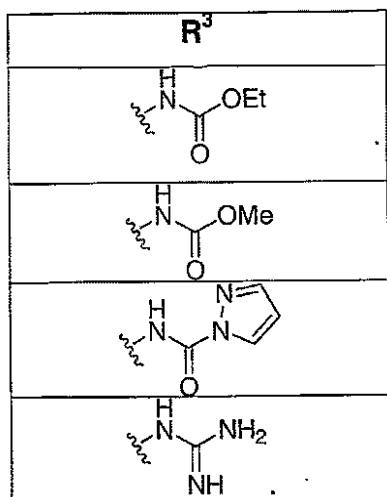


である；

そして

R^3 は、以下：

【化 2 1】



のように定義される、
化合物。

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、

B は、シスまたはトランス- $(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

A_n は、O であり、ここで、 n は、1 である；

G_n は、 CH_2 、 CH (アルキル) または C (アルキル) $_2$ である；

X は、 $-CH-$ である；

J_n は、 CH_2 であり、ここで、 n は、1 である；

R^3 は、ヘテロアリール、 $-NR^{18}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)OR^{19}$ または $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ である；

R^{10} および R^{11} は、水素である；

R^{18} および R^{19} は、水素、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(NH)-NH_2$ 、アリール、 R^{21} -アリール、または 1 個または 2 個の部分で置換したアルキルであり、該部分は、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-C(O)NR^1R^2$ から選択される；ここで、 R^1 および R^2 は、水素、アルキルまたはアルコキシである；あるいは

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素と一緒に、1 個～3 個のヘテロ原子と共に 4 個～10 個の原子を有する単環式または二環式複素環を形成し、該ヘテロ原子は、O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ および $C=O$ から選択されるが、但し、該 S または O 原子は、互いに隣接しておらず、該複素環は、非置換であるか、あるいは 1 個またはそれ以上の基で置換されており、該基は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ および置換アルキルから選択され、該置換アルキルは、必要に応じて、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CONR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ または $-CONR^1R^2$ で置換されている；

Het は、ピリジルである；

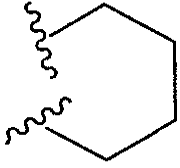
W は、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、該フェニルまたはヘテロアリールは、以下の部分、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、OH、O-アルキル、 $-SO_2NR^4$

R^5 または $-CONR^4R^5$ で置換されているか、あるいは

2 個の隣接部分は、それらが結合する炭素と共に、縮合メチレンジオキシ環を形成する；そして

R^{32} および R^{33} は、水素またはアルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、結合して、環構造 Q を形成し、ここで、Q は、

【化 2 2】



である、
化合物。

【請求項 2 3】

R^3 、 R^{32} 、 R^{33} および W が、以下：

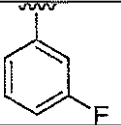
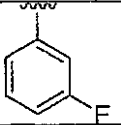
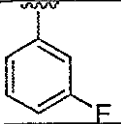
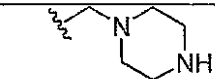
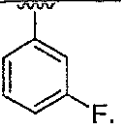
【化 2 3】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	$-CH_3$	Et	
	H	Et	
	H	Et	
	$-CH_3$	Et	
	$-CH_3$	Et	
	$-CH_3$	$-CH_3$	
	$-CH_3$	Et	
	$-CH_3$	Et	
	$-CH_3$	$-CH_3$	
	$-CH_3$	$-CH_3$	

【化 2 4】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

【化 2 5】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

のように定義される、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

請求項 2 2 に記載の化合物であって、

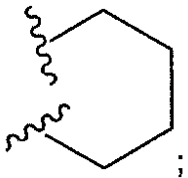
B は、 $-CH=CH-$ である；

H e t は、W で置換したヘテロアリールである；

W は、ハロゲンまたは C N で置換したアリールである；

R^{32} および R^{33} は、結合して、Q を形成し、そして Q は、

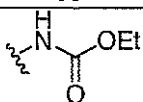
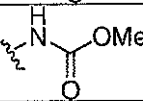
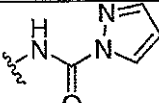
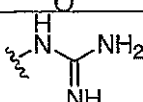
【化 2 6】



であり、そして

R^3 は、以下：

【化 2 7】

R^3





のように定義される、
化合物。

【請求項 2 5】

請求項 1 に記載の化合物であって、

B は、シスまたはトランス $-(CH_2)_{n_4} CR^{12} = CR^{12a} (CH_2)_{n_5}-$ であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

A_n は、O であり、ここで、 n は、1 である；

G_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、アルキルまたは水素である；

X は、 $-CH-$ である；

J_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、水素である；

R^3 は、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-O-$ アリール、 N_3 、 $-NR^{18} C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{18} COR^{19}$ 、 $-NHN R^{18} R^{19}$ 、 $-NR^{18} S(O)_2 R^{19}$ 、 $-NR^{18} C(O)NR^{18} R^{19}$ または $-NR^{18} NR^{18} R^{19}$ である；

R^9 、 R^{10} および R^{11} は、水素である；

R^{18} は、水素である；

R^{19} は、O-アルキルまたは NH_2 である；

Het は、ヘテロアリールである；

W は、1 個～3 個の置換基で置換したアリールであり、該置換基は、別個に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、CN、アルキル、アルコキシおよび $-C(O)OR^{17}$ からなる群から選択される；そして

R^{32} および R^{33} は、アルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、それらが結合する炭素と共に結合して、Q を形成する、

化合物。

【請求項 26】

Q が、シクロアルキルである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

Q が、置換シクロヘキシルである、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

W が、ハロゲンまたは CN で置換したフェニルである、請求項 25 に記載の化合物。

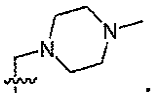
【請求項 29】

前記ハロゲンが、F である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

R^3 が、 $-NHC(O)O-$ エチル、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHC(NH)-NH_2$ 、 N_3 、 $-O-$ フェニルまたは

【化 28】

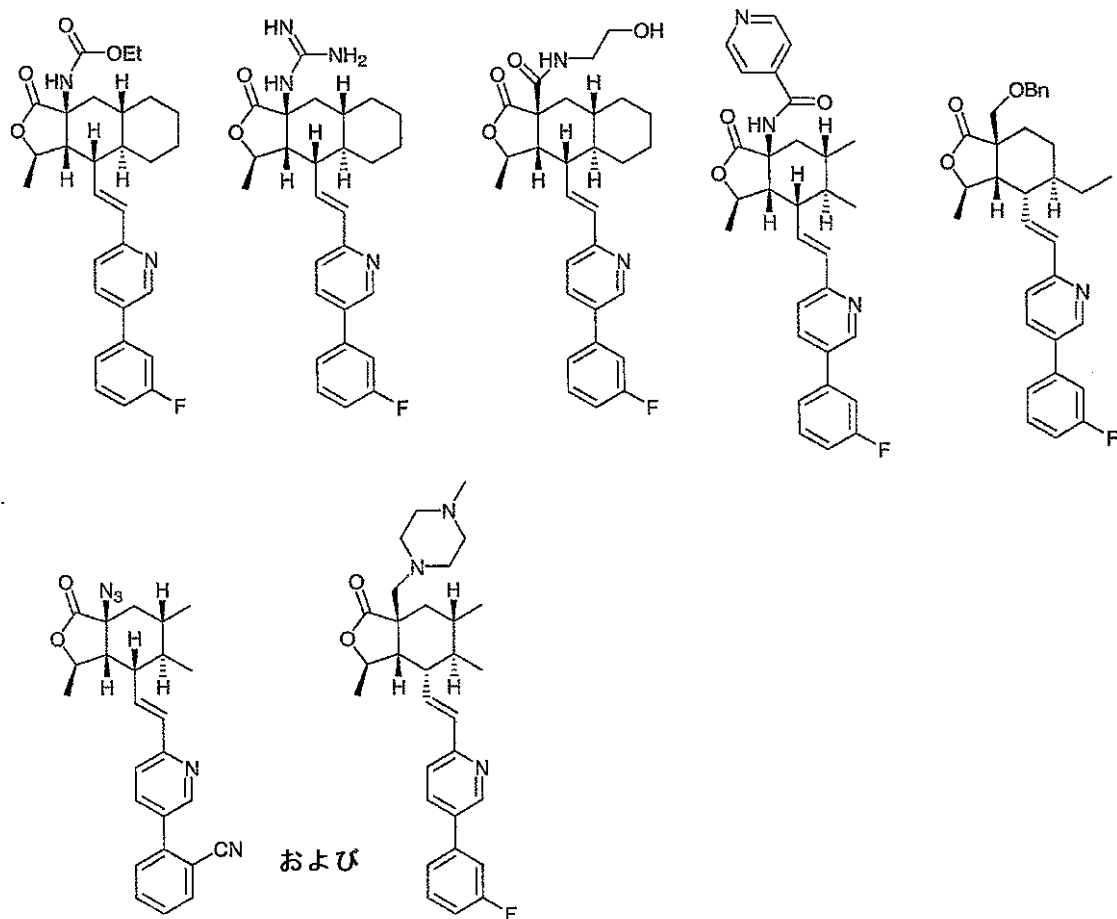


である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 31】

以下：

【化 2 9】

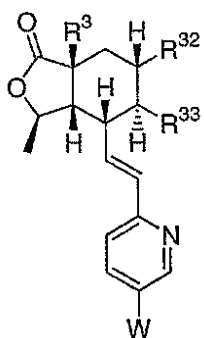


からなる群から選択される、式 I の化合物。

【請求項 3 2】

以下の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 3 0】



ここで、W、 R^3 、 R^{32} および R^{33} は、以下：

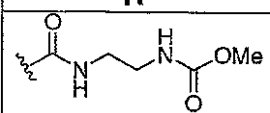
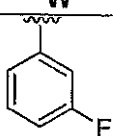
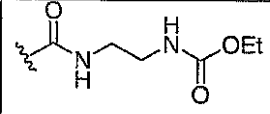
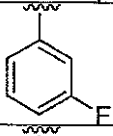
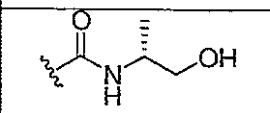
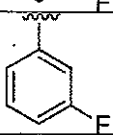
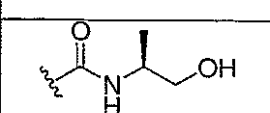
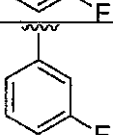
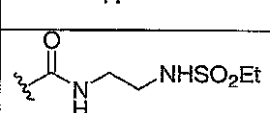
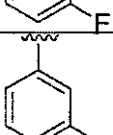
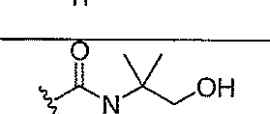
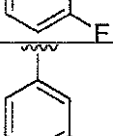
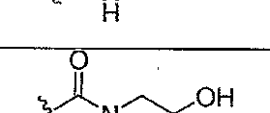
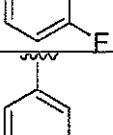
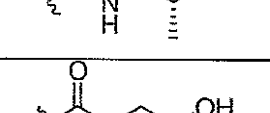
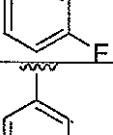
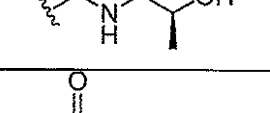
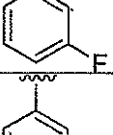
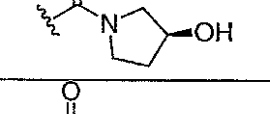
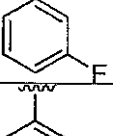
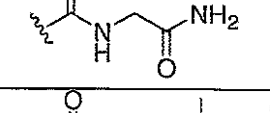
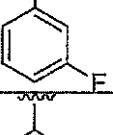
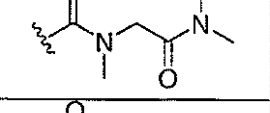
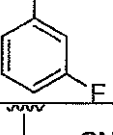
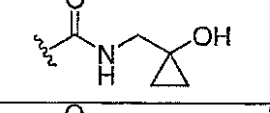
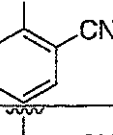
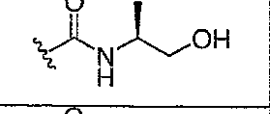
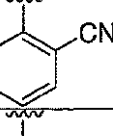
【化 3 1】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	

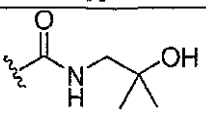
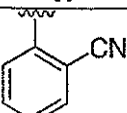
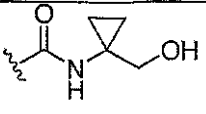
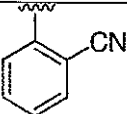
【化 3 2】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

【化 3 3】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

【化 3 4】

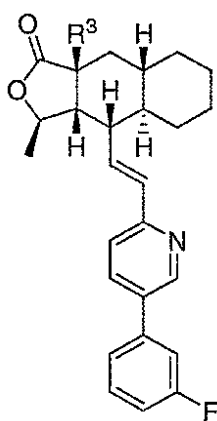
R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

のように定義される、
化合物。

【請求項 3 3】

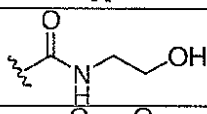
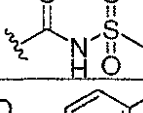
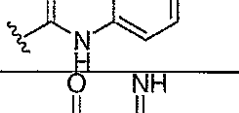
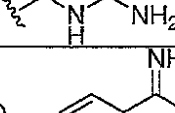
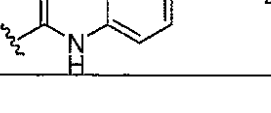
以下の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 3 5】



ここで、 R^3 は、以下：

【化 3 6】

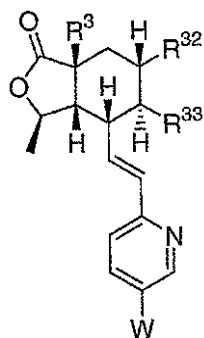
R^3






のように定義される、
化合物。

【請求項 3 4】

以下の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 3 7】



ここで、 R^3 、 R^{32} 、 R^{33} および W は、以下：

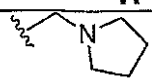
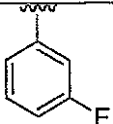
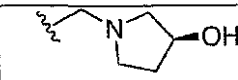
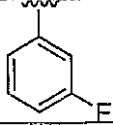
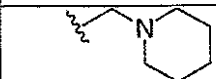
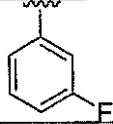
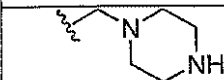
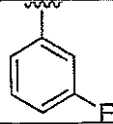
【化 3 8】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	$-\text{CH}_3$	Et	
	H	Et	
	H	Et	
	$-\text{CH}_3$	Et	
	$-\text{CH}_3$	Et	
	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	
	$-\text{CH}_3$	Et	
	$-\text{CH}_3$	Et	
	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	
	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	

【化 3 9】

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

【化 4 0】

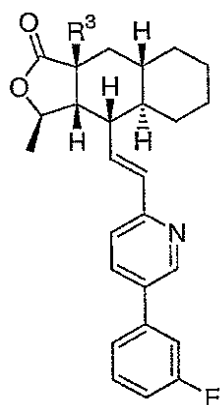
R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

のように定義される、
化合物。

【請求項 3 5】

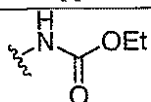
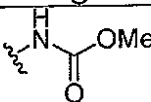
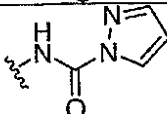
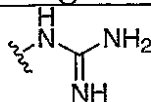
以下の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4 1】



ここで、 R^3 は、以下：

【化 4 2】

R^3





のように定義される、
化合物。

【請求項 36】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 R^3 は、存在せず、ここで、二重結合が、 X と、カルボニル基と J_n との間の炭素との間の環結合部に存在する：

B は、シスまたはトランス- $(CH_2)_{n_4} CR^{12} = CR^{12a} (CH_2)_{n_5}$ - であり、ここで、 n_4 および n_5 は、0 である；

A_n は、O であり、ここで、 n は、1 である；

G_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、アルキルまたは水素である；

J_n は、 $CR^1 R^2$ であり、ここで、 n は、1 であり、ここで、 R^1 および R^2 は、水素である；

R^9 、 R^{10} および R^{11} は、水素である；

Het は、ヘテロアリールである；

W は、1 個～3 個の置換基で置換したアリールであり、該置換基は、別個に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 CN 、アルキル、アルコキシおよび $-C(O)OR^{17}$ からなる群から選択される；そして

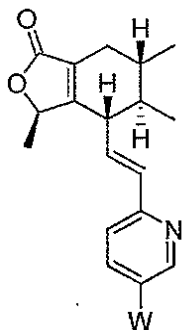
R^{32} および R^{33} は、アルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、それらが結合する炭素と共に結合して、 Q を形成する、

化合物。

【請求項 37】

次式を有する、請求項 36 に記載の化合物：

【化 43】



ここで、 W は、

【化 44】



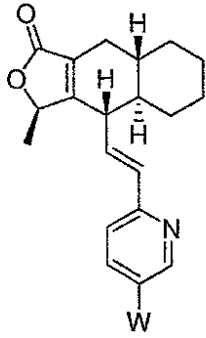
である、

化合物。

【請求項 38】

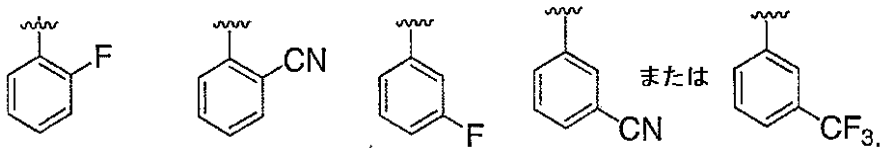
次式を有する、請求項 36 に記載の化合物：

【化 4 5】



ここで、Wは、

【化 4 6】



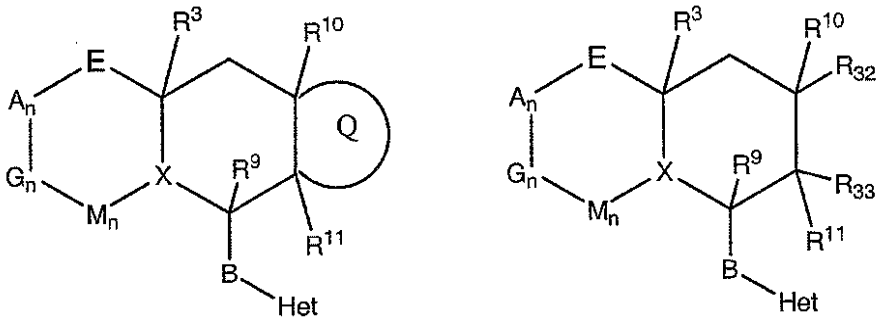
である、

化合物。

【請求項 3 9】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4 7】



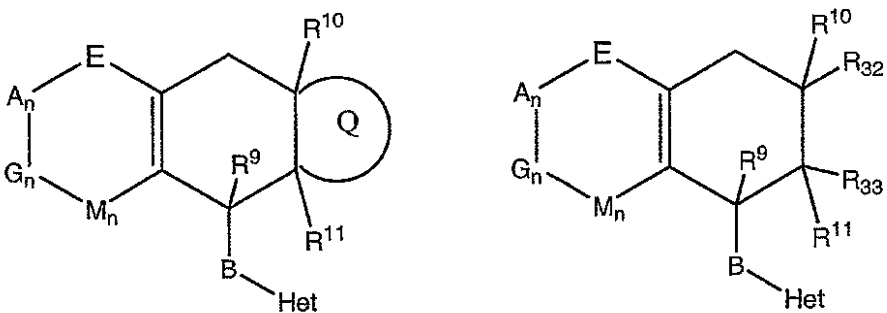
ここで、Xは、 $-CH-$ または $-N-$ である、

化合物。

【請求項 4 0】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4 8】

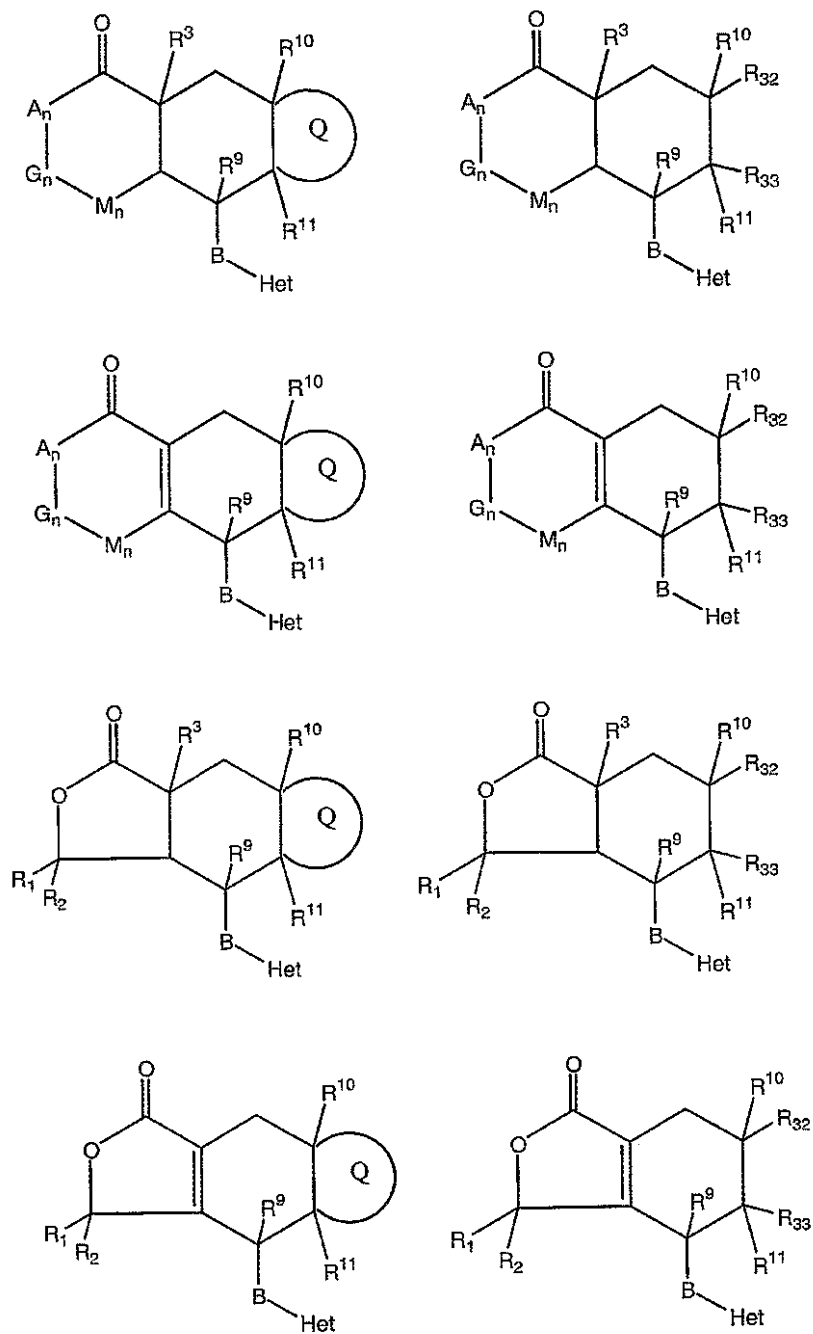


。

【請求項 4 1】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4 9】

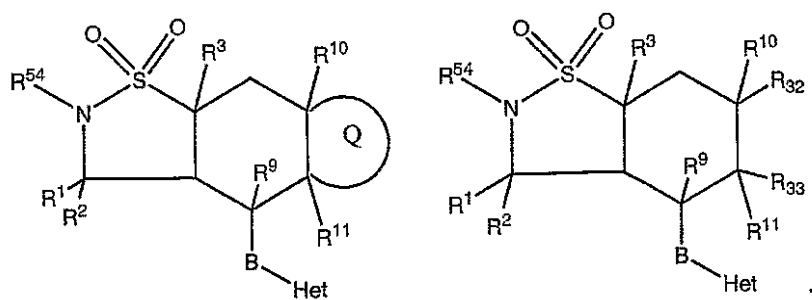


。

【請求項 4 2】

次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 5 0】



。

【請求項 4 3】

有効量の請求項 1 に記載の化合物と、薬学的に受容可能な担体とを含有する、薬学的組成物。

【請求項 4 4】

トロンビンレセプターを阻害するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有する、組成物。

【請求項 4 5】

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧症、狭心症、血管形成関連障害、不整脈、心血管または循環器疾患または状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性卒中、血栓塞栓性卒中、末梢血管疾患、脳虚血、関節リウマチ、リウマチ、アストログリオーシス、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗鬆症、糸球体腎炎、腎臓病、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎症、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌腫、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性および／または神経毒性疾患、状態または傷害、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性症、乾癬、肝臓、腎臓または肺の内皮機能不全障害、肺および消化管の炎症性障害呼吸器疾患または状態、放射線線維症、内皮障害、歯周病または創傷あるいは脊髄傷害、あるいはそれらの症状または結果を処置するための組成物であって、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物の有効量を含有する、組成物。

。

【請求項 4 6】

前記炎症性疾患または状態が、過敏性腸症候群、コーン病、腎炎、あるいは消化管、肺、膀胱、消化管または他の臓器の放射線誘発性または化学療法誘発性の増殖性障害または炎症性障害である、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記呼吸器疾患または状態が、可逆性気道閉塞、喘息、慢性喘息、気管支炎または慢性気道疾患である、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記癌が、腎細胞癌または血管形成関連障害である、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン病またはウィルソン病である、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

さらに、少なくとも 2 種の治療的に有効な薬剤を含有する、請求項 4 5 に記載の組成物。

。

【請求項 5 1】

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧症、狭心症、血管形成関連障害、不整脈、心血管または循環器疾患または状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性卒中、血栓塞栓性卒中、末梢血管疾患、脳虚血、関節リウマチ、リウマチ、アストログリオーシス、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗鬆症、糸球体腎炎、腎臓病、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎症、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌腫、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性および／または神経毒性疾患、状態または傷害、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性症、乾癬、肝臓、腎臓または肺の内皮機能不全障害、肺および消化管の炎症性障害呼吸器疾患または状態、放射線線維症、内皮障害、歯周病または創傷あるいは脊髄傷害、あるいはそれらの症状または結果を処置するための組成物であって、少なくとも 1 種の付加的な心血管剤と組み合わせて、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有する、組成物。

【請求項 5 2】

前記付加的な心血管剤が、トロンボキサン A₂ 生合成インヒビター、G P I I b / I I

I a アンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、アデノシン二リン酸インヒビター、シクロオキシゲナーゼインヒビター、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、中性エンドペプチダーゼインヒビター、抗凝血剤、利尿剤、および血小板凝集インヒビターからなる群から選択される、請求項 5 1 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記付加的な心血管剤が、アスピリン、c a n g r e l o r またはクロピドグレルビスアルフェートである、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記付加的な心血管剤が、アスピリンおよびクロピドグレルビスアルフェートである、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記付加的な心血管剤が、アスピリンおよびc a n g r e l o r である、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

カンナビノイドレセプターを阻害するための組成物であって、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物の有効量を含有する、組成物。

【請求項 5 7】

精製した形態の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

単離した形態の請求項 1 に記載の化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/035745

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D405/06 C07D409/14 C07D491/10 C07D413/14 C07D405/14 A61K31/443 A61P7/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/152736 A1 (CHACKALAMANNIL SAMUEL ET AL) 5 August 2004 (2004-08-05) pages 1-4,39	1,4-13, 16-19, 39,41, 43-58
Y	WO 01/96330 A (SCHERING CORPORATION) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application pages 1,2; claim 1	1,4-13, 16-19, 39,41, 43-58
Y	WERMUTH ET AL: "Molecular Variations Based on Isosteric Replacements" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1996, pages 203-237, XP002190259 page 209	1,4-13, 16-19, 39,41, 43-58
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "g" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 April 2006		19. 07. 2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/035745

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004152736 A1	05-08-2004	NONE	
WO 0196330 A	20-12-2001	AU 6690001 A	24-12-2001
		BR 0111991 A	01-04-2003
		CA 2410177 A1	20-12-2001
		CN 1436185 A	13-08-2003
		CZ 20024098 A3	14-05-2003
		EP 1294714 A2	26-03-2003
		HU 0303081 A2	29-12-2003
		JP 2004503551 T	05-02-2004
		MX PA02012447 A	25-04-2003
		NO 20025965 A	14-02-2003
		NZ 523075 A	28-05-2004
		PL 359822 A1	06-09-2004
		SK 17552002 A3	03-06-2003
		ZA 200210099 A	12-03-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/035745

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 4-13, 16-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005/035745

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 4-13, 16-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is aralkoxy.

2. claims: 1, 4-13, 16-18, 30, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is aryloxy (-O-aryl).

3. claims: 1, 4-14, 16-18, 22, 25-29, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is heteroaryl, heteroaralkoxy or -O-heteroaryl.

4. claims: 1, 4-13, 16-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is -CN.

5. claims: 1, 4-13, 16-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is NO2.

6. claims: 1, 4-13, 16-18, 25-31, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is N3.

7. claims: 1, 4-19, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and R18/R19 are H.

8. claims: 1, 4-19, 39, 41, 43-58 (all part)

International Application No. PCT/US2005/035745

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is alkyl.

9. claims: 1, 4-21, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is aryl.

10. claims: 1, 4-19, 33, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is R21-aryl.

11. claims: 1, 4-21, 32, 33, 34, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is heteroaryl, heterocyclyl, heteroaryloxyalkyl, heteroaryloxyalkoxyalkyl, heteroarylalkoxyalkyl or (heterocyclyl)alkyloxyalkyl.

12. claims: 1, 4-19, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is cycloalkyl or cycloalkyloxyalkyl.

13. claims: 1, 4-19, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl or alkoxyalkoxyalkyl.

14. claims: 1, 4-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is aryloxyalkyl or arylalkoxyalkyl.

International Application No. PCT/US2005/035745

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

15. claims: 1, 4-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is S(0)2-alkyl.

16. claims: 1, 4-19, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is C(NH)NR1R2.

17. claims: 1, 4-21, 30-33, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is substituted alkyl.

18. claims: 1, 4-21, 32, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and R18 and R19 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring.

19. claims: 1, 4-19, 30, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is C(=NR1)NR1R2, NR1C(=NR1)NR1R2, -N=C(R1)NR1R2.

20. claims: 1, 4-18, 22-31, 34, 35, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is NR18C(O)R19, NR18C(O)NR18R19, NR18C(O)OR19, NR18S(O)2R19 or NR18S(O)2NR18R19.

21. claims: 1, 4-13, 25, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is NHNR18R19, NR18NR18R19.

International Application No. PCT/US2005/035745

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

22. claims: 1, 4-13, 16-18, 30, 31, 34, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is -alkyl-NR18R19.

23. claims: 1-3, 36-38, 40, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which R3 is absent, A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and B is CR12=CR12a.

24. claims: 1, 42, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which R3 is present, E is S(O)0-2, A is N (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH and J is present (n=1).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 407/14	(2006.01)	C 0 7 D 407/14	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
		A 6 1 P 25/14	

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

(72)発明者 チャカランニル, サミュエル

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 7 8 3 0, カリフォニア, ウィンディヤー ハイッ ロード 1 7

(72)発明者 シェリアー, マリアッパン ブイ.

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 08820, エジソン, ポートランド ストリート
56

(72)発明者 シェ, ヤン

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 08820, エジソン, タワー ロード 66

(72)発明者 イーゲン, キース エー.

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 07052, ウェスト オレンジ, バージニア アベ
ニュー 13

Fターム(参考) 4C050 AA04 BB07 CC17 EE01 FF01 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB03 CC76 CC92 DD03 DD06 DD10 DD12 EE01

4C086 AA01 AA03 BC17 BC21 BC31 BC32 BC50 BC73 BC82 CA01

GA02 GA03 GA09 GA10 MA01 MA04 ZA01 ZA04 ZA15 ZA16

ZA33 ZA36 ZA42 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89

ZA96 ZB11 ZB15 ZB26 ZC35

【要約の続き】

