

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年7月21日(21.07.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/114386 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01) A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/051124
- (22) 国際出願日: 2016年1月15日(15.01.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-006142 2015年1月15日(15.01.2015) JP
- (71) 出願人: 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター(NATIONAL CENTER OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY) [JP/JP]; 〒1878551 東京都小平市小川東町4-1-1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 山村 隆(YAMAMURA Takashi); 〒1878551 東京都小平市小川東町4-1-1 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター内 Tokyo (JP). 大木 伸司(OKI Shinji); 〒1878551 東京都小平市小川東町4-1-1 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番
- 1号丸の内 MY PLAZA (明治安田生命ビル) 9階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR PROGRESSIVE DEMYELINATING IMMUNE DISEASE

(54) 発明の名称: 進行型免疫性脱髄疾患治療剤

(57) Abstract: A therapeutic agent for progressive demyelinating immune disease containing, as an active ingredient thereof, a substance for suppressing or inhibiting signal transduction initiated by the PAR1 receptor.

(57) 要約: PAR1受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質を有効成分として含有する、進行型免疫性脱髄疾患治療剤。



WO 2016/114386 A1

明 細 書

発明の名称： 進行型免疫性脱髄疾患治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、進行型免疫性脱髄疾患治療剤に関する。

背景技術

[0002] 多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: MS) とは、自己免疫疾患のひとつで、髄鞘及び神経軸索を標的とする多発性炎症が惹起され、広汎な脱髄に起因する神経伝導障害を引き起こす疾患である。多発性硬化症の病態が進行すると、運動障害や視覚障害などの重篤な神経症状が現れる。

[0003] 多発性硬化症は、急性増悪と寛解を繰り返す再発寛解型MS (RR-MS) と、進行型MSがある。進行型MSには、一次進行型MS (PP-MS) と、RR-MS病態が一定期間続いた後に進行性の病態へと移行する二次進行型MS (SP-MS)、及び再発を繰り返しながら進行する進行再発型MS (PR-MS) が知られている (非特許文献1～3)。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1: Nature Reviews Neurology 2012, 8, 647-656.

非特許文献2: Nature Reviews Neurology 2013, 9, 496-503.

非特許文献3: Multiple Sclerosis Journal 2013, 19: 1428-1436.

非特許文献4: Biochimica et Biophysica Acta 1802 (2010), 66-79.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] RR-M Sの疾患修飾性治療薬 (disease-modifying therapy: DMT) として、1型インターフェロン、抗炎症剤、免疫抑制剤等が知られている。一方、進行型MSに対してRR-M SのDMTを適用しても効果がなく、現在のところ進行型MSに対するDMTは知られていない。

[0006] これまでのところ、進行型MS病態の形成機序は、RR-M S病態の形成機序との異同を含めて明らかではない。一方、非特許文献4には、SP-M S患者の中樞神経系 (CNS) では、複数の細胞又は組織において障害が生じており、またその障害が白質だけでなく灰白質にもおよんでいることが報告されている。また非特許文献4は、多発性硬化症患者の脳内において、PAR (Protease-activated receptors) 受容体ファミリーに属するPAR2受容体の発現量が増加しており、PAR2受容体が神経の炎症症状に関与していることを報告している。

[0007] 本発明は、これらの事情に鑑みてなされたものであり、進行型免疫性脱髄疾患治療剤の提供を主な目的とする。本発明はまた、進行型免疫性脱髄疾患の治療方法の提供も目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、単相型の実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を誘導したNR4A2欠損マウスでは、誘導初期に通常の四肢麻痺を伴うEAE病態が観察されない一方で、誘導後期 (誘導後約28日以降) にEAE病態 (以下、「後期EAE病態」ともいう。) が観察されること、及び後期EAE病態が進行型MS病態のモデルになることを見出した。本発明者らは更に、PAR1受容体アンタゴニスト等を用いてPAR1受容体を阻害することにより、NR4A2欠損マウスの後期EAE病態が改善することを見出した。本発明はこれらの新規知見に基づくものである。

[0009] すなわち、本発明は、以下の(1)~(16)を提供する。

(1) PAR1受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質を有効成分として含有する、進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

(2) 上記物質が、P A R 1 受容体アンタゴニストを含む、(1)に記載の進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

(3) 上記物質が、P A R 1 受容体を活性化する酵素の阻害剤を含む、(1)に記載の進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

(4) 上記進行型免疫性脱髄疾患が二次進行型多発性硬化症である、(1)～(3)のいずれかに記載の進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

(5) P A R 1 受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質を有効成分として含有する医薬組成物を、進行型免疫性脱髄疾患患者に投与することを含む、進行型免疫性脱髄疾患の治療方法。

(6) 上記物質が、P A R 1 受容体アンタゴニストを含む、(5)に記載の進行型免疫性脱髄疾患の治療方法。

(7) 上記物質が、P A R 1 受容体を活性化する酵素の阻害剤を含む、(5)に記載の進行型免疫性脱髄疾患の治療方法。

(8) 上記進行型免疫性脱髄疾患が二次進行型多発性硬化症である、(5)～(7)のいずれかに記載の方法。

(9) 進行型免疫性脱髄疾患治療剤を製造するための、P A R 1 受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質の使用。

(10) 上記物質が、P A R 1 受容体アンタゴニストを含む、(9)に記載の使用。

(11) 上記物質が、P A R 1 受容体を活性化する酵素の阻害剤を含む、(9)に記載の使用。

(12) 上記進行型免疫性脱髄疾患が二次進行型多発性硬化症である、(9)～(11)のいずれかに記載の使用。

(13) 進行型免疫性脱髄疾患を治療するための、P A R 1 受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質の使用。

(14) 上記物質が、P A R 1 受容体アンタゴニストを含む、(13)に記載の使用。

(15) 上記物質が、P A R 1 受容体を活性化する酵素の阻害剤を含む、(

13)に記載の使用。

(16) 上記進行型免疫性脱髄疾患が二次進行型多発性硬化症である、(13)～(15)のいずれかに記載の使用。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、進行型免疫性脱髄疾患治療剤の提供、および進行型免疫性脱髄疾患の治療方法の提供が可能となる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]単相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス及び対照マウスのEAEスコアを示すグラフである。

[図2]単相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス及び対照マウスにおけるCNSへ浸潤したT細胞数を示すグラフである。

[図3]単相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス及び対照マウスにおけるCNSへ浸潤したT細胞によるIL-17産生量を示すグラフである。

[図4]単相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス及び対照マウスにおけるCNSへ浸潤したCD4⁺T細胞のEomes発現量を示すグラフである。

[図5]単相型EAEを誘導したEomes欠損マウス及び対照マウスのEAEスコアを示すグラフである。

[図6]単相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス、NR4A2/Eomes欠損マウス及び対照マウスのEAEスコアを示すグラフである。

[図7]CNSへ浸潤したリンパ球のパーフォリン1の発現量を示すグラフである。

[図8]CNSへ浸潤したリンパ球のグランザイムBの発現量を示すグラフである。

[図9]CNSへ浸潤したリンパ球のCD107aの発現量を示すグラフである。

[図10]健康成人、RR-MS患者及びSP-MS患者由来のCD3⁺PBMCにおけるCD4及びEomes発現を示すサイトグラム、CD3⁺CD4⁺PBMCにおけるCD11a及びEomes発現を示すサイトグラム、並び

にCD3⁺CD4⁺PBMCにおけるCD27及びEomes発現を示すサイトグラムである。

[図11]健康成人、RR-MS患者及びSP-MS患者由来のCD3⁺CD4⁺PBMCに占めるEomes⁺細胞の割合を示すプロットである。

[図12]SP-MS患者由来のCD3⁺CD4⁺PBMCのCD107a、IFN- γ 、グランザイムB及びパーフォリン1発現を示すサイトグラムである。

[図13]グランザイムB特異的siRNAの投与によるEAE病態の変化を示すグラフである。

[図14]PAR1受容体アンタゴニストの投与によるEAE病態の変化を示すグラフである。

[図15]PAR1受容体アンタゴニストの投与によるEAE病態の変化を示すグラフである。

[図16]PAR1受容体活性化ペプチドの投与によるEAE病態の変化を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0012] [定義]

本明細書において、「進行型免疫性脱髄疾患」とは、免疫反応に起因する髄鞘の障害により生じる疾患であって、寛解することなく持続的に進行する疾患を意味する。進行型免疫性脱髄疾患は、好ましくは中枢神経系の進行型免疫性脱髄疾患である。進行型免疫性脱髄疾患としては、例えば、PP-MS、SP-MS及びPR-MS等の進行型多発性硬化症が挙げられる。

[0013] NR4A2遺伝子は、Nurr1遺伝子、NOT遺伝子、又はRNR1遺伝子とも呼ばれ、オーファン核内受容体の1種である。NR4A2遺伝子の主な発現部位は、中枢神経系であり、特に中脳腹側、脳幹、脊髄に強く発現している。また、NR4A2は、プロスタグランジン、増殖因子、炎症性サイトカイン、T細胞受容体架橋に応答して発現が誘導され、リガンド依存性又はリガンド非依存性にDNAと直接結合して転写を制御する。ヒトNR4

A2 遺伝子の転写産物の NCBI Reference Sequence のアクセッション番号は、NM_006186.3 である。

[0014] Eomes 遺伝子は、Eomesodermin 又は Tbr2 と呼ばれ、T-box 転写因子族の一種であり、脊椎動物の発生や分化に係るタンパク質である。Eomes 遺伝子は、CD8⁺T 細胞（細胞障害性 T 細胞，CTL）及び NK 細胞で発現していることが知られている。また、Eomes 遺伝子は、パーフォリン及びグランザイム B の発現を直接誘導することが知られている。ヒト Eomes 遺伝子の転写産物の NCBI Reference Sequence のアクセッション番号は、NM_001278182.1（バリエント 1）、NM_005442.3（バリエント 2）、及び NM_001278183.1（バリエント 3）である。

[0015] PAR1 受容体は、7 回膜貫通型の G タンパク共役型受容体であり、PAR 受容体ファミリーの 1 つとして知られている。PAR1 受容体は、当該受容体を構成するアミノ酸配列のうち、細胞外領域に存在する特定のペプチド結合が酵素により切断されることで、活性化する。より具体的には、特定のペプチド結合が切断されて、切断された箇所から N 末端までのペプチドが除去されることにより、当該アミノ酸配列に新たな N 末端が生じる。新たな N 末端周辺のアミノ酸配列は、PAR1 受容体の活性化リガンド（tethered ligand）として作用し、受容体の自己活性化を引き起こす。PAR1 受容体のペプチド結合を切断する酵素としては、例えば、トロンピン、グランザイム、第 X 因子、トリプシン、プラスミン等が挙げられる。また、PAR1 受容体を活性化する因子として、上記活性化リガンドのアミノ酸配列を模倣した活性化ペプチド（activating peptide）が知られている。活性化ペプチドとしては、例えば、SFLLRN、TFLLRN 等のアミノ酸配列を有するペプチドが挙げられる。なお、アミノ酸の表記は、S：セリン、T：スレオニン、F：フェニルアラニン、L：ロイシン、R：アルギニン、N：アスパラギンを意味する。

[0016] 〔進行型免疫性脱髄疾患治療剤〕

本実施形態に係る進行型免疫性脱髄疾患治療剤は、P A R 1 受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質を有効成分として含有する。当該治療剤は、進行型免疫性脱髄疾患の病態の進行抑制剤としても使用することができる。P A R 1 受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質は、上述のP A R 1 受容体の活性化メカニズムのいずれかを抑制又は阻害することにより、P A R 1 受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質である。すなわち、P A R 1 受容体の特定のペプチドを切断する酵素を阻害する物質（P A R 1 受容体を活性化する酵素の阻害剤）であってもよく、P A R 1 受容体の活性化リガンドが作用するサイトに結合する物質（P A R 1 受容体アンタゴニスト）であってもよく、P A R 1 受容体の細胞内領域でシグナル伝達に関わるタンパクを阻害する物質（シグナル伝達の阻害剤）であってもよい。また、P A R 1 受容体のmRNAレベル又はタンパク質レベルでの発現を阻害する物質（P A R 1 遺伝子発現の阻害剤）であってもよい。

[0017] P A R 1 受容体を活性化する酵素の阻害剤は、P A R 1 受容体を活性化する酵素を阻害することができれば、抗体、核酸、ペプチド、糖又は糖タンパクであってもよく、分子量2000以下の低分子化合物であってもよい。抗体は、モノクローナル抗体であってもよく、ポリクローナル抗体であってもよい。P A R 1 受容体を活性化する酵素としては、例えば、トロンビン、グランザイムA、グランザイムB、活性化凝固第X因子（Factor Xa）、トリプシン、プラスミンが挙げられる。P A R 1 受容体を活性化する酵素の阻害剤は、1種単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0018] トロンビン阻害剤としては、例えば、抗トロンビン抗体（例えば、ATA P 2、SF-14）、トロンビン特異的siRNA、トロンビン特異的shRNA、トロンビン特異的shRNAプラスミドが挙げられる。

[0019] グランザイムA阻害剤としては、例えば、3,4-ジクロロイソクマリン、ナファモスタットメシル酸塩、抗グランザイムA抗体又はその抗原結合

性断片、グランザイムA特異的s i R N A、グランザイムA特異的s h R N A、グランザイムA特異的s h R N Aプラスミドが挙げられる。

[0020] グランザイムB阻害剤としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル-イソロイシン-グルタミン酸-スレオニン-アスパラギン酸 フルオロメチルケトン (Z-IETDFMK)、アセチル-イソロイシン-グルタミン酸-スレオニン-アスパラギン酸-アルデヒド (Ac-IETD-CHO)、3,4-ジクロロイソクマリン、Ecotin, E. coli、アセチル-イソロイシン-グルタミン酸-プロリン-アスパラギン酸-アルデヒド (Ac-IEPD-CHO)、ベンジルオキシカルボニル-アラニン-アラニン-アスパラギン酸 クロロメチル ケトン (Z-AAD-CMK)、プロテアーゼインヒビター9 (J. Immunol. 2001; 166: 3218-3225)、WO2012/076985に記載の化合物、抗グランザイムB抗体 (例えば、MAB3070) 又はその抗原結合性断片、グランザイムB特異的s i R N A、グランザイムB特異的s h R N A、グランザイムB特異的s h R N Aプラスミドが挙げられる。

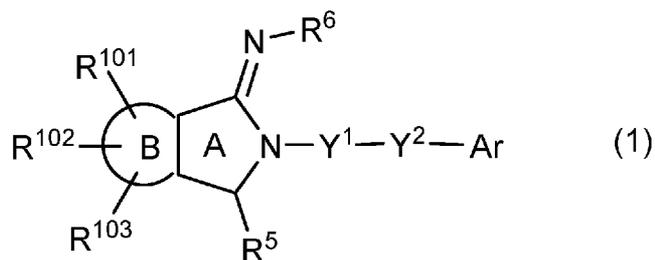
[0021] PAR1受容体アンタゴニストとしては、DRUG DEVELOPMENT RESEARCH 59: 355-366 (2003)に記載の化合物 (例えば、RWJ-53052、RWJ-56110、RWJ-58259、SCH-79797、BMS-200261、FR-171113、SCH-73754、RWJ-54399)、US7304078に記載の化合物 (例えば、SCH-530348 (Vorapaxar))、WO2002/085855に記載の化合物 (例えば、E5555 (Atopaxar))、US6063847に記載の化合物、US6645987に記載の化合物、US7037920に記載の化合物、US7304078に記載の化合物、US7488742に記載の化合物、US8198272に記載の化合物、US8466169に記載の化合物、US8791133に記載の化合物、US8871798に記載の化合物、US2007202140に記載の化合物、US2011034451に記載の化合物、WO0206

8425に記載の化合物、WO99/26943に記載の化合物、WO2008/042422に記載の化合物、WO2008/060372に記載の化合物、WO2014/046125に記載の化合物、US7183252に記載の化合物、US7049297に記載の化合物、US8791133に記載の化合物、US8871798に記載の化合物、US8466169に記載の化合物、Curr. Med. Chem. Cardiovasc Hematol Agents, 2003 Mar; 1(1): 13-36に記載の化合物、Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, Vol 8, 1649-1654に記載の化合物、抗PAR1受容体抗体、PAR1受容体特異的siRNA、PAR1受容体特異的shRNA、PAR1受容体特異的shRNAプラスミド等が挙げられる。

[0022] PAR1受容体アンタゴニストのより具体的な例として、例えば、下記[1]～[13]に記載の化合物が挙げられる。

[0023] [1] 特開2006-206595号公報に記載の化合物、すなわち、式(1)：

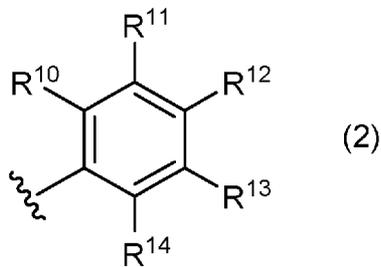
[化1]



[式中、B環はそれぞれさらに置換基を有していてもよい(1)芳香族炭化水素環または(2)1あるいは2個のNを含有しても良い芳香族複素環を；R¹⁰¹、R¹⁰²およびR¹⁰³は同一または相異なって(1)水素原子または(2)下記置換基群cから選ばれるいずれか1の基を；R⁵は(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子または(4)下記置換基群aから選ばれるいずれか1の基を；R⁶は(1)水素原子、(2)C₁₋₆アルキル基、(3)アシル基、(4)カルバモイル基、(5)水酸基、(6)C₁₋₆アルコキシ基、(7)C₁₋₆アルキルオキシカルボニルオキシ基、(8)C₃₋₈環状ア

ルキル基、(9) アシルオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基または(10) それぞれ下記置換基群 e から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基もしくは5乃至14員芳香族複素環式基を； Y^1 は単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^8-$ 、 $-CR^8R^9-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONR^8-$ または $-SO_2NR^8-$ 〔式中、 m は1乃至3の整数を、 R^8 および R^9 は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示す〕を； Y^2 は単結合、 O 、 N 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^8-$ 、 CR^8R^9- 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-C(=N-OR^8)-$ 〔式中、 m 、 R^8 および R^9 は前記定義と同意義を示す〕を； Ar は(i) 水素原子、(ii) 式(2)：

[化2]



〔式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は同一または相異なって(1) 水素原子、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子、(4) ニトロ基または(5) 下記置換基群 b から選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{12} 、または、 R^{12} と R^{13} は結合して N 、 S および O から選ばれる1乃至4個の複素原子を含有していてもよく、かつ下記置換基群 f から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至8員複素環を形成していてもよい。〕で表わされる基または(3) 下記置換基群 g から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。

<前記置換基群 a> 下記置換基群 a' から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、アルキリデン基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、

C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、C₃₋₈環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

<前記置換基群 a' > C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子、C₃₋₈環状アルキル基、含ヘテロ環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群を示し、更に、前記C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基は、それぞれC₁₋₆アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子およびC₃₋₈環状アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；

<前記置換基群 b > 下記置換基群 b' から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、アミノ基、C₁₋₆アミノアルキル基、C

C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

<前記置換基群b'> C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、シアノ基、 C_{1-6} シアノアシル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、ベンゾイル基、アラルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシアルキルカルボニル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、カルバモイルアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} モノアルキルアミノカルボニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-10} アルコキシアルキル基、 C_{1-10} アラルキルオキシアルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 C_{1-6} モノアルキルアミノスルホニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基およびイソキサゾリニル基は、独立に、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミ

ノ基、 C_{1-6} ジアルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン基および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；

<前記置換基群c> (1) シアノ基、(2) ハロゲン原子ならびに(3) 下記置換基群c' から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

<前記置換基群c' > C_{1-6} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

<前記置換基群e> C_{1-6} アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群；

<前記置換基群 f> (1) 水素原子、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子、(4) オキソ基ならびに(5) それぞれ下記置換基群 f' から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、C₁₋₆アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、アミノ基、イミノ基、C₁₋₆アミノアルキル基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、C₃₋₈環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

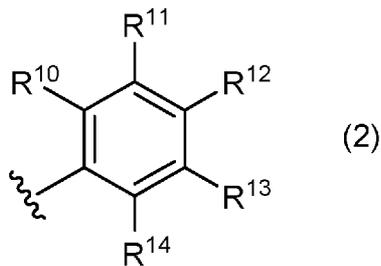
<前記置換基群 f'> C₁₋₆アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、C₃₋₈環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

<前記置換基群 g> C₁₋₆アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基およびC₃₋₈環状アルキル基からなる群。] で表わされる化合物またはその塩。

[1] に記載の化合物は、好ましくは、式(1)において、B環はそれぞれさらに置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を；R¹⁰¹、R¹⁰²およびR¹⁰³は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋

R^4 アルキルアミノ基および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群から選ばれるいずれか1の基を； R^5 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれるいずれか1の基を； R^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基およびアシルオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基からなる群から選ばれるいずれか1の基を； Y^1 は単結合または $-(CH_2)_m-$ [式中、 m は1乃至3の整数を示す] を； Y^2 は単結合または $-CO-$ を； A_r は水素原子または式(2)：

[化3]



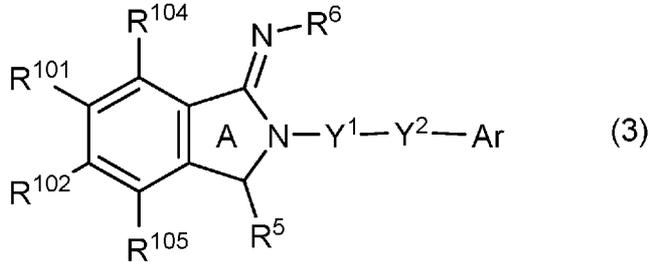
[式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、5乃至14員非芳香族複素環式基および C_{1-6} アルキルオキシカルボニルオキシ基からなる群から選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{12} 、または、 R^{12} と R^{13} は結合して、(i) N、S および O から選ばれる1乃至4個の複素原子を含有していてもよく、かつ (ii) シアノ基、オキソ基ならびにそれぞれ下記置換基群 f'' ：

<前記置換基群 f'' > C_{1-6} アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群；から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、スルホニル基および5乃至14員非芳香族複素環式基からなる群から選ばれる少なくとも

1の基で置換されていてもよい、5乃至8員複素環を形成していてもよい。
] で表わされる基を示す、化合物またはその塩である。

[1]に記載の化合物は、より好ましくは、式(3)：

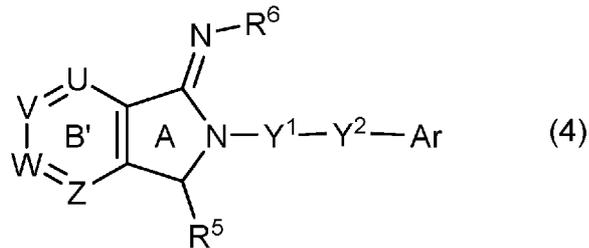
[化4]



[式中、R¹⁰⁴およびR¹⁰⁵は同一または相異なって水素原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基またはハロゲン原子を、R¹⁰¹、R¹⁰²、R⁵、R⁶、Y¹、Y²およびArはそれぞれ前記定義と同意義を示す(ただし、R¹⁰¹、R¹⁰²、R¹⁰⁴およびR¹⁰⁵がすべて同時に水素原子を示すことはない)。] で表される化合物またはその塩である。

[1]に記載の化合物は、好ましくは、式(4)：

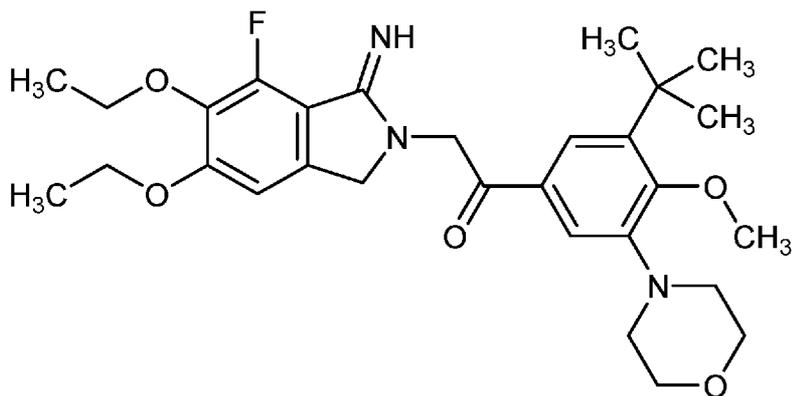
[化5]



[式中、UはNまたはCHを示し、VはNまたはCR¹⁰¹を示し、WはNまたはCR¹⁰²を示し、ZはNまたはCR¹⁰⁵を示し、U、V、W、Zの内1個あるいは2個がNであり；R¹⁰¹、R¹⁰²、R¹⁰⁵、R⁵、R⁶、Y¹、Y²およびArはそれぞれ前記定義と同意義を示す(ただし、R¹⁰¹、R¹⁰²およびR¹⁰⁵がすべて同時に水素原子を示すことはない)。] で表される化合物またはその塩である。

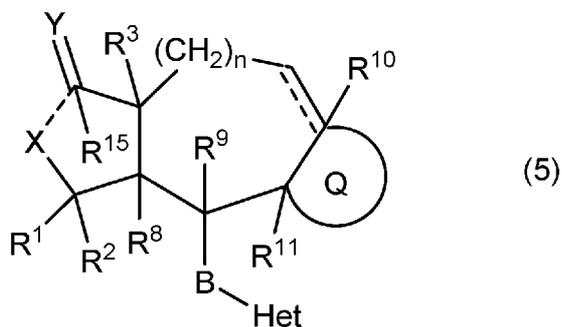
[1]に記載の化合物は、特に好ましくは、以下の化合物である。

[化6]



[0024] [2] US 7 3 0 4 0 7 8に記載の化合物、すなわち、式(5)：

[化7]



[式中、単一の点線は任意の単結合を表し；

[化8]

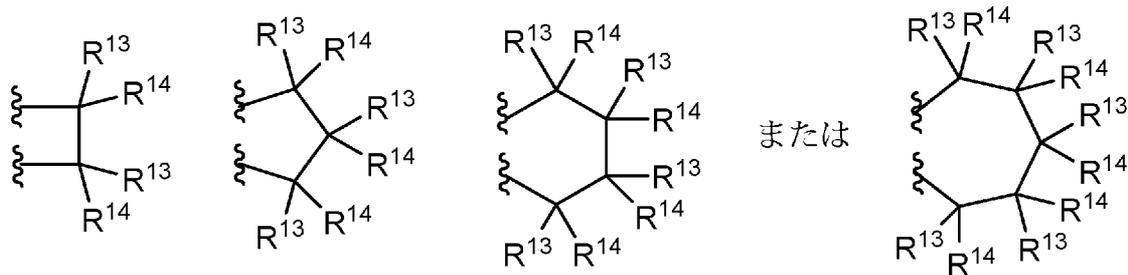


は、任意の二重結合を示し；

nは、0~2であり；

Qは、

[化9]



である；

R¹は、H、C₁₋₆アルキル、フルオロ-C₁₋₆アルキル、ジフルオロ-C₁₋₆アルキル、トリフルオロ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、およびアミノ-C₁₋₆アルキルから成る群から独立して選択される；

R²は、H、C₁₋₆アルキル、フルオロ-C₁₋₆アルキル、ジフルオロ-C₁₋₆アルキル、トリフルオロ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、およびアミノ-C₁₋₆アルキルから成る群から独立して選択される；

R³は、H、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、-SOR¹⁶、-SO₂R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-C₁₋₆アルキル-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-C₁₋₆アルキル、ハロゲン、フルオロ-C₁₋₆アルキル、ジフルオロ-C₁₋₆アルキル、トリフルオロ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、アリーール-C₁₋₆アルキル、アリーール-C₂₋₆アルケニル、ヘテロアリーール-C₁₋₆アルキル、ヘテロアリーール-C₂₋₆アルケニル、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、-NR²²R²³、NR²²R²³-C₁₋₆アルキル、アリーール、チオ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルチオ-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、NR¹⁸R¹⁹-C(O)-C₁₋₆アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキルである、

H e t は、1～9個の炭素原子およびN、OおよびSから成る群から独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含有する5～10原子の一環または二環のヘテロアリーール基であり、ここで環窒素はN-オキシドまたはC₁₋₄アルキル基を有する四級基を形成し得る。ここでH e t は炭素原子環メンバーによりBに結合され、H e t 基はWで置換される；

Wは、H、C₁₋₆アルキル、フルオロ-C₁₋₆アルキル、ジフルオロ-C₁₋₆アルキル、トリフルオロ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキルヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、ジヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、NR²⁵R²⁶-C₁₋₆アルキル、チオC₁₋₆アルキル、-OH、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン

、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)R^{16}-C_{1-6}$ アルキルチオ、 R^{21} -アリーール、 R^{21} -アリーール- C_{1-6} アルキル、アリーールおよび R^{21} -ヘテロアリーールから成る群から独立して選択される1個~4個の置換基であり、ここで隣接する炭素はメチレンジオキシ基を含む環を形成する；

R^4 および R^5 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルおよび C_{1-6} シクロアルキルから成る群から独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、一緒になって $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ または $-(CH_2)_2-NR^7-(CH_2)_2-$ であり、 R^4 および R^5 が結合する窒素と環を形成する；

R^6 は、 H 、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルである；

R^7 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)-R^{16}-C(O)OR^{17}$ または SO_2R^{17} 、

R^8 、 R^{10} および R^{11} は、 R^1 および $-OR^1$ からなる群から独立して選択され、但し、任意の二重結合が存在するとき、 R^{10} は存在しない；

R^7 は、 H 、 OH または C_{1-6} アルコキシである；

B は、 $-(CH_2)_{n3}-$ 、シスもしくはトランス- $(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$ または $(CH_2)_{n4}C=C(CH_2)_{n5}-$ である。ここで、 $n3$ は0~5であり、 $n4$ および $n5$ は独立して0~2であり、 R^{12} および R^{12a} は H 、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される；

X は、点線が単結合を表すとき、 $-O-$ または $-NR^6-$ であり、または結合が存在しないとき、 X は $-OH$ または $-NHR^{20}$ である；

Y は、点線が単結合のとき、 $=O$ 、 $=S$ 、 (H, H) 、 (H, OH) または $(H, C_{1-6}$ アルコキシ)であり、または結合が存在しないとき、 Y は、 $=O$ 、 (H, H) 、 (H, OH) 、 (H, SH) または $(H, C_{1-6}$ アルコキシ)である；

各 R^{13} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)R^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n6}NH SO_2R^{16}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NH SO$

$_2NR^4R^5$ および $-(CH_2)_{n_6}C(O)NR^{28}R^{29}$, ハロアルキルおよびハロゲンから独立して選択され、ここで n_6 は 0~4 である；

各 R^{14} は、H, C_{1-6} アルキル, $-OH$, C_{1-6} アルコキシ, R^{27} -アリーール- C_{1-6} アルキル, ヘテロアリーール, ヘテロアリーールアルキル, ヘテロシクリル, ヘテロシクリルアルキル, $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)R^{16b}$, $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_{n_6}NHSO_2R^{16}$, $-(CH_2)_{n_6}NHSO_2NR^4R^5$, $-(CH_2)_{n_6}C(O)NR^{28}R^{29}$, ハロゲン, およびハロアルキルから独立して選択され、ここで n_6 は 0~4 である；

または、 R^{13} および R^{14} は一緒になって、3~6 原子のスピロサイクル環またはヘテロスピロサイクル環を形成する；

ここで、 R^{13} または R^{14} の少なくとも 1 つは、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)R^{16b}$, $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_{n_6}NHSO_2R^{16}$, $-(CH_2)_{n_6}NHSO_2NR^4R^5$ および $-(CH_2)_{n_6}C(O)NR^{28}R^{29}$ から成る群から選択され、ここで n_6 は 0~4 である；

点線が単結合を表すとき、 R^{15} は存在せず、点線に結合が存在しないとき、 R^{15} は H, C_{1-6} アルキル, フェニルおよびベンジルから成る群から独立して選択される；

R^{16b} は、H, アルコキシ, C_{1-6} アルキル, C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-, $R^{22}-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル, $-C_{3-6}$ シクロアルキル, R^{21} -アリーール, R^{21} -アリーール- C_{1-6} アルキル, ハロアルキル, アルケニル, ハロゲン置換されたアルケニル, アルキニル, ハロゲン置換されたアルキニル, R^{21} -ヘテロアリーール, $R^{21}-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリーール, $R^{21}-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクロアルキル, $R^{28}R^{29}N-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}R^{29}N-C(O)-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}R^{29}N-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}-O-C(O)-N(R^{29})-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}-SO_2N(R^{29})-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}R^{29}N-C(O)-N(R^{29})-C_{1-6}$

アルキル、 $R^{28}R^{29}N-SO_2N(R^{29})-C_{1-6}$ アルキル、 $R^{28}-C(O)N(R^{29})-C_{1-6}$ アルキル、 $R^{28}R^{29}N-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $HO-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $(HO)_2P(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $R^{28}S-C_{1-6}$ アルキル、 $R^{28}SO_2-C_{1-6}$ アルキルまたはヒドロキシ- C_{1-6} アルキルである；

R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、H、 C_{1-6} アルキル、フェニルおよびベンジルから成る群から独立して選択される；

R^{20} は、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 $-C(O)R^6$ または SO_2R^6 である；

R^{21} は、H、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 $NR^{25}R^{26}-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{16}NHSO_2$ 、 $R^{16}NHSO_2CH_2CF_3$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $NR^{25}-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ および SR^{13} から成る群から独立して選択される1~3個の置換基である；

R^{22} は、Hまたは C_{1-6} アルキルである；

R^{23} は、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-CONHR^2$ または $-SO_2NHR^{24}$ である；

R^{24} は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルまたは $NR^{25}R^{26}-C_{1-6}$ アルキル)である；

R^{25} および R^{26} は、Hおよび C_{1-6} アルキルから成る群から独立して選択される；

R^{27} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲンおよびOHから成る群から選択される1つ、2つまたは3つの置換基である；

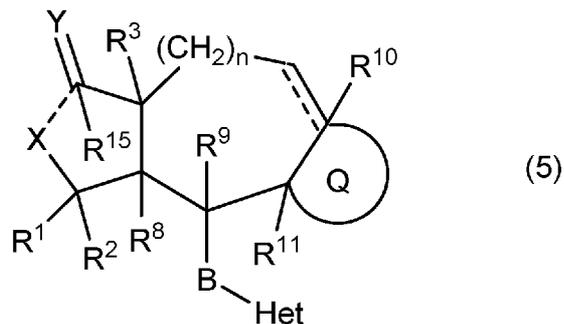
R^{28} および R^{29} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 R^{27} -アリーール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヒドロキ

シ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} 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成る群から独立して選択される；または

R^{28} および R^{29} は、一緒になって、3～6原子のスピロサイクル環またはヘテロスピロサイクル環を形成する。]で表される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

[2]に記載の化合物は、好ましくは、式(5)：

[化10]



[式中、単一の点線は任意の単結合を表し；

[化11]

は、任意の二重結合を示し；

nは、0～2であり；

Qは、

[化12]



であり、Rが-NHC(O)OR^{16b}であり、R^{16b}が C_{1-6} アルキルであり；

R¹は、H、 C_{1-6} アルキル、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル

, C_{2-6} アルケニル, ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル, およびアミノ- C_{1-6} アルキルから成る群から独立して選択され;

R^2 は、H, C_{1-6} アルキル, フルオロ- C_{1-6} アルキル, ジフルオロ- C_{1-6} アルキル-, トリフルオロ- C_{1-6} アルキル, C_{3-6} シクロアルキル, C_{2-6} アルケニル, ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル-, およびアミノ- C_{1-6} アルキル-から成る基から独立して選択され;

R^3 は、H, ヒドロキシ, C_{1-6} アルコキシ, $-SOR^{16}$, $-SO_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-C_{1-6}$ アルキル- $C(O)NR^{18}R^{19}$, $-C_{1-6}$ アルキル, ハロゲン, フルオロ- C_{1-6} アルキル-, ジフルオロ- C_{1-6} アルキル-, トリフルオロ- C_{1-6} アルキル-, C_{3-6} シクロアルキル, C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル, C_{2-6} アルケニル, アリール- C_{1-6} アルキル-, アリール- C_{2-6} アルケニル-, ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル-, ヘテロアリール- C_{2-6} アルケニル-, ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル-, $-NR^{22}R^{23}$, $NR^{22}R^{23}-C_{1-6}$ アルキル, アリール, チオ C_{1-6} アルキル-, C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル, C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-, $NR^{18}R^{19}-C(O)-C_{1-6}$ アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-である,

He tは、W-ピリジルであり、Wが R^{21b} -フェニルまたは R^{21b} -ピリジルであり、 R^{21b} が $-CN$ 、 $-CF_3$ またはFであり;

R^8 , R^{10} および R^{11} は、 R^1 および $-OR^1$ からなる群から独立して選択され、但し、任意の二重結合が存在するとき、 R^{10} は存在しない;

R^9 は、H, OHまたは C_{1-6} アルコキシであり;

Bは、 $-CH=CH-$ であり;

Xは、 $-O-$ であり;

Yは、 $=O$ であり;

R^{15} は存在せず;

R^{16} は、 C_{1-6} アルキル, フェニルおよびベンジルから成る群から独立して選択され;

R¹⁷、R¹⁸およびR¹⁹は、H、C₁₋₆アルキル、フェニルおよびベンジルから成る群から独立して選択され；

R²²は、HまたはC₁₋₆アルキルであり；

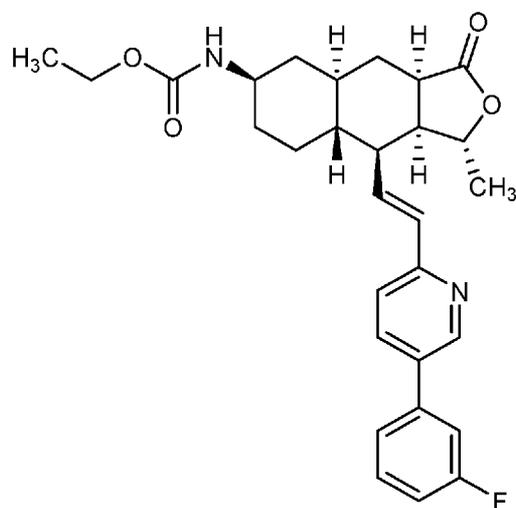
R²³は、H、C₁₋₆アルキル、-C(O)R²⁴、-SO₂R²⁴、-C(O)NHR²⁴または-SO₂NHR²⁴であり；

R²⁴は、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキルまたはNR²⁵R²⁶-(C₁₋₆アルキル)-であり；

R²⁵およびR²⁶は、HおよびC₁₋₆アルキルから成る群から独立して選択される]で表される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物である。

[2]に記載の化合物は、より好ましくは、下記式：

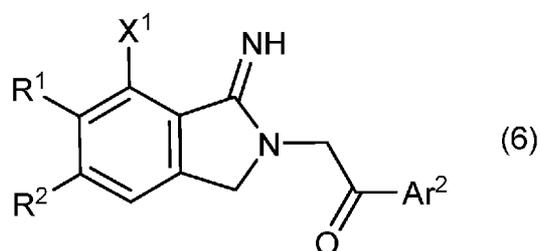
[化13]



で表される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物である。

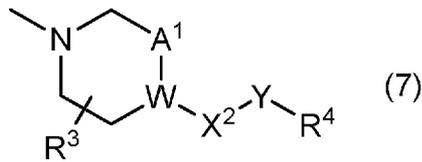
[0025] [3] WO 2014 / 046125に記載の化合物、すなわち、式(6)：

[化14]



[式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立し、同一又は相異なって、水素原子、メトキシ基又はエトキシ基を； X^1 は水素原子又はハロゲン原子を； A^{r2} は、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブチル基、モルホリニル基、又は式(7)で表される置換基から選ばれる1又は2以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を示し、

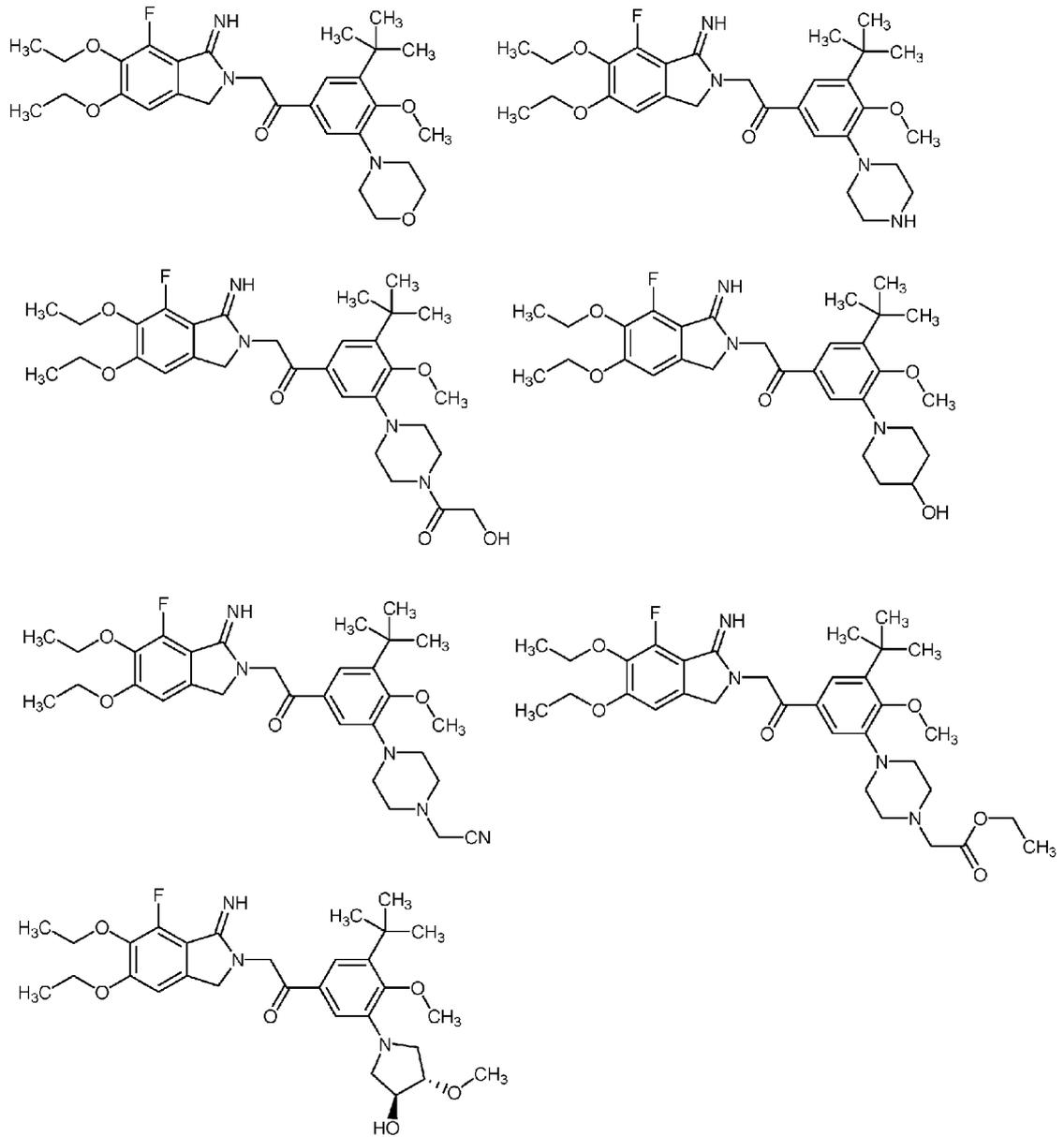
[化15]



式(7)中、 W は $-CH-$ 又は窒素原子を； A' は $-CH_2-$ 又は単結合を； R^3 は水素原子又は $-OR^{5a}$ を； X^2 は $-CH_2-$ 、酸素原子、単結合又はカルボニル基を； Y は単結合又は C_{1-4} アルキレン基を； R^4 は水素原子、 $-OR^{6a}$ 、シアノ基又は $-COOR^7$ を； R^{5a} 、 R^{6a} 及び R^7 は、それぞれ独立し、同一又は相異なって、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す。]で表される化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらの水和物。

[3]に記載の化合物は、好ましくは、下記式：

[化16]

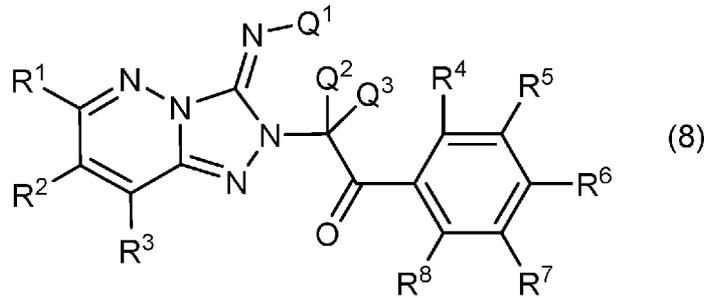


で表される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらの水和物である。

[0026] [4] US 2011/0034451に記載の化合物、すなわち、式(8)

:

[化17]



[式中、 Q^1 は水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、ここでアルキルおよびシクロアルキルはそれぞれ未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 OH 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換され、ここでアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、

Q^2 および Q^3 は、同一でまたは異なってそれぞれ独立して水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、ここでアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、

R^1 、 R^2 および R^3 は、同一でまたは異なってそれぞれ独立して水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-8}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-4}$ アルキレン- $C(O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン- $C(O)-OR^{11}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン- $C(O)-R^{11}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン- $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン- $N(R^{11})-C(O)-R^{12}$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-Si[-C_{1-4}アルキル]_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{0-4}$ アルキレン- C_{6-14} アリール（ここでアリールは未置換であるか、または独立して $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル、 OH 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換される）、

$-O-C_{1-4}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{4-15}$ Het（ここでHetは未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換される）、または $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキル、アルキレンおよびシクロアルキルはそれぞれ未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{6-14}$ アリール（ここでアリールは未置換であるか、または独立してハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される）、 $-C_{4-15}$ Het（ここで、Hetは未置換であるか、または独立してハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される）、または $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換され、またはここでアルキル、アルキレンまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、または

R^1 および R^2 、または R^2 および R^3 は、それらがそれぞれ結合している環原子と一緒に5～8員環を形成し、ここで環は炭素原子だけで構成されるか、またはこれらの原子のうち1、2または3個は窒素、酸素または硫黄原子により置き換えられ、ここで環は未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一または二置換され、ここで形成した5～8員環、およびここでアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、

R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-4}$ アルキレン- C_{6-14} アリール（ここでアリールは未置換であるか、または独立して $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル、OH、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより

一、二または三置換される)、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C_4-C_{15}$ Het (ここでHetは未置換であるか、または独立してハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される)、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2CF_3$ であり、ここでアルキル、アルキレンまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、または

“N(R¹¹)-R¹²” および “N(R¹¹)-C(O)-R¹²” フラグメントのR¹¹およびR¹²は、N、OおよびSの群からのヘテロ原子をさらに最大2個含有する環状のアミン、イミドまたはラクタムを形成するための窒素原子“N”または“N-C(O)”基と一緒に形成される5〜8員環を表わし、ここで環は未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一または二置換され、形成した5〜8員環およびここでアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は同一でまたは異なってそれぞれ独立して水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、OH、CN、NO₂、 $-O-C_{1-8}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C(O)-N(R^{21})-R^{22}$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C(O)-OR^{21}$ 、ハロゲン、SF₅、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C(O)-R^{21}$ 、 C_{0-4} アルキレン $-N(R^{21})-R^{22}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-N(R^{21})-C(O)-R^{22}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキル、Si[-C₁₋₄アルキル]₃、 $-C_{0-6}$ アルキレン $-O-C_{1-4}$ アルキレン $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-6}$ アルキレン $-O-C_{0-6}$ アルキレン $-C_{6-14}$ アリール (ここでアリールは未置換であるか、または独立して $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル、OH、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換される)、または $-C_{4-15}$ Het

(ここでH e tは未置換であるか、または独立して $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換される)であり、ここでアルキル、アルキレンおよびシクロアルキルはそれぞれ未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{6-14}$ アリール(ここでアリールは未置換であるか、または独立してハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される)、 $-C_{4-15}$ H e t(ここでH e tは未置換であるか、または独立してハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される)、または $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換され、ここでアルキル、アルキレンまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、または

R^4 および R^5 、 R^5 および R^6 、 R^6 および R^7 、または R^7 および R^8 は、それらがそれぞれ結合している環原子と一緒になって5員環を形成し、ここで環は炭素原子だけで構成されるか、またはこれらの原子のうち2または3個は窒素、酸素または硫黄原子により置き換えられ、ここで環は未置換であるか、または独立して C_{1-4} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一または二置換され、ここで形成した5員環、およびここでアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、

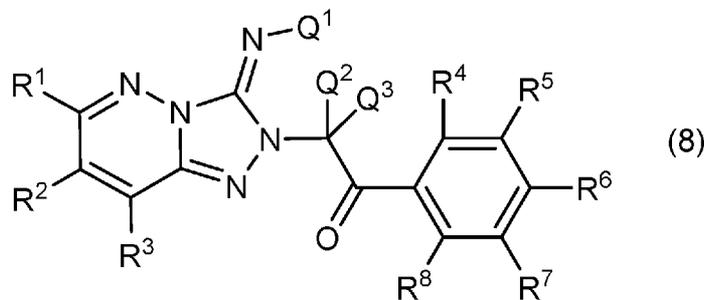
R^{21} および R^{22} は、それぞれ独立して水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C_{6-14}$ アリール(ここでアリールは未置換であるか、または独立して $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換される)、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C_{4-15}$ H e t(ここで

H e t は未置換であるか、または独立してハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される)、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2CF_3$ であり、ここでアルキル、アルキレンまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、または

“ $N(R^{21})-R^{22}$ ” および “ $N(R^{21})-C(O)-R^{22}$ ” フラグメントの R^{21} および R^{22} は、N、OおよびSの群からのヘテロ原子をさらに最大2個含有する環状のアミン、イミドまたはラクタムを形成するための窒素原子“N”または“ $N-C(O)$ ”基と一緒に形成される5～8員環を表わし、ここで環は未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一または二置換され、ここで形成した5～8員環、およびアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよい]の化合物、および/または式(8)の化合物の任意の立体異性体または互変異性体、および/または任意の比率のこれらの異性体の混合物、および/または式(8)の化合物の生理学的に適合する塩。

[4]に記載の化合物は、好ましくは、式(8)：

[化18]



[式中、 Q^1 、 Q^2 および Q^3 は水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、ここでアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、

R^1 、 R^2 および R^3 は、同一でまたは異なってそれぞれ独立して水素原子、

$-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-8}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C(O)-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C(O)-OR^{11}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C(O)-R^{11}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-N(R^{11})-C(O)-R^{12}$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-Si[-C_{1-4}アルキル]_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{0-4}$ アルキレン $-C_{6-14}$ アリーール（ここでアリーールは未置換であるか、または独立して $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル、 OH 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換される）、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{4-15}Het$ （ここで Het は未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 OH 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換される）、または $-O-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキル、アルキレンおよびシクロアルキルはそれぞれ未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 OH 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{6-14}$ アリーール（ここでアリーールは未置換であるか、または独立してハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 OH 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される）、 $-C_{4-15}Het$ （ここで、 Het は未置換であるか、または独立してハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 OH 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される）、または $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換され、ここでアルキル、アルキレンまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよいが、但し R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも1個は水素原子ではなく、または

R^1 および R^2 、または R^2 および R^3 は、それらがそれぞれ結合している環

原子と一緒に5～8員環を形成し、ここで環は炭素原子だけで構成されるか、またはこれらの原子のうち1、2または3個は窒素、酸素または硫黄原子により置き換えられ、ここで環は未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一または二置換され、ここで形成した5～8員環、およびここでアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、

R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C_{6-14}$ アリール（ここでアリールは未置換であるか、または独立して $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換される）、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C_{4-15}$ Het（ここでHetは未置換であるか、または独立してハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される）、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2CF_3$ であり、ここでアルキル、アルキレンまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、または

“ $N(R^{11})-R^{12}$ ” および “ $N(R^{11})-C(O)-R^{12}$ ” フラグメントの R^{11} および R^{12} は、N、OおよびSの群からのヘテロ原子をさらに最大2個含有する環状のアミン、イミドまたはラクタムを形成する窒素原子“N”または“ $N-C(O)$ ”基と一緒に形成される5～8員環を表わし、ここで環は未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一または二置換され、形成した5～8員環およびここでアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は同一でまたは異なってそれぞれ独立して水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N$

O_2 、 $-O-C_{1-8}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-4}$ アルキレン
 $-C(O)-N(R^{21})-R^{22}$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-C_{0-4}$
 アルキレン $-C(O)-OR^{21}$ 、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-$
 $C(O)-R^{21}$ 、 C_{0-4} アルキレン $-N(R^{21})-R^{22}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレ
 ン $-N(R^{21})-C(O)-R^{22}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキル
 、 $-C_{0-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-Si$
 $[-C_{1-4}$ アルキル] $_3$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン $-O-C_{1-4}$ アルキレン $-C_{3-6}$
 シクロアルキル、 C_{0-6} アルキレン $-O-C_{0-6}$ アルキレン $-C_{6-14}$ アリアル
 (ここでアリアルは未置換であるか、または独立して $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シク
 ロアルキルにより一、二または三置換される)、または $-C_{4-15}Het$ (こ
 こで Het は未置換であるか、または独立して $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-}$
 4 アルキル、 $-OH$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアル
 キルにより一、二または三置換される)であり、ここでアルキル、アルキレ
 ンおよびシクロアルキルはそれぞれ未置換であるか、または独立して $-C_{1-4}$
 アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{6-}$
 14 アリアル(ここでアリアルは未置換であるか、または独立してハロゲン、
 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル
 または $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される
)、 $-C_{4-15}Het$ (ここで Het は未置換であるか、または独立してハロ
 ゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ ア
 ルキルまたは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換
 される)、または $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルにより一、二または三置換され
 、ここでアルキル、アルキレンまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての
 水素原子はフッ素により置換されてもよく、または

R^4 および R^5 、 R^5 および R^6 、 R^6 および R^7 、または R^7 および R^8 は、そ
 れらがそれぞれ結合している環原子と一緒になって5員環を形成し
 、ここで環は炭素原子だけで構成されるか、またはこれらの原子のうち1、

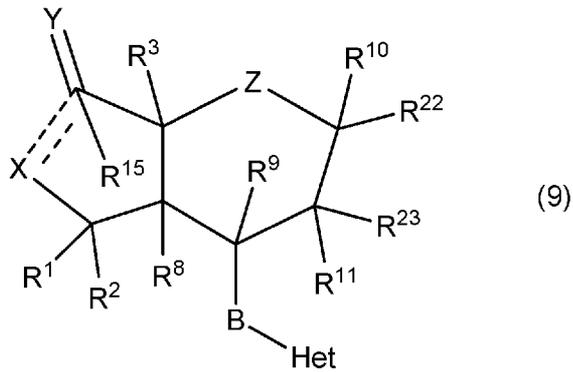
2または3個は窒素、酸素または硫黄原子により置き換えられ、ここで環は未置換であるか、または独立してC₁₋₄アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-OH、-O-C₁₋₆アルキルまたは-O-C₃₋₆シクロアルキルにより一または二置換され、ここで形成した5～8員環、およびアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、

R²¹およびR²²は、それぞれ独立して水素原子、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₀₋₄アルキレン-C₆₋₁₄アリール（ここでアリールは未置換であるか、または独立して-O-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルキル、-OH、-C₃₋₆シクロアルキルまたは-O-C₃₋₆シクロアルキルにより一、二または三置換される）、-C₀₋₄アルキレン-C₄₋₁₅Het（ここでHetは未置換であるか、または独立してハロゲン、-C₁₋₄アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-OH、-O-C₁₋₆アルキルまたは-O-C₃₋₆シクロアルキルにより一、二、三、四または五置換される）、-SO₂CH₃または-SO₂CF₃であり、ここでアルキル、アルキレンまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよく、または

“N(R²¹)-R²²” および “N(R²¹)-C(O)-R²²” フラグメントのR²¹およびR²²は、N、OおよびSの群からのヘテロ原子をさらに最大2個含有する環状のアミン、イミドまたはラクタムを形成する窒素原子“N”または“N-C(O)”基と一緒に形成される5～8員環を表わし、ここで環は未置換であるか、または独立して-C₁₋₄アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-OH、-O-C₁₋₆アルキルまたは-O-C₃₋₆シクロアルキルにより一または二置換され、ここで形成した5～8員環、およびアルキルまたはシクロアルキルの幾つかまたは全ての水素原子はフッ素により置換されてもよい]の化合物、および/または式(8)の化合物の任意の立体異性体または互変異性体、および/または任意の比率のこれらの異性体の混合物、および/または式(8)の化合物の生理学的に適合する塩である。

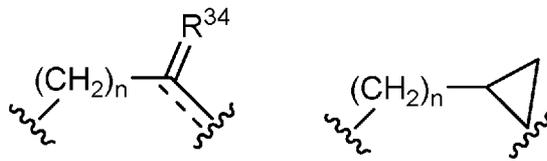
[0027] [5] US 7 4 8 8 7 4 2に記載の化合物、すなわち、式(9)：

[化19]



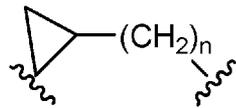
[式中、Zは、R¹⁰が存在しないとき、-(CH₂)_n-；

[化20]



である；またはR³が存在しないとき、

[化21]



単一点線は、任意の二重結合を表わす；

二重点線は、任意の単結合を表わす；

nは、0～2である；

R¹およびR²は、別個に、H、C₁₋₆アルキル、フルオロ-C₁₋₆アルキル、ジフルオロ-C₁₋₆アルキル、トリフルオロ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、アリーール-C₁₋₆アルキル、アリーール-C₂₋₆アルケニル、ヘテロアリーール-C₁₋₆アルキル、ヘテロアリーール-C₂₋₆アルケニル、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、アミノ-C₁₋₆アルキル、アリーールおよびチオ-C₁₋₆アルキルからなる鮮から選択される。またはR¹およびR²は、一緒になって、=O基を形成する

；

R^3 は、H、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリーール- C_{1-6} アルキル、アリーール- C_{2-6} アルケニル、ヘテロアリーール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーール- C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アリーール、チオ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキルである；

R^{34} は、該任意の二重結合が存在しないとき、 (H, R^3) 、 (H, R^{43}) 、 $=O$ または $=NOR^{17}$ である； R^{34} は、該任意の二重結合が存在するとき、 R^{44} である；

Hetは、5個～14個の原子（これは、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、このヘテロ原子は、別個に、N、OおよびSからなる群から選択される）の一環式、二環式または三環式の複素環式芳香族基であり、ここで、環窒素は、 C_{1-4} 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、このHet基は、1個～4個の置換基Wで置換されており、この置換基は、別個に、以下からなる群から選択される：H； C_{1-6} アルキル；フルオロ- C_{1-6} アルキル；ジフルオロ- C_{1-6} アルキル；トリフルオロ- C_{1-6} アルキル； C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；置換ヘテロシクロアルキルであって、これは、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルまたは $=O$ ； C_{2-6} アルケニルで置換されている； R^{21} -アリーール- C_{1-6} アルキル； R^{21} -アリーール- C_{2-6} アルケニル； R^{21} -アリーールオキシ； R^{21} -アリーール-NH-；ヘテロアリーール- C_{1-6} アルキル；ヘテロアリーール- C_{2-6} アルケニル；ヘテロアリーールオキシ；ヘテロアリーール-NH-；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル，ジヒドロキシ- C_{1-6} アルキル；アミノ- C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル；ジ

- (C_{1-6} アルキル) アミノ- C_{1-6} アルキル, チオ- C_{1-6} アルキル; C_{1-6} アルコキシ; C_{2-6} アルケニルオキシ; ハロゲン; NR^4R^5 ; $-CN$; $-OH$; $-COOR^{17}$; $-COR^{16}$; $-OSO_2CF_3$; $-CH_2OCH_2CF_3$; C_{1-6} アルキルチオ; $-C(O)NR^4R^5$; $-OCHR^6$ -フェニル; フェノキシ- C_{1-6} アルキル; $-NHCOOR^{16}$; $-NHOSO_2R^{16}$; ビフェニル; $-OC(R^6)_2COOR^7$; $-C(R^6)_2C(O)NR^4R^5$; C_{1-6} アルコキシ; $-C(=NOR^{17})R^{18}$; 置換 C_{1-6} アルコキシであって、これは、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 $-OH$ 、 $COOR^{17}$ 、 $-NHCOOR^{17}$ 、 $CONR^4R^5$ 、アリーール、置換アリーール (これは、1個~3個の置換基で置換されており、この置換基は、別個に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシおよび $-COOR^{17}$ からなる群から選択される)、隣接炭素がメチレンジオキシ基と環を形成するアリーール、 $C(O)NR^4R^5$ またはヘテロアリーールで置換されている; R^{21} -アリーール; および隣接炭素がメチレンジオキシ基と環を形成するアリーール; R^{41} -ヘテロアリーール; および隣接炭素が C_{3-5} アルキレン基またはメチレンジオキシ基と環を形成するヘテロアリーール;

R^4 および R^5 は、別個に、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から選択されるか、または R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ または $-(CH_2)_2NR^7-(CH_2)_2-$ であり、また、それらが結合する窒素と共に、環を形成する;

R^6 は、別個に、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルおよびアミノ- C_{1-6} アルキルからなる群から選択される:

R^7 は、 H または C_{1-6} アルキルである;

R^8 、 R^{10} および R^{11} 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、前記任意の二重結合が存在するなら、 R^{10} は、存在しない

;

R^9 は、H、OH、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲンまたはハロ- C_{1-6} アルキルである；

Bは、 $-(CH_2)_{n3}-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2-NR^6-$ 、 $-C(O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(O)-$ 、

[化22]



シスまたはトランス- $(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$ または- $(CH_2)_{n4}C=C(CH_2)_{n5}$ であり、ここで、 $n3$ は、0~5であり、 $n4$ および $n5$ は、別個に、0~2であり、そして R^{12} および R^{12a} は、別個に、H、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンからなる群から選択される；

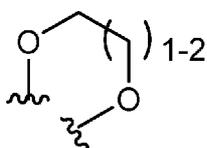
Xは、二重点線が単結合を表わすとき、 $-O-$ または $-NR^6-$ であり、またはXは、この結合が存在しないとき、H、 $-OH$ または $-NHR^{20}$ である；

Yは、二重点線が単結合を表わすとき、 $=O$ 、 $=S$ 、(H, H)、(H, OH)または(H, C_{1-6} アルコキシ)であり、またはYは、この結合が存在しないとき、 $=O$ 、 $=NOR^{17}$ 、(H, H)、(H, OH)、(H, SH)、(H, C_{1-6} アルコキシ)または(H, $-NHR^{45}$)である；

R^{15} は、二重点線が単結合を表わすとき、存在しない； R^{15} は、この結合が存在しないとき、H、 C_{1-6} アルキル、 $-NR^{18}R^{19}$ または $-OR^{17}$ である；または

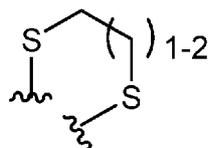
Yは、

[化23]



または

[化24]



であり、そして R^{15} は、Hまたは C_{1-6} アルキルである；

R^{16} は、 C_{1-6} 低級アルキル、フェニルまたはベンジルである；

R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、別個に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルからなる群から選択される；

R^{20} は、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 $-C(O)R^6$ または $-SO_2R^6$ である、

R^{21} は、1個～3個の置換基であり、これは、別個に、水素、CN、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ- C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、 $COOR^{17}$ 、 $-COR^{17}$ 、 $-NHCOR^{16}$ 、 $-NHSO_2R^{16}$ 、 $-NHSO_2CH_2CF_3$ 、ヘテロアリアルまたは $C(=NOR^{17})R^{18}$ からなる群から選択される；

R^{22} および R^{23} は、別個に、水素、 $R^{24}-C_{1-10}$ アルキル、 $R^{24}-C_{2-10}$ アルケニル、 $R^{24}-C_{2-10}$ アルキニル、 R^{27} -ヘテロシクロアルキル、 R^{25} -アリアル、 R^{25} -アリアル- C_{1-6} アルキル、 $R^{29}-C_{3-7}$ シクロアルキルアミノ、 $R^{29}-C_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $NR^{30}C(O)R^{31}$ 、 $NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}NHSO_2R^{30}$ 、 $OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $R^{24}-C_{1-10}$ アルコキシ、 $R^{24}-C_{2-10}$ アルケニルオキシ、 $R^{24}-C_{2-10}$ アルキニルオキシ、 R^{27} -ヘテロシクロアルキルオキシ、 $R^{29}-C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ、 $R^{29}-C_{3-7}$ シクロアルケニルオキシ、 $R^{29}-C_{3-7}$ シクロアルキル-NH-、 $-NHSO_2NHR^{16}$ および $-CH(=NOR^{17})$ からなる群から選択される；

または R^{22} および R^{10} は、それらが結合する炭素と一緒にあって、または R^{23} および R^{11} は、それらが結合する炭素と一緒にあって、別個に、3個～10個の原子を有する R^{42} -置換炭素環、または4個～10個の原子を有する R^{42} -置換複素環を形成し、ここで、1個～3個の環員は、別個に、 $-O-$ 、 $-NH-$ および $-SO_{0\sim 2}-$ からなる群から選択されるが、但し、 R^{22} および R^{10} が環を形成するとき、任意の二重結合は、存在しない；

R^{24} は、1個、2個または3個の置換基であり、この置換基は、別個に、水素、ハロゲン、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 R^{35} -アリーール、 $C_{1\sim 10}$ アルキル- $C(O)-$ 、 $C_{2\sim 10}$ アルケニル- $C(O)-$ 、 $C_{2\sim 10}$ アルキニル- $C(O)-$ 、ヘテロシクロアルキル、 R^{26} - $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 R^{26} - $C_{3\sim 7}$ シクロアルケニル、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、 $-NR^3-C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-NH-SO_2R^{30}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $R^{24}-C_{2\sim 10}$ アルケニルオキシ、 $R^{24}-C_{2\sim 10}$ アルキニルオキシ、 R^{27} -ヘテロシクロアルキルオキシ、 $R^{29}-C_{3\sim 7}$ シクロアルキルオキシ、 $R^{29}-C_{3\sim 7}$ シクロアルケニルオキシ、 $R^{29}-C_{3\sim 7}$ シクロアルキル- $NH-$ 、 $-NH-SO_2NHR^{16}$ および $-CH(=NOR^{17})$ からなる群から選択される；

R^{25} は、1個、2個または3個の置換基であり、この置換基は、別個に、水素、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-COOR^{36}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{37}R$ 、 $-NR^{39}C(O)R-OR^{36}$ 、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、ハロ- $C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim 6}$ アルキル、ヒドロキシ- $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ- $C_{1\sim 6}$ アルキルおよび R^{41} -ヘテロアリーールからなる群から選択される；または隣接環上の2個の R^{25} 基は、縮合メチレンジオキシ基を形成する；

R^{26} は、1個、2個または3個の置換基であり、この置換基は、別個に、水素、ハロゲンおよび $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群から選択される；

R^{27} は、1個、2個または3個の置換基であり、この置換基は、別個に、

水素、 $R^{28}-C_{1-10}$ アルキル、 $R^{28}-C_{2-10}$ アルケニル、 $R^{28}-C_{2-10}$ アルキニルからなる群から選択される；

R^{28} は、水素、 $-OH$ または C_{1-6} アルコキシである；

R^{29} は、1個、2個または3個の置換基であり、この置換基は、別個に、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} 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^{30} 、 R^{31} および R^{32} は、別個に、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-10} アルキル、 R^{25} -アリール- C_{1-6} アルキル、 $R^{33}-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $R^{34}-C_{3-7}$ シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、 R^{25} -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- C_{1-6} アルキルおよびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルからなる群から選択される；

R^{33} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $OH-C_{1-6}$ アルキルまたは C_{1-6} アルコキシである；

R^{35} は、1個~4個の置換基であり、この置換基は、別個に、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルコキシ、トリハロ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 OCF_3 、 $OH-C_{1-6}$ アルキル、 CHO 、 $C(O)-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-C(O)$ ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)-C_{1-6}$ アルキルおよび $N(C_{1-6}$ アルキル)- $C(O)-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される；

R^{36} は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキル、ジハロ- C_{1-6} アルキルまたはトリフルオロ- C_{1-6} アルキルである；

R^{37} および R^{38} は、別個に、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール- C_{1-6} アルキル、フェニルおよび C_{3-16} シクロアルキルからなる群から選択されるか、または R^{37} および R^{38} は、一緒になって、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ または $-(CH_2)_2-NR^{39}-(CH_2)_2-$ であり、それらが結合する窒素と共に、環を形成する；

R^{39} および R^{40} は、別個に、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール- C_{1-6} アル

キル、フェニルおよび C_{3-15} シクロアルキルからなる群から選択されるか、または $-NR^{39}C(O)R^{40}$ 基内の R^{39} および R^{40} は、それらが結合する炭素原子および窒素原子と一緒にあって、5個～8個の環員を有する環状ラクタムを形成する；

R^{41} は、1個～4個の置換基であり、この置換基は、別個に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 $-OCF_3$ 、 $OH-C_{1-6}$ アルキル、 $-CHO$ およびフェニルからなる群から選択される；

R^{42} は、1個～3個の置換基であり、この置換基は、別個に、水素、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される；

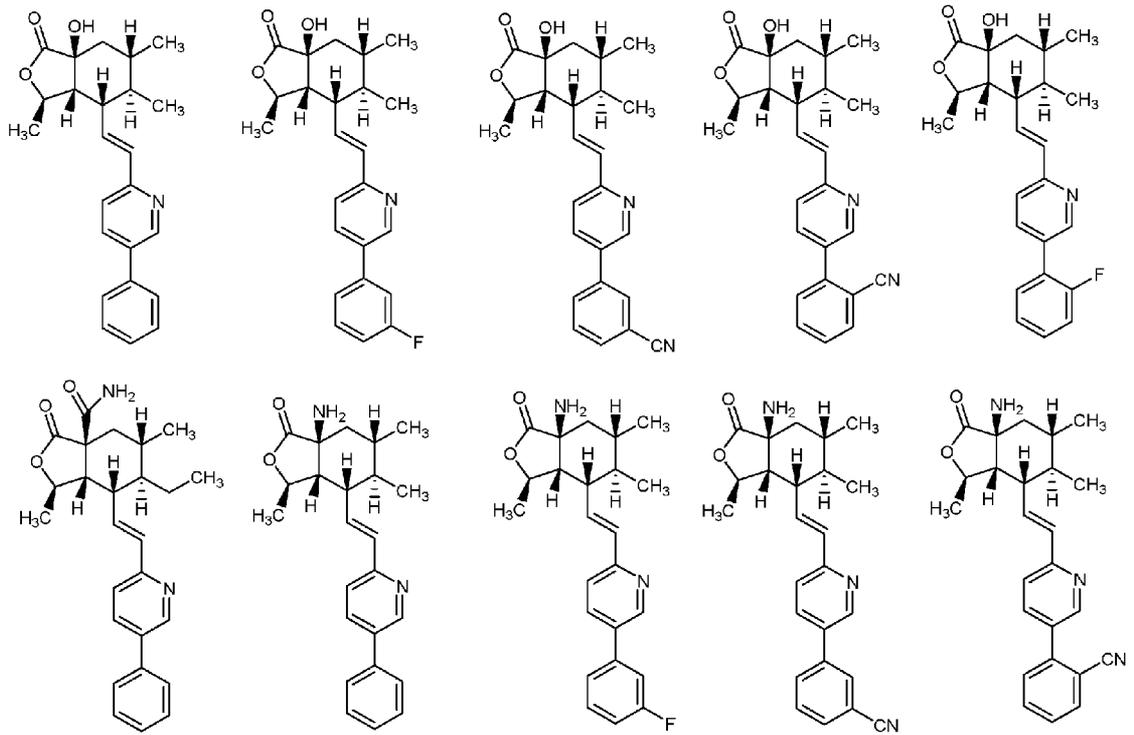
R^{43} は、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-NHCOOR^{17}$ または $-NHCOOR^{17}$ である；

R^{44} は、 H 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリール- C_{1-6} アルキル、アリール- C_{2-6} アルケニル、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール- C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アリール、チオ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキルである；そして

R^{45} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-COOR^{16}$ または $-SO_2$ である。]により表わされる化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な異性体、塩、溶媒和物または多形。

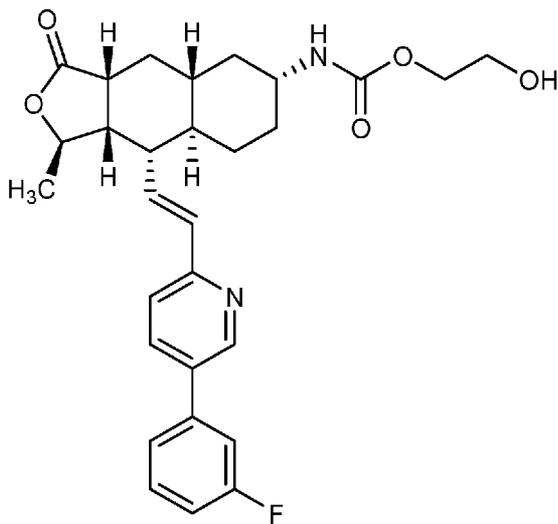
[5]に記載の化合物は、好ましくは、下記に示す化合物群から選択される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能なジアステレオマーもしくは回転異性体である。

[化25]



[0028] [6] WO2010/141525に記載の化合物、すなわち、下記式：

[化26]

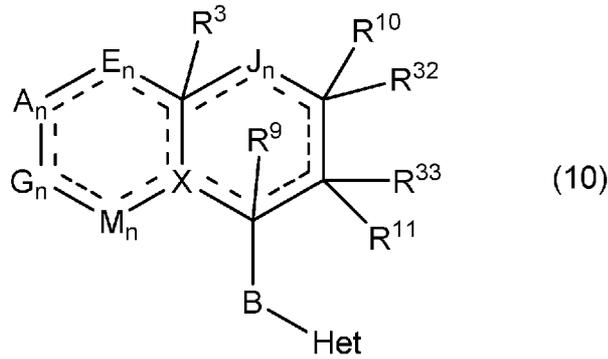


で表される化合物。

[0029] [7] WO2008/042422に記載の化合物、すなわち、式(10)

:

[化27]



[式中、

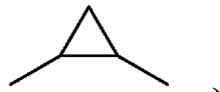
[化28]



は、原子価要件により許容されるとき、二重結合又は単結合を表すが、但し、 R^3 が結合する炭素が二重結合の一部である場合には、 R^3 は存在せず、

Bは、 $-(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)-O-$ 、 $-(CH_2)S-$ 、 $-(CH_2)-NR^6-$ 、 $-C(O)-NR^6-$ 、 $-NR^6C(O)-$

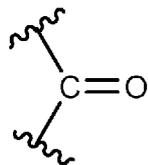
[化29]



$-(CH_2)_{n4}-CR^{12}=CR^{12a}-(CH_2)_{n5}-$ 又は $-(CH_2)_{n4}-C\equiv C-(CH_2)_{n5}-$ であり、ここで、 $n3$ は0~5であり、 $n4$ 及び $n5$ は、独立に0~2であり、 R^{12} 及び R^{12a} は、水素、アルキル及びハロゲンからなる群から独立に選択され、

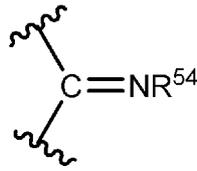
A、E、G、M及びJは、 $-N(R^{54})-$ 、 $-(CR^1R^2)-$ 、 $-O-$ 、

[化30]



$-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 及び

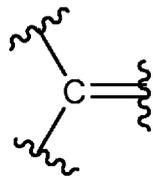
[化31]



からなる群から独立に選択され、

Xは、

[化32]



—CH—又は—N—であるが、但し、A、G、M及びXの選択は、酸素又は硫黄原子の隣接した状態をもたらさず、

各nは、0、1又は2であり、但し、すべてのn変数は0であり得ず、

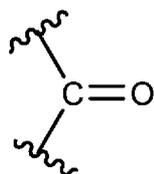
Hetは、1～13個の炭素原子並びにN、O及びSからなる群から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～14個の原子の単環式、二環式又は三環式複素芳香族基であるが、但し、複素芳香族基に隣接した酸素又は硫黄原子は存在せず、ここで、環窒素は、N-オキシド、又はアルキル基と共に第四級基を形成することができ、Hetは、Hetの炭素原子環厚生員によってBに結合しており、またHet基は、1～4つの部分Wにより置換されており、各Wが、水素；アルキル；フルオロアルキル；ジフルオロアルキル；トリフルオロアルキル；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アルキル又はアルケニルにより置換されたヘテロシクロアルキル；アルケニル；R²¹-アリール；R²¹-ヘテロアリール；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; -OSO₂CF₃; -CH₂OCH₂CF₃; アルキルチオ; -C(O)NR⁴R⁵; -OCHR⁶-フェニル; フェノキシアルキル; -NHCO¹⁶; -NH₂SO₂R¹⁶; ビフェニル; -OC(R⁶)₂COOR⁷; -OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵; アルキル、アミノ又は-NHC(O)OR¹⁷により置換されたアルコキシ; アリール: 或いは-NR¹R²、-NR¹COR²、-NR¹CONR¹R²、-NR¹C(O)OR²、-NR¹SO₂R²、-NR¹SO₂NR¹R²、-C(O)OH、-C(O)OR¹、-CONR¹R²、ヒドロキシアルキル、アルキル又は-SO₂-アルキルにより場合によって置換されたアルキルC(O)NR⁴R⁵及びヘテロアリールからなる群から独立に選択され、Het環上の隣接した炭素は、メチレンジオキシ基を有する環の場合によって形成することができ、

R¹及びR²は、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、アリール及びチオアルキルからなる群から独立に選択されるか、或いは

R¹及びR²は、窒素に結合しているときに、-O-、-N-、-S-、-S(O)-、-SO₂-及び

[化33]



から選択される1~3個のヘテロ原子を有する4~10個の原子の単環式又は二環式複素環を一緒になって形成しており、但し、S及びO原子は、互いに隣接しておらず、前期複素環は、非置換であるか、又はアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ及びアリールアルコキシから選択される1つ若しくは複数の基で置換されており、

R³は、アラルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、ヘテロアラルコキシ、-CN、-NO₂、-O-アリアル、-O-ヘテロアリアル、N₃、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-C(=NR¹)NR¹R²、-N(R¹)C(=NR¹)NR¹R²、-N=C(R¹)NR¹R²、-NR¹⁸C(O)R¹⁹、-NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁹、-NR¹⁸C(O)OR¹⁹、-NR¹⁸SO₂R¹⁹、-NR¹⁸SO₂NR¹⁸R¹⁹、-NHN¹⁸R¹⁹、-NR¹⁸NR¹⁸R¹⁹又は-アルキル-NR¹⁸R¹⁹であり、

R⁶は、水素、アルキル又はフェニルであり、

R⁷は、水素又はアルキルであり、

各R¹³は、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロゲン、-(CH₂)_{n6}NHC(O)OR^{16b}、-(CH₂)_{n6}NHC(O)R^{16b}、-(CH₂)_{n6}NHC(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_{n6}NHSO₂R¹⁶、-(CH₂)_{n6}NHSO₂NR⁴R⁵及び-(CH₂)_{n6}R⁶C(O)NR²⁸R²⁹から独立に選択され、

n₆は、0~4であり、

各R¹⁴は、水素、アルキル、-OH、アルコキシ、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、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、-(CH₂)_{n6}NHC(O)OR^{16b}、-(CH₂)_{n6}NHC(O)R^{16b}、-(CH₂)_{n6}NHC(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_{n6}NHSO₂R¹⁶、-(CH₂)_{n6}NHSO₂NR⁴R⁵及び-(CH₂)_{n6}C(O)NR²⁸R²⁹からなる群から独立に選択され、ここで、n₆は0~4であり、R⁴及びR⁵は、水素、アルキル、フェニル、ベンジル及びシクロアルキルからなる群から独立に選択されるか、又はR⁴及びR⁵は、それらが結合している窒素と一緒に環を形成することができ、R⁴及びR⁵により形成された前記環は、=O、OH、OR¹若しくは-C(O)OHにより場合によって置換されており、或いは

R¹³及びR¹⁴は、一緒になって3~6個の環原子のスピロ環又は複素スピロ環を形成しており、前記複素スピロ環、2~5個の炭素環原子並びにO、

S及びNからなる群から選択される1個又は2個のヘテロ環原子を含み、

R¹⁶は、水素、アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から独立に選択され、

R^{16a}は、水素、アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から独立に選択され、

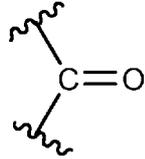
R^{16b}は、水素、アルコキシ、アルキル、アルコキシアルキル、R²²-O-C(O)-アルキル、シクロアルキル、R²¹-アリール、R²¹-アリールアルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロ置換アルケニル、アルキニル、ハロ置換アルキニル、R²¹-ヘテロアリール、(R²¹-ヘテロアリール)-アルキル、(R²¹-ヘテロシクロアルキル)-アルキル、R²⁸R²⁹N-アルキル、R²⁸R²⁹N-C(O)-アルキル、R²⁸R²⁹N-C(O)-O-アルキル、R²⁸OC(O)N(R²⁹)アルキル、R²⁸SO₂N(R²⁹)アルキル、R²⁸R²⁹N-C(O)N(R²⁹)アルキル、R²⁸R²⁹N-SO₂N(R²⁹)-アルキル、R²⁸-C(O)N(R²⁹)アルキル、R²⁸R²⁹N-SO₂-アルキル、HOSO₂-アルキル、(OH)₂P(O)₂-アルキル、R²⁸-S-アルキル、R²⁸-SO₂-アルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R¹⁷は、水素、アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から独立に選択され、

R¹⁸及びR¹⁹は、アルキル、アリール、R²¹-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、-SO₂-アルキル、-C(NH)NR¹R²又はシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、NR¹R²NR¹C(O)R²、-NR¹C(O)NR¹R²、-NR¹C(O)OR²、-NR¹SO₂R²、NR¹SO₂NR¹R²、-C(O)OH、-C(O)OR¹及び-C(O)NR¹R²

から選択される1つ又は2つの部分で置換されたアルキルであるか、或いは
 R^{18} 及び R^{19} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $-O-$
 $-N-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 及び

[化34]



から選択される1～3個のヘテロ環原子を有する4～10個の原子の単環式
 又は二環式複素環を形成しており、但し、S及びO原子は、互いに隣接して
 おらず、環は、非置換であるか、又はアルキル、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、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$
 R^2 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$
 $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 及び $-N$
 R^1R^2 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1S(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)$
 OR^2 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 又は $-$
 $CONR^1R^2$ で置換されたアルキルから選択される1つ又は複数の基で置換
 されており、

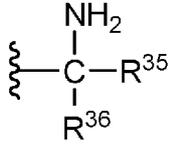
R^{21} は、1～3つの部分であり、各 R^{21} は、水素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-O$
 CF_3 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、アルキル、 $-OH$ 、アルコキシ、アルキルアミ
 ノー、ジー（アルキル）アミノ、 $NR^{25}R^{26}$ アルキル、ヒドロキシアルキ
 ル、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-COR^{17}$ 、 $-NHCOR^{16}$ 、 $-NHS(O)_2R^{16}$
 $-C(NH)-NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_2CF_3$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$
 $-NR^{25}-C(O)-NR^{25}R^{26}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-S$
 R^{13} 、 $-SO_2NR^4R^5$ 及び $-CONR^4R^5$ からなる群から独立に選択され
 るか、又は2つの隣接した R^{21} 部分は、メチレンジオキシ基を形成すること
 ができ、

R^{22} は、水素、アルキル、フェニル、ベンジル、 $-COR^{16}$ 、 $-CONR^1$
 R^{19} 、 $-COR^{23}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-SO_2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{24}R^{25}$ 又

は $-C(O)OR^{27}$ であり、

R^{23} は、

[化35]



であり、ここで、 R^{35} 及び R^{36} は、水素、アルキル及び R^{37} 置換アルキルからなる群から独立に選択され、 R^{37} は、 $HO-$ 、 $HS-$ 、 CH_2S- 、 $-NH_2$ 、フェニル、 p -ヒドロキシフェニル及びインドリルからなる群から選択され、或いは R^{23} は、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、アルコシアルキル、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アリールアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 及び $-CONR^1R^2$ からなる群から選択される 1～3つの置換基により置換されたシクロアルキル；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； $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1CONR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ 及び $-SO_3H$ で置換されたアルキルであり、

R^{24} 、 R^{25} 及び R^{26} は、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、アルコシアルキル、ヒドロキシ及びアルコキシからなる群から独立に選択され、

R^{27} は、1～3つの部分であり、各 R^{27} は、水素、アルキル及びシクロアルキルからなる群から選択され、 R^{27} は、 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、ハロゲン及びアルコキシで場合によって置換されており、

R^{28} 及び R^{29} は、水素、アルキル、アルコキシ、アリールアルキル、ヘテ

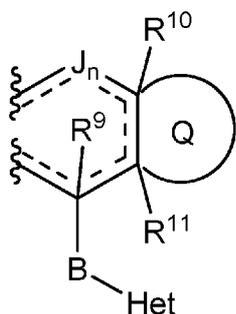
ロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びハロアルキルからなる群から独立に選択されるか、或いは

R^{28} 及び R^{29} は、一緒になって3～6個の環原子を有するスピロ環又は複素スピロ環を形成しており、

R^{32} 及び R^{33} は、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} -アラールキル、 R^{42} -シクロアルキル、 R^{42} -シクロアルケニル、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{43}$ 、 $-C(O)OR^{43}$ 、 $-C(O)R^{43}$ 、 $-C(O)NR^{43}R^{44}$ 、 $-NR^{43}R^{44}$ 、 $-NR^{43}C(O)R^{44}$ 、 $-NR^{43}C(O)NR^{44}R^{45}$ 、 $-NHSO_2R^{43}$ 、 $-OC(O)NR^{43}R^{44}$ 、 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-NH-、 $-NHSO_2NHR^{16}$ 及び $-CH(=NOR^{17})$ からなる群から独立に選択されるか、或いは

R^{32} 及び R^{33} は、結合して下の環構造Q

[化36]



を形成することができ、

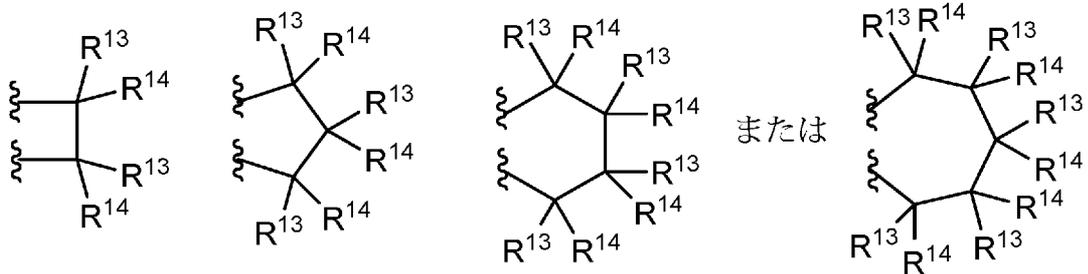
ここで、 R^9 は、水素、 OH 、アルコキシ、ハロゲン又はハロアルキルであり、

Qは、縮合R置換アリール、R置換ヘテロアリール、O、S、S(O)、 SO_2 及び NR^{22} から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～8個の原子のR置換複素環であり、但し、SとOは互いに隣接することができず、或い

は

Qは、

[化37]



であり、

R^{10} 及び R^{11} は、 R^1 及び $-OR^1$ からなる群から独立に選択され、但し、環Qが芳香族であり、炭素原子を有する R^{10} 及び R^{11} が二重結合により結合されているとすれば、 R^{10} 及び R^{11} は存在せず、

Rは、1～5つの部分であり、各Rは、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、 $-COR^{16}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}COR^{16a}$ 、 $-NR^{16}C(O)OR^{16a}$ 、 $-NR^{16}CONR^4R^5$ 、 $-NR^{16}SO_2NR^4R^5$ 、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、アリール及びチオアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{34} は、1～3つの部分であり、各 R^{34} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、アルコキシ、 R^{47} -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^{39} -シクロアルキル、 R^{39} -シクロアルケニル、 $-OC(O)R^{43}$ 、 $-C(O)OR^{43}$ 、 $-C(O)R^{43}$ 、 $-C(O)NR^{43}R^{44}$ 、 $-NR^{43}R^{44}$ 、 $-NR^{43}C(O)R^{44}$ 、 $-NR^{43}C(O)NR^{44}R^{45}$ 、 $-NH SO_2R^{43}$ 、 $-OC(O)NR^{43}R^{44}$ 、 R^{34} -アルケニルオキシ、 R^{34} -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-NH-、 $-NH SO_2 NHR^{16}$ 及び $-CH(=NOR^{17})$ からなる群から独立に選択され、

R^{38} は、1~3つの部分であり、各 R^{38} は、水素、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-C(O)OR^{48}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{49}R^{50}$ 、 $-NR^{51}C(O)R^{52}$ 、 $-OR^{48}$ 、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及び R^{52} -ヘテロアリールからなる群から独立に選択され、或いは隣接した環炭素上の3つの R^{38} 基は縮合メチレンジオキシ基を形成しており、

R^{39} は、1~3つの部分であり、各 R^{39} は、水素、ハロゲン及びアルコキシからなる群から独立に選択され、

R^{40} は、1~3つの部分であり、各 R^{40} は、水素、 R^{41} -アルキル、 R^{41} -アルケニル及び R^{41} -アルキニルからなる群から独立に選択され、

R^{41} は、水素、 $-OH$ 又はアルコキシであり、

R^{42} は、1~3つの部分であり、各 R^{42} は、水素、アルキル、 $-OH$ 、アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立に選択され、

R^{43} 、 R^{44} 及び R^{45} は、水素、アルキル、アルコキシアルキル、 R^{38} -アリールアルキル、 R^{46} -シクロアルキル、 R^{53} -シクロアルキルアルキル、 R^{38} -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及びヘテロアリールアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{46} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシであり、

R^{47} は、1~3つの部分であり、各 R^{47} は、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、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)$ アルキル及び $-N(アルキル)C(O)$ アルキルからなる群から独立に選

択され、

R^{48} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ジハロアルキル又はトリフルオロアルキルであり、

R^{49} 及び R^{50} は、水素、アルキル、アラルキル、フェニル及びシクロアルキルからなる群から独立に選択されるか、或いは R^{49} 及び R^{50} は、一緒になって $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 又は $-(CH_2)_2-NR^{39}-(CH_2)_2-$ であり、それらが結合している窒素と共に環を形成しており、

R^{51} 及び R^{52} は、水素、アルキル、アラルキル、フェニル及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、或いは $-NR^{39}C(O)R^{40}$ 基における R^{51} 及び R^{52} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5～8個の環構成員を有する環状ラクタムを形成しており、

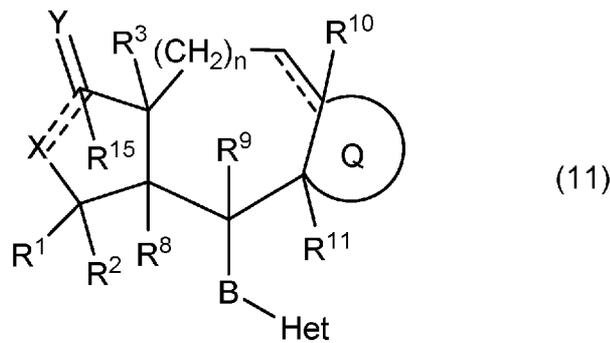
R^{53} は、水素、アルコキシ、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、トリフルオロアルキル、シクロアルキル、アルキニル、アラルキル、アリーールアルケニル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールアルケニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリーール、チオアルキル、アルコキシアルキル又はアルキルアミノアルキルであり、

R^{54} は、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、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 及び $-CONR^1R^2$ からなる群から選択される1～3つの置換基により置換されたシクロアルキル；アルケニル；アルコキシ；アリーールアルキル；アリーールアルケニル；ヘテロアリーールアルキル；ヘテロアリーールアルケニル；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；アリーール；ヘテロアリーール；チオアルキル、並びに尿素、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及

びスルホニル尿素からなる群から選択される 1～3つの置換基により置換されたアルキルからなる群から選択される] によって示される化合物又は前記化合物の薬学的に許容できる塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

[0030] [8] WO 99 / 2 6 9 4 3 に記載の化合物、すなわち、式 (11) :

[化38]



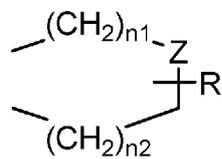
[式中、

一重点線は、必要に応じた二重結合を表す、二重点線は、必要に応じた単結合を表し、

n は、0～2 であり、

Q は

[化39]



であり、ここで、n1 および n2 は独立して、0～2 であり；または一重結合が存在しない場合、Q はまた、融合 R 置換アリールまたは R 置換ヘテロアリールであり；R は独立して、H、C₁₋₆ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルコキシ、-COR¹⁶、-COOR¹⁷、-SOR¹⁶、-SO₂R¹⁶、-NR¹⁶CO R¹⁶、-NR¹⁶COOR¹⁶、-NR¹⁶CONR⁴R⁵、フルオロ-C₁₋₆ アルキル、ジフルオロ-C₁₋₆ アルキル、トリフルオロ-C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆

シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリーール- C_{1-6} アルキル、アリーール- C_{2-6} アルケニル、ヘテロアリーール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーール- C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アリーールおよびチオ- C_{1-6} アルキルからなる群から選択される1~3個の置換基であり；

R^1 および R^2 は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリーール- C_{1-6} アルキル、アリーール- C_{2-6} アルケニル、アリーール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーール- C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アリーールおよびチオ- C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか、または R^1 および R^2 は共に、=O基を形成し；

R^3 は、H、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリーール- C_{1-6} アルキル、アリーール- C_{2-6} アルケニル、ヘテロアリーール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーール- C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アリーールまたはチオ- C_{1-6} アルキルであり；H e tは、1~13個の炭素原子ならびにN、OおよびSからなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子からなる5~14個の原子の単環、二環または三環式の複素芳香族基であり、ここで環の窒素は C_{1-6} アルキル基を有する4級の基またはN-オキッドを形成し得、ここでH e tは炭素原子環メンバーによりBに結合しており、そしてここでこのH e t基は、以下からなる群から独立して選択される1~4個の置換基、Wで置換される：H； C_{1-6} アルキル；フルオロ- C_{1-6} アルキル，ジフルオロ- C_{1-6} アルキル；トリフルオロ- C_{1-6} アルキル； C_{3-6} シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル； C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルで置換されたヘテロシクロアルキル； C_{2-6} アルケニ

ル； R^{21} -アリーール- C_{1-6} アルキル； R^{21} -アリーール- C_{2-6} アルケニル；ヘテロアリーール- C_{1-6} アルキル；ヘテロアリーール- C_{2-6} アルケニル；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル；ジヒドロキシ- C_{1-6} アルキル；アミノ- C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル；ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ- C_{1-6} アルキル；チオ- C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ； C_{2-6} アルケニルオキシ；ハロゲン； $-NR^4R^5$ ； $-CN$ ； $-OH$ ； $-COOR^{17}$ ； $-COR^{16}$ ； $-OSO_2CF_3$ ； $-CH_2OCH_2CF_3$ ； C_{1-6} アルキルチオ； $-C(O)NR^4R^6$ ； $-OCHR^6$ -フェニル，フェニキシ- C_{1-6} アルキル； $-NHCOR^{16}$ ； $-NHSO_2R^{16}$ ；ビフェニル； $-OC(R^6)_2COOR^7$ ； $-OC(R^6)_2C(O)NR^4R^5$ ； C_{1-6} アルコキシ；以下で置換される C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルキル、アミノ、 $-OH$ 、 $COOR^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 $-CONR^4R^5$ 、アリーール、1～3個の置換基で置換されるアリーール（該置換基は以下からなる群から独立して選択される：ハロゲン、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび $-OR^{17}$ ）、隣接する炭素がメチレンジオキシ基を有する環を形成するアリーール、 $-C(O)NR^4R^5$ ならびにヘテロアリーール； R^{21} -アリーール；隣接する炭素がメチレンジオキシ基を有する環を形成するアリーール；ヘテロアリーール1～4個の置換基で置換されるヘテロアリーール（該置換基は以下からなる群から選択される：ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ-（ C_{1-6} アルキル）アミノ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、 $-CHO$ およびフェニル）；ならびに隣接する炭素原子が C_{3-5} アルキレン基またはメチレンジオキシ基を有する環を形成するヘテロアリーール；

R^4 および R^5 は独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択されるか、または R^4 および R^5 は共に、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ または $-(CH_2)_2NR^7-(CH_2)_2-$ でありそしてそれらが結合する窒素と共に環を形成し；

R^6 は、 H 、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルからなる群から選択され；

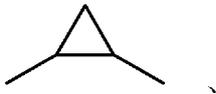
R^7 は、 H または C_{1-6} アルキルであり；

R^8 、 R^{10} および R^{11} は独立して、 R^1 および $-OR^1$ からなる群から選択され（但し、必要に応じた二重結合が存在する場合、 R^{10} は存在せず、そして環Qが芳香族である場合、 R^{10} および R^{11} は存在しない）；

R^9 は、H、OH、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲンまたはハロ- C_{1-6} アルキルであり；

Bは、 $-(CH_2)_{n3}-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2-NR^6-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-NR^6CO-$ 、

[化40]



シスまたはトランス- $(CH_2)_{n4}-CR^{12}=CR^{12a}-(CH_2)_{n5}$ あるいは $-(CH_2)_{n4}-C\equiv C-(CH_2)_{n5}-$ であり、ここで $n3$ は0~5であり、 $n4$ および $n5$ は独立して、0~2であり、そして R^{12} および R^{12a} は独立して、H、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され；二重点線が単結合を表す場合、Xは $-O-$ または $-NR^6-$ であり、あるいはこの結合が存在しない場合、Xは $-OH$ または $-NHR^{20}$ であり；二重点線が単結合を表す場合、Yは $=O$ 、 $=S$ 、(H, H)、(H, OH)または(H, C_{1-6} アルコキシ)であり、あるいはこの結合が存在しない場合、Yは $=O$ 、(H, H)、(H, OH)、(H, SH)または(H, C_{1-6} アルコキシ)であり；

R^{15} は、二重点線が単結合を表す場合、存在せず、そしてこの結合が存在しない場合、H、 C_{1-6} アルキル、 $-NR^{18}R^{19}$ または $-OR^{17}$ であり；またはYは

[化41]



であり、そして R^{15} はHまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{16} および R^{16a} は独立して、 C_{1-6} 低級アルキル、フェニルまたはベンジルからなる群から選択され；

R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルからなる群から選択され；

R^{20} は、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 $-C(O)R^6$ または $-SO_2R^6$ であり；

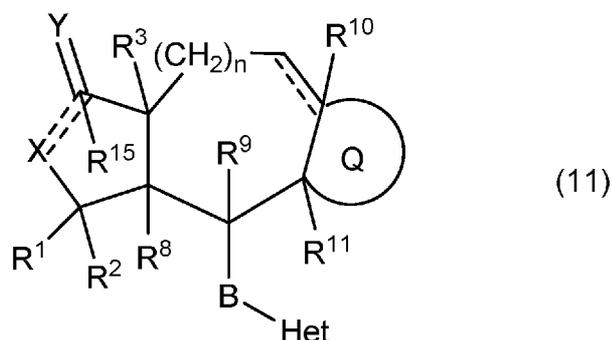
R^{21} は、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ- C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、 $-COOR^{17}$ 、 $-COR^{17}$ 、 $-NHCOR^{16}$ 、 $-NHSO_2R^{16}$ および $-NHSO_2CH_2CF_3$ からなる群から独立して選択される1~3個の置換基であり；

Zは、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}-$ 、 $-NR^{22}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NOR^{17})-$ または $-C(R^{13}R^{14})-$ であり、ここで R^{13} および R^{14} は、それらが結合する炭素と共に、3~6個の炭素のスピロシクロアルキル基、または2~5個の炭素原子ならびにO、SおよびNからなる群から選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~6員のスピロヘテロシクロアルキル基を形成し；そして

R^{22} は、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 $-COR^{16}$ または $-CONR^{18}R^{19}$ である。] で表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

[8]に記載の化合物は、好ましくは、式(11)：

[化42]



[式中、

結合

[化43]



は、単結合または二重結合を表し、

結合

[化44]

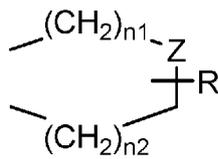


は、単結合を表すか、または結合が存在しないことを表し、

n は、0であり、

Q は

[化45]



であり、ここで、 n_1 および n_2 は独立して、0~2であり、但し、 n_1 及び n_2 の合計は2であり；または該結合

[化46]



が単結合である場合、 Q はまた、融合R-置換フェニルもしくはフリルであり；

R は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COR^{16}$ 、 $-COOR^{17}$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}COR^{16}$ 、 $-NR^{16}COOR^{16}$ 、 $-NR^{16}CONR^4R^5$ 、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル

、 C_{2-6} アルケニル、アリーール- C_{1-6} アルキル、アリーール- C_{2-6} アルケニル、ヘテロアリーール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーール- C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アリーールおよびチオ- C_{1-6} アルキルからなる群から選択される1~3個の置換基であり；

R^1 および R^2 は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリーール- C_{1-6} アルキル、アリーール- C_{2-6} アルケニル、アリーール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーール- C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アリーールおよびチオ- C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか、または R^1 および R^2 は一緒になって、=O基を形成し；

R^3 は、H、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリーール- C_{1-6} アルキル、アリーール- C_{2-6} アルケニル、ヘテロアリーール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーール- C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アリーールまたはチオ- C_{1-6} アルキルであり；

Hetは、ピリジル、キノリル、ピリミジル、チアゾリル、ピラジニル、インドリル、キノキサニル、ピリダジニル、ベンゾオキサゾリル、フェナントロリニル、ベンゾキノリニル、ベンズイミダゾリルまたはベンズイソキノリニルであり、ここで環の窒素は C_{1-6} アルキル基を有する4級の基またはN-オキシドを形成し得、ここでHetは炭素原子環メンバーによりBに結合しており、そしてここで該Het基は、以下からなる群から独立して選択される1~4個の置換基、Wで置換される：H； C_{1-6} アルキル；フルオロ- C_{1-6} アルキル，ジフルオロ- C_{1-6} アルキル；トリフルオロ- C_{1-6} アルキル； C_{3-6} シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル； C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルで置換されたヘテロシクロアルキル； C_{2-6} アルケニル； R^{21}

-アリール-C₁₋₆アルキル；R²¹-アリール-C₂₋₆アルケニル；ヘテロア
 リール-C₁₋₆アルキル；ヘテロアリール-C₂₋₆アルケニル；ヒドロキシ-
 C₁₋₆アルキル；ジヒドロキシ-C₁₋₆アルキル；アミノ-C₁₋₆アルキル；
 C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル；ジ-（C₁₋₆アルキル）アミノ-C<sub>1-
 6</sub>アルキル；チオ-C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルコキシ；C₂₋₆アルケニルオ
 キシ；ハロゲン；-NR⁴R⁵；-CN；-OH；-COOR¹⁷；-COR¹⁶
 ；-OSO₂CF₃；-CH₂OCH₂CF₃；C₁₋₆アルキルチオ；-C（O）
 NR⁴R⁶；-OCHR⁶-フェニル，フェニキシ-C₁₋₆アルキル；-NHCO
 OR¹⁶；-NHSO₂R¹⁶；ビフェニル；-OC（R⁶）₂COOR⁷；-OC
 （R⁶）₂C（O）NR⁴R⁵；C₁₋₆アルコキシ；以下で置換されるC₁₋₆アル
 コキシ；C₁₋₆アルキル、アミノ、-OH、COOR¹⁷、-NHCOOR¹⁷
 、-CONR⁴R⁵、アリール、1～3個の置換基で置換されるアリール（該
 置換基は以下からなる群から独立して選択される：ハロゲン、-CF₃、C<sub>1-
 6</sub>アルキル、C₁₋₆アルコキシおよび-OR¹⁷）、隣接する炭素がメチレンジ
 オキシ基を有する環を形成するアリール、-C（O）NR⁴R⁵ならびにヘテ
 ロアリール；R²¹-アリール；隣接する炭素がメチレンジオキシ基を有する
 環を形成するアリール；ヘテロアリール；1～4個の置換基で置換されるヘ
 テロアリール（該置換基は以下からなる群から選択される：ハロゲン、C₁₋₆
 アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-（C₁₋₆アルキル
 ）アミノ、-CF₃、-NO₂、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、-CHOおよび
 フェニル）；ならびに隣接する炭素原子がC₃₋₅アルキレン基またはメチレン
 ジオキシ基を有する環を形成するヘテロアリール；

R⁴およびR⁵は独立して、H、C₁₋₆アルキル、フェニル、ベンジルおよび
 C₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択されるか、またはR⁴およびR⁵は共
 に、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-または-(CH₂)₂NR⁷-(CH₂)
 2-であり、そしてそれらが結合する窒素と共に環を形成し；

R⁶は、H、C₁₋₆アルキルまたはフェニルからなる群から選択され；

R⁷は、HまたはC₁₋₆アルキルであり；

R^8 、 R^{10} および R^{11} は独立して、 R^1 および $-OR^1$ からなる群から選択され（但し、該結合

[化47]



が二重結合である場合、 R^{10} は存在せず、そして環Qが芳香族である場合、 R^{10} および R^{11} は存在しない）；

R^9 は、H、OH、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲンまたはハロ- C_{1-6} アルキルであり；

Bは、 $-(CH_2)_{n3}-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-NR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、シスまたはトランス- $(CH_2)_{n4}-CR^{12}=CR^{12a}-(CH_2)_{n5}-$ あるいは $-(CH_2)_{n4}-C\equiv C-(CH_2)_{n5}-$ であり、ここで $n3$ は0~5であり、 $n4$ および $n5$ は独立して、0~2であり、そして R^{12} および R^{12a} は独立して、H、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され；

該結合

[化48]



が単結合を表す場合、Xは $-O-$ または $-NR^6-$ であり、あるいは該結合が存在しない場合、Yは $=O$ 、 $=S$ 、(H, H)、(H, OH)または(H, C_{1-6} アルコキシ)であり、あるいはこの結合が存在しない場合、Yは $=O$ 、(H, H)、(H, OH)、(H, SH)または(H, C_{1-6} アルコキシ)であり；

R^{15} は、該結合

[化49]



が単結合を表す場合、存在せず、そして該結合が存在しない場合、H、 C_{1-6}

アルキル、 $-NR^{18}R^{19}$ または $-OR^{17}$ であり；あるいは、Yは

[化50]



であり、そして R^{15} はHまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{16} および R^{16a} は独立して、 C_{1-6} 低級アルキル、フェニルまたはベンジルからなる群から選択され；

R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルからなる群から選択され；

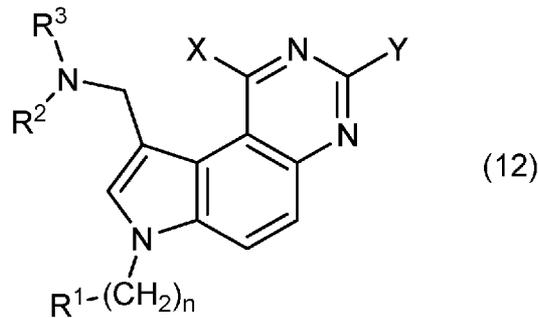
R^{20} は、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 $-C(O)R^6$ または $-SO_2R^6$ であり；

R^{21} は、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル、ジ- (C_{1-6} アルキル) -アミノ- (C_{1-6} アルキルヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、 $-COOR^{17}$ 、 $-COR^{17}$ 、 $-NHCOR^{16}$ 、 $-NHSO_2R^{16}$ および $-NHSO_2CH_2CF_3$ からなる群から独立して選択される1~3個の置換基であり；

Zは、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NOR^{17})-$ または $-C(R^{13}R^{14})-$ であり、ここで R^{13} および R^{14} は、それらが結合する炭素と共に、3~6個の炭素のスピロシクロアルキル基、または2~5個の炭素原子ならびにO、SおよびNからなる群から選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~6員のスピロヘテロシクロアルキル基を形成する。]で表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

[0031] [9] WO 02/068425に記載の化合物、すなわち、式(12)：

[化51]



[式中、

R¹は、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、アリール、ヘテルアリール、アミノ、アミド、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシ、ニトロおよびシアノよりなる群から独立に選択される1ないし5個の置換基で場合によっては置換されるアリール、ヘテロアリールおよびC₃₋₈シクロアルキルよりなる群から選択され；

R²およびR³は、水素、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₈シクロアルキルおよびアリール-C₁₋₈アルキルよりなる群から独立に選択されるか、あるいは、C₁₋₈アルキルおよびC₂₋₈アルケニルより成る群から独立に選択される場合は、R²およびR³は、それらが結合される窒素と一緒に、飽和もしくは部分的に飽和の4ないし6員ヘテロシクリル環を形成してもよく；

nは、0、1、2もしくは3から選択される整数であり；

Xは水素、-OR⁴、-NH₂、-NHR⁴および-NR⁴R⁵よりなる群から選択され；

R⁴およびR⁵はC₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキルおよびアリール-C₁₋₈アルキルより成る群から独立に選択され；

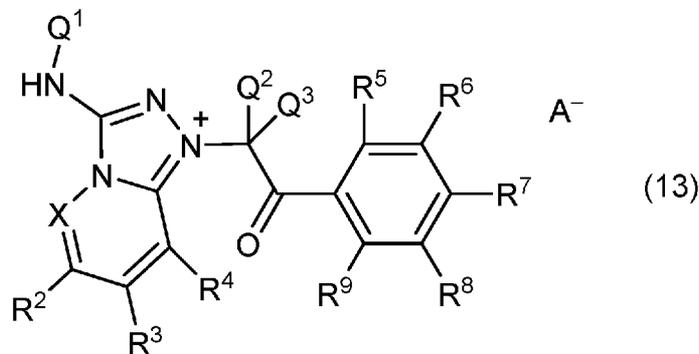
Yは、ハロゲン、-NH₂、-NHR⁶、-NR⁶R⁷、-A¹-NH₂、-A¹-NHR⁶、-A¹-NR⁶R⁷、-A¹-A²-NH₂、-A¹-A²-NHR⁶および-A¹-A²-NR⁶R⁷よりなる群から選択され；

R⁶およびR⁷はC₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキルおよびアリール-C₁₋₈アルキルよりなる群から独立に選択され；ならびに

A¹およびA²は、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、アミノ、アミド、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシ、ニトロおよびシアノよりなる群から独立に選択される1ないし3個の置換基場合によっては置換される、アルギニン、ホモアルギニン、2, 4-ジアミノ酪酸、リシン、オルニチン、ヒスチジン、フェニルアラニン、ホモフェニルアラニン、ナフチルアラニン、シクロヘキシルアラニン、トリプトファンおよびチロシンよりなるL-アミノ酸残基群から独立に選択される]で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0032] [10] US 8 1 9 8 2 7 2に記載の化合物、すなわち、式(13)：

[化52]



[式中、

XはC-R¹又はNであり、

Aは有機又は無機酸のアニオンであり、

Q¹は水素原子、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₀₋₄アルキレン-C(O)-R¹¹、-C₀₋₄アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-R¹²、-C₀₋₄アルキレン-C(O)-R¹¹、-OH、-O-C₁₋₆アルキル又は-O-C₃₋₆シクロアルキルであり、ここでアルキル及びシクロアルキルはそれぞれ非置換であるか又は-C₁₋₄アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-OH、-O-C₁₋₆アルキル若しくは-O-C₃₋₆シクロアルキルによって独立して一、二若しくは三置換されており、ここでアルキル又はシクロアルキル中の水素原子のいくつか又は全てはフッ素によって置き換えられていても

よく、

Q²及びQ³は同一又は異なり、そしてそれぞれ独立して水素原子、-C₁₋₆アルキル又は-C₃₋₆シクロアルキルであり、ここでアルキル又はシクロアルキル中の水素原子のいくつか又は全てはフッ素によって置き換えられていてもよく、

R¹、R²、R³及びR⁴は同一又は異なり、そしてそれぞれ独立して水素原子、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-O-C₁₋₈アルキル、-O-C₃₋₆シクロアルキル、-C₀₋₄アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-R¹²、-C₀₋₄アルキレン-C(O)-O-R¹¹、-C₀₋₄アルキレン-N(R¹¹)-C(O)-O-R¹²、-C₀₋₄アルキレン-C(O)-R¹¹、-C₀₋₄アルキレン-N(R¹¹)-R¹²、-C₀₋₄アルキレン-N(R¹¹)-C(O)-R¹²、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-SO₂CH₃、-SO₂CF₃、-SF₅、-Si[-C₁₋₄アルキル]₃、-C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₀₋₄アルキレン-C₆₋₁₄アリール、ここでアリールは非置換であるか若しくは-O-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルキル、-OH、-C₃₋₆シクロアルキル若しくは-O-C₃₋₆シクロアルキルによって独立して一、二若しくは三置換されており、-O-C₁₋₄アルキレン-C₃₋₆シクロアルキル、-C₄₋₁₅Het、ここでHetは非置換であるか若しくは-C₁₋₄アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-OH、-O-C₁₋₆アルキル若しくは-O-C₃₋₆シクロアルキルによって独立して一、二若しくは三置換されており、又は-O-C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルキルであり、ここでアルキル、アルキレン及びシクロアルキルはそれぞれ非置換であるか又は-C₁₋₄アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-OH、-O-C₁₋₆アルキル、-C₆₋₁₄アリール、ここでアリールは非置換であるか若しくはハロゲン、-C₁₋₄アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-OH、-O-C₁₋₆アルキル若しくは-O-C₃₋₆シクロアルキルによって独立して一、二、三、四若しくは五置換されており、-C₄₋₁₅Het、ここでHetは非置換であるか若しくはハロゲン、-

C_{1-4} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル若しくは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルによって独立して一、二、三、四若しくは五置換されており、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルによって独立して、二若しくは三置換されており、ここでアルキル、アルキレン又はシクロアルキル中の水素原子のいくつか又は全てはフッ素原子によって置き換えられていてもよく、又は

R^1 及び R^2 、 R^2 及び R^3 、又は R^3 及び R^4 は、それらがそれぞれ結合している環原子と共に5～8員環を形成し、ここで環は炭素原子のみからなるか又はそれらの原子の1、2若しくは3個は窒素、酸素若しくは硫黄原子によって置き換えられており、ここで環は非置換であるか又は $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル若しくは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルによって独立して一若しくは二置換されており、ここで形成された5～8員環中、及びアルキル又はシクロアルキル中の水素原子のいくつか又は全てはフッ素原子によって置き換えられていてもよく、

R^{11} 及び R^{12} (Q^1 にも適用すべき)はそれぞれ独立して水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C_{6-14}$ アリール、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C_{4-15}$ H e t、 $-SO_2CH_3$ 又は $-SO_2CF_3$ であり、ここでアルキル、アルキレン又はシクロアルキル中の水素原子のいくつか又は全てはフッ素原子によって置き換えられていてもよく、又は

“ $N(R^{11})-R^{12}$ ”及び“ $N(R^{11})-C(O)-R^{12}$ ”断片中の R^{11} 及び R^{12} は、窒素原子“N”又は“ $N-C(O)$ ”基と共に、N、O及びSの群からの最大で2個のさらなるヘテロ原子を含み得る環式アミン、イミド又はラクタムを形成するよう形成される5～8員環を表しており、ここで環は非置換であるか又は $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル若しくは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルによって独立して一若しくは二置換されており、ここで形成された5～8員環中、及びアルキル又はシクロアルキル中の水素原子のいくつか又は全てはフッ素原子によって置き換えられていてもよく、

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は同一又は異なり、そしてそれぞれ独立して水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C(O)-N(R^{21})-R^{22}$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C(O)-O-R^{21}$ 、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C(O)-R^{21}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-N(R^{21})-R^{22}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-N(R^{21})-C(O)-R^{22}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-Si[-C_{1-4}$ アルキル]₃、 $-C_{0-6}$ アルキレン $-O-C_{1-4}$ アルキレン $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-6}$ アルキレン $-O-C_{0-6}$ アルキレン $-C_{6-14}$ アリール又は $-C_{4-15}$ Hetであり、ここでアルキル、アルキレン及びシクロアルキルはそれぞれ非置換であるか又は $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{6-14}$ アリール、ここでアリールは非置換であるか若しくはハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル若しくは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルによって独立して一、二、三、四若しくは五置換されており、 $-C_{4-15}$ Het、ここでHetは非置換であるか若しくはハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル若しくは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルによって独立して一、二、三、四若しくは五置換されており、若しくは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルによって独立して一、二若しくは三置換されており、ここでアルキル、アルキレン又はシクロアルキル中の水素原子のいくつか又は全てはフッ素原子によって置き換えられていてもよく、又は

R⁵及びR⁶、R⁶及びR⁷、R⁷及びR⁸、又はR⁸及びR⁹は、それらがそれぞれ結合している環原子と共に5～8員環を形成し、ここで環は炭素原子のみからなるか又はそれらの原子の1、2若しくは3個は窒素、酸素若しくは硫黄原子によって置き換えられており、ここで環は非置換であるか又は $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル若しく

は $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルによって独立して、若しくは三置換されており、ここで形成された5～8員環中、及びアルキル又はシクロアルキル中の水素原子のいくつか又は全てはフッ素原子によって置き換えられていてもよく、

R^{21} 及び R^{22} はそれぞれ独立して水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C_{6-14}$ アリール、 $-C_{0-4}$ アルキレン $-C_{4-15}H_{e t}$ 、 $-SO_2CH_3$ 又は $-SO_2CF_3$ であり、ここでアルキル、アルキレン又はシクロアルキル中の水素原子のいくつか又は全てはフッ素原子によって置き換えられていてもよく、又は“ $N(R^{21})-R^{22}$ ”及び“ $N(R^{21})-C(O)-R^{22}$ ”断片中の R^{21} 及び R^{22} は、窒素原子“N”又は“ $N-C(O)$ ”基と共に、N、O及びSの群からの最大で2個のさらなるヘテロ原子を含み得る環式アミン、イミド又はラクタムを形成するよう形成される5～8員環を表しており、ここで環は非置換であるか又は $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル若しくは $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルによって独立して一若しくは二置換されており、ここで形成された5～8員環中、及びアルキル又はシクロアルキル中の水素原子のいくつか又は全てはフッ素によって置換されていてもよい]の化合物及び／又は式(13)の化合物の任意の立体異性形態又は互変異性形態及び／又はそれらの形態の任意の比率の混合物、及び／又は式(13)の化合物の生理学的に適合しうる塩。

[10]に記載の化合物は、好ましくは、1-{2-[3-アセチルアミノ-5-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]-2-オキシエチル}-3-アミノ-6-エトキシ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジーン-1-イウムトリフルオロ酢酸塩、3-アミノ-1-[2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキシエチル]-6-トリフルオロメチル-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]-ピリジーン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキシエチル]-[1,2,4]

トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-トリフルオロメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-5-メチル-7-トリフルオロメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イウム、3-アミノ-5-クロロ]-{2-[3-メチルアミノ-5-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]-2-オキソエチル}-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イウム、3-アミノ-7-エトキシ-6-エトキシカルボニル)-{2-[3-メチルアミノ-5-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]-2-オキソエチル}-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-7-エトキシ-6-エトキシカルボニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-7-エトキシ-6-メチルカルバモイル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン]-1-イウム、3-アミノ-6-クロロ-1-[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-エトキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-イソプロポキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イ

ルフェニル) - 2 - オキソエチル] - 6 - メトキシ [1, 2, 4] トリアゾロ
ロ [4, 3 - b] ピリダジン - 1 - イウム、3 - アミノ - 6 - エトキシ - 1
- [2 - (4 - メトキシ - 3 - モルホリン - 4 - イル - 5 - トリフルオロメ
チルフェニル) - 2 - オキソエチル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3
- b] ピリダジン - 1 - イウム、1 - {2 - [3 - アセチルアミノ - 5 - (ペ
ンタフルオロスルファニル) フェニル] - 2 - オキソエチル} - 3 - アミ
ノ - 6 - エトキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 1
- イウム、3 - アミノ - 1 - [2 - (3 - tert - ブチル - 4 - メトキシ
- 5 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - オキソエチル] - 6 - シクロ
ペンチルオキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 1 -
イウム、3 - アミノ 1 - [2 - (3 - tert - ブチル - 4 - メトキシ - 5
- モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - オキソエチル] - 6 - シクロブチ
ルオキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 1 - イウム
、3 - アミノ - 1 - [2 - (3 - tert - ブチル - 4 - メトキシ - 5 - モ
ルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - オキソエチル] - 6 - フェノキシ [1
、2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 1 - イウム、3 - アミノ
- 6 - ベンジルオキシ) - [2 - (3 - tert - ブチル - 4 - メトキシ -
5 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - オキソエチル] - [1, 2, 4
] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 1 - イウム、3 - アミノ) - [2
- (3 - tert - ブチル - 4 - メトキシ - 5 - モルホリン - 4 - イルフェ
ニル) - 2 - オキソエチル] - 6 - (1 - エチルプロポキシ) - [1, 2,
4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 1 - イウム、3 - アミノ - 1 -
[2 - (3 - tert - ブチル - 4 - メトキシ - 5 - モルホリン - 4 - イル
フェニル) - 2 - オキソエチル] - 6 - シクロヘキシルオキシ [1, 2, 4
] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 1 - イウム、3 - アミノ - 1 - [2
- (3 - tert - ブチル - 4 - メトキシ - 5 - モルホリン - 4 - イル
フェニル) - 2 - オキソエチル] - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ
シ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 1 - イウム、

3-アミノ-1-[2(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-シクロプロピルメトキシ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-エトキシ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-6-(1-エチルプロポキシ)-1-{2-[3-メチルアミノ-5-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]-2-オキソエチル}-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-6-(1-エチルプロポキシ)-1-{2-[3-メトキシ-5-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]-2-オキソエチル}-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-5-エトキシメチルフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-5-シクロプロピルメトキシメチルフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4, 5-ジエトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4, 5-ビスシクロプロピルメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-5-プロポキシメチルフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-5-エトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ

[4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-6-(1-エチルプロポキシ)-1-[2-(3-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキソエチル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-5-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-5-シクロプロピルメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-5-シクロブチルメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-ベンジルオキシメチル-5-tert-ブチルフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-シクロヘキシルメトキシ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-6-ブトキシ-1-[2-(3-tert-ブチル-5-メトキシメチルフェニル)-2-オキソエチル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(8-tert-ブチル-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-ジエチルアミノ [1, 2, 4]

] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-ピペリジン-1-イル-[1, 2, 4]
] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-エトキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-シクロヘキシルメトキシ-5-エトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-ブromo-5-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-6-(1-エチルプロポキシ)-1-[2-(3-イソプロピル-5-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-シクロヘキシルメトキシ-5-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-{2-[3-(3,3-ジメチルブトキシ)-5-エトキシフェニル]-2-オキソエチル}-6-(1-エチルプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(8-tert-ブチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル)-2-オキソエチル]-6-エトキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イウム、3-アミノ-6-ジエチルアミノ-1-{2-[3-メトキシ-5-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]-2-オキソエチル}-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-モルホリン-4-イル-

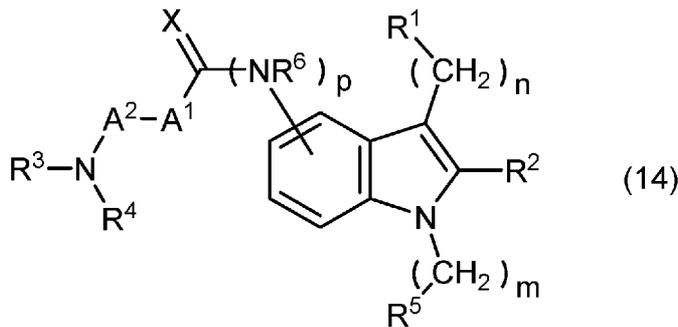
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(5-ブロモ-2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ) -

[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-クロロ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(1-エチルプロポキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-{2-[3-tert-ブチル-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2-オキソエチル}-6-(1-エチルプロポキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-5-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-6-(2-メトキシエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-5-メトキシメチルフェニル)-2-オキソエチル]-6-(2-メトキシエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-クロロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-6-(1-エチルプロポキシ)-1-{2-[3-モルホリン-4-イル-5-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]-2-オキソエチル}- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-6-エチル-1-{2-[3-メトキシ-5-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]-2-オキソエチル}- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソエチル]-6-エチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム、3-アミノ-6-クロロ-7-ジエチルカルバモイル-1-{2-[3-メトキシ-5-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]-2-オキ

ソエチル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウム又は3-アミノ-1-[2-(3-tert-ブチル-4-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキシエチル]-6-クロロ-7-ジエチルカルバモイル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-1-イウムの群から選ばれる化合物である。

[11] US 7 1 8 3 2 5 2に記載の化合物、すなわち、式(14)：

[化53]



[式中、

A¹及びA²は、それぞれ独立に、アラニン、β-アラニン、アルギニン、ホモアルギニン、シクロヘキシルアラニン、シトルリン、システイン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、2, 4-ジアミノ酪酸（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイル、アミジノもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、2, 3-ジアミノプロピオン酸（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイル、アミジノもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、グルタミン、グリシン、インダニルグリシン、リシン（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイルもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、バリン、メチオニン、プロリン、セリン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、ホモセリン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、テトラヒドロイソキノリン-3-COOH、スレオニン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換さ

れていてもよい)、オルニチン(任意で、アシル、 C_{1-4} アルキル、アロイルもしくは $MeC(NH)-$ で置換されていてもよい)からなる群から選択されるD-又はL-アミノ酸、ならびに、フェニルアラニン、ヘテロアリールアラニン、ナフチルアラニン、ホモフェニルアラニン、ヒスチジン、トリプトファン、チロシン、アリールグリシン、ヘテロアリールグリシン、アリール- β -アラニン及びヘテロアリール- β -アラニンからなる群から選択される無置換又は置換されていてもよい芳香族アミノ酸(ここで、芳香族アミノ酸の置換基は、独立に、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、フッ素化された C_{1-4} アルキル、フッ素化された C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、アルキニル又はニトロである)；

R^1 は、アミノ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{1-8} ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アリール- C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ヘテロアルキル- C_{1-8} アルキルアミノ、ヘテロアルキル- C_{1-8} アルキル-N-メチルアミノ、 C_{1-8} ジアルキルアミノ- C_{1-8} アルキルアミノ、-N(C_{1-8} アルキル)- C_{1-8} アルキル-N(C_{1-8} アルキル)₂、-N(C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルケニル)、-N(C_{1-8} アルキル)(C_{3-8} シクロアルキル)、ヘテロアルキル又は置換されたヘテロアルキル(ここで、ヘテロアルキル上の置換基は、オキソ、アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルアミノもしくは C_{1-8} ジアルキルアミノから選択される)からなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキニル、アリール- C_{1-8} アルキル、アリール及びヘテロアリールから選択され；

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立に、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-8} アルキル、アリール、ヘテロアルキル、

置換されたヘテロアルキル（ここで、ヘテロアルキル上の置換基は、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、 C_{1-8} アルキルもしくは C_{1-4} アルキルカルボニルから選択される、1もしくは2以上の置換基である）、ヘテロアルキル- C_{1-8} アルキル、インダニル、アセトアミジノ- C_{1-8} アルキル、アミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルミノ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ジアルキルアミノ- C_{1-8} アルキル、無置換もしくは置換されたヘテロアリール- C_{1-8} アルキル（ここで、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキル上の置換基は、独立に、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ- C_{1-8} アルキル又はアミノスルホニルから選択される1又は2以上の置換基である）からなる群から選択され、

R^3 及び R^4 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びピロリジニルから選択される、無置換又は置換されたヘテロアルキル（ここで、置換基は、独立に、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシカルボニル又は C_{1-8} アルコキシカルボニルから選択される、1又は2以上の置換基である）を形成してもよく；

R^5 は、無置換又は置換されたアリール、無置換又は置換されたアリール- C_{1-8} アルキル、無置換又は置換された C_{3-8} シクロアルキル又は無置換又は置換されたヘテロアリール（ここで、アリール、アリール- C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル又はヘテロアリール上の置換基は、独立に、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシアルキル、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、フッ素化された C_{1-4} アルキル、フッ素化された C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルスルホニルから選択される1又は2以上の置換基である）から選択され；

R^6 は、水素又は C_{1-8} アルキルから選択され；

n は、1又は2から選択される整数であり；

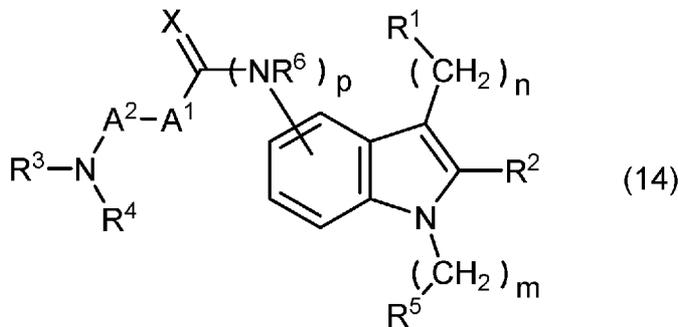
p は、0又は1から選択される整数であり；

Xは、酸素又は硫黄であり；

mは、0、1、2又は3から選択される整数である]で表される化合物、
またはその薬学的に許容可能な塩。

[11]に記載の化合物は、好ましくは、式(14)：

[化54]



[式中、

A¹及びA²は、それぞれ独立に、アラニン、β-アラニン、アルギニン、ホモアルギニン、シクロヘキシルアラニン、シトルリン、システイン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、2,4-ジアミノブタン酸（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイル、アミジノもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、2,3-ジアミノプロピオン酸（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイル、アミジノもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、グルタミン、グリシン、インダニルグリシン、リシン（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイルもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、バリン、メチオニン、プロリン、セリン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、ホモセリン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、テトラヒドロイソキノリン-3-COOH、スレオニン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、オルニチン（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイルもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）からなる群から選

択されるL-アミノ酸、ならびに、フェニルアラニン、ヘテロアリールアラニン、ナフチルアラニン、ホモフェニルアラニン、ヒスチジン、トリプトファン、チロシン、アリールグリシン、ヘテロアリールグリシン、アリール-β-アラニン及びヘテロアリール-β-アラニンからなる群から選択される無置換又は置換されていてもよい芳香族アミノ酸（ここで、芳香族アミノ酸の置換基は、独立に、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、フッ素化されたC₁₋₄アルキル、フッ素化されたC₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、アルキニル又はニトロである）；

R¹は、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アリール-C₁₋₆アルキルアミノ、ヘテロアルキル-C₁₋₆アルキルアミノ、ヘテロアルキル-C₁₋₆アルキル-N-メチルアミノ、-N(C₁₋₆アルキル)-C₁₋₆アルキル-N(C₁₋₆アルキル)₂、ヘテロアルキル又は置換されたヘテロアルキル（ここで、ヘテロアルキル上の置換基は、オキソ、アミノ、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノもしくはC₁₋₆ジアルキルアミノから選択される）からなる群から選択され；

R²は、水素、ハロゲン及びフェニルから選択され；

R³は、水素又はC₁₋₆アルキルから選択され；

R⁴は、C₁₋₈アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₈アルキル、アリール、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル、置換されたヘテロアリール-C₁₋₆アルキル（ここで、置換基は、C₁₋₄アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルキル-C₁₋₆アルキル、インダニル、アセトアミジノ-C₁₋₆アルキル、アミノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ジアルキルアミノ-C₁₋₆アルキル、アリール-C₁₋₈アルキル、置換されたアリール-C₁₋₈アルキル（ここで、アリールアルキル上の置換基は、独立に、ハロゲン、ニトロ、アミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキ

シ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル及びアミノスルホニルから選択される1～5個の置換基である)；

R^3 及び R^4 は、これらが結合する窒素原子と一緒に、ピペリジニル、ピペラジニル及びピロリジニルから選択される、無置換又は置換されたヘテロアルキル(ここで、置換基は、独立に、 C_{1-8} アルキルから選択される、1又は2の置換基である)を形成してもよく；

R^5 は、無置換又は置換されたアリール、無置換又は置換されたアリール- C_{1-6} アルキル、無置換又は置換された C_{3-6} シクロアルキル又は無置換又は置換されたヘテロアリール(ここで、アリール、アリール- C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル又はヘテロアリール上の置換基は、独立に、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、フッ素化された C_{1-4} アルキル、フッ素化された C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルスルホニルから選択される1～3の置換基から選択される)から選択され；

R^6 は、水素であり；

n は、1又は2から選択される整数であり；

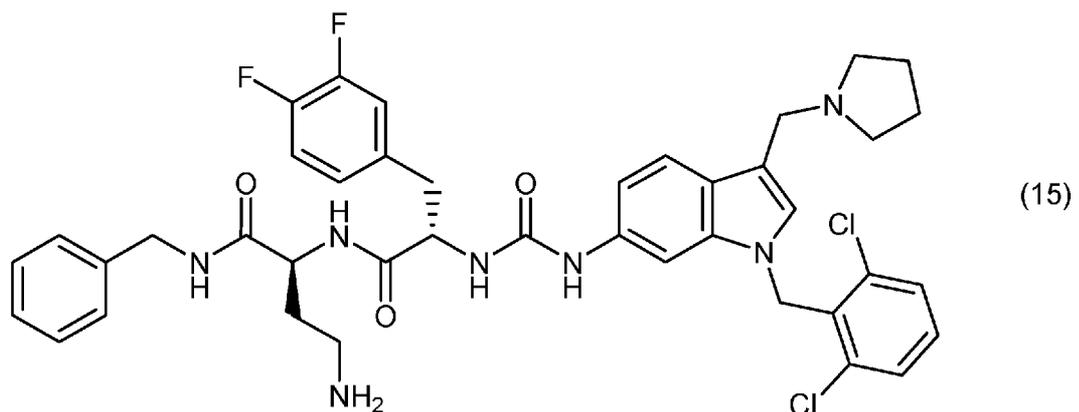
p は、1であり；

X は、酸素であり；

m は、0、1、2又は3から選択される整数である]で表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

[11]に記載の化合物は、より好ましくは、式(15)：

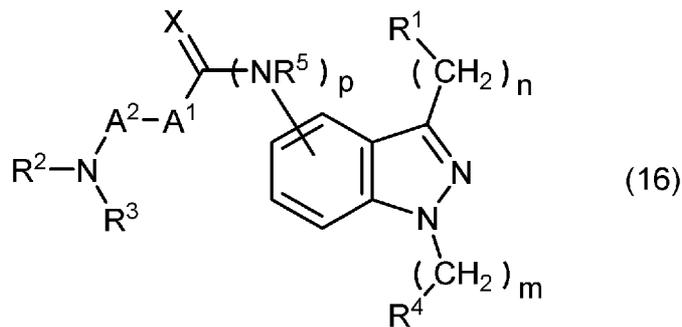
[化55]



で表される化合物、すなわち、(α S) - N - [(1S) - 3 - アミノ - 1 - [[(フェニルメチル) - アミノ] カルボニル] プロピル] - α - [[[[[1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) メチル] - 3 - (1 - ピロリジニルメチル) - 1H - インダゾール - 6 - イル] アミノ] カルボニル] アミノ] - 3, 4 - ジフルオロベンゼンプロパンアミド (RWJ - 58259とも呼ばれる。) である。

[12] US 7049297に記載の化合物、例えば、式(16)：

[化56]



[式中、

A¹及びA²は、それぞれ独立に、アラニン、 β -アラニン、アルギニン、ホモアルギニン、シクロヘキシルアラニン、シトルリン、システイン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、2, 4-ジアミノ酪酸（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイル、アミジノもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、2, 3-ジアミノプロピオン酸（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイル、アミジノもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、グルタミン、グリシン、インダニルグリシン、リシン（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイルもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、バリン、メチオニン、プロリン、セリン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、ホモセリン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、テトラヒドロイソキノリン-3-COOH、スレオニン（任

意で、 C_{1-4} アルキル、アリーールもしくはアリーール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい)、オルニチン(任意で、アシル、 C_{1-4} アルキル、アロイルもしくは $MeC(NH)-$ で置換されていてもよい)からなる群から選択されるD-又はL-アミノ酸、ならびに、フェニルアラニン、ヘテロアリーールアラニン、ナフチルアラニン、ホモフェニルアラニン、ヒスチジン、トリプトファン、チロシン、アリーールグリシン、ヘテロアリーールグリシン、アリーール- β -アラニン及びヘテロアリーール- β -アラニンからなる群から選択される無置換又は置換されていてもよい芳香族アミノ酸(ここで、芳香族アミノ酸の置換基は、独立に、1又は2以上の、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、フッ素化された C_{1-4} アルキル、フッ素化された C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、シアノ、アリーール、ヘテロアリーール、アリーール- C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、アルキニル又はニトロから選択される)；

R^1 は、アミノ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{1-8} ジアルキルアミノ、アリーールアミノ、アリーール- C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ヘテロアルキル- C_{1-8} アルキルアミノ、ヘテロアルキル- C_{1-8} アルキル-N-メチルアミノ、 C_{1-8} ジアルキルアミノ- C_{1-8} アルキルアミノ、-N(C_{1-8} アルキル)- C_{1-8} アルキル-N(C_{1-8} アルキル)₂、-N(C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルケニル)、-N(C_{1-8} アルキル)(C_{3-8} シクロアルキル)、ヘテロアルキル又は置換されたヘテロアルキル(ここで、ヘテロアルキル上の置換基は、オキソ、アミノ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルアミノもしくは C_{1-8} ジアルキルアミノから選択される)からなる群から選択され；

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立に、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-8} アルキル、アリーール、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル(ここで、ヘテロアルキル上の置換基は、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、 C_{1-8} アルキルもしくは C_{1-4} アルキルカルボニルから

選択される、1もしくは2以上の置換基である)、ヘテロアルキル-C₁₋₈アルキル、インダニル、アセトアミジノ-C₁₋₈アルキル、アミノ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルミノ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ジアルキルアミノ-C₁₋₈アルキル、無置換もしくは置換されたヘテロアリール-C₁₋₈アルキル(ここで、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキル上の置換基は、独立に、ハロゲン、ニトロ、アミノ、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルキルカルボニル、C₁₋₈アルコキシカルボニル、ヒドロキシ-C₁₋₈アルキル又はアミノスルホニルから選択される1又は2以上の置換基である)からなる群から選択され、

R²及びR³は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びピロリジニルから選択される、無置換又は置換されたヘテロアルキル(ここで、置換基は、独立に、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシカルボニル又はC₁₋₈アルコキシカルボニルから選択される、1又は2以上の置換基である)を形成してもよく;

R⁴は、無置換又は置換されたアリール、無置換又は置換されたアリール-C₁₋₆アルキル、無置換又は置換されたC₃₋₈シクロアルキル又は無置換又は置換されたヘテロアリール(ここで、アリール、アリール-C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル又はヘテロアリール上の置換基は、独立に、ハロゲン、シアノ、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₄アルキルカルボニル、C₁₋₈アルコキシカルボニル、フッ素化されたC₁₋₄アルキル、フッ素化されたC₁₋₄アルコキシ又はC₁₋₄アルキルスルホニルから選択される1又は2以上の置換基から選択される)から選択され;

R⁵は、水素又はC₁₋₈アルキルから選択され(好ましくは、水素であり)

;

Xは、酸素又は硫黄であり(好ましくは、酸素であり);

nは、1又は2から選択される整数であり;

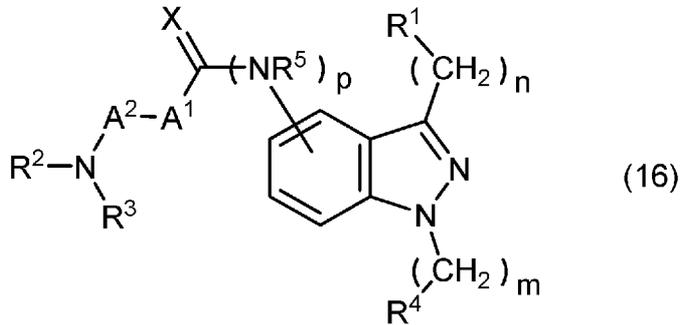
pは、0又は1から選択される整数であり;

mは、0、1、2又は3から選択される整数である]で表される化合物、

またはその薬学的に許容可能な塩。

[12]に記載の化合物は、好ましくは、式(16)：

[化57]



[式中、

A¹は、アラニン、アルギニン、シクロヘキシルアラニン、グリシン、プロリン、テトラヒドロイソキノリン-3-COOHからなる群から選択されるL-アミノ酸、ならびに、フェニルアラニン、ナフチルアラニン、ホモフェニルアラニン、O-メチルチロシンからなる群から選択される無置換又は置換されていてもよい芳香族アミノ酸（ここで、芳香族アミノ酸の置換基は、独立に、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、フッ素化されたC₁₋₄アルキル、フッ素化されたC₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、アルキニル及びニトロからなる群から選択される1~5の置換基（好ましくは、1~3の置換基）である）；

A²は、それぞれ独立に、アラニン、β-アラニン、アルギニン、シトルリン、システイン（任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、2,4-ジアミノブタン酸（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイル、アミジノもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、2,3-ジアミノプロピオン酸（任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイル、アミジノもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい）、グルタミン、グリシン、リシン（任意で、アシル、C₁₋₄アル

キル、アロイルもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい)、バリン、メチオニン、プロリン、セリン(任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい)、ホモセリン(任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい)、スレオニン(任意で、C₁₋₄アルキル、アリールもしくはアリール-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい)、オルニチン(任意で、アシル、C₁₋₄アルキル、アロイルもしくはMeC(NH)-で置換されていてもよい)からなる群から選択されるL-アミノ酸、ならびに、フェニルアラニン、ヘテロアリールアラニン及びヒスチジンからなる群から選択される無置換又は置換されていてもよい芳香族アミノ酸(ここで、芳香族アミノ酸の置換基は、独立に、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、フッ素化されたC₁₋₄アルキル、フッ素化されたC₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、アルキニル又はニトロからなる群から選択される1~5の置換基(好ましくは、1~3の置換基)である)；

R¹は、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アリール-C₁₋₆アルキルアミノ、ヘテロアルキル-C₁₋₆アルキルアミノ、ヘテロアルキル-C₁₋₆アルキル-N-メチルアミノ、-N(C₁₋₆アルキル)-C₁₋₆アルキル-N(C₁₋₆アルキル)₂、ヘテロアルキル又は置換されたヘテロアルキル(ここで、ヘテロアルキル上の置換基は、オキソ、アミノ、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノもしくはC₁₋₆ジアルキルアミノから選択される)からなる群から選択され；

R²は、水素又はC₁₋₆アルキルから選択され；

R³は、C₁₋₈アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₈アルキル、アリール、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル、置換されたヘテロアリール-C₁₋₆アルキル(ここで、置換基は、C₁₋₄アルキル、ヘテロア

ルキル、ヘテロアルキル-C₁₋₆アルキル、インダニル、アセトアミジノ-C₁₋₆アルキル、アミノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ジアルキルアミノ-C₁₋₆アルキル、アリール-C₁₋₈アルキル及び置換されたアリール-C₁₋₈アルキル（ここで、アリールアルキル上の置換基は、独立に、ハロゲン、ニトロ、アミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル及びアミノスルホニルから選択される1～5個の置換基である）からなる群から選択され；

R²及びR³は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピペリジニル、ピペラジニル及びピロリジニルから選択される、無置換又は置換されたヘテロアルキル（ここで、置換基は、独立に、C₁₋₆アルキルから選択される、1又は2の置換基である）を形成してもよく；

R⁴は、無置換又は置換されたアリール、無置換又は置換されたアリール-C₁₋₆アルキル、無置換又は置換されたC₃₋₆シクロアルキル又は無置換又は置換されたヘテロアリール（ここで、アリール、アリール-C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル又はヘテロアリール上の置換基は、独立に、ハロゲン、シアノ、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₄アルキルカルボニル、C₁₋₈アルコキシカルボニル、フッ素化されたC₁₋₄アルキル、フッ素化されたC₁₋₄アルコキシ又はC₁₋₄アルキルスルホニルから選択される1又は2以上の置換基から選択される）から選択され；

R⁵は、水素又はC₁₋₈アルキル（好ましくは、水素）であり、

Xは、酸素又は硫黄（好ましくは、酸素）であり；

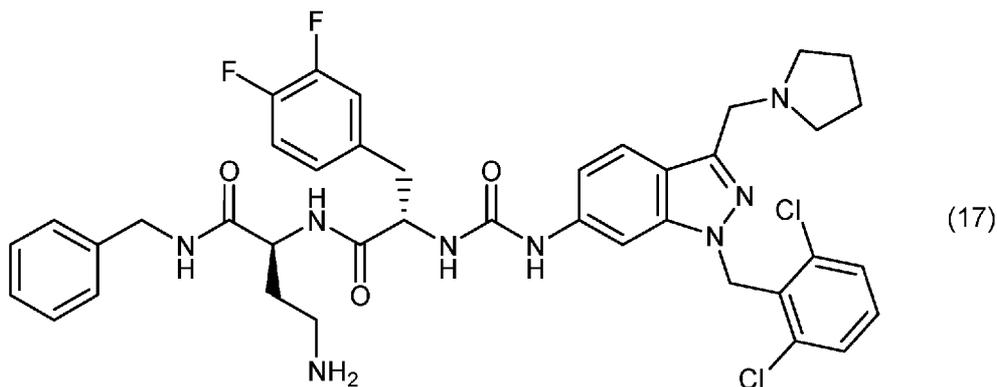
mは、0、1、2又は3から選択される整数であり（好ましくは、1であり）；

nは、1又は2の整数であり（好ましくは、1であり）；

pは、0又は1の整数である（好ましくは、1である）]で表される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

[12]に記載の化合物は、より好ましくは、式(17)：

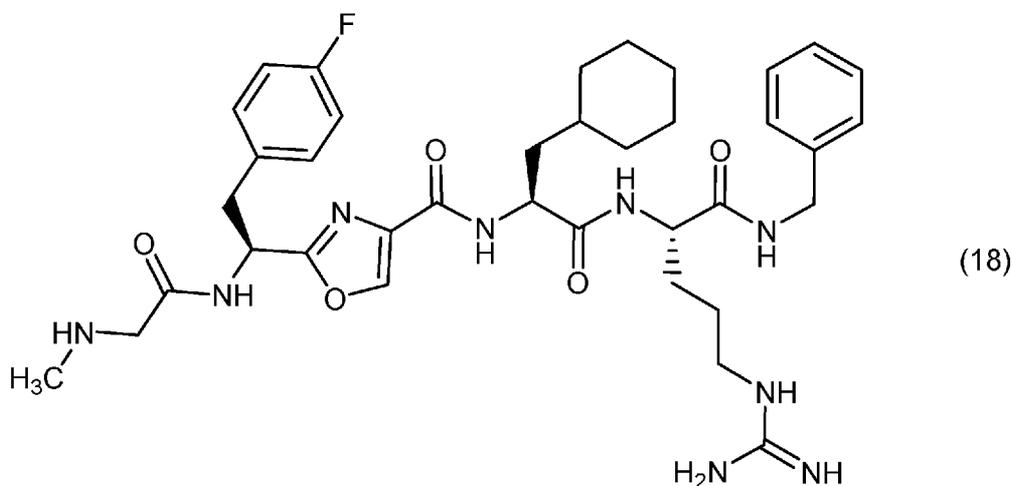
[化58]



で表される化合物、すなわち、 $(\alpha S) - N - [(1 S) - 3 - \text{アミノ} - 1 - [[(フェニルメチル) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] \text{プロピル}] - \alpha - [[[[1 - [(2, 6 - \text{ジクロロフェニル}) \text{メチル}] - 3 - (1 - \text{ピロリジニルメチル}) - 1 \text{H} - \text{インドール} - 6 - \text{イル}] \text{アミノ}] \text{カルボニル}] \text{アミノ}] - 3, 4 - \text{ジフルオロ} - \text{ベンゼンプロパンアミド}$ (RWJ-56110とも呼ばれる。)である。

[13] Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, Vol 8, 1649-1654に記載の化合物、すなわち、式(18)：

[化59]



で表される化合物。

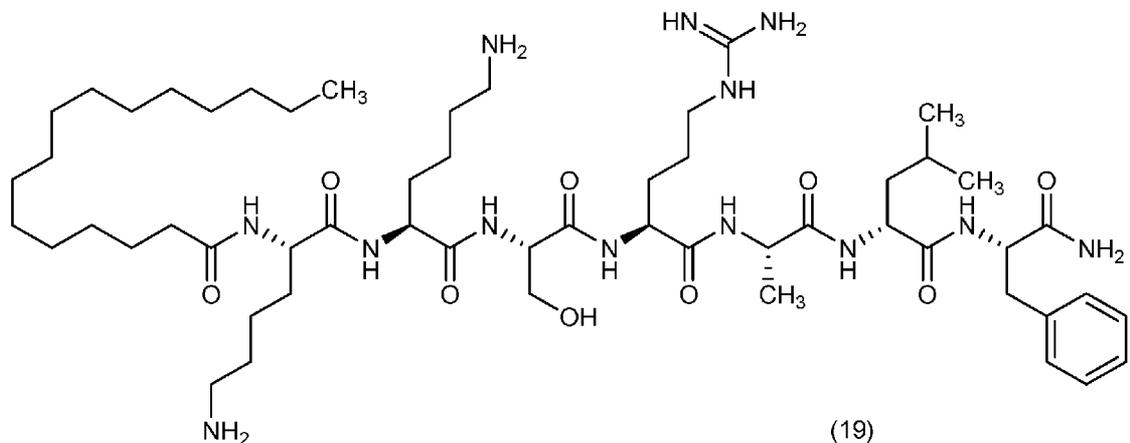
[0033] PAR1受容体アンタゴニストは、1種単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。PAR1受容体アンタゴニストは、同位体元素

で置換されたものであってもよい。

[0034] シグナル伝達の阻害剤は、PAR1受容体の細胞内領域でシグナル伝達に関わるタンパクを阻害できれば、抗体、核酸、ペプチド、糖又は糖タンパクであってもよく、分子量2000以下の低分子化合物であってもよい。抗体は、モノクローナル抗体であってもよく、ポリクローナル抗体であってもよい。PAR1受容体の細胞内領域でシグナル伝達に関わるタンパクとしては、例えば、G_iタンパク、G_{12/13}等のGタンパクを挙げることができる。シグナル伝達の阻害剤は、1種単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0035] シグナル伝達の阻害剤としては、例えば、ペプデューシン (pepducin) が挙げられる。ペプデューシンは、一般的に、GタンパクがPAR1受容体の細胞内領域と相互作用する部位に結合しうるペプチドと脂溶性基とが結合した化学構造を有する。当該ペプチドがGタンパクと相互作用し、当該脂溶性基は細胞膜を構成するリン脂質と相互作用することによって、PAR1受容体からGタンパクへのシグナル伝達を阻害しうる。PAR1受容体に対して有効なペプデューシンとしては、WO2013/173676に記載の化合物が挙げられ、好ましくは、式(19)：

[化60]



で表される化合物 (パルミテート-KKSRALF-NH₂又はPZ-128とも呼ばれる) である。

[0036] PAR1遺伝子発現の阻害剤は、PAR1受容体のmRNAレベル又はタ

ンパク質レベルでの発現を阻害できれば、抗体、核酸、ペプチド、糖又は糖タンパクであってもよく、分子量2000以下の低分子化合物であってもよい。抗体は、モノクローナル抗体であってもよく、ポリクローナル抗体であってもよい。

[0037] PAR1 遺伝子発現の阻害剤は、1種単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0038] 本実施形態に係る進行型免疫性脱髄疾患治療剤における上記有効成分（PAR1 受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質）の含有量は、特に制限されるものではなく、例えば、進行型免疫性脱髄疾患治療剤全量を基準として、0.001～100質量%であってよい。

[0039] 進行型免疫性脱髄疾患治療剤は、上記有効成分のみで構成されていてもよく、また上記有効成分以外に、多発性硬化症治療において使用されうる他の薬剤、製剤技術分野において常用される賦形剤、緩衝剤、安定化剤、抗酸化剤、結合剤、崩壊剤、充填剤、乳化剤及び流動添加調節剤等の添加剤を含有していてもよい。また、上記他の薬剤は、PAR1 受容体から始まるシグナル伝達の抑制又は阻害とは、異なるメカニズムで治療効果を発揮するものであることが好ましい。

[0040] 他の薬剤としては、電位依存性ナトリウムチャンネル阻害剤（例えば、ラモトリジン（Lamotrigine））、カリウムチャンネルブロッカー（例えば、ファミプリジン（Fampridine））、電位依存性カルシウムチャンネル抑制剤（例えば、ガバペンチン（Gabapentin））、BAF312（Siponimod）、HMG-CoA阻害剤（例えば、シンバスタチン（Simvastatin）等のスタチン）、S1P受容体アンタゴニスト（例えば、フィンゴリモド（Fingolimod、FTY720））、c-kit受容体阻害剤（例えば、マシチニブ（Masitinib））、MIS416、トエルナ（Toeluna）、カリウム保持性利尿薬（例えば、アミロリド（Amiloride））、リルゾール（Riluzole）、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えば、イブジラスト（Ibudi

last、MN-166))、シクロフォスフォアミド、ステロイド(例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン)、トポイソメラーゼII阻害剤(例えば、ミトキサントロン(Mitoxantrone))、ELND002、MD1003、リタリン(Ritalin)、フマル酸クエチアピン(Quetiapine fumarate)、NMDA受容体阻害剤(例えば、メマンチン(Memantine))、タクロリムス(Tacrolimus)、テリフルノミド(Teriflunomide、HMR1726)、BHT-3009-01、サンフェノンEGCG(サンフェノンエピガロカテキンガレート)、CS-0777、グラチラマー酢酸塩(Copoxone(登録商標))、ONO-4641、プリン代謝拮抗剤(例えば、クラドリピン(Cladribine))、リポ酸、イノシン、カンナビス、ナビキシモルス(Nabiximols、Sativex(登録商標))、エリスロポイエチン、インターフェロン β -1b、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、エストリオール、合成ミエリン塩基性タンパク部分ペプチド(例えば、ジルコチド(Dirucotide、MBP8298))、モノクローナル抗ヒトCD20抗体(例えば、リツキシマブ(Rituximab))、ヒト化モノクローナル抗 α 4インテグリン抗体(例えば、ナタリツマブ(Natalizumab、BG00002))、モノクローナル抗CD25抗体(例えば、ダクリツマブ(Daclizumab))、ヒト化モノクローナル抗IL-12抗体、モノクローナル抗IL-12/23抗体(例えば、ABT-874(Briakinumab))、ヒト化モノクローナルNogo-A抗体(例えば、Ozanezumab、GSK1223249)等が挙げられる。

[0041] 本実施形態に係る進行型免疫性脱髄疾患治療剤の剤形は、例えば、散剤、丸剤、顆粒剤、錠剤、シロップ剤、トローチ剤、カプセル剤、注射剤等のいずれの剤形であってもよい。剤形が注射剤である場合には、例えば、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、腹腔内注射のいずれであってもよい。

[0042] 本実施形態に係る進行型免疫性脱髄疾患治療剤は、経口投与されてもよく

、非経口投与されてもよい。具体的な投与量の一例として、例えば、ヒト成人男子（体重60kg）に投与する場合、一日当たりの進行型免疫性脱髄疾患治療剤の投与量は、通常、有効成分量換算で、 $0.0001\mu\text{g}\sim 10000\text{mg}/\text{日}/\text{人}$ である。

[0043] 本実施形態は、それを必要とするヒト対象にPAR1受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質を投与するステップを含む、進行型免疫性脱髄疾患の治療方法、又は病態の進行抑制方法ということもできる。

実施例

[0044] 以下、実施例に基づいて本発明をより具体的に説明する。ただし、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0045] 1. NR4A2cKOマウスの後期EAE病態

(1) 動物

使用したマウスはすべて6～8週齢で、特定病原体不在条件下で飼育した。loxP配列でNR4A2遺伝子を挟んだターゲティングベクターを用いて、NR4A2^{f1/f1}マウスを樹立した。すなわち、loxP配列に挟まれたNR4A2導入遺伝子をC57BL/6胚性幹細胞にマイクロインジェクションにより導入した。樹立系統をC57BL/6FLPeマウス（理研バイオリソースセンター）と交雑させてネオマイシンカセットを除去した系統同士を交配して、ホモ接合NR4A2^{f1/f1}C57BL/6マウスを作製した。得られたマウスをC57BL/6CD4-Creマウス（タコニック社）と交配させることにより、CD4特異的NR4A2cKO C57BL/6マウス（C57BL/6Cre-CD4/NR4A2^{f1/f1}マウス）を樹立した。また、得られたマウスをSJL/Jマウス（雌、日本チャールズ・リバー株式会社）と10代に渡って交配させる（戻し交配）ことにより、NR4A2^{f1/f1}SJLマウス、及びCD4特異的NR4A2cKO SJLマウス（SJL/JCre-CD4/NR4A2^{f1/f1}マウス）を樹立した。

[0046] ジャクソン研究所から購入したEomes^{f1/f1}マウスをC57BL/6

CD4-Creマウスと交配させて、Cre-CD4 Eomes^{fl/fl} C57BL/6マウスを得た。さらに、Eomes^{fl/fl}マウスをCre-CD4/NR4A2^{fl/fl} C57BL/6マウスと交配させて、Cre-CD4/NR4A2^{fl/fl}Eomes^{fl/fl} C57BL/6マウスを得た。

[0047] (2) EAE誘導 (単相型EAE)

100 μgのMOG35-55残基に相当するペプチド (東レリサーチセンター, 日本, 東京にて合成、以下、「MOGペプチド」ともいう。) と1 mgの結核菌H37Ra死菌 (Difco, 米国, カンザス州) を完全フロイントアジュバントで乳化したものを等量混和し、ホモジナイザーを用いて乳化させ、MOGエマルジョンを調製した。得られたMOGエマルジョンを、CD4特異的NR4A2cKO C57BL/6マウス (Cre-CD4/NR4A2^{fl/fl} C57BL/6マウス、NR4A2cKO) 及び対照としてNR4A2^{fl/fl} C57BL/6マウス (Control) の背部皮下に1~2か所注射し、免疫を付与した。さらに、免疫付与後0日目と2日目に、1匹あたり、200 ngの百日咳毒素 (List Biological Laboratories, 米国) のPBS溶液200 μLを、マウスの腹腔内に注射した。注射した後、以下に示すEAE評価基準にしたがい、マウスのEAE病態を毎日、評価した。

<EAE評価基準>

- 0 : 臨床徴候なし
- 1 : 尾の部分的麻痺
- 2 : 弛緩した尾
- 3 : 後肢の部分的麻痺
- 4 : 全後肢の麻痺
- 5 : 後肢及び前肢の麻痺

[0048] 結果を図1に示す。図1に示すように、NR4A2欠損マウス (NR4A2cKO) では、対照マウス (Control) で観察されたEAE発症期、ピーク期及び慢性期 (EAE誘導後約9~28日後) におけるEAE病態

が抑制されていた。一方、NR4A2欠損マウスでは、EAE誘導後28日以降に新たな病態（後期EAE病態）が出現した。

[0049] (3) 中枢神経系へのT細胞の浸潤

上記1. (2)と同様に单相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス(NR4A2cKO)及び対照マウス(Control)の脳及び脊髄を採取し、CNSへ浸潤したT細胞の数をフローサイトメーターを用いて測定した。具体的には、組織を小さい破片に切断した後、37℃で40分間、1.4mg/mLのコラゲナーゼH及び100μg/mLのDNaseI(Roc he社製)を含有したRPMI 1640培地(Invitrogen社製)において更に分解した。得られた組織のホモジネートを70μm細胞濾過器(GEヘルスケアサイエンス社製)に通し、不連続パーコール密度勾配遠心分離法(37%/80%)を用いて、白血球細胞を濃縮した。CNSへ浸潤したT細胞の数をFACS ARIA II(BD Cytometry Systems社製)で測定した。その際、T細胞の検出には抗CD3抗体(Biolegend社製)を用いた。

[0050] 結果を図2に示す。健常状態のCNSにはT細胞は検出されないが、図2に示すように、後期EAE病態時では、CNSへのT細胞の浸潤が認められた。

[0051] (4) 後期EAE病態とIL-17産生

上記1. (2)と同様に单相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス(NR4A2cKO)及び対照マウス(Control)から脳及び脊髄を採取し、フローサイトメーターを用いてCD4⁺T細胞を分離した。具体的には、上記1. (3)と同様に組織から白血球細胞を濃縮した。次いで、CNSへ浸潤したCD4⁺T細胞をFACS ARIA II(BD Cytometry Systems社製)を用いたFACSソートで分離した。分離の際に使用した抗体は、抗CD3抗体(Biolegend社製)、及び抗CD4抗体(Biolegend社製)である。得られたT細胞を、MOGペプチドで刺激し、培養上清中におけるIL-17含有量を、FlowCyt

omixサイトメトリックビーズアレイ (eBioscience社製) 及びBio-Plexサスペンションアレイシステム (バイオラッド社) を用いて測定した。得られたIL-17量をCNS浸潤T細胞の数で除し、CNS浸潤T細胞あたりのIL-17産生量を算出した。

[0052] 結果を図3に示す。NR4A2が関わるEAE病態にIL-17を産生するTh17細胞の関与が示唆されている。対照マウス (Control) のDay18における高いIL-17産生量はこれを反映していると考えられる。一方、後期EAE病態 (Day28) では、EAE病態を説明し得るIL-17産生量は観察されなかった。

[0053] 以上の結果から、NR4A2欠損マウスではTh17細胞応答が抑制されていること、NR4A2欠損マウスの单相型EAEは、初期病態が抑制される一方で後期に新たな病態 (後期EAE病態) が出現すること、後期EAE病態でも中枢神経系へのT細胞の浸潤が認められるが、Th17細胞応答は生じていないこと、单相型EAE病態は、NR4A2依存性が異なる二つの病態 (初期病態と後期病態) からなることが明らかとなった。

[0054] (5) CNS浸潤CD4⁺T細胞におけるEomes遺伝子の発現

上記1. (2)と同様にして单相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス (NR4A2cKO) 及び対照マウス (Control) から、誘導15日後 (対照のみ) 及び誘導28日後 (後期EAE病態に相当) に脳及び脊髄を採取し、上記1. (4)と同様にCNSへ浸潤したCD4⁺T細胞を分離した。RNeasyミニキット又はFastLaneキット (Qiagen社製) を使用して、得られたCD4⁺T細胞から総RNAを抽出した。得られた総RNAから、ファーストストランドcDNA合成キット (タカラ社製) を用いて、cDNAを合成した。LightCycler装置で、LightCycler-FastStart DNAマスターSYBRグリーンIキット (Roche Diagnostics社製) を用いた条件で、又はABI 7300リアルタイムPCR装置で、Power SYBRグリーンマスターミックス (Applied Biosystems社製) を用い

た条件で、市販のプライマー (Quantitect Primer Assay, QT01074332, Qiagen社製) を使用して定量リアルタイムPCRを行った。Eomes遺伝子発現量は、GAPDHハウスキーピング遺伝子の発現量に基づいて補正した。

[0055] 結果を図4に示す。図4に示すように、後期EAE病態 (Day 28) では、対照マウス (Control) 及びNR4A2欠損マウス (NR4A2 cKO) とともに、対照マウスのDay 15と比較して、CNSへ浸潤したCD4⁺T細胞のEomes遺伝子 (mRNA) の発現が亢進していた。なお、Eomes⁺CD4⁺T細胞ではIL-17発現は観察されなかった (データ示さず)。したがって、Eomes⁺CD4⁺T細胞とTh17細胞は、異なるサブセットであると考えられる。

[0056] (6) NR4A2/Eomes欠損マウスのEAE病態

上記1. (2)と同様にして、Eomes^{f1/f1}マウス (Control eomes^{f1/f1})、Cre-CD4 Eomes^{f1/f1} C57BL/6マウス (Cre-CD4 eomes^{f1/f1})、NR4A2^{f1/f1}Eomes^{f1/f1} C57BL/6マウス (Control)、CD4特異的NR4A2 cKOマウス (NR4A2 cKO) 及びCre-CD4/NR4A2^{f1/f1}Eomes^{f1/f1} C57BL/6マウス (Eomes/NR4A2 cKO) に単相型EAEを誘導した。その後、上記EAE評価基準にしたがい、マウスのEAE病態を毎日、評価した。

[0057] 結果を図5及び6に示す。図5に示すように、CD4遺伝子のプロモーター下にcre遺伝子を導入し、かつeomes遺伝子をloxP遺伝子で挟んだEomes欠損マウス (Cre-CD4 eomes^{f1/f1}) は、eomes遺伝子をloxP遺伝子で挟んだ対照マウス (Control eomes^{f1/f1}) に比べて、EAEスコアが若干改善した。また、NR4A2欠損マウス (NR4A2 cKO) では、後期EAE病態においてEAEスコアが上昇したのに対し、NR4A2/Eomes欠損マウス (Eomes/NR4A2 cKO) では後期EAEスコアが上昇せず、後期EAE病態を

発症しなかった。

[0058] (7) Eomes⁺CD4⁺T細胞における細胞障害因子の発現

上記1.(2)と同様に単相型EAEを誘導し、後期EAE病態を発症した対照マウス(Control)及びNR4A2欠損マウス(NR4A2cKO)の中枢神経系から分離した単核球を、抗CD3抗体、抗CD4抗体、及び抗CD27抗体で染色し、CD4⁺CD27⁺T細胞、CD4⁺CD27⁻T細胞とCD4⁻T細胞をFACSARIAII(BD Cytometry Systems社製)を用いたFACSソートで分離した。分離の際に使用した抗体は、抗CD3抗体(Biolegend社製)、抗CD4抗体(Biolegend社製)、および抗CD27抗体(eBioscience社製)である。得られた細胞からRNAを抽出し、パーフォリン1とグランザイムBの発現量をLightCycler装置で、LightCycler-FastStart DNAマスターSYBRグリーンIキット(Roche Diagnostics社製)を用いた条件で、又はABI 7300リアルタイムPCR装置で、Power SYBRグリーンマスターミックス(Applied Biosystems社製)を用いた条件で、市販のプライマー(QuantiTect Primer Assay, QT00282002(パーフォリン), QT00114590(グランザイムB), いずれもQiagen社製)を使用して定量リアルタイムPCRを行った。また、Eomes発現CD4⁺T細胞に抗CD3抗体で刺激した場合と刺激しなかった場合において、Eomes遺伝子及びCD107aの細胞表面発現をフローサイトメーターを用いて解析した。解析の際に使用した抗体は、抗Eomes抗体(eBioscience社製)、抗CD107a抗体(Biolegend社製)である。

[0059] 結果を図7~図9に示す。図7及び図8に示すように、NR4A2欠損マウス由来のCD4⁺CD27⁺T細胞では、CD4⁺CD27⁻T細胞と比較して、パーフォリン1の発現量には大きな差を認めなかったが、グランザイムBの発現量が増加していた。また、図9に示すように、Eomes⁺CD4⁺

T細胞を抗CD3抗体で刺激することにより、CD107aの発現量が上昇した。すなわち、Eomes+CD4+T細胞は、抗CD3抗体による刺激を受けると脱顆粒するものと考えられる。

[0060] (8) ヒト末梢血中のEomes+CD4+T細胞頻度

健康成人のボランティア (n=14)、RR-MS患者 (n=15) 及びSP-MS患者 (n=12) から、ヘパリン処理済チューブを用いて末梢血を採取し、得られた末梢血をフィコール勾配 (GEヘルスケア) に沈殿させ、約900gで30分間、遠心分離することによってPBMCを分離した。得られたPBMCを、製造者の取扱説明にしたがって、eBioscience Foxp3染色キットを用いて表面染色及び固定/細胞内染色した。CD3+CD4+PBMCにおけるEomes、CD11a及びCD27の発現量を、フローサイトメーターを用いて解析した。解析の際に使用した抗体は、抗CD3抗体 (Biolegend社製)、抗CD4抗体 (Biolegend社製)、抗CD11a抗体 (Biolegend社製)、抗CD27抗体 (eBioscience社製)、及び抗Eomes抗体 (eBioscience社製) である。

[0061] 結果を図10及び図11に示す。図10は、CD3+PBMCにおけるCD4及びEomes発現を示すサイトグラム、CD3+CD4+PBMCにおけるCD11a及びEomes発現を示すサイトグラム、並びにCD3+CD4+PBMCにおけるCD27及びEomes発現を示すサイトグラムである。図11は、CD3+CD4+PBMCに占めるEomes+細胞の割合を健康成人ボランティア、RR-MS患者及びSP-MS患者についてプロットしたものである。図10及び図11に示すように、SP-MS患者において、Eomes+CD4+T細胞が選択的に亢進していた。

[0062] (9) SP-MS患者由来のEomes+CD4+T細胞の細胞傷害性

上記1. (8) と同様にして得られたSP-MS患者由来のCD3+CD4+PBMCに、抗CD3抗体で刺激を与えた後、CD107a、IFN- γ 、グランザイムB及びパーフォリン1の発現量を、フローサイトメーターを用

いて解析した。解析の際に使用した抗体は、抗CD107a抗体（BioLegend社製）、抗IFN- γ 抗体（BioLegend社製）、抗グランザイムB抗体（BioLegend社製）、抗パーフォリン1抗体（BioLegend社製）である。なお、CD107aについては、抗107a抗体蛍光色素標識抗体の存在下で抗CD3／抗CD28抗体（BD Biosciences, BioLegend又はeBioscienceから入手した）で刺激して行った。

[0063] 結果を図12に示す。図12に示すように、SP-MS患者由来のCD3+CD4+PBMCは、細胞傷害因子（IFN- γ 、パーフォリン1、グランザイムB）を高発現しており、抗CD3抗体で刺激されると、CD107aの発現量が増加した。したがって、Eomes+CD4+T細胞は刺激を受けることにより、脱顆粒すると考えられた。

[0064] 以上の結果から、NR4A2欠損マウスの後期EAE病態は、Eomes依存性の病態であること、進行型MS（特に、SP-MS）病態のモデルになることが明らかとなった。

[0065] 2. PAR1受容体の阻害による後期EAE病態の抑制

(1) グランザイムB特異的siRNAによる後期EAE病態の抑制

上記1. (2)と同様に单相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス（NR4A2cKO）及び対照マウス（Control）に、誘導16日後に、コラーゲンマトリックスに封入したコントロールsiRNA（Negative control、高研社製）、又はグランザイムB特異的siRNA-1（配列番号1：CUCUAGAAUAGAGCAAGAAAUU）を静脈内注射した。注射した後、上述のEAE評価基準にしたがい、マウスのEAE病態を毎日、評価した。

[0066] 結果を図13に示す。図13に示すように、NR4A2欠損マウス及び対照マウスのいずれにおいても、グランザイムB特異的siRNAの投与により、後期EAE病態が有意に改善した。

[0067] (2) PAR1受容体アンタゴニスト（FR171113）による後期EAE

E病態の抑制

上記1. (2)と同様に单相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス(NR4A2cKO)及び対照マウス(Control)に、誘導16日後から24日後までの間、PAR1受容体アンタゴニスト(FR171113)を5mg/kg体重、1日1回腹腔内投与した。投与後、上述のEAE評価基準にしたがい、マウスのEAE病態を毎日、評価した。

[0068] 結果を図14に示す。図14に示すように、NR4A2欠損マウス及び対照マウスのいずれにおいても、FR171113の投与により、後期EAE病態が有意に改善した。

[0069] (3) PAR1受容体アンタゴニスト(SCH79797)による後期EAE病態の抑制

上記1. (2)と同様に单相型EAEを誘導したNR4A2欠損マウス(NR4A2cKO)及び対照マウス(Control)に、誘導16日後から24日後までの間、PAR1受容体アンタゴニスト(SCH79797)を5mg/kg体重、2日1回腹腔内投与した。投与後、上述のEAE評価基準にしたがい、マウスのEAE病態を毎日、評価した。

[0070] 結果を図15に示す。図15に示すように、NR4A2欠損マウス及び対照マウスのいずれにおいても、SCH79797の投与により、後期EAE病態が有意に改善した。

[0071] 3. PAR1受容体の活性化による後期EAE病態の誘導

上記1. (2)と同様に单相型EAEを誘導したNR4A2/Eomes欠損マウス(Eomes/NR4A2cKO)に、誘導18日後(図16において、点線で示す時点)において、1) PAR1受容体活性化ペプチド(配列番号2: SFLLRN)(60nmol in 200µL PBS/マウス(約3µmol/kg体重))、又は2) PBSのみ(200µL/マウス)を単回静脈内投与した。投与後、上述のEAE評価基準にしたがい、マウスのEAE病態を毎日、評価した。

[0072] 結果を図16に示す。図16に示すように、PAR1受容体活性化ペプチ

ドの投与により、後期E A Eに類似する病態が誘導されることが確認された

。

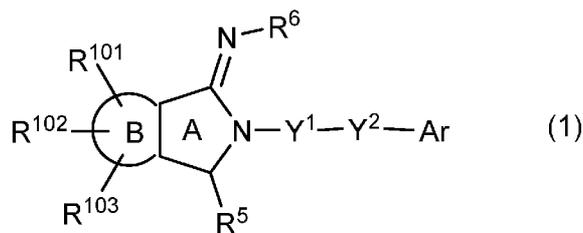
請求の範囲

[請求項1] PAR1 受容体から始まるシグナル伝達を抑制又は阻害する物質を有効成分として含有する、進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

[請求項2] 前記物質が、PAR1 受容体アンタゴニストを含む、請求項1に記載の進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

[請求項3] 前記PAR1 受容体アンタゴニストが、式(1)：

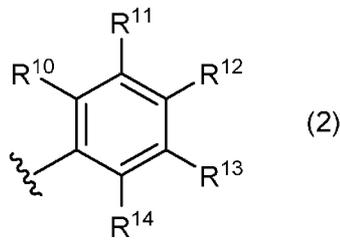
[化1]



[式中、B環はそれぞれさらに置換基を有していてもよい(1)芳香族炭化水素環または(2)1あるいは2個のNを含有しても良い芳香族複素環を；R¹⁰¹、R¹⁰²およびR¹⁰³は同一または相異なって(1)水素原子または(2)下記置換基群cから選ばれるいずれか1の基を；R⁵は(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子または(4)下記置換基群aから選ばれるいずれか1の基を；R⁶は(1)水素原子、(2)C₁₋₆アルキル基、(3)アシル基、(4)カルバモイル基、(5)水酸基、(6)C₁₋₆アルコキシ基、(7)C₁₋₆アルキルオキシカルボニルオキシ基、(8)C₃₋₈環状アルキル基、(9)アシルオキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルオキシカルボニル基または(10)それぞれ下記置換基群eから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基もしくは5乃至14員芳香族複素環式基を；Y¹は単結合、-(CH₂)_m-、-CR⁸-、-CR⁸R⁹-、-CH₂CO-、-NR⁸-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-CONR⁸-または-SO₂NR⁸-〔式中、mは1乃至3の整数を、R⁸およびR⁹は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、カルボ

キシル基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示す] を； Y^2 は単結合、O、N、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^8-$ 、 CR^8R^9- 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-C(=N-OR^8)-$ 〔式中、 m 、 R^8 および R^9 は前記定義と同意義を示す〕を示し； A_r は(i)水素原子、(ii)式(2)：

[化2]



〔式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は同一または相異なつて(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子、(4)ニトロ基または(5)下記置換基群bから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{12} 、または、 R^{12} と R^{13} は結合してN、SおよびOから選ばれる1乃至4個の複素原子を含有していてもよく、かつ下記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至8員複素環を形成していてもよい。〕で表わされる基または(3)下記置換基群gから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す；

<前記置換基群a>下記置換基群a'から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、アルキリデン基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員

芳香族複素環式基からなる群；

<前記置換基群 a' > C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子、C₃₋₈環状アルキル基、含ヘテロ環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群を示し、更に、前記C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基は、それぞれC₁₋₆アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子およびC₃₋₈環状アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；

<前記置換基群 b > 下記置換基群 b' から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、アミノ基、C₁₋₆アミノアルキル基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、C₃₋₈環状アルキル

基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

<前記置換基群b'> C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、シアノ基、 C_{1-6} シアノアシル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、ベンゾイル基、アラルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシアルキルカルボニル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、カルバモイルアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} モノアルキルアミノカルボニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-10} アルコキシアルキル基、 C_{1-10} アラルキルオキシアルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 C_{1-6} モノアルキルアミノスルホニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基およびイソキサゾリニル基は、独立に、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、ニト

口基、アミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} ジアルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；

<前記置換基群c> (1) シアノ基、(2) ハロゲン原子ならびに(3) 下記置換基群c' から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

<前記置換基群c'> C_{1-6} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

<前記置換基群e> C_{1-6} アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6}

アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群；

<前記置換基群 f > (1) 水素原子、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子、(4) オキソ基ならびに(5) それぞれ下記置換基群 f' から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、イミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

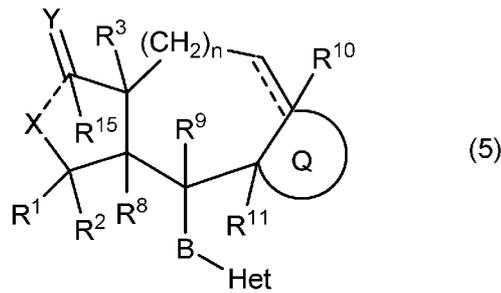
<前記置換基群 f' > C_{1-6} アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

<前記置換基群 g > C_{1-6} アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボ

キシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群]で表される化合物またはその塩である、請求項2に記載の進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

[請求項4] 前記PAR1受容体アンタゴニストが、式(5)：

[化3]



[式中、単一の点線は任意の単結合を表し；

[化4]

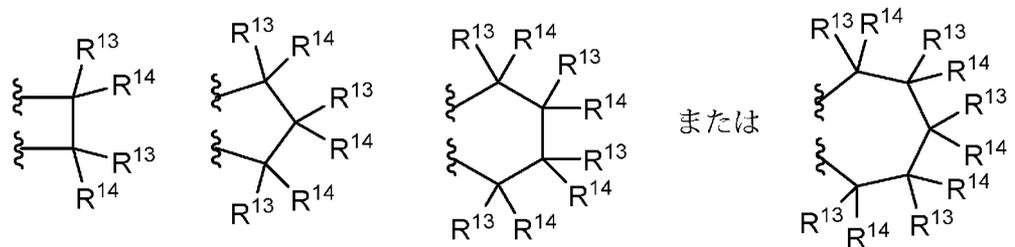


は、任意の二重結合を示し；

nは、0~2であり；

Qは、

[化5]



である；

R^1 は、H、 C_{1-6} アルキル、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、およびアミノ- C_{1-6} アルキルから成る群から独立して選択される；

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、およびアミノ- C_{1-6} アルキルから成る群から独立して選択される；

R^3 は、H、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリール- C_{1-6} アルキル、アリール- C_{2-6} アルケニル、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール- C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{22}R^{23}-C_{1-6}$ アルキル、アリール、チオ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 $NR^{18}R^{19}-C(O)-C_{1-6}$ アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルである、

Hetは、1～9個の炭素原子およびN、OおよびSから成る群から独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含有する5～10原子の一環または二環のヘテロアリール基であり、ここで環窒素はN-オキシドまたは C_{1-4} アルキル基を有する四級基を形成し得る。ここでHetは炭素原子環メンバーによりBに結合され、Het基はWで置換される；

Wは、H、 C_{1-6} アルキル、フルオロ- C_{1-6} アルキル、ジフルオロ- C_{1-6} アルキル、トリフルオロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、ジヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、 $NR^{25}R^{26}-C_{1-6}$ アルキル、チオ C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)OR^{17}$

、 $-C(O)R^{16}-C_{1-6}$ アルキルチオ、 R^{21} -アリーール、 R^{21} -アリーール- C_{1-6} アルキル、アリーールおよび R^{21} -ヘテロアリーールから成る群から独立して選択される1個~4個の置換基であり、ここで隣接する炭素はメチレンジオキシ基を含む環を形成する；

R^4 および R^5 は、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルおよび C_{1-6} シクロアルキルから成る群から独立して選択されるか、または R^4 および R^5 は、一緒になって $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ または $-(CH_2)_2-NR^7-(CH_2)_2-$ であり、 R^4 および R^5 が結合する窒素と環を形成する；

R^6 は、H、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルである；

R^7 は、H、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)-R^{16}-C(O)OR^7$ または SO_2R^7 、

R^8 、 R^{10} および R^{11} は、 R^1 および $-OR^1$ からなる群から独立して選択され、但し、任意の二重結合が存在するとき、 R^{10} は存在しない；

R^7 は、H、OHまたは C_{1-6} アルコキシである；

Bは、 $-(CH_2)_{n3}-$ 、シスもしくはトランス $-(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$ または $(CH_2)_{n4}C=C(CH_2)_{n5}-$ である。ここで、 $n3$ は0~5であり、 $n4$ および $n5$ は独立して0~2であり、 R^{12} および R^{12a} はH、 (C_{1-6}) アルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される；

Xは、点線が単結合を表すとき、 $-O-$ または $-NR^6-$ であり、または結合が存在しないとき、Xは $-OH$ または $-NHR^{20}$ である；

Yは、点線が単結合のとき、 $=O$ 、 $=S$ 、(H, H)、(H, OH)または(H, C_{1-6} アルコキシ)であり、または結合が存在しないとき、Yは、 $=O$ 、(H, H)、(H, OH)、(H, SH)または(H, C_{1-6} アルコキシ)である；

各 R^{13} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)R^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHSO_2R^{16}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHSO_2NR^4R^5$ および $-(CH_2)_{n_6}C(O)NR^{28}R^{29}$ 、ハロアルキルおよびハロゲンから独立して選択され、ここで n_6 は0~4である；

各 R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 R^{27} -アリール- C_{1-6} 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、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)R^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHSO_2R^{16}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHSO_2NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n_6}C(O)NR^{28}R^{29}$ 、ハロゲン、およびハロアルキルから独立して選択され、ここで n_6 は0~4である；

または、 R^{13} および R^{14} は一緒になって、3~6原子のスピロサイクル環またはヘテロスピロサイクル環を形成する；

ここで、 R^{13} または R^{14} の少なくとも1つは、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)R^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHSO_2R^{16}$ 、 $-(CH_2)_{n_6}NHSO_2NR^4R^5$ および $-(CH_2)_{n_6}C(O)NR^{28}R^{29}$ から成る群から選択され、ここで n_6 は0~4である；

点線が単結合を表すとき、 R^{15} は存在せず、点線に結合が存在しないとき、 R^{15} はH、 C_{1-6} アルキル、フェニルおよびベンジルから成る群から独立して選択される；

R^{16b} は、H、アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 $R^{22}-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 R^{21} -アリール、 R^{21} -アリール- C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロゲン置換されたアルケニル、アル

キニル, ハロゲン置換されたアルキニル, R^{21} -ヘテロアリール, R^{21} - C_{1-6} アルキルヘテロアリール, R^{21} - C_{1-6} アルキルヘテロシクロアルキル, $R^{28}R^{29}N-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}R^{29}N-C(O)-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}R^{29}N-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}-O-C(O)-N(R^{29})-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}-SO_2N(R^{29})-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}R^{29}N-C(O)-N(R^{29})-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}R^{29}N-SO_2N(R^{29})-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}-C(O)N(R^{29})-C_{1-6}$ アルキル、 $R^{28}R^{29}N-SO_2-C_{1-6}$ アルキル。 $HOSO_2-C_{1-6}$ アルキル, $(HO)_2P(O)_2-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}S-C_{1-6}$ アルキル, $R^{28}SO_2-C_{1-6}$ アルキルまたはヒドロキシ- C_{1-6} アルキルである;

R^{17} , R^{18} および R^{19} は、H, C_{1-6} アルキル, フェニルおよびベンジルから成る群から独立して選択される;

R^{20} は、H, C_{1-6} アルキル, フェニル, ベンジル, $-C(O)R^6$ または SO_2R^6 である;

R^{21} は、H, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, ハロゲン, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ アルキル, $-OH$, $-C_{1-6}$ アルコキシ, $-C_{1-6}$ アルキルアミノ, ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ, $NR^{25}R^{26}-C_{1-6}$ アルキル, ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)R^{17}$, $-NHC(O)R^{16}NHSO_2R^{16}NHSO_2CH_2CF_3$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $NR^{25}-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-S(O)R^{13}$, $-SO_2R^{13}$ および SR^{13} から成る群から独立して選択される1~3個の置換基である;

R^{22} は、Hまたは C_{1-6} アルキルである;

R^{23} は、 C_{1-6} アルキル, $-C(O)R^{24}$, $-SO_2R^{24}$, $-CONHR^{24}$ または $-SO_2NHR^{24}$ である;

R^{24} は、 C_{1-6} アルキル, ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルまたは $NR^{25}R^{26}-(C_{1-6}アルキル)-$ である;

R^{25} および R^{26} は、Hおよび C_{1-6} アルキルから成る群から独立して選択される；

R^{27} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲンおよびOHから成る群から選択される1つ、2つまたは3つの置換基である；

R^{28} および R^{29} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 R^{27} -アリーール- C_{1-6} 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- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} 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成る群から独立して選択される；または

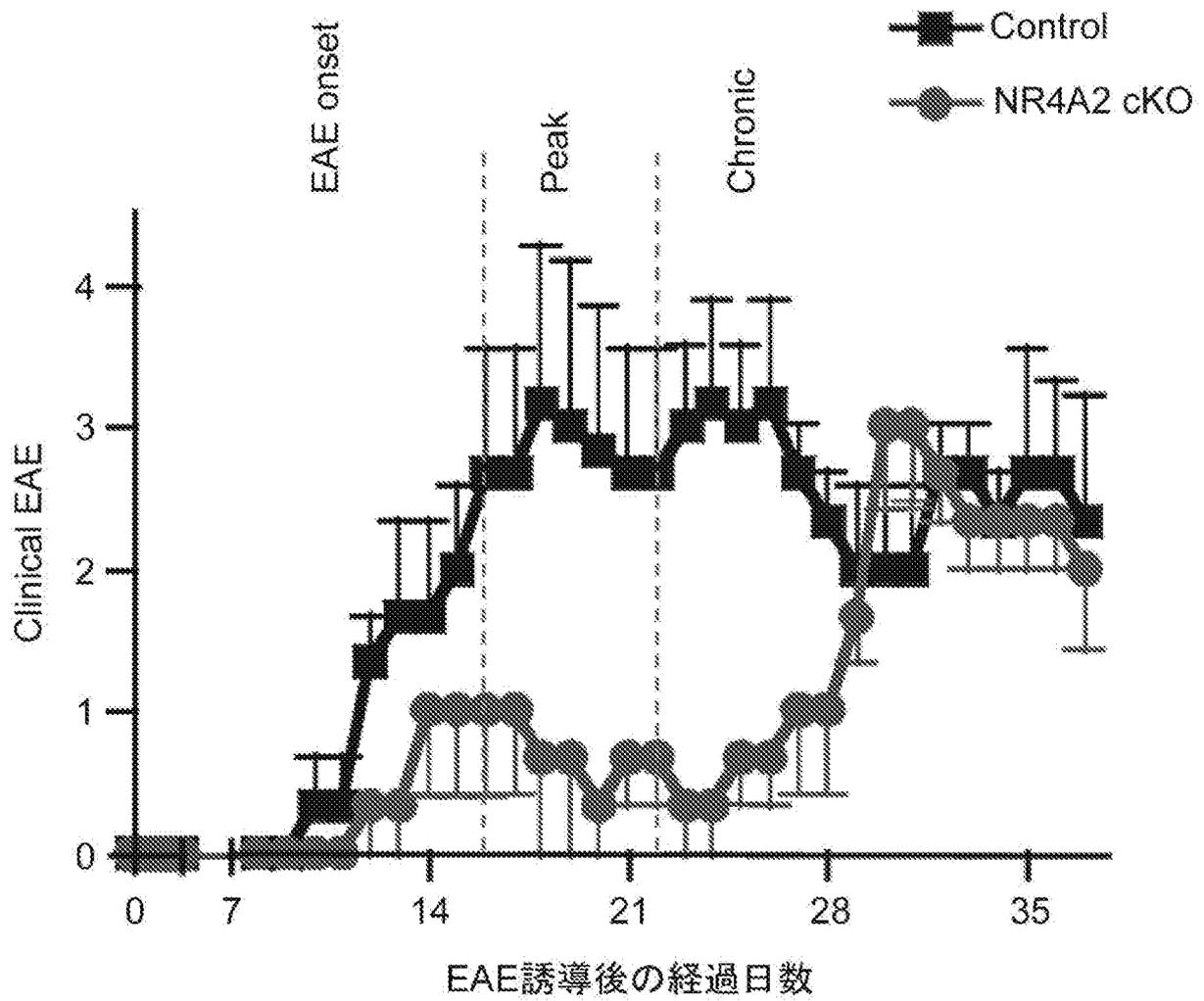
R^{28} および R^{29} は、一緒になって、3～6原子のスピロサイクル環またはヘテロスピロサイクル環を形成する。]で表される化合物もしくははその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物である、請求項2に記載の進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

[請求項5] 前記物質が、PAR1受容体を活性化する酵素の阻害剤を含む、請求項1に記載の進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

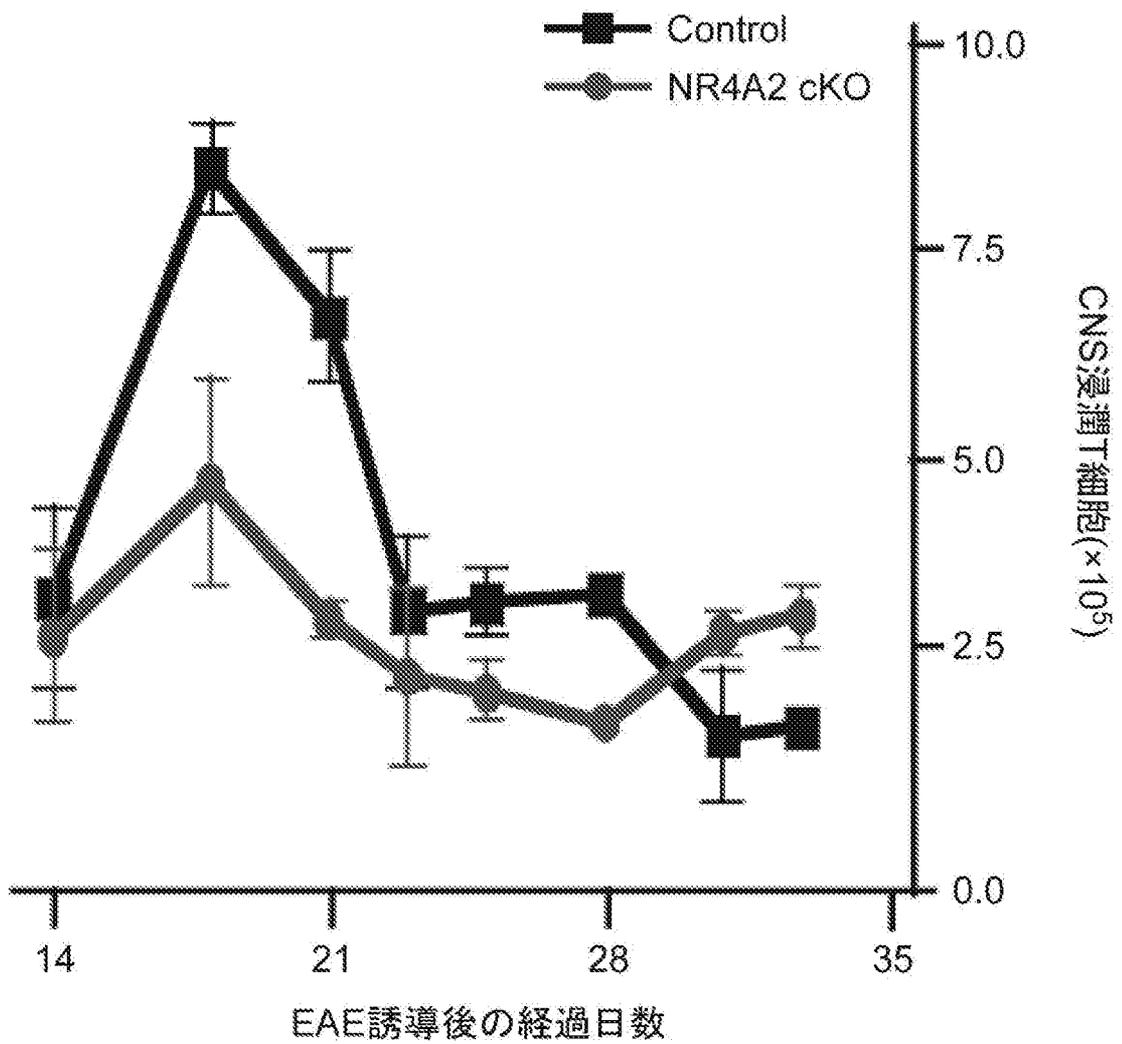
[請求項6] 前記PAR1受容体を活性化する酵素の阻害剤が、グランザイムB特異的siRNAである、請求項5に記載の進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

[請求項7] 前記進行型免疫性脱髄疾患が二次進行型多発性硬化症である、請求項1～6のいずれか一項に記載の進行型免疫性脱髄疾患治療剤。

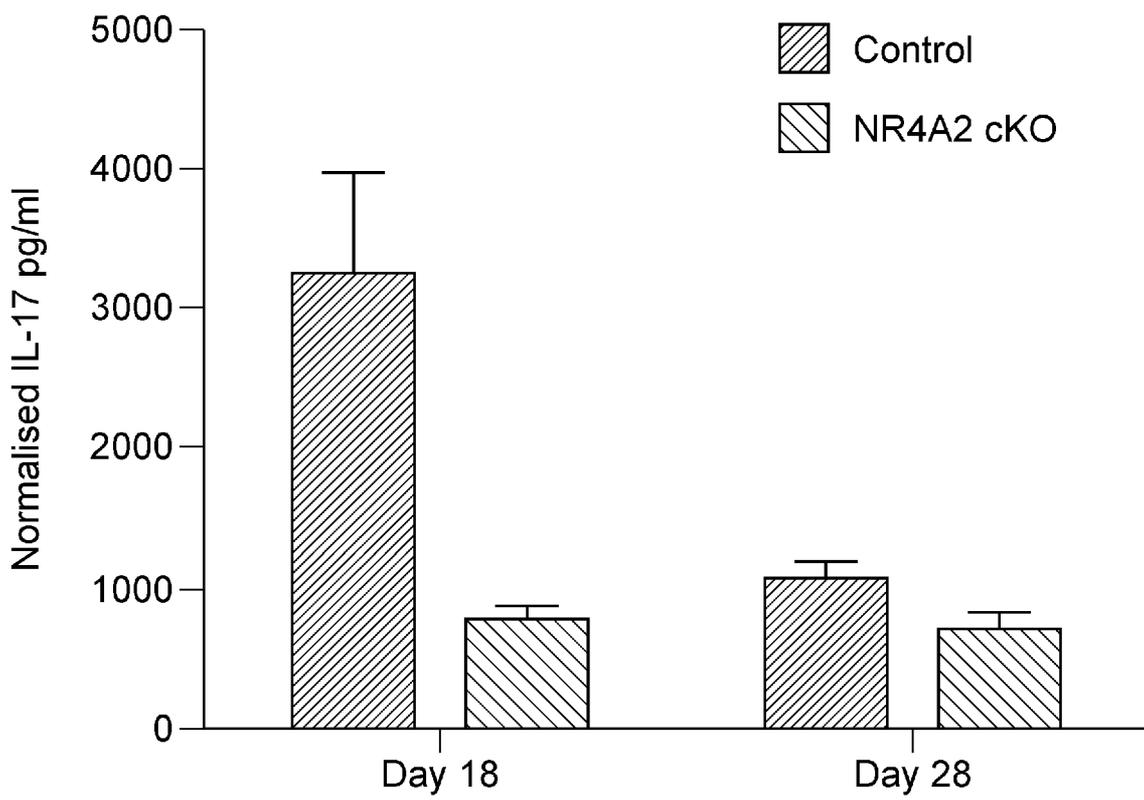
[図1]



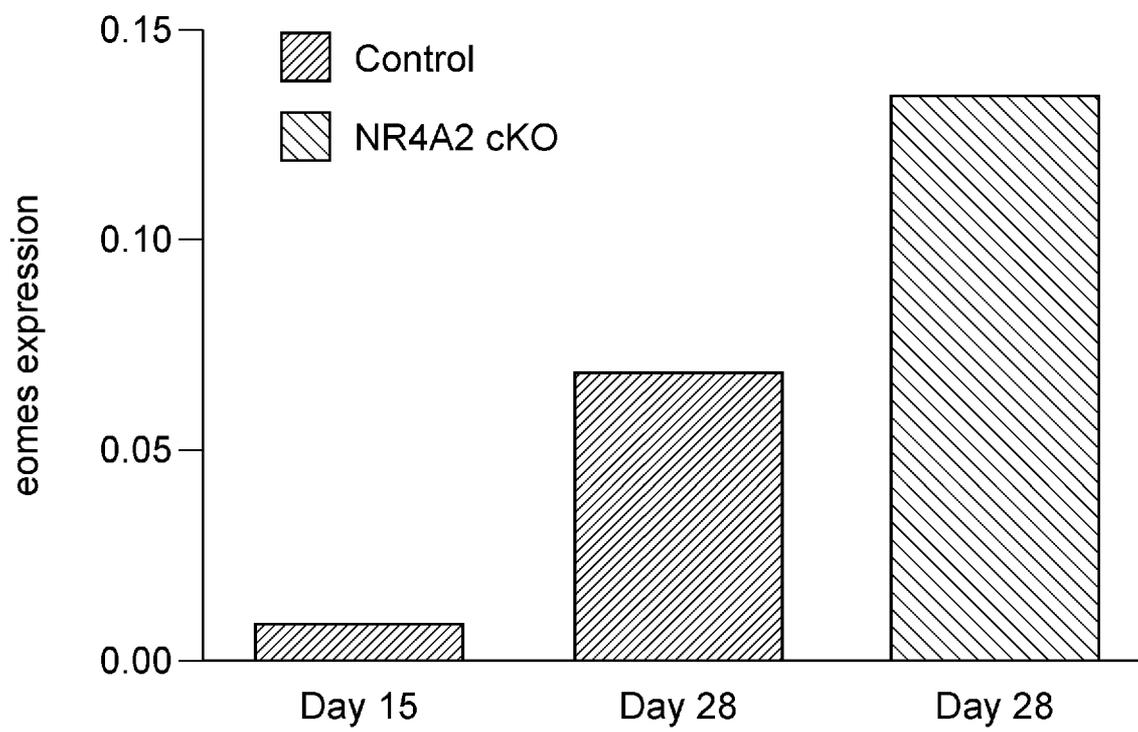
[図2]



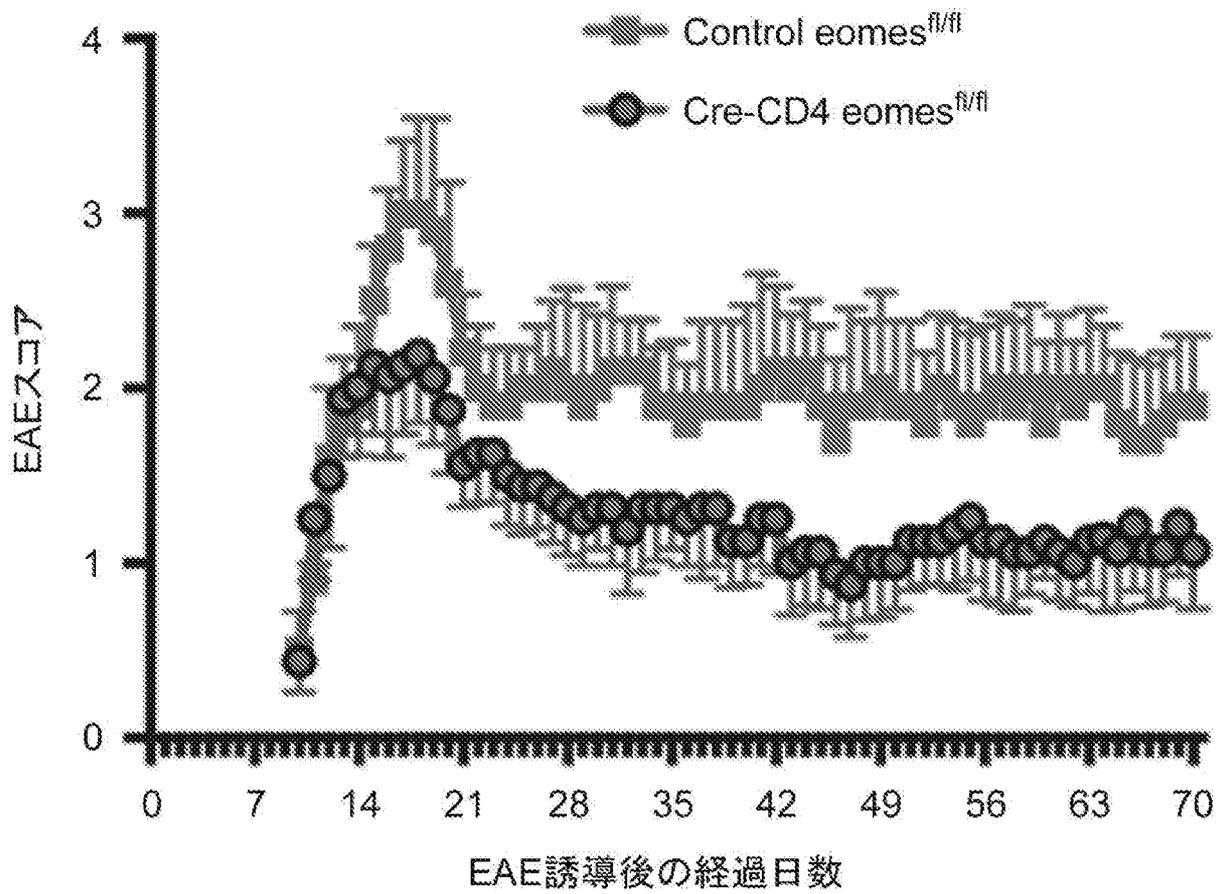
[圖3]



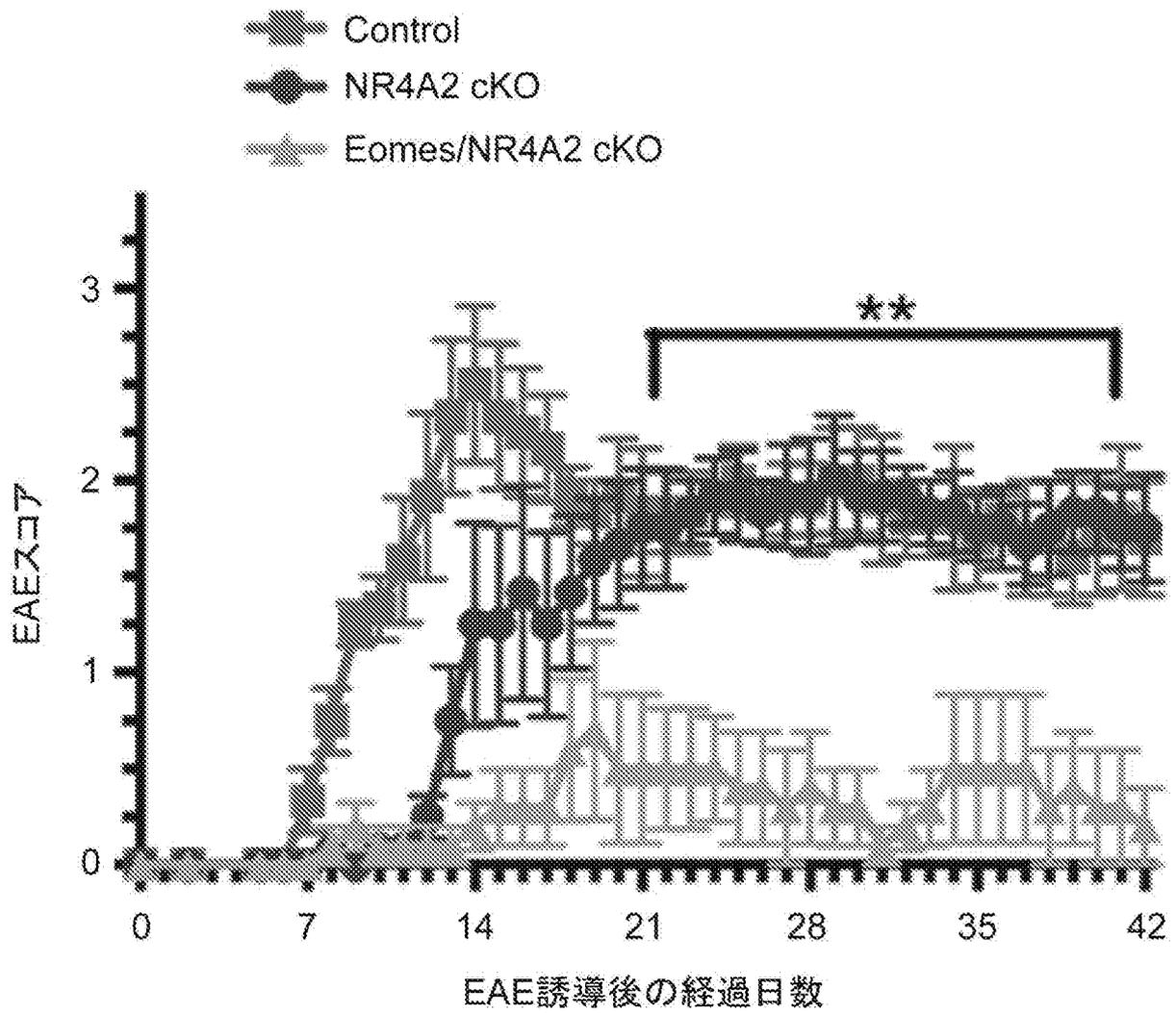
[図4]



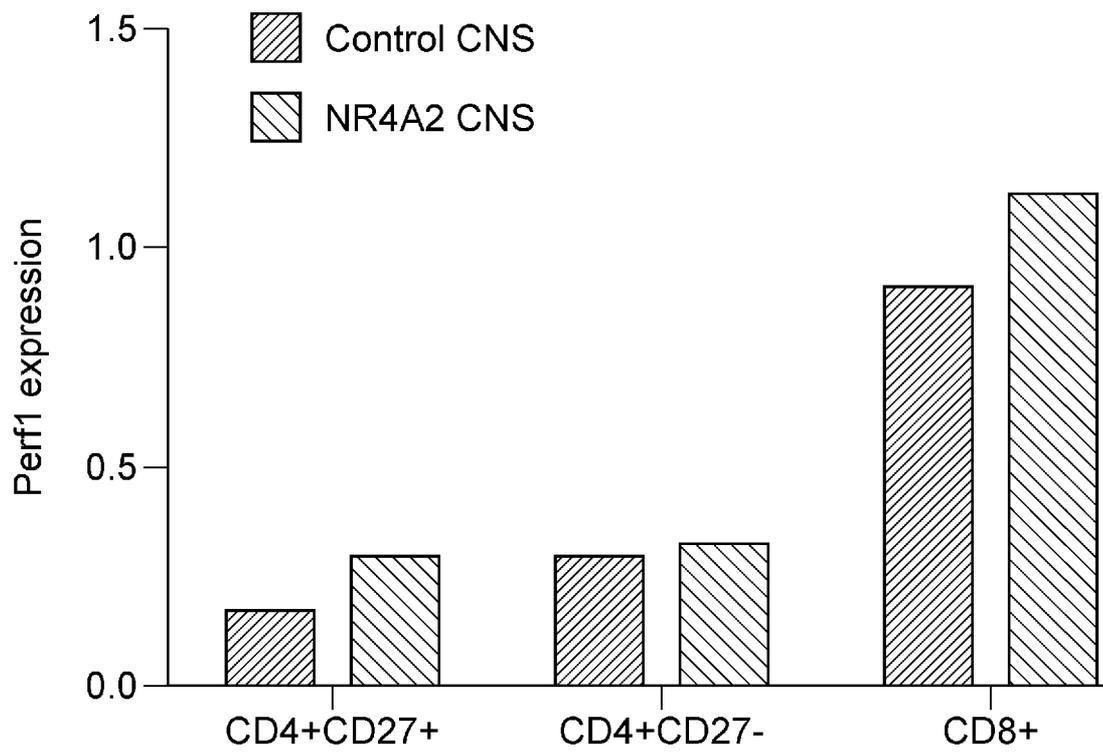
[図5]



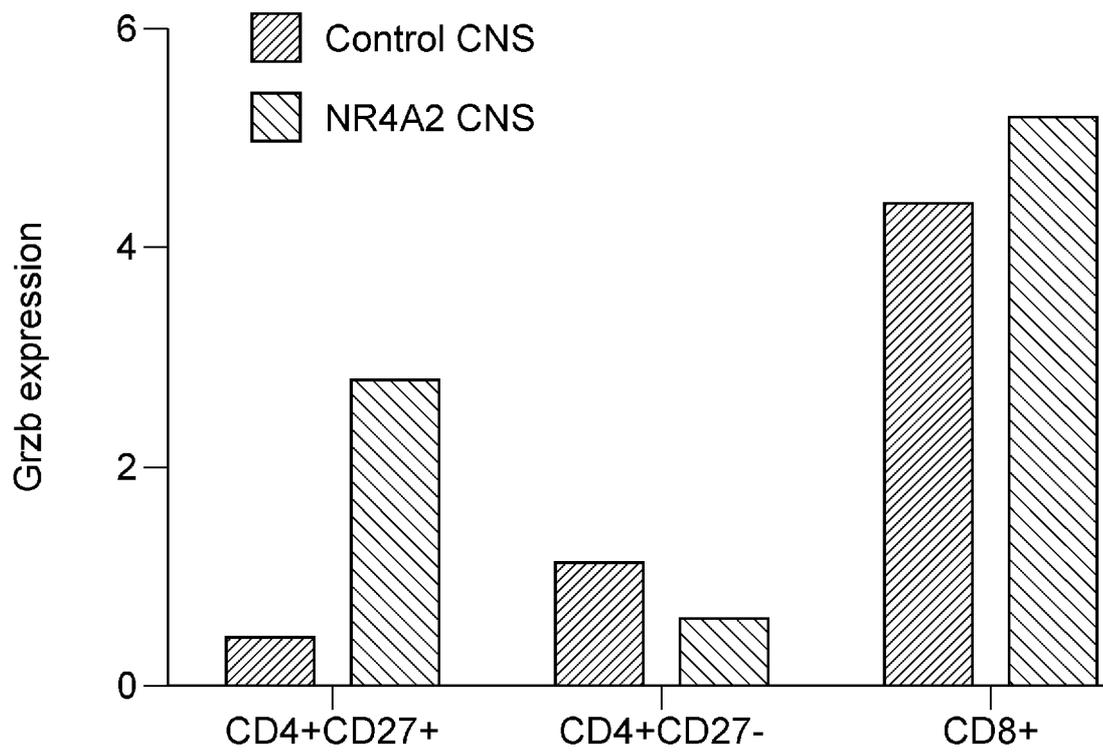
[図6]



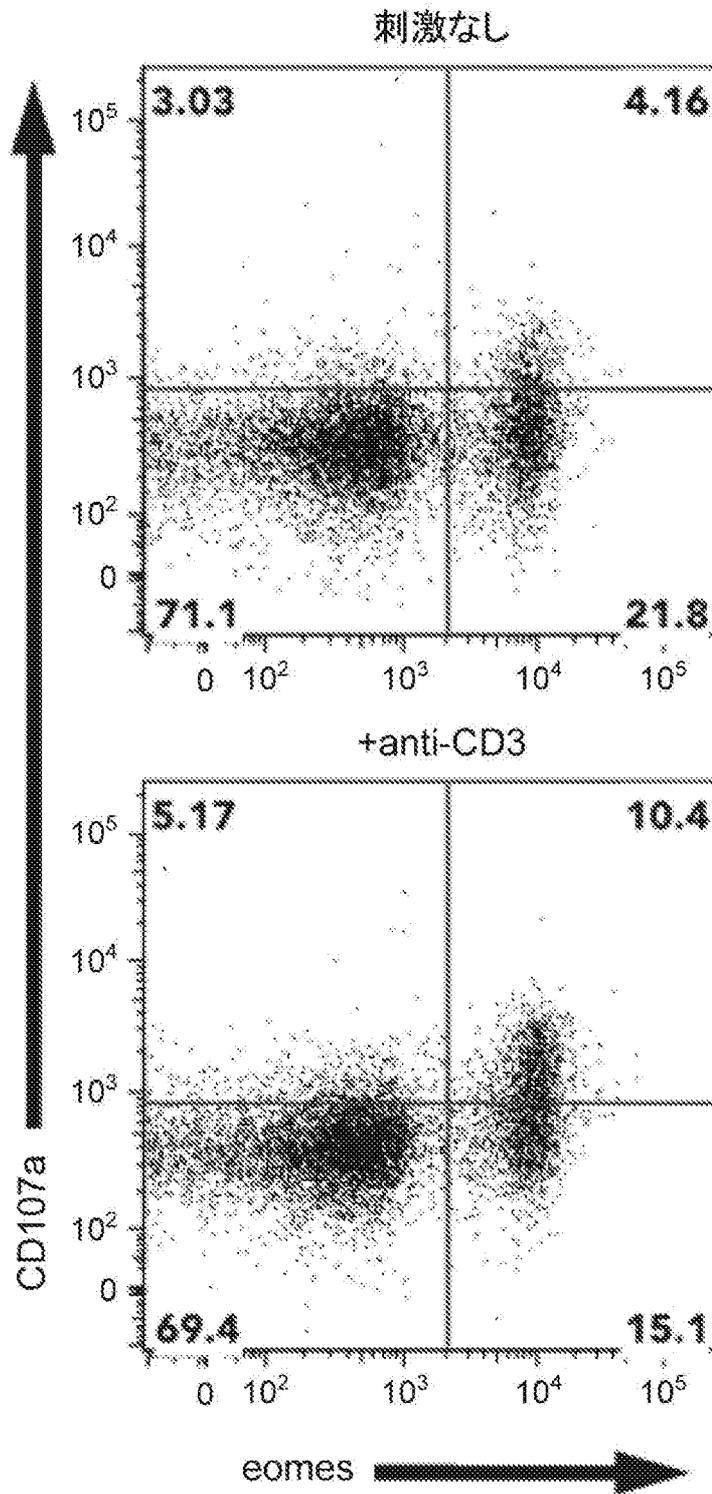
[図7]



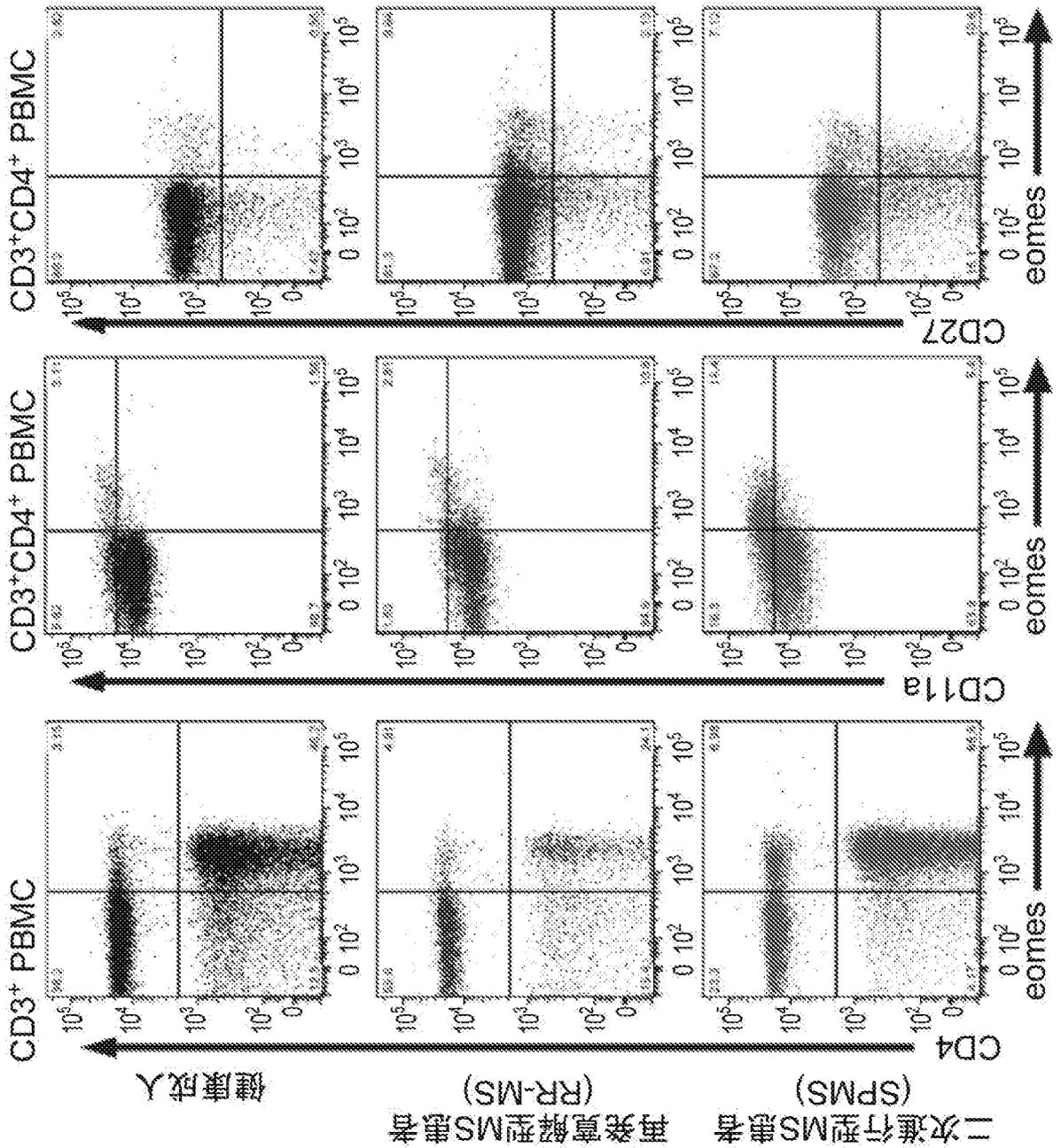
[図8]



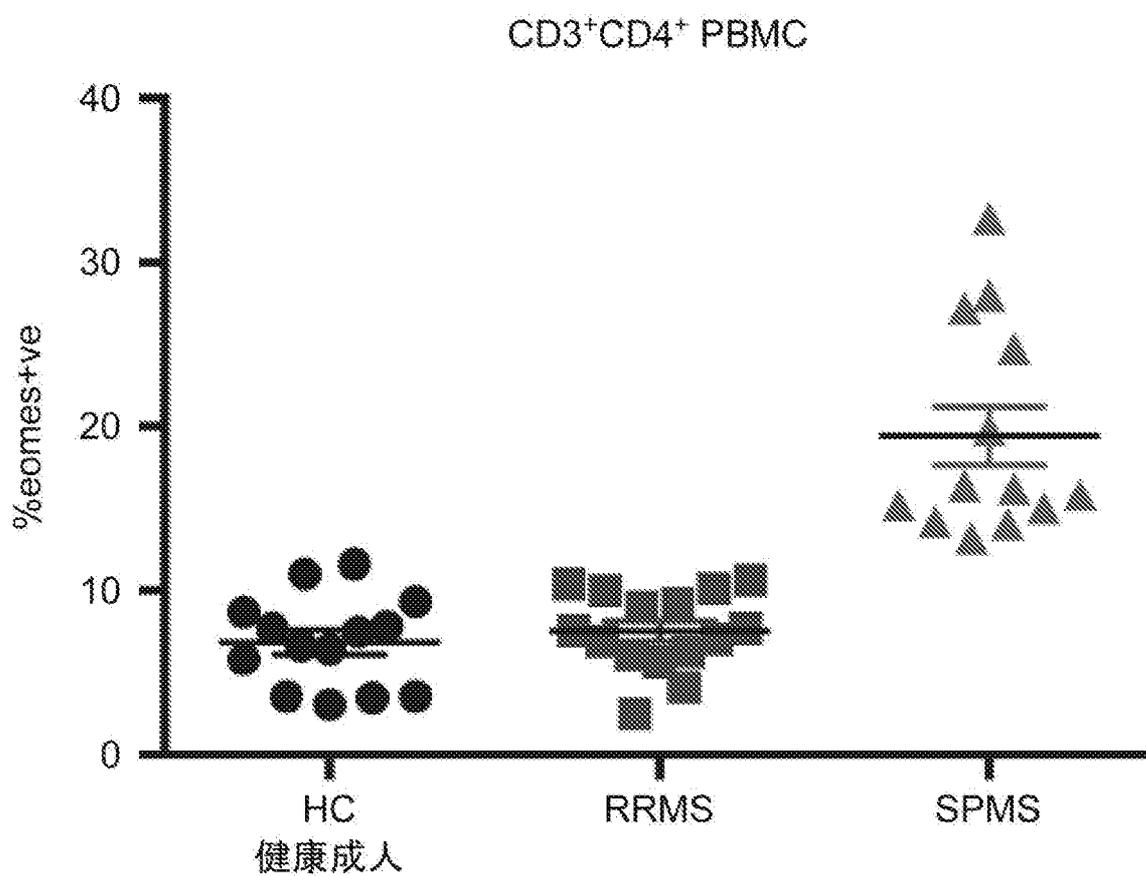
[図9]



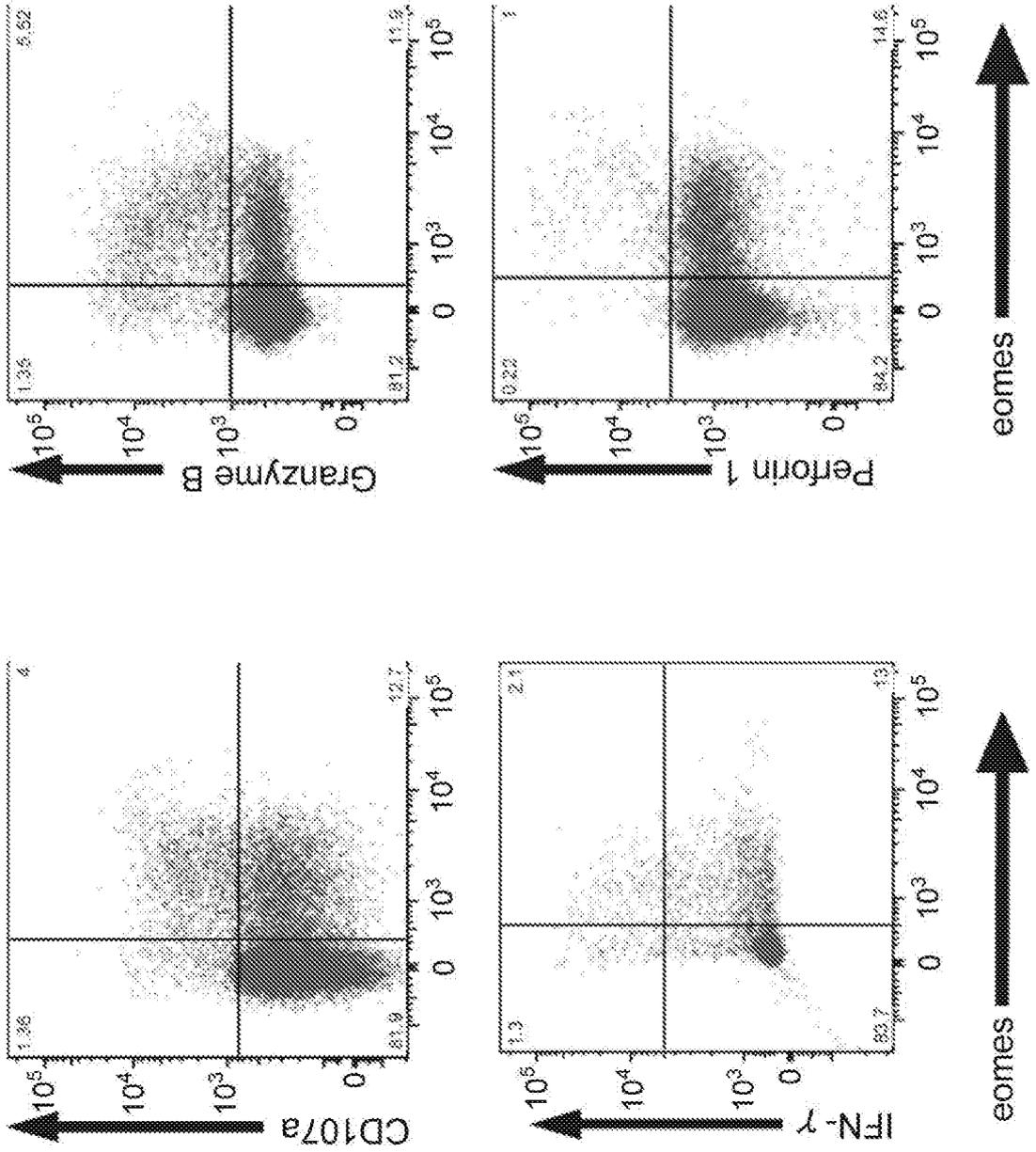
[図10]



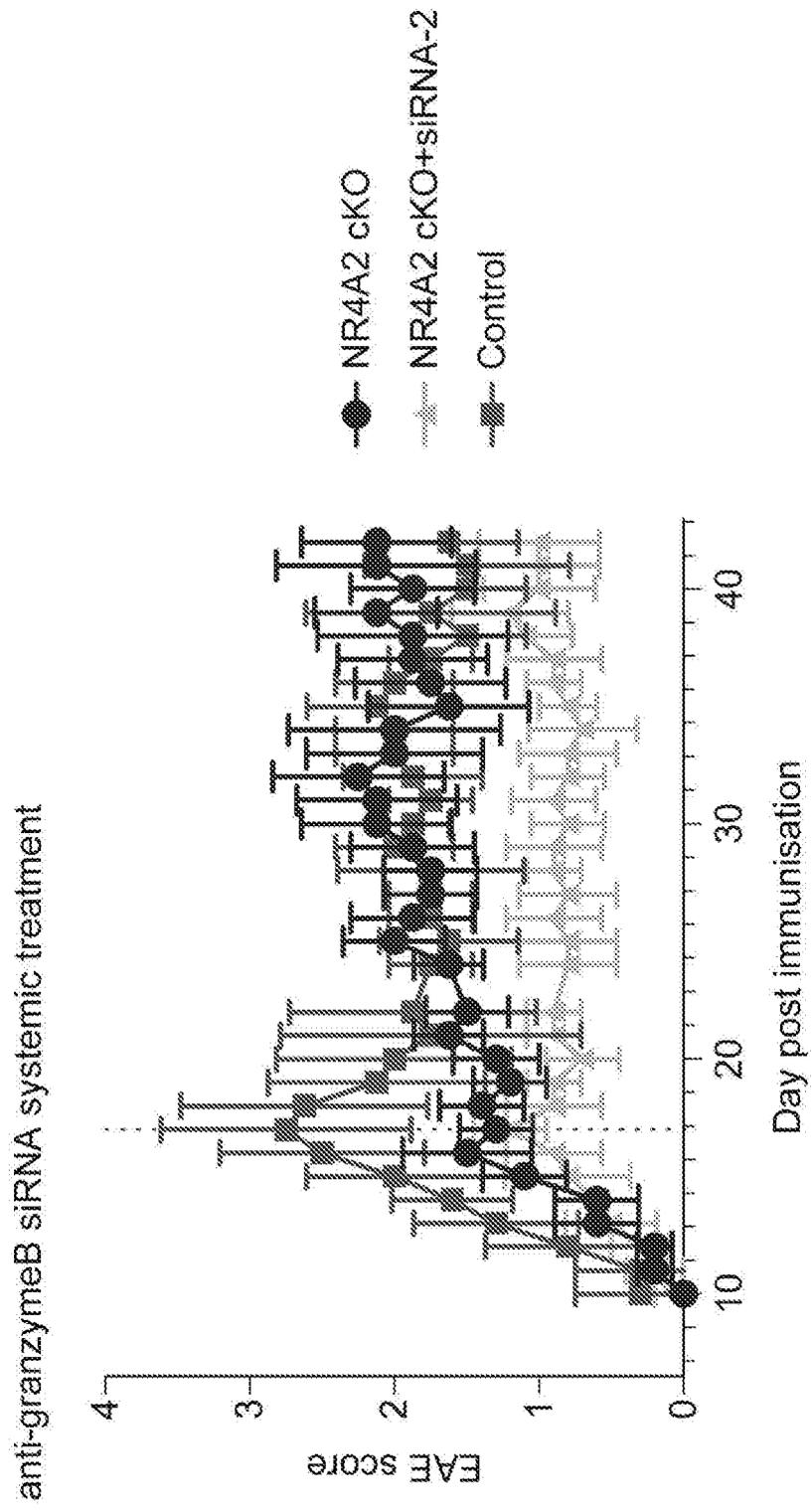
[図11]



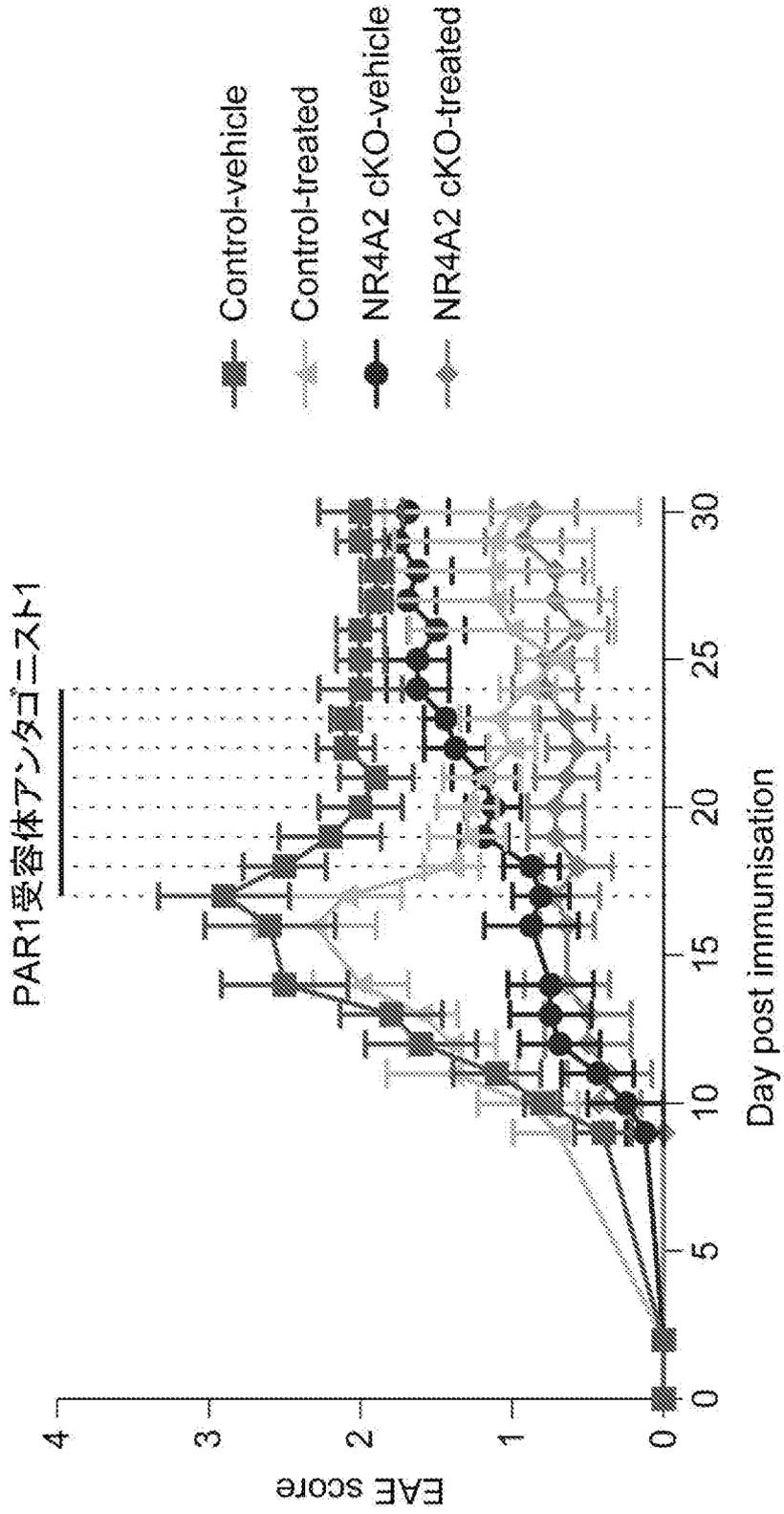
[12]



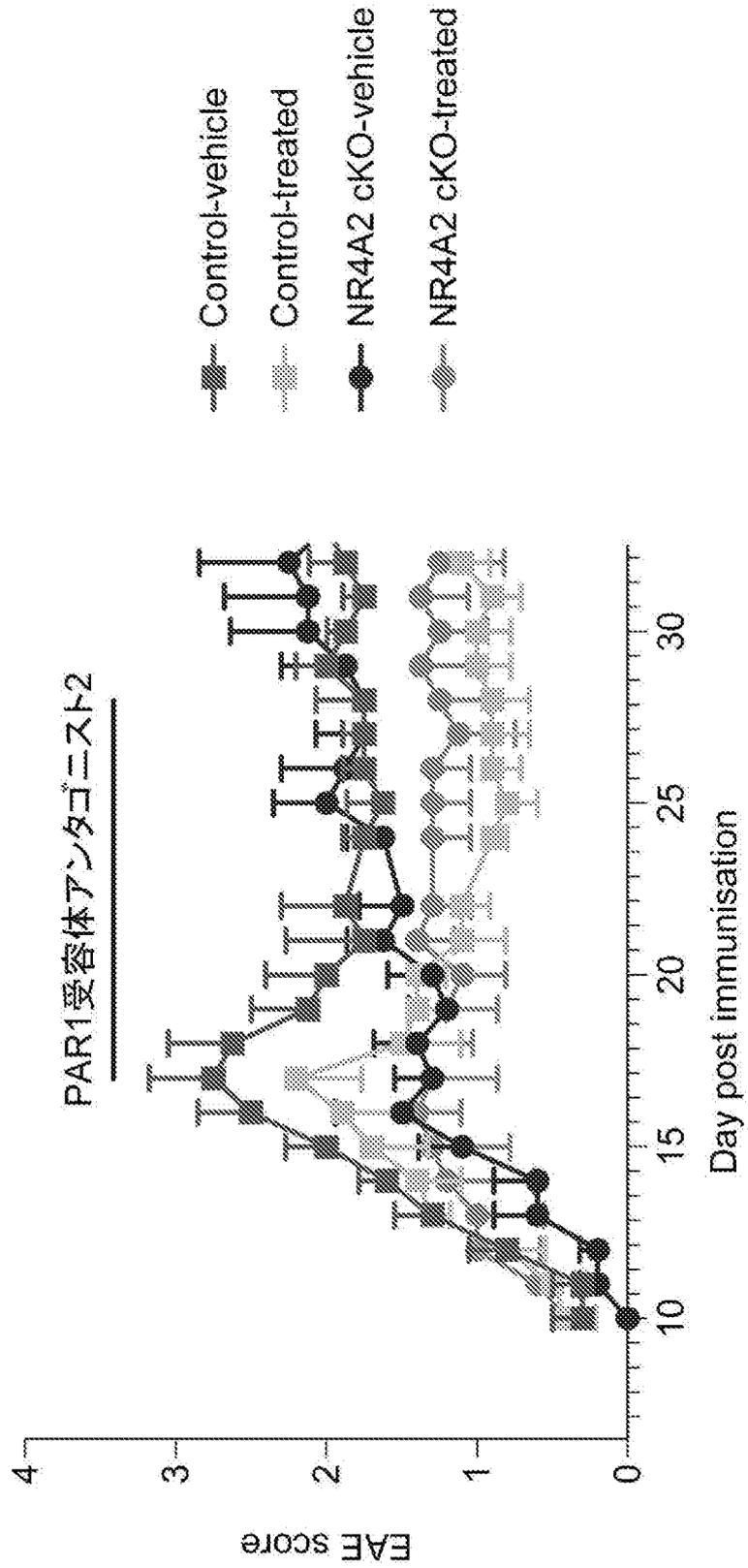
[13]



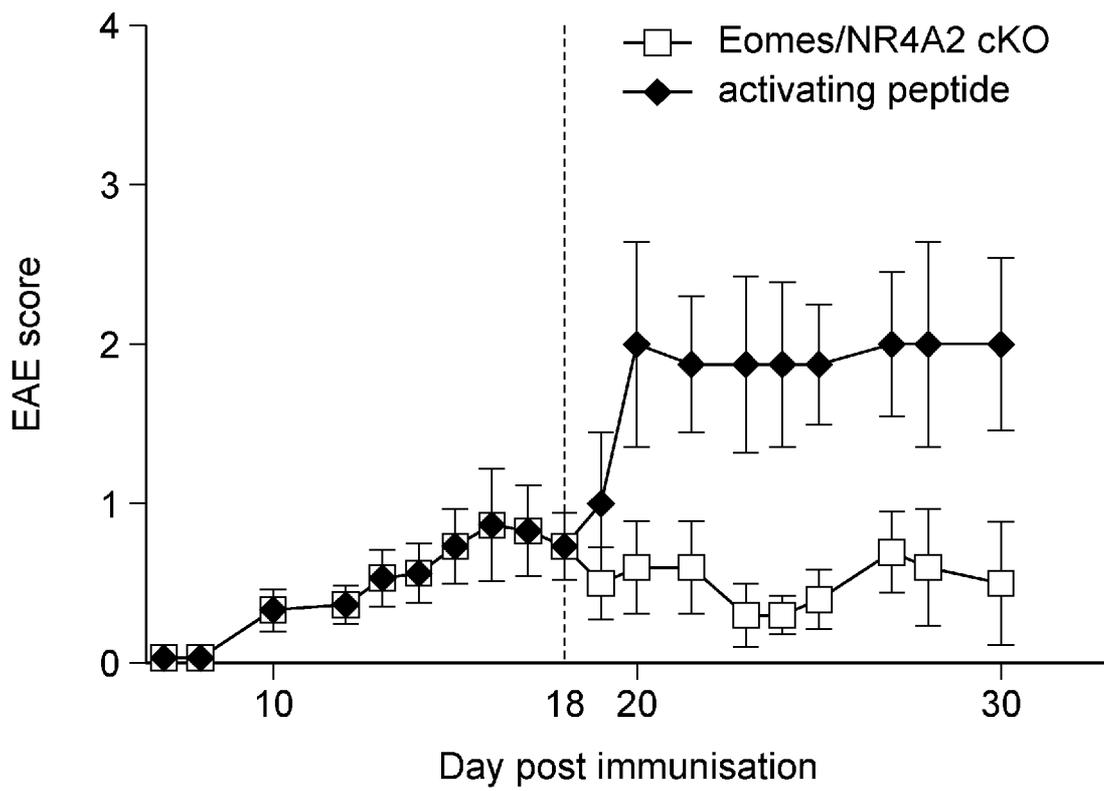
[図14]



[図15]



[圖16]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/051124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K45/00(2006.01)i, A61K31/4035(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5025(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/7105(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, 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) A61K45/00, A61K31/4035, A61K31/443, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/5025, A61K31/5377, A61K31/7105, A61K38/00, A61K48/00, A61P25/00, A61P43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/113774 A1 (CSL BEHRING GMBH), 08 August 2013 (08.08.2013), claims 1, 5, 16 & JP 2015-511221 A claims 1, 5, 16 & US 2014/0378653 A1 & EP 2623110 A1 & CN 104080470 A & KR 10-2014-0117660 A	1, 5, 7
X	JIANG, W. et al., Unexpected role for granzyme K in CD56bright NK cell-mediated immunoregulation of multiple sclerosis, The journal of immunology, 2011, Vol.187, No.2, p.781-790, abstract, p.781, left column, lines 2 to 4, FIGURE 6	1, 5, 7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 April 2016 (05.04.16)		Date of mailing of the international search report 19 April 2016 (19.04.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/051124

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2009-542662 A (Schering Corp.), 03 December 2009 (03.12.2009), claims 1, 22, 23 & US 2008/0004318 A1 claims 1, 22, 23 & WO 2008/005262 A1 & EP 2032560 A1 & KR 10-2009-0031544 A & CN 101506198 A	1, 2, 4, 7
X	JP 2010-505836 A (Schering Corp.), 25 February 2010 (25.02.2010), claims; paragraph [0001] & US 2008/0085923 A1 claims; paragraph [0002] & WO 2008/060372 A2 & EP 2078012 A2 & KR 10-2009-0058583 A & CN 101553484 A	1, 2, 4, 7
X	JP 2007-523051 A (Schering Corp.), 16 August 2007 (16.08.2007), claims 1, 6 & US 2004/0152736 A1 claims 1, 6 & WO 2005/030712 A2 & EP 1663965 A2 & KR 10-2006-0128848 A & CN 101128457 A	1, 2, 4, 7
X	JP 2008-534604 A (Schering Corp.), 28 August 2008 (28.08.2008), claims 1, 30 & US 2006/0223808 A1 claims 1, 30 & WO 2006/105217 A2 & EP 1863778 A2 & KR 10-2007-0116066 A & CN 101146781 A	1, 2, 7
A	WO 2002/085850 A1 (Eisai Co., Ltd.), 31 October 2002 (31.10.2002), entire text & US 2004/0254376 A1 & EP 1386912 A1 & KR 10-2005-0059343 A & CN 1503784 A	3
A	JP 2007-84440 A (Eisai R & D Management Co., Ltd.), 05 April 2007 (05.04.2007), entire text & US 2008/0194559 A1 & WO 2006/051623 A1 & EP 1813282 A1	3
A	WO 2008/128038 A2 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE), 23 October 2008 (23.10.2008), entire text & US 2009/0022729 A1	1-7
A	BURDA, J. E. et al., Critical role for PAR1 in Kallikrein 6-mediated oligodendroglial pathology, GLIA, 2013, Vol.61, p.1456-1470	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/051124

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RAMACHANDRAN, R. et al., Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges, Nature Reviews : Drug Discovery, 2012, Vol.11, p.69-86	1-7
A	NEUMANN, H. et al., Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases, Trends in Neurosciences, 2002, Vol.25, No.6, p.313-319, page 317, right column, 2nd paragraph	6
P,X	WO 2015/112547 A1 (OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY), 30 July 2015 (30.07.2015), page 8, 2nd paragraph; claims 1, 10 (Family: none)	1,5,7
P,X	WO 2016/002827 A1 (National Center of Neurology and Psychiatry), 07 January 2016 (07.01.2016), paragraphs [0038] to [0042]; claims 5, 7 (Family: none)	1,5-7
P,X	RAVENEY, B. J. E. et al., Eomesodermin-expressing T-helper cells are essential for chronic neuroinflammation, Nature Communications, 2015.10, Vol.6, 8437	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/051124

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K48/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/4035(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5025(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/7105(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61K48/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K45/00, A61K31/4035, A61K31/443, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/5025, A61K31/5377, A61K31/7105, A61K38/00, A61K48/00, A61P25/00, A61P43/00</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年		
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2016年											
日本国実用新案登録公報	1996-2016年											
日本国登録実用新案公報	1994-2016年											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2013/113774 A1 (CSL BEHRING GMBH) 2013.08.08, claim 1,5,16 & JP 2015-511221 A, 請求項 1,5,16 & US 2014/0378653 A1 & EP 2623110 A1 & CN 104080470 A & KR 10-2014-0117660 A</td> <td>1, 5, 7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JIANG, W. et al., Unexpected role for granzyme K in CD56bright NK cell-mediated immunoregulation of multiple sclerosis, The journal of immunology, 2011, Vol.187, No.2, p.781-790, abstract, p.781 の左欄第 2-4 行, FIGURE 6</td> <td>1, 5, 7</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	WO 2013/113774 A1 (CSL BEHRING GMBH) 2013.08.08, claim 1,5,16 & JP 2015-511221 A, 請求項 1,5,16 & US 2014/0378653 A1 & EP 2623110 A1 & CN 104080470 A & KR 10-2014-0117660 A	1, 5, 7	X	JIANG, W. et al., Unexpected role for granzyme K in CD56bright NK cell-mediated immunoregulation of multiple sclerosis, The journal of immunology, 2011, Vol.187, No.2, p.781-790, abstract, p.781 の左欄第 2-4 行, FIGURE 6	1, 5, 7	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号										
X	WO 2013/113774 A1 (CSL BEHRING GMBH) 2013.08.08, claim 1,5,16 & JP 2015-511221 A, 請求項 1,5,16 & US 2014/0378653 A1 & EP 2623110 A1 & CN 104080470 A & KR 10-2014-0117660 A	1, 5, 7										
X	JIANG, W. et al., Unexpected role for granzyme K in CD56bright NK cell-mediated immunoregulation of multiple sclerosis, The journal of immunology, 2011, Vol.187, No.2, p.781-790, abstract, p.781 の左欄第 2-4 行, FIGURE 6	1, 5, 7										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの											
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの											
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>05.04.2016</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>19.04.2016</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>井上 明子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p>	<table border="1"> <tr> <td>4U</td> <td>3230</td> </tr> </table>	4U	3230								
4U	3230											

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2009-542662 A (シェーリング コーポレイション) 2009.12.03, 請求項 1, 22, 23 & US 2008/0004318 A1, claim 1, 22, 23 & WO 2008/005262 A1 & EP 2032560 A1 & KR 10-2009-0031544 A & CN 101506198 A	1, 2, 4, 7
X	JP 2010-505836 A (シェーリング コーポレイション) 2010.02.25, 特許請求の範囲, 段落 [0001] & US 2008/0085923 A1, claims, paragraph[0002] & WO 2008/060372 A2 & EP 2078012 A2 & KR 10-2009-0058583 A & CN 101553484 A	1, 2, 4, 7
X	JP 2007-523051 A (シェーリング コーポレイション) 2007.08.16, 請求項 1, 6 & US 2004/0152736 A1 請求項 1, 6 & WO 2005/030712 A2 & EP 1663965 A2 & KR 10-2006-0128848 A & CN 101128457 A	1, 2, 4, 7
X	JP 2008-534604 A (シェーリング コーポレイション) 2008.08.28, 請求項 1, 30 & US 2006/0223808 A1, claim 1, 30 & WO 2006/105217 A2 & EP 1863778 A2 & KR 10-2007-0116066 A & CN 101146781 A	1, 2, 7
A	WO 2002/085850 A1 (エーザイ株式会社) 2002.10.31, 全文 & US 2004/0254376 A1 & EP 1386912 A1 & KR 10-2005-0059343 A & CN 1503784 A	3
A	JP 2007-84440 A (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメン ト株式会社) 2007.04.05, 全文 & US 2008/0194559 A1 & WO 2006/051623 A1 & EP 1813282 A1	3
A	WO 2008/128038 A2 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 2008.10.23, 全文 & US 2009/0022729 A1	1 - 7
A	BURDA, J. E. et al., Critical role for PAR1 in Kallikrein 6-mediated oligodendroglipathy, GLIA, 2013, Vol.61, p.1456-1470	1 - 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	RAMACHANDRAN, R. et al., Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges, Nature Reviews : Drug Discovery, 2012, Vol.11, p.69-86	1 - 7
A	NEUMANN, H. et al., Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases, Trends in Neurosciences, 2002, Vol. 25, No. 6, p. 313-319, p. 317 右欄第 2 段落	6
P, X	WO 2015/112547 A1 (OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY) 2015.07.30, p.8 の第 2 段落, claim 1,10 (ファミリーなし)	1, 5, 7
P, X	WO 2016/002827 A1 (国立研究開発法人国立精神・精神医療研究センター) 2016.01.07, 段落 [0038] - [0042], 請求項 5,7 (ファミリーなし)	1, 5 - 7
P, X	RAVENEY, B. J. E. et al., Eomesodermin-expressing T-helper cells are essential for chronic neuroinflammation, Nature Communications, 2015.10, Vol.6, 8437	1 - 7