(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5441690号
(P5441690)

(45)発行日　平成26年3月12日(2014.3.12)　(24)登録日　平成25年12月27日(2013.12.27)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 249/12	(2006.01)	C07D 249/12	506
C07D 409/04	(2006.01)	C07D 409/04	CSP
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 403/04	
C07D 405/04	(2006.01)	C07D 249/12	510
C07D 417/04	(2006.01)	C07D 405/04	

請求項の数 14　(全 265 頁)　最終頁に続く

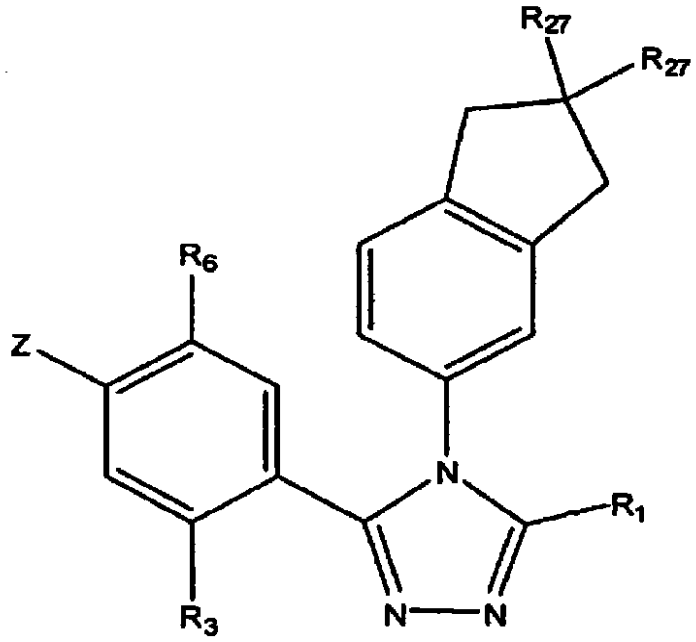
(21)出願番号	特願2009-512169 (P2009-512169)
(86)(22)出願日	平成19年5月25日 (2007.5.25)
(65)公表番号	特表2009-538320 (P2009-538320A)
(43)公表日	平成21年11月5日 (2009.11.5)
(86)国際出願番号	PCT/US2007/012524
(87)国際公開番号	WO2007/139955
(87)国際公開日	平成19年12月6日 (2007.12.6)
審査請求日	平成22年5月24日 (2010.5.24)
(31)優先権主張番号	60/808,248
(32)優先日	平成18年5月25日 (2006.5.25)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	60/808,425
(32)優先日	平成18年5月25日 (2006.5.25)
(33)優先権主張国	米国 (US)

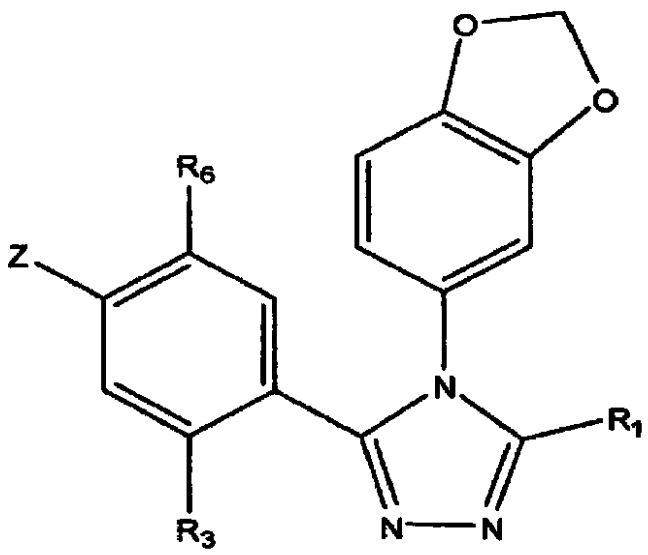
(73)特許権者　504151848
シンタ　ファーマシューティカルズ　コーポレーション
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　レキシントン　ハートウェル　アベニュー　４５
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊
(74)代理人　100128048
弁理士　新見　浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林　智彦

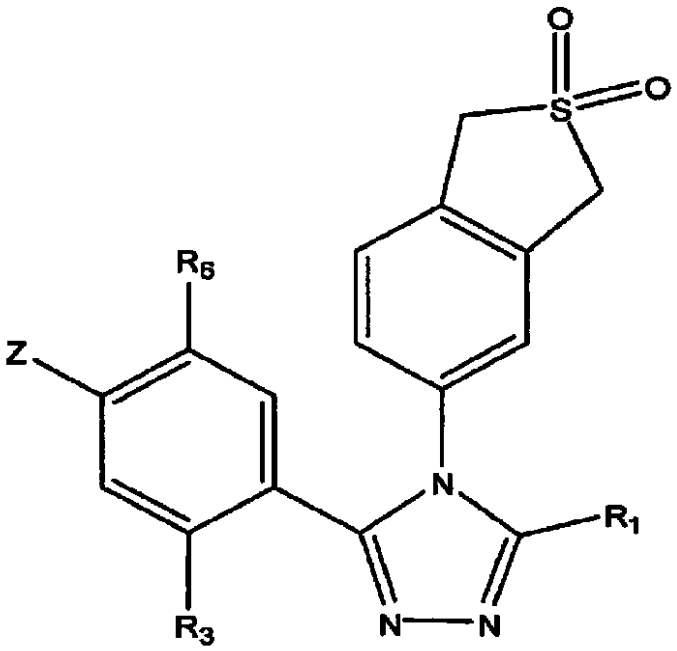
最終頁に続く

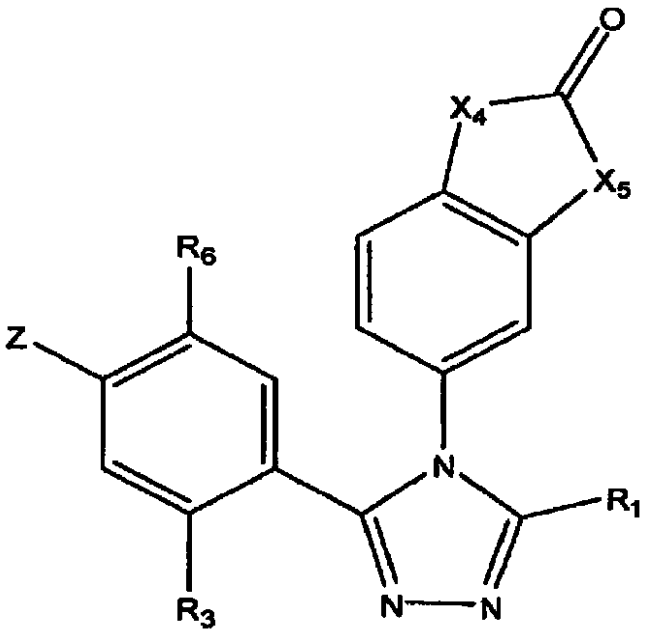
(54)【発明の名称】Ｈｓｐ９０活性を調節するトリアゾール化合物

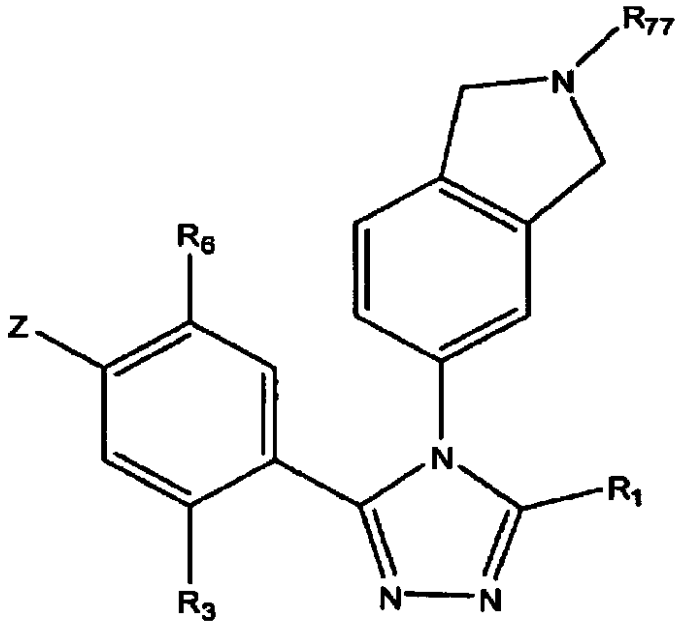
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の構造のうちの一つで表される化合物、またはその互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物：


R27
R27
R6
Z
N
R1
R3
N
N

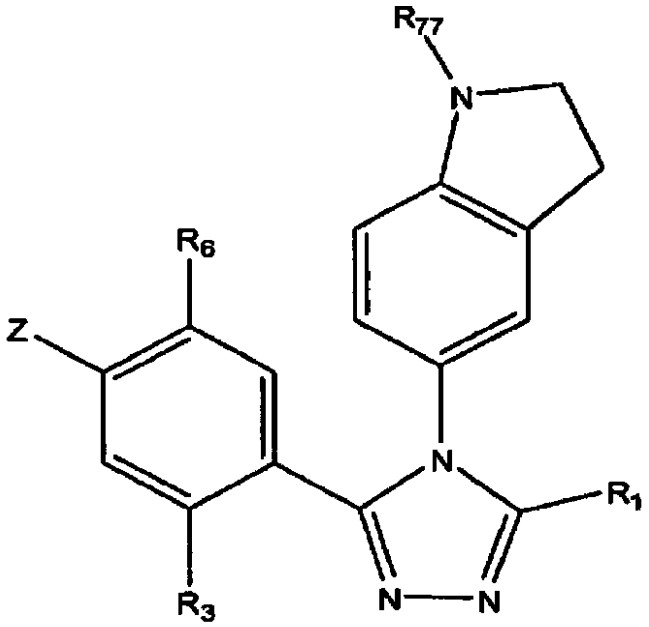

O
O
R6
Z
N
R1
R3
N
N


O
S
O
R6
Z
N
R1
R3
N
N


O
X4
X5
R6
Z
N
R1
R3
N
N



もしくは



式中、

X_4およびX_5は各々独立して、$C(R_7)_2$、NR_7、またはSであり、

R_6は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、

－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ$_{7}$、－ＳＣ（Ｓ）Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｓ）Ｒ$_{7}$、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ$_{7}$、－ＳＣ（Ｓ）ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｓ）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＣ（ＮＲ$_{8}$）Ｒ$_{7}$、－ＳＣ（ＮＲ$_{8}$）Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（ＮＲ$_{8}$）Ｒ$_{7}$、－ＯＣ（ＮＲ$_{8}$）ＯＲ$_{7}$、－ＳＣ（ＮＲ$_{8}$）ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（ＮＲ$_{8}$）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ$_{7}$、－Ｃ（Ｓ）Ｒ$_{7}$、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ$_{7}$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｃ（Ｓ）ＳＲ$_{7}$、－Ｃ（ＮＲ$_{8}$）ＯＲ$_{7}$、－Ｃ（ＮＲ$_{8}$）Ｒ$_{7}$、－Ｃ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｃ（ＮＲ$_{8}$）ＳＲ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、または－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$であって、

Ｒ$_{1}$およびＲ$_{3}$は、独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＲ$_{7}$、－ＯＲ$_{26}$、－ＳＲ$_{26}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＳＨ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＲ$_{7}$Ｈ、－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＳＨ、－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＲ$_{7}$Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＳＣ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＯＣ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＳＣ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＳＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＳＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ$_{7}$、－ＳＣ（Ｓ）Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｓ）Ｒ$_{7}$、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ$_{7}$、－ＳＣ（Ｓ）ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｓ）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＣ（ＮＲ$_{8}$）Ｒ$_{7}$、－ＳＣ（ＮＲ$_{8}$）Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（ＮＲ$_{8}$）Ｒ$_{7}$、－ＯＣ（ＮＲ$_{8}$）ＯＲ$_{7}$、－ＳＣ（ＮＲ$_{8}$）ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（ＮＲ$_{8}$）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$_{7}$）$_{2}$、または－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$_{7}$）$_{2}$であり、

Ｒ$_{7}$およびＲ$_{8}$は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、もしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはＲ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルもしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

Ｒ$_{26}$は低級アルキルであり、

Ｒ$_{27}$は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシ

クリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_7、－C（O）R_7、－C（O）OR_7、－OC（O）R_7、－C（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_8C（O）R_7、－SR_7、－S（O）$_pR_7$、－OS（O）$_pR_7$、－S（O）$_pOR_7$、－NR_8S（O）$_pR_7$、もしくは－S（O）$_pNR_{10}R_{11}$、－S（O）$_pOR_7$、－OP（O）（OR_7）$_2$、－SP（O）（OR_7）$_2$、－S（O）$_pOR_7$、－OP（O）（OR_7）$_2$、もしくは－SP（O）（OR_7）$_2$からなる群より選択される置換基であるか、

または２つのR_{27}基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成し、

R_{77}は、それぞれについて独立して、－H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－OR_7、－C（O）R_7、－C（O）OR_7、－OC（O）R_7、－C（O）$NR_{10}R_{11}$、－SR_7、－S（O）$_pR_7$、－OS（O）$_pR_7$、－S（O）$_pOR_7$、－S（O）$_pNR_{10}R_{11}$、－S（O）$_pOR_7$、－OP（O）（OR_7）$_2$、－SP（O）（OR_7）$_2$、－S（O）$_pOR_7$、－OP（O）（OR_7）$_2$、または－SP（O）（OR_7）$_2$からなる群より選択される置換基であり、

Ｚは－OH、－SH、－NHR_7、－OC（O）$NR_{10}R_{11}$、－SC（O）$NR_{10}R_{11}$、－OC（O）R_7、－SC（O）R_7、－OC（O）OR_7、－SC（O）OR_7、－OS（O）$_pR_7$、－S（O）$_pOR_7$、－SS（O）$_pR_7$、－OS（O）$_pOR_7$、－SS（O）$_pOR_7$、－OC（S）R_7、－SC（S）R_7、－OC（S）OR_7、－SC（S）OR_7、－OC（S）$NR_{10}R_{11}$、－SC（S）$NR_{10}R_{11}$、－OC（NR_8）R_7、－SC（NR_8）R_7、－OC（NR_8）OR_7、－SC（NR_8）OR_7、－OP（O）（OR_7）$_2$、または－SP（O）（OR_7）$_2$であり、

ｐは、それぞれについて独立して、１または２であり、かつ

ｍは、それぞれについて独立して、１、２、３または４である。

【請求項２】

Ｚが、－OH、－SH、または－NHR_7である、請求項１記載の化合物。

【請求項３】

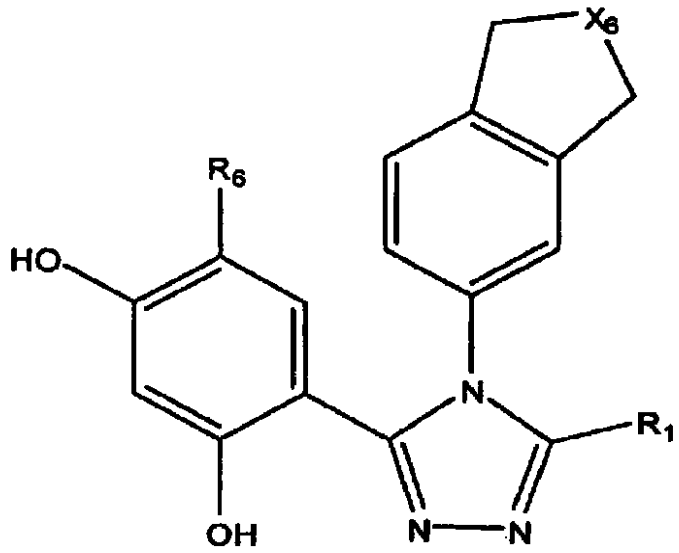
R_6が、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキルスルファニル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルである、請求項１または２記載の化合物。

【請求項４】

R_1およびR_3が各々独立して、－OH、－SH、または－NHR_7である、請求項１～３のいずれか一項記載の化合物。

【請求項５】

以下の構造式（ＸＩ）で表される化合物である、請求項１記載の化合物、またはその互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物：



(XI)

式中、

X_6は、CHR_{28}またはNR_{77}であり、

R_{28}は、それぞれについて独立して、－H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、または$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であり、

R_7、R_8、R_{10}、R_{11}および$_p$は、請求項１に記載のR_7、R_8、R_{10}、R_{11}および$_p$とそれぞれ同義であり、

R_{77}は、それぞれについて独立して、－H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルである。

【請求項６】

ZおよびR$_3$が各々－OHであり、

R_1が、－OH、－SH、または$-NHR_7$であり、かつ

R_6が、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキルスルファニル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルである、請求項１記載の化合物。

【請求項７】

以下からなる群より選択される化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物：

４－（５－ヒドロキシ－４－（２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、

４－（４－（２－エチルイソインドリン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－メチルイソインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（２－エトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－プロポキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（１'，３'－ジヒドロスピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２'－インデン］－５'－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－インデン－２（３Ｈ）－オン、
４－（４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（２－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－シクロプロピル－２－（５－メルカプト－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェノール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－モルホリノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－（ピロリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－（メトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（１'，３'－ジヒドロスピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２'－インデン］－５'－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）インドリン－２－オン、
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（メトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（２－（エトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、

１－（５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）イソインドリン－２－イル）エタノン、
４－（４－（２－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（２－メトキシエチル）イソインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（ピロリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチルインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
（４－アミノシクロヘキシル）（５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）インドリン－１－イル）メタノン塩酸塩、
２－（４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４－メトキシフェノール、
４－（１－（４－フルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（２－（メトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（１－（４－フルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（２－（ピロリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－フルオロフェネチル）－６－（５－メルカプト－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－（メチルスルホニル）インドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－モルホリノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－エチルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－エチルベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、

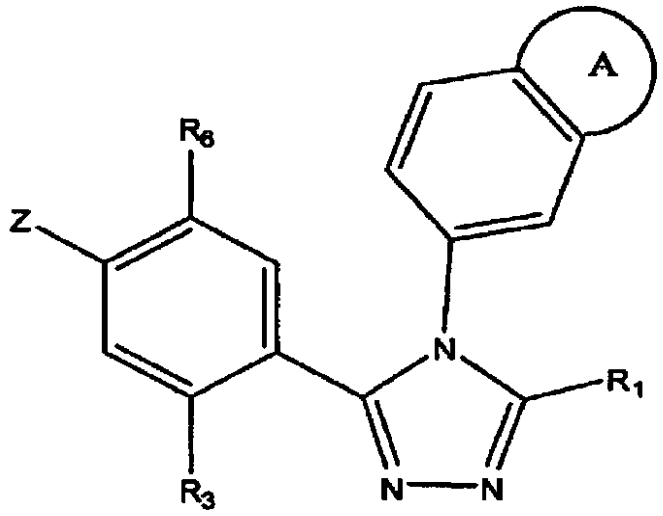
４－エチル－６－（５－メルカプト－４－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－６－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－エチルベンゼン－１，３－ジオール、
４－エチル－６－（５－メルカプト－４－（キノリン－６－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（キノリン－３－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－エチル］－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－フェネチル－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［２－（２，６－ジフルオロ－フェニル）－エチル］－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２－｛２，４－ジヒドロキシ－５－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－フェニル｝－エチル）－ベンゾニトリル、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（３，４，５－トリメトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－（２－ペンタフルオロフェニル－エチル）－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－１－メチル－エチル）－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（４－メトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（３－メトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－（１－メチル－２－フェニル－エチル）－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（１－（３，４－ジメトキシフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（２－（ピリミジン－２－イル）エチル）ベンゼン－１，３－ジオール、
１－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェネチル）フェニル）エタノン、
４－（２－フルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－

インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（３－フルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－フルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（３－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（３－（１－ヒドロキシエチル）フェネチル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（４－（ヒドロキシメチル）フェネチル）ベンゼン－１，３－ジオール、
（Ｒ）－４－（１－（２，６－ジフルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
（Ｓ）－４－（１－（２，６－ジフルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（（Ｒ）－１－（２，６－ジフルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２，３－ジフルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２，５－ジフルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２，６－ジフルオロフェネチル）－６－（４－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
１－（４－（２－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）プロピル）－３，５－ジフルオロフェニル）エタノン、
４－（２，６－ジフルオロフェネチル）－６－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－３－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、

４－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（１－フェニルプロパン－２－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
１－（３－（２－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）プロピル）フェニル）エタノン、
４－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェネチル）ベンズアミド、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（４－（メトキシメチル）フェネチル）ベンゼン－１，３－ジオール、
５－（４－（２－アミノエトキシ）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、
５－（４－（アミノメチル）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、
５－（４－（アミノオキシ）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、
５－（４－（２－アミノエチル）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、
２－（５－ヒドロキシ－４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－２－イソプロピルフェニル）アセトアミド、
５－ヒドロキシ－４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－２－イソプロピルフェニルカルバメート、
５－（４－（３－アミノプロピル）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、および
３－ヒドロキシ－４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）安息香酸。

【請求項８】

以下の構造で表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物：



(XV)

式中、

R_6は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、－OR_7、－SR_7、－$NR_{10}R_{11}$、－$OC(O)NR_{10}R_{11}$、－$SC(O)NR_{10}R_{11}$、－$NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、－$OC(O)R_7$、－$SC(O)R_7$、－$NR_7C(O)R_7$、－$OC(O)OR_7$、－$SC(O)OR_7$、－$NR_7C(O)OR_7$、－$OCH_2C(O)R_7$、－$SCH_2C(O)R_7$、－$NR_7CH_2C(O)R_7$、－$OCH_2C(O)OR_7$、－$SCH_2C(O)OR_7$、－$NR_7CH_2C(O)OR_7$、－$OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、－$SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、－$NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、－$OS(O)_pR_7$、－$SS(O)_pR_7$、－$NR_7S(O)_pR_7$、－$OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、－$SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、－$NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、－$OS(O)_pOR_7$、－$SS(O)_pOR_7$、－$NR_7S(O)_pOR_7$、－$OC(S)R_7$、－$SC(S)R_7$、－$NR_7C(S)R_7$、－$OC(S)OR_7$、－$SC(S)OR_7$、－$NR_7C(S)OR_7$、－$OC(S)NR_{10}R_{11}$、－$SC(S)NR_{10}R_{11}$、－$NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、－$OC(NR_8)R_7$、－$SC(NR_8)R_7$、－$NR_7C(NR_8)R_7$、－$OC(NR_8)OR_7$、－$SC(NR_8)OR_7$、－$NR_7C(NR_8)OR_7$、－$OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、－$SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、－$NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、－$C(O)R_7$、－$C(O)OR_7$、－$C(O)NR_{10}R_{11}$、－$C(O)SR_7$、－$C(S)R_7$、－$C(S)OR_7$、－$C(S)NR_{10}R_{11}$、－$C(S)SR_7$、－$C(NR_8)OR_7$、－$C(NR_8)R_7$、－$C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、－$C(NR_8)SR_7$、－$S(O)_pOR_7$、－$S(O)_pNR_{10}R_{11}$、または－$S(O)_pR_7$であり、

環Aは、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、インダゾリル、チオフェニル、トリアゾリル、またはピリジルからなる群より選択される、置換されていてもよい複素芳香環であり、

R_1およびR_3は、独立して、－OH、－SH、－NHR_7、－OR_{26}、－SR_{26}、－$O(CH_2)_mOH$、－$O(CH_2)_mSH$、－$O(CH_2)_mNR_7H$、－$S(CH_2)_mOH$、－$S(CH_2)_mSH$、－$S(CH_2)_mNR_7H$、－$OC(O)NR_{10}R_{11}$、－$SC(O)NR_{10}R_{11}$、－$NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、－$OC(O)R_7$、－$SC(O)R_7$、－$NR_7C(O)R_7$、－$OC(O)OR_7$、－$SC(O)$

OR_7、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$であり、

R_7およびR_8は、それぞれについて独立して、－H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R_{10}およびR_{11}は、それぞれについて独立して、－H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルもしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはR_{10}およびR_{11}は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルもしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{26}は低級アルキルであり、

Zは、－OH、－SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$であり、

pは、それぞれについて独立して、1または2であり、かつ

mは、それぞれについて独立して、1、2、3、または4であり、

但し、化合物は、

3－（2，4－ジヒドロキシ－5－エチル－フェニル）－4－（2－メチル－7－メトキシ－ベンゾフラン－4－イル）－5－メルカプト－［1，2，4］トリアゾール、

3－（2，4－ジヒドロキシ－5－エチル－フェニル）－4－（ベンゾフラン－5－イル）－5－メルカプト－［1，2，4］トリアゾール、

3－（2，4－ジヒドロキシ－5－エチル－フェニル）－4－（2－メチル－1，3－ベンゾキサジ（ｂｅｎｚｏｘａｚ）－5－イル）－5－メルカプト－［1，2，4］トリアゾール、

3－（2，4－ジヒドロキシ－5－イソプロピル－フェニル）－4－（1－メチル－インダゾール－5－イル）－5－メルカプト－［1，2，4］トリアゾール、

3－（2，4－ジヒドロキシ－5－イソプロピル－フェニル）－4－（1－メチル－2－トリフルオロメチル－ベンズイミダゾール－5－イル）－5－メルカプト－［1，2，4］トリアゾール、

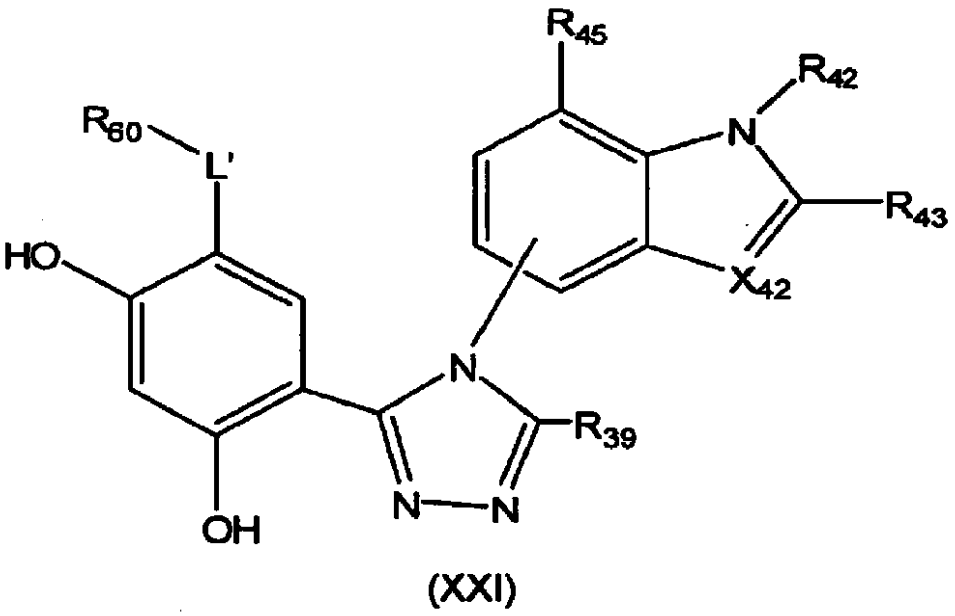
３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－４－（キノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、
３－（２，４－ジヒドロキシ－フェニル）－４－（イソキノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、
３－［２，４－ジ－（ジメチル－カルバモイルオキシ）－フェニル］－４－（キノリン－５－イル）－５－（ジメチル－カルバモイルスルファニル）－［１，２，４］トリアゾール、
３－（２，４－ジヒドロキシ－５－エチル－フェニル）－４－（キノリン－５－イル）－５－ウレイド－［１，２，４］トリアゾール、
３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（３－メチル－キノリン－５－イル）－５－カルボキシアミノ－［１，２，４］トリアゾール、
３－［２－ヒドロキシ－４－（ジメチル－カルバモイオキシ）－５－クロロ－フェニル］－４－（キノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、
３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（１－メチル－インダゾール－６－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、または
３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（２－メチル－インダゾール－６－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾールではない。

【請求項９】

Ｚが、－ＯＨ、－ＳＨ、または－ＮＨＲ$_7$であり；
Ｒ$_6$が、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキルスルファニル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルであり；かつ
Ｒ$_1$およびＲ$_3$が各々独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、または－ＮＨＲ$_7$である、
請求項８記載の化合物。

【請求項１０】

以下の構造式で表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物：



(XXI)

式中、
Ｒ$_{39}$は－ＯＨまたは－ＳＨであり、
Ｌ'は、Ｃ１～Ｃ４アルキレンであり、
Ｘ$_{42}$は、ＣＲ$_{44}$またはＮであり、
Ｒ$_{42}$は、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されてい

てもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、または－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$であり、

Ｒ$_{43}$およびＲ$_{44}$は独立して、－Ｈ、－ＯＨ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{8}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＳＲ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{8}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$であるか、またはＲ$_{43}$およびＲ$_{44}$は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

Ｒ$_{45}$は、－Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＲ$_{7}$Ｈ、－ＯＲ$_{26}$、－ＳＲ$_{26}$、－ＮＨＲ$_{26}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＳＨ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＲ$_{7}$Ｈ、－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＳＨ、－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＮＲ$_{7}$Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＳＣ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＯＣ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$－ＳＣ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＳＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＳＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ$_{7}$、－ＳＣ（Ｓ）Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｓ）Ｒ$_{7}$、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ$_{7}$、－ＳＣ（Ｓ）ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｓ）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＣ（ＮＲ$_{8}$）Ｒ$_{7}$、－ＳＣ（ＮＲ$_{8}$）Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（ＮＲ$_{8}$）Ｒ$_{7}$、－ＯＣ（ＮＲ$_{8}$）ＯＲ$_{7}$、－ＳＣ（ＮＲ$_{8}$）ＯＲ７、－ＮＲ$_{7}$Ｃ（ＮＲ$_{8}$）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、または－ＮＲ$_{7}$Ｃ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$であり、

Ｒ$_{60}$は独立して、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールであり、

Ｒ$_{7}$およびＲ$_{8}$は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルもしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはＲ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換さ

れていてもよいヘテロシクリルもしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、
R_{26}は低級アルキルであり、
ｐは、それぞれについて独立して、１または２であり、かつ
ｍは、それぞれについて独立して、１、２、３、または４である。
【請求項１１】
Ｈｓｐ９０の阻害用、ｃ－ｋｉｔタンパク質、Ｂｃｒ－Ａｂｌタンパク質、ＦＬＴ３タンパク質、もしくはＥＧＦＲタンパク質の分解の誘発用；トポイソメラーゼＩＩの阻害用；またはグルココルチコイド受容体の活性の調節用の薬学的組成物であって、活性成分として請求項１～１０のいずれか一項記載の化合物の有効量を含む、薬学的組成物。
【請求項１２】
請求項１～１０のいずれか一項記載の化合物の有効量が、哺乳動物に投与するように用いられることを特徴とする、哺乳動物における増殖障害の治療または予防用、癌の治療または予防用、ｃ－ｋｉｔ、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、ＦＬＴ３、もしくはＥＧＦＲ関連癌の治療用、Ｂ細胞またはＴ細胞非ホジキンリンパ腫の治療用、血管形成の治療または阻害用、または新生血管における血流の遮断、妨害、またはさもなくば撹乱用の薬剤。
【請求項１３】
請求項１～１０のいずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物の有効量が、被検体に投与されるように用いられることを特徴とする、被検体における真菌感染、細菌感染、ウイルス感染、もしくは寄生虫感染の治療または予防用、または炎症性障害もしくは免疫障害の治療または予防用、または免疫系の抑制用の薬剤。
【請求項１４】
薬学的に許容されるキャリアおよび請求項１～１０のいずれか一項記載の化合物、ならびに、任意で１種または複数種の別の治療薬をさらに含む、薬学的組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２００６年５月２５日に出願された米国仮特許出願第６０／８０８，４２５号明細書、２００６年５月２５日に出願された米国仮特許出願第６０／８０８，２４８号明細書、２００６年５月２５日に出願された米国仮特許出願第６０／８０８，２５６号明細書、（これらの教示内容全体を本明細書に援用する）の優先権の利益を主張するものである。
【背景技術】
【０００２】
悪性の癌細胞を生じるゲノム異常の解明が大幅に進んではいるが、現時点で利用可能な化学療法には不十分な点が残っており、癌であると診断された患者の大半は予後が不良である。ほとんどの化学療法剤は、悪性の表現型の発現に関与すると考えられる特定の分子標的に作用する。しかしながら、シグナル伝達経路の複雑なネットワークによって細胞増殖が調節され、悪性癌の大半がこれらの経路での多発的な遺伝子異常によって進行する。このため、１つの分子標的に作用する治療薬が癌患者の治療に対して万能というのは考えにくい。
【０００３】
高温ならびに、紫外線、栄養不足、酸素欠乏などの他の環境ストレスに応答して上方制御される部類のシャペロンタンパク質に熱ショックタンパク質（ＨＳＰ）がある。ＨＳＰは、他の細胞タンパク質（クライアントタンパク質と呼ばれる）に対するシャペロンとして機能し、こうしたタンパク質の適切なフォールディングおよび修復を促進し、ミスフォールドしたクライアントタンパク質のリフォールディングを助ける。ＨＳＰには周知のファミリーがいくつかあり、その各々にクライアントタンパク質の組がある。最も豊富に存在するＨＳＰファミリーの１つがＨｓｐ９０ファミリーで、ストレス下にない細胞ではタ

ンパク質の約１～２％を占めており、ストレス下にある細胞では約４～６％に増える。Ｈｓｐ９０が阻害されると、そのクライアントタンパク質がユビキチンプロテアソーム経路を介して分解される。他のシャペロンタンパク質とは異なり、Ｈｓｐ９０のクライアントタンパク質はほとんどがシグナルトランスダクションに関与するタンパク質キナーゼまたは転写因子であり、そのクライアントタンパク質の多くが癌の進行に関与することが分かっている。癌の進行に影響を与えてきたＨｓｐ９０クライアントタンパク質の例については後述する。

【０００４】

正常な上皮細胞で発現される細胞表面の膜貫通チロシンキナーゼ成長因子受容体に、Ｈｅｒ－２がある。Ｈｅｒ２は、細胞外成長因子に相互作用する細胞外ドメインと、外側の増殖シグナルを細胞の核に伝達する内側のチロシンキナーゼ部分とを有する。Ｈｅｒ２は、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、胃癌など、かなりの割合の悪性腫瘍で過発現され、一般に予後不良と関連している。

【０００５】

ホスホイノシチド３－キナーゼの下流のエフェクター分子であり、細胞をアポトーシスから保護するのに関与するセリン／トレオニンキナーゼがＡｋｔキナーゼである。Ａｋｔキナーゼは、細胞増殖を刺激し、なおかつアポトーシスを抑制するため、癌の進行に関与していると考えられる。

【０００６】

細胞サイクルのＧ１期での細胞増殖に不可欠なステップである網膜芽細胞腫タンパク質のリン酸化には、Ｃｄｋ４／サイクリンＤ複合体が関与している。Ｈｓｐ９０活性が乱れると、新たに合成されるＣｄｋ４の半減期が短くなることが示されている。

【０００７】

マウス肉腫ウイルス３６１１のトランスフォーミング遺伝子であるｖ－ｒａｆとの相同性からＣ－ｒａｆ（ｒａｆ－１）が発見されたときに、プロトオンコジーンのＲａｆファミリー（Ａ－ｒａｆ、Ｂ－ｒａｆおよび Ｃ－ｒａｆ）が初めて同定された。後にｖ－ｒａｆプローブを用いて低ストリンジェンシーの条件でｃＤＮＡライブラリをスクリーニングして、Ａ－ｒａｆが発見され、鳥類のレトロウイルスＭｉｌｌ Ｈｉｌｌ Ｎｏ．２のトランスフォーミング遺伝子であるＣ－Ｒｍｉｌとの相同性から、Ｂ－ｒａｆが発見された。タンパク質のＲａｆファミリーは、細胞分裂および増殖の上方制御によってヒトでの多くの癌の発生および進行に関連していた、本明細書で「ＭＡＰキナーゼ経路」と呼ぶＲａｓ／Ｒａｆ／ＭＥＫ／ＥＲＫ経路に関与する（ＭＥＫは「ＭＡＰＫ／ＥＲＫキナーゼ」を表し、ＥＲＫは「細胞外シグナル制御キナーゼ」を表す）。ｒａｆタンパク質はいずれも、ＭＡＰキナーゼ経路を活性化できるセリン／スレオニンキナーゼである。しかしながら、この経路の活性化という点ではＡ－ｒａｆまたはＣ－ｒａｆよりもＢ－ｒａｆのほうがはるかに影響力も大きく、Ｂ－ｒａｆをコードする遺伝子での突然変異も癌に生じることが多い。たとえば、Ｂ－ｒａｆ突然変異体は、悪性黒色腫の６０％から７０％、未分化甲状腺癌の８３％、甲状腺乳頭癌の３５％から６９％、結腸癌の４％から１６％、低悪性度卵巣癌の６３％、バレット食道癌の１５％、急性骨髄性白血病の４％、頭頸部扁平上皮癌の３～４．８％、非小細胞肺癌の２％～３％、胃癌の２％、非ホジキンリンパ腫の２％で同定されており、神経膠腫、肉腫、乳癌、胆管癌および肝臓癌でも報告されている。ヒトの癌に見られているＢ－ｒａｆのほとんどの変異が、キナーゼドメインに生じる点変異であり、いくつかの調節的リン酸化部位（Ｓ４４６、Ｓ４４７、Ｄ４４８、Ｄ４４９、Ｔ５９９およびＳ６０２）を含む遺伝子のエキソン１１および１５でクラスター化される。（Ｂｅｅｒａｍら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（２００５）、２３（２７）：６７７１～６７９０）。最も優勢な突然変異は、ＢＲＡＦ遺伝子の突然変異の８０％を超えて存在し、Ｂ－ｒａｆにおけるＶ６００Ｅ突然変異につながるＴ１７９９Ａトランスバージョン変異である。Ｖ６００Ｅは、ジェンバンク（ＧｅｎＢａｎｋ）ヌクレオチド配列ＮＭ ００４３３３における誤りが原因で、以前はＶ５９９Ｅ（この遺伝子突然変異はＴ１７９６Ａと表記）と表記されていた。正しいジェンバンク（Ｇｅ

ｎＢａｎｋ）配列はＮＴ　００７９１４であり、このタンパク質突然変異をＶ６００Ｅ、遺伝子突然変異をＴ１７９９Ａと表記している。本明細書では、修正後の番号を使用することにする。この突然変異は、Ｂ－ｒａｆの活性化セグメントでリン酸化を模倣すると考えられている。なぜなら、この突然変異によって２つの活性化リン酸化部位Ｔ５９９およびＳ６０２付近に負電荷残基が挿入され、Ｒａｓとは関係なく構成的に活性なＢ－ｒａｆが生じるからである。（Ｘｉｎｇ，Ｍ．、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ－Ｒｅｌａｔｅｄ　Ｃａｎｃｅｒ（２００５）、１２：２４５～２６２）。

【０００８】

Ｈｓｐ９０阻害剤の１つである１７ＡＡＧで癌細胞を処理するとＢ－ｒａｆの分解が刺激されることが示されており、また、Ｂ－ｒａｆの突然変異形態が野生型よりも分解の影響を受けやすいことも示されている。たとえば、Ｖ６００Ｅ突然変異を含む黒色腫細胞株Ａ３７５を１７ＡＡＧで処理したところ、野生型Ｂ－ｒａｆを含むＣＨＬ細胞での場合よりも短時間でＢ－ｒａｆが分解された。他のＢ－ｒａｆ突然変異体（Ｖ６００Ｄ、Ｇ４６９Ａ、Ｇ４６９Ｅ、Ｇ５９６Ｒ、Ｇ４６６Ｖ、Ｇ５９４Ｖなど）であっても、ＣＯＳ細胞にトランスフェクトされると野生型Ｂ－ｒａｆよりも短時間で分解されることが分かっている。しかしながら、Ｂ－ｒａｆ突然変異体Ｅ５８６ＫおよびＬ５９７Ｖは、細胞を１７ＡＡＧで処理しても分解に影響されることはなかった。このため、活性化形態での野生型Ｂ－ｒａｆはＨｓｐ９０のクライアントタンパク質であり、Ｂ－ｒａｆのほとんどの突然変異形態が、そのフォールディング、安定性および／または機能の点で、野生型タンパク質よりもＨｓｐ９０のほうに影響されやすいと思われる。（Ｄｉａｓら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．（２００５）、６５（２３）：１０６８６～１０６９１）。

【０００９】

Ｒａｆ－１は、活性化されるとセリン／トレオニン特異的タンパク質キナーゼＥＲＫ１およびＥＲＫ２をリン酸化および活性化できるＭＡＰ３－キナーゼ（ＭＡＰ３Ｋ）である。活性化されたＥＲＫは、細胞分裂周期、アポトーシス、細胞分化および細胞遊走に関与する遺伝子発現の制御において重要な役割を果たす。

【００１０】

ＣＤ３０／Ｋｉ－１抗原の発現が特徴である非ホジキンリンパ腫の一種に未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）がある。ＡＬＣＬは通常、Ｔ細胞によって生じるが、症例のサブセットはナル細胞またはＢ細胞の表現型のいずれかを有する。Ｂ細胞から生じる症例は、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫に分類されることもある。ＣＤ３０／Ｋｉ－１抗原を発現するＡＬＣＬ症例の約６０％には、ヌクレオフォスミン（ＮＰＭ／Ｂ２３）遺伝子を未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子に融合させ、チロシンキナーゼ活性を持つ癌遺伝子融合タンパク質ＮＰＭ－ＡＬＫが得られる染色体転座ｔ（２；５）（ｐ２３；ｑ３５）もある。ＡＬＣＬの特定のサブタイプ内では、以下の割合でＡＬＫ再構成が観察されている。１）多形性ＡＬＣＬの３０％から５０％、２）単形性ＡＬＣＬの８０％超、３）小細胞症例の７５％から１００％、４）リンパ組織球型ＡＬＣＬの６０％から１００％。ＮＰＭ－ＡＬＫは、線維芽細胞と、造血細胞および原発性骨髄細胞株の両方をトランスフォームすることができるため、ＲＡＳ経路とホスホリパーゼＣγ（ＰＬＣγ）の活性化によって有糸分裂を刺激し、かつ、ホスファチジルイノシトール３キナーゼ（ＰＩ－３キナーゼ）生存経路の活性化によってアポトーシスから身を守ると考えられる。（Ｄｕｙｓｔｅｒら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ（２００１）、２０：５６２３～５６３７）。ＮＰＭ－ＡＬＫは、Ｈｓｐ９０と会合することが分かっており、ＡＬＣＬ細胞を発現するＮＰＭ－ＡＬＫをベンゾキノンアンサマイシン１７ＡＡＧと共にインキュベーションすると、この会合が破壊されてＮＰＭ－ＡＬＫの分解が増すとともに、細胞周期停止およびアポトーシスが誘発されることが分かっている。（Ｇｅｏｒｇａｋｉｓら、Ｅｘｐ．Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ（２００６）、３４（１２）：１６７０～１６７９；Ｂｏｎｖｉｎｉら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２００２）、６２：１５５９～１５６６）。

【００１１】

ラウス肉腫ウイルスのトランスフォーミングタンパク質であるｖ－ｓｒｃは、非調節化

キナーゼ活性によって細胞変換（すなわち、腫瘍形成）を誘発する癌遺伝子ファミリーのプロトタイプである。Ｈｓｐ９０は、ｖ－ｓｃｒとの間で複合体を形成し、その分解を阻害することが示されている。

【００１２】

Ｈｓｐ９０は、ホルモンと高い親和性で結合できるコンホメーションにステロイドホルモン受容体を維持するのに必要である。このため、Ｈｓｐ９０の作用を阻害することは、乳癌などのホルモンが関与する悪性腫瘍を治療するにあたって有用であると思われる。

【００１３】

細胞周期の停止およびアポトーシスを引き起こす腫瘍抑制タンパク質の１つにｐ５３がある。ｐ５３遺伝子の突然変異は、ヒトの癌全体の約半分に見られることから、癌性細胞に存在する最も一般的な遺伝子異常の１つとされている。また、ｐ５３突然変異は予後不良と関連している。野生型ｐ５３はＨｓｐ９０と相互作用することが示されているが、突然変異したｐ５３は、そのコンホメーションのミスフォールドがゆえに、野生型ｐ５３よりも安定した会合状態を形成する。Ｈｓｐ９０との相互作用が強くなればなるほど、突然変異したタンパク質は通常のタンパク質分解から保護され、その半減期が長くなる。突然変異したｐ５３および野生型ｐ５３に対してヘテロ接合である細胞では、Ｈｓｐ９０の安定化効果が阻害されると、突然変異体ｐ５３の分解が生じ、野生型ｐ５３の正常な転写活性が回復する。

【００１４】

低酸素条件下で上方制御された低酸素誘導転写因子の１つがＨｉｆ－１αである。通常の酸素条件下であれば、Ｈｉｆ－１αはフォン・ヒッペル－リンダウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質と会合して分解される。低酸素条件は、この会合を阻害し、Ｈｉｆ－１αが蓄積されてＨｉｆ－１βとの間で複合体を形成し、低酸素反応要素と結合して血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）の転写を活性化する活性転写複合体を形成できるようにする。Ｈｉｆ－１αの増加は、転移の増加および予後不良と関連する。

【００１５】

ＰＫには、チロシンキナーゼ残基のリン酸化を触媒するタンパク質チロシンキナーゼ（ＰＴＫ）と、セリンまたはトレオニン残基のリン酸化を触媒するセリン－トレオニンキナーゼ（ＳＴＫ）の２つのクラスがある。ＰＴＫ活性を持つ成長因子受容体は、受容体チロシンキナーゼとして知られている。受容体チロシンキナーゼは、厳密に調節された酵素のファミリーであり、このファミリーのさまざまなメンバの異常な活性化が、癌を示す顕著な特徴の１つである。受容体チロシンキナーゼファミリーについては、キナーゼドメイン内に同様の構造組織と配列類似性を持つサブグループに分類可能である。

【００１６】

成長因子受容体の受容体チロシンキナーゼファミリーのサブグループタイプ１のメンバに、細胞成長、分化および生存において重要な役割を果たす上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）がある。これらの受容体の活性化は一般に、受容体ファミリーのメンバ間のヘテロ二量体化またはホモ二量体化、ひいてはチロシンキナーゼドメインの自己リン酸化につながる特異的なリガンド結合によって発生する。ＥＧＦＲと結合する特異的リガンドとしては、上皮成長因子（ＥＧＦ）、トランスフォーミング成長因子α（ＴＧＦα、アンフィレギュリンおよびいくつかのウイルス成長因子があげられる。ＥＧＦＲが活性化されると、細胞増殖（ｒａｓ／ｒａｆ／ＭＡＰキナーゼ経路）と生存（ＰＩ３キナーゼ／Ａｋｔ経路）の両方に関与する細胞内シグナル伝達経路のカスケードの引き金となる。ＥＧＦＲおよびＨＥＲ２をはじめとして、このファミリーのメンバは、細胞変換に直接的に関連している。

【００１７】

多数のヒト悪性腫瘍が、ＥＧＦＲの異常な発現または過発現および／またはその特異的リガンドの過発現と関連している（Ｇｕｌｌｉｃｋ、Ｂｒ．Ｍｅｄ．Ｂｕｌｌ．（１９９１）、４７：８７～９８；ＭｏｄｉｊｔａｈｅｄｉおよびＤｅａｎ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｎｃｏｌ．（１９９４）、４：２７７～９６；Ｓａｌｏｍｏｎら、Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｏｎｃ

ｏｌ．Ｈｅｍａｔｏｌ．（１９９５）；１９：１８３～２３２、これらの引用文献それぞれの教示内容全体を本明細書に援用する）。ＥＧＦＲの異常な発現または過発現は、頭頸部癌、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌（ＮＳＣＬＣ、腺癌および扁平肺癌など）、卵巣癌、胃腸管癌（胃、結腸、膵臓）、腎細胞癌、膀胱癌、神経膠腫、婦人科癌および前立腺癌をはじめとする、ヒトの多数の癌における予後不良と関連している。場合によっては、腫瘍ＥＧＦＲの過発現が、化学療法剤耐性と予後不良の両方と相関している（Ｌｅｉら、Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．（１９９９）、１９：２２１～８；Ｖｅａｌｅら、Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ（１９９３）；６８：１６２～５、これらの引用文献それぞれの教示内容全体を本明細書に援用する）。

【００１８】

ＥＧＦＲの活性を阻害する化学療法剤であるゲフィチニブが、ＥＧＦＲのチロシンキナーゼドメインに突然変異のある肺癌患者のサブセットに極めて有効であることが見いだされている。ＥＧＦの存在下、これらの突然変異体は、野生型のＥＧＦＲよりも活性が２～３倍高かった。また、野生型ＥＧＦＲは、１５分で細胞内に取り込まれて下方制御されたが、突然変異体ＥＧＦＲは、それよりもゆっくりと取り込まれ、最大で３時間は活性化状態が維持された（Ｌｙｎｃｈら、Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ（２００６）、３５０：２１２９～２１３９、その教示内容全体を本明細書に援用する）。

【００１９】

ＥＧＦＲ遺伝子の増幅および／または突然変異を特徴とする別のタイプの癌に神経膠腫がある。ＥＧＦＲ遺伝子における最も一般的な突然変異の１つがエキソン２～７の欠失であり、これによって細胞外ドメインのアミノ酸６～２７３が単一のグリシン残基に置き換わった切断型のＥＧＦＲになる。この突然変異はＥＧＦＲｖＩＩＩと呼ばれ、神経膠芽腫全体の約半分で発現される。ＥＧＦＲｖＩＩＩは、ＥＧＦやＴＧＦαを結合できず、リガンド非依存性の構成的チロシンキナーゼ活性を有する。Ｈｓｐ９０はＥＧＦＲｖＩＩＩと同時精製されることから、Ｈｓｐ９０がＥＧＦＲｖＩＩＩとの間で複合体を形成することが分かる。さらに、Ｈｓｐ９０阻害剤であるゲルダナマイシン、ベンゾキノンアンサマイシン抗生物質によって、ＥＧＦＲｖＩＩＩの発現を低減できたことから、ＥＧＦＲｖＩＩＩの高い発現レベルを維持するにはＨｓｐ９０との相互作用が必須であることが分かる（Ｌａｖｉｃｔｏｉｒｅら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２００３）、２７８（７）：５２９２～５２９９、その教示内容全体を本明細書に援用する）。これらの結果から、Ｈｓｐ９０の活性の阻害が、不適切なＥＧＦＲ活性と関連した癌を治療する上で効果的な戦略の１つであることが実証される。

【００２０】

受容体チロシンキナーゼのＩＩＩ型の群に属するメンバとして、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）受容体（ＰＤＧＦ受容体αおよびβ）、コロニー刺激因子（ＣＳＦ－１）受容体（ＣＳＦ－１Ｒ、ｃ－Ｆｍｓ）、Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ（ＦＬＴ３）、幹細胞因子受容体（ｃ－ｋｉｔ）があげられる。ＦｌＬＴ３は主に、未熟造血前駆細胞で発現され、その増殖と生存を調節する。

【００２１】

血液悪性腫瘍または造血器悪性腫瘍としても知られる血液癌は、血液または骨髄の癌であり、これには白血病とリンパ腫が含まれる。１００，０００人あたり出現率３．９で成人に生じる急性白血病全体の約９０％に相当するクローン性の造血幹細胞白血病に、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）がある（Ｌｏｗｅｎｂｅｒｇら、Ｎ．Ｅｎｇ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４１：１０５１～６２（１９９９）およびＬｏｐｅｓｄｅ Ｍｅｎｅｚｅｓら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．（２００５）、１１（１４）：５２８１～５２９１などを参照のこと。両引用文献の内容全体を本明細書に援用する）。化学療法を行うことで完全な寛解につなげることが可能ではあるが、ＡＭＬについての長期にわたる疾患のない状態での生存率は約１４％であり、米国では毎年約７，４００名がＡＭＬで亡くなっている。ＡＭＬ芽球の約７０％が野生型ＦＬＴ３を発現し、約２５％から約３５％は構成的に活性なＦＬ

Ｔ３を生じるＦＬＴ３キナーゼ受容体突然変異を発現する。ＡＭＬ患者では、キナーゼドメインの活性化ループでの点突然変異と遺伝子内縦列重複（ＩＴＤ）という２種類の活性化突然変異が同定されている。ＡＭＬ患者のＦＬＴ３－ＩＴＤ突然変異は、生存予後不良を示し、寛解状態の患者では、ＦＬＴ３－ＩＴＤ突然変異は再発率に悪影響をおよぼす最も重要な因子であって、この突然変異が生じた患者の６４％は５年以内に再発する。（Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｅｓｉｇｎ（２００５）、１１：３４４９～３４５７を参照のこと。その教示内容全体を本明細書に援用する）。臨床研究におけるＦＬＴ３突然変異の予後の有意性から、ＦＬＴ３がＡＭＬで駆動的な役割を果たし、この疾患の発症と維持に必要であるかもしれないと考えられる。

【００２２】

混合型白血病（ＭＬＬ）には１１番染色体バンドｑ２３（１１ｑ２３）の転座が関与しており、この白血病は乳児の血液悪性腫瘍の約８０％、成人の急性白血病の１０％に発生する。ｉｎ　ｖｉｔｒｏでは造血前駆細胞の不死化に特定の１１ｑ２３転座が不可欠であることが示されているが、白血病が発症するには二次的な遺伝毒性事象が必要である。ＦＬＴ３とＭＬＬ融合遺伝子発現とは極めてよく一致し、ＭＬＬで最も首尾一貫して過発現される遺伝子がＦＬＴ３である。さらに、活性化されたＦＬＴ３がＭＬＬ融合遺伝子発現と一緒になると、潜伏期の短い急性白血病が誘発されることも示されている（Ｏｎｏら、Ｊ．ｏｆ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ（２００５）、１１５：９１９～９２９を参照のこと。その教示内容全体を援用する）。このため、ＦＬＴ３シグナリー（ｓｉｇｎａｌｌｙ）がＭＬＬの発症と維持に関与しているものと思われる（Ａｒｍｓｔｒｏｎｇら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ（２００３）、３：１７３～１８３を参照のこと。その教示内容全体を本明細書に援用する）。

【００２３】

ＦＬＴ３－ＩＴＤ突然変異は、成人の骨髄異形成症候群症例ならびに急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）のいくつかの症例の約３％にも見られる（Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｅｓｉｇｎ（２００５）、１１：３４４９～３４５７）。

【００２４】

ＦＬＴ３はＨｓｐ９０のクライアントタンパク質であることが示されており、Ｈｓｐ９０活性を阻害する１７ＡＡＧすなわちベンゾキノンアンサマイシン抗生物質が、Ｆｌｔ３とＨｓｐ９０との会合を破壊することが示されている。野生型ＦＬＴ３またはＦＬＴ３－ＩＴＤ突然変異のいずれかを発現する白血病細胞の成長が、１７”ＡＡＧでの処理によって阻害されることが見いだされた（Ｙａｏら、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２００３）、９：４４８３～４４９３。その教示内容全体を本明細書に援用する）。

【００２５】

幹細胞因子（ＳＣＦ）をその細胞外ドメインに結合するタイプＩＩＩの膜貫通型受容体タンパク質チロシンキナーゼの１つがｃ－Ｋｉｔである。ｃ－Ｋｉｔはチロシンキナーゼ活性を持ち、正常な造血に必要とされる。しかしながら、ｃ－ｋｉｔの突然変異が生じると、リガンド非依存性チロシンキナーゼ活性、自己リン酸化および制御されない細胞増殖につながる可能性がある。ｃ－Ｋｉｔの異常な発現および／または活性化は、多種多様な病理状態と関連している。たとえば、ｃ－Ｋｉｔが腫瘍病理の一因となっている証拠として、これと白血病および肥満細胞腫瘍、小細胞肺癌、睾丸癌、消化管および中枢神経系のいくつかの癌との関連性があげられる。また、ｃ－Ｋｉｔは、神経外胚葉由来の女性生殖器肉腫ならびに神経線維腫症に関連するシュワン細胞腫の発癌に何らかの役割を果たすことと関連している（Ｙａｎｇら、Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ．（２００３）、１１２：１８５１～１８６１；Ｖｉｓｋｏｃｈｉｌ、Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ．（２００３）、１１２：１７９１～１７９３。これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する）。ｃ－Ｋｉｔは、Ｈｓｐ９０のクライアントタンパク質であることが示されており、Ｈｓｐ９０阻害剤である１７ＡＡＧすなわちベンゾキノンアンサマイシンは、ｃ－ｋｉｔに突然変異を持つ急性骨髄性白血病細胞株であるＫａｓｕｍｉ－１細胞のアポトーシス

を誘発することが示されている。

【００２６】

Ｈｓｐ９０のクライアントタンパク質であり、Ｍｅｔ癌原遺伝子によってコードされる受容体チロシンキナーゼがｃ－Ｍｅｔである。一方、ｃ－Ｍｅｔと結合し、増殖、生存、血管形成、創傷治癒、組織再生、散乱、運動性、侵襲、分枝形態形成などの多種多様な細胞応答を引き起こすｃ－Ｍｅｔの天然リガンドが、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）（散乱因子（ＳＦ）とも呼ばれる）である（Ｍａら、Ｃａｎｃｅｒ ａｎｄ Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ Ｒｅｖｉｅｗｓ（２００３）、２２：３０９～３２５）。ｃ－ＭｅｔおよびＨＧＦは多数の組織で発現されるが、その発現は通常、それぞれ主に上皮由来の細胞および間葉系由来の細胞に限定される。ｃ－ＭｅｔおよびＨＧＦは、正常な哺乳類の発育に必要であり、３次元管状構造（尿細管細胞、腺形成など）の細胞遊走、細胞増殖および生存、形態形成分化および組織化において重要であることが示されている。しかしながら、ｃ－Ｍｅｔおよび／またはＨＧＦの調節不全は、ヒトのいくつかの癌での腫瘍の増殖、内転移および侵襲の一因であると思われる。ｃ－Ｍｅｔおよび／またはＨＧＦは、多数の癌で高度に発現され、その発現は予後不良と相関している（Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２００３）、６３：７３４５～７３５５）。たとえば、ヒトでの遺伝性および孤発性の乳頭状腎細胞癌、卵巣癌、小児肝細胞癌、転移性頭頸部扁平上皮癌、食道癌および胃癌をはじめとする、ヒトの多数の癌で、ｃ－Ｍｅｔ受容体の突然変異が発現されることが示されている。Ｍｅｔ遺伝子の増幅およびｃ－Ｍｅｔの過発現は非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）と小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）の両方ならびに直腸結腸癌と関連していることが示されており、ヒトの骨肉腫および胃癌にはＴｐｒ／Ｍｅｔ融合タンパク質が存在することが示されている。ｃ－Ｍｅｔキナーゼを活性化するゲルミン突然変異のあるファミリーが、多発性腎腫瘍ならびに他の組織での腫瘍になりやすい。多数の研究によって、ｃ－ＭｅｔおよびＨＧＦの発現と異なるタイプの癌（肺癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膵臓癌、脳腫瘍、腎臓癌、卵巣癌、胃癌、皮膚癌、骨肉腫を含む）の疾患の進行状態との相関がなされている。

【００２７】

慢性骨髄性白血病のＢｃｒ－Ａｂｌならびに消化管間質腫瘍のｃ－Ｋｉｔを標的にするグリベック、Ｈｅｒ－２過発現乳癌でのハーセプチン、ＥＧＦＲを調節不全にした選択（ｓｅｌｅｃｔ）ＮＳＣＬＣでのイレッサが成功したことで、ヒトの癌で調節不全になる受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）を標的にすることの妥当性が証明されている。ヒトの癌を治療するにはｃ－Ｍｅｔを標的にすればよいという有力な証拠があるため、ｃ－Ｍｅｔを阻害する何種類かの薬剤小分子が現在開発中である。しかしながら、特定のＲＴＫを標的にする処置剤は、最初のうちは癌の治療にうまく作用するが、いずれその薬剤が存在してもＲＴＫが自らの活性を維持できるような突然変異が生じ、最終的には失敗に終わる。さらに、選択的ｃ－Ｍｅｔ阻害剤であるＳＵ１１２７４は、野生型のｃ－Ｍｅｔやｃ－Ｍｅｔのいくつかの突然変異体に対しては大きく影響されるが、他のｃ－Ｍｅｔ突然変異体に対しては無力であることが示されている（Ｂｅｒｔｈｏｕら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ（２００４）、２３：５３８７～５３９３）。このため、ｃ－Ｍｅｔを直接的に阻害する治療手順とは異なる機序でｃ－Ｍｅｔの発現および／または活性を低減する新規な抗癌治療手順の開発が必要とされている。

【００２８】

ＢＣＲ－ＡＢＬは、チロシンキナーゼ活性を有する腫瘍性タンパク質であり、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）患者のサブセット、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）患者のサブセットと関連している。実際、ＢＣＲ－ＡＢＬ癌遺伝子は、ＣＭＬ患者の少なくとも９０～９５％、ＡＬＬに罹患した成人の２０％、ＡＬＬに罹患した子どもの５％、ＡＭＬに罹患した成人の約２％に見られている。ＢＣＲ－ＡＢＬ腫瘍性タンパク質は、フィラデルフィア染色体を生じる、第９番染色体のｃ－ＡＢＬタンパク質チロシンキナーゼから第２２番染色体のＢＣＲ配列への遺伝子配列の転座によって生成される。ＢＣＲ－ＡＢＬ遺伝子は、調節されないチロシンキナーゼ活性を有する少なくとも３種

類の代わりのキメラタンパク質すなわち、ｐ２３０　Ｂｃｒ－Ａｂｌ、ｐ２１０　Ｂｃｒ－Ａｂｌおよびｐ１９０　Ｂｃｒ－Ａｂｌを生成することが示されている。ｐ２１０　Ｂｃｒ－Ａｂｌ融合タンパク質はＣＭＬと関連していることが最も多いのに対し、ｐ１９０　Ｂｃｒ－Ａｂｌ融合タンパク質はＡＬＬと関連していることが最も多い。また、Ｂｃｒ－Ａｂｌは、顆粒球過形成、骨髄単球性白血病、リンパ腫、赤白血病をはじめとして、別の多種多様な血液悪性腫瘍とも関連している。

【００２９】

研究結果から、Ｂｃｒ－Ａｂｌの発現または活性の低減が、Ｂｃｒ－Ａｂｌ陽性白血病の治療に有効であることが分かっている。たとえば、Ｂｃｒ－Ａｂｌ発現を減らすAs_2O_3などの作用剤が、Ｂｃｒ－Ａｂｌ白血病に対して極めて効果的であることが示されている。また、イマチニブ（ＳＴＩ５７１およびグリベックとしても知られる）でＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性を阻害すると、ｉｎ　ｖｉｖｏおよびｉｎ　ｖｉｔｒｏの両方で分化とアポトーシスが誘発され、Ｂｃｒ－Ａｂｌ陽性白血病細胞が根絶される。慢性期のＣＭＬ患者ならびに急性転化したＣＭＬ患者では、イマチニブでの治療によって一般には寛解が誘発されることになる。しかしながら、多くの症例で、特に寛解前に急性転化した患者では、Ｂｃｒ－Ａｂｌ融合タンパク質に突然変異が生じてこのタンパク質をイマチニブ耐性にしてしまうため、寛解が長続きしない。（Ｎｉｍｍａｎａｐａｌｌｉら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２００１）、６１：１７９９～１８０４；Ｇｏｒｒｅら、Ｂｌｏｏｄ（２００２）、１００：３０４１～３０４４を参照のこと。これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する）。

【００３０】

Ｂｃｒ－Ａｂｌ融合タンパク質はＨｓｐ９０との複合体として存在し、Ｈｓｐ９０の作用が阻害されるとほどなくして分解される。Ｂｃｒ－ＡｂｌとＨｓｐ９０との会合を破壊するベンゾキノンアンサマイシン抗生物質であるゲルダナマイシンを用いると、プロテアソームによるＢｃｒ－Ａｂｌの分解が生じ、Ｂｃｒ－Ａｂｌ白血病細胞にアポトーシスが誘発されることが示されている。

【００３１】

突然変異解析によって、正常な真核生物細胞の生存にはＨｓｐ９０が必要であることが示されている。しかしながら、多くの腫瘍タイプではＨｓｐ９０が過発現されることから、これが癌細胞の生存に有意な役割を果たしている可能性があり、癌細胞のほうが正常な細胞よりもＨｓｐ９０の阻害に影響されやすい可能性があると思われる。たとえば、癌細胞は一般に、フォールディングをＨｓｐ９０に依存する、突然変異して過発現される多数の腫瘍性タンパク質を有する。また、低酸素、栄養不足、アシドーシスなどがゆえに腫瘍の環境は一般に厳しいため、腫瘍細胞は基本的にその生存をＨｓｐ９０に依存している可能性がある。さらに、Ｈｓｐ９０を阻害すると多数の腫瘍性タンパク質が同時に阻害され、ホルモン受容体および転写因子も阻害されて、抗癌剤にとっての魅力的な標的になる。実際、Ｈｓｐ９０を阻害する天然生成物のファミリーであるベンゾキノンアンサマイシンは治療活性を持つことが、臨床試験で実証されている。

【００３２】

将来性こそあれ、ベンゾキノンアンサマイシンおよびその誘導体には多数の制約がある。たとえば、経口摂取した場合の生体利用率が低く、溶解性も低いことから、それらは製剤化が困難なものとなっている。また、多型シトクロムＰ４５０　ＣＹＰ３Ａ４によって代謝され、多薬剤耐性の発生に関与するＰ－糖タンパク質排出ポンプ（ｅｘｐｏｒｔ　ｐｕｍｐ）の基質である。よって、癌患者の予後を改善し、現時点で利用されている抗癌剤の制約を減らすまたはなくす新規な治療手順に対する需要が存在する。

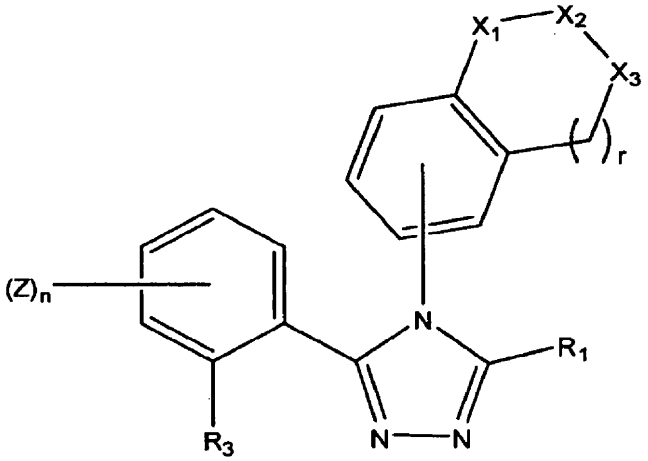
【発明の概要】

【００３３】

本発明は、Ｈｓｐ９０の活性を阻害し、癌などの増殖障害の治療において有用な化合物を提供するものである。

【００３４】

一実施形態では、本発明は、構造式（Ｉ）で表される化合物



(I)

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、

R_1およびR_3は各々独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨR_7、－ＯR_{26}、－ＳR_{26}、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＳＨ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨR_7、－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_m$ＳＨ、－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＨR_7、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＳＣ（Ｏ）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＮＨR_7Ｃ（Ｏ）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＯＣ（Ｏ）R_7、－ＳＣ（Ｏ）R_7、－ＮＨR_7Ｃ（Ｏ）R_7、－ＯＣ（Ｏ）ＯR_7、－ＳＣ（Ｏ）ＯR_7、－ＮＨR_7Ｃ（Ｏ）ＯR_7、－ＯＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）R_7、－ＳＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）R_7、－ＮＨR_7ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）R_7、－ＯＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯR_7、－ＳＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯR_7、－ＮＨR_7ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯR_7、－ＯＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＳＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＮＨR_7ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＯＳ（Ｏ）$_p$$R_7$、－ＳＳ（Ｏ）$_p$$R_7$、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｏ$R_7$、－ＮＨ$R_7$Ｓ（Ｏ）$_p$$R_7$、－ＯＳ（Ｏ）$_p$ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＳＳ（Ｏ）$_p$ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＮＨ$R_7$Ｓ（Ｏ）$_p$ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＯＳ（Ｏ）$_p$Ｏ$R_7$、－ＳＳ（Ｏ）$_p$Ｏ$R_7$、－ＮＨ$R_7$Ｓ（Ｏ）$_p$Ｏ$R_7$、－ＯＣ（Ｓ）$R_7$、－ＳＣ（Ｓ）$R_7$、－ＮＨ$R_7$Ｃ（Ｓ）$R_7$、－ＯＣ（Ｓ）Ｏ$R_7$、－ＳＣ（Ｓ）Ｏ$R_7$、－ＮＨ$R_7$Ｃ（Ｓ）Ｏ$R_7$、－ＯＣ（Ｓ）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＳＣ（Ｓ）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＮＨ$R_7$Ｃ（Ｓ）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＯＣ（ＮＨ$_8$）$R_7$、－ＳＣ（ＮＨ$_8$）$R_7$、－ＮＨ$R_7$Ｃ（ＮＨ$_8$）$R_7$、－ＯＣ（ＮＨ$_8$）Ｏ$R_7$、－ＳＣ（ＮＨ$_8$）Ｏ$R_7$、－ＮＨ$R_7$Ｃ（ＮＨ$_8$）Ｏ$R_7$、－ＯＣ（ＮＨ$_8$）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＳＣ（ＮＨ$_8$）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＮＨ$R_7$Ｃ（ＮＨ$_8$）ＮＨ$R_{10}R_{11}$、－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ$R_7$）$_2$、または－ＳＰ（Ｏ）（Ｏ$R_7$）$_2$であり、

R_7およびR_8は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R_{10}およびR_{11}は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、もしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはR_{10}およびR_{11}は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{26}は低級アルキルであり、
X_1、X_2、およびX_3は各々独立して、$C(R_{27})_2$、NR_{77}、C（O）、$S(O)_2$、O、またはSであり、
R_{27}は、それぞれについて独立して、－H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、
または2つのR_{27}基は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成し、
R_{77}は、それぞれについて独立して、－H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であり、
Zは置換基であり、
pは、それぞれについて独立して、1または2であり、
mは、それぞれについて独立して、1、2、3または4であり、
nは、0、1、2または3であり、
rは、0または1である。

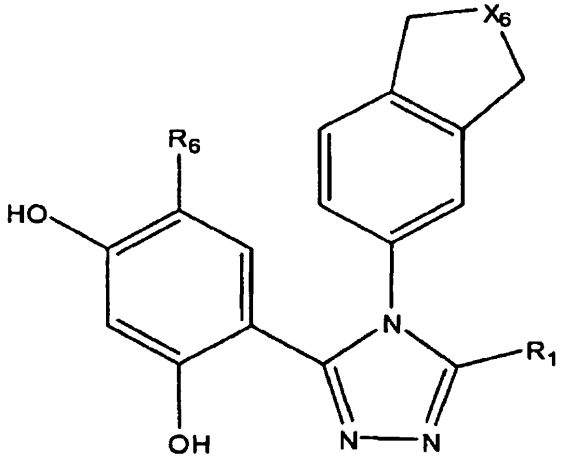
【００３５】

式（Ｉ）で表される化合物の一実施形態では、化合物は、
３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－４－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、
４－エチル－６－（５－メルカプト－４－（１－メチルインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
６－（３－（５－エチル－２，４－ジヒドロキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－３－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－２（３Ｈ）－オン、
５－（３－（５－エチル－２，４－ジヒドロキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）インドリン－２－オン、

５－（３－（５－エチル－２，４－ジヒドロキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オンまたは
６－（３－（５－エチル－２，４－ジヒドロキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２（３Ｈ）－オン
ではない。

【００３６】

別の実施形態では、本発明は、構造式（ＸＩ）で表される化合物



(XI)

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、

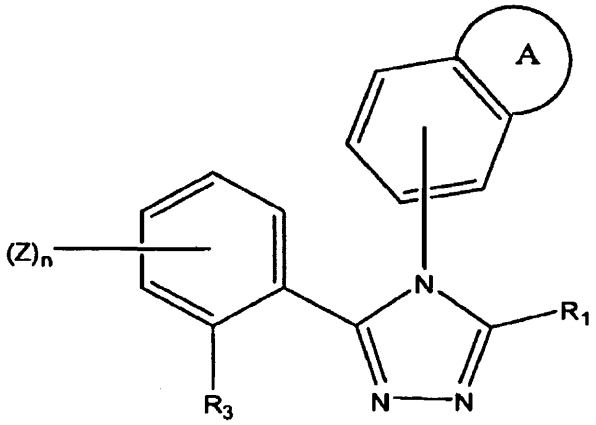
X_6は、CHR_{28}またはNR_{77}であり、

R_{28}は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、または$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であり、

R_{77}は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であり、ここで、R_1は式（Ｉ）の場合と同様に定義され、R_6は式（ＩＩＩ）の場合と同様に定義される。

【００３７】

別の実施形態では、本発明は、構造式（ＸＩＩ）で表される化合物



(XII)

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、

環Ａは、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、インダゾリル、チオフェニル、トリアゾリル、またはピリジルからなる群より選択される、置換されていてもよい複素芳香環であり、ここで、Ｒ$_1$、Ｒ$_3$、ｎおよびＺは、式（Ｉ）の場合と同様に定義される。

【００３８】

式（ＸＩＩ）の化合物の一実施形態において、化合物は、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－エチル－フェニル）－４－（２－メチル－７－メトキシ－ベンゾフラン－４－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－エチル－フェニル）－４－（ベンゾフラン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－エチル－フェニル）－４－（２－メチル－１，３－ベンゾキサジ（ｂｅｎｚｏｘａｚ）－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（１－メチル－インダゾール－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（１－メチル－２－トリフルオロメチル－ベンズイミダゾール－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－４－（キノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－フェニル）－４－（イソキノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－［２，４－ジ－（ジメチル－カルバモイルオキシ）－フェニル］－４－（キノリン－５－イル）－５－（ジメチル－カルバモイルスルファニル）－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－エチル－フェニル）－４－（キノリン－５－イル）－５－ウレイド－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（３－メチル－キノリン－５－イル）－５－カルボキシアミノ－［１，２，４］トリアゾール、

３－［２－ヒドロキシ－４－（ジメチル－カルバモイオキシ）－５－クロロ－フェニル］－４－（キノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

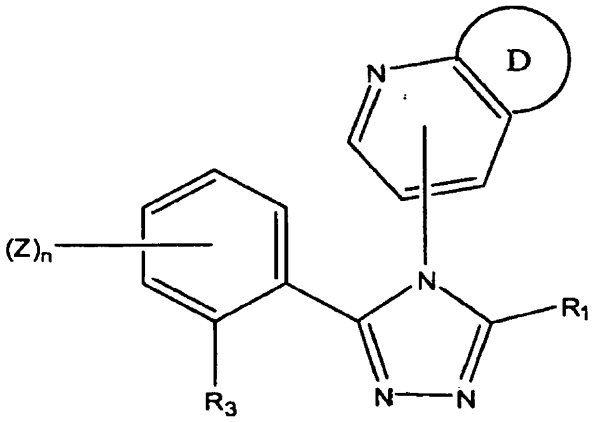
３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（１－メチル－インダゾール－６－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、または

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（２－メチル－インダゾール－６－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール

ではない。

【００３９】

別の実施形態では、本発明は、構造式（ＸＶＩ）で表される化合物



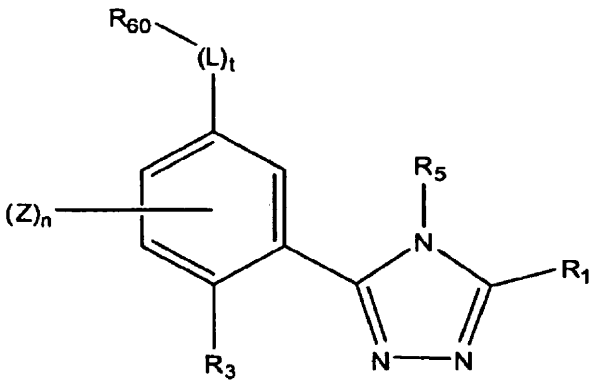
(XVI)

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、

環Ｄは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここで、R_1、R_3、ｎおよびＺは、式（Ｉ）の場合と同様に定義される。

【００４０】

一実施形態では、本発明は、構造式（ＸＶＩＩＩ）で表される化合物



(XVIII)

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、

R_1およびR_3は、独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、－NHR_7、－OR_{26}、－SR_{26}、－$O(CH_2)_mOH$、－$O(CH_2)_mSH$、－$O(CH_2)_mNR_7H$、－$S(CH_2)_mOH$、－$S(CH_2)_mSH$、－$S(CH_2)_mNR_7H$、－$OC(O)NR_{10}R_{11}$、－$SC(O)NR_{10}R_{11}$、－$NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、－$OC(O)R_7$、－$SC(O)R_7$、－$NR_7C(O)R_7$、－$OC(O)OR_7$、－$SC(O)OR_7$、－$NR_7C(O)OR_7$、－$OCH_2C(O)R_7$、－$SCH_2C(O)R_7$、－$NR_7CH_2C(O)R_7$、－$OCH_2C(O)OR_7$、－$SCH_2C(O)OR_7$、－$NR_7CH_2C(O)OR_7$、－$OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、－$SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、－$NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、－$OS(O)_pR_7$、－$SS(O)_pR_7$、－$S(O)_pOR_7$、－$NR_7S(O)_pR_7$、－$OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、－$SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、－$NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、－$OS(O)_pOR_7$、－$SS(O)_pOR_7$、－$NR_7S(O)_pOR_7$、－$OC(S)R_7$、－$SC(S)R_7$、－$NR_7C(S)R_7$、－$OC(S)OR_7$、－$SC(S)OR_7$、－$NR_7C(S)OR_7$、－$OC(S)NR_{10}R_{11}$、－$SC(S)NR_{10}R_{11}$

、－ＮＲ$_7$Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＣ（ＮＲ$_8$）Ｒ$_7$、－ＳＣ（ＮＲ$_8$）Ｒ$_7$、－ＮＲ$_7$Ｃ（ＮＲ$_8$）Ｒ$_7$、－ＯＣ（ＮＲ$_8$）ＯＲ$_7$、－ＳＣ（ＮＲ$_8$）ＯＲ$_7$、－ＮＲ$_7$Ｃ（ＮＲ$_8$）ＯＲ$_7$、－ＯＣ（ＮＲ$_8$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（ＮＲ$_8$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_7$Ｃ（ＮＲ$_8$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$_7$）$_2$、または－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$_7$）$_2$であり、

Ｒ$_5$は、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールであり、

Ｒ$_{60}$は、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールであり、

ＲおよびＲ$_8$は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、それぞれについて独立して、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、もしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはＲ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

Ｒ$_{26}$は低級アルキルであり、

Ｌは、置換されていてもよい１から６原子のリンカーであり、ここで各リンカー原子は、Ｃ、Ｏ、Ｓ、またはＮからなる群より独立して選択され、但し、Ｌは－Ｎ＝Ｎ－ではなく、

Ｚは置換基であり、

ｐは、それぞれについて独立して、１または２であり、

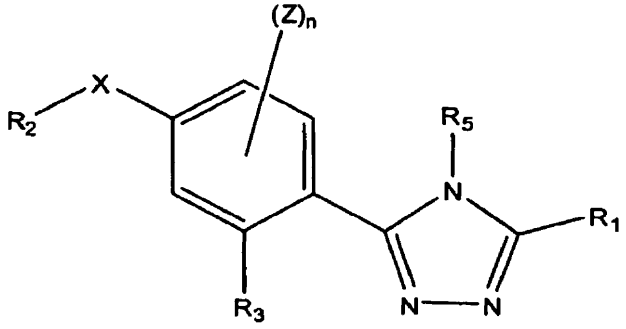
ｍは、それぞれについて独立して、１、２、３または４であり、

ｎは、０、１、２または３であり、かつ

ｔは、０または１である。

【００４１】

一実施形態では、本発明は、構造式（ＸＶＩＩＩ）で表される化合物



(XVIII)

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、

ＲおよびＲ$_3$は、独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨＲ$_7$、－ＯＲ$_{26}$、－ＳＲ$_{26}$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＳＨ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$_7$Ｈ、－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_m$ＳＨ、－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_m$ＮＲ$_7$Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_1$

$_{0}R_{11}$、－SC（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_7C（O）$NR_{10}R_{11}$、－OC（O）R_7、－SC（O）R_7、－NR_7C（O）R_7、－OC（O）OR_7、－SC（O）OR_7、－NR_7C（O）OR_7、－OCH_2C（O）R_7、－SCH_2C（O）R_7、－NR_7CH_2C（O）R_7、－OCH_2C（O）OR_7、－SCH_2C（O）OR_7、－NR_7CH_2C（O）OR_7、－OCH_2C（O）$NR_{10}R_{11}$、－SCH_2C（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_7CH_2C（O）$NR_{10}R_{11}$、－$OS(O)_pR_7$、－$SS(O)_pR_7$、－$S(O)_pOR_7$、－$NR_7S(O)_pR_7$、－$OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、－$SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、－$NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、－$OS(O)_pOR_7$、－$SS(O)_pOR_7$、－$NR_7S(O)_pOR_7$、－OC（S）R_7、－SC（S）R_7、－NR_7C（S）R_7、－OC（S）OR_7、－SC（S）OR_7、－NR_7C（S）OR_7、－OC（S）$NR_{10}R_{11}$、－SC（S）$NR_{10}R_{11}$、－NR_7C（S）$NR_{10}R_{11}$、－OC（NR_8）R_7、－SC（NR_8）R_7、－NR_7C（NR_8）R_7、－OC（NR_8）OR_7、－SC（NR_8）OR_7、－NR_7C（NR_8）OR_7、－OC（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－SC（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－NR_7C（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－OP（O）（OR_7）$_2$、または－SP（O）（OR_7）$_2$であり、

R_2は、－OH、－SH、－NHR_7であり、

R_5は、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールであり、

R_7およびR_8は、それぞれについて独立して、－H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R_{10}およびR_{11}は、それぞれについて独立して、－H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、もしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはR_{10}およびR_{11}は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{26}は低級アルキルであり、

Xは、置換されていてもよい１から６原子のリンカーであり、ここで各リンカー原子は、C、O、P、N、またはSからなる群より独立して選択され、

Zは置換基であり、

pは、それぞれについて独立して、１または２であり、

mは、それぞれについて独立して、１、２、３、または４であり、かつ

nは、０、１、または２である。

【００４２】

式（Ｉ）の化合物の一態様において、化合物は、

３－（２，５－ジヒドロキシ－４－カルボキシ）－４－（ナフタレン－１－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，５－ジヒドロキシ－４－ヒドロキシメチル－フェニル）－４－（ナフタレン－１－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－［２，４－ジ－（ジメチル－カルバモイルオキシ）－フェニル］－４－（ナフタレン－１－イル）－５－（ジメチル－カルバモイルスルファニル）－［１，２，４］トリアゾール、

３－［２，４－ジ－（ジメチル－カルバモイルオキシ）－フェニル］－４－（キノリン

－５－イル）－５－（ジメチル－カルバモイルスルファニル）－［１，２，４］トリアゾール、
３－［２－ヒドロキシ－４－（ジメチル－カルバモイオキシ）－５－エチル－フェニル］－４－（ナフタリン－２－イル）－５－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾール、
３－［２－ヒドロキシ－４－（ジメチル－カルバモイオキシ）－５－クロロ－フェニル］－４－（キノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、または
３－［２－ヒドロキシ－４－（ジメチル－カルバモイオキシ）－５－エチル－フェニル］－４－（２，３－ジフルオロ－フェニル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール
ではない。

【００４３】

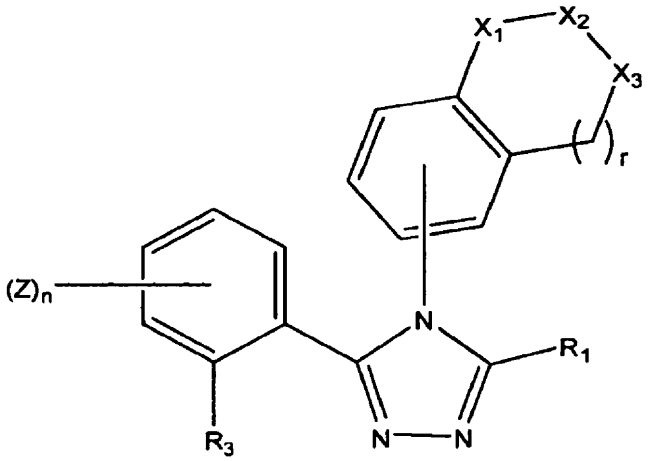
表１、２または３に示す化合物または本明細書に記載のいずれかの式の化合物あるいは、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグは、Ｈｓｐ９０の活性を阻害し、それによりＨｓｐ９０クライアントタンパク質の分解を促進する。Ｈｓｐ９０は正常な真核生物細胞の生存に必要である。しかしながら、多くの腫瘍タイプではＨｓｐ９０が過発現されることから、これが癌細胞の生存に有意な役割を果たしている可能性があり、癌細胞のほうが正常な細胞よりもＨｓｐ９０の阻害に影響されやすい可能性があると思われる。したがって、表１、２または３に示す化合物または本明細書に記載のいずれかの式の化合物あるいは、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグは、癌などの増殖障害を治療するのに有用である。

【００４４】

化学療法剤を用いると、最初のうちは腫瘍の退縮が生じるが、現時点で癌の治療に用いられているほとんどの作用剤は、腫瘍の進行に対して１つの経路のみ標的としている。このため、多くの場合、１種または複数種の化学療法剤での治療後、腫瘍に多剤耐性が生じてしまい、治療に対して確実に応答することはなくなる。Ｈｓｐ９０活性を阻害することの利点の１つに、そのクライアントタンパク質（ほとんどがシグナルトランスダクションに関与するタンパク質キナーゼまたは転写因子である）のうちのいくつかが、癌の進行に関与することが示されていることである。よって、Ｈｓｐ９０を阻害することで、腫瘍を進行させるいくつかの経路を同時に短絡する方法が得られる。したがって、本発明のＨｓｐ９０阻害剤を単独または他の化学療法剤との組み合わせで用いて腫瘍を治療すると、腫瘍の退縮または除去につながりやすく、現時点で利用可能な他の処置剤に比して攻撃的な多剤耐性腫瘍が発生しにくい。

[請求項1001]

以下の構造式で表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグ:



(I)

式中、

R_1およびR_3は、独立して、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$であり、

R_7およびR_8は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R_{10}およびR_{11}は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、もしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはR_{10}およびR_{11}は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルもしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

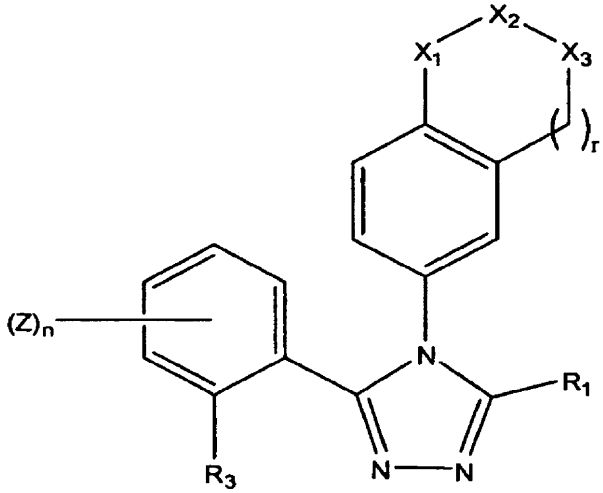
R_{26}は低級アルキルであり、

X_1、X_2、およびX_3は各々独立して、$C(R_{27})_2$、NR_{77}、C(O)、$S(O)_2$、OまたはSであり、

R_{27}は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

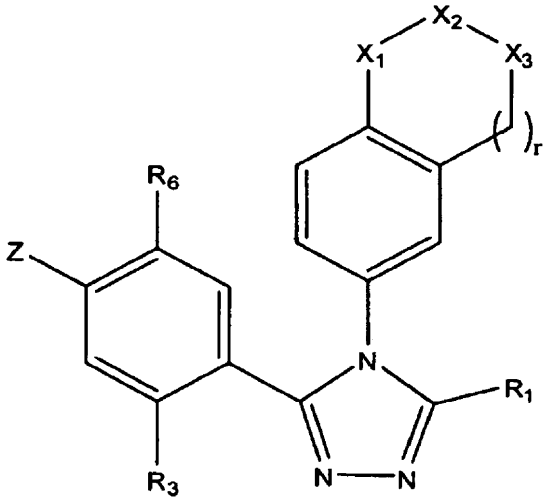
または2つのR_{27}基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成し、
R_{77}は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であり、
Zは置換基であり、
pは、それぞれについて独立して、1または2であり、
mは、それぞれについて独立して、1、2、3または4であり、
nは、0、1、2または3であり、
rは、0または1であり、
但し、化合物は、
3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(1-メチルインドリン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
6-(3-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-3-メチルベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン、
5-(3-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)インドリン-2-オン、
5-(3-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン、または
6-(3-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンではない。
[請求項1002]
Zが、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1001記載の化合物。

[請求項1003]
Zが、-OH、-SH、-NHR$_7$、-OC(O)NR$_{10}$R$_{11}$、-SC(O)NR$_{10}$R$_{11}$、-OC(O)R$_7$、-SC(O)R$_7$、-OC(O)OR$_7$、-SC(O)OR$_7$、-OS(O)$_p$R$_7$、-S(O)$_p$OR$_7$、-SS(O)$_p$R$_7$、-OS(O)$_p$OR$_7$、-SS(O)$_p$OR$_7$、-OC(S)R$_7$、-SC(S)R$_7$、-OC(S)OR$_7$、-SC(S)OR$_7$、-OC(S)NR$_{10}$R$_{11}$、-SC(S)NR$_{10}$R$_{11}$、-OC(NR$_8$)R$_7$、-SC(NR$_8$)R$_7$、-OC(NR$_8$)OR$_7$、-SC(NR$_8$)OR$_7$、-OP(O)(OR$_7$)$_2$、または-SP(O)(OR$_7$)$_2$である、請求項1002記載の化合物。
[請求項1004]
Zが、-OH、-SH、または-NHR$_7$である、請求項1003記載の化合物。
[請求項1005]
R$_1$およびR$_3$が各々独立して、-OH、-SH、または-NHR$_7$である、請求項1001記載の化合物。
[請求項1006]
以下の構造で表される、請求項1001記載の化合物:



(II)

。
[請求項1007]
以下の構造で表される、請求項1006記載の化合物:



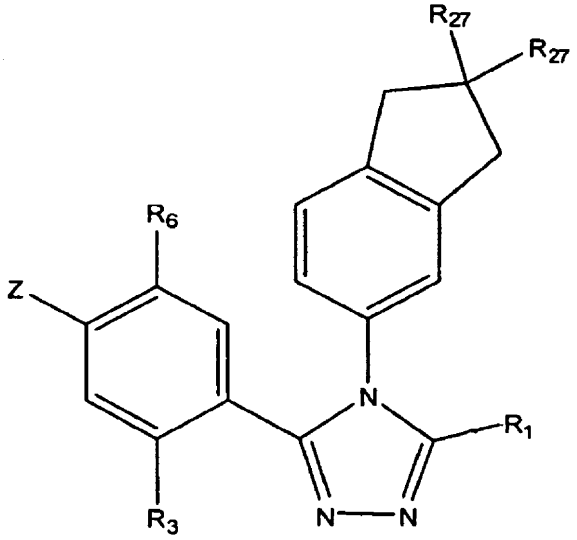
(III)

式中、
R$_6$は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されてい

てもよいヘテロアラルキル、-OR_7、-SR_7、-$NR_{10}R_{11}$、-$OC(O)NR_{10}R_{11}$、-$SC(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、-$OC(O)R_7$、-$SC(O)R_7$、-$NR_7C(O)R_7$、-$OC(O)OR_7$、-$SC(O)OR_7$、-$NR_7C(O)OR_7$、-$OCH_2C(O)R_7$、-$SCH_2C(O)R_7$、-$NR_7CH_2C(O)R_7$、-$OCH_2C(O)OR_7$、-$SCH_2C(O)OR_7$、-$NR_7CH_2C(O)OR_7$、-$OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、-$SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、-$OS(O)_pR_7$、-$SS(O)_pR_7$、-$NR_7S(O)_pR_7$、-$OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$OS(O)_pOR_7$、-$SS(O)_pOR_7$、-$NR_7S(O)_pOR_7$、-$OC(S)R_7$、-$SC(S)R_7$、-$NR_7C(S)R_7$、-$OC(S)OR_7$、-$SC(S)OR_7$、-$NR_7C(S)OR_7$、-$OC(S)NR_{10}R_{11}$、-$SC(S)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、-$OC(NR_8)R_7$、-$SC(NR_8)R_7$、-$NR_7C(NR_8)R_7$、-$OC(NR_8)OR_7$、-$SC(NR_8)OR_7$、-$NR_7C(NR_8)OR_7$、-$OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$、-$C(O)NR_{10}R_{11}$、-$C(O)SR_7$、-$C(S)R_7$、-$C(S)OR_7$、-$C(S)NR_{10}R_{11}$、-$C(S)SR_7$、-$C(NR_8)OR_7$、-$C(NR_8)R_7$、-$C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$C(NR_8)SR_7$、-$S(O)_pOR_7$、-$S(O)_pNR_{10}R_{11}$、または-$S(O)_pR_7$である。

[請求項1008]

以下の構造で表される、請求項1007記載の化合物:

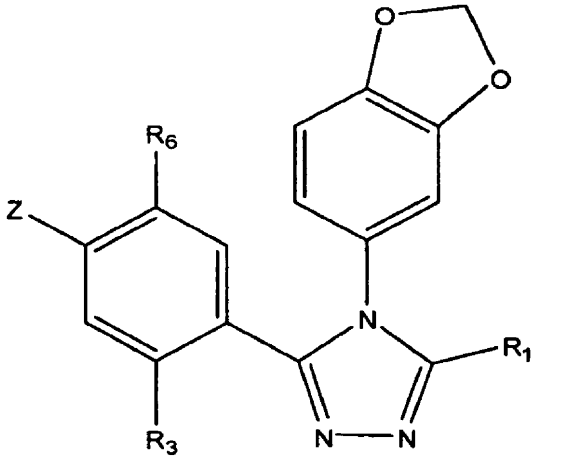


(IV)

。

[請求項1009]

以下の構造で表される、請求項1007記載の化合物:

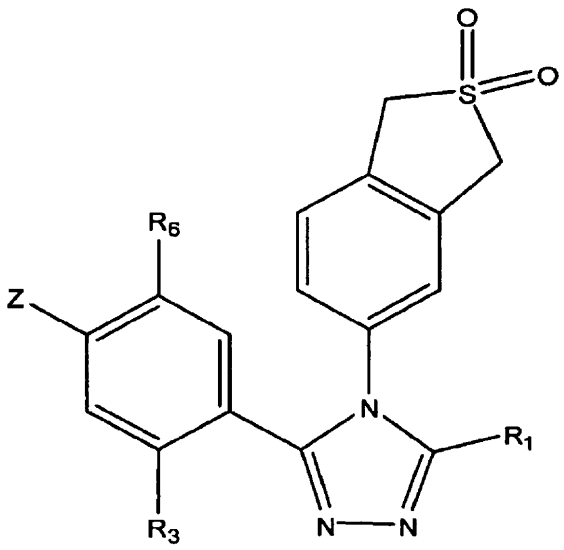


(V)

。

[請求項1010]

以下の構造で表される、請求項1007記載の化合物:

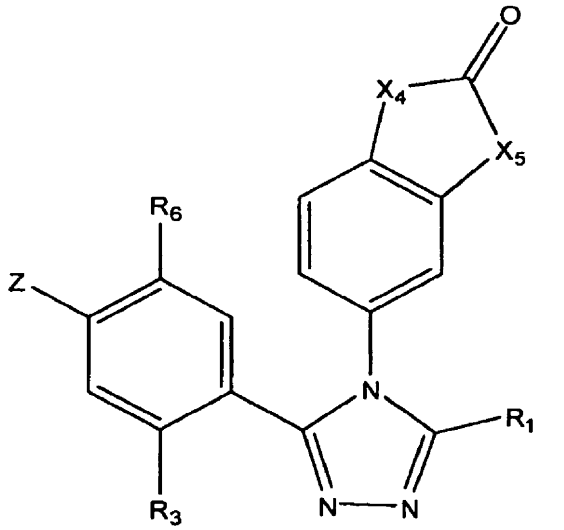


(VI)

。

[請求項1011]

以下の構造で表される、請求項1007記載の化合物:

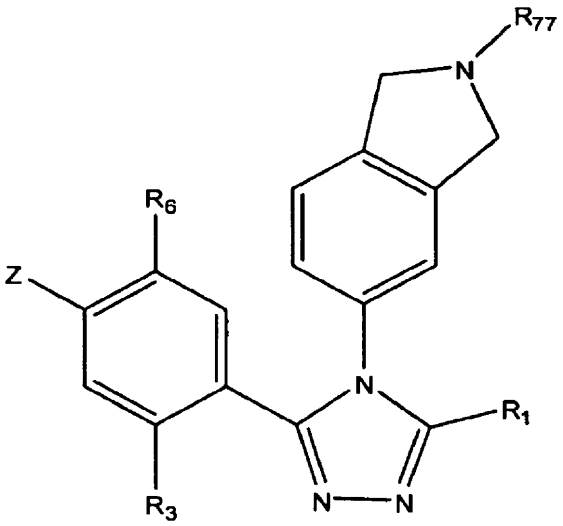


(VII)

式中、X_4およびX_5は各々独立して、$C(R_7)_2$、NR_7、またはSである。

[請求項1012]

以下の構造で表される、請求項1007記載の化合物:

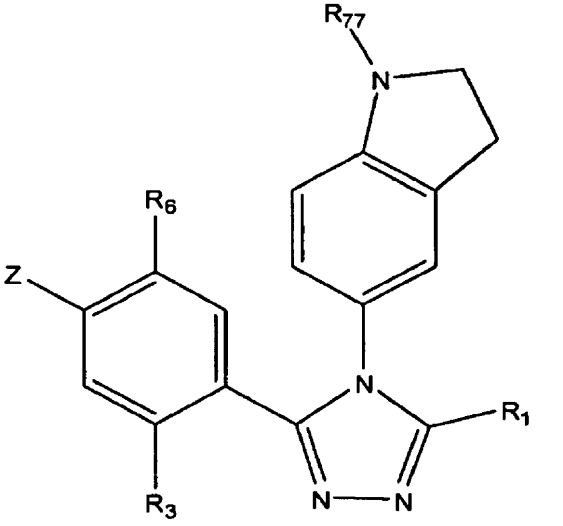


(VIII)

。

[請求項1013]

以下の構造で表される、請求項1007記載の化合物:



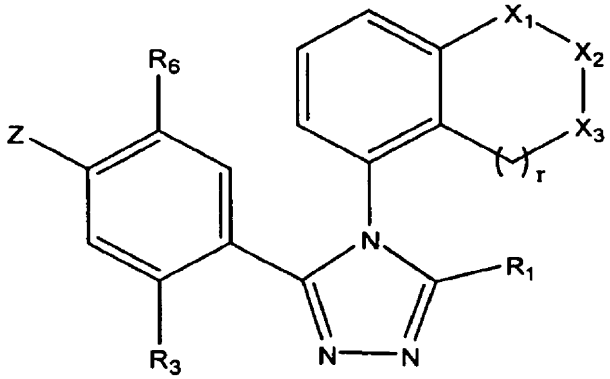
(IX)

。

[請求項1014]

Zが、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1007記載の化合物。

[請求項1015]
Zが、-OH、-SH、-NHR$_7$、-OC(O)NR$_{10}$R$_{11}$、-SC(O)NR$_{10}$R$_{11}$、-OC(O)R$_7$、-SC(O)R$_7$、-OC(O)OR$_7$、-SC(O)OR$_7$、-OS(O)$_p$R$_7$、-S(O)$_p$OR$_7$、-SS(O)$_p$R$_7$、-OS(O)$_p$OR$_7$、-SS(O)$_p$OR$_7$、-OC(S)R$_7$、-SC(S)R$_7$、-OC(S)OR$_7$、-SC(S)OR$_7$、-OC(S)NR$_{10}$R$_{11}$、-SC(S)NR$_{10}$R$_{11}$、-OC(NR$_8$)R$_7$、-SC(NR$_8$)R$_7$、-OC(NR$_8$)OR$_7$、-SC(NR$_8$)OR$_7$、-OP(O)(OR$_7$)$_2$、または-SP(O)(OR$_7$)$_2$である、請求項1014記載の化合物。
[請求項1016]
Zが、-OH、-SH、または-NHR$_7$である、請求項1015記載の化合物。
[請求項1017]
R$_6$が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニル、またはC3～C6シクロアルキルである、請求項1007記載の化合物。
[請求項1018]
R$_1$およびR$_3$が各々独立して、
-OH、-SH、または-NHR$_7$である、請求項1007記載の化合物。
[請求項1019]
ZおよびR$_3$が各々-OHである、請求項1007記載の化合物。
[請求項1020]
rが1である、請求項1007記載の化合物。
[請求項1021]
ZおよびR$_3$が各々-OHであり、
R$_1$が、-OH、-SH、または-NHR$_7$であり、かつ
R$_6$が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニル、またはC3～C6シクロアルキルである、請求項1007～1013のいずれか一項記載の化合物。
[請求項1022]
以下の構造で表される、請求項1001記載の化合物:



(X)

式中、
R$_6$は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、-OR$_7$、-SR$_7$、-NR$_{10}$R$_{11}$、-OC(O)NR$_{10}$R$_{11}$、-SC(O)NR$_{10}$R$_{11}$、-NR$_7$C(O)NR$_{10}$R$_{11}$、-OC(O)R$_7$、-SC(O)R$_7$、-NR$_7$C(O)R$_7$、-OC(O)OR$_7$、-SC(O)OR$_7$、-NR$_7$C(O)OR$_7$、-OCH$_2$C(O)R$_7$、-SCH$_2$C(O)R$_7$、-NR$_7$CH$_2$C(O)R$_7$、-OCH$_2$C(O)OR$_7$、-SCH$_2$C(O)OR$_7$、-NR$_7$CH$_2$C(O)OR$_7$、-OCH$_2$C(O)NR$_{10}$R$_{11}$、-SCH$_2$C(O)NR$_{10}$R$_{11}$、-NR$_7$CH$_2$C(O)NR$_{10}$R$_{11}$、-OS(O)$_p$R$_7$、-SS(O)$_p$R$_7$、-NR$_7$S(O)$_p$R$_7$、-OS(O)$_p$NR$_{10}$R$_{11}$、-SS(O)$_p$NR$_{10}$R$_{11}$、-NR$_7$S(O)$_p$NR$_{10}$R$_{11}$、-OS(O)$_p$OR$_7$、-SS(O)$_p$OR$_7$、-NR$_7$S(O)$_p$OR$_7$、-OC(S)R$_7$、-SC(S)R$_7$、-NR$_7$C(S)R$_7$、-OC(S)OR$_7$、-SC(S)OR$_7$、

$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、または$-S(O)_pR_7$である。

[請求項1023]

X_1、X_2、およびX_3の各々がCH_2である、請求項1022記載の化合物。

[請求項1024]

rが1である、請求項1023記載の化合物。

[請求項1025]

rが0である、請求項1023記載の化合物。

[請求項1026]

Zが、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1022記載の化合物。

[請求項1027]

Zが、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1026記載の化合物。

[請求項1028]

Zが、-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1027記載の化合物。

[請求項1029]

R_6が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニル、またはC3～C6シクロアルキルである、請求項1022記載の化合物。

[請求項1030]

R_1およびR_3が各々独立して、

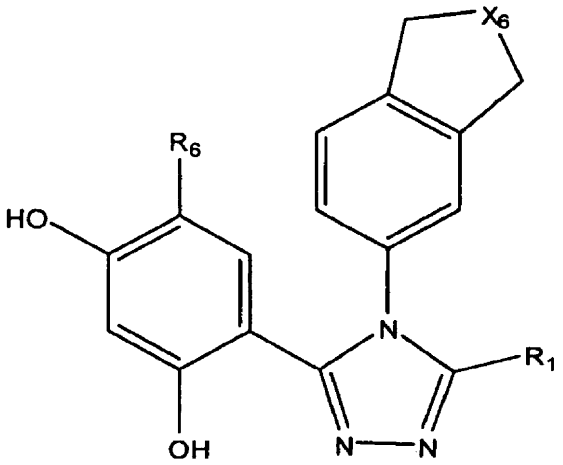
-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1022記載の化合物。

[請求項1031]

ZおよびR_3が各々-OHである、請求項1022記載の化合物。

[請求項1032]

以下の構造式で表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体もしくはプロドラッグ:



(XI)

式中、

R_1は、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$であり、

R_6は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、または$-S(O)_pR_7$であり、

R_7およびR_8は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R_{10}およびR_{11}は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、もしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルである

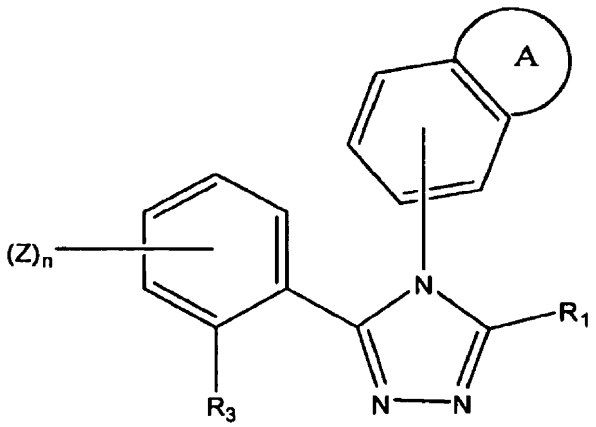
か、またはR_{10}およびR_{11}は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、
R_{26}は低級アルキルであり、
R_{28}は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、または$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であり、
X_6は、CHR_{28}またはNR_7であり、
pは、それぞれについて独立して、1または2であり、
mは、それぞれについて独立して、1、2、3、または4であり、かつ
nは、0、1、2、または3である。
[請求項1033]
R_6が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニル、またはC3～C6シクロアルキルである、請求項1032記載の化合物。
[請求項1034]
R_1が、-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1033記載の化合物。
[請求項1035]
X_6がCHR_{28}である、請求項1034記載の化合物。
[請求項1036]
R_{28}が、$-OR_7$または$-NR_{10}R_{11}$からなる群より選択される、請求項1035記載の化合物。
[請求項1037]
X_6がNR_7である、請求項1034記載の化合物。
[請求項1038]
R_7が置換されていてもよい低級アルキルである、請求項1037記載の化合物。
[請求項1039]
以下からなる群より選択される請求項1001記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグ:
4-[4-(2,2-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-2λ^6-ベンゾ[c]チオフェン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオール、
5-(3-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-メチルインドリン-2-オン、
4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(5-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(2-エチルイソインドリン-5-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(2-メチルイソインドリン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、

4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(2-プロポキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(1',3'-ジヒドロスピロ[[1,3]ジオキソラン-2,2'-インデン]-5'-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インデン-2(3H)-オン、
4-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-シクロプロピル-2-(5-メルカプト-4-(2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェノール、
4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(2-モルホリノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(2-(ピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(5-ヒドロキシ-4-(2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(2-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(1',3'-ジヒドロスピロ[[1,3]
ジオキソラン-2,2'-インデン]-5'-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)インドリン-2-オン、
4-(5-ヒドロキシ-4-(2-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(2-(エトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
1-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イソインドリン-2-イル)エタノン、
4-(4-(2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
5-(3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-4-(1-メチルインドリン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-オール、
4-(5-ヒドロキシ-4-(2-(2-メトキシエチル)イソインドリン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-(5-ヒドロキシ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチルインドリン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-(5-ヒドロキシ-4-(2-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、
(4-アミノシクロヘキシル)(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)インドリン-1-イル)メタノン塩酸塩、
2-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メトキシフェノール、
4-(1-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(2-(メトキシメトキ

シ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(1-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-フルオロフェネチル)-6-(5-メルカプト-4-(2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(5-ヒドロキシ-4-(1-(メチルスルホニル)インドリン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、または
4-(5-ヒドロキシ-4-(2-モルホリノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール。

[請求項1040]

以下の構造式で表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグ:



(XII)

式中、

環Aは、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、インダゾリル、チオフェニル、トリアゾリル、またはピリジルからなる群より選択される、置換されていてもよい複素芳香環であり、

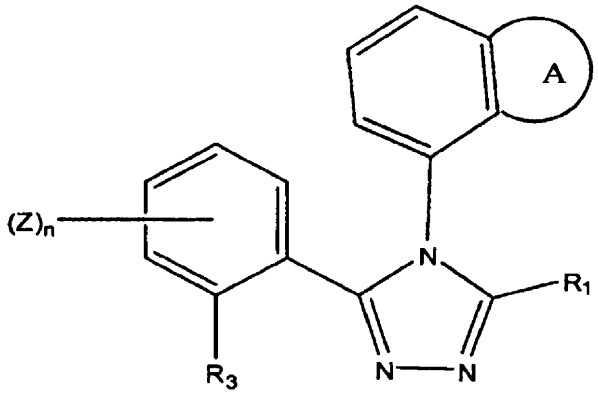
R_1およびR_3は、独立して、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$であり、

R_7およびR_8は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R_{10}およびR_{11}は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテ

ロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルもしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはR_{10}およびR_{11}は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルもしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、
R_{26}は低級アルキルであり、
Zは置換基であり、
pは、それぞれについて独立して、1または2であり、
mは、それぞれについて独立して、1、2、3、または4であり、
nは、0、1、2、または3であり、
但し、化合物は、
3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(2-メチル-7-メトキシ-ベンゾフラン-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(ベンゾフラン-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(2-メチル-1,3-ベンゾキサジ(benzoxaz)-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インダゾール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-2-トリフルオロメチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(キノリン-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(イソキノリン-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
3-[2,4-ジ-(ジメチル-カルバモイルオキシ)-フェニル]-4-(キノリン-5-イル)-5-(ジメチル-カルバモイルスルファニル)-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(キノリン-5-イル)-5-ウレイド-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3-メチル-キノリン-5-イル)-5-カルボキシアミノ-[1,2,4]トリアゾール、
3-[2-ヒドロキシ-4-(ジメチル-カルバモイオキシ)-5-クロロ-フェニル]-4-(キノリン-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インダゾール-6-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、または
3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(2-メチル-インダゾール-6-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾールではない。

[請求項1041]
以下の構造で表される、請求項1040記載の化合物:

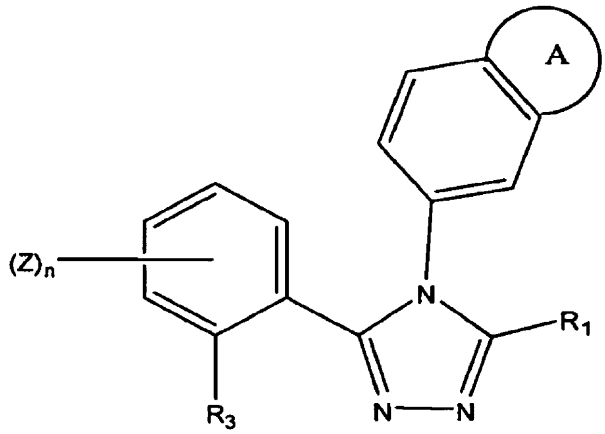


(XIII)

。

[請求項1042]

以下の構造で表される、請求項1040記載の化合物:

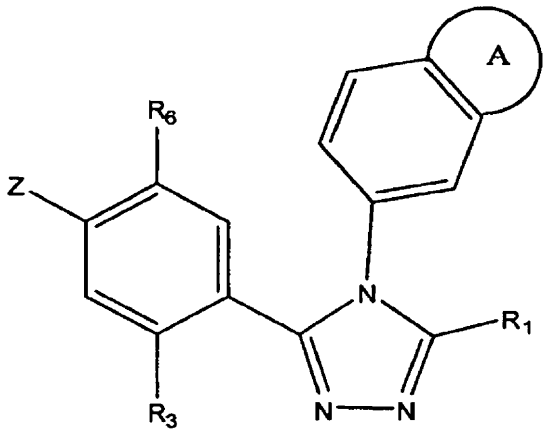


(XIV)

。

[請求項1043]

以下の構造で表される、請求項1042記載の化合物:



(XV)

式中、

R_6は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されてい

てもよいヘテロアラルキル、-OR_7、-SR_7、-$NR_{10}R_{11}$、-$OC(O)NR_{10}R_{11}$、-$SC(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、-$OC(O)R_7$、-$SC(O)R_7$、-$NR_7C(O)R_7$、-$OC(O)OR_7$、-$SC(O)OR_7$、-$NR_7C(O)OR_7$、-$OCH_2C(O)R_7$、-$SCH_2C(O)R_7$、-$NR_7CH_2C(O)R_7$、-$OCH_2C(O)OR_7$、-$SCH_2C(O)OR_7$、-$NR_7CH_2C(O)OR_7$、-$OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、-$SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、-$OS(O)_pR_7$、-$SS(O)_pR_7$、-$NR_7S(O)_pR_7$、-$OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$OS(O)_pOR_7$、-$SS(O)_pOR_7$、-$NR_7S(O)_pOR_7$、-$OC(S)R_7$、-$SC(S)R_7$、-$NR_7C(S)R_7$、-$OC(S)OR_7$、-$SC(S)OR_7$、-$NR_7C(S)OR_7$、-$OC(S)NR_{10}R_{11}$、-$SC(S)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、-$OC(NR_8)R_7$、-$SC(NR_8)R_7$、-$NR_7C(NR_8)R_7$、-$OC(NR_8)OR_7$、-$SC(NR_8)OR_7$、-$NR_7C(NR_8)OR_7$、-$OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$、-$C(O)NR_{10}R_{11}$、-$C(O)SR_7$、-$C(S)R_7$、-$C(S)OR_7$、-$C(S)NR_{10}R_{11}$、-$C(S)SR_7$、-$C(NR_8)OR_7$、-$C(NR_8)R_7$、-$C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$C(NR_8)SR_7$、-$OS(O)_pOR_7$、-$OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、または-$S(O)_pR_7$である。

[請求項1044]

Zが、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、-$NR_{10}R_{11}$、-OR_7、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$、-$C(S)R_7$、-$C(O)SR_7$、-$C(S)SR_7$、-$C(S)OR_7$、-$C(S)NR_{10}R_{11}$、-$C(NR_8)OR_7$、-$C(NR_8)R_7$、-$C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$C(NR_8)SR_7$、-$OC(O)R_7$、-$OC(O)OR_7$、-$OC(S)OR_7$、-$OC(NR_8)OR_7$、-$SC(O)R_7$、-$SC(O)OR_7$、-$SC(NR_8)OR_7$、-$OC(S)R_7$、-$SC(S)R_7$、-$SC(S)OR_7$、-$OC(O)NR_{10}R_{11}$、-$OC(S)NR_{10}R_{11}$、-$OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$SC(O)NR_{10}R_{11}$、-$SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$SC(S)NR_{10}R_{11}$、-$OC(NR_8)R_7$、-$SC(NR_8)R_7$、-$C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_8C(O)R_7$、-$NR_7C(S)R_7$、-$NR_7C(S)OR_7$、-$NR_7C(NR_8)R_7$、-$NR_7C(O)OR_7$、-$NR_7C(NR_8)OR_7$、-$NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-SR_7、-$S(O)_pR_7$、-$OS(O)_pR_7$、-$OS(O)_pOR_7$、-$OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$S(O)_pOR_7$、-$NR_8S(O)_pR_7$、-$NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$NR_7S(O)_pOR_7$、-$S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$SS(O)_pR_7$、-$SS(O)_pOR_7$、-$SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$OP(O)(OR_7)_2$、または-$SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1043記載の化合物。

[請求項1045]

Zが、-OH、-SH、-NHR_7、-$OC(O)NR_{10}R_{11}$、-$SC(O)NR_{10}R_{11}$、-$OC(O)R_7$、-$SC(O)R_7$、-$OC(O)OR_7$、-$SC(O)OR_7$、-$OS(O)_pR_7$、-$S(O)_pOR_7$、-$SS(O)_pR_7$、-$OS(O)_pOR_7$、-$SS(O)_pOR_7$、-$OC(S)R_7$、-$SC(S)R_7$、-$OC(S)OR_7$、-$SC(S)OR_7$、-$OC(S)NR_{10}R_{11}$、-$SC(S)NR_{10}R_{11}$、-$OC(NR_8)R_7$、-$SC(NR_8)R_7$、-$OC(NR_8)OR_7$、-$SC(NR_8)OR_7$、-$OP(O)(OR_7)_2$、または-$SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1044記載の化合物。

[請求項1046]

Zが、-OH、-SH、または-NHR_7である、請求項1045記載の化合物。

[請求項1047]

R_6が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニル、またはC3～C6シクロアルキルである、請求項1043記載の化合物。

[請求項1048]

R_1およびR_3が各々独立して、

-OH、-SH、または-NHR_7である、請求項1043記載の化合物。

[請求項1049]

ZおよびR_3が各々-OHである、請求項1043記載の化合物。

[請求項1050]

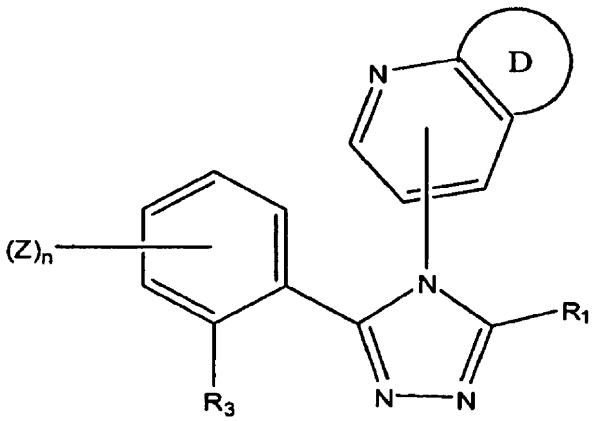
以下からなる群より選択される請求項1040記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグ:

4-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール、

4-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-

エチルベンゼン-1,3-ジオール、
4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール、または
4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(キノリン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール。

[請求項1051]
以下の構造式で表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグ:



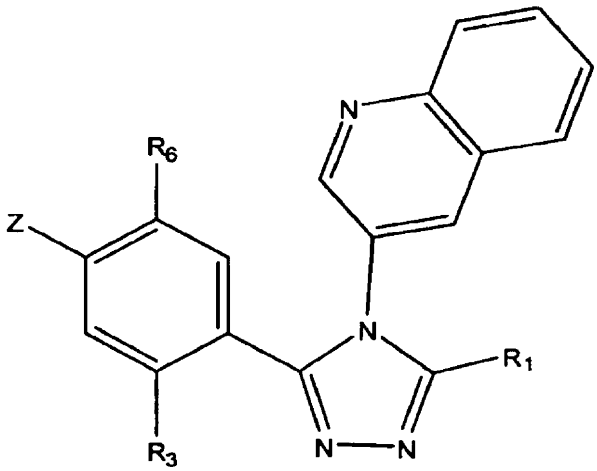
(XVI)

式中、
環Dは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、
R_1およびR_3は、独立して、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$であり、
R_7およびR_8は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、
R_{10}およびR_{11}は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置

換されていてもよいアラルキルもしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはR_{10}およびR_{11}は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルもしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、
R_{26}は低級アルキルであり、
Zは置換基であり、
pは、それぞれについて独立して、1または2であり、
mは、それぞれについて独立して、1、2、3、または4であり、かつ
nは、0、1、2、または3である。

[請求項1052]

以下の構造で表される、請求項1051記載の化合物:



(XVII)

式中、
R_6は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、または$-S(O)_pR_7$である。

[請求項1053]

Zが、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC$

$(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1052記載の化合物。

[請求項1054]

Zが、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1053記載の化合物。

[請求項1055]

Zが、-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1054記載の化合物。

[請求項1056]

R_6が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニル、またはC3～C6シクロアルキルである、請求項1052記載の化合物。

[請求項1057]

R_1およびR_3が各々独立して、

-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1052記載の化合物。

[請求項1058]

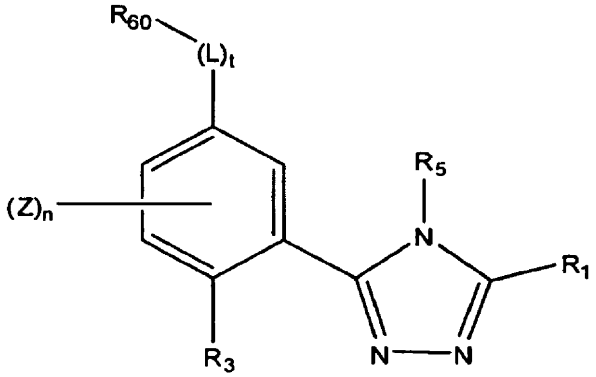
ZおよびR_3が各々-OHである、請求項1052記載の化合物。

[請求項1059]

4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(キノリン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオールである、請求項1051記載の化合物。

[請求項1060]

以下の構造式で表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグ:



(XVIII)

式中、

R_1およびR_3は、独立して、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(N$

$R_8)R_7$、-$SC(NR_8)R_7$、-$NR_7C(NR_8)R_7$、-$OC(NR_8)OR_7$、-$SC(NR_8)OR_7$、-$NR_7C(NR_8)OR_7$、-$OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$OP(O)(OR_7)_2$、または-$SP(O)(OR_7)_2$であり、

R_5およびR_{60}は各々独立して、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールであり、

R_7およびR_8は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R_{10}およびR_{11}は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルもしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはR_{10}およびR_{11}は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルもしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{26}は低級アルキルであり、

Lは、置換されていてもよい1から6原子のリンカーであり、ここで各リンカー原子は、C、O、S、またはNからなる群より独立して選択され、但しLは-N=N-ではなく、

Zは置換基であり、

pは、それぞれについて独立して、1または2であり、

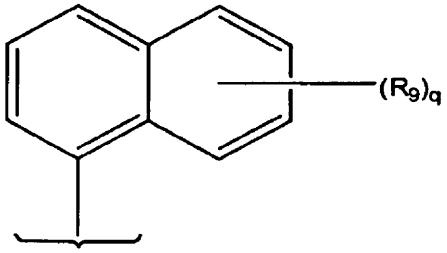
mは、それぞれについて独立して、1、2、3、または4であり、

nは、0、1、2、または3であり、かつ

tは0または1である。

[請求項1061]

R_5が、以下の式で表される、請求項1060記載の化合物:



式中、

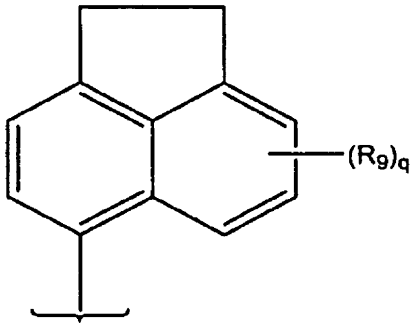
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、-$NR_{10}R_{11}$、-OR_7、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$、-$OC(O)R_7$、-$C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_8C(O)R_7$、-SR_7、-$S(O)_pR_7$、-$OS(O)_pR_7$、-$S(O)_pOR_7$、-$NR_8S(O)_pR_7$もしくは-$S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$S(O)_pOR_7$、-$OP(O)(OR_7)_2$もしくは-$SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

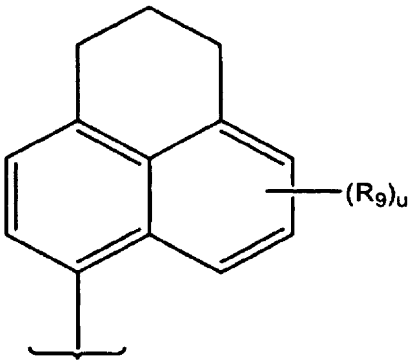
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

qは、ゼロまたは1から7の整数である。

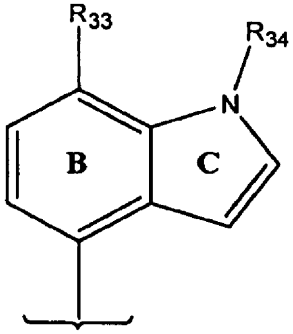
[請求項1062]

R_5が、以下の式で表される、請求項1061記載の化合物:

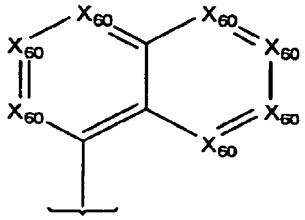
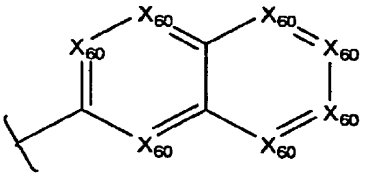
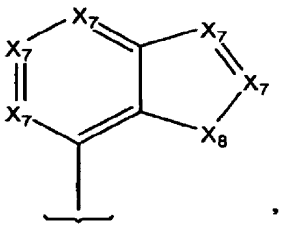


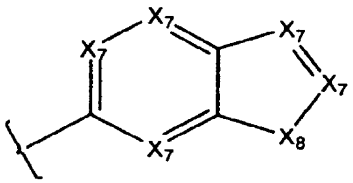
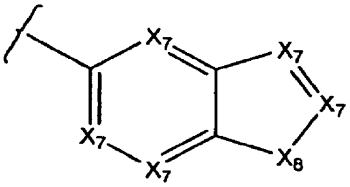
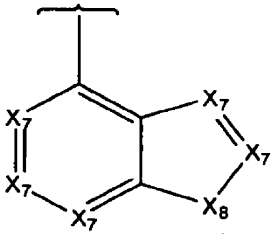


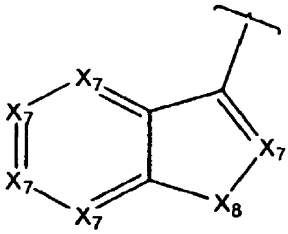
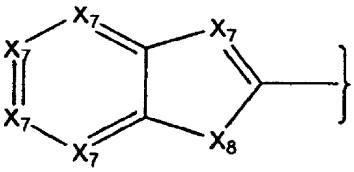
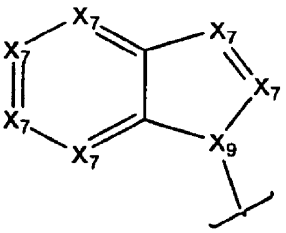
式中、
qは、ゼロまたは1から5の整数であり、かつ
uは、ゼロまたは1から5の整数である。
[請求項1063]
R_5が、以下の式で表される、請求項1060記載の化合物:

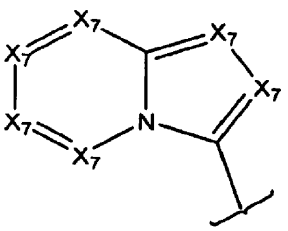
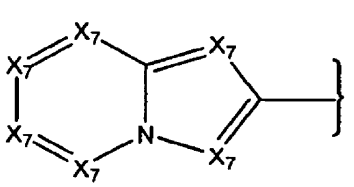
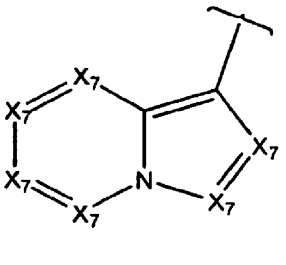


式中、
R_{33}は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、
R_{34}は、H、低級アルキル、または低級アルキルカルボニルであり、かつ
環Bおよび環Cは、1種または複数種の置換基で置換されていてもよい。
[請求項1064]
R_5が、


,

,

,


,

,

;

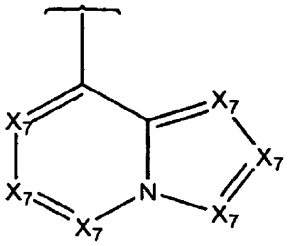
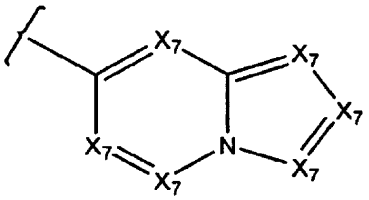
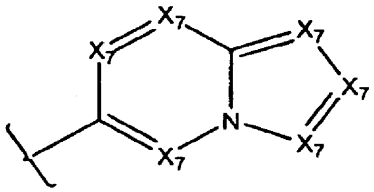
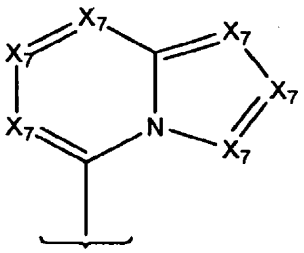
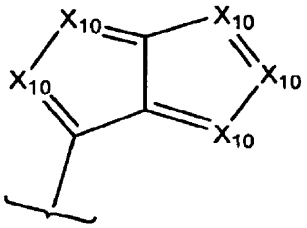
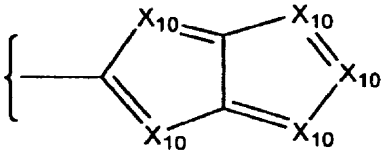
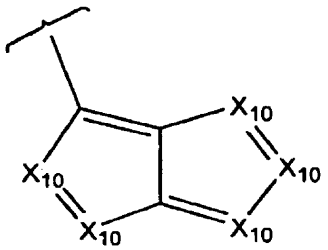

,

,

;


,

,

;

,

,

;

および

からなる群より選択され、式中、

X_{60}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_{60}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_7は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_7基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_8は、それぞれについて独立して、CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、

X_9は、それぞれについて独立して、NまたはCHであり、

X_{10}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{10}が、CHおよびCR_9から選択され、

R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

R_{17}は、それぞれについて独立して、-H、アルキル、アラルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、または$-C(O)NR_{10}R_{11}$である、請求項1060記載の化合物。

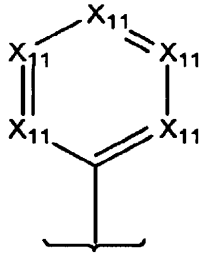
[請求項1065]

R_5が、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよい

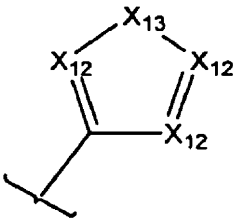
イソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル(pyridopyrdazinyl)、および置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1064記載の化合物。

[請求項1066]

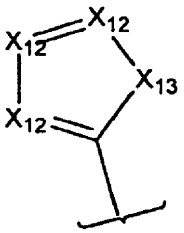
R_5が、



,



および



からなる群より選択され、式中、

X_{11}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)または$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも2つのX_{11}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_{12}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{12}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_{13}は、それぞれについて独立して、O、S、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、

R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

R_{17}は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである、請求項1060記載の化合物。

[請求項1067]
Zが、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1060記載の化合物。
[請求項1068]
Zが、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1067記載の化合物。
[請求項1069]
Zが、-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1068記載の化合物。
[請求項1070]
R_{60}が、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフラニル、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていて

もよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1060記載の化合物。

[請求項1071]

R_{60}が置換されていてもよいフェニルである、請求項1070記載の化合物。

[請求項1072]

R_{60}が、ハロ、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノ、$-C(O)N(R_y)_2$、$-C(O)R_x$、または$-C(OH)R_x$からなる群より独立して選択される1から4個の置換基で置換され、かつ

R_xが低級アルキルであり、かつ

各R_yが独立して、-Hまたは低級アルキルである

請求項1071記載の化合物。

[請求項1073]

R_{60}が未置換のフェニルである、請求項1071記載の化合物。

[請求項1074]

R_1およびR_3が各々独立して、

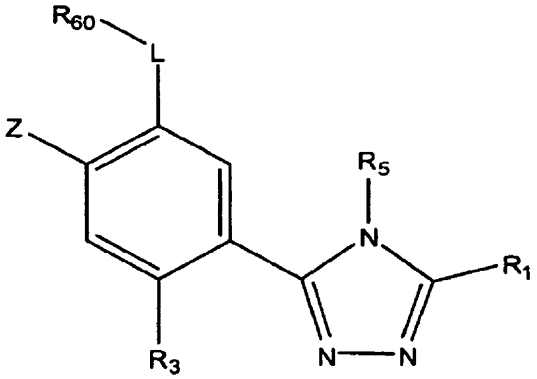
-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1060記載の化合物。

[請求項1075]

LがC_1～C_6アルキレンである、請求項1060記載の化合物。

[請求項1076]

以下の構造で表される、請求項1060記載の化合物:

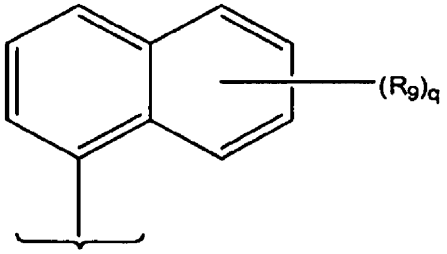


(XIX)

。

[請求項1077]

R_5が、以下の式で表される、請求項1076記載の化合物:



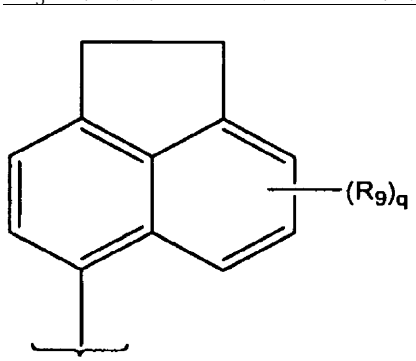
式中、

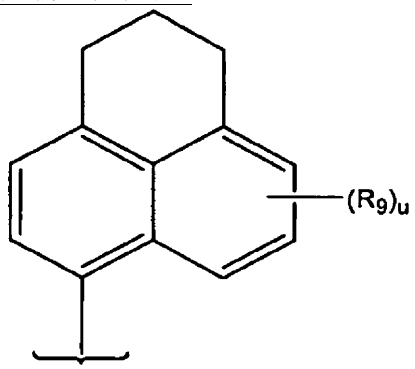
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)$

$_pR_7$、-$OS(O)_pR_7$、-$S(O)_pOR_7$、-$NR_8S(O)_pR_7$、もしくは-$S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$S(O)_pOR_7$、-$OP(O)(OR_7)_2$、もしくは-$SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ
qは、ゼロまたは1から7の整数である。

[請求項1078]

R_5が、以下の式で表される、請求項1077記載の化合物:

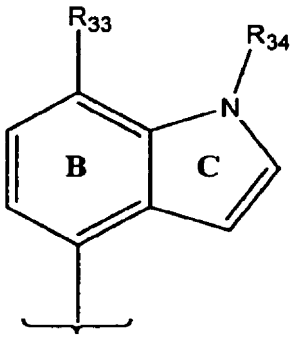




式中、
qは、ゼロまたは1から5の整数であり、かつ
uは、ゼロまたは1から5の整数である。

[請求項1079]

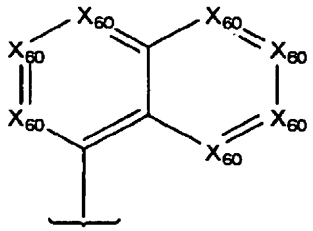
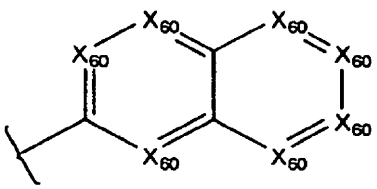
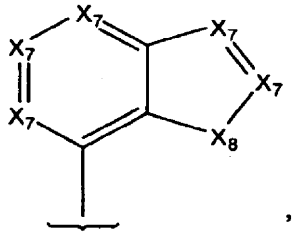
R_5が、以下の式で表される、請求項1076記載の化合物:

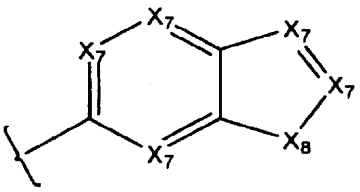
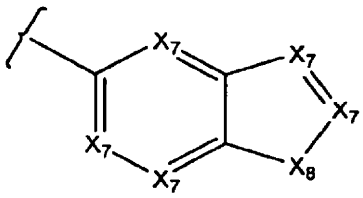
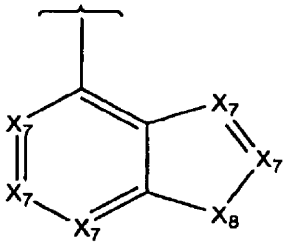


式中、
R_{33}は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、
R_{34}は、H、低級アルキル、または低級アルキルカルボニルであり、かつ
環Bおよび環Cは、1種または複数種の置換基で置換されていてもよい。

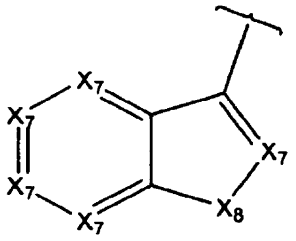
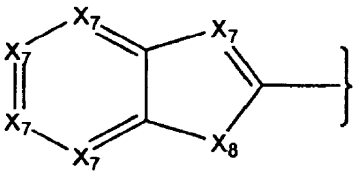
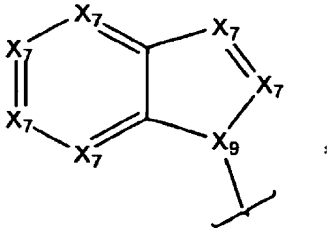
[請求項1080]

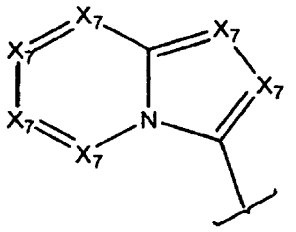
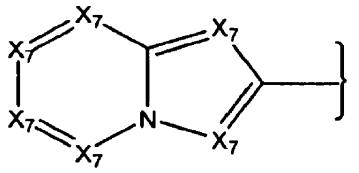
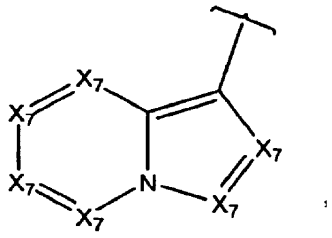
R_5が、

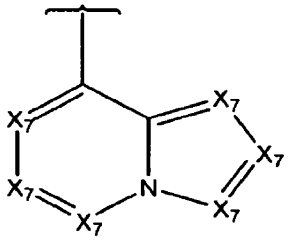
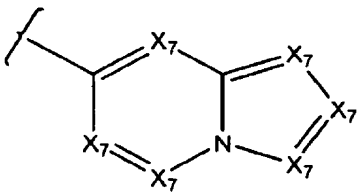
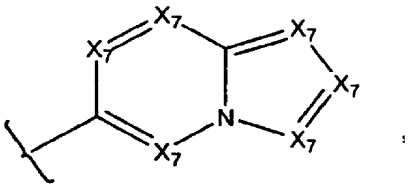

,

,

,

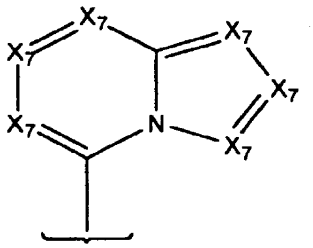
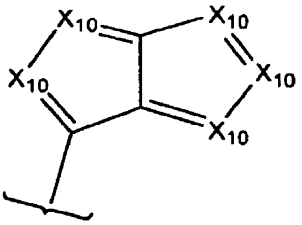
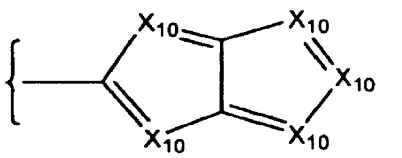

,

,


10

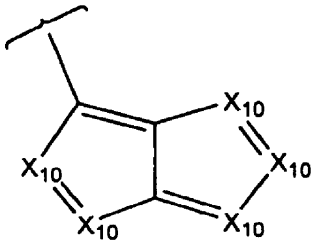

,

,

;


,

,

;


,

,

;


,

,

;

および



からなる群より選択され、式中、

X_{60}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_{60}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_7は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_7基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_8は、それぞれについて独立して、CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、

X_9は、それぞれについて独立して、NまたはCHであり、

X_{10}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{10}が、CHおよびCR_9から選択され、

R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

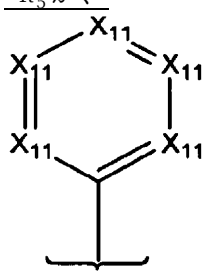
R_{17}は、それぞれについて独立して、-H、アルキル、アラルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、または$-C(O)NR_{10}R_{11}$である、請求項1076記載の化合物。

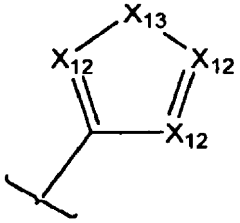
[請求項1081]

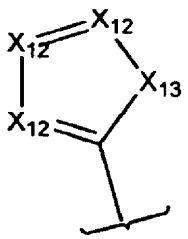
R_5が、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、および置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1080記載の化合物。

[請求項1082]

R_5が、



,


および


からなる群より選択され、式中、

X_{11}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、または$N^+(R_{17})$であり、但し少

なくとも2つのX_{11}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、
X_{12}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{12}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、
X_{13}は、それぞれについて独立して、O、S、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、-$NR_{10}R_{11}$、-OR_7、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$、-$OC(O)R_7$、-$C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_8C(O)R_7$、-SR_7、-$S(O)_pR_7$、-$OS(O)_pR_7$、-$S(O)_pOR_7$、-$NR_8S(O)_pR_7$、もしくは-$S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$S(O)_pOR_7$、-$OP(O)(OR_7)_2$、もしくは-$SP(O)(OR_7)_2$、-$S(O)_pOR_7$、-$OP(O)(OR_7)_2$、もしくは-$SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ
R_{17}は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである、請求項1076記載の化合物。

[請求項1083]
Zが、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、-$NR_{10}R_{11}$、-OR_7、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$、-$C(S)R_7$、-$C(O)SR_7$、-$C(S)SR_7$、-$C(S)OR_7$、-$C(S)NR_{10}R_{11}$、-$C(NR_8)OR_7$、-$C(NR_8)R_7$、-$C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$C(NR_8)SR_7$、-$OC(O)R_7$、-$OC(O)OR_7$、-$OC(S)OR_7$、-$OC(NR_8)OR_7$、-$SC(O)R_7$、-$SC(O)OR_7$、-$SC(NR_8)OR_7$、-$OC(S)R_7$、-$SC(S)R_7$、-$SC(S)OR_7$、-$OC(O)NR_{10}R_{11}$、-$OC(S)NR_{10}R_{11}$、-$OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$SC(O)NR_{10}R_{11}$、-$SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$SC(S)NR_{10}R_{11}$、-$OC(NR_8)R_7$、-$SC(NR_8)R_7$、-$C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_8C(O)R_7$、-$NR_7C(S)R_7$、-$NR_7C(S)OR_7$、-$NR_7C(NR_8)R_7$、-$NR_7C(O)OR_7$、-$NR_7C(NR_8)OR_7$、-$NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-SR_7、-$S(O)_pR_7$、-$OS(O)_pR_7$、-$OS(O)_pOR_7$、-$OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$S(O)_pOR_7$、-$NR_8S(O)_pR_7$、-$NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$NR_7S(O)_pOR_7$、-$S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$SS(O)_pR_7$、-$SS(O)_pOR_7$、-$SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$OP(O)(OR_7)_2$、または-$SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1076記載の化合物。

[請求項1084]
Zが、-OH、-SH、-NHR_7、-$OC(O)NR_{10}R_{11}$、-$SC(O)NR_{10}R_{11}$、-$OC(O)R_7$、-$SC(O)R_7$、-$OC(O)OR_7$、-$SC(O)OR_7$、-$OS(O)_pR_7$、-$S(O)_pOR_7$、-$SS(O)_pR_7$、-$OS(O)_pOR_7$、-$SS(O)_pOR_7$、-$OC(S)R_7$、-$SC(S)R_7$、-$OC(S)OR_7$、-$SC(S)OR_7$、-$OC(S)NR_{10}R_{11}$、-$SC(S)NR_{10}R_{11}$、-$OC(NR_8)R_7$、-$SC(NR_8)R_7$、-$OC(NR_8)OR_7$、-$SC(NR_8)OR_7$、-$OP(O)(OR_7)_2$、または-$SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1083記載の化合物。

[請求項1085]
Zが、-OH、-SH、または-NHR_7である、請求項1084記載の化合物。

[請求項1086]
R_{60}が、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフラニル、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,

4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1076記載の化合物。

[請求項1087]

R_{60}が置換されていてもよいフェニルである、請求項1086記載の化合物。

[請求項1088]

R_1およびR_3が各々独立して、

-OH、-SH、または-NHR_7である、請求項1076記載の化合物。

[請求項1089]

LがC_1～C_6アルキレンである、請求項1076記載の化合物。

[請求項1090]

R_{60}が置換されていてもよいフェニルであり、

R_1、R_3、およびZが各々独立して、-OH、-SH、または-NHR_7であり、かつ

LがC_1～C_6アルキレンである、請求項1077～1082のいずれか一項記載の化合物。

[請求項1091]

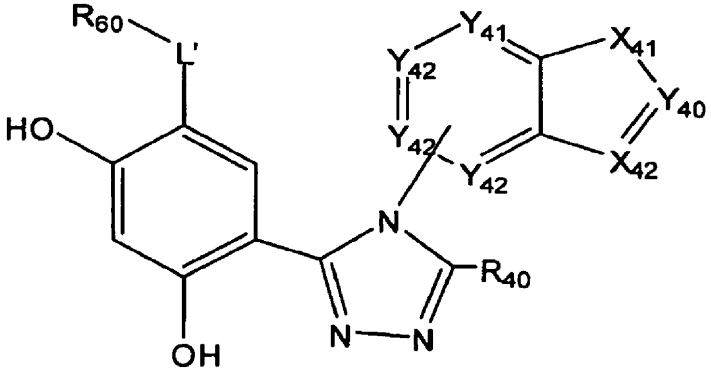
R_3およびZが各々-OHである、請求項1090記載の化合物。

[請求項1092]

LがC_2～C_3アルキレンである、請求項1091記載の化合物。

[請求項1093]

以下の構造で表される、請求項1060記載の化合物:



(XX)

式中、

L'は、C1～C4アルキレンであり、

X_{41}は、O、S、またはNR_{42}であり、

X_{42}は、CR_{44}またはNであり、

Y_{40}は、NまたはCR_{43}であり、
Y_{41}は、NまたはCR_{45}であり、
Y_{42}は、それぞれについて独立して、N、C、またはCR_{46}であり、
R_{40}は、OH、SH、またはNHR_7であり、
R_{42}は、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-C(O)R_7$、$-(CH_2)_mC(O)OR_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、または$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$であり、
R_{43}およびR_{44}は独立して、-H、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$であるか、またはR_{43}およびR_{44}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、
R_{45}は、-H、-OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-NHR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、または$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$であり、かつ
R_{46}は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、または$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$からなる群より選択される。

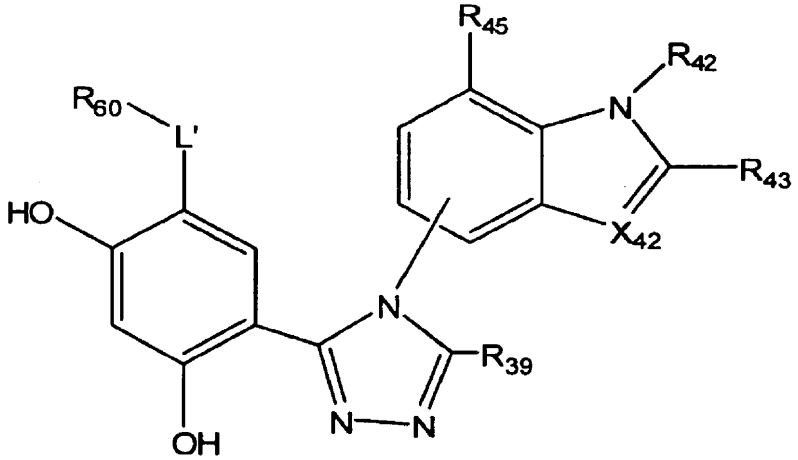
[請求項1094]
X_{41}がNR_{42}であり、かつX_{42}がCR_{44}である、請求項1093記載の化合物。

[請求項1095]
X_{41}がNR_{42}であり、かつX_{42}がNである、請求項1093記載の化合物。

[請求項1096]
R_{60}が置換されていてもよいフェニルである、請求項1093記載の化合物。

[請求項1097]
X_{41}がNR_{42}であり、かつR_{42}が、-H、低級アルキル、低級シクロアルキル、$-C(O)N(R_{27})_2$、および-C(O)OHからなる群より選択され、式中、各R_{27}は独立して、-Hまたは低級アルキルである、請求項1093記載の化合物。

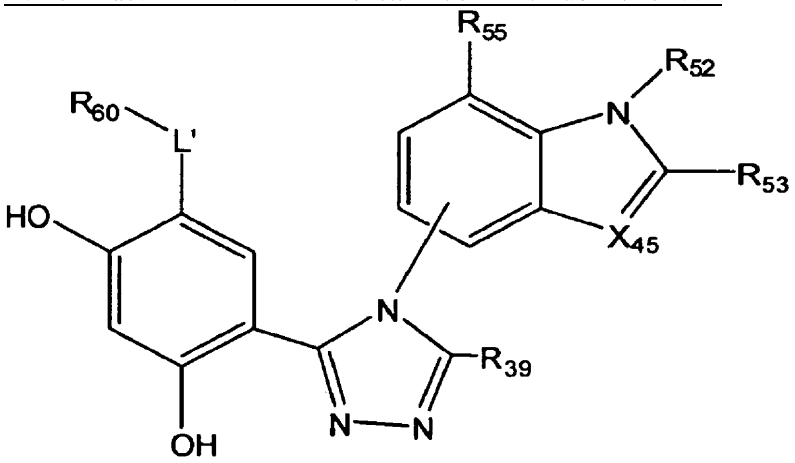
[請求項1098]
X_{41}がNR_{42}であり、かつR_{42}が、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、-C(O)OH、$-(CH_2)_mC(O)OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、および$-C(O)N(CH_3)_2$からなる群より選択される、請求項1093記載の化合物。
[請求項1099]
R_{43}およびR_{44}が、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1093記載の化合物。
[請求項100]
X_{42}がCR_{44}であり、Y_{40}がCR_{43}であり、かつR_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール環を形成する、請求項1093記載の化合物。
[請求項1101]
R_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_5～C_8シクロアルケニルまたはC_5～C_8アリールを形成する、請求項1100記載の化合物。
[請求項1102]
R_{45}またはCR_{45}が、-H、-OH、-SH、$-NH_2$、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群より選択される、請求項1100記載の化合物。
[請求項1103]
R_{45}が、-H、-OH、メトキシ、およびエトキシからなる群より選択される、請求項1102記載の化合物。
[請求項1104]
X_{41}が0である、請求項1100記載の化合物。
[請求項1105]
R_{40}が-OHまたは-SHである、請求項1093記載の化合物。
[請求項1106]
以下の構造式で表され、式中、R_{39}は-OHまたは-SHである、請求項1093記載の化合物:



(XXI)

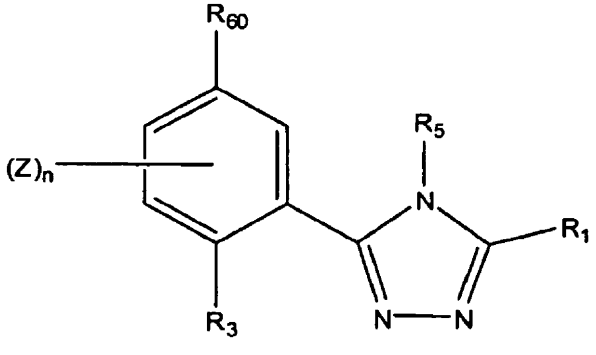
。
[請求項1107]
X_{42}がCR_{44}であり、かつR_{43}およびR_{44}が、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1106記載の化合物。
[請求項1108]
X_{42}がCR_{44}であり、かつR_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール環を形成する、請求

項1106記載の化合物。
[請求項1109]
R_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_5～C_8シクロアルケニルまたはC_5～C_8アリールを形成する、請求項1108記載の化合物。
[請求項1110]
X_{42}がCR_{44}である、請求項1106記載の化合物。
[請求項1111]
X_{42}がNである、請求項1106記載の化合物。
[請求項1112]
R_{60}が置換されていてもよいフェニルである、請求項1106記載の化合物。
[請求項1113]
以下の構造式で表される、請求項1106記載の化合物:



(XXII)

式中、
X_{45}は、CR_{54}またはNであり、
R_{39}は、-OHまたは-SHであり、
R_{52}は、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2C(O)OH$、および$-C(O)N(CH_3)_2$からなる群より選択され、
R_{53}およびR_{54}は各々独立して、-H、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであるか、またはR_{53}およびR_{54}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、フェニル、シクロヘキセニル、もしくはシクロオクテニル環を形成し、かつ
R_{55}は、-H、-OH、$-OCH_3$、および$-OCH_2CH_3$からなる群より選択される。
[請求項1114]
R_{60}が置換されていてもよいフェニルである、請求項1113記載の化合物。
[請求項1115]
以下の式で表される、請求項1060記載の化合物:

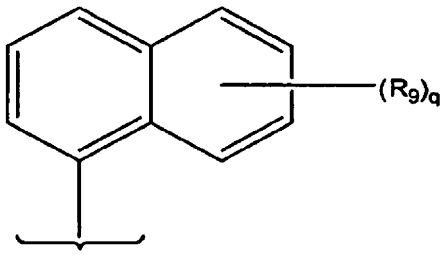


(XXIII)

。

[請求項1116]

R_5が、以下の式で表される、請求項1115記載の化合物:



式中、

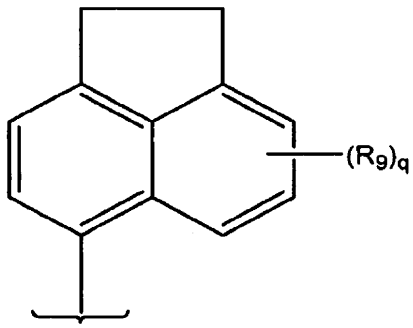
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

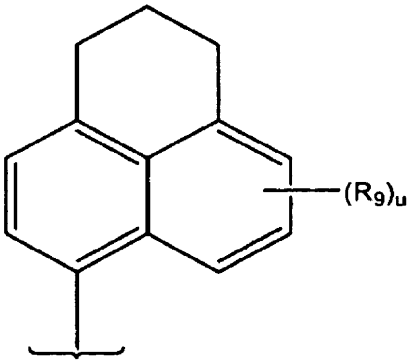
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

qは、ゼロまたは1から7の整数である。

[請求項1117]

R_5が、以下の式で表される、請求項1116記載の化合物:





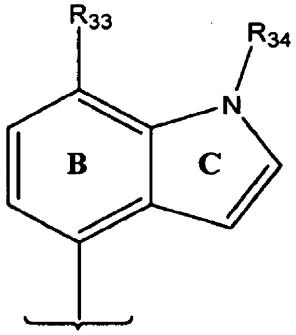
式中、

qは、ゼロまたは1から5の整数であり、かつ

uは、ゼロまたは1から5の整数である。

[請求項1118]

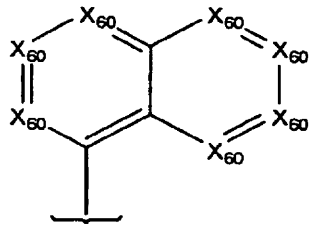
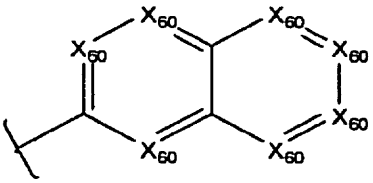
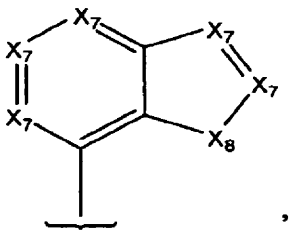
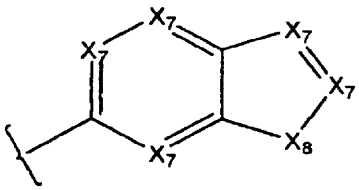
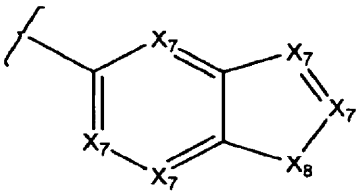
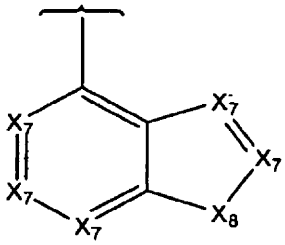
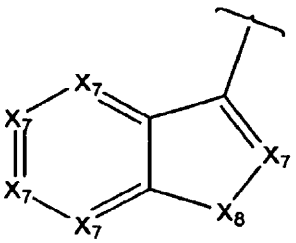
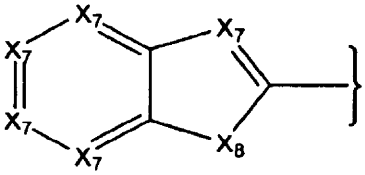
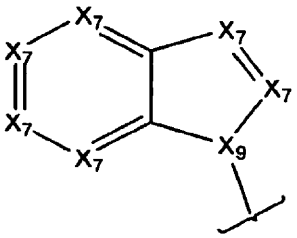
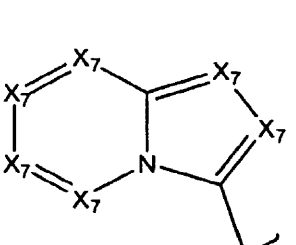
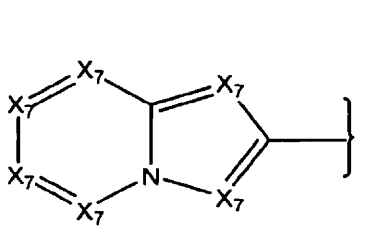
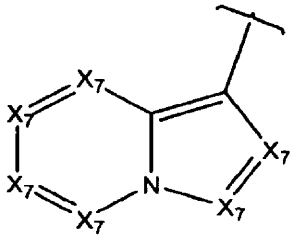
R_5が、以下の式で表される、請求項1115記載の化合物:



式中、

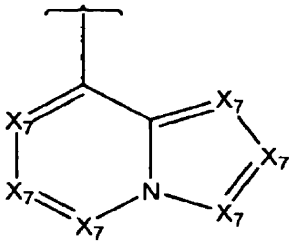
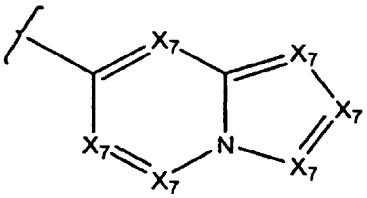
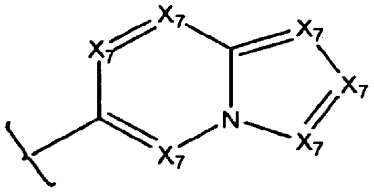
R_{33}は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ

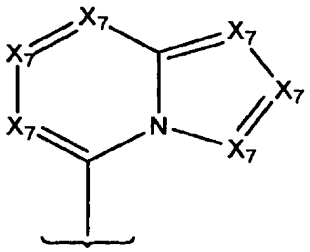
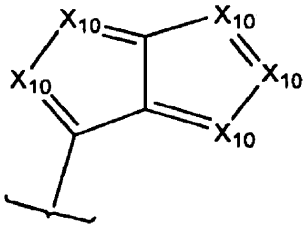
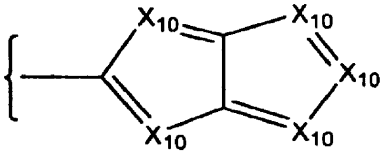
、および低級アルキルスルファニルであり、
R_{34}は、H、低級アルキル、または低級アルキルカルボニルであり、かつ
環Bおよび環Cは、1種または複数種の置換基で置換されていてもよい。
[請求項1119]
R_5が、

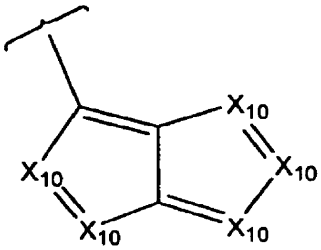

,

,

,

,

,


,

,


,

,


,

,


,

,



,

,


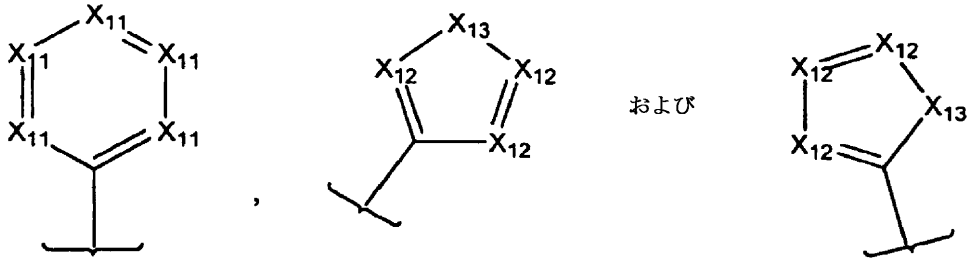
および


からなる群より選択され、式中、
X_{60}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_{60}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、
X_7は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_7基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、
X_8は、それぞれについて独立して、CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、$S(O)_p$、NR_7またはNR_{17}であり、
X_9は、それぞれについて独立して、NまたはCHであり、
X_{10}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{10}が、CHおよびCR_9から選択され、
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ
R_{17}は、それぞれについて独立して、-H、アルキル、アラルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、または$-C(O)NR_{10}R_{11}$である、請求項1115記載の化合物。
[請求項1120]
R_5が、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよい

イソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、および置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1119記載の化合物。

[請求項1121]

R_5が、



からなる群より選択され、式中、

X_{11}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、または$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも2つのX_{11}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_{12}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{12}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_{13}は、それぞれについて独立して、O、S、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、

R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

R_{17}は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである、請求項1115記載の化合物。

[請求項1122]
Zが、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1115記載の化合物。
[請求項1123]
Zが、$-OH$、$-SH$、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1122記載の化合物。
[請求項1124]
Zが、$-OH$、$-SH$、または$-NHR_7$である、請求項1123記載の化合物。
[請求項1125]
R_{60}が、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフラニル、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていて

もよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1115記載の化合物。

[請求項1126]

R_{60}が置換されていてもよいフェニルである、請求項1125記載の化合物。

[請求項1127]

R_{60}が置換されていてもよいフラニルである、請求項1125記載の化合物。

[請求項1128]

R_{60}が、ハロ、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノ、$-C(O)N(R_y)_2$、$-C(O)R_x$、または$-C(OH)R_x$からなる群より独立して選択される1から4個の置換基で置換され、かつ

R_xが低級アルキルであり、かつ

各R_yが独立して、-Hまたは低級アルキルである、請求項1127記載の化合物。

[請求項1129]

R_{60}が未置換のフェニルである、請求項1126記載の化合物。

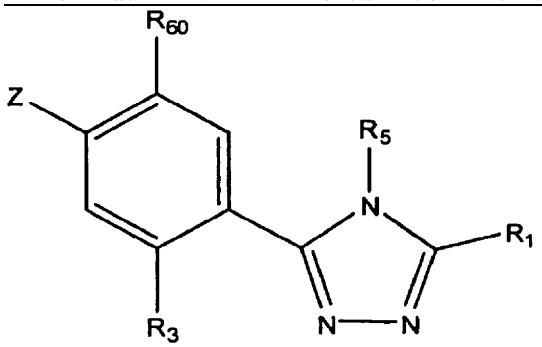
[請求項1130]

R_1およびR_3が各々独立して、

-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1115記載の化合物。

[請求項1131]

以下の構造で表される、請求項1115記載の化合物:

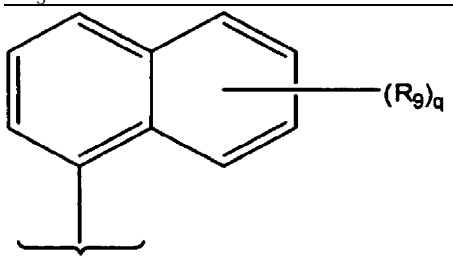


(XXIV)

。

[請求項1132]

R_5が、以下の式で表される、請求項1131記載の化合物:



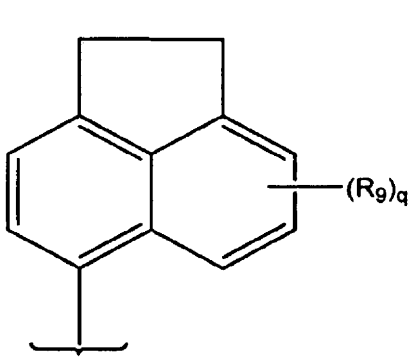
式中、

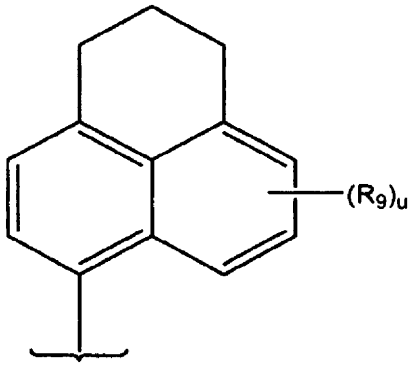
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ
qは、ゼロまたは1から7の整数である。

[請求項1133]

R_5が、以下の式で表される、請求項1132記載の化合物:

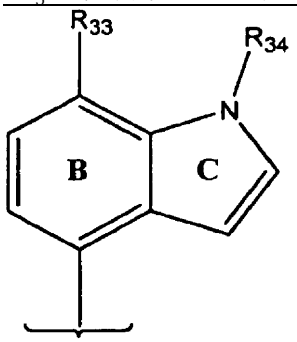




式中、
qは、ゼロまたは1から5の整数であり、かつ
uは、ゼロまたは1から5の整数である。

[請求項1134]

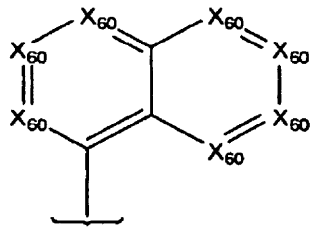
R_5が、以下の式で表される、請求項1131記載の化合物:



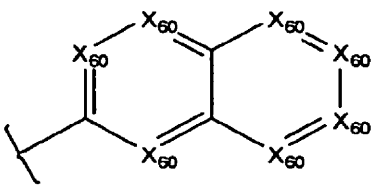
式中、
R_{33}は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、
R_{34}は、H、低級アルキル、または低級アルキルカルボニルであり、かつ
環Bおよび環Cは、1種または複数種の置換基で置換されていてもよい。

[請求項1135]

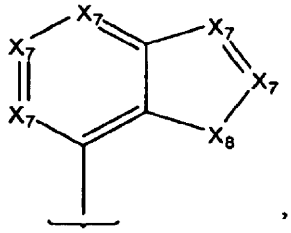
R_5が、



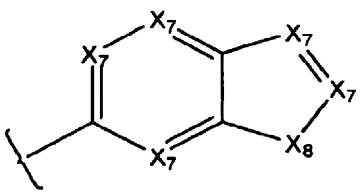
,



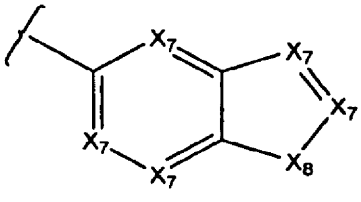
,



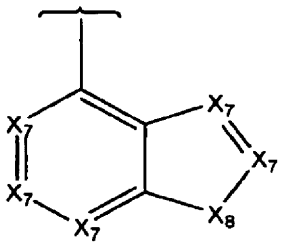
,

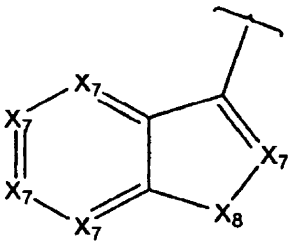
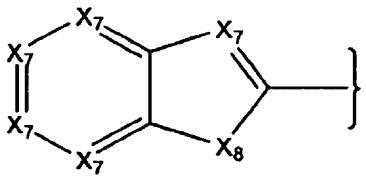
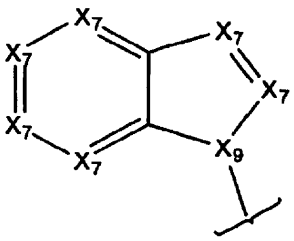


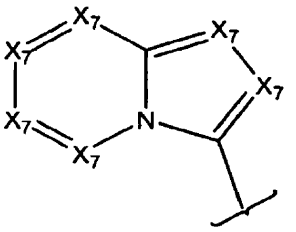
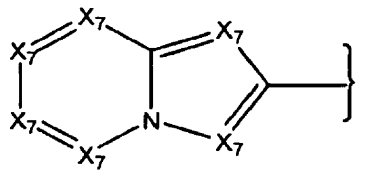
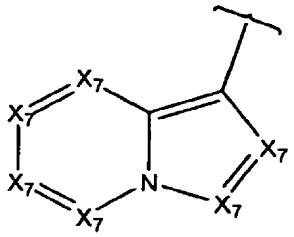
,

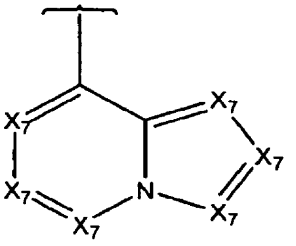
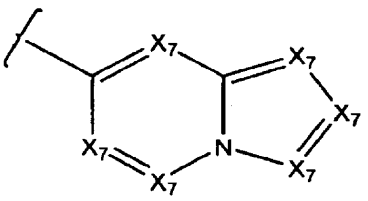
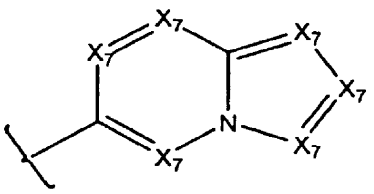


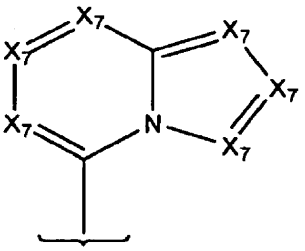
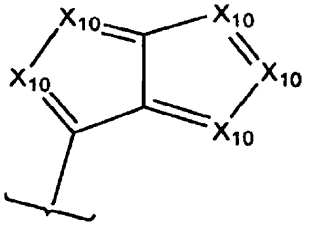
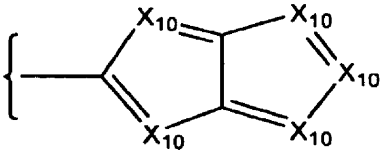
,

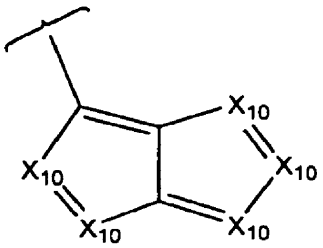



,

,



,

,



,

,



,

,


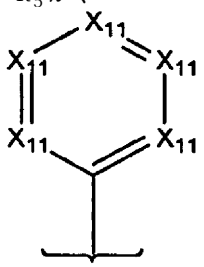
および


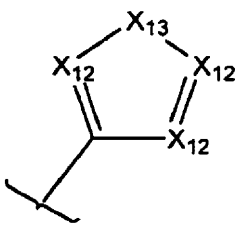
からなる群より選択され、式中、
X_{60}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_{60}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、
X_7は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_7基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、
X_8は、それぞれについて独立して、CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、
X_9は、それぞれについて独立して、NまたはCHであり、
X_{10}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくと

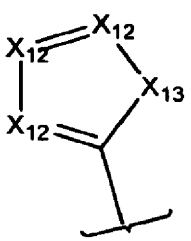
も1つのX_{10}が、CHおよびCR_9から選択され、
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ
R_{17}は、それぞれについて独立して、-H、アルキル、アラルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、または$-C(O)NR_{10}R_{11}$である、請求項1131記載の化合物。

[請求項1136]
R_5が、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、および置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1135記載の化合物。

[請求項1137]
R_5が、



,


および


からなる群より選択され、式中、

X_{11}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、または$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも2つのX_{11}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、
X_{12}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{12}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、
X_{13}は、それぞれについて独立して、O、S、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ
R_{17}は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである、請求項1131記載の化合物。

[請求項1138]
Zが、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1131記載の化合物。

[請求項1139]
Zが、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1138記載の化合物。

[請求項1140]
Zが、-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1139記載の化合物。

[請求項1141]
R_{60}が、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフラニル、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル

、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1131記載の化合物。

[請求項1142]

R_{60}が置換されていてもよいフェニルである、請求項1141記載の化合物。

[請求項1143]

R_{60}が置換されていてもよいフラニルである、請求項1141記載の化合物。

[請求項1144]

R_1およびR_3が各々独立して、

-OH、-SH、または-NHR_7である、請求項1131記載の化合物。

[請求項1145]

R_{60}が置換されていてもよいフェニルであり、かつ

R_1、R_3、およびZが各々独立して、-OH、-SH、または-NHR_7である、請求項1132～1137のいずれか一項記載の化合物。

[請求項1146]

R_3およびZが各々-OHである、請求項1145記載の化合物。

[請求項1147]

R_{60}が置換されていてもよいフラニルであり、かつ

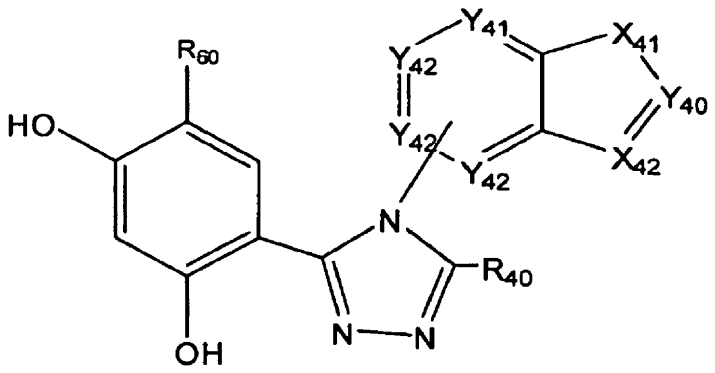
R_1、R_3、およびZが各々独立して、-OH、-SH、または-NHR_7である、請求項1132～1137のいずれか一項記載の化合物。

[請求項1148]

R_3およびZが各々-OHである、請求項1147記載の化合物。

[請求項1149]

以下の構造で表される、請求項1115記載の化合物:



(XXV)

式中、

X_{41}は、O、S、またはNR_{42}であり、

X_{42}は、CR_{44}またはNであり、

Y_{40}は、NまたはCR_{43}であり、

Y_{41}は、NまたはCR_{45}であり、

Y_{42}は、それぞれについて独立して、N、C、またはCR_{46}であり、

R_{40}は、OH、SH、またはNHR_7であり、

R_{42}は、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-C(O)R_7$、$-(CH_2)_mC(O)OR_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、または$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$であり、

R_{43}およびR_{44}は独立して、-H、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$であるか、またはR_{43}およびR_{44}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{45}は、-H、-OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-NHR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、または$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$であり、かつ

R_{46}は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル

、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、または$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$からなる群より選択される。

[請求項1150]

X_{41}がNR_{42}であり、かつX_{42}がCR_{44}である、請求項1149記載の化合物。

[請求項1151]

X_{41}がNR_{42}であり、かつX_{42}がNである、請求項1149記載の化合物。

[請求項1152]

R_{60}が置換されていてもよいフェニルである、請求項1149記載の化合物。

[請求項1153]

X_{41}がNR_{42}であり、かつR_{42}が、-H、低級アルキル、低級シクロアルキル、$-C(O)N(R_{27})_2$、および-C(O)OHからなる群より選択され、式中、各R_{27}は独立して-Hまたは低級アルキルである、請求項1149記載の化合物。

[請求項1154]

X_{41}がNR_{42}であり、かつR_{42}が、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、-C(O)OH、$-(CH_2)_mC(O)OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、および$-C(O)N(CH_3)_2$からなる群より選択される、請求項1149記載の化合物。

[請求項1155]

R_{43}およびR_{44}が、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1149記載の化合物。

[請求項1156]

X_{42}がCR_{44}であり、Y_{40}がCR_{43}であり、かつR_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール環を形成する、請求項1149記載の化合物。

[請求項1157]

R_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_5～C_8シクロアルケニル、またはC_5～C_8アリールを形成する、請求項1156記載の化合物。

[請求項1158]

R_{45}またはCR_{45}が、-H、-OH、-SH、$-NH_2$、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群より選択される、請求項1156記載の化合物。

[請求項1159]

R_{45}が、-H、-OH、メトキシ、およびエトキシからなる群より選択される、請求項1158記載の化合物。

[請求項1160]

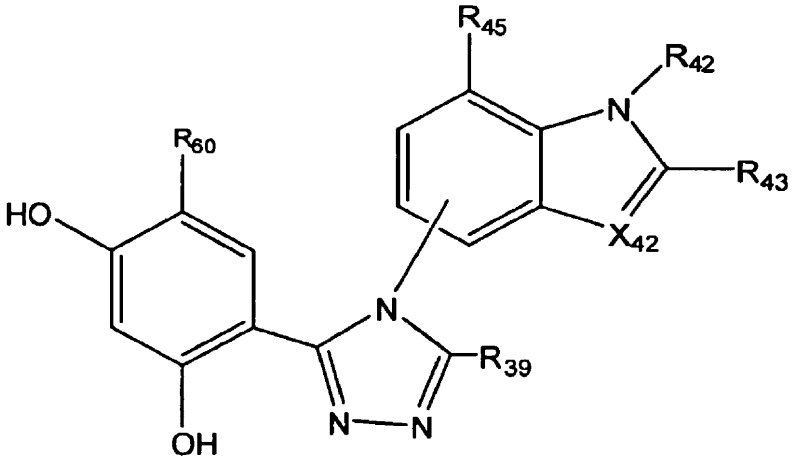
X_{41}が0である、請求項1156記載の化合物。

[請求項1161]

R_{40}が-OHまたは-SHである、請求項1149記載の化合物。

[請求項1162]

以下の構造式で表され、式中、R_{39}は-OHまたは-SHである、請求項1149記載の化合物:



(XXVI)

。

[請求項1163]

X_{42}がCR_{44}であり、かつR_{43}およびR_{44}が、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1162記載の化合物。

[請求項1164]

X_{42}がCR_{44}であり、かつR_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール環を形成する、請求項1162記載の化合物。

[請求項1165]

R_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_5～C_8シクロアルケニルまたはC_5～C_8アリールを形成する、請求項1164記載の化合物。

[請求項1166]

X_{42}がCR_{44}である、請求項1162記載の化合物。

[請求項1167]

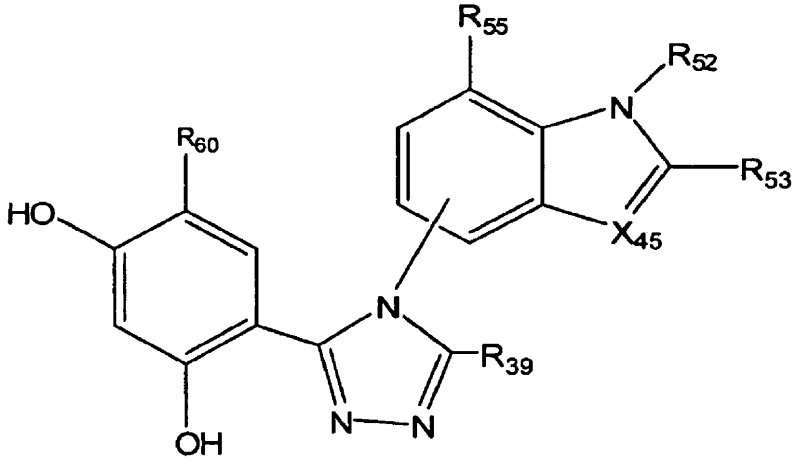
X_{42}がNである、請求項1162記載の化合物。

[請求項1168]

R_{60}が置換されていてもよいフェニルである、請求項1162記載の化合物。

[請求項1169]

以下の構造式で表される、請求項1162記載の化合物:



(XXVII)

式中、

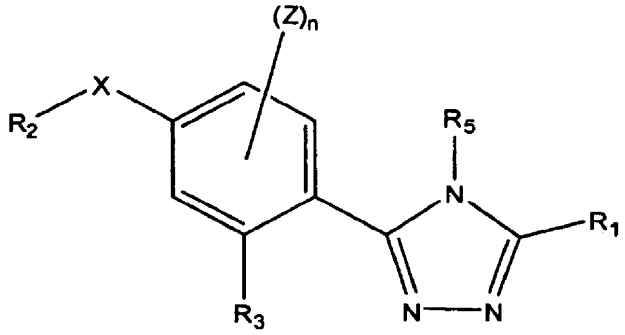
X_{45}は、CR_{54}またはNであり、

R_{39}は、-OHまたは-SHであり、
R_{52}は、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2C(O)OH$、および$-C(O)N(CH_3)_2$からなる群より選択され、
R_{53}およびR_{54}は各々独立して、-H、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであるか、またはR_{53}およびR_{54}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、フェニル、シクロヘキセニル、もしくはシクロオクテニル環を形成し、かつ
R_{55}は、-H、-OH、$-OCH_3$、および$-OCH_2CH_3$からなる群より選択される。
[請求項1170]
R_{60}が置換されていてもよいフェニルである、請求項1169記載の化合物。
[請求項1171]
以下からなる群より選択される請求項1060記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグ:
4-[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-6-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール、
4-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-フェネチル-ベンゼン-1,3-ジオール、
4-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-エチル]-6-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(2-{2,4-ジヒドロキシ-5-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニル}-エチル)-ベンゾニトリル、
4-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-[2-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-エチル]-ベンゼン-1,3-ジオール、
4-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-(2-ペンタフルオロフェニル-エチル)-ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-メチル-エチル)-6-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール、
4-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-ベンゼン-1,3-ジオール、
4-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-[2-(3-メトキシ-フェニル)-エチル]-ベンゼン-1,3-ジオール、
4-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-(1-メチル-2-フェニル-エチル)-ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(1-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン-2-イル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-(2-(ピリミジン-2-イル)エチル)ベンゼン-1,3-ジオール、
1-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェネチル)フェニル)エタノン、
4-(2-フルオロフェネチル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(3-フルオロフェネチル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-フルオロフェネチル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(2-クロロフェネチル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(3-クロロフェネチル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-クロロフェネチル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、

4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-(3-(1-ヒドロキシエチル)フェネチル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェネチル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-(4-(ヒドロキシメチル)フェネチル)ベンゼン-1,3-ジオール、
(R)-4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパン-2-イル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
(S)-4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパン-2-イル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-((R)-1-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパン-2-イル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(2,3-ジフルオロフェネチル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(2,5-ジフルオロフェネチル)-6-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(2,6-ジフルオロフェネチル)-6-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
1-(4-(2-(2,4-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4-(2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)プロピル)-3,5-ジフルオロフェニル)エタノン、
4-(2,6-ジフルオロフェネチル)-6-(4-(4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
4-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-(1-フェニルプロパン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、
1-(3-(2-(2,4-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)プロピル)フェニル)エタノン、
4-(2,4-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェネチル)ベンズアミド、
4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-(4-(メトキシメチル)フェネチル)ベンゼン-1,3-ジオール、
5-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ビフェニル-2,4-ジオール、または
4-(フラン-2-イル)-6-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール。

[請求項1172]

以下の構造式で表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグ:



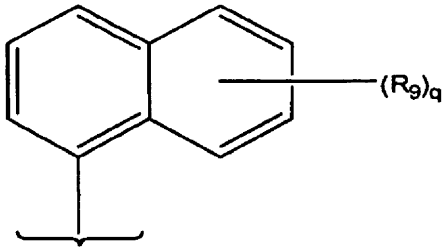
(XVIII)

式中、
R_1およびR_3は、独立して、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$であり、
R_2は、-OH、-SH、$-NHR_7$であり、
R_5は、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールであり、
R_7およびR_8は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、
R_{10}およびR_{11}は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、もしくは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、またはR_{10}およびR_{11}は、それらが結合する窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、
R_{26}は低級アルキルであり、
Xは、置換されていてもよい1から6原子のリンカーであり、ここで各リンカー原子は、C、O、P、N、またはSからなる群より独立して選択され、
Zは置換基であり、
pは、それぞれについて独立して、1または2であり、
mは、それぞれについて独立して、1、2、3、または4であり、
nは、0、1、または2であり、
但し、化合物は、
3-(2,5-ジヒドロキシ-4-カルボキシ)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2,5-ジヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、

3-[2,4-ジ-(ジメチル-カルバモイルオキシ)-フェニル]-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(ジメチル-カルバモイルスルファニル)-[1,2,4]トリアゾール、
3-[2,4-ジ-(ジメチル-カルバモイルオキシ)-フェニル]-4-(キノリン-5-イル)-5-(ジメチル-カルバモイルスルファニル)-[1,2,4]トリアゾール、
3-[2-ヒドロキシ-4-(ジメチル-カルバモイオキシ)-5-エチル-フェニル]-4-(ナフタリン-2-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、
3-[2-ヒドロキシ-4-(ジメチル-カルバモイオキシ)-5-クロロ-フェニル]-4-(キノリン-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、または
3-[2-ヒドロキシ-4-(ジメチル-カルバモイオキシ)-5-エチル-フェニル]-4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾールではない。

[請求項1173]

R_5が、以下の式で表される、請求項1172記載の化合物:

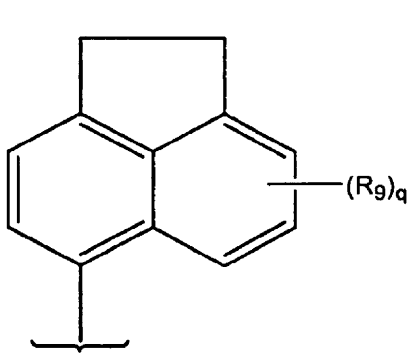


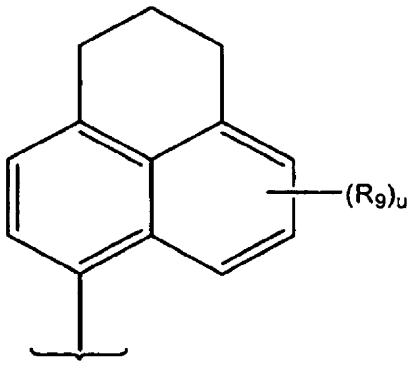
式中、

R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ
qは、ゼロまたは1から7の整数である。

[請求項1174]

R_5が、以下の式で表される、請求項1173記載の化合物:

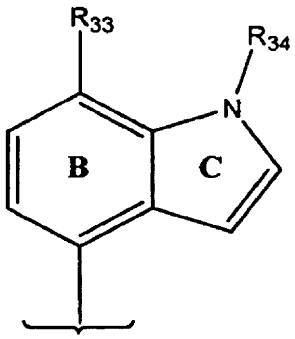




式中、
qは、ゼロまたは1から5の整数であり、かつ
uは、ゼロまたは1から5の整数である。

[請求項1175]

R_5が、以下の式で表される、請求項1172記載の化合物:



式中、

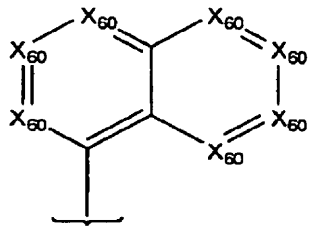
R_{33}は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、

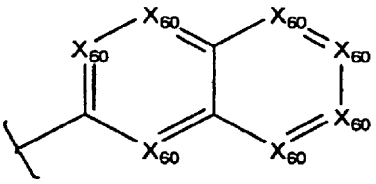
R_{34}は、H、低級アルキル、または低級アルキルカルボニルであり、かつ

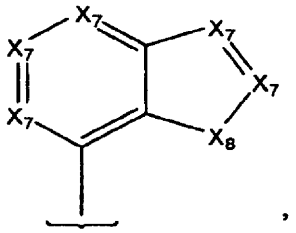
環Bおよび環Cは、1種または複数種の置換基で置換されていてもよい。

[請求項1176]

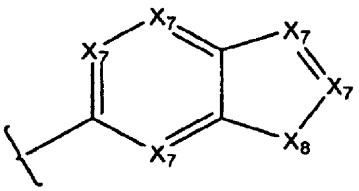
R_5が、

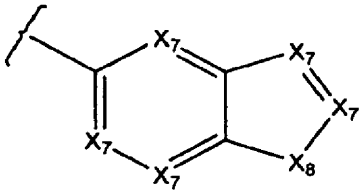


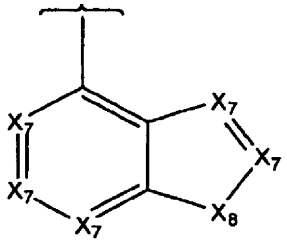
,


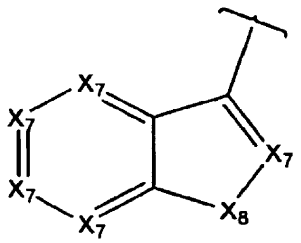
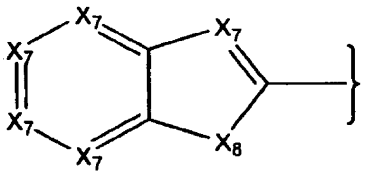
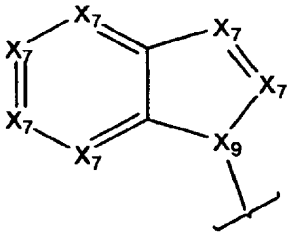
,


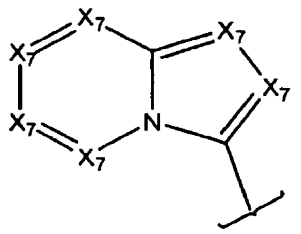
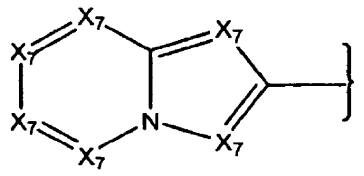
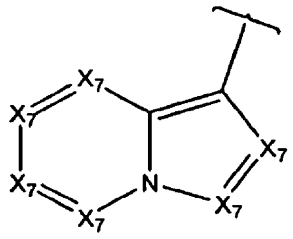
,

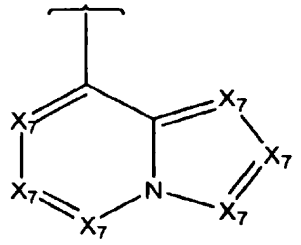
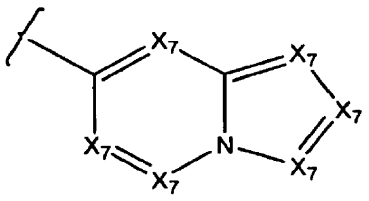
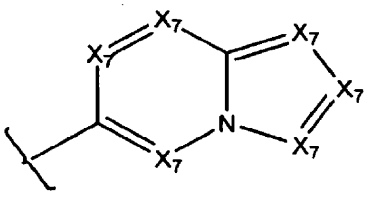


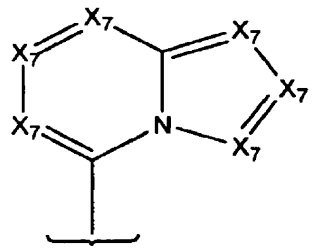
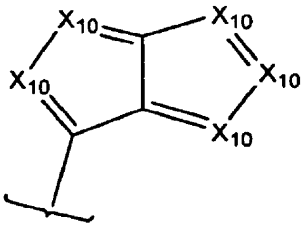
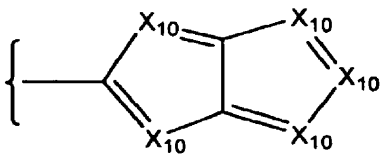
,


,


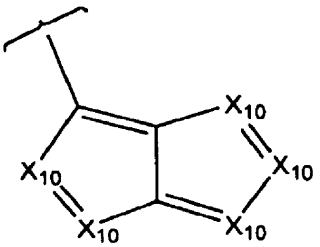

,

,



,

,



,

,



,

,


および



からなる群より選択され、式中、

X_{60}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_{60}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_7は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_7基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_8は、それぞれについて独立して、CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、$S(O)_p$、NR_7またはNR_{17}であり、

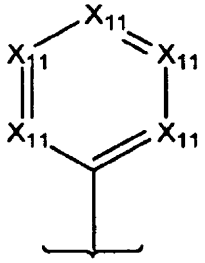
X_9は、それぞれについて独立して、NまたはCHであり、

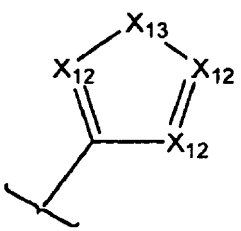
X_{10}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくと

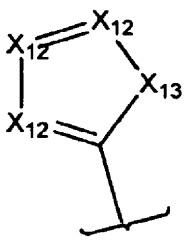
も1つのX_{10}が、CHおよびCR_9から選択され、
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ
R_{17}は、それぞれについて独立して、-H、アルキル、アラルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、または$-C(O)NR_{10}R_{11}$である、請求項1172記載の化合物。

[請求項1177]
R_5が、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、および置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1176記載の化合物。

[請求項1178]
R_5が、



,


および


からなる群より選択され、式中、

X_{11}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、または$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{11}が、N、N(O)、または$N^+(R_{17})$であり、かつ少なくとも2つのX_{11}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_{12}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{12}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_{13}は、それぞれについて独立して、O、S、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、

R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

R_{17}は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである、請求項1172記載の化合物。

[請求項1179]

R_1およびR_3が各々独立して、-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1172記載の化合物。

[請求項1180]

R_1およびR_3が各々独立して、

-OHまたは-SHである、請求項1179記載の化合物。

[請求項1181]

R_2が$-NH_2$である、請求項1172記載の化合物。

[請求項1182]

R_2が-OHである、請求項1172記載の化合物。

[請求項1183]

R_2が-SHである、請求項1172記載の化合物。

[請求項1184]

Xが、置換されていてもよい1から4原子のリンカーであり、ここで各リンカー原子は、Cまたは0からなる群より独立して選択される、請求項1172記載の化合物。

[請求項1185]

Xが、$-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$、または-OC(O)-であり、

sが、1、2、または3であり、かつ

tが、0、1、または2である、請求項1184記載の化合物。

[請求項1186]

Zが、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、-N

$R_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である、請求項1172記載の化合物。

[請求項1187]

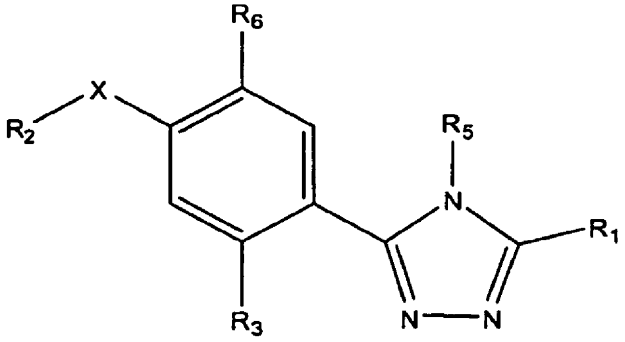
nが1である、請求項1186記載の化合物。

[請求項1188]

nが0である、請求項1172記載の化合物。

[請求項1189]

以下の構造で表される、請求項1172記載の化合物:

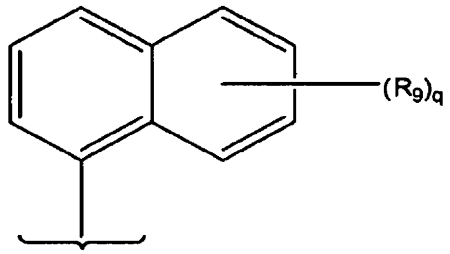


(XXIX)

式中、R_6は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、または$-S(O)_pR_7$である。

[請求項1190]

R_5が、以下の式で表される、請求項1189記載の化合物:



式中、

R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていても

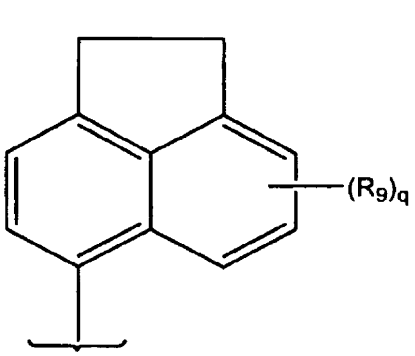
よいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、-$NR_{10}R_{11}$、-OR_7、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$、-$OC(O)R_7$、-$C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_8C(O)R_7$、-SR_7、-$S(O)_pR_7$、-$OS(O)_pR_7$、-$S(O)_pOR_7$、-$NR_8S(O)_pR_7$、もしくは-$S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$S(O)_pOR_7$、-$OP(O)(OR_7)_2$、もしくは-$SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

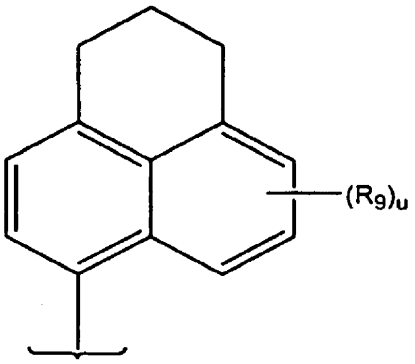
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

qは、ゼロまたは1から7の整数である。

[請求項1191]

R_5が、以下の式で表される、請求項1190記載の化合物:





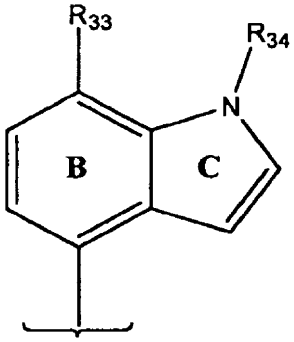
式中、

qは、ゼロまたは1から5の整数であり、かつ

uは、ゼロまたは1から5の整数である。

[請求項1192]

R_5が、以下の式で表される、請求項1189記載の化合物:



式中、

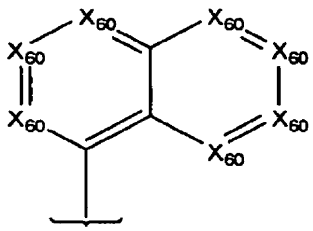
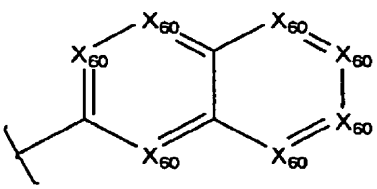
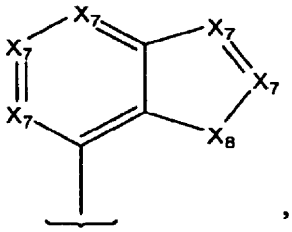
R_{33}は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、

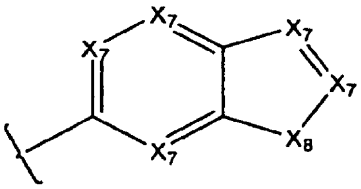
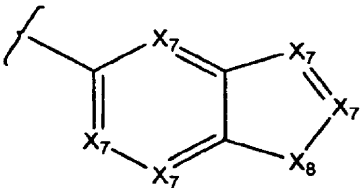
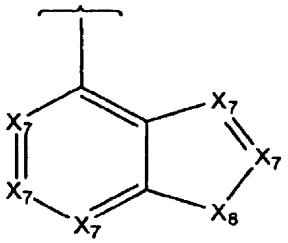
R_{34}は、H、低級アルキル、または低級アルキルカルボニルであり、かつ

環Bおよび環Cは、1種または複数種の置換基で置換されていてもよい。

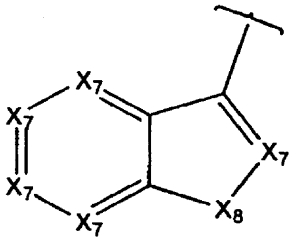
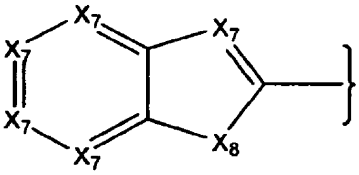
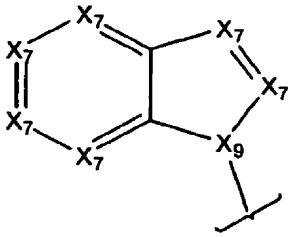
[請求項1193]

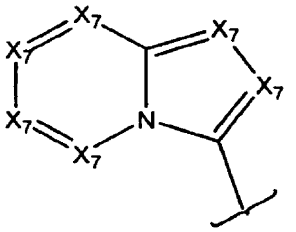
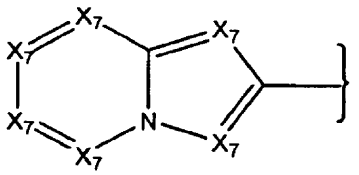
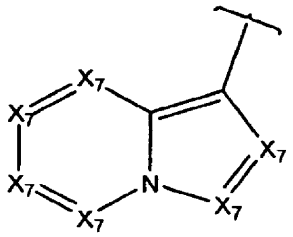
R_5が、

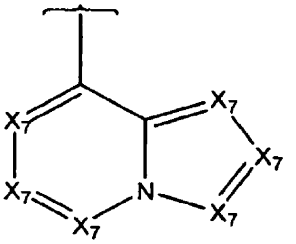
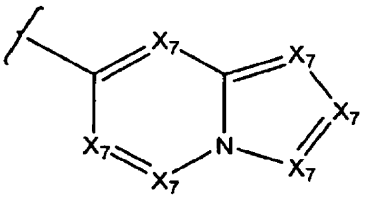
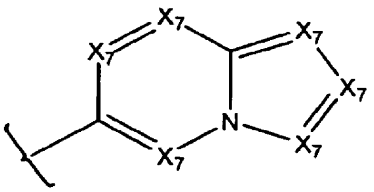

,

,

,

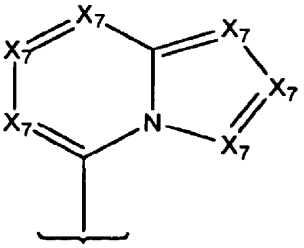
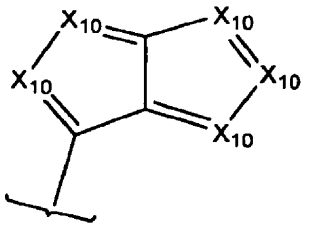
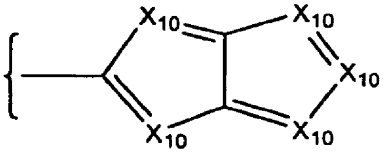

,

,


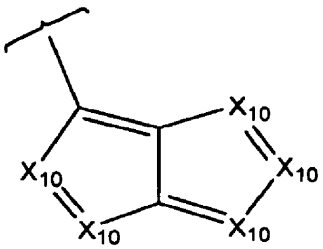
10


,

,



,

,



,

,



,

,


および


からなる群より選択され、式中、

X_{60}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_{60}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_7は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも3つのX_7基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、

X_8は、それぞれについて独立して、CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、

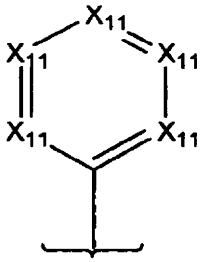
X_9は、それぞれについて独立して、NまたはCHであり、

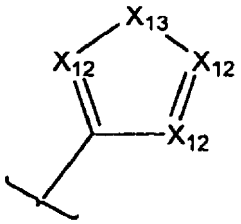
X_{10}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくと

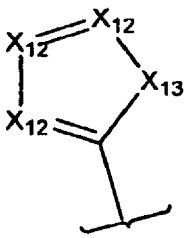
も1つのX_{10}が、CHおよびCR_9から選択され、
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、
または2つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ
R_{17}は、それぞれについて独立して、-H、アルキル、アラルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、または$-C(O)NR_{10}R_{11}$である、請求項1189記載の化合物。

[請求項1194]
R_5が、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、および置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1193記載の化合物。

[請求項1195]
R_5が、



,


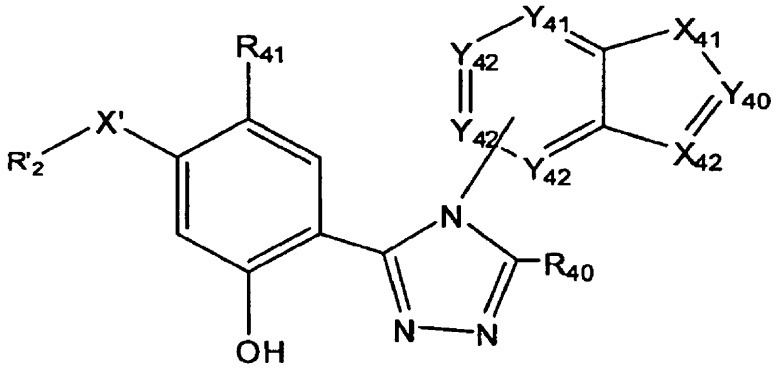
および


からなる群より選択され、式中、

X_{11}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、または$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{11}が、N、N(O)、または$N^+(R_{17})$であり、かつ少なくとも2つのX_{11}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、
X_{12}は、それぞれについて独立して、CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも1つのX_{12}基が、CHおよびCR_9から独立して選択され、
X_{13}は、それぞれについて独立して、O、S、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、
または2つの$_9$基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ
R_{17}は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである、請求項1189記載の化合物。
[請求項1196]
R_6が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニル、またはC3～C6シクロアルキルである、請求項1189記載の化合物。
[請求項1197]
R_1およびR_3が各々独立して、-OH、-SH、または$-NHR_7$である、請求項1196記載の化合物。
[請求項1198]
R_1およびR_3が各々独立して、
-OHまたは-SHである、請求項1197記載の化合物。
[請求項1199]
R_2が$-NH_2$である、請求項1189記載の化合物。
[請求項1200]
R_2が-OHである、請求項1189記載の化合物。
[請求項1201]
R_2が-SHである、請求項1189記載の化合物。
[請求項1202]
Xが、置換されていてもよい1から4原子のリンカーであり、ここで各リンカー原子は、Cまたは0からなる群より独立して選択される、請求項1189記載の化合物。
[請求項1203]
Xが、$-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$、または-OC(O)-であり、
sが、1、2、または3であり、かつ
tが、0、1、または2である、請求項1202記載の化合物。
[請求項1204]
R_1およびR_3が各々独立して、-OHまたは-SHであり、
R_6が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニル、またはC3～C6シクロアルキルであり、
Xが、$-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$、または-OC(O)-であり、
sが、1、2、または3であり、かつ
tが、0、1、または2である、請求項1190～1195のいずれか一項記載の化合物。
[請求項1205]
R_2が$-NH_2$である、請求項1204記載の化合物。

[請求項1206]

以下の構造で表される、請求項1172記載の化合物:



(XXX)

式中、

X'は、置換されていてもよい1から4原子のリンカーであり、ここで各リンカー原子は、Cまたは0からなる群より独立して選択され、

X_{41}は、O、S、またはNR_{42}であり、

X_{42}は、CR_{44}またはNであり、

Y_{40}は、NまたはCR$_{43}$であり、

Y_{41}は、NまたはCR$_{45}$であり、

Y_{42}は、それぞれについて独立して、N、C、またはCR_{46}であり、

R'$_2$は、-OH、-SH、-NH$_2$であり、

R_{40}は、-OH、-SH、または-NHR$_7$であり、

R_{41}は、-H、-OH、-SH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシまたはシクロアルコキシ、ハロアルコキシ、-$NR_{10}R_{11}$、-OR_7、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$、-$C(S)R_7$、-$C(O)SR_7$、-$C(S)SR_7$、-$C(S)OR_7$、-$C(S)NR_{10}R_{11}$、-$C(NR_8)OR_7$、-$C(NR_8)R_7$、-$C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$C(NR_8)SR_7$、-$OC(O)R_7$、-$OC(O)OR_7$、-$OC(S)OR_7$、-$OC(NR_8)OR_7$、-$SC(O)R_7$、-$SC(O)OR_7$、-$SC(NR_8)OR_7$、-$OC(S)R_7$、-$SC(S)R_7$、-$SC(S)OR_7$、-$OC(O)NR_{10}R_{11}$、-$OC(S)NR_{10}R_{11}$、-$OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$SC(O)NR_{10}R_{11}$、-$SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-$SC(S)NR_{10}R_{11}$、-$OC(NR_8)R_7$、-$SC(NR_8)R_7$、-$C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_8C(O)R_7$、-$NR_7C(S)R_7$、-$NR_7C(S)OR_7$、-$NR_7C(NR_8)R_7$、-$NR_7C(O)OR_7$、-$NR_7C(NR_8)OR_7$、-$NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-SR_7、-$S(O)_pR_7$、-$OS(O)_pR_7$、-$OS(O)_pOR_7$、-$OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$S(O)_pOR_7$、-$NR_8S(O)_pR_7$、-$NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$NR_7S(O)_pOR_7$、-$S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$SS(O)_pR_7$、-$SS(O)_pOR_7$、-$SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$OP(O)(OR_7)_2$、または-$SP(O)(OR_7)_2$であり、

R_{42}は、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、-$C(O)R_7$、-$(CH_2)_mC(O)OR_7$、-$C(O)OR_7$、-$OC(O)R_7$、-$C(O)NR_{10}R_{11}$、-$S(O)_pR_7$、-$S(O)_pOR_7$、または-$S(O)_pNR_{10}R_{11}$であり、

R_{43}およびR_{44}は独立して、-H、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコ

キシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、-C(O)R_7、-C(O)OR_7、-OC(O)R_7、-C(O)$NR_{10}R_{11}$、-NR_8C(O)R_7、-SR_7、-S(O)$_p$$R_7$、-OS(O)$_p$$R_7$、-S(O)$_pOR_7$、-$NR_8$S(O)$_p$$R_7$、-S(O)$_p$$NR_{10}R_{11}$であるか、または$R_{43}$および$R_{44}$は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{45}は、-H、-OH、-SH、-NR_7H、-OR_{26}、-SR_{26}、-NHR_{26}、-O(CH_2)$_m$OH、-O(CH_2)$_m$SH、-O(CH_2)$_m$$NR_7$H、-S(C$H_2$)$_m$OH、-S(C$H_2$)$_m$SH、-S(C$H_2$)$_m$$NR_7$H、-OC(O)$NR_{10}R_{11}$、-SC(O)$NR_{10}R_{11}$、-$NR_7$C(O)$NR_{10}R_{11}$、-OC(O)$R_7$、-SC(O)$R_7$、-$NR_7$C(O)$R_7$、-OC(O)O$R_7$、-SC(O)O$R_7$、-$NR_7$C(O)O$R_7$、-OC$H_2$C(O)$R_7$、-SC$H_2$C(O)$R_7$、-$NR_7CH_2$C(O)$R_7$、-OC$H_2$C(O)O$R_7$、-SC$H_2$C(O)O$R_7$、-$NR_7CH_2$C(O)O$R_7$、-OC$H_2$C(O)$NR_{10}R_{11}$、-SC$H_2$C(O)$NR_{10}R_{11}$、-$NR_7CH_2$C(O)$NR_{10}R_{11}$、-OS(O)$_p$$R_7$、-SS(O)$_p$$R_7$、-$NR_7$S(O)$_p$$R_7$、-OS(O)$_p$$NR_{10}R_{11}$、-SS(O)$_p$$NR_{10}R_{11}$、-$NR_7$S(O)$_p$$NR_{10}R_{11}$、-OS(O)$_pOR_7$、-SS(O)$_pOR_7$、-$NR_7$S(O)$_pOR_7$、-OC(S)$R_7$、-SC(S)$R_7$、-$NR_7$C(S)$R_7$、-OC(S)O$R_7$、-SC(S)O$R_7$、-$NR_7$C(S)O$R_7$、-OC(S)$NR_{10}R_{11}$、-SC(S)$NR_{10}R_{11}$、-$NR_7$C(S)$NR_{10}R_{11}$、-OC($NR_8$)$R_7$、-SC($NR_8$)$R_7$、-$NR_7$C($NR_8$)$R_7$、-OC($NR_8$)O$R_7$、-SC($NR_8$)O$R_7$、-$NR_7$C($NR_8$)O$R_7$、-OC($NR_8$)$NR_{10}R_{11}$、-SC($NR_8$)$NR_{10}R_{11}$、または-$NR_7$C($NR_8$)$NR_{10}R_{11}$であり、かつ

R_{46}は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、-$NR_{10}R_{11}$、-OR_7、-C(O)R_7、-C(O)OR_7、-OC(O)R_7、-C(O)$NR_{10}R_{11}$、-NR_8C(O)R_7、-SR_7、-S(O)$_p$$R_7$、-OS(O)$_p$$R_7$、-S(O)$_pOR_7$、-$NR_8$S(O)$_p$$R_7$、または-S(O)$_p$$NR_{10}R_{11}$からなる群より選択される。

[請求項1207]

X_{41}がNR_{42}であり、かつX_{42}がCR_{44}である、請求項1206記載の化合物。

[請求項1208]

X_{41}がNR_{42}であり、かつX_{42}がNである、請求項1206記載の化合物。

[請求項1209]

R_{41}が、-H、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキル、および低級シクロアルコキシからなる群より選択される、請求項1206記載の化合物。

[請求項1210]

R_{41}が、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1206記載の化合物。

[請求項1211]

X_{41}がNR_{42}であり、かつR_{42}が、-H、低級アルキル、低級シクロアルキル、-C(O)N(R_{27})$_2$、および-C(O)OHからなる群より選択され、式中各R_{27}は独立して、-Hまたは低級アルキルである、請求項1206記載の化合物。

[請求項1212]

X_{41}がNR_{42}であり、かつR_{42}が、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、-C(O)OH、-(CH_2)$_m$C(O)OH、-CH_2OCH_3、-CH_2CH_2OCH_3、および-C(O)N(CH_3)$_2$からなる群より選択される、請求項1206記載の化合物。

[請求項1213]

R_{43}およびR_{44}が独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1206記載の化合物。

[請求項1214]

X_{42}がCR_{44}であり、Y_{40}がCR_{43}であり、かつR_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子

と一緒になって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール環を形成する、請求項1206記載の化合物。

[請求項1215]

R_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_5～C_8シクロアルケニルまたはC_5～C_8アリールを形成する、請求項1214記載の化合物。

[請求項1216]

R_{45}またはCR_{45}が、-H、-OH、-SH、$-NH_2$、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群より選択される、請求項1214記載の化合物。

[請求項1217]

R_{45}が、-H、-OH、メトキシ、およびエトキシからなる群より選択される、請求項1216記載の化合物。

[請求項1218]

X_{41}が0である、請求項1214記載の化合物。

[請求項1219]

R_{40}が-OHまたは-SHである、請求項1206記載の化合物。

[請求項1220]

R'_2が$-NH_2$である、請求項1206記載の化合物。

[請求項1221]

R'_2が-OHである、請求項1206記載の化合物。

[請求項1222]

R'_2が-SHである、請求項1206記載の化合物。

[請求項1223]

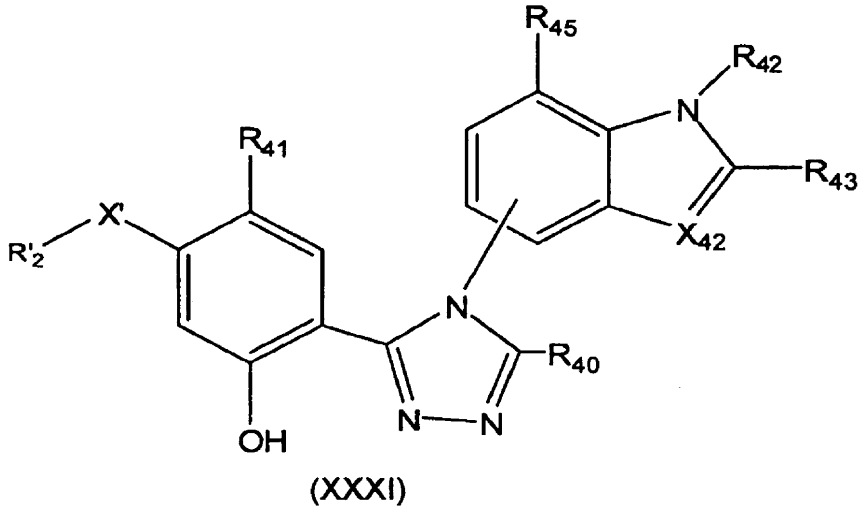
X'が、$-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$、または-OC(O)-であり、

sが、1、2、または3であり、かつ

tが、0、1、または2である、請求項1206記載の化合物。

[請求項1224]

以下の構造式で表される、請求項1206記載の化合物:



(XXXI)

。

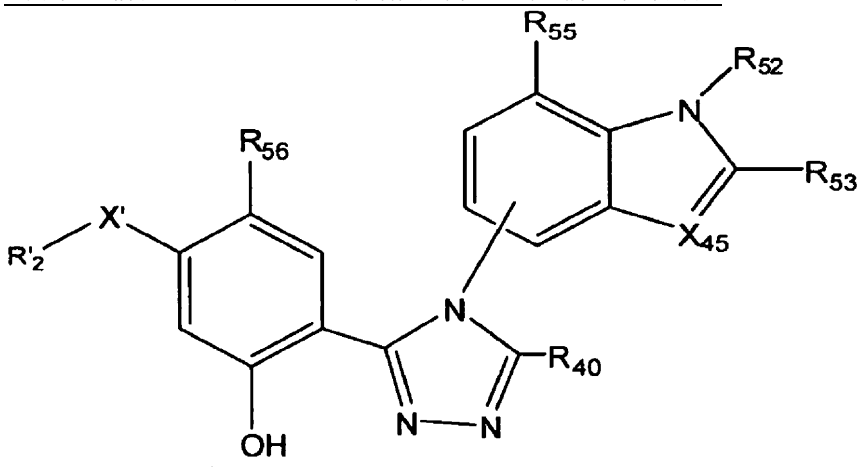
[請求項1225]

X_{42}がCR_{44}であり、かつR_{43}およびR_{44}が独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1224記載の化合物。

[請求項1226]

X_{42}がCR_{44}であり、かつR_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール環を形成する、請求項1224記載の化合物。

[請求項1227]
R_{43}およびR_{44}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_5～C_8シクロアルケニルまたはC_5～C_8アリールを形成する、請求項1226記載の化合物。
[請求項1228]
X_{42}がCR_{44}である、請求項1224記載の化合物。
[請求項1229]
X_{42}がNである、請求項1224記載の化合物。
[請求項1230]
R'_2が$-NH_2$である、請求項1224記載の化合物。
[請求項1231]
R'_2が-OHである、請求項1224記載の化合物。
[請求項1232]
R'_2が-SHである、請求項1224記載の化合物。
[請求項1233]
X'が、$-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$、または-OC(O)-であり、
sが、1、2、または3であり、かつ
tが、0、1、または2である、請求項1224記載の化合物。
[請求項1234]
以下の構造式で表される、請求項1224記載の化合物:



(XXXII)

式中、
X_{45}は、CR_{54}またはNであり、
R_{56}は、-H、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルからなる群より選択され、
R_{52}は、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2C(O)OH$、および$-C(O)N(CH_3)_2$からなる群より選択され、
R_{53}およびR_{54}は各々独立して、-H、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであるか、または
R_{53}およびR_{54}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、フェニル、シクロヘキセニル、またはシクロオクテニル環を形成し、かつ
R_{55}は、-H、-OH、$-OCH_3$、およびOCH_2CH_3からなる群より選択される。
[請求項1235]
R'_2が$-NH_2$である、請求項1234記載の化合物。
[請求項1236]
R'_2が-OHである、請求項1234記載の化合物。
[請求項1237]
R'_2が-SHである、請求項1234記載の化合物。

[請求項1238]
X'が、$-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$、または-OC(O)-であり、
sが、1、2、または3であり、かつ
tが、0、1、または2である、請求項1234記載の化合物。
[請求項1239]
以下からなる群より選択される請求項1172記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグ:
5-(4-(2-アミノエトキシ)-2-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-オール、
5-(4-(アミノメチル)-2-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-オール、
5-(4-(アミノオキシ)-2-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-オール、
5-(4-(2-アミノエチル)-2-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-オール、
2-(5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニル)アセトアミド、
5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルカルバメート、
5-(4-(3-アミノプロピル)-2-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-オール、または
3-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸。
[請求項1240]
細胞においてHsp90を阻害する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を細胞に投与する工程を含む、方法。
[請求項1241]
哺乳動物における増殖障害を治療または予防する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。
[請求項1242]
哺乳動物における癌を治療する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。
[請求項1243]
c-kitタンパク質の分解を誘発する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。
[請求項1244]
哺乳動物におけるc-kit関連癌を治療する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。
[請求項1245]
Bcr-Ablタンパク質の分解を誘発する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。
[請求項1246]
哺乳動物におけるBcr-Abl関連癌を治療する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。
[請求項1247]
FLT3タンパク質の分解を誘発する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。
[請求項1248]
哺乳動物におけるFLT3関連癌を治療する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1249]
EGFRタンパク質の分解を誘発する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。
[請求項1250]
哺乳動物におけるEGFR関連癌を治療する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。
[請求項1251]
血管形成の治療または阻害を必要とする被検体における血管形成を治療または阻害する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。
[請求項1252]
新生血管における血流を遮断、妨害、またはさもなくば乱す方法であって、新生血管を請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物の有効量と接触させる工程を含む、方法。
[請求項1253]
新生血管が被検体におけるものであり、かつ、化合物の有効量を被検体に投与することによって、新生血管の血流が被検体において遮断、妨害、またはさもなくば乱される、請求項1252記載の方法。
[請求項1254]
被検体がヒトである、請求項1253記載の方法。
[請求項1255]
請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、非ホジキンリンパ腫を治療する方法。
[請求項1256]
非ホジキンリンパ腫がB細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項1255記載の方法。
[請求項1257]
B細胞非ホジキンリンパ腫が、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、結節辺縁帯B細胞リンパ腫、形質細胞腫瘍、小リンパ球性リンパ腫/慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、およびリンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンストロームマクログロブリン血症からなる群より選択される、請求項1256記載の方法。
[請求項1258]
非ホジキンリンパ腫がT細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項1255記載の方法。
[請求項1259]
T細胞非ホジキンリンパ腫が、未分化大細胞リンパ腫、前駆T細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫、不特定末梢性T細胞リンパ腫、および血管免疫芽球性T細胞リンパ腫からなる群より選択される、請求項1258記載の方法。
[請求項1260]
被検体における感染を治療または予防する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。
[請求項1261]
被検体における真菌感染を治療または予防する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。
[請求項1262]
被検体における細菌感染を治療または予防する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。
[請求項1263]
被検体におけるウイルス感染を治療または予防する方法であって、請求項1001～1239の

いずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。
[請求項1264]
被検体における寄生虫感染を治療または予防する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。
[請求項1265]
化合物を別の治療薬と一緒に投与する、請求項1260～1264のいずれか一項記載の方法。
[請求項1266]
被検体におけるトポイソメラーゼIIを阻害する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。
[請求項1267]
細胞におけるグルココルチコイド受容体の活性を調節する方法であって、有効量の請求項1001～1239のいずれか一項、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを細胞に投与する工程を含む、方法。
[請求項1268]
被検体における炎症性障害を治療または予防する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。
[請求項1269]
被検体における免疫障害を治療または予防する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。
[請求項1270]
免疫系の抑制を必要とする被検体において免疫系を抑制する方法であって、請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。
[請求項1271]
薬学的に許容されるキャリアおよび請求項1001～1239のいずれか一項記載の化合物を含む、薬学的組成物。
[請求項1272]
1種または複数種の別の治療薬をさらに含む、請求項1271記載の薬学的組成物。
【発明を実施するための形態】
【００４５】
発明の詳細な説明
以下、本発明の好ましい実施形態について説明する。
【００４６】
本発明は、本明細書に開示の化合物を提供し、Ｈｓｐ９０活性の阻害ならびに、癌などの増殖障害の治療用に前記化合物を使用するものである。特に、本発明は、本発明の化合物を利用して、被検体における癌性細胞の増殖を遅延または停止させるか、あるいは、癌性細胞を低減または排除することを包含し、好ましくは、被検体が哺乳動物である。
【００４７】
特定の実施形態では、本発明の化合物を他の化学療法剤と併用することが可能であり、本発明の化合物は、哺乳動物における多剤耐性癌性細胞の発生を防止または低減する一助となることができる。この実施形態では、本発明の化合物が多剤耐性癌性細胞の発生を阻害するはずであるので、本発明の化合物を用いると哺乳動物に投与して効果のある第２の化学療法剤の量を減らせる場合がある。
【００４８】
特定の実施形態では、本発明の化合物を利用して、新生脈管構造（ｎｅｏｖａｓｃｕｌ

ａｔｕｒｅ）における血流を遮断、妨害、またはさもなくば乱すことができる。
【００４９】
他の実施形態では、本発明の化合物を利用して、それを必要とする被検体での血管形成を処置または阻害することができる。
【００５０】
また、本発明は、トポイソメラーゼＩＩの活性を阻害する化合物にも関するものである。
【００５１】
また、本発明は、ＩＮＦγ／ＬＰＳまたはＳＡＣなどの炎症性刺激によって刺激された末梢血単核球（ＰＭＢＣ）などの細胞を、Ｈｓｐ９０阻害剤で処理すると、ＰＭＢＣでのＧＲの発現が減り、かつ、炎症性サイトカインの生成も減るという発見にも関するものである。
【００５２】
また、本発明は、Ｈｓｐ９０の活性を阻害し、感染の治療または予防に役立つ化合物にも関するものである。
【００５３】
Ａ．用語
特に明記しないかぎり、本明細書で使用する下記の用語を以下のとおり定義する。
【００５４】
本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、１から１０個の炭素原子を有する非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な直鎖飽和アルキルとしては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニルおよびｎ－デシルがあげられ、分枝飽和アルキルとしては、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、２－メチルブチル、３－メチルブチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、４－メチルペンチル、２－メチルヘキシル、３－メチルヘキシル、４－メチルヘキシル、５－メチルヘキシル、２，３－ジメチルブチル、２，３－ジメチルペンチル、２，４－ジメチルペンチル、２，３－ジメチルヘキシル、２，４－ジメチルヘキシル、２，５－ジメチルヘキシル、２，２－ジメチルペンチル、２，２－ジメチルヘキシル、３，３－ジメチルペンチル、３，３－ジメチルヘキシル、４，４－ジメチルヘキシル、２－エチルペンチル、３－エチルペンチル、２－エチルヘキシル、３－エチルヘキシル、４－エチルヘキシル、２－メチル－２－エチルペンチル、２－メチル－３－エチルペンチル、２－メチル－４－エチルペンチル、２－メチル－２－エチルヘキシル、２－メチル－３－エチルヘキシル、２－メチル－４－エチルヘキシル、２，２－ジエチルペンチル、３，３－ジエチルヘキシル、２，２－ジエチルヘキシル、３，３－ジエチルヘキシルなどがあげられる。「（C_1～C_6）アルキル」という用語は、１から６個の炭素原子を有する非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な（C_1～C_6）アルキル基は、１から６個の炭素原子を有する、上記にして示したものである。本発明の化合物に含まれるアルキル基は、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。
【００５５】
本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、２から１０個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する、非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝（C_2～C_{10}）アルケニルとしては、ビニル、アリル、１－ブテニル、２－ブテニル、イソブチレニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－メチル－１－ブテニル、２－メチル－２－ブテニル、２，３－ジメチル－２－ブテニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、１－ヘプテニル、２－ヘプテニル、３－ヘプテニル、１－オクテニル、２－オクテニル、３－オクテニル、１－ノネニル、２－ノネニル、３－ノネニル、１－デセニル、２－デセニル、３－デセニルなどがあげられる。アルケニル基は、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【００５６】
本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、２から１０個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有する、非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な直鎖状および分枝アルキニルとしては、アセチレニル、プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、３－メチル－１－ブチニル、４－ペンチニル、１－ヘキシニル、２－ヘキシニル、５－ヘキシニル、１－ヘプチニル、２－ヘプチニル、６－ヘプチニル、１－オクチニル、２－オクチニル、７－オクチニル、１－ノニニル、２－ノニニル、８－ノニニル、１－デシニル、２－デシニル、９－デシニルなどがあげられる。アルキニル基は、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【００５７】
本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、３から２０個の炭素原子を有する単環式飽和アルキルラジカルまたは多環式飽和アルキルラジカルを意味する。代表的なシクロアルキルとしては、シクロプロピル、１－メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、オクタヒドロ－ペンタレニルなどがあげられる。シクロアルキル基は、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【００５８】
本明細書で使用する場合、「シクロアルケニル」という用語は、環系内に少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有し、かつ、３から２０個の炭素原子を有する、単環式非芳香族アルキルラジカルまたは多環式非芳香族アルキルラジカルを意味する。代表的なシクロアルケニルとしては、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、シクロオクタテトラエニル、シクロノネニル、シクロノナジエニル、シクロデセニル、シクロデカジエニル、１，２，３，４，５，８－ヘキサヒドロナフタレニルなどがあげられる。シクロアルケニル基は、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【００５９】
本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」という用語は、１個または複数個（すべてを含む）の水素ラジカルがハロ基で置換され、各ハロ基が独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒおよび－Ｉから選択されるアルキル基を意味する。「ハロメチル」という用語は、１から３個の水素ラジカルがハロ基で置換されたメチルを意味する。代表的なハロアルキル基としては、トリフルオロメチル、ブロモメチル、１，２－ジクロロエチル、４－ヨードブチル、２－フルオロペンチルなどがあげられる。

【００６０】
本明細書で使用する場合、「アルコキシ」は、酸素リンカーを介して別の部分に結合するアルキル基である。

【００６１】
本明細書で使用する場合、「ハロアルコキシ」は、酸素リンカーを介して別の部分に結合するハロアルキル基である。

【００６２】
本明細書で使用する場合、「芳香環」または「アリール」という用語は、少なくとも１つの環が芳香族である単環式炭化水素ラジカルまたは多環式炭化水素ラジカルを意味する。好適なアリール基の例として、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルおよびナフチルならびに、５，６，７，８－テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環式部分があげられるが、これに限定されるものではない。アリール基は、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。一実施形態では、アリール基は環に６個の炭素原子を含む単環であり、本明細書ではこれを「（C_6）アリール」と呼ぶ。

【００６３】

本明細書で使用する場合、「アラルキル」という用語は、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキレン基によって別の基に結合するアリール基を意味する。代表的なアラルキル基としては、ベンジル、２－フェニル－エチル、ナフト－３－イル－メチルなどがあげられる。アラルキル基は、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【００６４】

本明細書で使用する場合、「アルキレン」という用語は、結合点が２つあるアルキル基を示す。「（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキレン」という用語は、１から６個の炭素原子を有するアルキレン基を示す。直鎖（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキレン基が好ましい。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン（－ＣＨ$_2$－）、エチレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、ｎ－プロピレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、イソプロピレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）－）などがあげられる。アルキレン基は、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【００６５】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」という用語は、飽和環または不飽和非芳香環のいずれかである単環式（一般に３員環から１０員環）または多環式（一般に７員環から２０員環）の複素環系を意味する。３員環から１０員環の複素環は、最大５個のヘテロ原子を含み得る。７員環から２０員環の複素環は、最大７個のヘテロ原子を含み得る。一般に、複素環は少なくとも１個の炭素原子を環員とする。各ヘテロ原子は、窒素（酸化（Ｎ（Ｏ）など）または四級化が可能）と、酸素と、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄とから独立して選択される。複素環は、ヘテロ原子または炭素原子によって結合され得る。代表的な複素環としては、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリンジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどがあげられる。当業者間で周知の保護基でヘテロ原子を置換してもよく、たとえば、窒素上の水素をｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基で置換してもよい。さらに、ヘテロシクリルは、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。このような置換複素環基の安定した異性体だけが、この定義に包含される。

【００６６】

本明細書で使用する場合、「複素芳香族」、「ヘテロアリール」という用語または同様の用語は、炭素原子の環員と１つまたは複数のヘテロ原子の環員とを含む単環式複素芳香環または多環式複素芳香環を意味する。各ヘテロ原子は、窒素（酸化（Ｎ（Ｏ）など）または四級化が可能）と、酸素と、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄とから独立して選択される。代表的なヘテロアリール基としては、ピリジル、１－オキソ－ピリジル、フラニル、ベンゾ［１，３］ジオキソリル、ベンゾ［１，４］ジオキシニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キナゾリニル、プリニル、ピロロ［２，３］ピリミジニル、ピラゾロ［３，４］ピリミジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジルおよびベンゾチエニルがあげられる。一実施形態では、複素芳香環は、５～８員環の単環式ヘテロアリール環から選択される。複素芳香族またはヘテロアリール環の結合点は、複素芳香族またはヘテロアリール環のヘテロ原子にあっても炭素原子にあってもよい。ヘテロアリール基は、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【００６７】

本明細書で使用する場合、「（Ｃ$_5$）ヘテロアリール」という用語は、環の少なくとも１個の炭素原子が、たとえば、酸素、硫黄または窒素などのヘテロ原子で置換されている、５員環の芳香族複素環を意味する。代表的な（Ｃ$_5$）ヘテロアリールとしては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、

ピラゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、チアジアゾリルなどがあげられる。

【００６８】

本明細書で使用する場合、「（C_6）ヘテロアリール」という用語は、環の少なくとも１個の炭素原子が、たとえば、酸素、窒素または硫黄などのヘテロ原子で置換されている、６員環の芳香族複素環を意味する。代表的な（C_6）ヘテロアリールとしては、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニルなどがあげられる。

【００６９】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアラルキル」という用語は、（C_1～C_6）アルキレンによって別の基に結合するヘテロアリール基を意味する。代表的なヘテロアラルキルとしては、２－（ピリジン－４－イル）－プロピル、２－（チエン－３－イル）－エチル、イミダゾール－４－イル－メチルなどがあげられる。ヘテロアラルキル基は、１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【００７０】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＢｒまたはーＩを意味する。

【００７１】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」という用語は、直鎖（ｌｉｎｅａｒ　ｓｔｒａｉｇｈｔ）または分枝鎖アルキル基を意味し、$-[CH_2]_x-O-[CH_2]_y[CH_3]$など、鎖内の内部炭素原子１個または複数個が、Ｏ、ＮまたはＳなどのヘテロ原子で置換され、ｘは正の整数、ｙは０または正の整数であり、炭素原子が置換されても不安定な化合物にはならない。

【００７２】

アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキル基に対する好適な置換基としては、本発明の化合物の反応性または生物活性に有意に悪影響をおよぼすことなく、安定した本発明の化合物を形成する置換基があげられる。アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルに対する置換基の例としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、$-C(O)NR_{28}R_{29}$、$-C(S)NR_{28}R_{29}$、$-C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(O)R_{31}$、$-NR_{33}C(S)R_{31}$、$-NR_{33}C(NR_{32})R_{31}$、ハロ、$-OR_{33}$、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、$-C(O)R_{33}$、$-C(S)R_{33}$、$-C(NR_{32})R_{33}$、$-NR_{28}R_{29}$、$-C(O)OR_{33}$、$-C(S)OR_{33}$、$-C(NR_{32})OR_{33}$、$-OC(O)R_{33}$、$-OC(S)R_{33}$、$-OC(NR_{32})R_{33}$、$-NR_{30}C(O)NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(S)NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$、$-OC(O)NR_{28}R_{29}$、$-OC(S)NR_{28}R_{29}$、$-OC(NR_{32})NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(O)OR_{31}$、$-NR_{33}C(S)OR_{31}$、$-NR_{33}C(NR_{32})OR_{31}$、$-S(O)_hR_{33}$、$-OS(O)_pR_{33}$、$-NR_{33}S(O)_pR_{33}$、$-S(O)_pNR_{28}R_{29}$、$-OS(O)_pNR_{28}R_{29}$、または$-NR_{33}S(O)_pNR_{28}R_{29}$グアナジノ、$-C(O)SR_{31}$、$-C(S)SR_{31}$、$-C(NR_{32})SR_{31}$、$-OC(O)OR_{31}$、$-OC(S)OR_{31}$、$-OC(NR_{32})OR_{31}$、$-SC(O)R_{33}$、$-SC(O)OR_{31}$、$-SC(NR_{32})OR_{31}$、$-SC(S)R_{33}$、$-SC(S)OR_{31}$、$-SC(O)NR_{28}R_{29}$、$-SC(NR_{32})NR_{28}R_{28}$、$-SC(S)$

$NR_{28}R_{29}$、－SC（NR_{32}）R_{33}、－OS（O）$_pOR_{31}$、－S（O）$_pOR_{31}$、－NR_{30}S（O）$_pOR_{31}$、－SS（O）$_pR_{33}$、－SS（O）$_pOR_{31}$、－SS（O）$_pNR_{28}R_{29}$、－OP（O）（OR_{31}）$_2$、または－SP（O）（OR_{31}）$_2$（好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ヘテロアラルキルおよびハロアルキルが未置換である）があげられ、R_{28}およびR_{29}は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキル（好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルが未置換である）であり、

R_{33}およびR_{31}は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキル（好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルが未置換である）であり、かつ

R_{32}は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、－C（O）R_{33}、－C（O）$NR_{28}R_{29}$、－S（O）$_pR_{33}$、または－S（O）$_pNR_{28}R_{29}$（好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルが未置換である）であり、

pは、０、１または２であり、かつ

hは、０、１または２である。

【００７３】

また、アルキル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロシクリルならびに、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アラルキル、およびヘテロアラルキル基の飽和部分もまた、＝O、＝S、＝N－R_{32}で置換されていてもよい。

【００７４】

ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキル基が窒素原子を含有する場合、この窒素原子は置換されていても未置換であってもよい。ヘテロアリール基の芳香環の窒素原子が置換基を有する場合、その窒素が第四級窒素であってもよい。

【００７５】

本明細書で使用する場合、「被検体」、「患者」および「哺乳動物」という用語は、同義に用いられる。「被検体」および「患者」という用語は、動物（ニワトリ、ウズラまたはシチメンチョウなどの鳥類または哺乳動物など）、好ましくは、非霊長類を含む哺乳動物（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、ネコ、イヌ、ネズミなど）ならびに霊長類（サル、チンパンジー、ヒトなど）、より好ましくは、ヒトを示す。一実施形態では、被検体は、家畜（ウマ、ウシ、ブタまたはヒツジなど）またはペット（イヌ、ネコ、モルモットまたはウサギなど）といった非ヒト動物を示す。好ましい実施形態では、被検体がヒトである。

【００７６】
本明細書で使用する場合、「低級」という用語は、４個以下の原子を有する基を示す。たとえば、「低級アルキル」は１から４個の炭素原子を有するアルキルラジカルを示し、「低級アルコキシ」は「－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキルを示し、「低級アルケニル」または「低級アルキニル」は、それぞれ２から４個の炭素原子を有するアルケニルラジカルまたはアルキニルラジカルを示す。
【００７７】
本明細書で使用する場合、「隣接した直鎖結合状態」という用語は、途中で中断されない直線状の原子アレイまたは原子系列が形成されるように、一緒に接続されることを意味する。たとえば、隣接した直鎖結合状態で特定数の原子を有する、本明細書にて記載する化合物のリンカーでは、途中で中断されない鎖が形成されるように、少なくともその数の原子が一緒に結合されるが、そこにはそのように結合されない原子がさらに含まれていてもよい（環系内に含まれる枝または原子など）。
【００７８】
本明細書で使用する場合、式（ＸＶＩＩＩ）に示すように、「リンカー」という用語は、本発明の化合物のフェニル環部分をその化合物のＲ$_{60}$基に共有結合させる、隣接した直鎖結合状態（すなわち、上記にて定義したとおりであり、側鎖や枝に存在する原子は除外する）で１～６個の原子を有するジラジカルを意味する。
【００７９】
特に明記しないかぎり、反応性官能基（（限定されることなく）カルボキシ、ヒドロキシ、チオールおよびアミノ部分など）を含有する本発明の化合物は、その保護された誘導体も含む。「保護された誘導体」とは、反応部位が１つまたは複数の保護基でブロックされる化合物のことである。ヒドロキシル基に適した保護基の例として、ベンジル、メトキシメチル、アリル、トリメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、アセテートなどがあげられる。好適なアミン保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチル、ベンジルおよびフルオレニルメチルオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）があげられる。好適なチオール保護基の例としては、ベンジル、ｔｅｒｔ－ブチル、アセチル、メトキシメチルなどがあげられる。他の好適な保護基は当業者間で周知であり、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、Ｉｎｃ．１９８１に記載されているものなどがあげられる。
【００８０】
本明細書で使用する場合、「本発明の化合物」という用語ならびに同様の用語は、式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）または表１、２または３の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグを示し、その保護された誘導体も含む。
【００８１】
本発明の化合物は、１つまたは複数のキラル中心および／または二重結合を含むものであってもよく、このため、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在することがある。本発明によれば、本発明の化合物をはじめとして、本明細書に記載の化学構造は、対応する化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体をすべて、すなわち、立体化学的に純粋な形態（幾何学的に純水、鏡像異性的に純粋またはジアステレオ異性的に純粋など）と異性体混合物（エナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物および幾何異性体混合物など）の両方を包含する。場合によっては、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の１つが、他の異性体よりも高活性であったり、毒性または動態プロファイルが改善されていたりすることもある。これらの場合、本発明の化合物の当該エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体が好ましい。
【００８２】
本明細書で使用する場合、「多形」という用語は、本発明の化合物の固体結晶形態また

はその複合体を意味する。同一化合物の異なる多形は、異なる物性、化学的特性および／または分光特性を呈することがある。異なる物性としては、（熱や光などに対する）安定性、（製剤化や製品製造において重要な）圧縮性および密度、（生体利用率に影響する可能性がある）溶解速度があげられるが、これに限定されるものではない。安定性の違いは、化学的反応性（剤形が、ある多形からなる場合よりも別の多形からなる場合に、より早く変色するようなディファレンシャル酸化（ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ　ｏｘｉｄａｔｉｏｎ）など）または機械的特性（動力学的に好ましい多形が熱力学的に一層安定した多形に変わると、錠剤が保管中に砕けるなど）またはその両方（ある多形の錠剤が、高湿度の場合のほうが崩壊しやすいなど）における変化が原因で生じる可能性がある。多形の物性の違いは、その加工性に影響する可能性がある。たとえば、ある多形のほうが別の多形に比して溶媒和物を形成しやすかったり、その粒子の形状または粒度分布がゆえに濾過や不純物の洗浄が困難であったりといったことがある。

【００８３】

本明細書で使用する場合、「水和物」という用語は、非共有結合的な分子間力によって結合した化学量論量または非化学量論量の水をさらに含む、本発明の化合物またはその塩を意味する。

【００８４】

本明細書で使用する場合、「包接体」という用語は、ゲスト分子（溶媒または水など）が捕捉される空間（チャネルなど）を含む結晶格子状の本発明の化合物またはその塩を意味する。

【００８５】

本明細書で使用する場合、特に明記しないかぎり、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件（ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏ）下で加水分解、酸化または反応して、本発明の化合物を提供することが可能な化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下でのこのような反応時に活性になり得るか、未反応の形態で活性を持ち得る。本発明で企図されるプロドラッグの例としては、生加水分解可能なアミド、生加水分解可能なエステル、生加水分解可能なカルバメート、生加水分解可能なカーボネート、生加水分解可能なウレイドおよび生加水分解可能なホスフェート類似物など、生加水分解可能な部分を有する式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）または表１、２または３の化合物の類似体または誘導体があげられるが、これに限定されるものではない。プロドラッグの他の例としては、－ＮＯ、－NO_2、－ＯＮＯ、または－ONO_2部分を含む、式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）または表１、２または３の化合物の誘導体があげられる。プロドラッグは一般に、１　ＢＵＲＧＥＲ’Ｓ　ＭＥＤＩＣＩＮＡＬ　ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ　ＡＮＤ　ＤＲＵＧ　ＤＩＳＣＯＶＥＲＹ（１９９５）１７２～１７８、９４９～９８２（Ｍａｎｆｒｅｄ　Ｅ．Ｗｏｌｆｆ編、第５版）に記載されているものなどの周知の方法で調製可能である。

【００８６】

本明細書で使用する場合、特に明記しないかぎり、「生加水分解可能なアミド」、「生加水分解可能なエステル」、「生加水分解可能なカルバメート」、「生加水分解可能なカーボネート」、「生加水分解可能なウレイド」および「生加水分解可能なホスフェート類似物」という用語はそれぞれ、１）化合物の生物活性を損なわずに、その化合物に対して、水溶性の改善、（プロドラッグの代謝が下がることなどによる）循環血中半減期の改善、取り込みの改善、作用の持続時間の改善または作用発現の改善など、ｉｎ　ｖｉｖｏでの好都合な特性を与えるか、２）それ自体が生物学的に不活性であるが、ｉｎ　ｖｉｖｏで生物学的に活性な化合物に変換されるかのいずれかである、アミド、エステル、カルバメート、カーボネート、ウレイドまたはホスフェート類似物を意味する。生加水分解可能なアミドの例としては、低級アルキルアミド、α－アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミドおよびアルキルアミノアルキルカルボニルアミドがあげられるが、これに限定されるものではない。生加水分解可能なエステルの例としては、低級アルキルエステル、アルコキシアシルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステルおよびコリンエステルがあげられるが、これに限定されるものではない。生加水分解可能なカルバメートの例

としては、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式アミンおよび複素芳香族アミンおよびポリエーテルアミンがあげられるが、これに限定されるものではない。

【００８７】

本明細書で使用する場合、「Ｈｓｐ９０」は、質量約９０キロダルトンの熱ショックタンパク質ファミリーの各メンバを含む。たとえば、ヒトの場合、高度に保存されたＨｓｐ９０ファミリーには、細胞質Ｈｓｐ９０αおよびＨｓｐ９０βアイソフォームならびに、ミトコンドリアマトリクスに見られる小胞体およびＨＳＰ７５／ＴＲＡＰ１に見られるＧＲＰ９４が含まれる。

【００８８】

ｃ－Ｍｅｔは、正常な細胞ならびに悪性細胞で発現され、プロトオンコジーンとして同定されている受容体チロシンキナーゼである。ＨＧＦ／ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達は、初期胚発生に不可欠であると考えられている侵襲性成長プログラムを開始するが、調節不全になると、まだ完全には分かっていない機序によって、悪性の増殖、運動性、遊走および侵襲につながる可能性がある。ヒトＭｅｔ遺伝子は第７番染色体のバンド７ｑ２１－ｑ３１に座位し、１２０ｋｂよりも長い範囲におよぶ（Ｍａら、Ｃａｎｃｅｒ　ａｎｄ　Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ　Ｒｅｖｉｅｗｓ（２００３）、２２：３０９～３２５）。野生型細胞では、ｃ－Ｍｅｔは細胞外αサブユニットおよびβサブユニットからなるヘテロ二量体であり、これらのサブユニットはともに、大きな細胞外ドメイン、膜貫通セグメント、細胞内チロシンキナーゼドメインを有する。ｃ－Ｍｅｔの機能的構造およびドメインは、１）ＭＲＳシステインリッチ領域を含むＮ末端のＳｅｍａドメイン、２）プレキシン、セマフォリンおよびインテグリンにも見られるＰＳＩドメイン、３）免疫グロブリン、プレキシンおよび転写因子に見られるＩＰＴリピート、４）膜貫通ドメイン、５）膜近傍ドメイン、６）Ｃ末端の細胞内チロシンキナーゼドメインを含む。

【００８９】

ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達の活性化は、ｃ－Ｍｅｔにおける複数の残基のリン酸化に左右される。ＨＧＦの結合時、ｃ－Ｍｅｔには、チロシンキナーゼドメインの活性化ループのＹ１２３０、Ｙ１２３４およびＹ１２３５で自己リン酸化が生じ、これによってｃ－Ｍｅｔのキナーゼ活性が活性化される。Ｙ１３１３もＨＧＦ結合に応答してリン酸化され、生存促進性シグナル伝達に関連するＰＩ３－Ｋの結合に重要である。ｃ－ＭｅｔのＣ末端でＹ１３４９およびＹ１３５６がリン酸化されると、多基質シグナルトランスデューサドッキング部位が活性化される。この部位はＭｅｔによるシグナルトランスダクションと関連しており、ＳＨＣ、ＳｒｃおよびＧａｂ１の相互作用を媒介するのに対し、Ｇｒｂ２、ＰＩ３－Ｋ、ＰＬＣ－γおよびＳＨＰ２の遊出はＹ１３５６のみのリン酸化に左右される。細胞形態形成の調節はＹ１３６５によって媒介される。膜近傍ドメインにおけるＹ１００３残基のリン酸化はｃ－Ｃｂｌの結合を媒介する。ｃ－Ｃｂｌは、分解につながるｃ－Ｍｅｔのポリユビキチン化を促進することで、ｃ－Ｍｅｔの負のレギュレータータンパク質として作用する。

【００９０】

ＨＧＦ／ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達の調節不全は、１）ＨＧＦの発現増加、２）一般にｃ－Ｍｅｔのチロシンキナーゼドメインまたは膜近傍ドメインで生じ、構成的キナーゼ活性を与える活性化突然変異、３）Ｍｅｔ遺伝子の染色体内増殖とｃ－Ｍｅｔの過発現、４）膜近傍ドメインの喪失原因となり、構成的活性化につながる、Ｔｒｐ／Ｍｅｔ融合タンパク質での染色体転座などの染色体転座、５）膜近傍ドメインの喪失につながり、かつ、構成的活性化につながる選択的スプライシング変異体ｃ－Ｍｅｔ　ｍＲＮＡによって引き起こされる可能性がある。

【００９１】

チロシンキナーゼ活性の活性化増につながるｃ－Ｍｅｔのチロシンキナーゼドメインまたは膜近傍ドメインでの活性化突然変異が、遺伝性および散発性乳頭状腎細胞癌、卵巣癌、肝細胞癌、転移性頭頸部扁平上皮癌、ＮＳＣＬＣ、ＳＣＬＣ、神経膠腫、乳癌および胃

癌で観察されている。体細胞系列の乳頭状腎細胞癌では、アミノ酸残基Ｍ１２６８（Ｍ１２６８Ｔなど）、Ｙ１２４８（Ｙ１２４８Ｄ、Ｙ１２４８Ｈなど）、Ｙ１２４６（Ｙ１２４６Ｈなど）、Ｙ１２３０（Ｙ１２３０Ｃなど）、Ｌ１２１３（Ｌ１２１３Ｖなど）、Ｈ１１２４（Ｈ１１２４Ｄ、Ｈ１１１２ＬおよびＨ１１１２Ｙなど）およびＶ１１１０（Ｖ１１１０Ｉ）で活性化突然変異が検出されている。生殖細胞系列の乳頭状腎細胞癌では、アミノ酸残基Ｙ１２４８（Ｙ１２４８Ｃなど）、Ｙ１２４６（Ｙ１２４６Ｎなど）、Ｖ１２３８（Ｖ１２３８Ｉなど）、Ｙ１２３０（Ｙ１２３０ＣおよびＹ１２３０Ｈなど）、Ｖ１２０６（Ｖ１２０６Ｌなど）、Ｍ１１４９（Ｍ１１４９Ｔなど）およびＨ１１１２（Ｈ１１１２Ｒなど）で活性化突然変異が検出されている。肝細胞癌では、アミノ酸残基Ｍ１２６８（Ｍ１２６８Ｉなど）、Ｋ１２６２（Ｋ１２６２Ｒなど）およびＴ１１９１（Ｔ１１９１Ｉなど）で活性化突然変異が検出されている。頭頸部扁平上皮癌では、アミノ酸残基Ｙ１２５３（Ｙ１２５３Ｄなど）、Ｙ１２３５（Ｙ１２３５Ｄなど）およびＹ１２３０（Ｙ１２３０ＣおよびＹ１２３０Ｄなど）で活性化突然変異が検出されている。神経膠腫では、アミノ酸残基Ｇ１１３７（Ｇ１１３７Ｖなど）で活性化突然変異が検出されている。ＮＳＣＬＣでは、アミノ酸残基Ｔ１０１０（Ｔ１０１０Ｉなど）で活性化突然変異が検出されている。ＳＣＬＣでは、アミノ酸残基Ｒ９８８（Ｒ９８８Ｃなど）およびＴ１０１０（Ｔ１０１０Ｉなど）で活性化突然変異が検出されている。乳癌では、アミノ酸残基Ｔ１０１０（Ｔ１０１０Ｉなど）で活性化突然変異が検出されている。胃癌では、アミノ酸残基Ｐ１００９（Ｐ１００９Ｓなど）で活性化突然変異が検出されている。ｃ－Ｍｅｔについて本明細書にて列挙するアミノ酸には、Ｓｃｈｍｉｔら、Ｏｎｏｇｅｎｅ（１９９９）、１８：２３４３～２３５０のようにして番号を付与してある。本発明の化合物はｃ－Ｍｅｔの分解を引き起こすため、これを単独で使用または他の抗癌療法と併用して、ｃ－Ｍｅｔのチロシンキナーゼドメインまたは膜近傍ドメインに活性化突然変異のある癌患者を治療することが可能である。

【００９２】

受容体チロシンキナーゼの膜近傍は、触媒機能を抑制することが示されているが、この抑制が膜近傍における突然変異によって緩和され、発癌につながる可能性がある。Ｔｐｒ／Ｍｅｔ融合タンパク質は、強力な二量体化モチーフを提供するＴｐｒにＭｅｔ遺伝子の５’領域が置き換わることで生じる。二量体化によって、Ｍｅｔキナーゼ活性が活性化され、形質転換性と転移性が生じる。Ｔｐｒ／Ｍｅｔ融合タンパク質は、胃癌で検出されており、Ｍｅｔキナーゼ活性を増大させる。また、Ｍｅｔ　ｍＲＮＡの選択的スプライシング形態が、小細胞肺癌で検出されているが、これは膜近傍ドメインの読み飛ばしを生じる。膜近傍ドメインが失われると、Ｍｅｔキナーゼ活性および発癌が増大する。本発明の化合物はｃ－Ｍｅｔの分解を引き起こすため、これを単独で使用または他の抗癌療法と併用して、ｃ－Ｍｅｔに膜近傍突然変異または欠失のある癌患者を治療することが可能である。

【００９３】

Ｍｅｔ遺伝子の増幅とｃ－Ｍｅｔの過発現は、胃癌、食道癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、多発性骨髄腫および直腸結腸癌転移をはじめとするいくつかのタイプの癌で検出されている。本発明の化合物はｃ－Ｍｅｔの分解を引き起こすため、これを単独で使用または他の抗癌療法と併用して、Ｍｅｔ遺伝子の増幅および／またはｃ－Ｍｅｔの過発現のある癌患者を治療することが可能である。

【００９４】

Ｍｅｔの増幅突然変異はまた、特定の癌が治療法（化学療法または放射線療法など）に対して耐性になる戦略に関連している。たとえば、特定の非小細胞肺癌には、受容体チロシンキナーゼＥＧＦＲに活性化突然変異が含まれるが、これが発癌を引き起こす。ほとんどのＥＧＦＲ突然変異体ＮＳＣＬＣは、最初はイレッサおよびタルセバなどのＥＧＦＲ阻害剤に応答するが、これらの腫瘍の圧倒的多数は最終的にこの薬剤に対して耐性になってしまう。これらの耐性癌のサブセットは、Ｍｅｔが増幅されていることが示されており、Ｍｅｔの増幅は、獲得耐性、特に、イレッサおよびタルセバ（ＥＧＦＲ阻害剤）、グリベ

ック（Ｂｃｒ－Ａｂｌ、ＰＤＧＦおよびｃ－Ｋｉｔ阻害剤）などのキナーゼ阻害剤に対する獲得耐性の機序であると考えられる（Ｅｎｇｅｌｍａｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅｘｐｒｅｓｓ、ｗｗｗ．Ｓｃｉｅｎｃｅｘｐｒｅｓｓ．ｏｒｇ／２００７年４月２６日／第１ページ／１０．１１２６／ｓｃｉｅｎｃｅ．１１４１４７８）。本発明の化合物はｃ－Ｍｅｔの分解を引き起こすため、これを単独で使用またはキナーゼ阻害剤を用いての治療などの他の抗癌療法と併用して、他の抗癌療法に対して耐性となっている癌患者を治療することができる。

【００９５】

本明細書で使用する場合、「ｃ－Ｍｅｔ関連癌」とは、ＨＧＦ／ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達の調節不全によって引き起こされるか増強される、あらゆるタイプの悪性増殖または転移を示す。

【００９６】

Ｂ－ｒａｆは、ＭＡＰキナーゼ経路に関与し、番染色体７ｑ３２に座位する遺伝子によってコードされるセリン／トレオニンキナーゼである。スプライシング変異体の結果であるＢ－ｒａｆの１０個のアイソフォームが同定されている。「Ｂ－ｒａｆ」という用語は、すべてのこのようなスプライシング変異体を示す。Ｂ－ｒａｆには、１）システインリッチドメイン（ＣＲＤ）とＲａｓ結合ドメイン（ＲＢＤ）の大半とを含み、Ｒａｓに対するＢ－ｒａｆの結合および細胞膜への遊出を容易にするＣＲ１と、２）セリンおよびトレオニンが豊富であり、阻害リン酸化部位であるＳ３６５残基を含むＣＲ２と、３）ＧループのＧＸＧＸＸＧモチーフ、活性化セグメント、調節的リン酸化部位Ｓ４４６、Ｓ４４７、Ｄ４４８、Ｄ４４９、Ｔ５９９およびＳ６０２を含むキナーゼドメインを含有するＣＲ３という３つの保存領域（ＣＲ）がある。Ｂ－ｒａｆは、細胞膜に転座し、ＧＴＰ結合Ｒａｓとの会合によって活性化される。Ｂ－ｒａｆは、そのコンホメーションの変化によって調節され、Ｐループとの疎水性相互作用によって活性化セグメントが不活性なコンホメーションに保たれていると不活性である。活性化セグメントがリン酸化されると、Ｂ－ｒａｆの活性コンホメーションへのシフトが起こる。興味深いことに、互いに相互作用して不活性なコンホメーションの活性化セグメントを抑制する活性化セグメントおよびＰループは、Ｂ－ｒａｆ発癌性突然変異の大部分が集まっている部分である。このことから、Ｂ－ｒａｆ突然変異の結果として、不活性なＢ－ｒａｆコンホメーションが不安定化され、これによって活性Ｂ－ｒａｆコンホメーションが促進されることが分かる（Ｂｅｒｒａｍら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（２００５）、２３（２７）：６７７１～６７９０）。

【００９７】

Ｂ－ｒａｆ関連癌は、不適切なＢ－ｒａｆ活性が検出される癌である。一実施形態では、Ｂ－ｒａｆ関連癌では、野生型Ｂ－ｒａｆおよび／または構成的に活性なＢ－ｒａｆに比して活性を増大させる突然変異がキナーゼドメインにあるＢ－ｒａｆなど（Ｒａｓとの相互作用に左右されない活性を有するＢ－ｒａｆなど）Ｂ－ｒａｆ活性が増大する。キナーゼドメインでの活性化突然変異は、Ｖ６００Ｅ、Ｖ６００Ｄ、Ｇ５９６Ｒ、Ｇ５９４Ｖ、Ｇ４６９Ａ、Ｇ４６９Ｅ、Ｇ４６６ＶおよびＧ４６４Ｖ突然変異を含む。Ｂ－ｒａｆ関連癌の例としては、Ｂ－ｒａｆの構成的活性または野生型Ｂ－ｒａｆの場合に比して、Ｂ－ｒａｆの突然変異体形態のＢ－ｒａｆ活性が増大するといった不適切なＢ－ｒａｆ活性を検出可能な、悪性黒色腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、濾胞傍Ｃ細胞由来の甲状腺髄様癌、結腸癌、卵巣癌腫、バレット食道癌、急性骨髄性白血病、頭頸部扁平上皮癌、非小細胞肺癌、胃癌腫、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、肉腫、乳癌、胆管癌および肝臓癌があげられる。

【００９８】

本明細書で使用する場合、「ＮＰＭ－ＡＬＫ」とは、ＮＰＭ／Ｂ２３核小体タンパク質の遺伝子配列がチロシンキナーゼＡＬＫをコードする配列にｔ（２；５）（ｐ２３；ｑ３５）転座して得られる融合タンパク質のことである。一般に、ＮＰＭ－ＡＬＫ融合タンパク質は、ＮＰＭのアミン末端の最初の１１７のアミノ酸とＡＬＫのＣ末端残基１０５８か

ら１６２０を含有する。ＮＰＭ－ＡＬＫの概略図については、Ｄｕｙｓｔｅｒら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ（２００１）、２０：５６２３～５６３７の図１（その教示内容全体を本明細書に援用する）を参照のこと。

【００９９】

「ＮＰＭ－ＡＬＫ関連癌」という用語は、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫およびＡＬＣＬといったＮＰＭ－ＡＬＫ融合タンパク質が発現される癌を示す。

【０１００】

「ｃ－ｋｉｔ」または「ｃ－ｋｉｔキナーゼ」という用語は、幹細胞因子（ＳＣＦ）がその細胞外ドメインに結合する際に好ましくは活性化される膜受容体タンパク質チロシンキナーゼを示す（Ｙａｒｄｅｎら、１９８７；Ｑｉｕら、１９８８）。ｃ－ｋｉｔキナーゼの全長アミノ酸配列は、好ましくはＹａｒｄｅｎら、１９８７、ＥＭＢＯ Ｊ．、１１：３３４１～３３５１；およびＱｉｕら、１９８８、ＥＭＢＯ Ｊ．、７：１００３～１０１１に示されるとおりであり、図面を含めてその内容全体を本明細書に援用する。ｃ－ｋｉｔキナーゼが突然変異したものについても、「ｃ－ｋｉｔ」または「ｃ－ｋｉｔキナーゼ」という用語に包含され、（１）ヒトｃ－ｋｉｔキナーゼのコドン８１６あるいは、他の種ではこれと等価の位置に単一のアミノ酸置換を有する（Ｍａら、１９９９、Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．、１１２：１６５～１７０）および（２）タンパク質の推定膜近傍ｚヘリックスを含む突然変異を有するもの（Ｍａら、１９９９、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２７４：１３３９９～１３４０２）という２つのクラスに分類されるものを含む。これらの両刊行物の内容全体を、図面とともに本明細書に援用する。

【０１０１】

本明細書で使用する場合、「Ｂｃｒ－Ａｂｌ」は、フィラデルフィア染色体を生じる、第９番染色体のｃ－ＡＢＬタンパク質チロシンキナーゼから第２２番染色体のＢＣＲ配列への遺伝子配列の転座に起因する融合タンパク質である。ヒトＢｃｒ、ＡｂｌおよびＢｃｒ－Ａｂｌの概略図が、２００２年７月９日に出願された米国特許出願第１０／１９３，６５１号（その教示内容全体を本明細書に援用する）の図１に示されている。Ｂｃｒ遺伝子の切断点に応じて、Ｂｃｒ－Ａｂｌ融合タンパク質の大きさは１８５～２３０ｋＤａの範囲で可変であるが、トランスフォーミング活性のために少なくともＢｃｒ由来のＯＬＩドメインとＡｂｌ由来のＴＫドメインとを含むものとする。ヒトに見られる最も一般的なＢｃｒ－Ａｂｌ遺伝子産物は、Ｐ２３０ Ｂｃｒ－Ａｂｌ、Ｐ２１０ Ｂｃｒ－ＡｂｌおよびＰ１９０ Ｂｃｒ－Ａｂｌである。Ｐ２１０ Ｂｃｒ－ＡｂｌはＣＭＬの特徴であり、Ｐ１９０ Ｂｃｒ－ＡｂｌはＡＬＬの特徴である。

【０１０２】

ＦＬＴ３キナーゼは、細胞増殖の調節および刺激に関与するチロシンキナーゼ受容体である（Ｇｉｌｌｉｌａｎｄら、Ｂｌｏｏｄ（２００２）、１００：１５３２～４２（その教示内容全体を本明細書に援用する）を参照のこと）。ＦＬＴ３キナーゼには、その細胞外領域に５つの免疫グロブリン様ドメインがあり、その細胞質ドメインの真ん中に７５～１００アミノ酸の挿入領域がある。ＦＬＴ３キナーゼは、ＦＬＴ３リガンドの結合時に活性化され、これによって受容体の二量体化が起こる。ＦＬＴ３リガンドによるＦＬＴ３キナーゼの二量体化が生じると、細胞内キナーゼ活性ならびに、Ｓｔａｔ５、Ｒａｓ、ホスファチジルイノシトール－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）、ＰＬＣ□、Ｅｒｋ２、Ａｋｔ、ＭＡＰＫ、ＳＨＣ、ＳＨＰ２およびＳＨＩＰをはじめとする下流基質のカスケードが活性化される（Ｒｏｓｎｅｔら、Ａｃｔａ Ｈａｅｍａｔｏｌ．（１９９６）、９５：２１８；Ｈａｙａｋａｗａら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ（２０００）、１９：６２４；Ｍｉｚｕｋｉら、Ｂｌｏｏｄ（２０００）、９６：３９０７；およびＧｉｌｌｉａｎｄら、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｈｅｍａｔｏｌ．（２００２）、９：２７４～８１（これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する）を参照のこと）。膜結合ＦＬＴ３リガンドと可溶性ＦＬＴ３リガンドのいずれも、ＦＬＴ３キナーゼを結合し、二量体化し、続いて活性化させる。

【０１０３】

ＦＬＴ３キナーゼを発現する正常な細胞としては、未熟造血細胞、一般にＣＤ３４＋細胞、胎盤、生殖腺および脳（Ｒｏｓｎｅｔら、Ｂｌｏｏｄ（１９９３）、８２：１１１０～１９；Ｓｍａｌｌら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．（１９９４）、９１：４５９～６３；およびＲｏｓｎｅｔら、Ｌｅｕｋｅｍｉａ（１９９６）、１０：２３８～４８（これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する）を参照のこと）があげられる。しかしながら、ＦＬＴ３キナーゼによる増殖の効率的な刺激には一般に、他の造血成長因子またはインターロイキンが必要である。また、ＦＬＴ３キナーゼは、樹状細胞の増殖および分化の調節をとおして、免疫機能において重要な役割を果たす（ＭｃＫｅｎｎａら、Ｂｌｏｏｄ（２０００）、９５：３４８９～９７（その教示内容全体を本明細書に援用する）を参照のこと）。

【０１０４】

多数の血液悪性腫瘍がＦＬＴ３キナーゼを発現し、このうち最も顕著なのがＡＭＬである（Ｙｏｋｏｔａら、Ｌｅｕｋｅｍｉａ（１９９７）、１１：１６０５～０９（その教示内容全体を本明細書に援用する）を参照のこと）。悪性腫瘍を発現する他のＦＬＴ３としては、Ｂ前駆細胞急性リンパ性白血病、骨髄異形成白血病、Ｔ細胞急性リンパ性白血病および慢性骨髄性白血病（Ｒａｓｋｏら、Ｌｅｕｋｅｍｉａ（１９９５）、９：２０５８～６６（その教示内容全体を本明細書に援用する）を参照のこと）があげられる。

【０１０５】

血液悪性腫瘍に関連するＦＬＴ３キナーゼの突然変異は活性化突然変異である。言葉をかえると、ＦＬＴ３キナーゼは、ＦＬＴ３リガンドの結合および二量体化なしで構成的に活性化されるため、細胞を刺激して連続的に増殖させる。活性化突然変異には、キナーゼドメインの活性化ループにおける点突然変異と遺伝子内縦列重複（ＩＴＤ）という２つのタイプが同定されている。本明細書で使用する場合、「ＦＬＴ３キナーゼ」という用語は、野生型ＦＬＴ３キナーゼと、活性化突然変異を有するＦＬＴ３キナーゼなどの突然変異体ＦＬＴ３キナーゼの両方を示す。

【０１０６】

本明細書にて提供される化合物は、増殖障害など、ＦＬＴ３活性が不適切であるという特徴を持つ症状の治療に有用である。不適切なＦＬＴ３活性としては、細胞におけるＦＬＴ３発現の亢進または新規の（ｄｅ　ｎｏｖｏ）発現が生じることによるＦＬＴ３活性増大、ＦＬＴ３発現または活性の増大、構成的活性化につながるＦＬＴ３突然変異があげられるが、これに限定されるものではない。不適切または異常なＦＬＴ３リガンドおよびＦＬＴ３レベルまたは活性の存在については、従来技術において周知の方法を用いて判断可能である。たとえば、市販のＥＬＩＳＡキットを利用して、異常に高いＦＬＴ３レベルを判断することができる。ＦＬＴ３レベルについては、フローサイトメトリーによる解析、免疫組織化学解析、インサイチューハイブリダイゼーション技法を用いて判断可能である。

【０１０７】

「上皮成長因子受容体」または「ＥＧＦＲ」を本明細書で使用する場合、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）タンパク質、ＥＧＦＲまたはＥＧＦＲファミリー（ＨＥＲ１、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３および／またはＨＥＲ４など）の活性（２００４年８月２０日に出願された米国特許出願第１０／９２３，３５４号（その教示内容全体を本明細書に援用する）の表Ｉに示すＥＧＦＲジェンバンク（Ｇｅｎｂａｎｋ）寄託番号でコードされるものなど）を有するペプチドまたはポリペプチドあるいは、ＥＧＦＲ遺伝子由来および／またはＥＧＦＲ転座によって生成される他のＥＧＦＲ転写物を意味する。また、「ＥＧＦＲ」という用語は、ＥＧＦＲ遺伝子およびＥＧＦＲ遺伝子多形由来の他のＥＧＦＲタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドをＥＧＦＲアイソフォーム（ＨＥＲ１、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３および／またはＨＥＲ４など）、突然変異体ＥＧＦＲ遺伝子、スプライス突然変異体も含む。

【０１０８】

本明細書で使用する場合、「増殖障害」または「過剰増殖障害」および他の等価の用語は、細胞の病的な増殖を伴う疾患または病状を意味する。増殖障害としては、癌、平滑筋

細胞増殖、全身性硬化症、肝臓の肝硬変、成人呼吸促迫症候群、特発性心筋症、紅斑性狼瘡、網膜症（糖尿病性網膜症または他の網膜症など）、心肥大（ｃａｒｄｉａｃ　ｈｙｐｅｒｐｌａｓｉａ）、良性前立腺肥大および卵巣嚢胞などの生殖器官関連の障害、肺線維症、子宮内膜症、線維腫症、過誤腫リンパ管腫症、サルコイドーシス、デスモイド腫瘍があげられる。

【０１０９】

平滑筋細胞増殖としては、脈管構造における細胞の過剰増殖、たとえば、内膜平滑筋細胞過形成、再狭窄および血管閉塞、特に生物学的または機械的な血管損傷に続く狭窄、たとえば血管形成に伴う血管損傷があげられる。さらに、内膜平滑筋細胞過形成は、胆管閉塞、喘息患者の肺の気管支気道、腎間質線維化などの患者の腎臓といった脈管構造以外の平滑筋での過形成を含み得る。

【０１１０】

また、非癌性増殖障害は、乾癬やそのさまざまな臨床形態、ライター症候群、毛孔性紅色粃糠疹、角化障害の過剰増殖バリアント（光線角化症、老人性角化症など）、強皮症などの皮膚細胞の過剰増殖があげられる。

【０１１１】

好ましい実施形態では、増殖障害が癌である。本発明の方法で治療または予防できる癌としては、ヒトの肉腫および癌腫、たとえば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、ラブドイド筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫；白血病、たとえば、急性リンパ球性白血病および急性骨髄球性白血病（骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病および赤白血病）；慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ球性白血病）；真性多血症、リンパ腫（ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンストローム型マクログロブリン血症および重鎖病があげられるが、これに限定されるものではない。

【０１１２】

白血病の他の例としては、急性および／または慢性白血病、たとえば、リンパ球性白血病（一例としてｐ３８８（マウス）細胞株など）、大顆粒リンパ球性白血病およびリンパ芽球性白血病；Ｔ細胞白血病、たとえば、Ｔ細胞白血病（一例としてＣＥＭ、ジャーカットおよびＨＳＢ－２（急性）、ＹＡＣ－１（マウス）細胞株など）、Ｔリンパ球性白血病およびＴリンパ芽球性白血病；Ｂ細胞白血病（一例としてＳＢ（急性）細胞株など）およびＢリンパ球性白血病；混合細胞白血病、たとえば、ＢおよびＴ細胞白血病およびＢおよびＴリンパ球性白血病；骨髄性白血病、たとえば、顆粒球性白血病、骨髄球性白血病（一例としてＨＬ－６０（前骨髄球）細胞株など）、骨髄性白血病（ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ　ｌｅｕｋｅｍｉａ）（一例として、Ｋ５６２（慢性）細胞株など）；好中球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病（一例として、ＴＨＰ－１（急性）細胞株など）；骨髄単球性白血病；Ｎａｅｇｅｌｉ型骨髄性白血病；非リンパ球性白血病があげられる。白血病の他の例については、Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ　Ｓｏｕｒｃｅｂｏｏｋ、Ｍｉｃｈａｅｌ　Ｃ．Ｐｅｒｒｙ編、Ｗｉｌｌｉａｍｓ&Ｗｉｌｌｉａｍｓ（１９９２）第６０章ならびに、Ｈｏｌｌａｎｄ　Ｆｒｉｅ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　第５版、Ｂａｓｔら編、Ｂ．Ｃ．Ｄｅｃｋｅｒ　Ｉｎｃ．（２０００）の第３６章に記載されている。上記引用文献の教示内容全体を本明細書に援用する。

【０１１３】

一実施形態では、ここに開示の方法は、多発性骨髄腫などの非固形腫瘍を有する被検体の治療に特に有効であると考えられる。別の実施形態では、ここに開示の方法は、Ｔ白血

病（一例として、ジャーカットおよびＣＥＭ細胞株など）；Ｂ白血病（一例として、ＳＢ細胞株など）；前骨髄球（一例として、ＨＬ－６０細胞株など）；子宮肉腫（一例として、ＭＥＳ－ＳＡ細胞株など）；単球性白血病（一例として、ＴＨＰ－１（急性）細胞株など）；リンパ腫（一例として、Ｕ９３７細胞株など）に対して特に有効であると考えられる。

【０１１４】

一実施形態では、ここに開示の方法は、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）のある被検体の治療に特に有効であると考えられる。リンパ腫は通常、ホジキン病（ＨＤ）または非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）のいずれかに分類される。ＮＨＬは、リードステルンベルグ細胞がない点でＨＤとは異なる。ＮＨＬの経過はＨＤほど予測可能ではなく、リンパ節をまたがって拡延しやすい。ＮＨＬはさらに、Ｂ細胞ＮＨＬとＴ細胞ＮＨＬとに分けられ、その各々がさらに、多種多様な異なるサブタイプに分類される。たとえば、Ｂ細胞ＮＨＬとしては、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、結節辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、形質細胞腫瘍、小リンパ球性リンパ腫／慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫およびリンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンストロームマクログロブリン血症がある。Ｔ細胞ＮＨＬとしては、未分化大細胞リンパ腫、前駆Ｔ細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫、不特定末梢性Ｔ細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病／リンパ腫、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫および菌状息肉腫がある。

【０１１５】

何ら理論に拘泥されることなく、多くのＮＨＬではＨｓｐ９０が上方制御されるため、本発明の化合物はＢ細胞ＮＨＬおよびＴ細胞ＮＨＬをはじめとするＮＨＬの治療に役立つと思われる。特に、Ｂ細胞ＮＨＬでの４１２のＮＨＬ症例を対象とする調査では、バーキットリンパ腫（５／５、１００％）のすべての症例ならびに、濾胞性リンパ腫（１７／２８、６１％）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（２７／４６、５９％）、結節辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（６／１６、３８％）、形質細胞腫瘍（１４／３９、３６％）、小リンパ球性リンパ腫／慢性リンパ球性白血病（３／９、３３％）、マントル細胞リンパ腫（１２／３８、３２％）およびリンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンストロームマクログロブリン血症（３／１０、３０％）のサブセットで、Ｈｓｐ９０が適度から強度に過発現されることが明らかになった。また、Ｔ細胞ＮＨＬでは、未分化大細胞リンパ腫（１４／２４、５８％）、前駆Ｔ細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫（２０／６５、３１％）、不特定末梢性Ｔ細胞リンパ腫（８／４３、２３％）および血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（２／１７、１２％）のサブセットで、Ｈｓｐ９０が適度から強度に過発現されることが明らかになった。（Ｖａｌｂｕｅｎａら、Ｍｏｄｅｒｎ　Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ（２００５）、１８：１３４３～１３４９（その開示内容全体を本明細書に援用する）を参照のこと。）。

【０１１６】

ここに開示の方法の中には、癌が「多剤耐性」になった被検体の治療に特に有効となり得るものがある。癌のある被検体の治療に抗癌薬が有効ではなくなると、はじめのうち抗癌薬に応答した癌がその抗癌薬に対して耐性となる。たとえば多くの腫瘍は、はじめは大きさが小さくなるか、ときには寛解することによって抗癌薬での治療に応答するが、結局はその薬剤に対して耐性になる。薬剤耐性腫瘍は、投与する抗癌薬の投薬量を増やしたにもかかわらず、その増殖の再開および／または寛解に向かったかのように見えた後の再発が特徴である。２種類以上の抗癌薬に対して耐性になる癌を「多剤耐性」という。たとえば、３種類以上の抗癌剤、多くは５種類以上の抗癌剤、時には１０種類以上の抗癌剤に対して癌が耐性となることも普通である。

【０１１７】

本明細書で使用する場合、「ｃ－ｋｉｔ関連癌」という用語は、ｃ－ｋｉｔの異常な発現および／または活性化を有する癌を示す。ｃ－ｋｉｔ関連癌としては、白血病、肥満細胞腫瘍、小細胞肺癌、精巣癌、消化管およびいくつかの中枢神経系の数種の癌があげられる。また、ｃ－ｋｉｔは、女性生殖器の発癌（Ｉｎｏｕｅら、１９９４、Ｃａｎｃｅｒ

Ｒｅｓ．、５４（１１）：３０４９～３０５３）、神経外胚葉性由来の肉腫（Ｒｉｃｏｔｔｉら、１９９８、Ｂｌｏｏｄ、９１：２３９７～２４０５）、神経線維腫症に関連するシュワン細胞腫（Ｒｙａｎら、１９９４、Ｊ．Ｎｅｕｒｏ．Ｒｅｓ．、３７：４１５～４３２）において何らかの役割を果たすことに関連している。

【０１１８】

一実施形態では、本発明の化合物は血管標的薬剤である。一態様において、本発明の化合物は、「新生血管」における血流を遮断、妨害、またはさもなくば乱すのに有効である。一態様において、本発明は、癌；感染症；自己免疫障害；良性腫瘍、たとえば、血管腫、聴神経腫、神経線維腫、トラコーマおよび化膿性肉芽腫；動脈硬化斑（ａｒｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｉｃ　ｐｌａｑｕｅ）；眼球血管新生疾患、たとえば、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、黄斑変性症、角膜移植片拒絶反応、血管新生緑内障、水晶体後線維増殖、ルベオーシス、網膜芽細胞腫、硝子体過形成遺残症候群、脈絡膜血管新生、ブドウ膜炎および眼の翼状片（異常な血管成長）；関節リウマチ；乾癬；いぼ；アレルギー性皮膚炎；水疱形成疾患；カポジ肉腫；創傷治癒遅延；子宮内膜症；子宮出血；卵巣嚢胞；卵巣過剰刺激症候群；脈管形成；肉芽形成；肥厚性瘢痕（ケロイド）；癒着不能骨折；強皮症；トラコーマ；血管接着；血管奇形；ディジョージ症候群；ＨＨＴ；移植後動脈疾患；再狭窄；肥満；心筋血管形成；冠側副；脳側副；動静脈奇形；虚血肢血管形成；原発性肺高血圧症；喘息；鼻ポリープ；炎症性腸疾患；歯周病；腹水症；腹膜癒着；オースラー・ウェーバー症候群；プラーク血管新生；毛細血管拡張症；血友病関節症；滑膜炎；骨髄炎；骨棘形成；血管線維腫；線維筋性異形成；創傷肉芽形成；クローン病；アテローム性動脈硬化症を含むがこれに限定されるものではない、新たな血管（「新生血管」）の成長が関与する疾患のための新規な治療法を提供する。

【０１１９】

血管標的については、本明細書にて実施例ＥおよびＦで説明する方法など、当業者間で周知のどのような方法でも実証可能である。

【０１２０】

本明細書で使用する場合、「血管形成」という用語は、組織または臓器において新たな血管が生成される基本的なプロセスを示す。血管形成には、癌；眼球血管新生疾患；加齢黄斑変性症；糖尿病性網膜症、未熟児網膜症；角膜移植片拒絶反応；血管新生緑内障；水晶体後線維増殖；流行性角結膜炎；ビタミンＡ欠乏症；コンタクトレンズオーバーウェア；アトピー性角膜炎；上輪部角膜炎；乾性角結膜炎；シェーグレン；酒さ性痙瘡；いぼ；湿疹；フリクテン症；梅毒；マイコバクテリア感染；脂質変性；化学火傷；細菌性潰瘍；真菌性潰瘍；単純ヘルペス感染；帯状疱疹感染；原虫感染；カポジ肉腫；モーレン潰瘍；テリエン角膜辺縁変性症；辺縁性角膜溶解；関節リウマチ；全身性狼瘡；多発動脈炎；外傷；ウェゲナーサルコイドーシス；強膜炎；スティーブンス・ジョンソン病；類天疱瘡；放射状角膜切開；角膜移植片拒絶反応；糖尿病性網膜症；黄斑変性症；鎌状赤血球貧血症；皮疹；梅毒；弾力線維性仮性黄色腫；パジェット病；静脈閉塞；動脈閉塞；閉塞性頸動脈疾患；慢性ブドウ膜炎／硝子体炎；マイコバクテリア感染；ライム病；全身性エリテマトーデス；未熟児網膜症；イールズ病；ベーチェット病；網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染；推定眼ヒストプラスマ症；ベスト病；近視；視窩；シュタルガルト病；扁平部炎；慢性網膜剥離；過粘稠度症候群；トキソプラズマ症；外傷およびレーザ療法後合併症；ルベオーシス（隅角の血管新生）に関連した疾患；あらゆる形態の増殖性硝子体網膜症を含む、血管結合組織または線維組織の異常増殖によって生じる疾患；関節リウマチ；変形性関節炎；潰瘍性大腸炎；クローン病；バルトネラ症；アテローム性動脈硬化症；オスラー・ウェーバー・ランデュ病；遺伝性出血性末梢血管拡張症；肺血管腫症；子癇前症；子宮内膜症；肝臓および腎臓の線維症；発生異常（器官形成）；皮膚変色（血管腫、火炎状母斑または単純母斑など）；創傷治癒；肥厚性瘢痕、すなわち、ケロイド；創傷肉芽形成；血管接着；ネコ引っ掻き病（Ｒｏｃｈａｌｉｍａｌｉａ　ｑｕｉｎｔｏｓａ）；潰瘍（ヘリコバクター・ピロリ）；角結膜炎；歯肉炎；歯周病；歯肉腫；肝炎；扁桃炎；肥満；鼻炎；咽頭炎；気管炎；気管支炎；細気管支炎；肺炎；間質性肺線維症；神経皮

膚炎；甲状腺炎；甲状腺腫脹；子宮内膜症；糸球体腎炎；胃炎；炎症性骨破壊および軟骨破壊；血栓塞栓性疾患；バージャー病を含むがこれに限定されるものではない、多くの疾患または症状が関与または関連している。

【０１２１】

「感染」という用語は、本明細書ではその最も広い意味で用いられ、ウイルス感染または微生物によって引き起こされる感染、細菌感染、真菌感染または寄生虫感染（原虫、アメーバまたは蠕虫など）など、あらゆる感染を示す。このような感染の例については、「Ｍｅｄｉｃａｌ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ」（Ｇｒｅｅｎｗｏｏｄ，Ｄ．、Ｓｌａｃｋ，Ｒ．、Ｐｅｕｔｈｅｒｅｒ，Ｊ．、Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎｅ Ｐｒｅｓｓ、２００２）；「Ｍｉｍｓ’ Ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ Ｄｉｓｅａｓｅ」（Ｍｉｍｓ，Ｃ．、Ｎａｓｈ，Ａ．、Ｓｔｅｐｈｅｎ，Ｊ．、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、２０００）；「Ｆｉｅｌｄｓ」Ｖｉｒｏｌｏｇｙ。（Ｆｉｅｌｄｓ，Ｂ．Ｎ．、Ｋｎｉｐｅ，Ｄ．Ｍ．、Ｈｏｗｌｅｙ，Ｐ．Ｍ．、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ、２００１）；「Ｔｈｅ Ｓａｎｆｏｒｄ Ｇｕｉｄｅ Ｔｏ Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ」、第２６版、Ｊ．Ｐ．Ｓａｎｆｏｒｄら（Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｉｎｃ．、１９９６）（これらの文献の内容全体を本明細書に援用する）など、数多くの周知の文献に見られる。

【０１２２】

「細菌感染」としては、セレウス菌、炭疽菌、ボツリヌス菌、クロストリジウム・ディフィシル、破傷風菌、ウェルシュ菌、ジフテリア菌、腸球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ Ｄ）、リステリア菌、肺炎球菌感染（肺炎連鎖球菌）、ぶどう球菌感染および連鎖球菌感染をはじめとする、グラム陽性菌によって引き起こされる感染；バクテロイド、百日咳菌、ブルセラ菌、カンピロバクター感染、腸管出血性大腸菌（ＥＨＥＣ／Ｅ．ｃｏｌｉ ０１５７：Ｈ７）腸管侵入性大腸菌（ＥＩＥＣ）、毒素原性大腸菌（ＥＴＥＣ）、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、肺炎桿菌、レジオネラ属、カタル球菌、淋菌、髄膜炎菌、プロテウス属、緑膿菌、サルモネラ属、赤痢菌属、コレラ菌およびエルシニアをはじめとするグラム陰性菌；結核菌、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、ヨーネ菌、ライ菌、非定型細菌、クラミジア、マイコプラズマ、リケッチア、スピロヘータ、梅毒トレポネーマ、回帰熱ボレリア、ライム病ボレリアおよびレプトスピラ菌をはじめとする抗酸性細菌；または放線菌およびノカルジア属をはじめとする他のさまざまな細菌によって引き起こされる感染があげられるが、これに限定されるものではない。

【０１２３】

「真菌」または「真菌の」という用語は、栄養を吸収し、クロロフィルのない特徴的な胞子形成性真核生物の仲間を示す。これには、キノコ類やカビ類、酵母類も含まれる。

【０１２４】

「真菌感染」としては、アルテルナリア・アルテルナータ（Ａｌｔｅｒｎａｒｉａ ａｌｔｅｒｎａｔａ）、アスペルギルス・フラブス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｆｌａｖｕｓ）、アスペルギルス・フミガーツス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｆｕｍｉｇａｔｕｓ）、アスペルギルス・ニデュランス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｄｕｌａｎｓ）、アスペルギルス・ニガー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｇｅｒ）、アスペルギルス・ベルシコロル（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｖｅｒｓｉｃｏｌｏｒ）、ブラストミセス・デルマティティディス（Ｂｌａｓｔｏｍｙｃｅｓ ｄｅｒｍａｔｉｄｉｔｉｓ）、カンジダ・アルビカンス（Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ）、カンジダ・ドゥブリニエンシス（Ｃａｎｄｉｄａ ｄｕｂｌｉｅｎｓｉｓ）、カンジダ・クルセイ（Ｃａｎｄｉｄａ ｋｒｕｓｅｉ）、カンジダ・パラプシローシス（Ｃａｎｄｉｄａ ｐａｒａｐｓｉｌｏｓｉｓ）、カンジダ・トロピカリス（Ｃａｎｄｉｄａ ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓ）、カンジダ・グラブラータ（Ｃａｎｄｉｄａ ｇｌａｂｒａｔａ）、コクシジオイデス・イミチス（Ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｉｍｍｉｔｉｓ）、クリプトコッカス・ネオフォルマンス（Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｎｅｏｆｏｒｍａｎｓ）、エピデルモフィトン・フロッコースム（Ｅ

pidermophyton floccosum）、ヒプトプラスマ・カプスラーツム（Histoplasma capsulatum）、マラセジア・フルフール（Malassezia furfur）、イヌ小胞子菌（Microsporum canis）、ムコール（Mucor）種、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス（Paracoccidioides brasiliensis）、ペニシリウム・マルネッフェイ（Penicillium marneffei）、ピチロスポルム・オバーレ（Pityrosporum ovale）、ニューモシスチス・カリニ（Pneumocystis carinii）、スポロトリクス・シェンキイ（Sporothrix schenkii）、トリコフィトン・ルブルム（Trichophyton rubrum）、トリコフィトン・インタージギターレ（Trichophyton interdigitale）、トリコフィトン・ベイゲリイ（Trichosporon beigelii）、ロドトルラ（Rhodotorula）種、ブレタノミセス・クラウセニイ（Brettanomyces clauseniii）、ブレタノミセス・カステリイ（Brettanomyces custerii）、ブレタノミセス・アノマロウス（Brettanomyces anomalous）、ブレタノミセス・ナールデネンシス（Brettanomyces naardenensis）、カンジダ・ヒミリス（Candida himilis）、カンジダ・インターメディア（Candida intermedia）、カンジダ・サキ（Candida saki）、カンジダ・ソラニ（Candida solani）、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・ベルサチリス（Candida versatilis）、カンジダ・ベチイ（Candida bechii）、カンジダ・ファマータ（Candida famata）、カンジダ・リポリティカ（Candida lipolytica）、カンジダ・ステラータ（Candida stellata）、カンジダ・ビーニ（Candida vini）、デバリオミセス・ハンセニイ（Debaromyces hanseniii）、デッケラ・インターメディア（Dekkera intermedia）、デッケラ・ブルクセレンシス（Dekkera bruxellensis）、ゲオトリクム・キャンディダム（Geotrichium sandidum）、ハンゼヌラ・ファビアーニ（Hansenula fabiani）、ハンセニアスポラ・ウバラム（Hanseniaspora uvarum）、ハンゼヌラ・アノマラ（Hansenula anomala）、ハンセニアスポラ・ギリエルモンディイ（Hanseniaspora guillermondii）、ハンセニアスポラ・ビナエ（Hanseniaspora vinae）、クリベロマイセス・ラクチス（Kluyveromyces lactis）、クロエケラ・アピキュラタ（Kloekera apiculata）、クライベロミセス・マーキアヌス（Kluveromyces marxianus）、クライベロミセス・フラジリス（Kluyveromyces fragilis）、メシニコウィア・プルケリマ（Metschikowia pulcherrima）、ピキア・ギリエルモンディイ（Pichia guilliermodii）、ピキア・オリエンタリス（Pichia orientalis）、ピキア・ファーメンタンス（Pichia fermentans）、ピキア・メンブラナエファシエンス（Pichia memranefaciens）、ロドトルラ属（Rhodotorula）、サッカロミセス・バヤヌス（Saccharomyces bayanus）、サッカロミセス・セレビシエ（Saccharomyces cerevisiae）、サッカロミセス・ダイリエンシス（Saccharomyces dairiensis）、サッカロミセス・エキシグス（Saccharomyces exigus）、サッカロミセス・ウインスポルス（Saccharomyces uinsporus）、サッカロミセス・ウバルム（Saccharomyces uvarum）、サッカロミセス・オレアギノサス（Saccharomyces oleaginosus）、サッカロミセス・ブラウディ（Saccharomyces boulardii）、サッカロミコデス・ラドウィギー（Saccharomycodies ludwigii）、シゾサッカロミセス・ポンベ（Schizosaccharomyces pombe）、トルラスポラ・デルブレッキイ（Toru

ｌａｓｐｏｒａ ｄｅｌｂｒｕｅｋｉｉ）、トルロプシス・ステラータ（Ｔｏｒｕｌｏｐｓｉｓ ｓｔｅｌｌａｔａ）、チゴサッカロミセス・バイリイ（Ｚｙｇｏａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｂａｉｌｌｉ）、チゴサッカロミセス・ルキシイ（Ｚｙｇｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｒｏｕｘｉｉ）によって引き起こされる感染症があげられるが、これに限定されるものではない。

【０１２５】

「寄生虫感染」としては、リーシュマニア、トキソプラズマ、マラリア原虫、タイレリア、アカントアメーバ、アナプラズマ、ジアルジア、トリコモナス、トリパノソーマ、コクシジウムおよびバベシアによって引き起こされる感染があげられるが、これに限定されるものではない。

【０１２６】

たとえば、寄生虫感染としては、クルーズトリパノソーマ、ニワトリ盲腸コクシジウム、熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫、小形クリプトスポリジウム、フォーラーネグレリア、赤痢アメーバ、バラムチア・マンドリラリス、赤痢アメーバ、マンソン住血吸虫、熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、ネズミマラリア原虫、ドノバンリーシュマニア、幼児リーシュマニア、シャーガスリーシュマニア、メキシコリーシュマニア、アマゾンリーシュマニア、ベネズエラリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、大型リーシュマニア、小型リーシュマニア（Ｌ．ｍｉｎｏｒ）、エチオピアリーシュマニア、ブラジルリーシュマニア、ギアナリーシュマニア、パナマリーシュマニア、ペルーリーシュマニア、ローデシアトリパノソーマ、ガンビアトリパノソーマ、腸鞭毛虫、ランブル鞭毛虫（Ｇ．ｌａｍｂｄａ）、トキソプラズマ原虫、腟トリコモナス、カリニ肺炎菌、カステラーニアメーバ、カルバートソンアメーバ、多食アメーバ、Ａ．ヒーリイ（ｈｅａｌｙｉ）、（Ａ．アストロニキシス（ａｓｔｒｏｎｙｘｉｓ））、Ａ．ハッチェッティ（ｈａｔｃｈｅｔｔｉ）、Ａ．リソデス（ｒｈｙｓｏｄｅｓ）および旋毛虫によって引き起こされる感染があげられる。

【０１２７】

本明細書で使用する場合、「ウイルス感染」という用語は、潜伏（ｉｎｃｕｂａｔｉｏｎ）期、潜伏（ｌａｔｅｎｔ）期または休眠期、急性期、ウイルスに対する免疫の発生および維持を含む、あらゆる段階のウイルス感染を示す。このため、「治療」という用語には、患者の免疫系を生成または回復する態様ならびに、ウイルスの複製を抑制または阻害する態様を含むことを意図している。

【０１２８】

ウイルス感染としては、アデノウイルス、ラッサ熱ウイルス（アレナウイルス）、アストロウイルス、ハンタウイルス、リフトバレー熱ウイルス（フレボウイルス）、カリシウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、黄熱病ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｇ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス１型、単純ヘルペスウイルス２型）、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス７型、ヒトヘルペスウイルス８型、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、風疹ウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、麻疹ウイルス、はしかウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、パピローマウイルス、ＪＣウイルス（ポリオーマウイルス）、ＢＫウイルス（ポリオーマウイルス）、パルボウイルス、コクサッキーウイルス（ＡおよびＢ）、Ａ型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、ライノウイルス、レオウイルス、狂犬病ウイルス（リッサウイルス）、ヒト免疫不全ウイルス１型および２型、ヒトＴ細胞白血病ウイルスによって引き起こされるものがあげられるが、これに限定されるものではない。

【０１２９】

ウイルス感染の例としては、アデノウイルス急性呼吸器疾患、ラッサ熱、アストロウイルスによる小腸炎、ハンタウイルス肺症候群、リフトバレー熱、Ｅ型肝炎、下痢、エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、日本脳炎、デング熱、黄熱、Ｃ型肝炎、Ｇ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｄ型肝炎、口唇ヘルペス、性器ヘルペス、サイトメガロウイルス感染、単核球症、水

疱、帯状疱疹、ヒトヘルペスウイルス感染７型、カポジ肉腫、インフルエンザ、細気管支炎、風疹、流行性耳下腺炎、麻疹（はしか）、麻疹、細気管支炎、パピローマ（いぼ）、子宮頸癌、進行性多巣性白質脳症、腎臓病、伝染性紅斑、ウイルス性心筋炎、髄膜炎、胃腸炎、肝炎、灰白髄炎、風邪、下痢、狂犬病、ＡＩＤＳおよび白血病があげられる。

【０１３０】

ＤＮＡの位相幾何学的な変化を触媒する、あらゆる細胞に存在する酵素がＤＮＡトポイソメラーゼである。真核細胞では、ＤＮＡの複製、染色体の分離および核骨格の維持に、ＩＩ型トポイソメラーゼ（「トポＩＩ」）が重要な役割を果たす。この酵素は、ＤＮＡを切断することで、ＤＮＡ鎖をほどいて分離させる形で作用する。分裂細胞における重要な役割がゆえに、この酵素は、特にヒトの癌での化学療法剤にとっての極めて魅力的な標的である。化合物がトポＩＩを阻害する機能については、実施例Ｋでの方法など、従来技術において周知のどのような方法で判断してもよい。

【０１３１】

グルココルチコイド受容体（ＧＲ）、アンドロゲン受容体（ＡＲ）、ミネラルコルチコイド受容体（ＭＲ）、エストロゲン受容体（ＥＲ）、プロゲステロン受容体（ＰＲ）を含むステロイドホルモン核内受容体ファミリーのメンバに、グルココルチコイド受容体がある。グルココルチコイド受容体は、コルチゾール、コルチコステロン、コルチゾンなどのグルココルチコイドを結合する。

【０１３２】

「免疫抑制」は、免疫機能の低下につながる、免疫系のいずれかの構成要素の機能障害を示す。この機能障害については、リンパ球機能の全血アッセイ、リンパ球増殖の検出、Ｔ細胞表面抗原の発現評価をはじめとする従来の任意の手段で測定すればよい。抗ヒツジ赤血球（ＳＲＢＣ）一次（ＩｇＭ）抗体応答アッセイ（通常、プラークアッセイと呼ばれる）が、具体的な方法の１つである。この方法および他の方法について、Ｌｕｓｔｅｒ，Ｍ．Ｉ．、Ｐｏｒｔｉｅｒ，Ｃ．、Ｐａｉｔ，Ｄ．Ｇ．、Ｗｈｉｔｅ，Ｋ．Ｌ．，Ｊｒ．、Ｇｅｎｎｉｎｇｓ，Ｃ．、Ｍｕｎｓｏｎ，Ａ．Ｅ．およびＲｏｓｅｎｔｈａｌ，Ｇ．Ｊ．（１９９２）「Ｒｉｓｋ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ Ｉ：Ｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ ａｎｄ Ｐｒｅｄｉｃｔａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｅ Ｔｅｓｔｓ」、Ｆｕｎｄａｍ．Ａｐｐｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．、１８、２００～２１０に説明されている。Ｔ細胞依存性免疫原に対する免疫応答を測定することが、別の特に有用なアッセイである（Ｄｅａｎ，Ｊ．Ｈ．、Ｈｏｕｓｅ，Ｒ．Ｖ．およびＬｕｓｔｅｒ，Ｍ．Ｉ．（２００１）、「Ｉｍｍｕｎｏｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ：Ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ａｎｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ ｔｏ，Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ」、Ｉｎ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ：第４版（Ａ．Ｗ．Ｈａｙｅｓ編）、第１４１５～１４５０ページ、Ｔａｙｌｏｒ＆Ｆｒａｎｃｉｓ、ペンシルバニア州フィラデルフィア）。一実施形態では、ＰＢＭＣでのグルココルチコイド受容体の発現が減少することから、免疫機能の機能障害が示される。免疫抑制が必要な患者は、医師の判断下にあり、免疫障害または炎症性障害のある患者を含み得る。一実施形態では、臓器移植、組織移植、骨髄移植または幹細胞移植を受けたまたは受けることになっている患者では、移植された臓器または組織の炎症および／または拒絶反応を防止するために免疫抑制が必要である。

【０１３３】

本発明の化合物を利用して、免疫障害のある被検体を治療することができる。本明細書で使用する場合、「免疫障害」という用語ならびに同様の用語は、自己免疫障害をはじめとして、動物の免疫系によって引き起こされる疾患、障害または症状を意味する。免疫障害は、免疫成分を持つ疾患、障害または症状ならびに、実質的にまたは完全に免疫系介在性のものを含む。自己免疫障害は、動物の自己の免疫系が誤って自らを攻撃するものであり、これによって動物自身の体の細胞、組織および／または臓器が標的になる。たとえば、多発性硬化症では神経系に対して自己免疫応答が惹起され、クローン病では腸に対して自己免疫応答が惹起される。紅斑性狼瘡（狼瘡）などの他の自己免疫障害では、同じ疾患

でも個体によって影響される組織および臓器が異なることがある。ある狼瘡患者では皮膚と関節が影響される場合があるのに対し、別の人では皮膚と腎臓、肺が影響される場合がある。最終的には、１型真性糖尿病における膵臓のインスリン生成細胞破壊の場合のように、免疫系による特定組織への打撃が永久的なものとなることもある。本発明の化合物および方法を用いて改善可能な特定の自己免疫障害としては、限定することなく、神経系の自己免疫障害（多発性硬化症、重症筋無力症ならびに、ギラン・バレーおよび自己免疫性ブドウ膜炎などの自己免疫性神経障害など）、血液の自己免疫障害（自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血および自己免疫性血小板減少症など）、血管の自己免疫障害（側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群ならびに、ウェゲナー肉芽腫症およびベーチェット病などの血管炎）、皮膚の自己免疫障害（乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡および白斑など）、胃腸管系の自己免疫障害（クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変および自己免疫性肝炎など）、内分泌腺の自己免疫障害（１型または免疫介在性真性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎および精巣炎ならびに、副腎の自己免疫障害）；多臓器の自己免疫障害（結合組織および筋骨格系疾患を含む）（関節リウマチ、紅斑性狼瘡、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎ならびに、強直性脊椎炎およびシェーグレン症候群などの脊椎関節症など）があげられる。また、移植片対宿主病およびアレルギー性障害などの他の免疫系介在性疾患も、本明細書における免疫障害の定義に含まれる。多くの免疫障害が炎症によって生じるため、免疫障害とみなされる障害と炎症性障害との間には若干の重複がある。本発明の目的で、このような重複する障害の場合は、免疫障害または炎症性障害のいずれかとみなせる場合もある。「免疫障害の治療」とは、本明細書では、本明細書に開示のいずれかの式で表される化合物を、免疫障害、このような疾患の症状またはこのような疾患に対する素因のある被検体に、自己免疫障害、その症状またはそれに対する素因を治癒、軽減あるいは、これを変化させる、これに作用するまたはこれを防止する目的で投与することを示す。

【０１３４】

本明細書で使用する場合、「アレルギー性障害」という用語は、通常は無害の物質に対するアレルギー応答に関連した疾患、症状または障害を意味する。これらの物質は、環境中（屋内の大気の汚染や空気アレルゲンなど）に見られることもあれば、非環境中（皮膚科学的アレルギーまたは食物アレルギーを引き起こすものなど）のこともある。アレルゲンは、吸入、口からの摂取、皮膚との接触または注入（虫さされを含む）など、多数の経路を通って体内に侵入可能である。多くのアレルギー性障害は、アレルギー抗体ＩｇＥを生成する素因であるアトピーと関連している。ＩｇＥは体内のどこでも肥満細胞を感作できるため、アトピーのある個体には２つ以上の臓器で疾患が発現されることが多い。本発明の目的で、アレルギー性障害には、感作アレルゲンに再曝露される際に生じるあらゆる過敏症を含み、これが炎症性メディエータの放出につながる。アレルギー性障害としては、限定することなく、アレルギー性鼻炎（枯草熱など）、鼻腔炎、副鼻腔炎、慢性または再発性中耳炎、薬剤反応、虫さされ反応、ラテックス反応、結膜炎、蕁麻疹、アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応、アトピー性皮膚炎、喘息および食物アレルギーがあげられる。

【０１３５】

本明細書で使用する場合、「喘息」という用語は、可逆性気道閉塞、気道の炎症、さまざまな刺激に対する気道の応答性増大が特徴である肺疾患、障害または症状を意味する。

【０１３６】

本明細書に開示のいずれかの式で表される化合物を利用して、炎症性障害のある被検体を治療または予防することができる。本明細書で使用する場合、「炎症性障害」とは、体組織の炎症または炎症性成分を持つことを特徴とする疾患、障害または症状を意味する。これには、局所的炎症反応と全身の炎症が含まれる。このような炎症性障害の例としては、皮膚移植片拒絶反応を含む移植片拒絶反応；関節炎、関節リウマチ、変形性関節炎を含む関節の慢性炎症性障害、骨吸収増大に関連する骨疾患；回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群およびクローン病などの炎症性腸疾患；喘息、成人呼吸促迫症候群および慢性閉

塞性気道疾患などの炎症性肺障害；角膜変性症、トラコーマ、回旋糸状虫症、ブドウ膜炎、交感性眼炎および眼内炎をはじめとする眼の炎症性障害；歯肉炎および歯周炎をはじめとする歯肉の慢性炎症性障害；結核；ライ病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎および腎症をはじめとする腎臓の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬および湿疹をはじめとする皮膚の炎症性障害；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、ＡＩＤＳ関連神経変性およびアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症およびウイルス性または自己免疫性脳炎をはじめとする中枢神経系の炎症性疾患；自己免疫障害、免疫複合体血管炎、全身性狼瘡およびエリテマトーデス；紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症などの心臓の炎症性疾患；ならびに、子癇前症；慢性肝不全、脳外傷および脊髄外傷をはじめとする有意な炎症性成分を有する他のさまざまな疾患があげられる。また、グラム陽性ショックまたはグラム陰性ショック、出血性ショックまたはアナフィラキシーショックあるいは、炎症促進性サイトカインに応答して癌の化学療法によって誘発されるショック、たとえば、炎症促進性サイトカインに関連したショックで例示されるような全身性の炎症もあり得る。このようなショックは、癌の化学療法で使用する化学療法剤によって誘発されることがある。「炎症性障害の治療」とは、本明細書では、本発明の化合物または組成物を、炎症性障害、このような障害の症状またはこのような障害に対する素因のある被検体に、炎症性障害、その症状またはそれに対する素因を治癒、軽減あるいは、これを変化させる、これに作用するまたはこれを予防する目的で投与することを示す。

【０１３７】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、たとえば、式（Ｉ）～（ＸＸＩＩ）または表１、２または３の化合物のうちの１つの酸および塩基から形成される塩である。塩の一例として、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ベシル酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトアート））塩があげられるが、これに限定されるものではない。「薬学的に許容される塩」という用語はまた、カルボン酸官能基などの酸性官能基ならびに、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基を有する、式（Ｉ）～（ＸＸＩＩ）または表１、２または３の化合物から調製される塩も示す。好適な塩基としては、ナトリウム、カリウムおよびリチウムなどのアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物；アンモニアならびに、未置換またはヒドロキシ置換モノアルキルアミン、ジアルキルアミンまたはトリアルキルアミンなどの有機アミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；Ｎ－メチルアミン、Ｎ－エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ－、ビス－またはトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミン、２－ヒドロキシ－ｔｅｒｔ－ブチルアミンまたはトリス－（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどのモノ－、ビス－またはトリス－（２－ヒドロキシ－低級アルキルアミン）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミンなどのＮ，Ｎ－ジ－低級アルキル－Ｎ－（ヒドロキシ低級アルキル）－アミンまたはトリ－（２－ヒドロキシエチル）アミン；Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン；アルギニン、リシンなどのアミノ酸などがあげられるが、これに限定されるものではない。「薬学的に許容される塩」という用語はまた、アミン官能基などの塩基性官能基ならびに、薬学的に許容される無機酸または有機酸を有する、式（Ｉ）～（ＸＸＩＩ）または表１、２または３の化合物から調製される塩も示す。好適な酸としては、硫酸水素、クエン酸、酢酸、しゅう酸、塩酸（ＨＣｌ）、臭化水素（ＨＢｒ）、ヨウ化水素（ＨＩ）、硝酸、二硫化水素、リン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、酒石酸水素、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グル

コン酸、グルカロン酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびｐ－トルエンスルホン酸があげられるが、これに限定されるものではない。

【０１３８】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される溶媒和物」という用語は、１つまたは複数の薬学的に許容される溶媒分子と、式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）または表１、２または３の化合物のうちの１つとの結合から形成される溶媒和物である。溶媒和物という用語には、水和物（半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など）を含む。

【０１３９】

薬学的に許容されるキャリアには、この化合物の生物活性を過度に阻害しない不活性成分を含み得る。薬学的に許容されるキャリアは、生体適合性すなわち、非毒性、非炎症性、非免疫原性であって、かつ、被検体への投与時に他の望ましくない反応を生じないものでなければならない。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓの上述した箇所に記載されているものなどの標準的な製剤技法を利用することができる。非経口投与向けの好適な製薬キャリアとしては、たとえば、滅菌水、生理食塩水、静菌食塩水（ベンジルアルコール約０．９％ｍｇ／ｍｌを含有する食塩水）、リン酸塩緩衝食塩水、ハンクス液、乳酸リンゲルなどがあげられる。組成物をカプセル化する（ハードゼラチンまたはシクロデキストランでコーティングするなど）方法については、従来技術において周知である（Ｂａｋｅｒら、「Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｃｔｉｖｅ Ａｇｅｎｔｓ」、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、１９８６）。

【０１４０】

本明細書で使用する場合、「有効量」という用語は、増殖障害などの障害または疾患の重篤度、期間、進行または発症を低減または改善する、増殖障害などの障害または疾患の前進を防止する、増殖障害などの障害または疾患の退縮を引き起こす、増殖障害などの障害または疾患に関連する症状の再発、発生、発症または進行を防止する、あるいは、別の治療法の予防効果または治療効果を向上または改善するのに十分な、本発明の化合物の量を示す。被検体に投与する化合物の正確な量は、投与様式、疾患または症状のタイプと重篤度ならびに、全身の健康状態、年齢、性別、体重および薬剤に対する耐性などの被検体の特徴によって左右される。また、細胞増殖の度合い、重篤度およびタイプならびに投与様式によっても左右される。当業者であれば、上記の要因および他の要因に応じて、適切な投薬量を判断することができよう。たとえば抗癌剤との併用投与など、他の作用剤と併用投与する場合、第２の作用剤の「有効量」は使用する薬剤のタイプに左右される。認可された作用剤については好適な投薬量が周知であり、被検体の症状、治療対象となる症状のタイプ、本発明の化合物の使用量に応じて当業者が調節可能である。特に量の明記がない場合は、有効量を推測する必要がある。

【０１４１】

本発明による化合物の有効量の非限定的な例については、本明細書にて後述する。特定の実施形態では、本発明は、増殖障害またはその１つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善する方法であって、本発明の１種または複数種の化合物を、少なくとも１５０μｇ／ｋｇ、好ましくは少なくとも２５０μｇ／ｋｇ、少なくとも５００μｇ／ｋｇ、少なくとも１ｍｇ／ｋｇ、少なくとも５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも５０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも７５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１００ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１２５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１５０ｍｇ／ｋｇまたは少なくとも２００ｍｇ／ｋｇまたはそれよりも多い用量で、１日１回、好ましくは、２日に１回、３日に１回、４日に１回、５日に１回、６日に１回、７日に１回、８日に１回、１０日に１回、２週間に１回、３週間に１回または１ヶ月に１回、それを必要とする被検体に投与する工程を含む、前記方法を提供するものである。

【０１４２】

増殖障害またはその１つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に従来用いら

れてきたまたは現時点で用いられている、本発明の化合物以外の化学療法剤の投薬量を、本発明の併用剤で使用することができる。好ましくは、増殖障害またはその１つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に従来用いられてきたまたは現時点で用いられている投薬量よりも少ない投薬量を、本発明の併用剤で使用する。増殖障害またはその１つまたは複数の症状の予防、処置、管理または改善に現時点で用いられている作用剤の推奨投薬量については、Ｈａｒｄｍａｎら編、１９９６、Ｇｏｏｄｍａｎ＆Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ Ｏｆ Ｂａｓｉｓ Ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、第９版、Ｍｃ－Ｇｒａｗ－Ｈｉｌｌ、ニューヨーク；Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ（ＰＤＲ）、第５７版、２００３、Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ Ｃｏ．，Ｉｎｃ．、モントベール、ＮＪ（これらの全体を本明細書に援用する）を含むがこれに限定されるものではない、従来技術における参考文献から入手可能である。

【０１４３】

本明細書で使用する場合、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、１種または複数種の処置剤（本発明の化合物といった１種または複数種の治療薬など）の投与に起因する、疾患または増殖障害などの障害の進行、重篤度および／または期間の低減または改善あるいは、疾患または増殖障害などの障害の１つまたは複数の症状（好ましくは、１つまたは複数の識別可能な症状）の改善を示す。特定の実施形態では、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、患者によって必ずしも認識可能ではなく、腫瘍の増殖といった疾患または増殖障害などの障害の少なくとも１つの測定可能な物理パラメータの改善を示す。他の実施形態では、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、認識可能な症状の安定化などによって物理的に、物理パラメータの安定化などによって生理学的に、またはその両方で、疾患または増殖障害などの障害の進行を阻害することをいう。他の実施形態では、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、腫瘍の大きさまたは癌性細胞数の低減または安定化を示す。

【０１４４】

本明細書で使用する場合、「予防／防止する」、「予防／防止」および「予防／防止の」とは、特定の疾患または増殖障害などの障害の獲得または発生するリスクの低減あるいは、疾患または増殖障害などの障害の再発の低減または阻害を示す。一実施形態では、本明細書に記載の障害のいずれかに対して遺伝的素因を有する患者、好ましくはヒトに予防措置として本発明の化合物を投与する。

【０１４５】

本明細書で使用する場合、「１つの治療薬」および「複数の治療薬」という用語は、疾患または増殖障害などの障害またはその１つまたは複数の症状の治療、管理または改善に利用可能なあらゆる作用剤を示す。特定の実施形態では、「治療薬」という用語は、本発明の化合物を示す。他の特定の実施形態では、「治療薬」という用語は、本発明の化合物を示さない。好ましくは、治療薬は、疾患または増殖障害などの障害またはその１つまたは複数の症状の治療、管理、予防または改善に有用であることが知られている作用剤あるいは、こうした目的で従来用いられてきたまたは現時点で用いられている作用剤である。

【０１４６】

本明細書で使用する場合、「相乗」という用語は、本発明の化合物と別の処置剤（予防薬または治療薬など）との組み合わせのうち、これらの処置剤の相加効果よりも効果的なものを示す。処置剤の組み合わせの相乗効果（予防薬または治療薬の組み合わせなど）が得られると、使用する１種または複数種の処置剤の投薬量を減らすおよび／または疾患または増殖障害などの障害のある被検体に前記処置剤を投与する頻度を減らすことができる。使用する処置剤（予防薬または治療薬など）の投薬量を減らせるおよび／または前記処置剤の投与頻度を減らせることで、疾患または増殖障害などの障害の予防、管理または治療時の前記処置剤の有効性を落とすことなく、被検体に対する前記処置剤投与に関連した毒性が低減される。また、相乗効果が得られると、疾患または増殖障害などの障害の予防、管理または治療時における作用剤の有効性を改善できる。最後に、処置剤の組み合わせ

（予防薬または治療薬の組み合わせなど）の相乗効果によって、いずれかの処置剤を単独で使用することに伴う不都合な副作用または望まれない副作用を回避または低減できることもある。

【０１４７】

本明細書で使用する場合、「副作用」という表現は、処置剤（予防薬または治療薬など）の望まれない作用および不都合のある作用を包含する。副作用は常に望まれないが、望まれない作用が必ずしも不都合であるとはかぎらない。ある処置剤（予防薬または治療薬など）の不都合な作用は、有害または厄介または危険を伴う場合がある。副作用としては、発熱、寒気、倦怠感、胃腸管毒性（胃や腸の潰瘍およびびらんを含む）、悪心、嘔吐、神経毒性、腎毒性、腎臓毒性（乳頭壊死および慢性間質性腎炎などの症状を含む）、肝毒性（血清肝臓酵素濃度の上昇を含む）、骨髄毒性（白血球減少症、骨髄抑制、血小板減少症および貧血を含む）、口渇、金属味、妊娠延長、脱力感、傾眠、疼痛（筋肉痛、骨痛および頭痛を含む）、脱毛、無力症、目眩、錯体外路症状、静止不能、心血管障害および性機能障害があげられるが、これに限定されるものではない。

【０１４８】

本明細書で使用する場合、「組み合わせ」とは、２種類以上の処置剤（１種または複数種の予防薬および／または治療薬）を用いることを示す。「併用」という用語は、増殖障害のある被検体に処置剤（予防薬および／または治療薬）を投与する順序については制限しない。癌などの増殖障害のある被検体に、第１の処置剤（本発明の化合物などの予防薬または治療薬）を、第２の処置剤（抗癌剤などの予防薬または治療薬）を投与する前（５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間または１２週間前など）、これと同時にまたはこれよりも後で（５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間または１２週間後など）投与することが可能である。

【０１４９】

本明細書で使用する場合、「複数の処置剤／療法」および「１つの処置剤／療法」という用語は、増殖障害またはその１つまたは複数の症状などの障害または疾患の予防、治療、管理または改善に利用可能なあらゆるプロトコール、方法および／または作用剤を示し得る。

【０１５０】

本明細書で使用する場合、「プロトコール」とは、投薬スケジュールおよび投与計画を含む。本明細書でのプロトコールは、使用方法であり、予防プロトコールおよび治療プロトコールを含む。

【０１５１】

本明細書で使用する場合、「管理する」、「管理の」および「管理」という用語は、被検体が処置剤（予防薬または治療薬など）から得る有益な効果（疾患の治癒にはつながらない）を示す。特定の実施形態では、被検体に１種または複数種の処置剤（１種または複数種の予防薬または治療薬など）を投与して、疾患の進行または悪化を防止する目的で、その疾患を「管理する」。

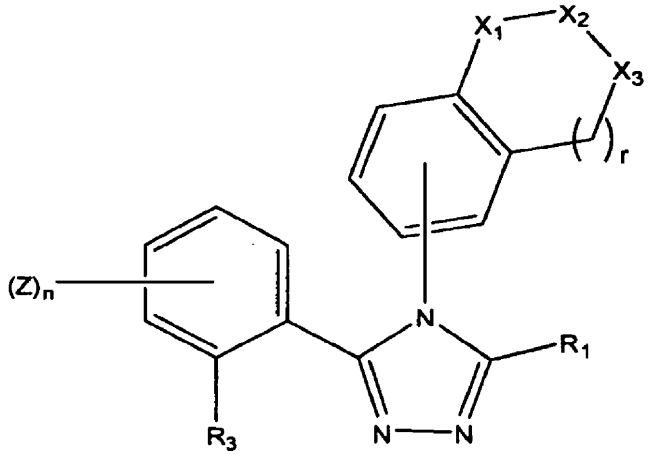
【０１５２】

本明細書で使用する場合、化合物を「実質的に」含む組成物とは、その組成物が約８０重量％を超え、より好ましくは約９０重量％を超え、なお一層好ましくは約９５重量％を超え、最も好ましくは約９７重量％を超えてその化合物を含有することを意味する。

【０１５３】

本明細書で使用する場合、「実質的に完全な」反応とは、その反応が、約８０重量％を超える所望の生成物、より好ましくは約９０重量％を超える所望の生成物、なお一層好ましくは約９５重量％を超える所望の生成物、最も好ましくは約９７重量％を超える所望の生成物を含むことを意味する。

【０１５４】
本明細書で使用する場合、ラセミ混合物とは、分子のキラル中心に対して、あるエナンチオマーが約５０％とその対応するエナンチオマー約５０％とを意味する。本発明は、本発明の化合物の、あらゆるエナンチオマー純度の混合物、エナンチオマー濃縮された混合物、ジアステレオマー純度の混合物、ジアステレオマー濃縮された混合物ならびにラセミ混合物を包含する。
【０１５５】
エナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィ、キラル相高性能液体クロマトグラフィ、化合物のキラル塩複合体としての結晶化またはキラル溶媒中での化合物の結晶化といった周知の方法で、それらの成分のエナンチオマーまたはジアステレオマーに分離できる。また、エナンチオマーおよびジアステレオマーは、周知の不斉合成法によって、ジアステレオマー純度の中間体またはエナンチオマー純度の中間体、試薬および触媒から得られる。
【０１５６】
本発明の化合物は、本明細書ではその化学構造および／または化学名によって定義される。ある化合物が化学構造と化学名の両方で参照され、化学構造と化学名とが一致しない場合、化学構造がその化合物を示す上での決定要因となる。
【０１５７】
獣医学的な用途または家畜類の改善目的で非ヒト動物、あるいは臨床用途で人間などの患者に投与する場合、本発明の化合物は、単離された形態で、あるいは、薬学的組成物中で単離された形態として投与される。本明細書で使用する場合、「単離された」とは、本発明の化合物が（ａ）植物または細胞、好ましくは細菌培養物などの天然起源または（ｂ）合成有機化学反応混合物のいずれかの他の成分から分離されていることを意味する。好ましくは、本発明の化合物は、従来の技法で精製される。本明細書で使用する場合、「精製される」とは、単離された場合に、この単離物に、立体異性体の混合物またはジアステレオマー的純度またはエナンチオマー的純度の単離物のいずれかとして、単離物の重量比で少なくとも９５％、好ましくは少なくとも９８％の本発明の化合物が含有されることを意味する。
【０１５８】
本明細書で使用する場合、ある化合物を「実質的に含まない」組成物とは、その組成物がその化合物を、約２０重量％未満、より好ましくは約１０重量％未満、なお一層好ましくは約５重量％未満、最も好ましくは約３重量％未満しか含まないことを意味する。
【０１５９】
ここでは、安定した構造が得られる置換基の選択肢と組み合わせのみ考慮している。当該選択肢と組み合わせは当業者には自明であり、過度の実験をせずとも決定できるものである。
【０１６０】
本発明の非限定的な例をあげることを意図した、以下の詳細な説明ならびに例示的な実施例を参照することで、本発明についてさらに十分に理解することができる。
【０１６１】
Ｂ．本発明の化合物
本発明は、式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）の化合物および表１、２または３に記載の化合物ならびに、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形およびプロドラッグを包含する。
【０１６２】
式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）の化合物は、Ｈｓｐ９０の活性を阻害し、癌などの増殖障害を治療または予防する目的で、特に有用である。また、式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）の化合物は、別の抗癌剤との併用で与えた場合に癌の治療で特に有用である。
【０１６３】
一実施形態では、本発明は、以下に示す式（Ｉ）



(I)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、Z、n、r、X_1、X_2、およびX_3は、上記と同様に定義される。

【０１６４】

式（Ｉ）で表される化合物の一実施形態では、化合物は、

３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－４－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

４－エチル－６－（５－メルカプト－４－（１－メチルインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、

４－（４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、

４－（４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、

６－（３－（５－エチル－２，４－ジヒドロキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－３－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－２（３Ｈ）－オン、

５－（３－（５－エチル－２，４－ジヒドロキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）インドリン－２－オン、

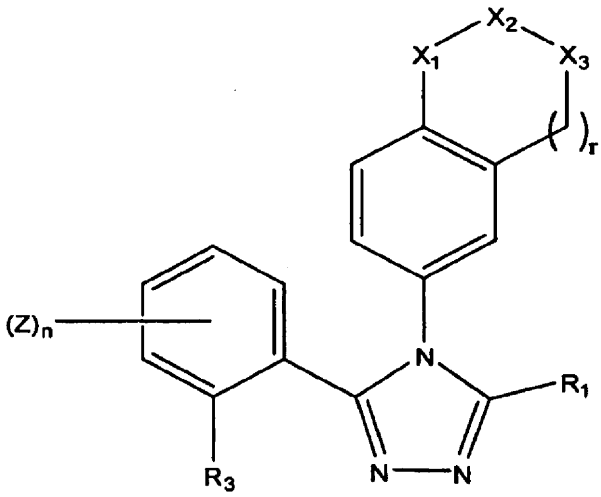
５－（３－（５－エチル－２，４－ジヒドロキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン、または

６－（３－（５－エチル－２，４－ジヒドロキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２（３Ｈ）－オン

ではない。

【０１６５】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＩＩ）

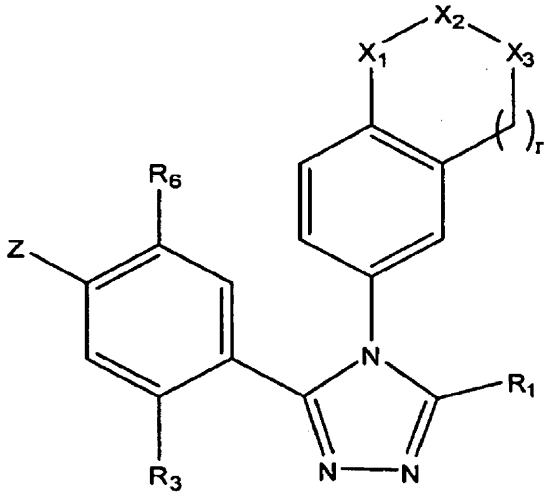


(II)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、Z、n、r、X_1、X_2、およびX_3は、上記と同様に定義される。

【０１６６】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＩＩＩ）



(III)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、

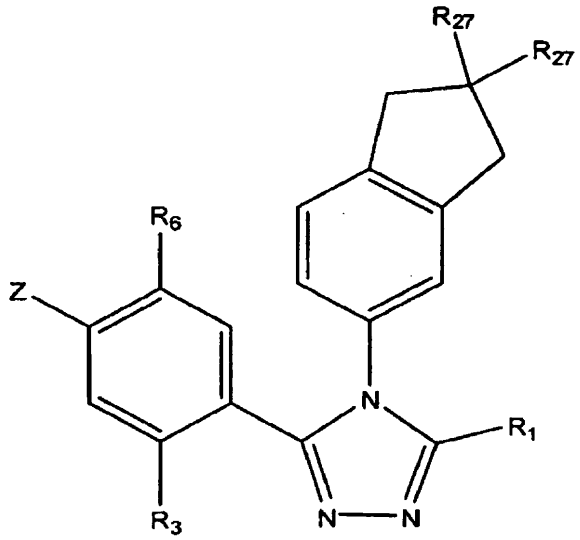
R_6は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、

－ＳＳ（Ｏ）$_p$ＯＲ$_7$、－ＮＲ$_7$Ｓ（Ｏ）$_p$ＯＲ$_7$、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ$_7$、－ＳＣ（Ｓ）Ｒ$_7$、－ＮＲ$_7$Ｃ（Ｓ）Ｒ$_7$、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ$_7$、－ＳＣ（Ｓ）ＯＲ$_7$、－ＮＲ$_7$Ｃ（Ｓ）ＯＲ$_7$、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_7$Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＣ（ＮＲ$_8$）Ｒ$_7$、－ＳＣ（ＮＲ$_8$）Ｒ$_7$、－ＮＲ$_7$Ｃ（ＮＲ$_8$）Ｒ$_7$、－ＯＣ（ＮＲ$_8$）ＯＲ$_7$、－ＳＣ（ＮＲ$_8$）ＯＲ$_7$、－ＮＲ$_7$Ｃ（ＮＲ$_8$）ＯＲ$_7$、－ＯＣ（ＮＲ$_8$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＣ（ＮＲ$_8$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_7$Ｃ（ＮＲ$_8$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_7$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_7$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ$_7$、－Ｃ（Ｓ）Ｒ$_7$、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ$_7$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｃ（Ｓ）ＳＲ$_7$、－Ｃ（ＮＲ$_8$）ＯＲ$_7$、－Ｃ（ＮＲ$_8$）Ｒ$_7$、－Ｃ（ＮＲ$_8$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｃ（ＮＲ$_8$）ＳＲ$_7$、－Ｓ（Ｏ）$_p$ＯＲ$_7$、－Ｓ（Ｏ）$_p$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、または－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ$_7$であり、

Ｒ$_1$、Ｒ$_3$、Ｚ、ｒ、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、およびＸ$_3$は、上記と同様に定義される。

【０１６７】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＩＶ）

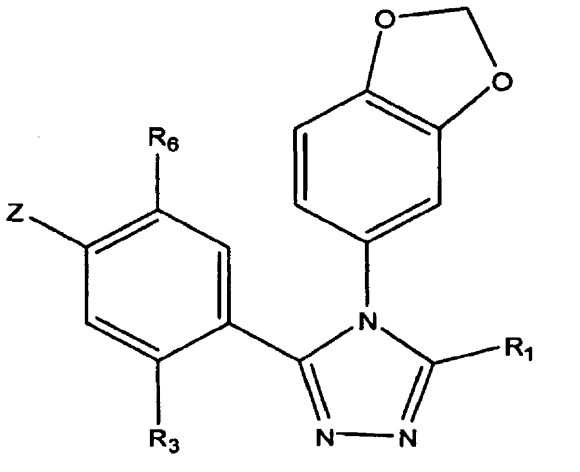


(IV)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、Ｒ$_1$、Ｒ$_3$、Ｚ、Ｒ$_{27}$およびＲ$_6$は、上記と同様に定義される。

【０１６８】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（Ｖ）



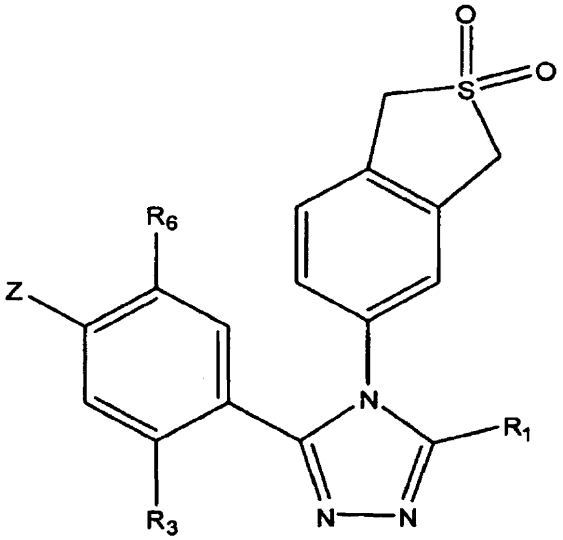
(V)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくは

プロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、Z、およびR_6は、上記と同様に定義される。

【０１６９】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＶＩ）

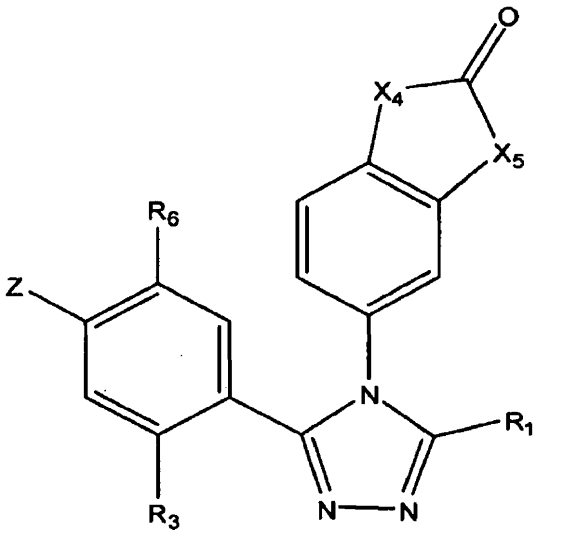


(VI)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、Z、およびR_6は、上記と同様に定義される。

【０１７０】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＶＩＩ）

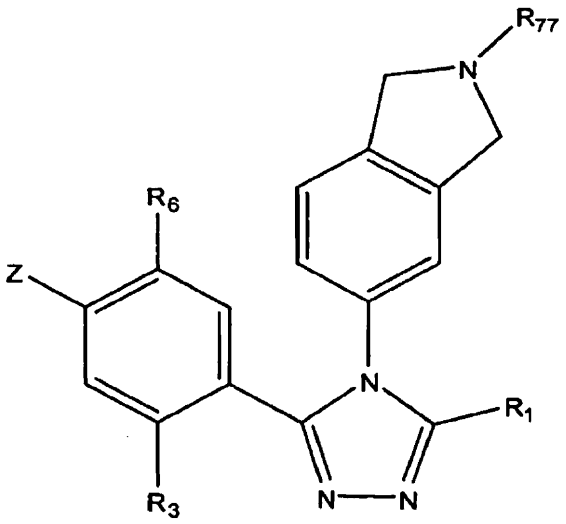


(VII)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、X_4およびX_5は各々独立して、$C(R_7)_2$、NR_7、またはSであり、R_1、R_3、X_4、X_5、Z、およびR_6は、上記と同様に定義される。

【０１７１】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＶＩＩＩ）

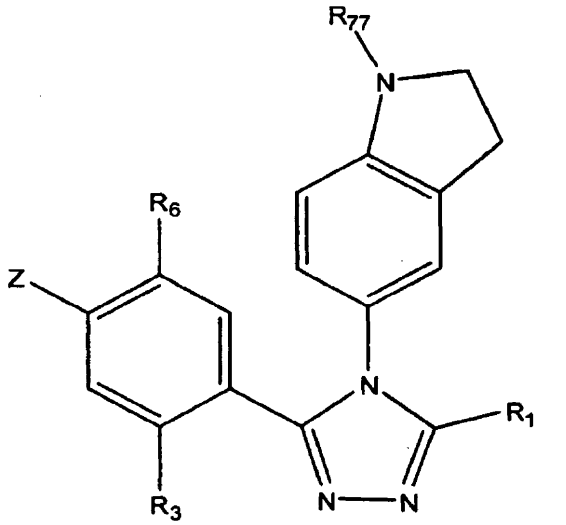


(VIII)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、R_{77}、Z、およびR_6は、上記と同様に定義される。

【０１７２】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＩＸ）

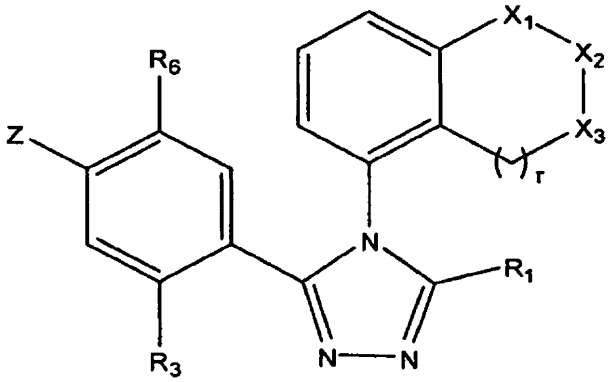


(IX)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、R_{77}、Z、R_6は、上記と同様に定義される。

【０１７３】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（Ｘ）

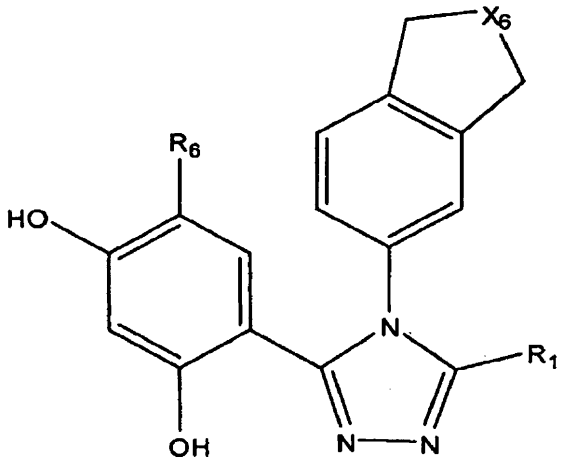


(X)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、R_7、X_1、X_2、X_3、r、Z、およびR_6は、上記と同様に定義される。

【０１７４】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＩ）

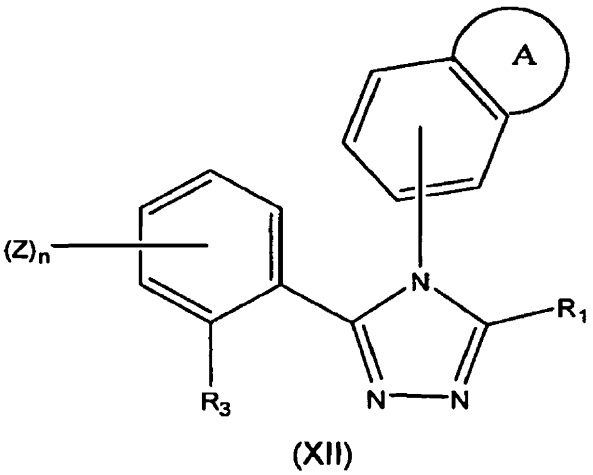


(XI)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_6、およびX_6は、上記と同様に定義される。

【０１７５】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＩＩ）



(XII)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくは

プロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、ｎおよびＺおよび環Ａは、上記と同様に定義される。

【０１７６】

式（ＸＩＩ）の化合物の一実施形態では、化合物は、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－エチル－フェニル）－４－（２－メチル－７－メトキシ－ベンゾフラン－４－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－エチル－フェニル）－４－（ベンゾフラン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－エチル－フェニル）－４－（２－メチル－１，３－ベンゾキサジ－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（１－メチル－インダゾール－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（１－メチル－２－トリフルオロメチル－ベンズイミダゾール－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－４－（キノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－フェニル）－４－（イソキノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－［２，４－ジ－（ジメチル－カルバモイルオキシ）－フェニル］－４－（キノリン－５－イル）－５－（ジメチル－カルバモイルスルファニル）－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－エチル－フェニル）－４－（キノリン－５－イル）－５－ウレイド－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（３－メチル－キノリン－５－イル）－５－カルボキシアミノ－［１，２，４］トリアゾール、

３－［２－ヒドロキシ－４－（ジメチル－カルバモイオキシ）－５－クロロ－フェニル］－４－（キノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

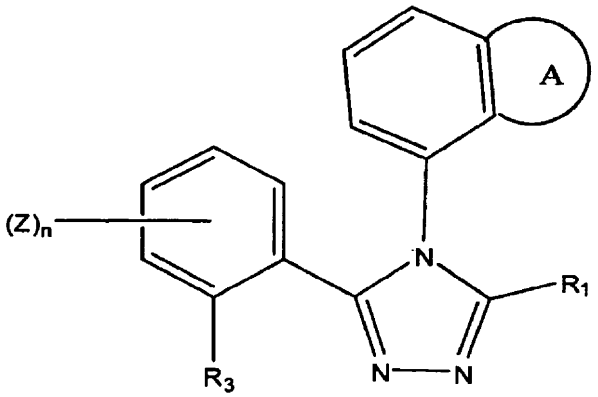
３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（１－メチル－インダゾール－６－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、または

３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（２－メチル－インダゾール－６－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール

ではない。

【０１７７】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＩＩＩ）

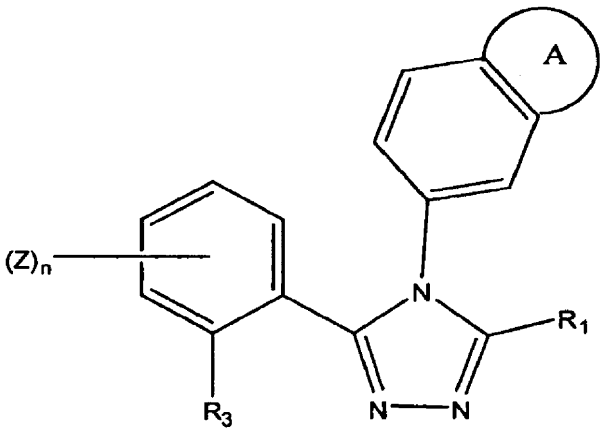


(XIII)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、ｎ、Ｚおよび環Ａは、上記と同様に定義される。

【０１７８】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＩＶ）

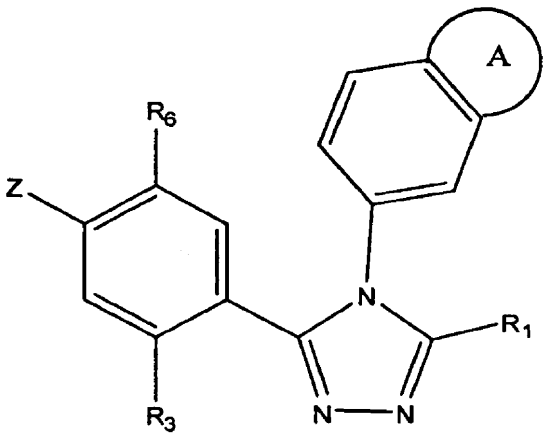


(XIV)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、ｎ、Ｚおよび環Ａは、上記と同様に定義される。

【０１７９】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＶ）

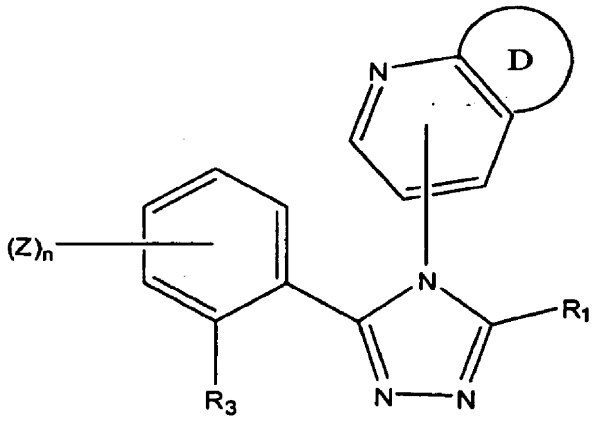


(XV)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、ｎ、Ｚ、R_6および環Ａは、上記と同様に定義される。

【０１８０】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＶＩ）

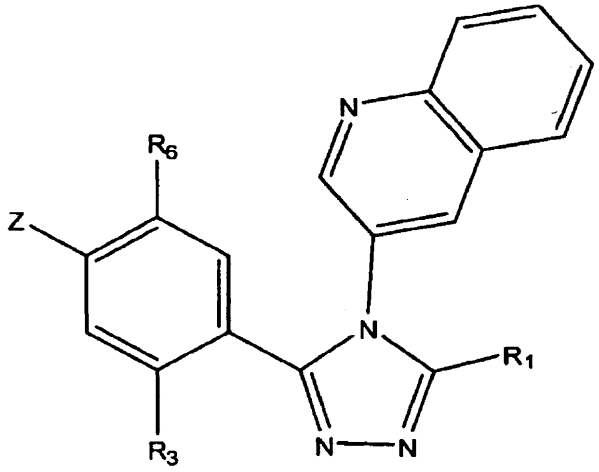


(XVI)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_3、n、Zおよび環Dは、上記と同様に定義される。

【０１８１】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＶＩＩ）

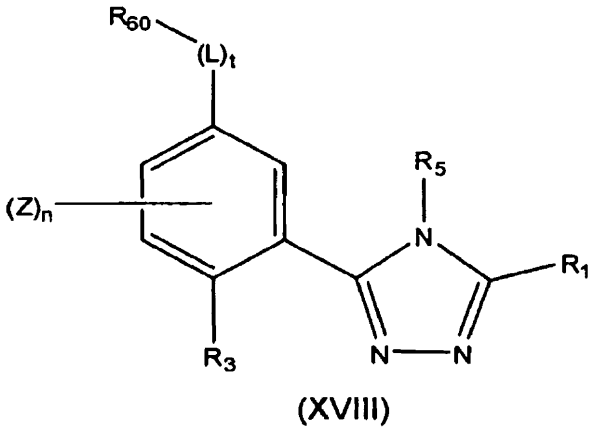


(XVII)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、R_1、R_3、ZおよびR_6は、上記にて定義される。

【０１８２】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＶＩＩＩ）



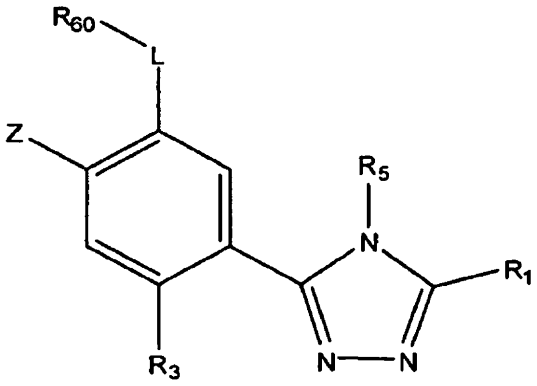
(XVIII)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくは

プロドラッグを提供するものであり、式中、R_1、R_3、R_5、R_{60}、L、Z、nおよびtは、上記と同様に定義される。

【０１８３】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＩＸ）

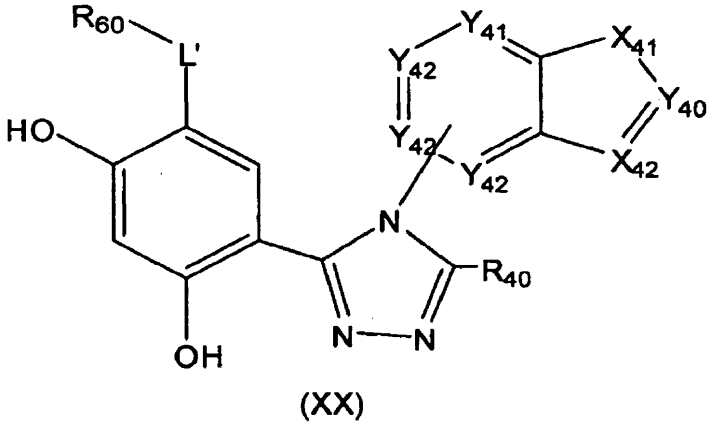


(XIX)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、Z、L、R_1、R_3、R_5およびR_{60}は、上記と同様に定義される。

【０１８４】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸ）



(XX)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、

L’は、Ｃ１～Ｃ４アルキレンであり、

X_{41}は、Ｏ、Ｓ、またはNR_{42}であり、

X_{42}は、CR_{44}またはＮであり、

Y_{40}は、ＮまたはCR_{43}であり、

Y_{41}は、ＮまたはCR_{45}であり、

Y_{42}は、それぞれについて独立して、Ｎ、Ｃ、またはCR_{46}であり、

R_{40}は、ＯＨ、ＳＨ、またはNHR_7であり、

R_{42}は、－Ｈ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-C(O)R_7$、$-(CH_2)_mC(O)OR_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、または$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$であり、

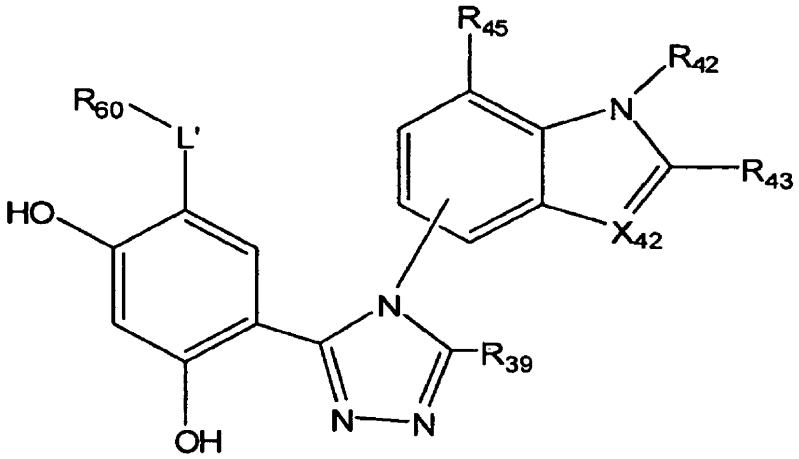
R_{43}およびR_{44}は独立して、－H、－OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$であるか、またはR_{43}およびR_{44}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{45}は、－H、－OH、－SH、$-NR_7H$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-NHR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、または$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$であり、かつ

R_{46}は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、または$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$からなる群より選択される。

【０１８５】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＩ）



(XXI)

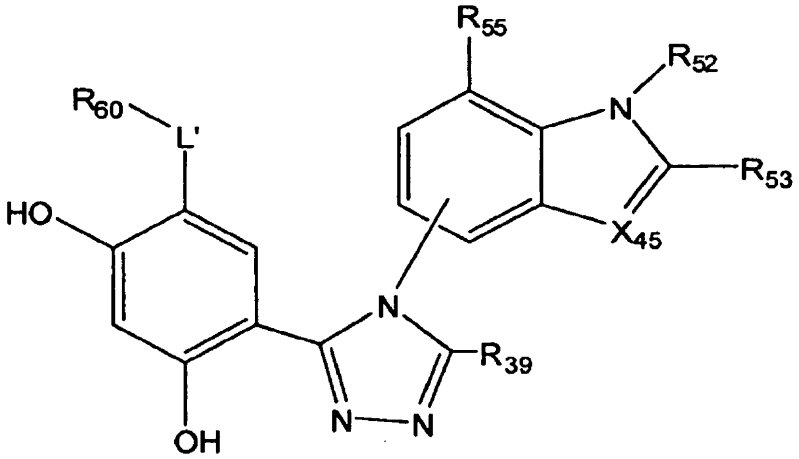
の化合物または、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、

R_{39}は、－ＯＨまたは－ＳＨであり、

R_{60}、Ｌ’、R_{42}、R_{43}、R_{45}およびX_{42}は、上記と同様に定義される。

【０１８６】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＩＩ）



(XXII)

の化合物または、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものである。

X_{45}は、CR_{54}またはＮであり、

R_{39}は、－ＯＨまたは－ＳＨであり、

R_{52}は、－Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、－$(CH_2)_2OCH_3$、－$CH_2C(O)OH$、および－$C(O)N(CH_3)_2$からなる群より選択され、

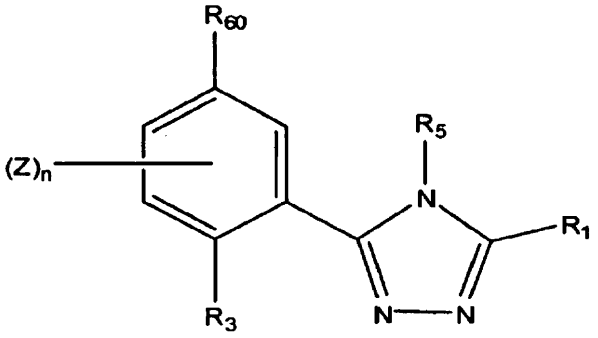
R_{53}およびR_{54}は各々独立して、－Ｈ、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか、またはR_{53}およびR_{54}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、フェニル、シクロヘキセニル、もしくはシクロオクテニル環を形成し、

R_{55}は、－Ｈ、－ＯＨ、$-OCH_3$、および$-OCH_2CH_3$からなる群より選択され、

R_{60}およびＬ’は、上記と同様に定義される。

【０１８７】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＩＩＩ）

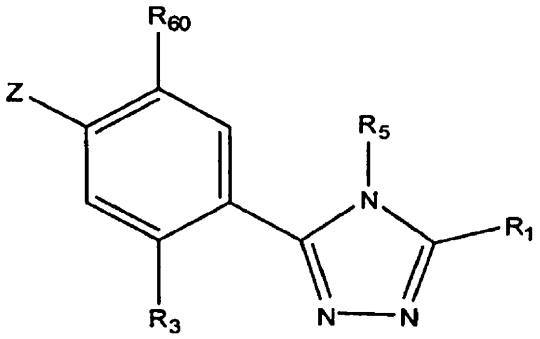


(XXIII)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、Ｚ、ｎ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ５およびＲ６０は、上記と同様に定義される。

【０１８８】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＩＶ）

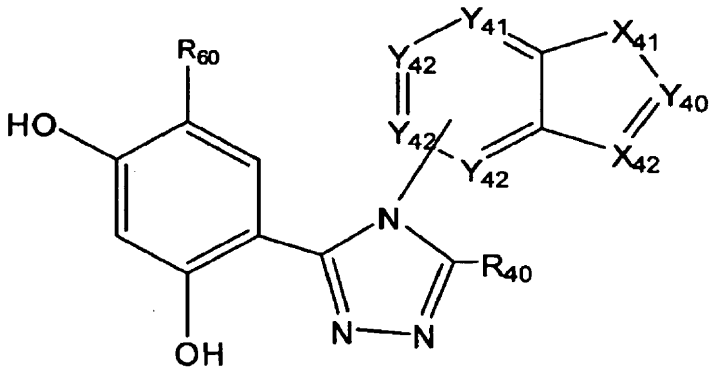


(XXIV)

の化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、Ｚ、ｎ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ５およびＲ６０は、上記と同様に定義される。

【０１８９】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＶ）

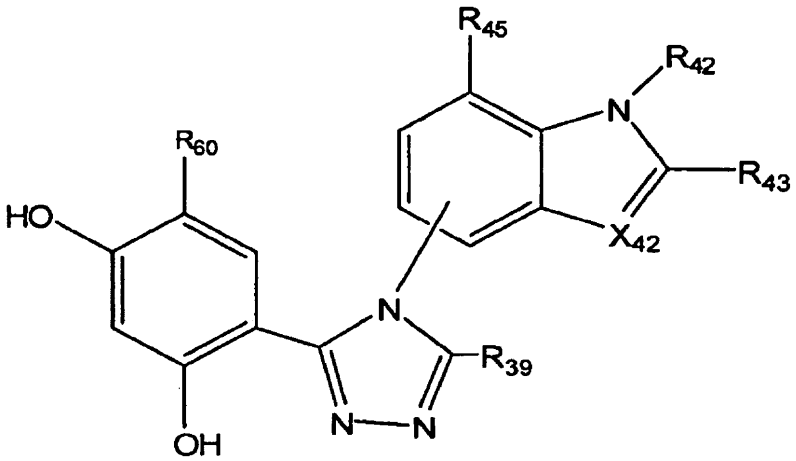


(XXV)

の化合物または、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、Ｒ６０、Ｒ４０、Ｘ４０、Ｘ４１、Ｘ４２、Ｙ４１、Ｙ４２は、上記と同様に定義される。

【０１９０】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＶＩ）

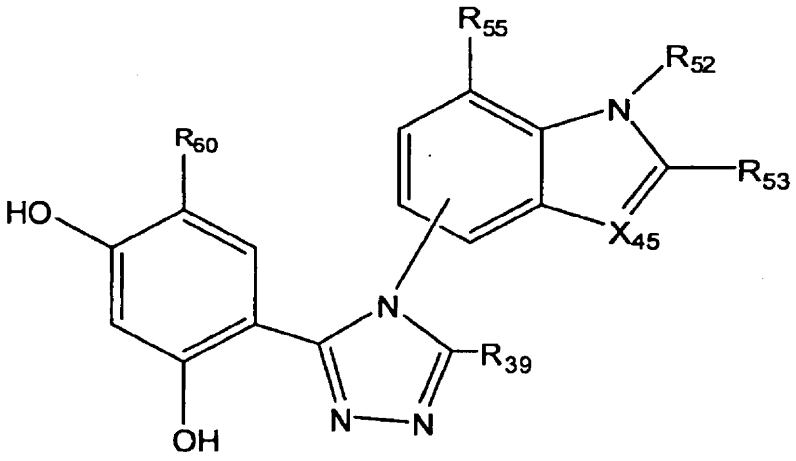


(XXVI)

の化合物または、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、R_{39}、R_{60}、R_{42}、R_{43}、R_{45}およびX_{42}は、上記と同様に定義される。

【０１９１】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＶＩＩ）

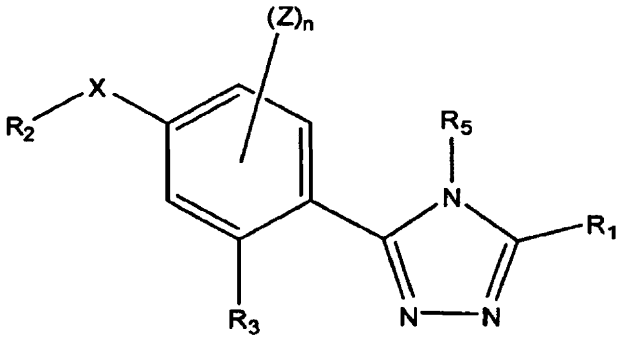


(XXVII)

の化合物または、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、式中、R_{60}、R_{39}、R_{52}、R_{53}、R_{55}およびX_{45}は、上記と同様に定義される。

【０１９２】

一実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＶＩＩＩ）



(XXVIII)

の化合物または、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくは

プロドラッグを提供するものであり、R_1、R_2、R_3、R_5、X、Zおよびnは、上記にて定義される。

【０１９３】

式（Ｉ）の化合物の一態様において、化合物は、

３－（２，５－ジヒドロキシ－４－カルボキシ）－４－（ナフタレン－１－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－（２，５－ジヒドロキシ－４－ヒドロキシメチル－フェニル）－４－（ナフタレン－１－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、

３－［２，４－ジ－（ジメチル－カルバモイルオキシ）－フェニル］－４－（ナフタレン－１－イル）－５－（ジメチル－カルバモイルスルファニル）－［１，２，４］トリアゾール、

３－［２，４－ジ－（ジメチル－カルバモイルオキシ）－フェニル］－４－（キノリン－５－イル）－５－（ジメチル－カルバモイルスルファニル）－［１，２，４］トリアゾール、

３－［２－ヒドロキシ－４－（ジメチル－カルバモイオキシ）－５－エチル－フェニル］－４－（ナフタリン－２－イル）－５－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾール、

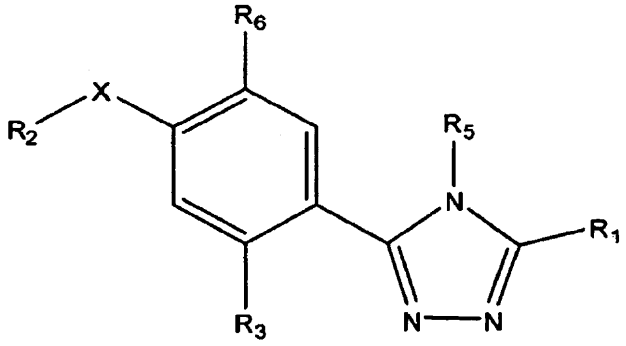
３－［２－ヒドロキシ－４－（ジメチル－カルバモイオキシ）－５－クロロ－フェニル］－４－（キノリン－５－イル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール、または

３－［２－ヒドロキシ－４－（ジメチル－カルバモイオキシ）－５－エチル－フェニル］－４－（２，３－ジフルオロ－フェニル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール

ではない。

【０１９４】

別の実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＩＸ）

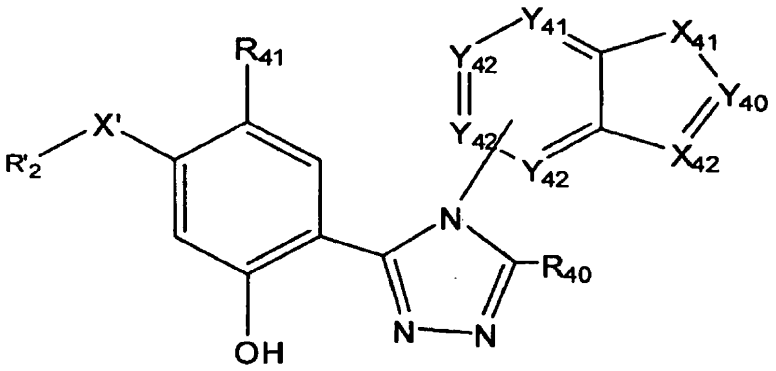


(XXIX)

の化合物または、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R_1、R_2、R_3、R_5、R_6およびXは、式（ＸＶＩＩＩ）の場合と同様に定義される。

【０１９５】

別の実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＸ）

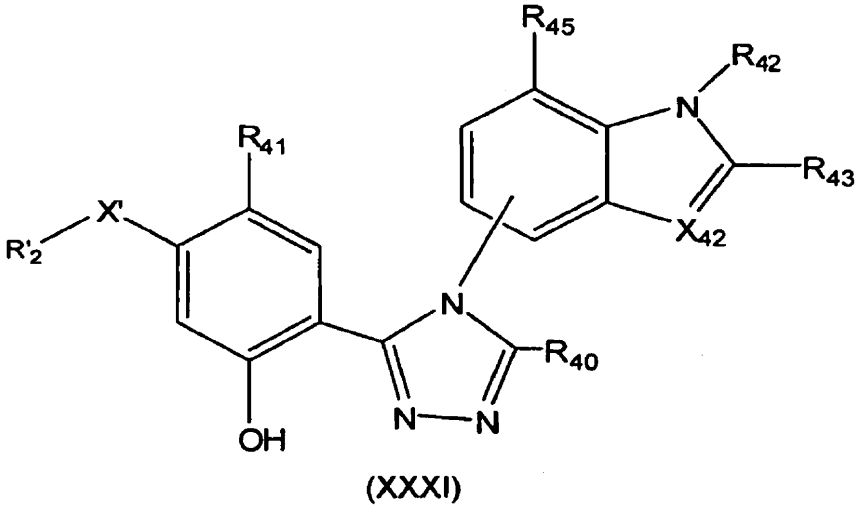


(XXX)

の化合物または、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R’$_2$、R$_{40}$、R$_{41}$、X’、X$_{41}$、X$_{42}$、Y$_{40}$、Y$_{41}$およびY$_{42}$は、上記にて定義される。

【０１９６】

別の実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＸＩ）

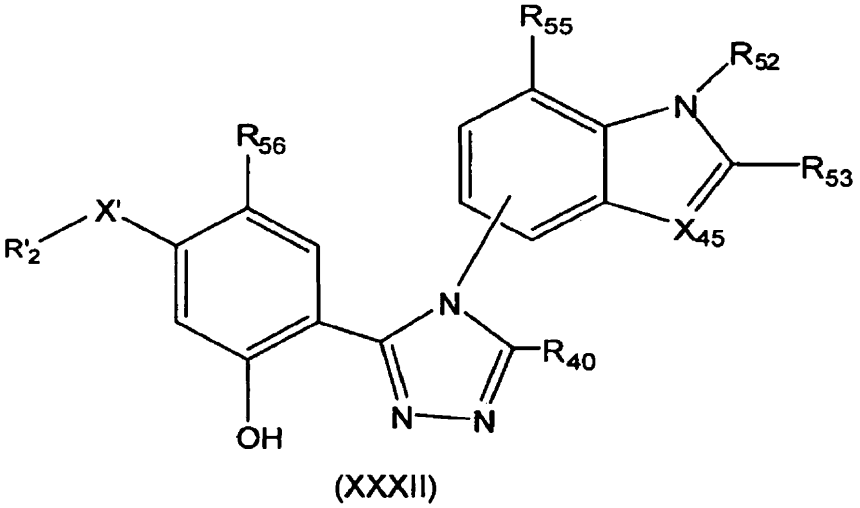


(XXXI)

の化合物または、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグを提供するものであり、R’$_2$、R$_{40}$、R$_{41}$、R$_{42}$、R$_{43}$、R$_{45}$、X’およびX$_{42}$は、上記と同様に定義される。

【０１９７】

別の実施形態では、本発明は、以下に示す式（ＸＸＸＩＩ）



(XXXII)

の化合物または、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくは

プロドラッグを提供するものであり、R’$_2$、R$_{40}$、R$_{52}$、R$_{53}$、R$_{55}$、R$_{56}$、X$_{45}$およびX’は、上記にて定義される。

【０１９８】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶＩ）で表される化合物の一実施形態では、Ｚは、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、－NR$_{10}$R$_{11}$、－OR$_7$、－C（O）R$_7$、－C（O）OR$_7$、－C（S）R$_7$、－C（O）SR$_7$、－C（S）SR$_7$、－C（S）OR$_7$、－C（S）NR$_{10}$R$_{11}$、－C（NR$_8$）OR$_7$、－C（NR$_8$）R$_7$、－C（NR$_8$）NR$_{10}$R$_{11}$、－C（NR$_8$）SR$_7$、－OC（O）R$_7$、－OC（O）OR$_7$、－OC（S）OR$_7$、－OC（NR$_8$）OR$_7$、－SC（O）R$_7$、－SC（O）OR$_7$、－SC（NR$_8$）OR$_7$、－OC（S）R$_7$、－SC（S）R$_7$、－SC（S）OR$_7$、－OC（O）NR$_{10}$R$_{11}$、－OC（S）NR$_{10}$R$_{11}$、－OC（NR$_8$）NR$_{10}$R$_{11}$、－SC（O）NR$_{10}$R$_{11}$、－SC（NR$_8$）NR$_{10}$R$_{11}$、－SC（S）NR$_{10}$R$_{11}$、－OC（NR$_8$）R$_7$、－SC（NR$_8$）R$_7$、－C（O）NR$_{10}$R$_{11}$、－NR$_8$C（O）R$_7$、－NR$_7$C（S）R$_7$、－NR$_7$C（S）OR$_7$、－NR$_7$C（NR$_8$）R$_7$、－NR$_7$C（O）OR$_7$、－NR$_7$C（NR$_8$）OR$_7$、－NR$_7$C（O）NR$_{10}$R$_{11}$、－NR$_7$C（S）NR$_{10}$R$_{11}$、－NR$_7$C（NR$_8$）NR$_{10}$R$_{11}$、－SR$_7$、－S（O）$_p$R$_7$、－OS（O）$_p$R$_7$、－OS（O）$_p$OR$_7$、－OS（O）$_p$NR$_{10}$R$_{11}$、－S（O）$_p$OR$_7$、－NR$_8$S（O）$_p$R$_7$、－NR$_7$S（O）$_p$NR$_{10}$R$_{11}$、－NR$_7$S（O）$_p$OR$_7$、－S（O）$_p$NR$_{10}$R$_{11}$、－SS（O）$_p$R$_7$、－SS（O）$_p$OR$_7$、－SS（O）$_p$NR$_{10}$R$_{11}$、－OP（O）（OR$_7$）$_2$、または－SP（O）（OR$_7$）$_2$である。

【０１９９】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶＩ）で表される化合物の別の実施形態では、Ｚは、－OH、－SH、－NHR$_7$、－OC（O）NR$_{10}$R$_{11}$、－SC（O）NR$_{10}$R$_{11}$、－OC（O）R$_7$、－SC（O）R$_7$、－OC（O）OR$_7$、－SC（O）OR$_7$、－OS（O）$_p$R$_7$、－S（O）$_p$OR$_7$、－SS（O）$_p$R$_7$、－OS（O）$_p$OR$_7$、－SS（O）$_p$OR$_7$、－OC（S）R$_7$、－SC（S）R$_7$、－OC（S）OR$_7$、－SC（S）OR$_7$、－OC（S）NR$_{10}$R$_{11}$、－SC（S）NR$_{10}$R$_{11}$、－OC（NR$_8$）R$_7$、－SC（NR$_8$）R$_7$、－OC（NR$_8$）OR$_7$、－SC（NR$_8$）OR$_7$、－OP（O）（OR$_7$）$_2$、または－SP（O）（OR$_7$）$_2$である。

【０２００】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶＩ）で表される化合物の別の実施形態では、Ｚは、－OH、－SH、または－NHR$_7$である。

【０２０１】

式（Ｉ）～（Ｘ）および（ＸＩＩＩ）～（ＸＶＩＩ）で表される化合物の一実施形態では、R$_1$およびR$_3$は各々独立して、－OH、－SH、または－NHR$_7$である。

【０２０２】

式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＶ）、（ＸＶＩＩ）で表される化合物の一実施形態では、Ｚは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロア

ラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_7、－C（O）R_7、－C（O）OR_7、－C（S）R_7、－C（O）SR_7、－C（S）SR_7、－C（S）OR_7、－C（S）$NR_{10}R_{11}$、－C（NR_8）OR_7、－C（NR_8）R_7、－C（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－C（NR_8）SR_7、－OC（O）R_7、－OC（O）OR_7、－OC（S）OR_7、－OC（NR_8）OR_7、－SC（O）R_7、－SC（O）OR_7、－SC（NR_8）OR_7、－OC（S）R_7、－SC（S）R_7、－SC（S）OR_7、－OC（O）$NR_{10}R_{11}$、－OC（S）$NR_{10}R_{11}$、－OC（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－SC（O）$NR_{10}R_{11}$、－SC（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－SC（S）$NR_{10}R_{11}$、－OC（NR_8）R_7、－SC（NR_8）R_7、－C（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_8C（O）R_7、－NR_7C（S）R_7、－NR_7C（S）OR_7、－NR_7C（NR_8）R_7、－NR_7C（O）OR_7、－NR_7C（NR_8）OR_7、－NR_7C（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_7C（S）$NR_{10}R_{11}$、－NR_7C（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－SR_7、－S（O）$_pR_7$、－OS（O）$_pR_7$、－OS（O）$_pOR_7$、－OS（O）$_pNR_{10}R_{11}$、－S（O）$_pOR_7$、－NR_8S（O）$_pR_7$、－NR_7S（O）$_pNR_{10}R_{11}$、－NR_7S（O）$_pOR_7$、－S（O）$_pNR_{10}R_{11}$、－SS（O）$_pR_7$、－SS（O）$_pOR_7$、－SS（O）$_pNR_{10}R_{11}$、－OP（O）（OR_7）$_2$、または－SP（O）（OR_7）$_2$である。

【０２０３】

式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＶ）、（ＸＶＩＩ）で表される化合物の別の実施形態では、Ｚは、－ＯＨ、－ＳＨ、－NHR_7、－OC（O）$NR_{10}R_{11}$、－SC（O）$NR_{10}R_{11}$、－OC（O）R_7、－SC（O）R_7、－OC（O）OR_7、－SC（O）OR_7、－OS（O）$_pR_7$、－S（O）$_pOR_7$、－SS（O）$_pR_7$、－OS（O）$_pOR_7$、－SS（O）$_pOR_7$、－OC（S）R_7、－SC（S）R_7、－OC（S）OR_7、－SC（S）OR_7、－OC（S）$NR_{10}R_{11}$、－SC（S）$NR_{10}R_{11}$、－OC（NR_8）R_7、－SC（NR_8）R_7、－OC（NR_8）OR_7、－SC（NR_8）OR_7、－OP（O）（OR_7）$_2$、または－SP（O）（OR_7）$_2$である。

【０２０４】

式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＶ）、（ＸＶＩＩ）で表される化合物の別の実施形態では、Ｚは、－ＯＨ、－ＳＨ、または－NHR_7である。

【０２０５】

式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＶ）、（ＸＶＩＩ）で表される化合物の一実施形態では、R_6は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキルスルファニル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルである。

【０２０６】

式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＶ）、（ＸＶＩＩ）で表される化合物の一実施形態では、ＺおよびＲ$_3$は各々－ＯＨである。

【０２０７】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（Ｘ）で表される化合物の一実施形態では、ｒは１である。

【０２０８】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（Ｘ）で表される化合物の一実施形態では、ｒは０である。

【０２０９】

式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）で表される化合物の一実施形態では、ＺおよびＲ$_3$は各々－ＯＨであり、R_1は、－ＯＨ、

－ＳＨ、または－ＮＨＲ$_{7}$であり、Ｒ$_{6}$は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキルスルファニル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルである。

【０２１０】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（Ｘ）で表される化合物の一実施形態では、Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$、およびＸ$_{3}$は各々独立して、Ｃ（Ｒ$_{27}$）$_{2}$、ＮＲ$_{7}$、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、ＯまたはＳである。

【０２１１】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（Ｘ）で表される化合物の一実施形態では、Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$、およびＸ$_{3}$は各々独立して、Ｃ（Ｒ$_{27}$）$_{2}$、ＮＲ$_{77}$、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、Ｏ、またはＳである。

【０２１２】

式（Ｘ）で表される化合物の一実施形態では、Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$、およびＸ$_{3}$はＣＨ$_{2}$である。一態様において、ｒは１である。別の態様では、ｒは０である。

【０２１３】

式（ＸＩ）で表される化合物の一実施形態では、Ｘ$_{6}$はＣＨＲ$_{28}$である。一態様において、Ｒ$_{28}$は、－ＯＲ$_{7}$または－ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$からなる群より選択される。

【０２１４】

式（ＸＩ）で表される化合物の一実施形態では、Ｘ$_{6}$はＮＲ$_{77}$である。一態様において、Ｒ$_{77}$は、置換されていてもよい低級アルキルである。

【０２１５】

式（ＸＶＩＩ）で表される化合物の一実施形態では、化合物は、４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（キノリン－３－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオールである。

【０２１６】

別の実施形態では、化合物は、

４－［４－（２，２－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－２λ^{6}－ベンゾ［ｃ］チオフェン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－エチル－ベンゼン－１，３－ジオール、

５－（３－（５－エチル－２，４－ジヒドロキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１－メチルインドリン－２－オン、

４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、

４－（５－ヒドロキシ－４－（２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、

４－（４－（２－エチルイソインドリン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、

４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、

４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－メチルイソインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、

４－（４－（２－エトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、

４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－プロポキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、

４－（４－（１’，３’－ジヒドロスピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－インデン－２（３Ｈ）－オン、
４－（４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（２－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－シクロプロピル－２－（５－メルカプト－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェノール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－モルホリノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－（ピロリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－（メトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（１’，３’－ジヒドロスピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）インドリン－２－オン、
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（メトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（２－（エトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
１－（５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）イソインドリン－２－イル）エタノン、
４－（４－（２－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
５－（３－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－４－（１－メチルインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（２－メトキシエチル）イソインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（ピロリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプ

ロピルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチルインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、もしくは
４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
からなる群より選択されるか、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグである。

【０２１７】

別の実施形態では、化合物は、
４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－エチルベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－エチルベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－エチル－６－（５－メルカプト－４－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、もしくは
４－（４－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－６－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－エチルベンゼン－１，３－ジオール
からなる群より選択されるか、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグである。

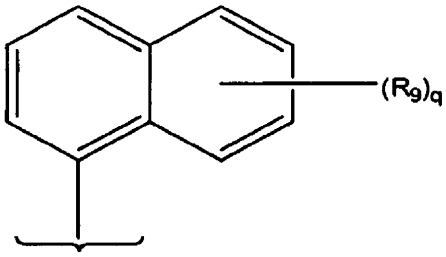
【０２１８】

別の実施形態では、化合物は、
４－（４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、
（４－アミノシクロヘキシル）（５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）インドリン－１－イル）メタノン塩酸塩、
２－（４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４－メトキシフェノール、
４－（１－（４－フルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（２－（メトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（１－（４－フルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（２－（ピロリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－フルオロフェネチル）－６－（５－メルカプト－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－（メチルスルホニル）インドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール、もしくは

４－（５－ヒドロキシ－４－（２－モルホリノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
からなる群より選択されるか、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグである。

【０２１９】

一実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_5は、以下の式で表される。



式中、

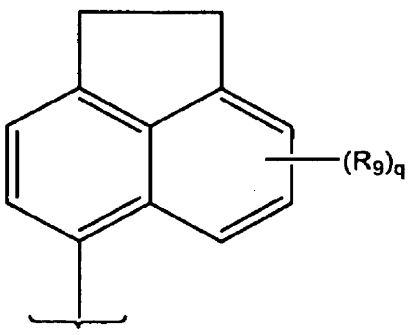
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

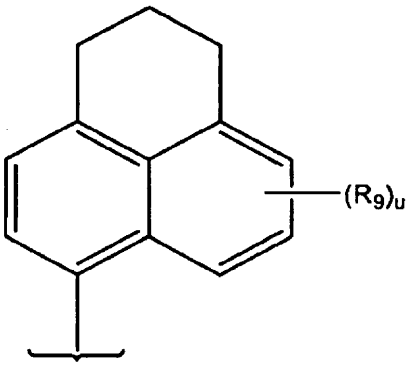
または２つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

ｑは、ゼロまたは１から７の整数である。

【０２２０】

一実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_5は、以下の式で表される。

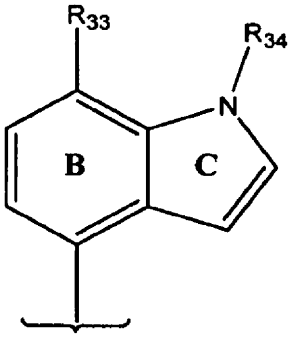




式中、ｑは、ゼロまたは１から５の整数であり、かつｕは、ゼロまたは１から５の整数である。

【０２２１】

一実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_5は、以下の式で表される。



式中、

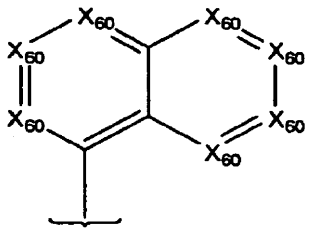
R_{33}は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、

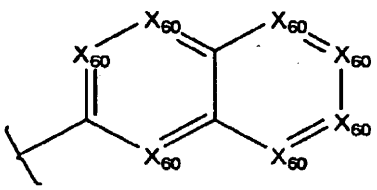
R_{34}は、H、低級アルキル、または低級アルキルカルボニルであり、かつ

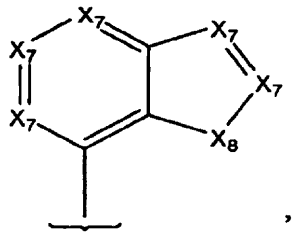
環Bおよび環Cは、１種または複数種の置換基で置換されていてもよい。

【０２２２】

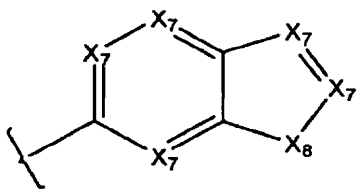
一実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_5は、

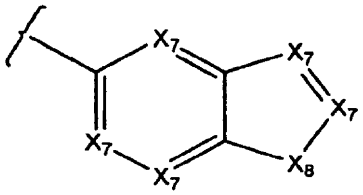


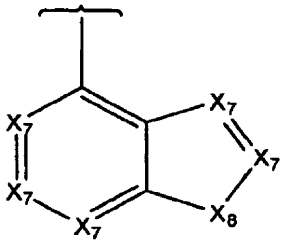
、


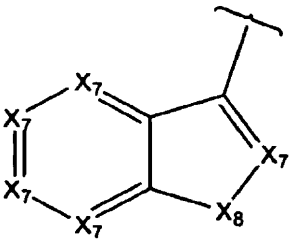
、


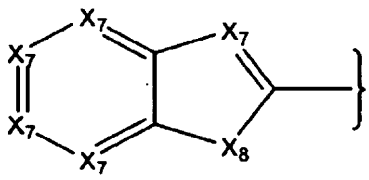
、

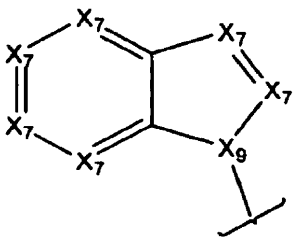


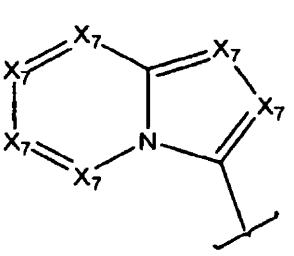
、


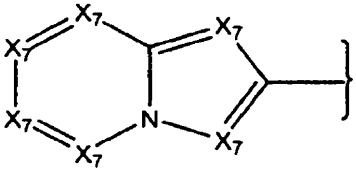
、


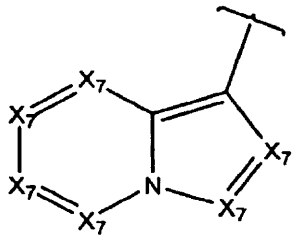


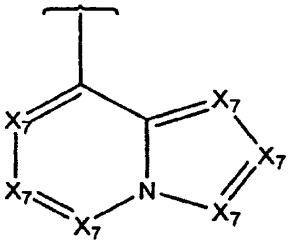
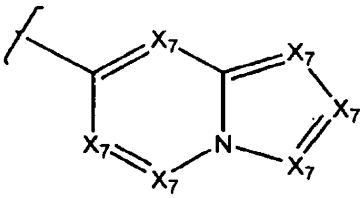
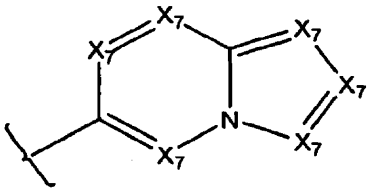
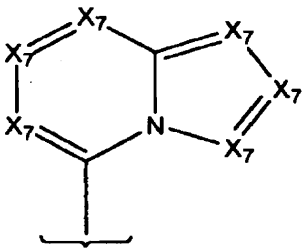
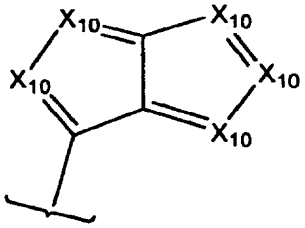
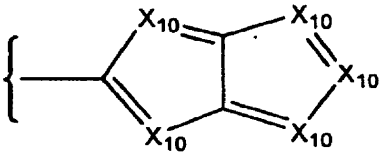
、


、


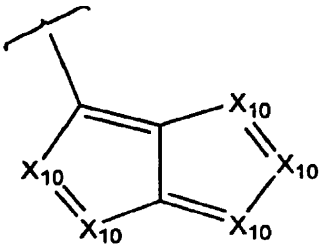


、


、


および



からなる群より選択され、式中、

X_{60}は、それぞれについて独立して、ＣＨ、CR_9、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも３つのX_{60}基が、ＣＨおよびCR_9から独立して選択され、

X_7は、それぞれについて独立して、ＣＨ、CR_9、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも３つのX_7基が、ＣＨおよびCR_9から独立して選択され、

X_8は、それぞれについて独立して、CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、Ｓ、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、

X_9は、それぞれについて独立して、ＮまたはＣＨであり、

X_{10}は、それぞれについて独立して、ＣＨ、CR_9、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも１つのX_{10}が、ＣＨおよびCR_9から選択され、

R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

または２つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

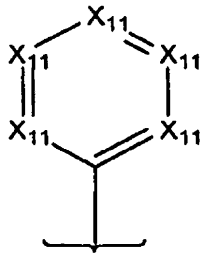
R_{17}は、それぞれについて独立して、－Ｈ、アルキル、アラルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、または$-C(O)NR_{10}R_{11}$である。

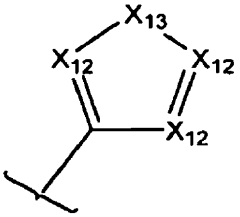
【０２２３】

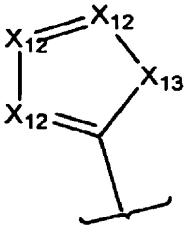
一実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、$Ｒ_{5}$は、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい３Ｈ－インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ［１，３］ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ［ｄ］イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ［４，５－ａ］ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、置換されていてもよい３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよい１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよい１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよい３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル（ｐｙｒｉｄｏｐｙｒｄａｚｉｎｙｌ）、および置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ［２，３］ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ［３，４］ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ（ｂ）チエニルである。

【０２２４】

一実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、$Ｒ_{5}$は、



，


および


からなる群より選択され、式中、

$Ｘ_{１１}$は、それぞれについて独立して、ＣＨ、$ＣＲ_{9}$、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、または$Ｎ^{+}$（$Ｒ_{１７}$）であり、但し少なくとも２つの$Ｘ_{１１}$基が、ＣＨおよび$ＣＲ_{9}$から独立して選択され、

$Ｘ_{１２}$は、それぞれについて独立して、ＣＨ、$ＣＲ_{9}$、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、$Ｎ^{+}$（$Ｒ_{１７}$）であり、但し少なくとも１つの$Ｘ_{１２}$基が、ＣＨおよび$ＣＲ_{9}$から独立して選択され、

$Ｘ_{１３}$は、それぞれについて独立して、Ｏ、Ｓ、$Ｓ（Ｏ）_{p}$、$ＮＲ_{7}$、または$ＮＲ_{１７}$であり、

$Ｒ_{9}$は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていて

もよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_7、－C（O）R_7、－C（O）OR_7、－OC（O）R_7、－C（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_8C（O）R_7、－SR_7、－S（O）$_p R_7$、－OS（O）$_p R_7$、－S（O）$_p OR_7$、－NR_8S（O）$_p R_7$、もしくは－S（O）$_p NR_{10}R_{11}$、－S（O）$_p OR_7$、－OP（O）（OR_7）$_2$、もしくは－SP（O）（OR_7）$_2$、－S（O）$_p OR_7$、－OP（O）（OR_7）$_2$、もしくは－SP（O）（OR_7）$_2$からなる群より選択される置換基であるか、

または２つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

R_{17}は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

【０２２５】

一実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＩＩ）で表される化合物において、Ｚは、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_7、－C（O）R_7、－C（O）OR_7、－C（S）R_7、－C（O）SR_7、－C（S）SR_7、－C（S）OR_7、－C（S）$NR_{10}R_{11}$、－C（NR_8）OR_7、－C（NR_8）R_7、－C（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－C（NR_8）SR_7、－OC（O）R_7、－OC（O）OR_7、－OC（S）OR_7、－OC（NR_8）OR_7、－SC（O）R_7、－SC（O）OR_7、－SC（NR_8）OR_7、－OC（S）R_7、－SC（S）R_7、－SC（S）OR_7、－OC（O）$NR_{10}R_{11}$、－OC（S）$NR_{10}R_{11}$、－OC（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－SC（O）$NR_{10}R_{11}$、－SC（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－SC（S）$NR_{10}R_{11}$、－OC（NR_8）R_7、－SC（NR_8）R_7、－C（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_8C（O）R_7、－NR_7C（S）R_7、－NR_7C（S）OR_7、－NR_7C（NR_8）R_7、－NR_7C（O）OR_7、－NR_7C（NR_8）OR_7、－NR_7C（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_7C（S）$NR_{10}R_{11}$、－NR_7C（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－SR_7、－S（O）$_p R_7$、－OS（O）$_p R_7$、－OS（O）$_p OR_7$、－OS（O）$_p NR_{10}R_{11}$、－S（O）$_p OR_7$、－NR_8S（O）$_p R_7$、－NR_7S（O）$_p NR_{10}R_{11}$、－NR_7S（O）$_p OR_7$、－S（O）$_p NR_{10}R_{11}$、－SS（O）$_p R_7$、－SS（O）$_p OR_7$、－SS（O）$_p NR_{10}R_{11}$、－OP（O）（OR_7）$_2$、または－SP（O）（OR_7）$_2$である。

【０２２６】

一態様では、式（ＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＩＩ）で表される化合物において、Ｚは、－OH、－SH、－NHR_7、－OC（O）$NR_{10}R_{11}$、－SC（O）$NR_{10}R_{11}$、－OC（O）R_7、－SC（O）R_7、－OC（O）OR_7、－SC（O）OR_7、－OS（O）$_p R_7$、－S（O）$_p OR_7$、－SS（O）$_p R_7$、－OS（O）$_p OR_7$、－SS（O）$_p OR_7$、－OC（S）R_7、－SC（S）R_7、－OC（S）OR_7、－SC（S）OR_7、－OC（S）$NR_{10}R_{11}$、－SC（S）$NR_{10}R_{11}$、－OC（NR_8）R_7、－SC（NR_8）R_7、－OC（NR_8）OR_7、－SC（NR_8）OR_7、－OP（O）（OR_7）$_2$、または－SP（O）（OR_7）$_2$である。

【０２２７】

一態様では、式（ＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＩＩ）で表される化合物において、Ｚは、－OH、－SH、または－NHR_7である。

【０２２８】

一実施形態では、式（ＸＩＸ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、Ｚは、

独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である。

【０２２９】

一態様では、式（ＸＩＸ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、Ｚは、$-OH$、$-SH$、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、または$-SP(O)(OR_7)_2$である。

【０２３０】

一態様では、式（ＸＩＸ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、Ｚは、$-OH$、$-SH$、または$-NHR_7$である。

【０２３１】

一実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_{60}は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフラニル、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい３Ｈ－インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ［１，３］ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ［ｄ］イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリ

ル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ［４，５－ａ］ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、置換されていてもよい３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよい１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよい１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよい３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ［２，３］ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ［３，４］ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ（ｂ）チエニルである。

【０２３２】

一態様では、式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_{60}は置換されていてもよいフェニルである。一態様において、R_{60}は、ハロ、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_y）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R_x、または－Ｃ（ＯＨ）R_xからなる群より独立して選択される、１から４個の置換基で置換される。

【０２３３】

別の態様では、式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_{60}は、未置換のフェニルである。

【０２３４】

一実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_{60}は置換されていてもよいフラニルである。

【０２３５】

一実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）または（ＸＩＸ）で表される化合物において、Ｌは、C_1～C_6アルキレンである。一態様において、Ｌは、C_2～C_3アルキレンである。

【０２３６】

一実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩＩＩ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_1およびR_3は各々独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、または－ＮＨR_7である。

【０２３７】

一実施形態では、式（ＸＩＸ）または（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_1、R_3およびＺは各々独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、または－ＮＨR_7である。一態様において、R_3およびＺは各々－ＯＨである。

【０２３８】

一実施形態では、式（ＸＩＸ）で表される化合物において、R_{60}は置換されていてもよいフェニルであり、R_1、R_3およびＺは各々独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、または－ＮＨR_7であり、ＬはC_1～C_6アルキレンである。一態様において、R_1、R_3およびＺは各々独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、または－ＮＨR_7である。別の態様では、R_3およびＺは、各々－ＯＨである。別の態様では、ＬはC_2～C_3アルキレンである。

【０２３９】

一実施形態では、式（ＸＸＩＶ）で表される化合物において、R_{60}は置換されていてもよいフェニルであり、R_1、R_3およびＺは各々独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、または－ＮＨR_7である。一態様において、R_1、R_3およびＺは各々独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、または－ＮＨR_7である。別の態様では、R_3およびＺは各々、－ＯＨである。

【０２４０】

一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、X_{41}はＮR_{42}であり、かつX_{42}はＣR_{44}である。

【０２４１】
一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、X_{41}はNR_{42}であり、かつX_{42}はＮである。
【０２４２】
一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、X_{41}はNR_{42}であり、R_{42}は、－Ｈ、低級アルキル、低級シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{27}）$_2$、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨからなる群より選択され、式中、各R_{27}は独立して、－Ｈまたは低級アルキルである。
【０２４３】
一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、X_{41}はNR_{42}であり、R_{42}は、－Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（CH_2）$_m$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－CH_2OCH_3、－$CH_2CH_2OCH_3$、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$からなる群より選択される。
【０２４４】
一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、R_{43}およびR_{44}は、独立して、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される。
【０２４５】
一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、X_{42}はCR_{44}であり、Y_{40}はCR_{43}であり、かつR_{43}およびR_{44}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール環を形成する。
【０２４６】
一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、R_{43}およびR_{44}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_5～C_8シクロアルケニルまたはC_5～C_8アリールを形成する。
【０２４７】
一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、R_{45}またはCR_{45}は、－Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群より選択される。
【０２４８】
一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、R_{45}は、－Ｈ、－ＯＨ、メトキシ、およびエトキシからなる群より選択される。
【０２４９】
一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、X_{41}はＯである。
【０２５０】
一実施形態では、式（ＸＸ）または（ＸＸＶ）で表される化合物において、R_{40}は－ＯＨまたは－ＳＨである。
【０２５１】
一実施形態では、式（ＸＸ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＶ）、（ＸＸＶＩ）または（ＸＸＶＩＩ）で表される化合物において、R_{60}は置換されていてもよいフェニルである。
【０２５２】
一実施形態では、式（ＸＸＩ）または（ＸＸＶＩ）で表される化合物において、X_{42}はCR_{44}であり、かつR_{43}およびR_{44}は、独立して、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される。

【０２５３】
一実施形態では、式（ＸＸＩ）または（ＸＸＶＩ）で表される化合物において、X_{42}はCR_{44}であり、かつR_{43}およびR_{44}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール環を形成する。
【０２５４】
一実施形態では、式（ＸＸＩ）または（ＸＸＶＩ）で表される化合物において、R_{43}およびR_{44}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_5～C_8シクロアルケニルまたはC_5～C_8アリールを形成する。
【０２５５】
一実施形態では、式（ＸＸＩ）または（ＸＸＶＩ）で表される化合物において、X_{42}はCR_{44}である。
【０２５６】
一実施形態では、式（ＸＸＩ）または（ＸＸＶＩ）で表される化合物において、X_{42}はＮである。
【０２５７】
別の実施形態では、化合物は、
４－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－エチル］－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－フェネチル－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［２－（２，６－ジフルオロ－フェニル）－エチル］－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２－｛２，４－ジヒドロキシ－５－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－フェニル｝－エチル）－ベンゾニトリル、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（３，４，５－トリメトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－（２－ペンタフルオロフェニル－エチル）－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－１－メチル－エチル）－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（４－メトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（３－メトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－（１－メチル－２－フェニル－エチル）－ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（１－（３，４－ジメトキシフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、

４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（２－（ピリミジン－２－イル）エチル）ベンゼン－１，３－ジオール、
１－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェネチル）フェニル）エタノン、
４－（２－フルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（３－フルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－フルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（３－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（３－（１－ヒドロキシエチル）フェネチル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（４－（ヒドロキシメチル）フェネチル）ベンゼン－１，３－ジオール、
（Ｒ）－４－（１－（２，６－ジフルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
（Ｓ）－４－（１－（２，６－ジフルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（（Ｒ）－１－（２，６－ジフルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２，３－ジフルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２，５－ジフルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（２，６－ジフルオロフェネチル）－６－（４－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３

－ジオール、
１－（４－（２－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）プロピル）－３，５－ジフルオロフェニル）エタノン、
４－（２，６－ジフルオロフェネチル）－６－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－３－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（１－フェニルプロパン－２－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
１－（３－（２－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）プロピル）フェニル）エタノン、
４－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェネチル）ベンズアミド、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（４－（メトキシメチル）フェネチル）ベンゼン－１，３－ジオール、
５－（５－メルカプト－４－（ナフタレン－１－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ビフェニル－２，４－ジオール、
４－（フラン－２－イル）－６－（５－メルカプト－４－（ナフタレン－１－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼン－１，３－ジオール、もしくは
４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
からなる群より選択されるか、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグである。

【０２５８】

一実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）で表される化合物において、Ｚは、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_7、－C（O）R_7、－C（O）OR_7、－C（S）R_7、－C（O）SR_7、－C（S）SR_7、－C（S）OR_7、－C（S）$NR_{10}R_{11}$、－C（NR_8）OR_7、－C（NR_8）R_7、－C（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－C（NR_8）SR_7、－OC（O）R_7、－OC（O）OR_7、－OC（S）OR_7、－OC（NR_8）OR_7、－SC（O）R_7、－SC（O）OR_7、－SC（NR_8）OR_7、－OC（S）R_7、－SC（S）R_7、－SC（S）OR_7、－OC（O）$NR_{10}R_{11}$、－OC（S）$NR_{10}R_{11}$、－OC（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－SC（O）$NR_{10}R_{11}$、－SC（NR_8）$NR_{10}R_{11}$、－SC（S）$NR_{10}R_{11}$、－OC（NR_8）R_7、－SC（NR_8）R_7、－C（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_8C（O）R_7、－NR_7C（S）R_7、－NR_7C（S）OR_7、－NR_7C（NR_8）R_7、－NR_7C（O）OR_7、－NR_7C（NR_8）OR_7、－NR_7C（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_7C（S）$NR_{10}R_{11}$、－NR

$_{7}$Ｃ（ＮＲ$_{8}$）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＲ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{8}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{7}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＳＳ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$_{7}$）$_{2}$、または－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$_{7}$）$_{2}$である。

【０２５９】

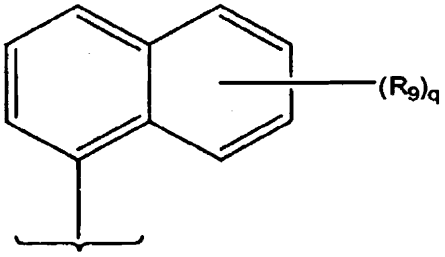
一実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）で表される化合物において、ｎは１である。

【０２６０】

別の実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）で表される化合物において、ｎは０である。

【０２６１】

一実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、Ｒ$_{5}$は、以下の式で表される。



式中、

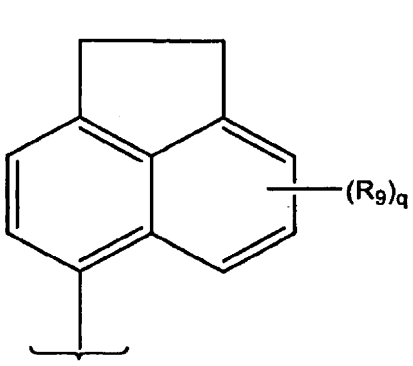
Ｒ$_{9}$は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＯＲ$_{7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{7}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－ＮＲ$_{8}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{7}$、－ＳＲ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－ＯＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＮＲ$_{8}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{7}$、もしくは－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＯＲ$_{7}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$_{7}$）$_{2}$、もしくは－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$_{7}$）$_{2}$からなる群より選択される置換基であるか、

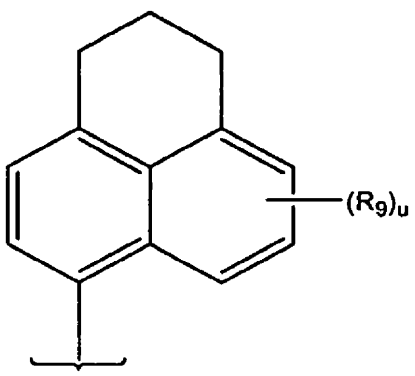
または２つのＲ$_{9}$基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

ｑは、ゼロまたは１から７の整数である。

【０２６２】

別の実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、Ｒ$_{5}$は、以下の式で表される。

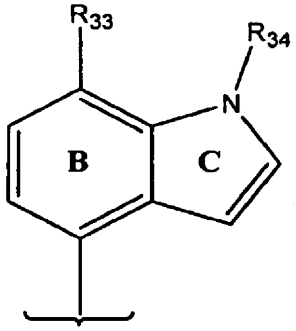




式中、ｑは、ゼロまたは１から５の整数であり、かつｕは、ゼロまたは１から５の整数である。

【０２６３】

別の実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、Ｒ$_5$は、以下の式で表される。



式中、

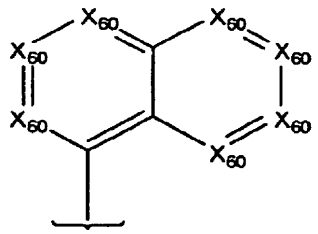
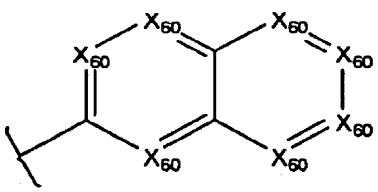
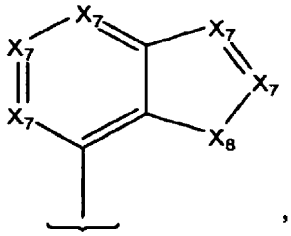
Ｒ$_{33}$は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、

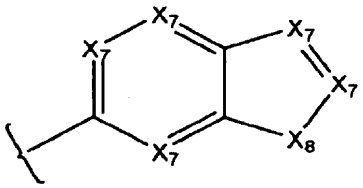
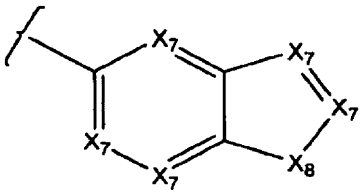
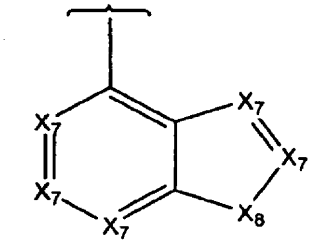
Ｒ$_{34}$は、Ｈ、低級アルキル、または低級アルキルカルボニルであり、かつ

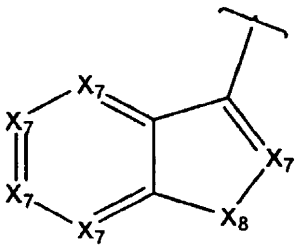
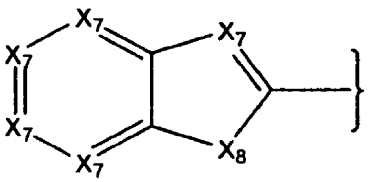
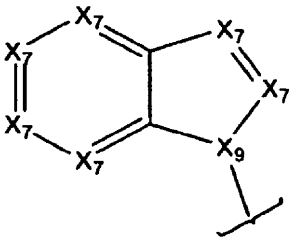
環Ｂおよび環Ｃは、１種または複数種の置換基で置換されていてもよい。

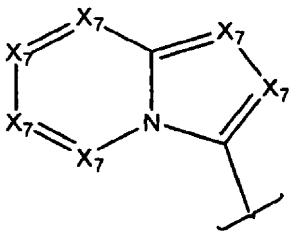
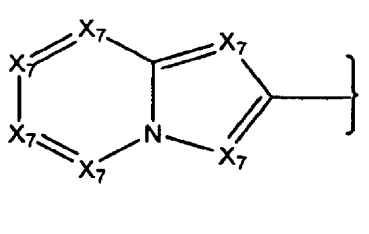
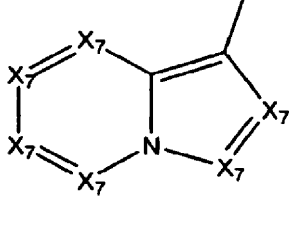
【０２６４】

別の実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、Ｒ$_5$は、


,

,

,

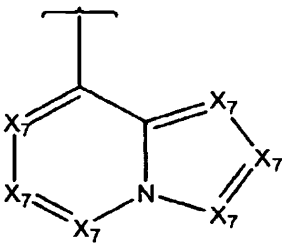
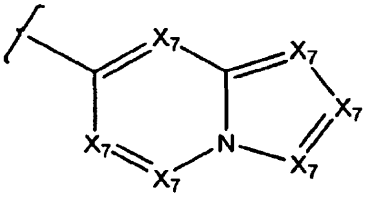
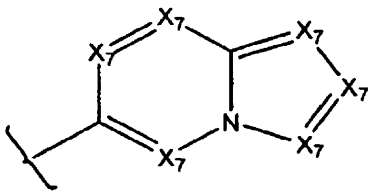
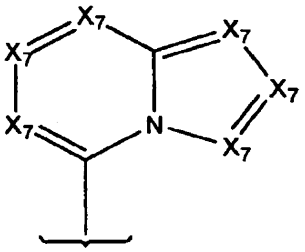
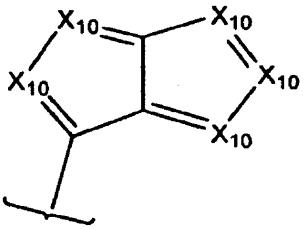
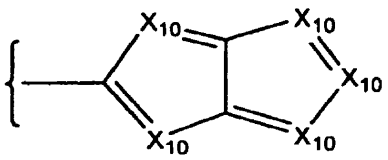

,

,



,

,


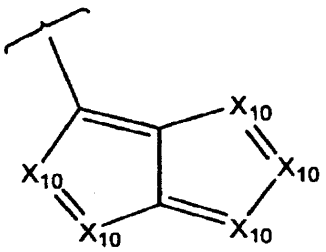

,

,


,

,

および



からなる群より選択され、式中、

X_{60}は、それぞれについて独立して、ＣＨ、CR_9、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも３つのX_{60}基が、ＣＨおよびCR_9から独立して選択され、

X_7は、それぞれについて独立して、ＣＨ、CR_9、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも３つのX_7基が、ＣＨおよびCR_9から独立して選択され、

X_8は、それぞれについて独立して、CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、Ｓ、$S(O)_p$、NR_7、またはNR_{17}であり、

X_9は、それぞれについて独立して、ＮまたはＣＨであり、

X_{10}は、それぞれについて独立して、ＣＨ、CR_9、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、$N^+(R_{17})$であり、但し少なくとも１つのX_{10}が、ＣＨおよびCR_9から選択され、

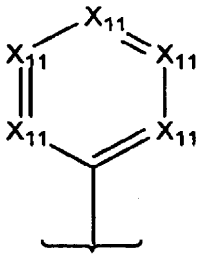
R_9は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、もしくは$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、もしくは$-SP(O)(OR_7)_2$からなる群より選択される置換基であるか、

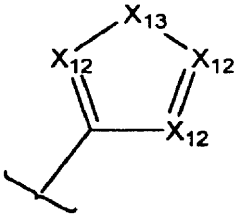
または２つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

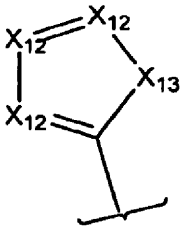
R_{17}は、それぞれについて独立して、－Ｈ、アルキル、アラルキル、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、または$-C(O)NR_{10}R_{11}$である。

【０２６５】
別の実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、$Ｒ_{5}$は、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい３Ｈ－インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ［１，３］ジオキソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ［ｄ］イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ［４，５－ａ］ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、置換されていてもよい３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよい１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、置換されていてもよい１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよい３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、および置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ［２，３］ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ［３，４］ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリル、または置換されていてもよいベンゾ（ｂ）チエニルである。

【０２６６】
別の実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、$Ｒ_{5}$は、



，


および


からなる群より選択され、式中、
$Ｘ_{11}$は、それぞれについて独立して、ＣＨ、$ＣＲ_{9}$、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、または$Ｎ^{+}$（$Ｒ_{17}$）であり、但し少なくとも１つの$Ｘ_{11}$が、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、または$Ｎ^{+}$（$Ｒ_{17}$）であり、かつ少なくとも２つの$Ｘ_{11}$基が、ＣＨおよび$ＣＲ_{9}$から独立して選択され、
$Ｘ_{12}$は、それぞれについて独立して、ＣＨ、$ＣＲ_{9}$、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、$Ｎ^{+}$（$Ｒ_{17}$）であり、但し少なくとも１つの$Ｘ_{12}$基が、ＣＨおよび$ＣＲ_{9}$から独立して選択され、
$Ｘ_{13}$は、それぞれについて独立して、Ｏ、Ｓ、$Ｓ（Ｏ）_{p}$、$ＮＲ_{7}$、または$ＮＲ_{17}$であり、
$Ｒ_{9}$は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていて

もよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－$NR_{10}R_{11}$、－OR_7、－C（O）R_7、－C（O）OR_7、－OC（O）R_7、－C（O）$NR_{10}R_{11}$、－NR_8C（O）R_7、－SR_7、－S（O）$_pR_7$、－OS（O）$_pR_7$、－S（O）$_pOR_7$、－NR_8S（O）$_pR_7$、もしくは－S（O）$_pNR_{10}R_{11}$、－S（O）$_pOR_7$、－OP（O）（OR_7）$_2$、もしくは－SP（O）（OR_7）$_2$、－S（O）$_pOR_7$、－OP（O）（OR_7）$_2$、もしくは－SP（O）（OR_7）$_2$からなる群より選択される置換基であるか、

または２つのR_9基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ

R_{17}は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

【０２６７】

一実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、R_1およびR_3は各々独立して、－ＯＨ、－ＳＨ、または－NHR_7である。一態様において、R_1およびR_3は各々独立して、－ＯＨまたは－ＳＨである。

【０２６８】

一実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、R_2は－NH_2である。

【０２６９】

別の実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、R_2は－ＯＨである。

【０２７０】

別の実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、R_2は－ＳＨである。

【０２７１】

一実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、Ｘは、置換されていてもよい１から４原子のリンカーであり、ここで各リンカー原子は、ＣまたはＯからなる群より独立して選択される。

【０２７２】

別の実施形態では、式（ＸＸＶＩＩＩ）または（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、Ｘは、－（CH_2）$_s$－、－（CH_2）$_t$C（O）－、－O（CH_2）$_t$－、または－OC（O）－であり、ｓは、１、２または３であり、ｔは、０、１または２である。一態様において、Ｘは－（CH_2）$_s$－である。一態様において、Ｘは－（CH_2）$_t$C（O）－である。一態様において、Ｘは－O（CH_2）$_t$－である。一態様において、Ｘは－OC（O）－である。

【０２７３】

一実施形態では、式（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、R_6は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキルスルファニル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルである。

【０２７４】

一実施形態では、式（ＸＸＩＸ）で表される化合物において、R_1およびR_3は各々独立して、－ＯＨまたは－ＳＨであり、R_6は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキルスルファニル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルであり、Ｘは、－（CH_2）$_s$－、－（CH_2）$_t$C（O）－、－O（CH_2）$_t$－、または－OC（O）－であり、ｓは、１、２または３であり、ｔは、０、１または２である。一態様において、R_2は－NH_2である。

【０２７５】

一実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、X_{41}はNR_{42}であり、かつX_{42}はCR_{44}である。

【０２７６】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、X_{41}はNR_{42}であり、かつX_{42}はＮである。

【０２７７】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、R_{41}は、－Ｈ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキル、および低級シクロアルコキシからなる群より選択される。

【０２７８】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、R_{41}は、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される。

【０２７９】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、X_{41}はNR_{42}であり、かつR_{42}は、－Ｈ、低級アルキル、低級シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{27}）$_2$、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨからなる群より選択され、式中、各R_{27}は独立して、－Ｈまたは低級アルキルである。

【０２８０】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、X_{41}はNR_{42}であり、かつR_{42}は、－Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（CH_2）$_m$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－CH_2OCH_3、－$CH_2CH_2OCH_3$、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$からなる群より選択される。

【０２８１】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、R_{43}およびR_{44}は、独立して、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される。

【０２８２】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、X_{42}はCR_{44}であり、Y_{40}はCR_{43}であり、かつR_{43}およびR_{44}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

【０２８３】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、R_{43}およびR_{44}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_5～C_8シクロアルケニルまたはC_5～C_8アリールを形成する。

【０２８４】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、R_{45}またはCR_{45}は、－Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群より選択される。

【０２８５】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、R_{45}は、－Ｈ、－ＯＨ、メトキシ、およびエトキシからなる群より選択される。

【０２８６】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、X_{41}はＯである。

【０２８７】

別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、R_{40}は－ＯＨまたは－ＳＨである。

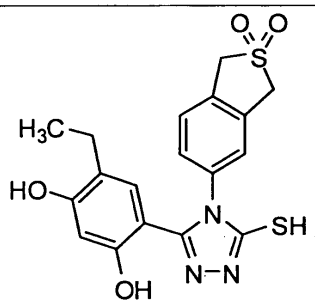
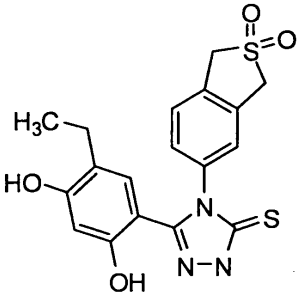
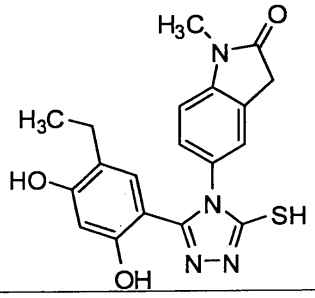
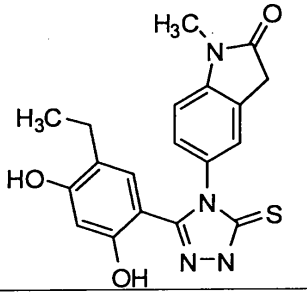
【０２８８】

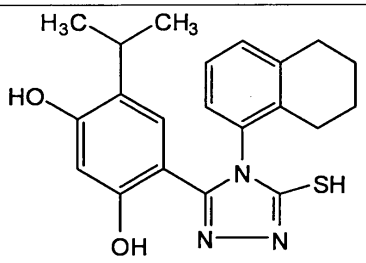
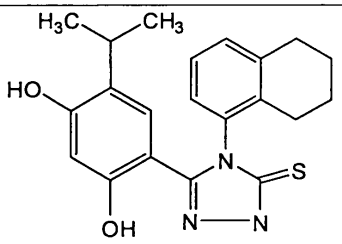
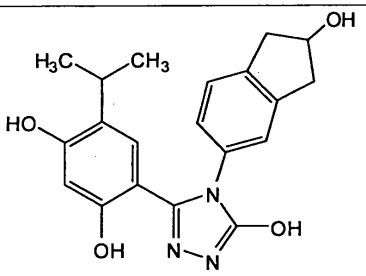
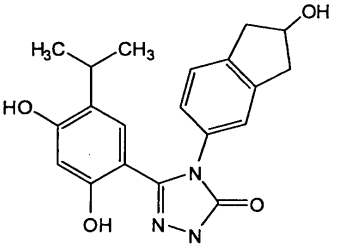
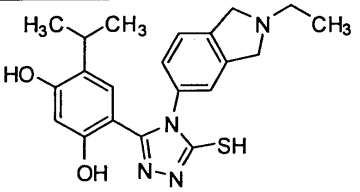
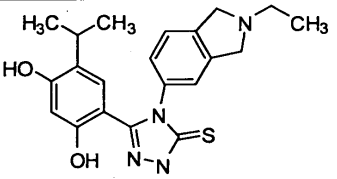
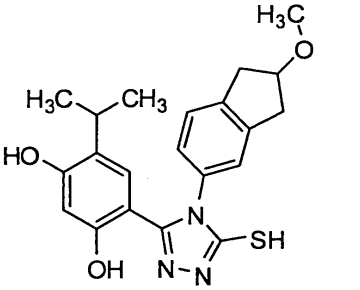
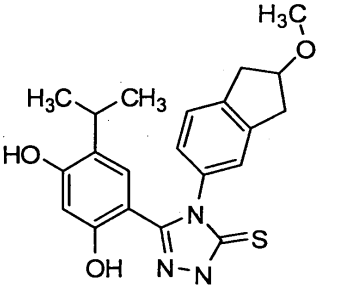
別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、R'_2は－NH_2である。

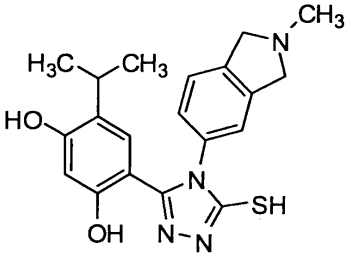
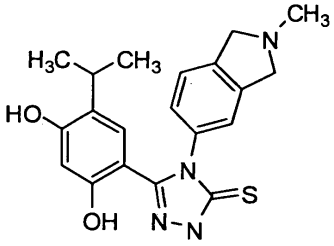
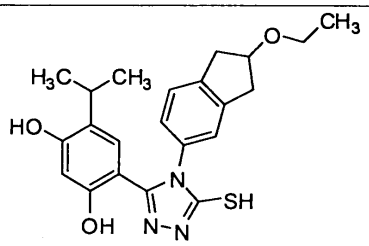
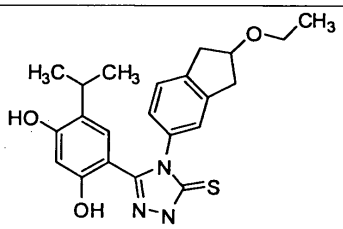
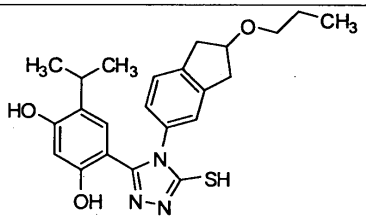
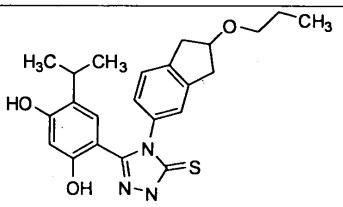
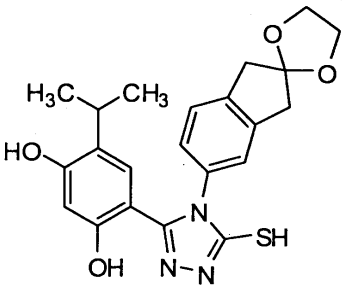
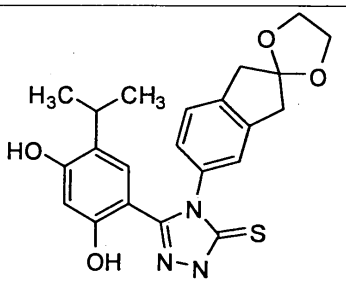
【０２８９】

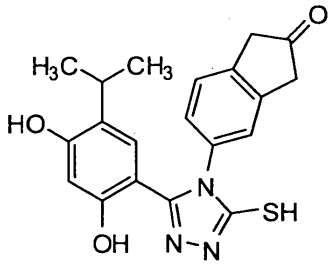
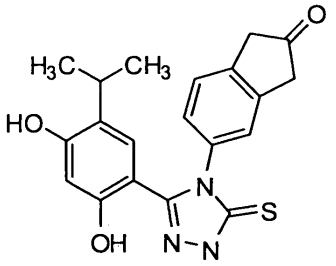
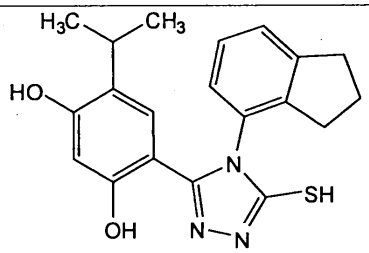
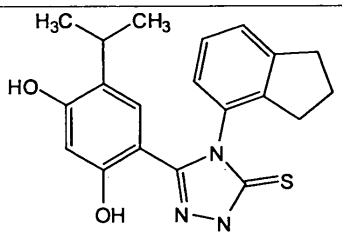
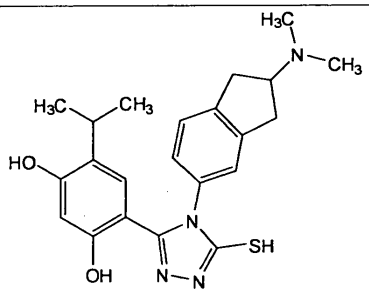
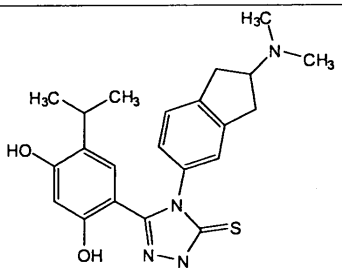
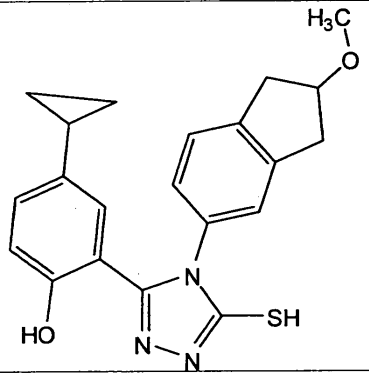
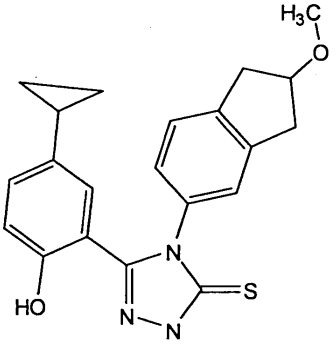
別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、Ｒ’$_2$は－ＯＨである。
【０２９０】
別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、Ｒ’$_2$は－ＳＨである。
【０２９１】
別の実施形態では、式（ＸＸＸ）で表される化合物において、Ｘ’は、－（ＣＨ$_2$）$_s$－、－（ＣＨ$_2$）$_t$Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_t$－、または－ＯＣ（Ｏ）－であり、ｓは、１、２または３であり、ｔは、０、１または２である。一態様において、Ｘ’は－（ＣＨ$_2$）$_s$－である。一態様において、Ｘ’は－（ＣＨ$_2$）$_t$Ｃ（Ｏ）－である。一態様において、Ｘ’は－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_t$－である。一態様において、Ｘ’は－ＯＣ（Ｏ）－である。
【０２９２】
一実施形態では、式（ＸＸＸＩ）で表される化合物において、Ｘ$_{42}$はＣＲ$_{44}$であり、かつＲ$_{43}$およびＲ$_{44}$は、独立して、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群より選択される。
【０２９３】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩ）で表される化合物において、Ｘ$_{42}$はＣＲ$_{44}$であり、かつＲ$_{43}$およびＲ$_{44}$は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール環を形成する。
【０２９４】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩ）で表される化合物において、Ｒ$_{43}$およびＲ$_{44}$は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｃ$_5$～Ｃ$_8$シクロアルケニルまたはＣ$_5$～Ｃ$_8$アリールを形成する。
【０２９５】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩ）で表される化合物において、Ｘ$_{42}$はＣＲ$_{44}$である。
【０２９６】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩ）で表される化合物において、Ｘ$_{42}$はＮである。
【０２９７】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩ）で表される化合物において、Ｒ’$_2$は－ＮＨ$_2$である。
【０２９８】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩ）で表される化合物において、Ｒ’$_2$は－ＯＨである。
【０２９９】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩ）で表される化合物において、Ｒ’$_2$は－ＳＨである。
【０３００】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩ）で表される化合物において、Ｘ’は、－（ＣＨ$_2$）$_s$－、－（ＣＨ$_2$）$_t$Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_t$－、または－ＯＣ（Ｏ）－であり、ｓは、１、２または３であり、ｔは、０、１または２である。一態様において、Ｘ’は－（ＣＨ$_2$）$_s$－である。一態様において、Ｘ’は－（ＣＨ$_2$）$_t$Ｃ（Ｏ）－である。一態様において、Ｘ’は－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_t$－である。一態様において、Ｘ’は－ＯＣ（Ｏ）－である。
【０３０１】
一実施形態では、式（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物において、Ｒ’$_2$はＮＨ$_2$である。
【０３０２】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物において、Ｒ’$_2$は－ＯＨである。

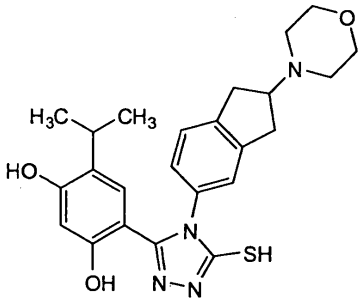
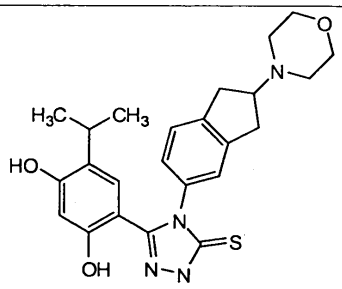
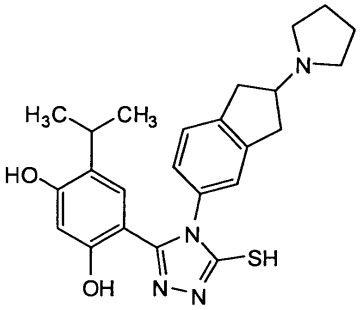
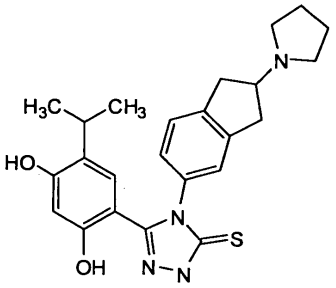
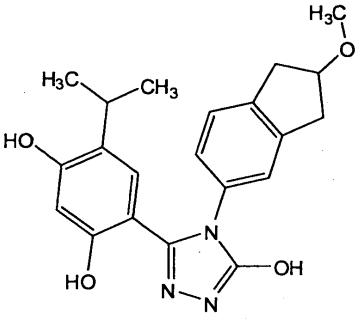
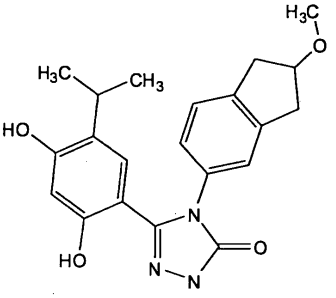
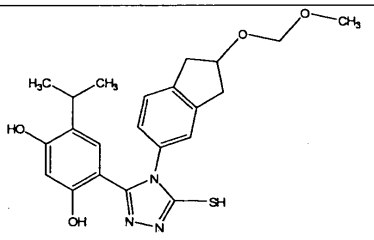
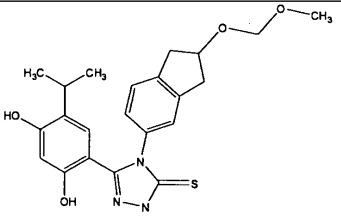
【０３０３】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物において、Ｒ’$_2$は－ＳＨである。
【０３０４】
別の実施形態では、式（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物において、Ｘ’は、－（ＣＨ$_2$）$_s$－、－（ＣＨ$_2$）$_t$Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_t$－、または－ＯＣ（Ｏ）－であり、ｓは、１、２または３であり、ｔは、０、１または２である。一態様において、Ｘ’は－（ＣＨ$_2$）$_s$－である。一態様において、Ｘ’は－（ＣＨ$_2$）$_t$Ｃ（Ｏ）－である。一態様において、Ｘ’は－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_t$－である。一態様において、Ｘ’は－ＯＣ（Ｏ）－である。
【０３０５】
別の実施形態では、化合物は、
５－（４－（２－アミノエトキシ）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、
５－（４－（アミノメチル）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、
５－（４－（アミノオキシ）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、
５－（４－（２－アミノエチル）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、
２－（５－ヒドロキシ－４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－２－イソプロピルフェニル）アセトアミド、
５－ヒドロキシ－４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－２－イソプロピルフェニルカルバメート、
５－（４－（３－アミノプロピル）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール、もしくは
３－ヒドロキシ－４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）安息香酸
からなる群より選択されるか、またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、もしくはプロドラッグである。
【０３０６】
一実施形態では、本発明の化合物は、２００５年１１月１７日に出願された米国特許出願第１１／２８２，１１９号明細書に開示の化合物を含まない。
【０３０７】
本発明の一例としての化合物を、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグも含めて以下の表１に示す。
【０３０８】

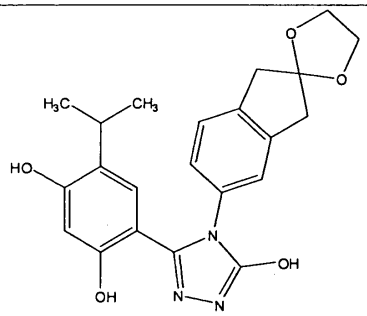
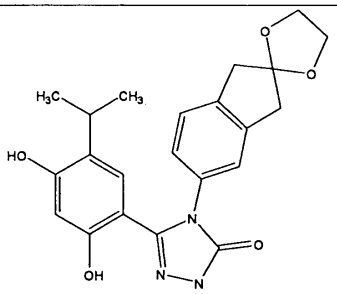
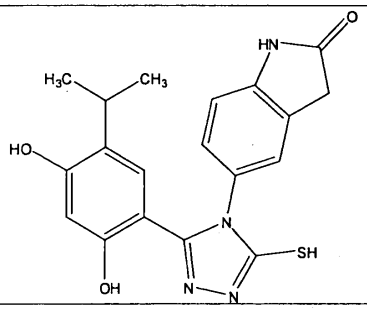
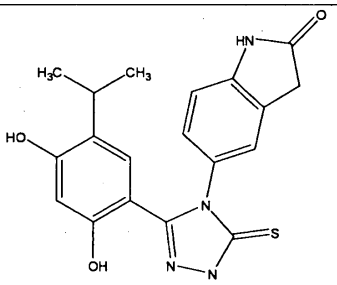
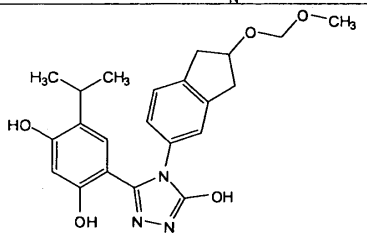
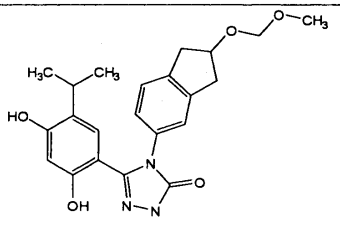
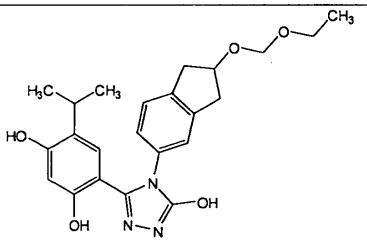
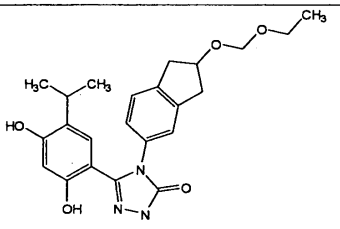
NO.	構造	互変異性体構造	名称
1			4－［4－（2，2－ジオキソ－2，3－ジヒドロ－1H－2λ⁶－ベンゾ［c］チオフェン－5－イル）－5－メルカプト－4H－［1，2，4］トリアゾール－3－イル］－6－エチル－ベンゼン－1，3－ジオール
2			5－（3－（5－エチル－2，4－ジヒドロキシフェニル）－5－メルカプト－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル）－1－メチルインドリン－2－オン

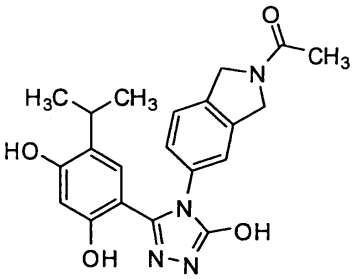
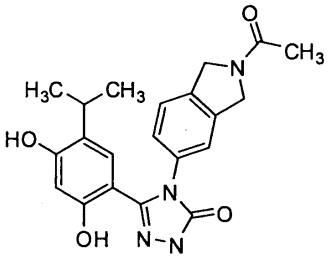
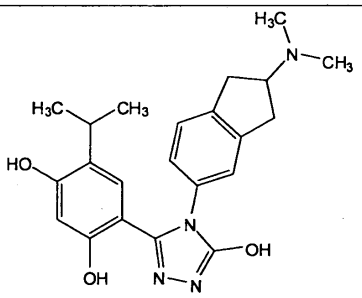
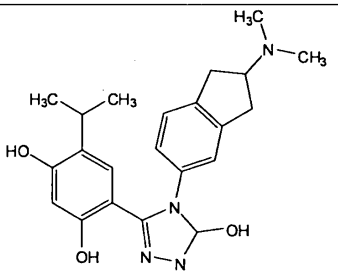
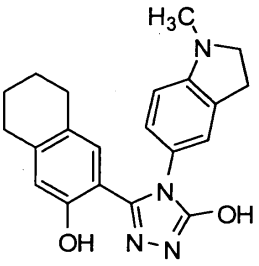
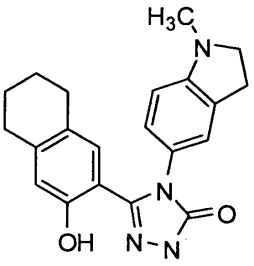
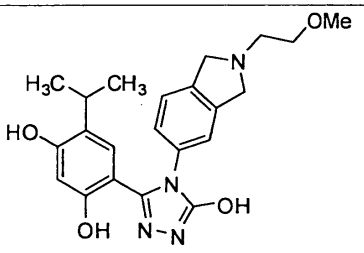
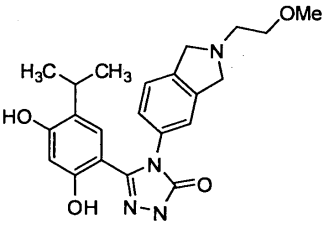
3			4－イソプロピル－6－（5－メルカプト－4－（5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－1－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）ベンゼン－1，3－ジオール
4			4－（5－ヒドロキシ－4－（2－ヒドロキシ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）－6－イソプロピルベンゼン－1，3－ジオール
5			4－（4－（2－エチルイソインドリン－5－イル）－5－メルカプト－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）－6－イソプロピルベンゼン－1，3－ジオール
6			4－イソプロピル－6－（5－メルカプト－4－（2－メトキシ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）ベンゼン－1，3－ジオール

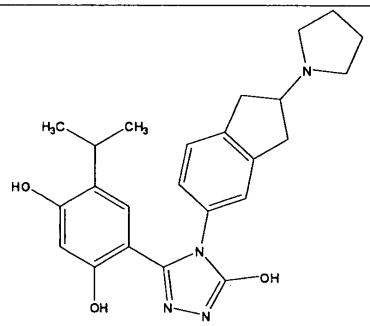
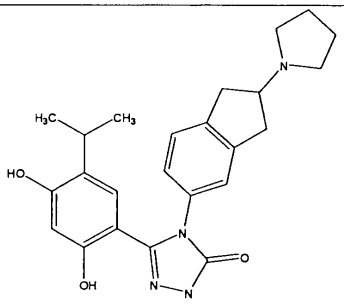
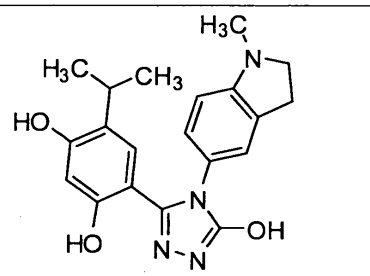
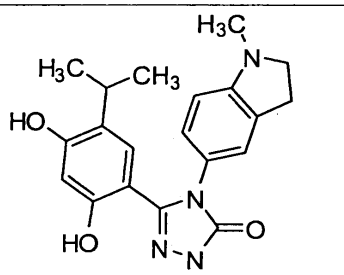
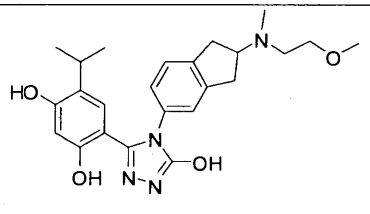
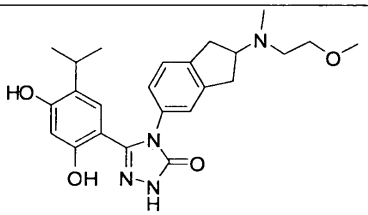
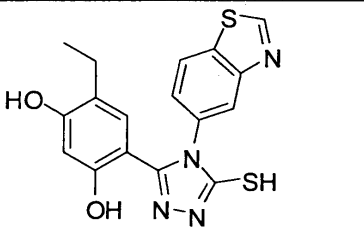
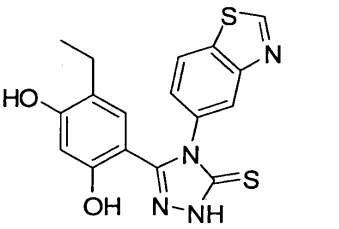
7			４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－メチルイソインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
8			４－（４－（２－エトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
9			４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－プロポキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
１０			４－（４－（１’，３’－ジヒドロスピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール

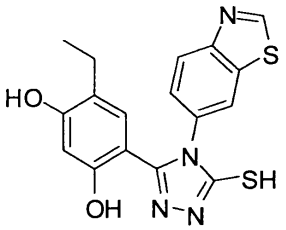
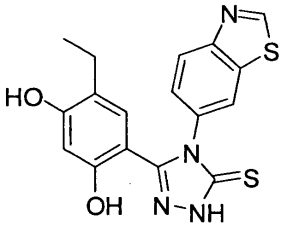
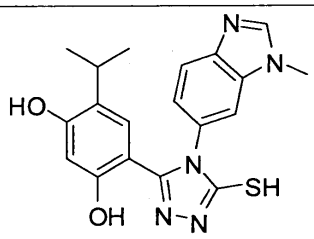
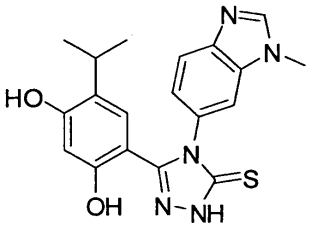
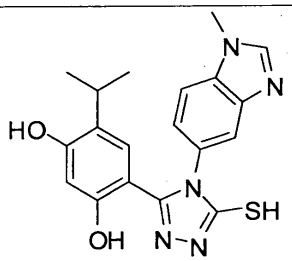
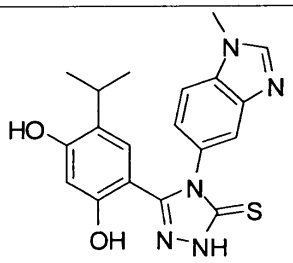
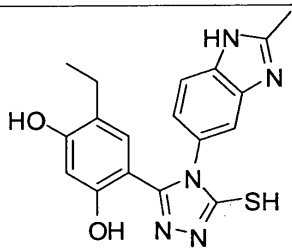
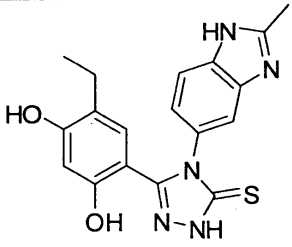
１１			５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－インデン－２（３Ｈ）－オン
１２			４－（４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
１３			４－（４－（２－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
１４			４－シクロプロピル－２－（５－メルカプト－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェノール

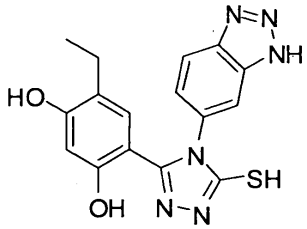
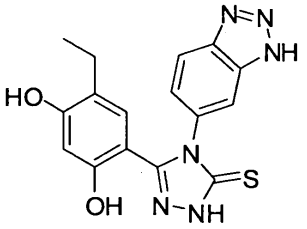
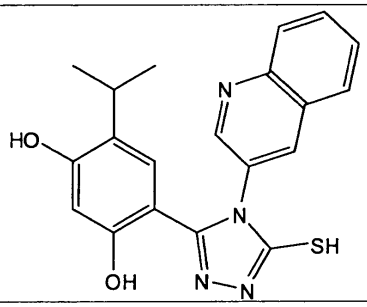
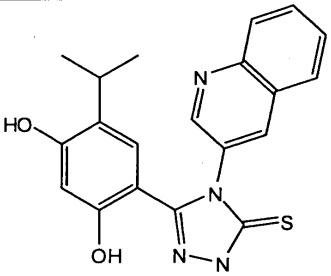
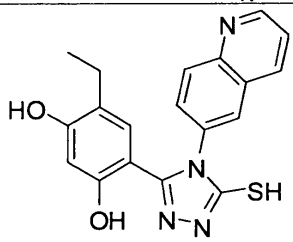
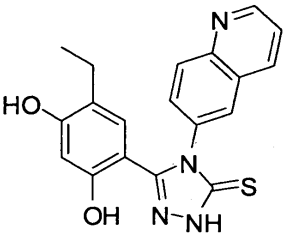
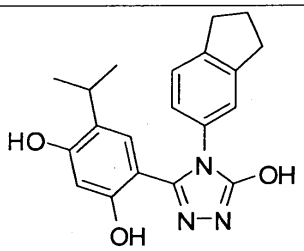
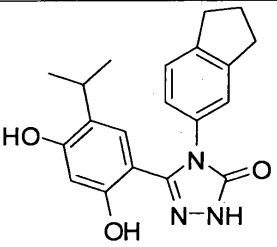
１５			４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－モルホリノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
１６			４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－（ピロリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
１７			４－（５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
１８			４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－（メトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

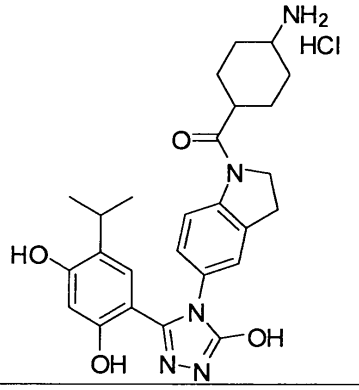
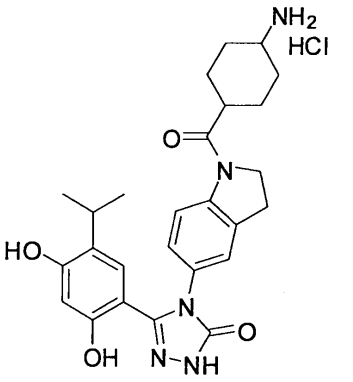
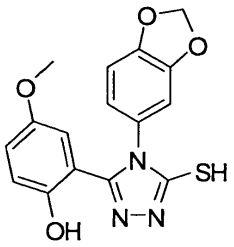
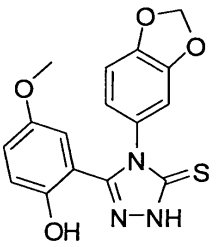
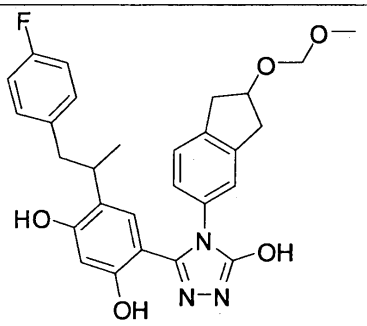
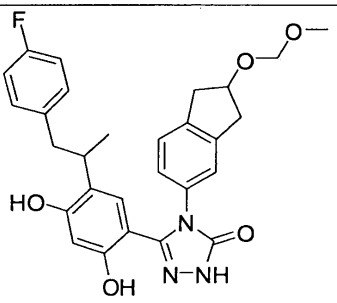
１９			４－（４－（１’，３’－ジヒドロスピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
２０			５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）インドリン－２－オン
２１			４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（メトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
２２			４－（４－（２－（エトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール

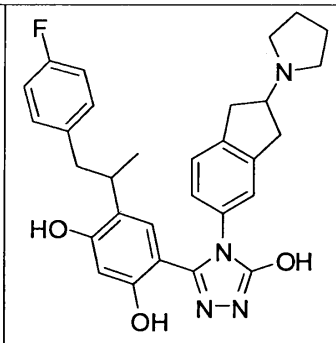
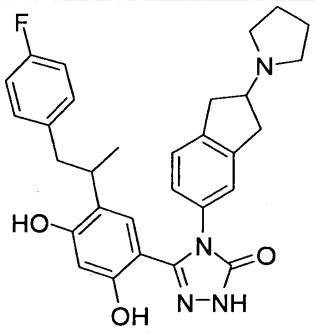
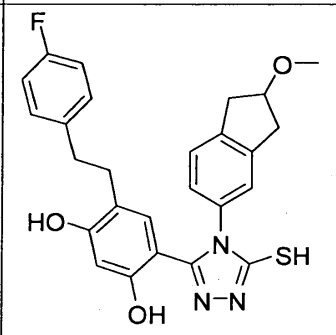
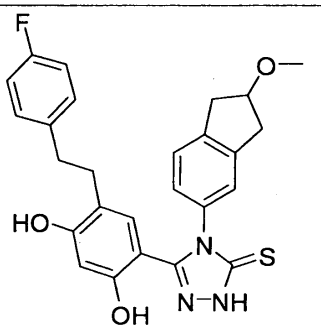
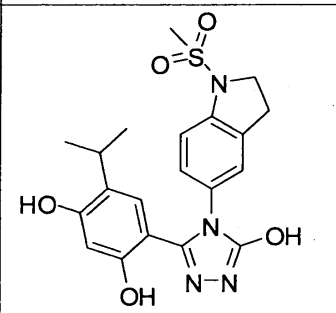
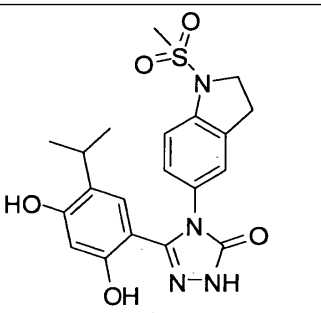
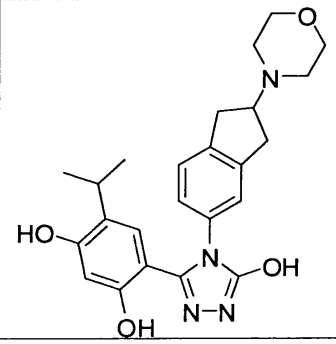
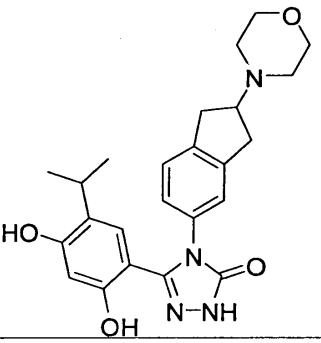
２３			１－（５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）イソインドリン－２－イル）エタノン
２４			４－（４－（２－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
２５			５－（３－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－４－（１－メチルインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール
２６			４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（２－メトキシエチル）イソインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール

２７			４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（ピロリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
２８			４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチルインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
２９			４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
３０			４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－エチルベンゼン－１，３－ジオール

３１			４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－エチルベンゼン－１，３－ジオール
３２			４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
３３			４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
３４			４－エチル－６－（５－メルカプト－４－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

３５			４－（４－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－６－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－エチルベンゼン－１，３－ジオール
３６			４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（キノリン－３－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
３７			４－エチル－６－（５－メルカプト－４－（キノリン－６－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
３８			４－（４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール

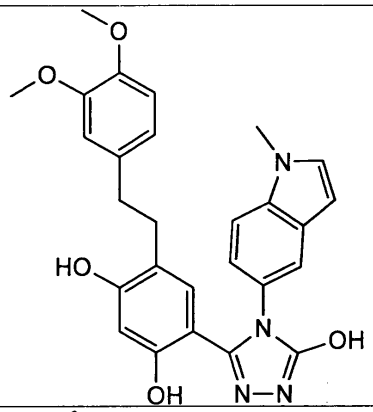
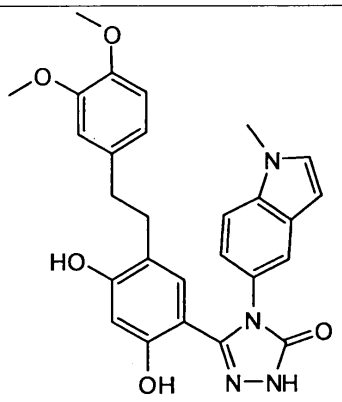
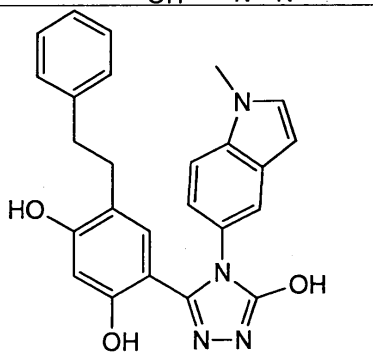
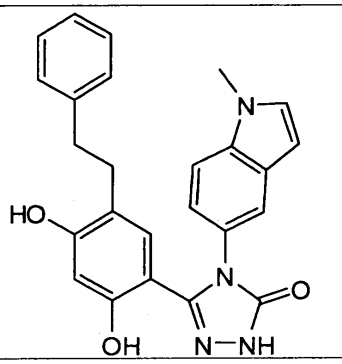
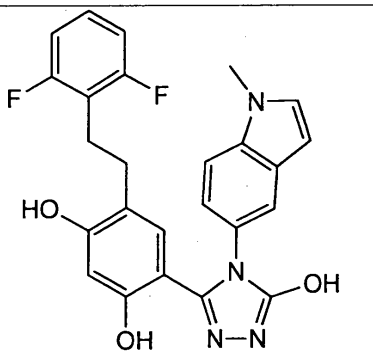
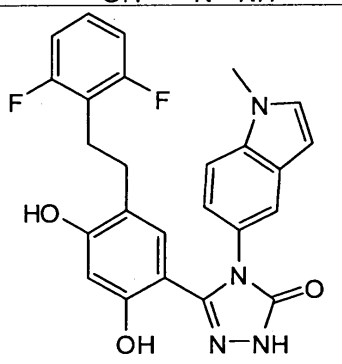
３９			（４－アミノシクロヘキシル）（５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）インドリン－１－イル）メタノン塩酸塩
４０			２－（４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４－メトキシフェノール
４１			４－（１－（４－フルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（２－（メトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

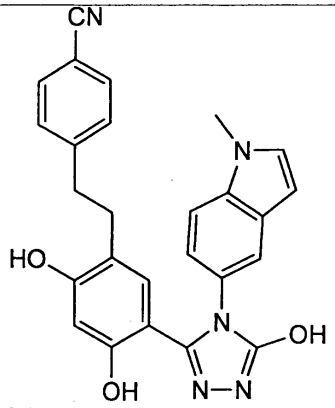
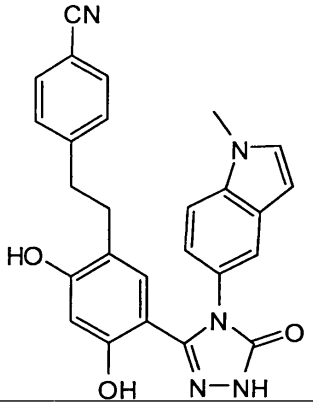
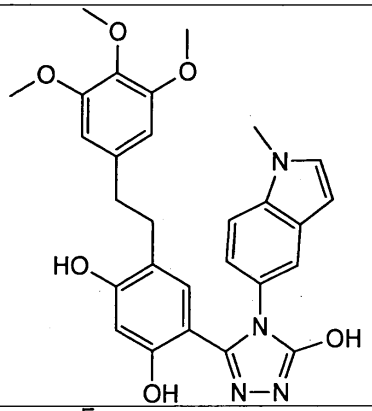
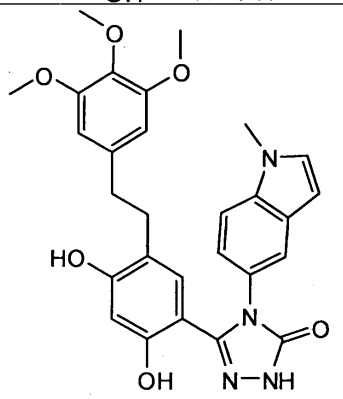
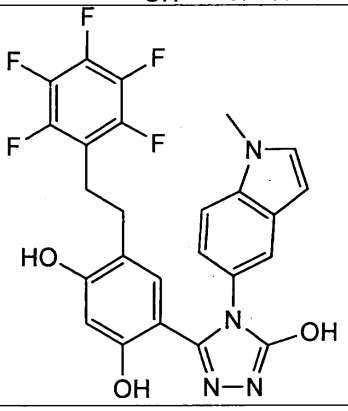
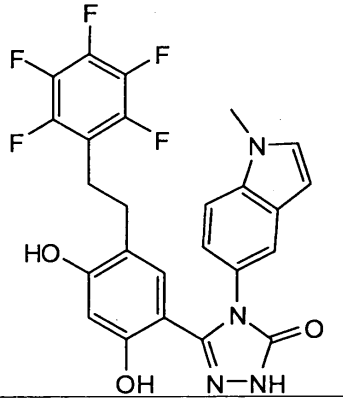
４２			４－（１－（４－フルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（２－（ピロリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
４３			４－（４－フルオロフェネチル）－６－（５－メルカプト－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
４４			４－（５－ヒドロキシ－４－（１－（メチルスルホニル）インドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール
４５			４－（５－ヒドロキシ－４－（２－モルホリノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール

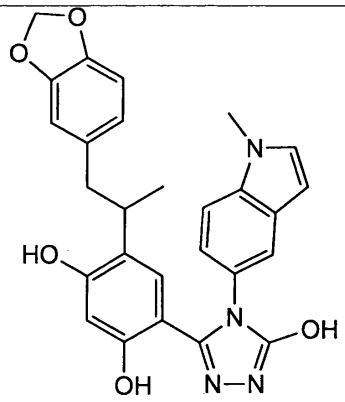
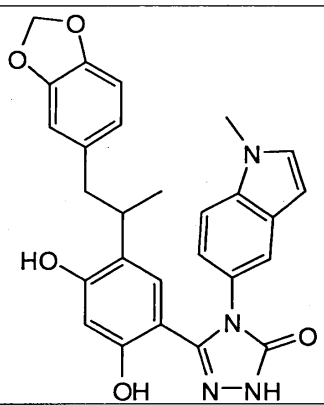
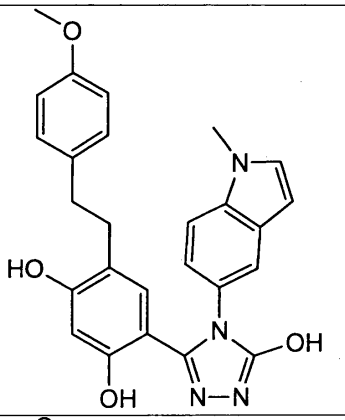
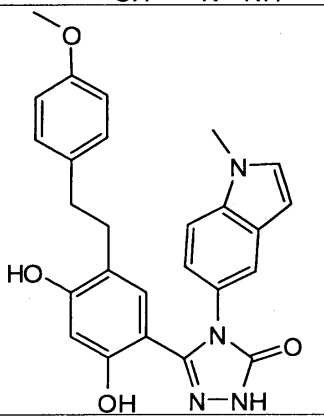
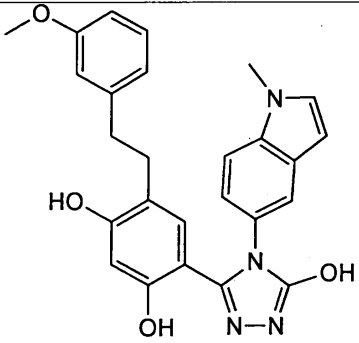
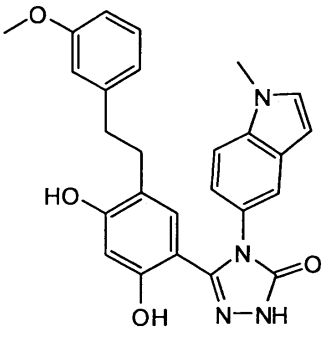
【０３０９】

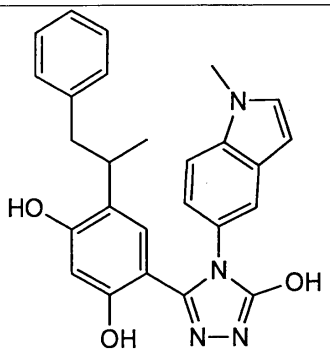
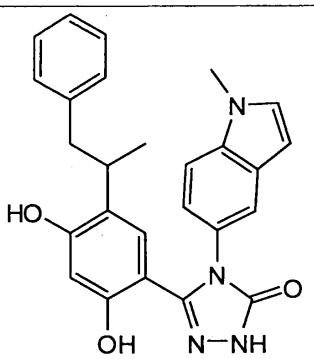
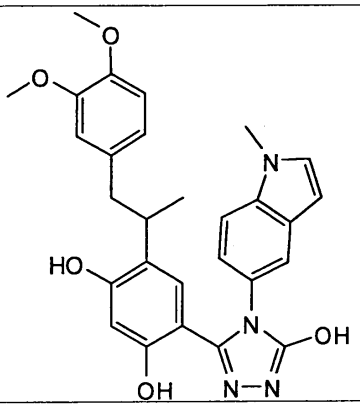
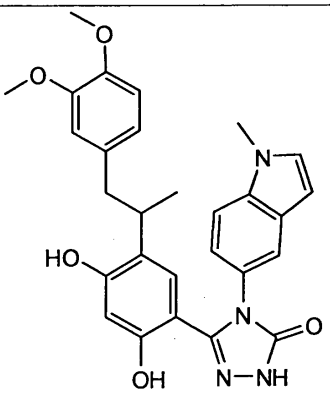
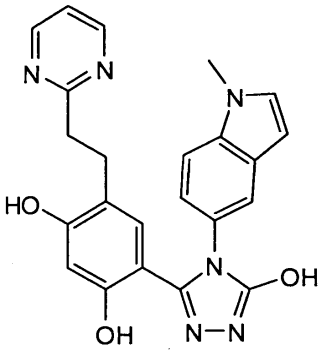
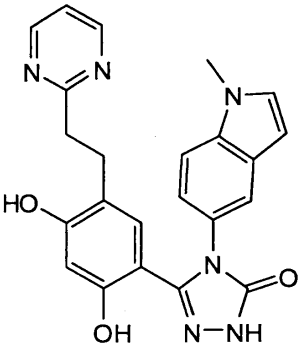
本発明の一例としての化合物を、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグも含めて以下の表２に示す。

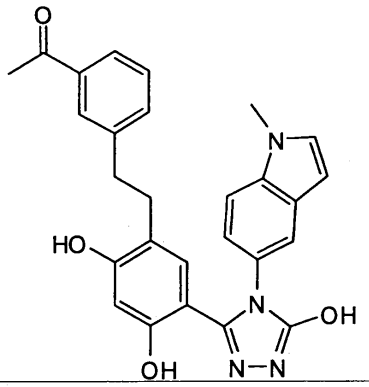
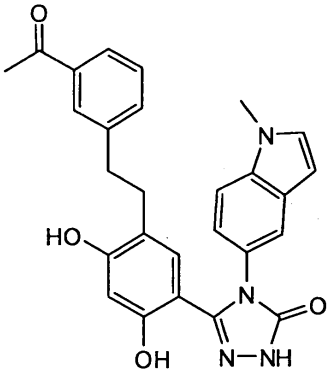
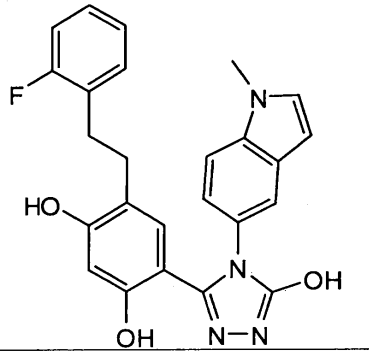
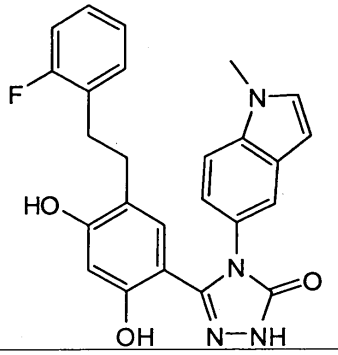
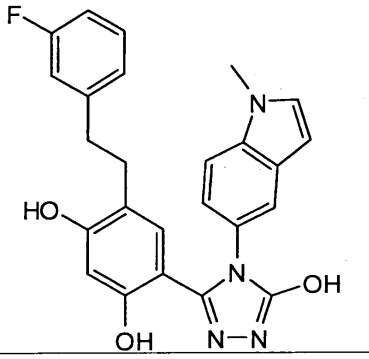
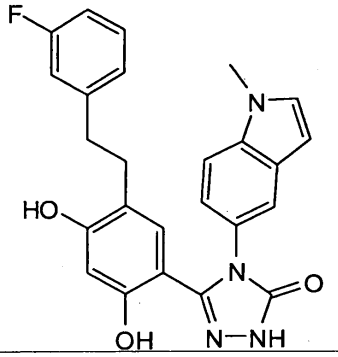
【０３１０】

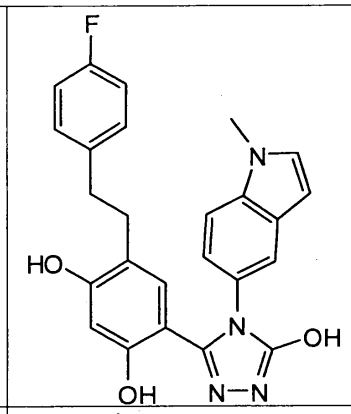
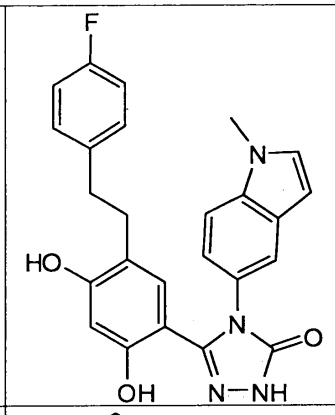
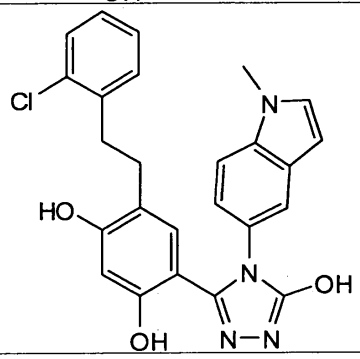
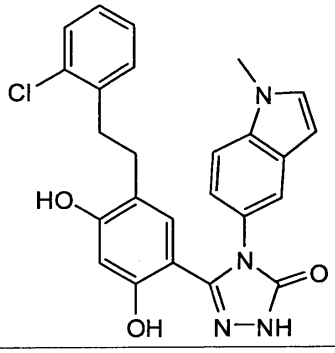
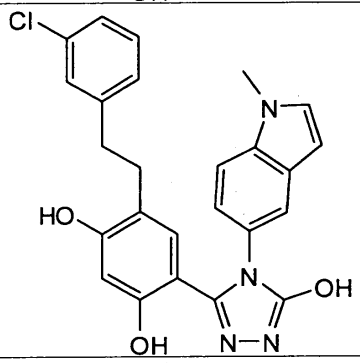
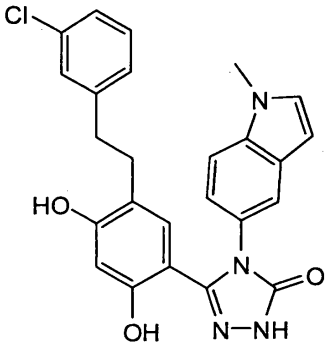
NO.	構造	互変異性体構造	名称
1 a			4－［2－（3，4－ジメトキシ－フェニル）－エチル］－6－［5－ヒドロキシ－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－［1，2，4］トリアゾール－3－イル］－ベンゼン－1，3－ジオール
2 a			4－［5－ヒドロキシ－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－［1，2，4］トリアゾール－3－イル］－6－フェネチル－ベンゼン－1，3－ジオール
3 a			4－［2－（2，6－ジフルオロ－フェニル）－エチル］－6－［5－ヒドロキシ－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－［1，2，4］トリアゾール－3－イル］－ベンゼン－1，3－ジオール

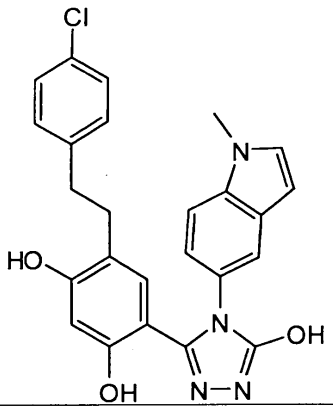
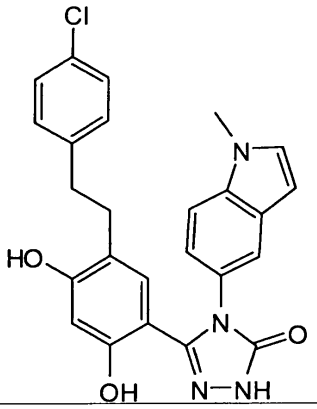
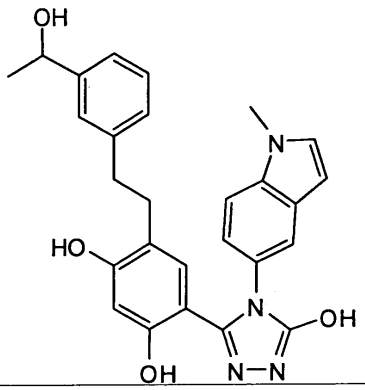
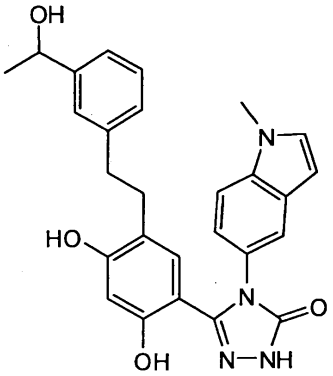
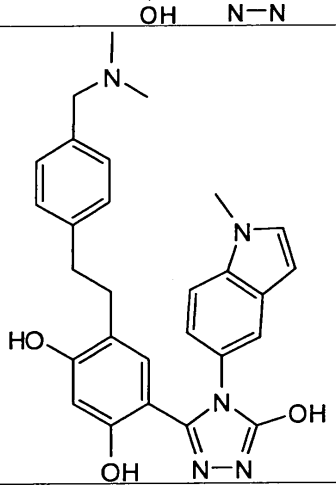
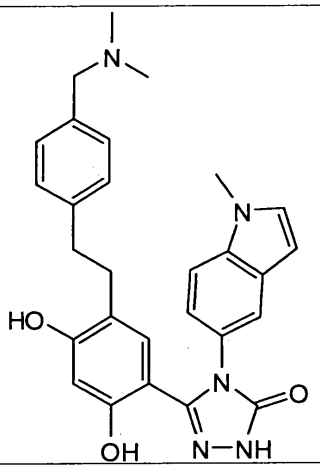
4 a			4－（2－｛2，4－ジヒドロキシ－5－［5－ヒドロキシ－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－［1，2，4］トリアゾール－3－イル］－フェニル｝－エチル）－ベンゾニトリル
5 a			4－［5－ヒドロキシ－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－［1，2，4］トリアゾール－3－イル］－6－［2－（3，4，5－トリメトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－1，3－ジオール
6 a			4－［5－ヒドロキシ－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－［1，2，4］トリアゾール－3－イル］－6－（2－ペンタフルオロフェニル－エチル）－ベンゼン－1，3－ジオール

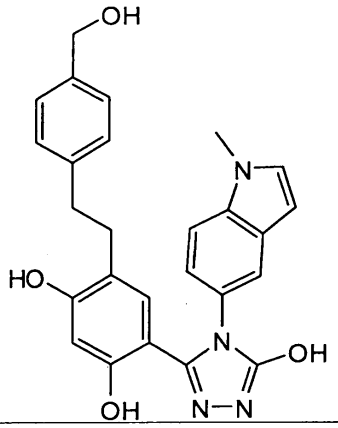
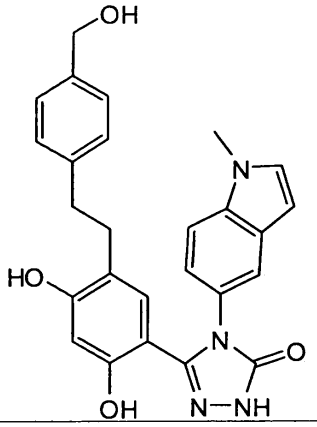
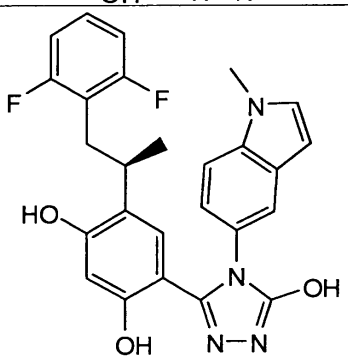
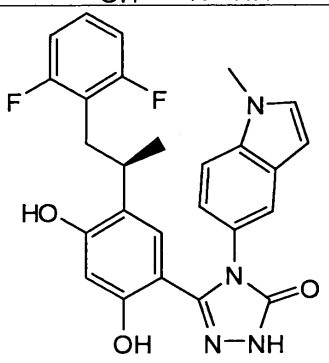
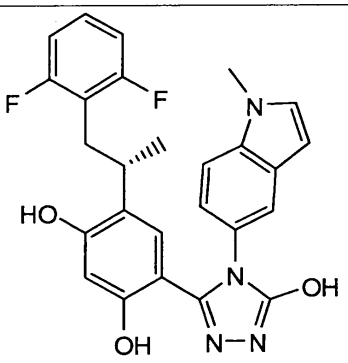
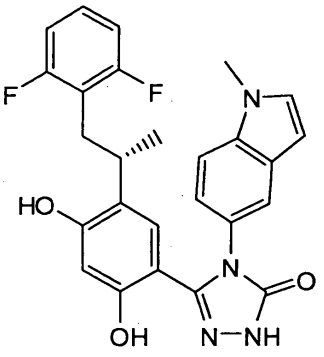
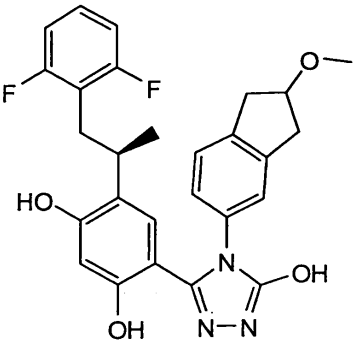
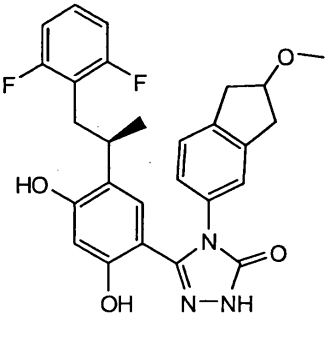
7 a			４－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－１－メチル－エチル）－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール
8 a			４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（４－メトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール
9 a			４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（３－メトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール

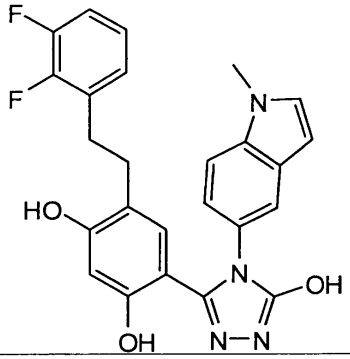
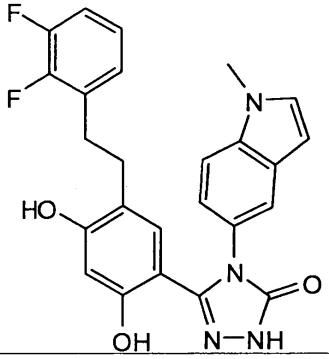
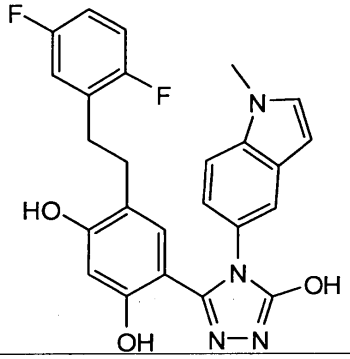
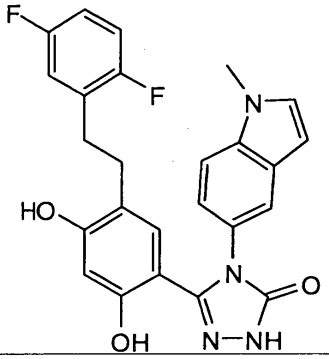
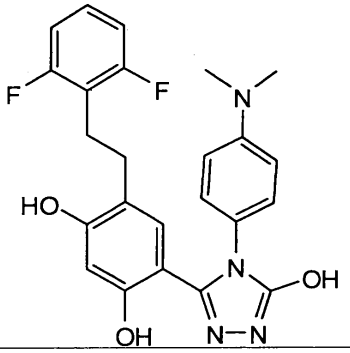
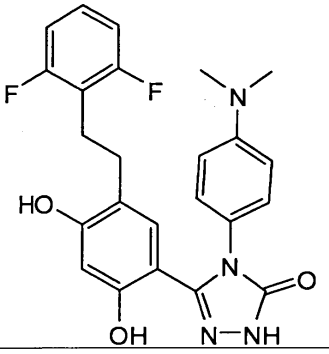
１０ａ			４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－（１－メチル－２－フェニル－エチル）－ベンゼン－１，３－ジオール
１１ａ			４－（１－（３，４－ジメトキシフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
１２ａ			４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（２－（ピリミジン－２－イル）エチル）ベンゼン－１，３－ジオール

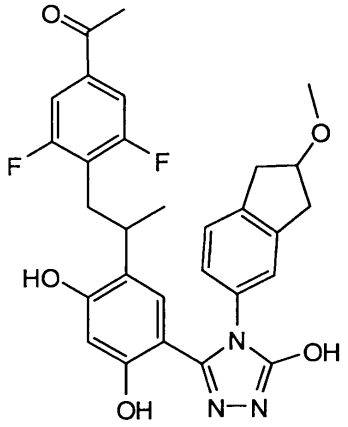
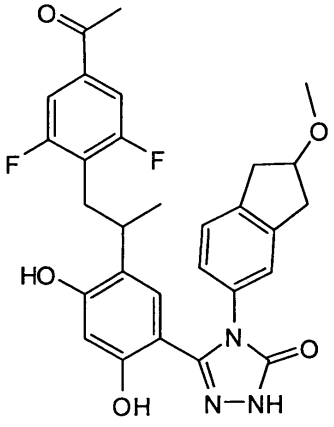
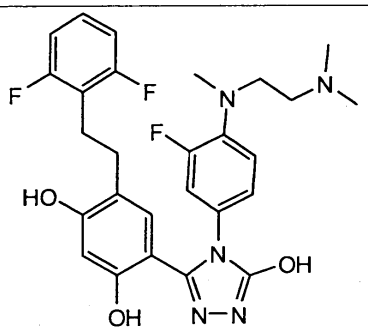
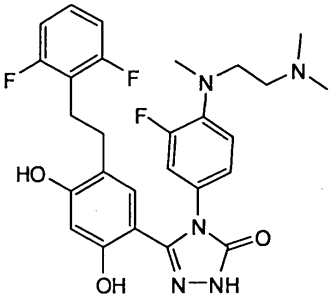
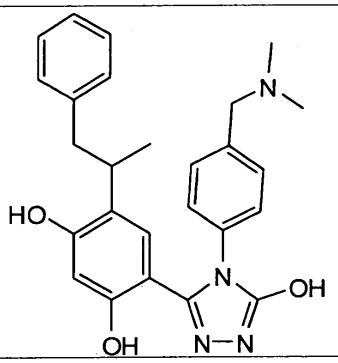
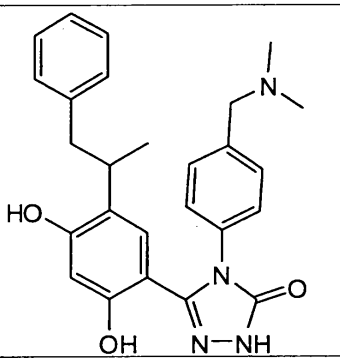
１３ａ			１－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェネチル）フェニル）エタノン
１４ａ			４－（２－フルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
１５ａ			４－（３－フルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

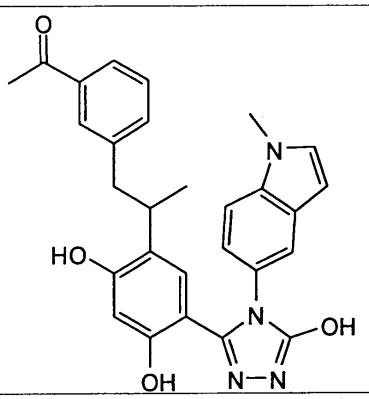
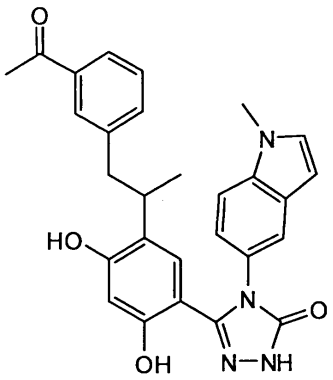
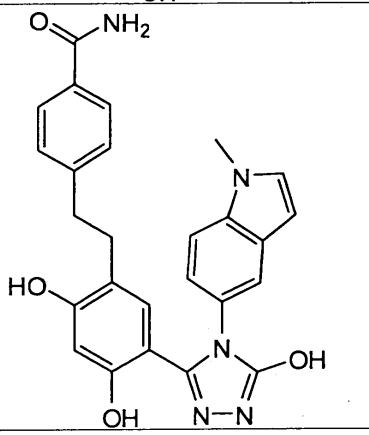
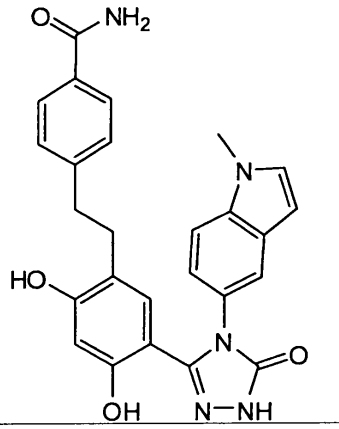
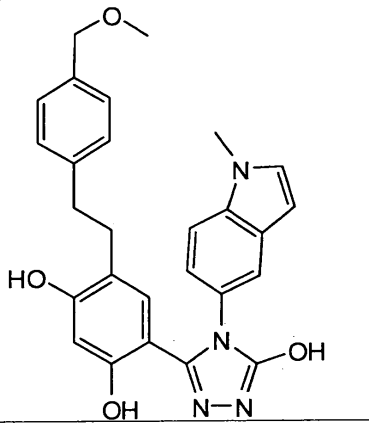
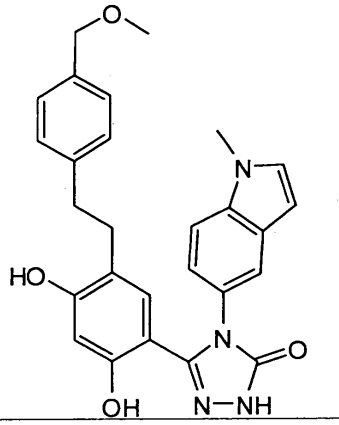
１６ａ			４－（４－フルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
１７ａ			４－（２－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
１８ａ			４－（３－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

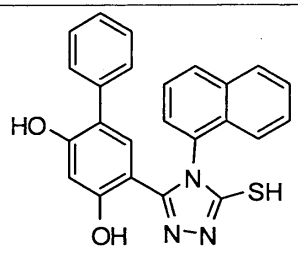
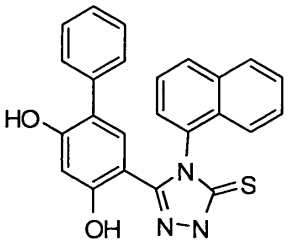
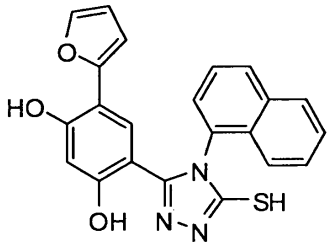
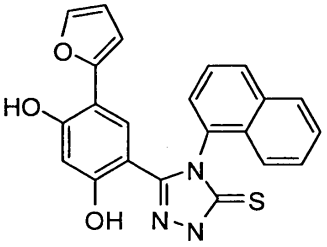
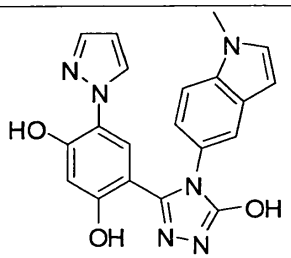
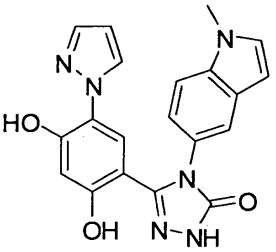
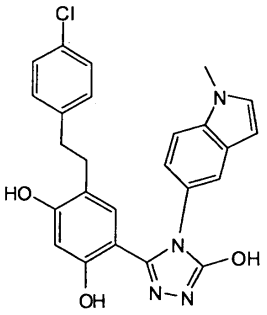
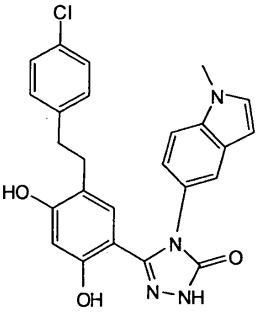
１９ａ			４－（４－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
２０ａ			４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（３－（１－ヒドロキシエチル）フェネチル）ベンゼン－１，３－ジオール
２１ａ			４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

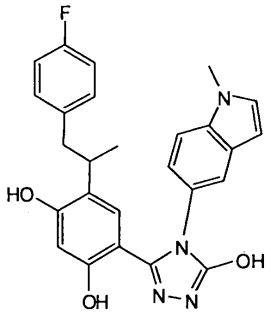
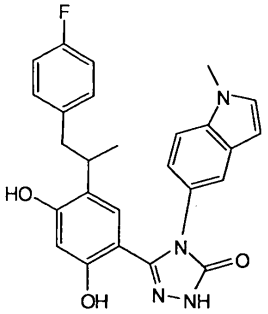
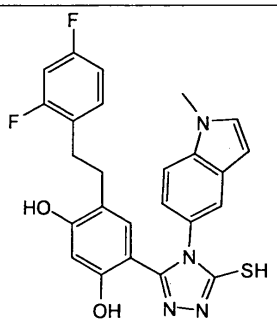
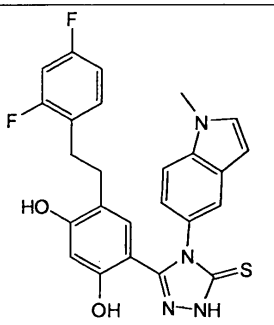
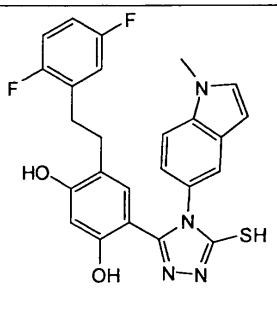
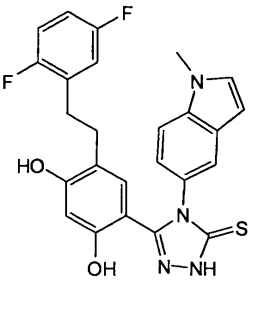
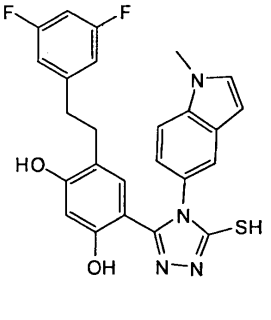
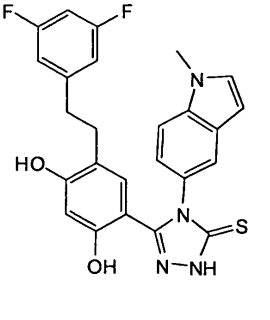
２２ａ			４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（４－（ヒドロキシメチル）フェネチル）ベンゼン－１，３－ジオール
２３ａ			（Ｒ）－４－（１－（２，６－ジフルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
２４ａ			（Ｓ）－４－（１－（２，６－ジフルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
２５ａ			４－（（Ｒ）－１－（２，６－ジフルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

２６ａ			４－（２，３－ジフルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
２７ａ			４－（２，５－ジフルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
２８ａ			４－（２，６－ジフルオロフェネチル）－６－（４－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

２９ａ			１－（４－（２－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）プロピル）－３，５－ジフルオロフェニル）エタノン
３０ａ			４－（２，６－ジフルオロフェネチル）－６－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－３－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
３１ａ			４－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（１－フェニルプロパン－２－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

３２ａ			１－（３－（２－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）プロピル）フェニル）エタノン
３３ａ			４－（２，４－ジヒドロキシ－５－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェネチル）ベンズアミド
３４ａ			４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（４－（メトキシメチル）フェネチル）ベンゼン－１，３－ジオール

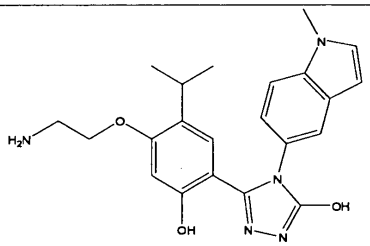
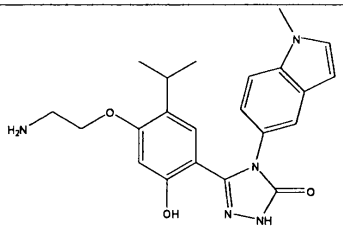
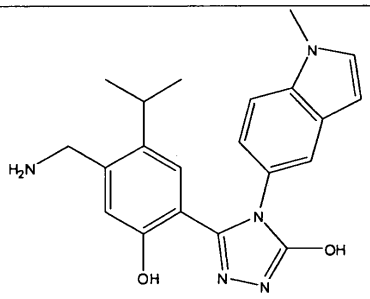
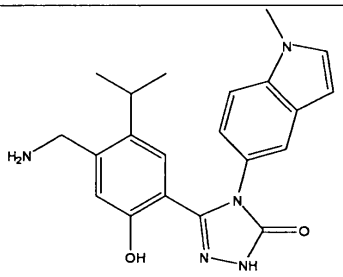
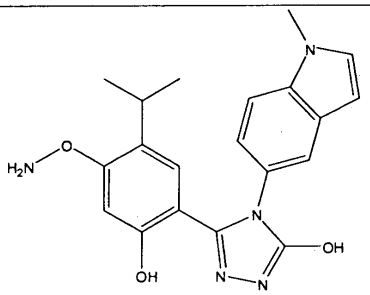
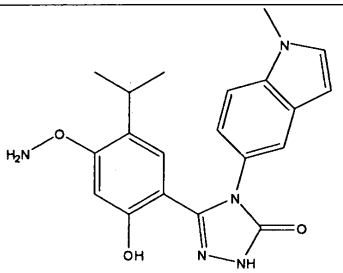
３５ａ			５－（５－メルカプト－４－（ナフタレン－１－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ビフェニル－２，４－ジオール
３６ａ			４－（フラン－２－イル）－６－（５－メルカプト－４－（ナフタレン－１－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
３７ａ			４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
３８ａ			４－（４－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

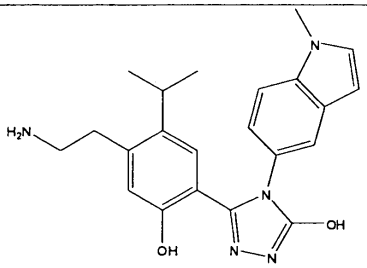
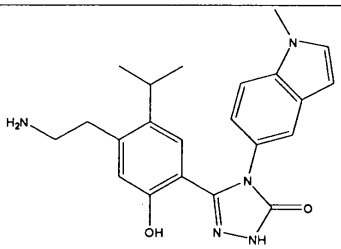
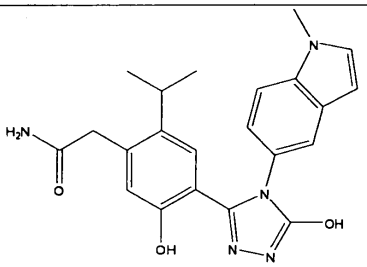
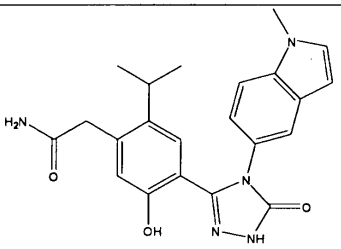
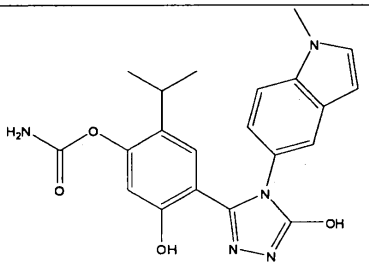
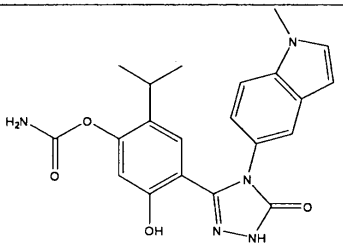
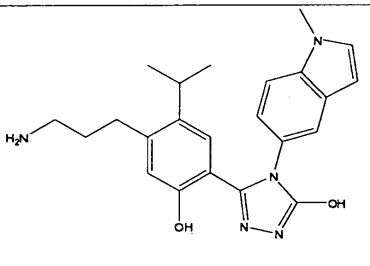
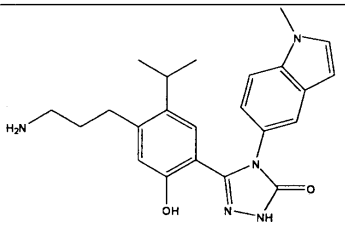
３９ａ			４－（１－（４－フルオロフェニル）プロパン－２－イル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
４０ａ			４－（２，４－ジフルオロフェネチル）－６－（５－メルカプト－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
４１ａ			４－（２，５－ジフルオロフェネチル）－６－（５－メルカプト－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
４２ａ			４－（３，５－ジフルオロフェネチル）－６－（５－メルカプト－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール

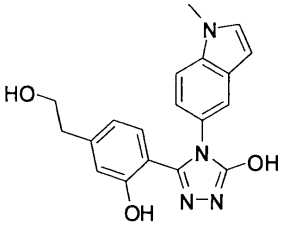
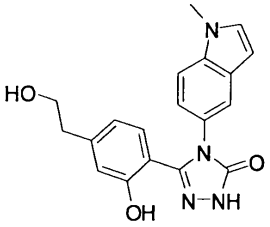
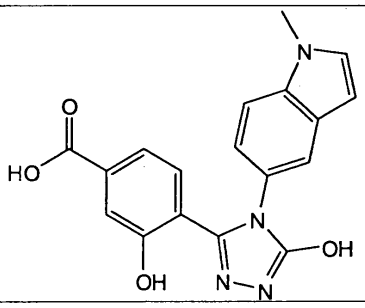
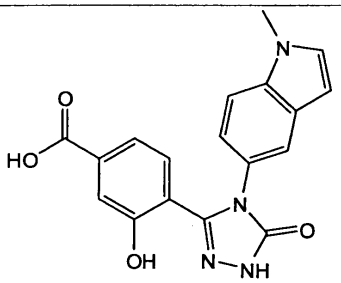
【０３１１】

本発明の一例としての化合物を、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグも含めて以下の表３に示す。

【０３１２】

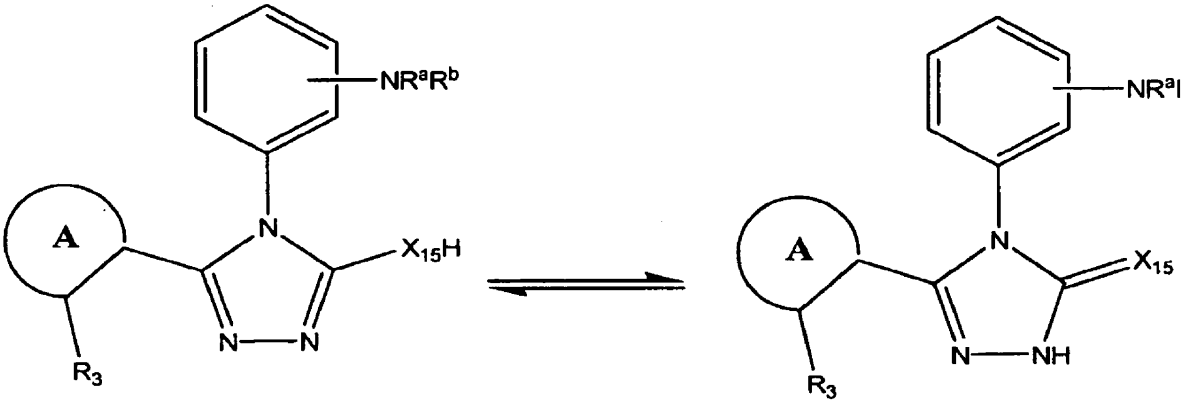
NO.	構造	互変異性体構造	名称
1 b			5－（4－（2－アミノエトキシ）－2－ヒドロキシ－5－イソプロピルフェニル）－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－オール
2 b			5－（4－（アミノメチル）－2－ヒドロキシ－5－イソプロピルフェニル）－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－オール
3 b			5－（4－（アミノオキシ）－2－ヒドロキシ－5－イソプロピルフェニル）－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－オール

4 b			5－（4－（2－アミノエチル）－2－ヒドロキシ－5－イソプロピルフェニル）－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－オール
5 b			2－（5－ヒドロキシ－4－（5－ヒドロキシ－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）－2－イソプロピルフェニル）アセトアミド
6 b			5－ヒドロキシ－4－（5－ヒドロキシ－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）－2－イソプロピルフェニルカルバメート
7 b			5－（4－（3－アミノプロピル）－2－ヒドロキシ－5－イソプロピルフェニル）－4－（1－メチル－1H－インドール－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－オール

８ｂ			５－（２－ヒドロキシ－４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール
９ｂ			３－ヒドロキシ－４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）安息香酸

【０３１３】

特定の場合、以下に示す互変異性構造など、開示された化合物の互変異性形態が存在する。



互変異性体

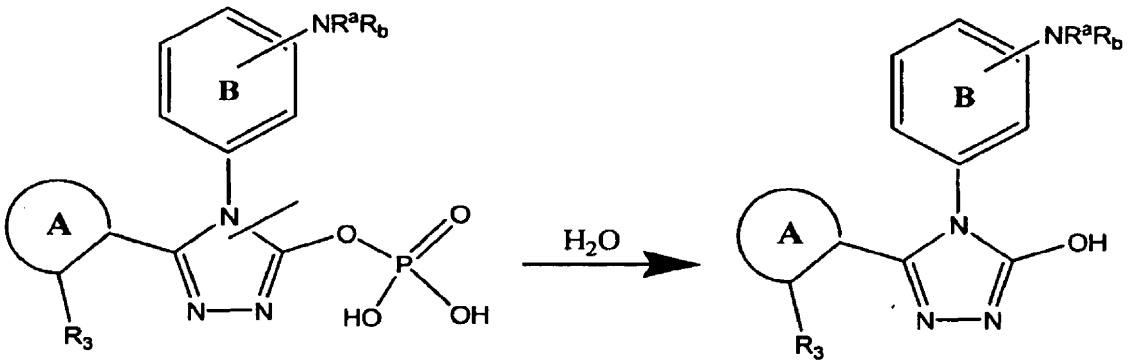
$$X_{15} = O, S \text{または} NR_7$$

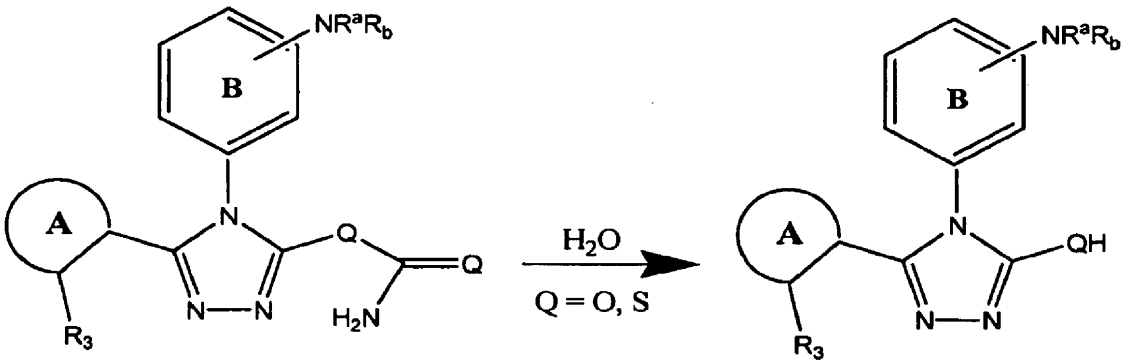
【０３１４】

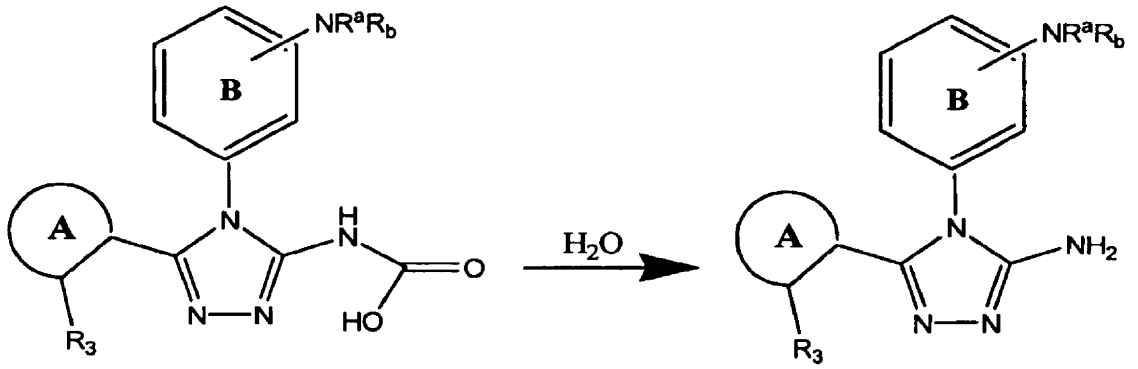
本明細書において化合物を構造式で表す場合、その化合物に存在し得る他のあらゆる互変異性形態もその構造式を包含する点は理解できよう。上記にて示したものと類似の互変異性構造を形成できる本明細書に開示の式で表される化合物も好ましい。

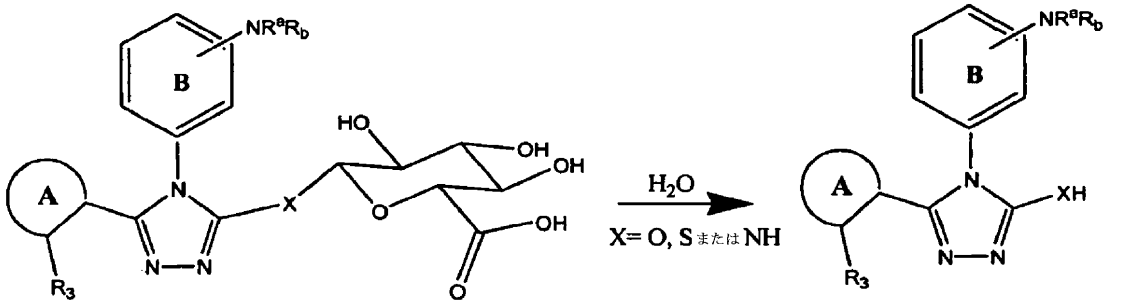
【０３１５】

同様に、プロドラッグすなわち、ｉｎ　ｖｉｖｏで本発明の化合物に代謝または加水分解可能な化合物も本説明に包含される。たとえば、本発明の化合物についての以下の実施形態は、以下の反応においてｉｎ　ｖｉｖｏで生成可能である。









【０３１６】

当業者であれば、加水分解可能な他の保護基を本発明の化合物と併用して、本説明に包含されるプロドラッグを得られることを理解するであろう。

【０３１７】

何ら理論に拘泥されることなく、本発明の化合物は、上記の互変異性形態でＨｓｐ９０に優先的に結合し、これによってＨｓｐ９０の活性を阻害すると考えられる。

【０３１８】

Ｃ．本発明の化合物の製造方法

本発明の化合物は、周知の標準合成方法論によって得られるものである。たとえば、Ｍａｒｃｈ，Ｊ．、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ；Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ　Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ、第４版、１９９２を参照のこと。特に、本発明の化合物は、安息香酸（１）をアミノフェニル（２）と一緒に加熱してフェニルベンズアミド（３）（これをヒドラジンと反応させればトリアゾール（４）を得ることが可能である）にすることで得られるものである（下記スキームＩ参照）。このように、本発明の化合物および中間体の調製に有用な開始材料は、商業入手が可能であるか、商業入手可能な材料から周知の合成方法および試薬を用いて調製できるものである。

【０３１９】

本発明の化合物を調製する別の方法については、２００６年５月２５日に出願された米国仮特許出願第６０／８０８，３７６号明細書、２００６年５月２５日に出願された米国仮特許出願第６０／８０８，３４２号明細書、２００６年５月２５日に出願された米国仮特許出願第６０／８０８，３７５号明細書、２００７年２月１６日に出願された米国仮特許出願第６０／９０２，０３１号明細書（これらの出願各々の教示内容全体を本明細書に援用する）に見いだすことができる。

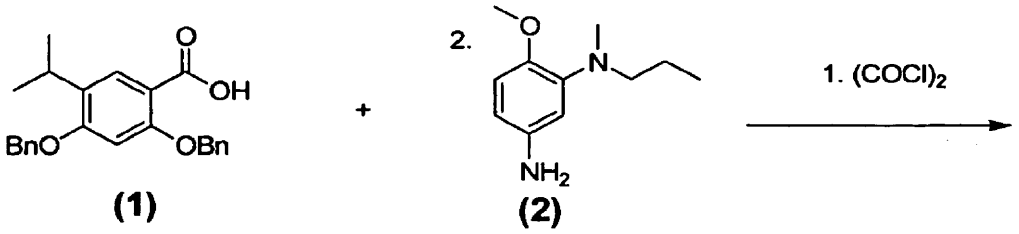
【０３２０】

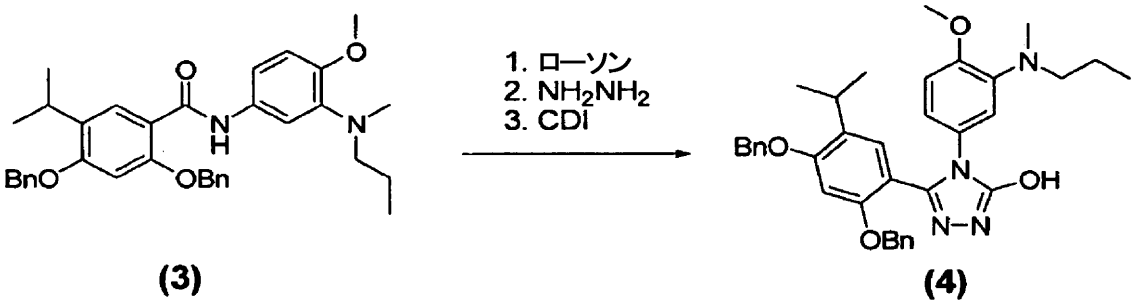
１つまたは複数の反応ステップの間、反応性官能基を保護しておき、後に脱保護してもとの官能性に戻すことが可能である。水酸基に適した保護基の例としては、ベンジル、メトキシメチル、アリル、トリメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、酢酸塩などがあげられる。好適なアミン保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチル、ベンジル、フルオレニルメチルオキシ－カルボニル（Ｆｍｏｃ）があげられる。好適なチオール保護基の例としては、ベンジル、ｔｅｒｔ－ブチル、アセチル、メトキシメチルなどがあげられる。他の好適な保護基が当業者間で周知であり、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．１９８１に記載されているものを含む。

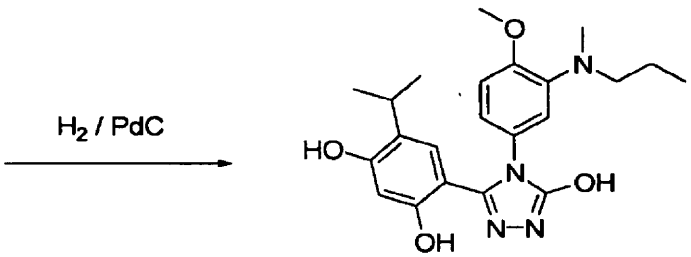
【０３２１】

スキームＩ：

スキームＩ：本発明のトリアゾール化合物の合成







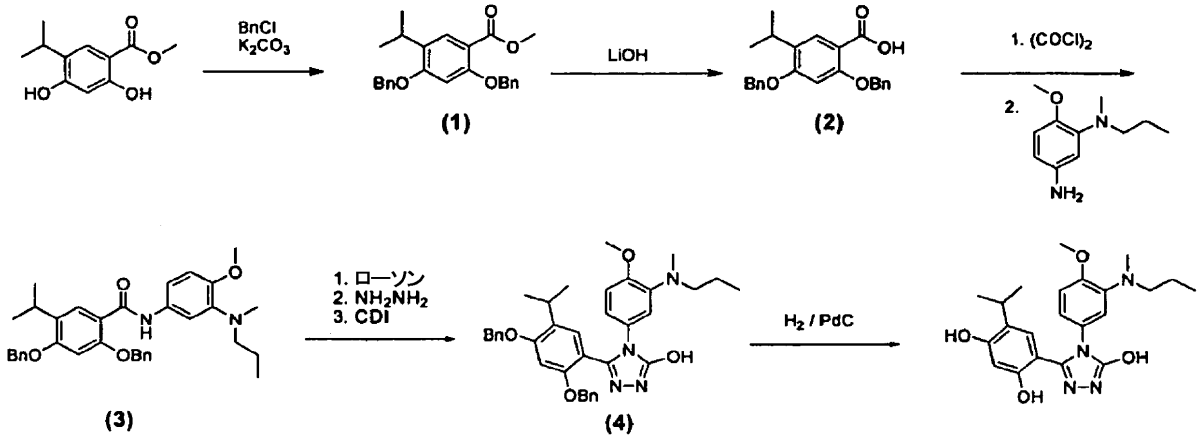
【０３２２】

また、本発明の化合物は、以下のスキームおよび以下の実施例に示すようにしても調製可能である。

【０３２３】

一実施形態では、スキームＩＩに示すようにして化合物を調製可能である。ジヒドロキシ安息香酸メチルエステルを塩化ベンジルと反応させ、ビス－ベンジルオキシ安息香酸メチルエステル（１）を生成する。このビス－ベンジルオキシ安息香酸メチルエステルをＬｉＯＨと一緒に加熱して、ビス－ベンジルオキシ安息香酸（２）を得ることができる。次に、このビス－ベンジルオキシ安息香酸（２）をアミノフェニルと反応させ、フェニル－ベンズアミド（３）を生成する。さらに、このフェニル－ベンズアミド（３）をヒドラジンと反応させて、トリアゾール（４）を得る。この状態で木炭パラジウムの存在下にてヒドロキシ基を脱保護し、最終生成物を得ることができる。

スキーム II



【０３２４】

別の実施形態では、スキームＩＩＩに示すようにして化合物を調製可能である。ニトロアニリン（１）を塩化プロピオニルと反応させ、ニトロ－フェニル－プロピオンアミド（２）を得ることができる。次に、（２）の無水ＴＨＦ溶液にＮａＨを加えた後、ヨードメタンを加えて純粋な生成物であるニトロ－フェニル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（３）を得る。

【０３２５】

ニトロ－フェニル－Ｎ－メチル－プロピオンアミド（３）およびボラン－メチルスルフィド複合体を加熱して、ニトロ－フェニル－メチル－プロピル－アミン（４）を得る。（４）をＰｄ－Ｃ含有ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃに入れた溶液に水素化処理をほどこし、Ｎ－メチル－Ｎ－プロピル－ベンゼン－１，３－ジアミン（５）を得ることができる。

【０３２６】

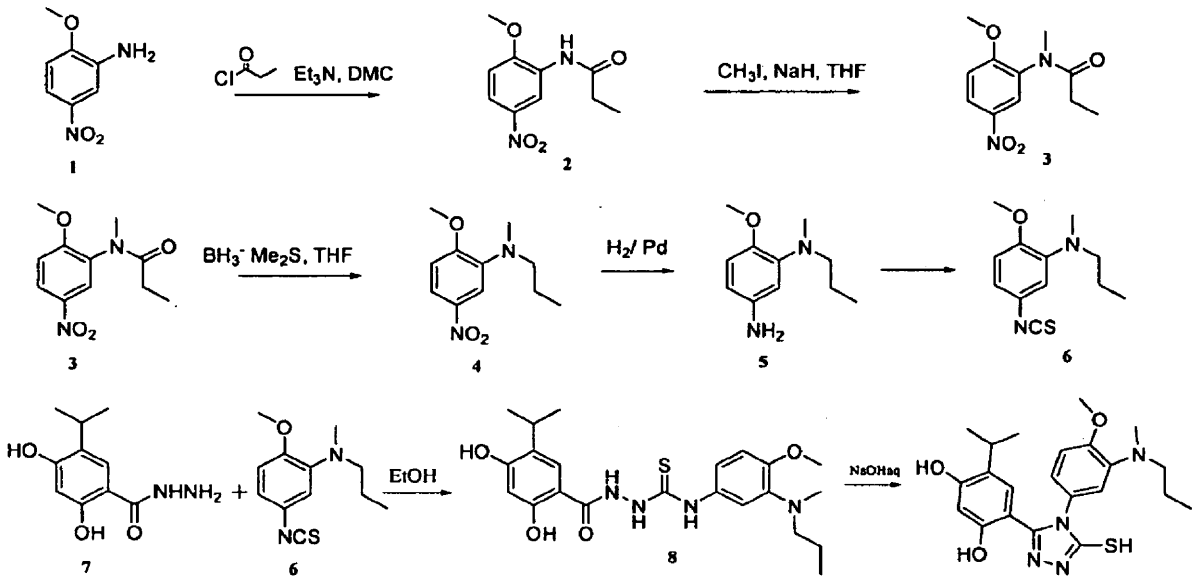
（５）をCH_2Cl_2に入れた攪拌溶液に、１，１’－チオカルボニルジイミダゾールを加えて（５－イソチオシアナト－２－メトキシ－フェニル）－メチル－プロピル－アミン（６）を得ることが可能である。

【０３２７】

イソチオシアネート（６）をヒドラジド（７）と反応させると、中間体（８）が得られる。この中間体（８）にＮａＯＨ水溶液を加えることができ、これをさらに窒素でフラッシュして加熱することが可能である。次に、反応混合物を冷却し、酸性化することができる。続いて、この混合物を濾過し、精製して、４－イソプロピル－６－｛５－メルカプト－４－［４－メトキシ－３－（メチル－プロピル－アミノ）－フェニル］－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル｝－ベンゼン－１，３－ジオールを得ることができる。

【０３２８】

スキーム III



【０３２９】

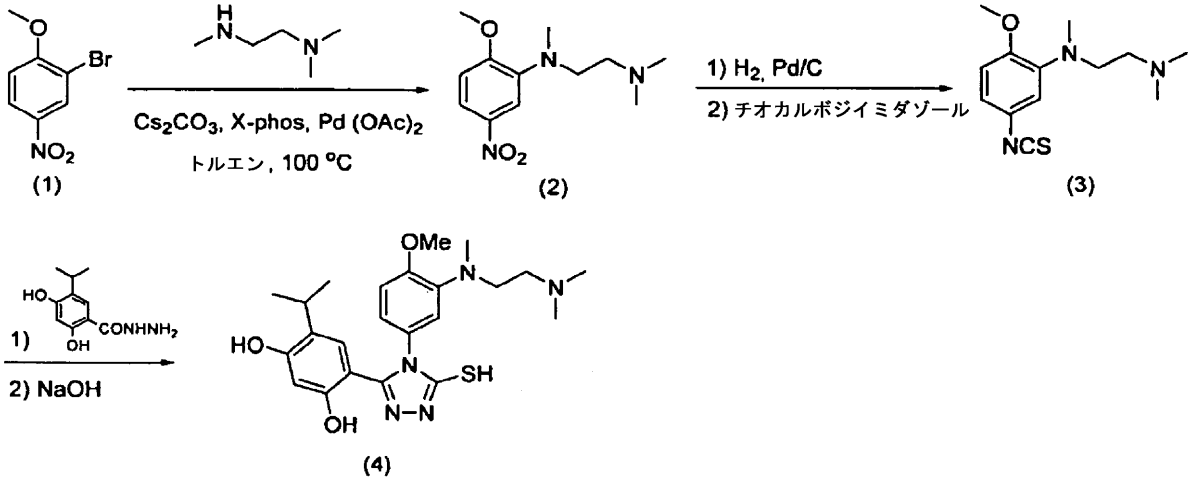
別の実施形態では、スキームＩＶに示すようにして化合物を調製可能である。ブロモ－ニトロベンゼン（１）をＮ[1]，Ｎ[2]，Ｎ[2]－トリメチルエタン－１，２－ジアミンと反応させ、Ｎ[1]－（ニトロフェニル）－Ｎ[1]，Ｎ[2]，Ｎ[2]－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（２）を得ることができる。（２）の溶液に水素化処理をほこどし、セライトの短いパッドに通し、ＭｅＯＨで洗浄し、減圧下で水分を抜くことができる。次に、（２）にチオカルボジイミダゾールを加えてＮ[1]－（イソチオシアナト－フェニル）－）－Ｎ[1]，Ｎ[2]，Ｎ[2]－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（３）を得ることができる。

【０３３０】

さらに、イソチオシアネート（３）を安息香酸ヒドラジドと反応させ、最終生成物である４－（４－（３－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール（４）を得ることができる。

【０３３１】

スキーム IV



【０３３２】

Ｄ．本発明の化合物の用途

本発明は、被検体、好ましくはヒト被検体に、１種または複数種の本発明の化合物および前記化合物を含む組成物を投与して、Ｈｓｐ９０の活性を阻害あるいは、癌などの増殖障害またはその１つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善することを含む治療法に関する。

【０３３３】

一実施形態では、本発明は、ｃ－ｋｉｔの異常な発現および／または活性化が要因として関連している癌を治療することに関する。この方法は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を患者に投与する工程を含む。

【０３３４】

一実施形態では、本発明は、Ｂｃｒ－Ａｂｌの発現が要因として関連している癌を治療することに関する。この方法は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を患者に投与する工程を含む。

【０３３５】

一実施形態では、本発明は、ｆｌｔ－３の異常な発現および／または活性化が要因として関連している癌を治療することに関する。この方法は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を患者に投与する工程を含む。

【０３３６】

一実施形態では、本発明は、ＥＧＦＲの異常な発現および／または活性化が要因として関連している癌を治療することに関する。この方法は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を患者に投与する工程を含む。

【０３３７】

一実施形態では、本発明は、正常な細胞に比してＨｓｐ９０が過発現される癌を治療することに関する。この方法は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を患者に投与する工程を含む。Ｈｓｐ９０が過発現される癌の例としては、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）があげられる。

【０３３８】

一態様において、本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を細胞に投与する工程を含む、細胞におけるＨｓｐ９０の活性を阻害する方法を提供するものである。一実施形態では、被検体、好ましくは哺乳動物およびより好ましくはヒトの細胞に、この化合物を投与する。

【０３３９】

別の態様では、本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における増殖障害を治療または予防する方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与して増殖障害を治療または予防する。別の実施形態では、増殖障害が癌である。別の実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、別の治療薬が抗癌剤である。

【０３４０】

別の態様では、本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与して癌を治療または予防する。別の実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【０３４１】

別の態様では、本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるｃ－ｋｉｔ関連癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与してｃ－ｋｉｔ関連癌を治療または予防する。別の実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【０３４２】

別の態様では、本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるＢｃｒ－Ａｂｌ関連癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与してＢｃｒ－Ａｂｌ関連癌を治療または予防する。別の実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【０３４３】

別の態様では、本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるｆｌｔ３関連癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与してｆｌｔ３関連癌を治療または予防する。別の実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【０３４４】

別の態様では、本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるＥＧＦＲ関連癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与してＥＧＦＲ関連癌を治療または予防する。別の実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【０３４５】

別の態様では、本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を哺乳動物に投

与する工程を含む、同じタイプの正常な細胞に比してＨｓｐ９０が上方制御されることが特徴である哺乳動物における癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与して、Ｈｓｐ９０の上方制御に関連した癌を治療または予防する。別の実施形態では、Ｈｓｐ９０の上方制御に関連した癌がＤＬＢＣＬである。別の実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、１つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【０３４６】

別の態様では、本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を被検体に投与する工程を含む、血管形成の治療または阻害を必要とする被検体で、血管形成を治療または阻害するための方法を提供するものである。

【０３４７】

別の態様では、本発明は、新生血管を有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物と接触させる工程を含む、新生血管における血流を遮断、妨害、またはさもなくば乱す方法を提供するものである。一態様において、新生血管は被検体の体内にあり、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を被検体に投与することで、被検体における新生血管の血流を遮断、妨害、またはさもなくば乱す。一態様において、被検体はヒトである。

【０３４８】

本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を投与する工程を含む、感染の予防、治療、管理または改善を必要とする被検体において、感染を予防、治療、管理または改善するための方法を提供するものである。

【０３４９】

一態様において、本発明は、真菌感染を治療または予防する方法に関する。

【０３５０】

一態様において、本発明は、酵母感染を治療または予防する方法に関する。

【０３５１】

一態様において、本発明は、カンジダ（Ｃａｎｄｉｄａ）酵母によって生じる酵母感染を治療または予防する方法に関する。

【０３５２】

一態様において、本発明は、細菌感染を治療または予防する方法に関する。

【０３５３】

一態様において、本発明は、グラム陽性菌によって生じる細菌感染を治療または予防する方法に関する。

【０３５４】

一態様において、本発明は、グラム陰性菌によって細菌感染を治療または予防する方法に関する。

【０３５５】

一態様において、本発明は、ウイルス感染を治療または予防する方法に関する。

【０３５６】

一態様において、本発明は、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルスまたはＨＩＶウイルスによって生じるウイルス感染を治療または予防する方法に関する。

【０３５７】

一態様において、本発明は、インフルエンザＡ型ウイルス、単純ヘルペス１型ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、ＨＩＶ－１ウイルスまたはエプスタイン・バーウイルスによって生じるウイルス感染を治療または予防する方法に関する。

【０３５８】

一態様において、本発明は、寄生虫感染を治療または予防する方法に関する。
【０３５９】
一態様において、本発明は、原虫感染を治療または予防する方法に関する。
【０３６０】
一態様において、本発明は、熱帯熱マラリア原虫またはクルーズトリパノソーマによって生じる感染を治療または予防する方法に関する。
【０３６１】
一態様において、本発明は、リーシュマニア原虫によって生じる感染を治療または予防する方法に関する。
【０３６２】
一態様において、本発明は、アメーバ感染を治療または予防する方法に関する。
【０３６３】
一態様において、本発明は、蠕虫感染を治療または予防する方法に関する。
【０３６４】
一態様において、本発明は、マンソン住血吸虫によって生じる感染を治療または予防する方法に関する。
【０３６５】
一態様において、本発明の化合物を１つまたは複数の別の抗感染治療薬との組み合わせで投与する。
【０３６６】
本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を投与する工程を含む、トポイソメラーゼＩＩを阻害するための方法を提供するものである。
【０３６７】
別の実施形態では、トポイソメラーゼＩＩが疾患と関連し、化合物を投与することでその疾患が治療または予防される。
【０３６８】
一態様において、疾患は増殖性疾患である。
【０３６９】
別の態様では、増殖性疾患が癌である。
【０３７０】
一態様において、疾患は感染である。
【０３７１】
本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を投与する工程を含む、炎症性障害の治療を必要とする被検体において炎症性障害を治療する方法を提供するものである。一実施形態では、炎症性障害は、移植片拒絶反応、皮膚移植片拒絶反応、関節炎、関節リウマチ、変形性関節炎および骨吸収増大に関連する骨疾患；炎症性腸疾患、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、クローン病；喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性気道疾患；角膜変性症、トラコーマ、回旋糸状虫症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、眼内炎；歯肉炎、歯周炎；結核；ライ病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎、腎症；硬化性皮膚炎、乾癬、湿疹；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、ＡＩＤＳ関連神経変性、アルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ウイルス性または自己免疫性脳炎；自己免疫障害、免疫複合体血管炎、全身性狼瘡およびエリテマトーデス；紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、子癇前症；慢性肝不全、脳外傷および脊髄外傷からなる群より選択される。
【０３７２】
本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を投与する工程を含む、免疫障

害の治療を必要とする被検体において免疫障害を治療する方法を提供するものである。一実施形態では、免疫障害は、多発性硬化症、重症筋無力症、ギラン・バレー、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群、ウェゲナー肉芽腫症などの血管炎、ベーチェット病、乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、１型または免疫介在性の真性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎および精巣炎、副腎の自己免疫障害、関節リウマチ、紅斑性狼瘡、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎およびシェーグレン症候群からなる群より選択される。

【０３７３】

本発明は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を投与する工程を含む、免疫応答の抑制を必要とする被検体において免疫応答を抑制する方法を提供するものである。一実施形態では、免疫抑制を必要とする被検体は、皮膚移植、心臓、腎臓、肺、肝臓、膵臓、角膜、腸、胃などの臓器移植または組織移植を受けた被検体である。別の実施形態では、免疫抑制を必要とする被検体は、幹細胞移植を受けた被検体である。移植は、同系移植（すなわち、遺伝的構成が同一のドナーからの移植）、同種移植（すなわち、同一種のドナーからの移植）または異種移植（すなわち、異なる種のドナーからの移植）があり得る。

【０３７４】

本発明は、このような治療を必要とする被検体においてＧ－ＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１２、ＩＬ－１β、ＩＬ－２３、ＩＬ－６、ＩＬ－８およびＴＮＦ－αなどの炎症性サイトカインの生成を阻害する方法を提供するものである。この方法は、有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表１、２または３に記載の化合物を被検体に投与する工程を含む。

【０３７５】

１．ｃ－ｋｉｔ関連癌

ｃ－ｋｉｔへのＳＣＦ結合は、造血幹細胞および前駆細胞をアポトーシスから保護する（Ｌｅｅら、１９９７、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、１５９：３２１１～３２１９）ため、コロニー形成および造血の一助をなす。急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）ではｃ－ｋｉｔの発現が観察されることが多く、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）でもときおりこれが観察される（概要については、Ｓｐｅｒｌｉｎｇら、１９９７、Ｈａｅｍａｔ．、８２：６１７～６２１；Ｅｓｃｒｉｂａｎｏら、１９９８、Ｌｅｕｋ．Ｌｙｍｐｈ．、３０：４５９～４６６を参照のこと）。ｃ－ｋｉｔは大多数のＡＭＬ細胞で発現されるが、その発現は疾患進行の兆候であるようには見えない（Ｓｐｅｒｌｉｎｇら、１９９７、Ｈａｅｍａｔ．８２：６１７～６２１）。しかしながら、ＳＣＦは、化学療法剤によって誘発されるアポトーシスからＡＭＬ細胞を保護した（Ｈａｓｓａｎら、１９９６、Ａｃｔａ．Ｈｅｍ．、９５：２５７～２６２）。このため、本発明の化合物でＨｓｐ９０を阻害してｃ－ｋｉｔが分解されると、これらの作用剤の有効性が増すことになり、ＡＭＬ細胞のアポトーシスが誘発されることもある。

【０３７６】

骨髄異形成症候群（Ｓａｗａｄａら、１９９６、Ｂｌｏｏｄ、８８：３１９～３２７）または慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）（Ｓａｗａｉら、１９９６、Ｅｘｐ．Ｈｅｍ．、２：１１６～１２２）のある患者から得た細胞のクローン増殖が、他のサイトカインとの組み合わせたＳＣＦによって有意に増大することが見いだされた。ＣＭＬは、骨髄のフィラデルフィア染色体陽性細胞の増殖が特徴（Ｖｅｒｆａｉｌｌｉｅら、１９９８、Ｌｅｕｋ．、１２：１３６～１３８）であり、主にアポトーシス死の阻害が原因で生じるように見える（Ｊｏｎｅｓ、１９９７、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｏｎｃ．、９：３～７）。フィラデルフィア染色体ｐ２１０．ｓｕｐ．ＢＣＲ－ＡＢＬの生成物がアポトーシスの阻害を媒介するという報告がなされている（Ｂｅｄｉら、１９９５、Ｂｌｏｏｄ、８６：１１４８～１

１５８）。ｐ２１０．ｓｕｐ．ＢＣＲ－ＡＢＬおよびｃ－ｋｉｔ　ＲＴＫはいずれもアポトーシスを阻害し、ｐ６２．ｓｕｐ．ｄｏｋが基質ではないかとされている（Ｃａｒｐｉｎｏら、１９９７、Ｃｅｌｌ、８８：１９７～２０４）ため、これらのキナーゼによるクローン増殖が共通のシグナル伝達経路によって生じる可能性がある。しかしながら、ｃ－ｋｉｔはｐ２１０．ｓｕｐ．ＢＣＲ－ＡＢＬと直接相互作用するとの報告もある（Ｈａｌｌｅｋら、１９９６、Ｂｒｉｔ．Ｊ　Ｈａｅｍ．、９４：５～１６）ことから、ｃ－ｋｉｔがＣＭＬ病理において一層原因性の高い役割を果たしているかもしれないと思われる。このため、本発明の化合物でＨｓｐ９０を阻害することで生じるｃ－ｋｉｔの分解がＣＭＬの治療において有用であることが分かるであろう。

【０３７７】

正常な直腸結腸粘膜はｃ－ｋｉｔを発現しない（Ｂｅｌｌｏｎｅら、１９９７、Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．、１７２：１～１１）。しかしながら、直腸結腸癌ではｃ－ｋｉｔが頻繁に発現され（Ｂｅｌｌｏｎｅら、１９９７、Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．、１７２：１～１１）、いくつかの結腸癌細胞株でＳＣＦおよびｃ－ｋｉｔの自己分泌ループが観察されている（Ｔｏｙｏｔａら、１９９３、Ｔｕｒｎ．Ｂｉｏｌ．、１４：２９５～３０２；Ｌａｈｍら、１９９５、Ｃｅｌｌ　Ｇｒｏｗｔｈ＆Ｄｉｆｆｅｒ．、６：１１１１～１１１８；Ｂｅｌｌｏｎｅら、１９９７、Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．、１７２：１～１１）。また、中和抗体を用いた自己分泌ループの破壊（Ｌａｈｍら、１９９５、Ｃｅｌｌ　Ｇｒｏｗｔｈ＆Ｄｉｆｆｅｒ．、６：１１１１～１１１８）およびｃ－ｋｉｔおよび／またはＳＣＦの下方制御によって、細胞増殖が大幅に阻害される（Ｌａｈｍら、１９９５、Ｃｅｌｌ　Ｇｒｏｗｔｈ＆Ｄｉｆｆｅｒｌ．、６：１１１１～１１１８；Ｂｅｌｌｏｎｅら、１９９７、Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．、１７２：１～１１）。

【０３７８】

胃癌細胞株でもＳＣＦ／ｃ－ｋｉｔ自己分泌ループが観察されて（Ｔｕｒｎｅｒら、１９９２、Ｂｌｏｏｄ、８０：３７４～３８１；Ｈａｓｓａｎら、１９９８、Ｄｉｇｅｓｔ．Ｄｉｓ．Ｓｃｉｅｎｃｅ、４３：８～１４）おり、ｃ－ｋｉｔの構成的活性化も胃腸管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）にとって重要であるように見える。ＧＩＳＴは、消化系の最も一般的な間葉系腫瘍である。９０％を超えるＧＩＳＴがｃ－ｋｉｔを発現するが、これはＧＩＳＴの腫瘍細胞がカハール介在細胞（ＩＣＣ）由来ではないかという推測内容と一致する（Ｈｉｒｏｔａら、１９９８、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２７９：５７７～５８０）。別々の患者数名のＧＩＳＴで発現されるｃ－ｋｉｔで、構成的活性化につながる突然変異が細胞内膜近傍ドメインにあることが観察された（Ｈｉｒｏｔａら、１９９８、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２７９：５７７～５８０）。このため、本発明の化合物でＨｓｐ９０を阻害してｃ－ｋｉｔを分解することは、これらの癌の治療に効果のある手段となるであろう。

【０３７９】

男性の生殖細胞腫瘍は組織学的に、生殖細胞の特徴を保持する精上皮腫と胚性分化（ｅｍｂｒｙｏｎａｌ　ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ）を呈することがある非精上皮腫とに分類されてきた。精上皮腫および非精上皮腫はいずれも、上皮内癌（ＣＩＳ）と呼ばれる前浸潤期から始まると考えられている（Ｍｕｒｔｙら、１９９８、Ｓｅｍ．Ｏｎｃｏｌ．、２５：１３３～１４４）。ｃ－ｋｉｔおよびＳＣＦはいずれも、胚形成時の生殖腺の正常な発達に不可欠であることが報告されている（Ｌｏｖｅｌａｎｄら、１９９７、Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．、１５３：３３７～３４４）。受容体またはリガンドのいずれかが失われると、生殖細胞のない動物になった。出生後の精巣で、ｃ－ｋｉｔはライディッヒ細胞と精祖細胞で発現されることが見いだされたが、ＳＣＦはセルトリ細胞で発現された（Ｌｏｖｅｌａｎｄら、１９９７、Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．、１５３：３３７～３４４）。ヒトパピローマウイルス１６（ＨＰＶ１６）Ｅ６およびＥ７癌遺伝子を発現しているトランスジェニックマウスでは、高い頻度でライディッヒ細胞から精巣腫瘍が発症する（Ｋｏｎｄｏｈら、１９９１、Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．、６５：３３３５～３３３９；Ｋｏｎｄｏｈら、１９９４、Ｊ．Ｕｒｏｌ．、１５２：２１５１～２１５４）。これらの腫瘍はｃ－ｋｉｔおよびＳＣＦの両方を発現し、自己分泌ループが、Ｅ６およびＥ７との会合に

よる網膜芽細胞腫遺伝子産物および機能的ｐ５３の細胞損失に関連した腫瘍形成の一助となっている可能性がある（Ｋｏｎｄｏｈら、１９９５、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、１０：３４１～３４７）（Ｄｙｓｏｎら、１９８９、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２４３：９３４～９３７；Ｗｅｒｎｅｓｓら、１９９０、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２４８：７６～７９；Ｓｃｈｅｆｆｎｅｒら、１９９０、Ｃｅｌｌ、６３：１１２９～１１３６）。ＨＰＶ１６　Ｅ６およびＥ７を発現しているマウスでは、ＳＣＦの欠陥シグナル伝達突然変異体（Ｋｏｎｄｏｈら、１９９５、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、１０：３４１～３４７）またはｃ－ｋｉｔ（Ｌｉら、１９９６、Ｃａｎｃ．Ｒｅｓ．、５６：４３４３～４３４６）によって精巣腫瘍の形成が阻害された。ｃ－ｋｉｔキナーゼ活性化は、これらの動物での腫瘍形成において中心的役割を果たすため、Ｈｓｐ９０を阻害し、これによってｃ－ｋｉｔの分解を引き起こす本発明の化合物は、ヒトパピローマウイルスに関連した精巣腫瘍の予防または治療に有用なものとなろう。

【０３８０】

生殖細胞腫瘍でｃ－ｋｉｔが発現されることから、大多数の上皮内癌および精上皮腫では受容体が発現されるが、ｃ－ｋｉｔは少数の非精上皮腫でのみ発現されることが分かる（Ｓｔｒｏｈｍｅｙｅｒら、１９９１、Ｃａｎｃ．Ｒｅｓ．、５１：１８１１～１８１６；Ｒａｊｐｅｒｔ－ｄｅ　Ｍｅｙｔｓら、１９９４、Ｉｎｔ．Ｊ．Ａｎｄｒｏｌ．、１７：８５～９２；Ｉｚｑｕｉｅｒｄｏら、１９９５、Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．、１７７：２５３～２５８；Ｓｔｒｏｈｍｅｙｅｒら、１９９５、Ｊ．Ｕｒｏｌ．、１５３：５１１～５１５；Ｂｏｋｅｎｍｅｙｅｒら、１９９６、Ｊ．Ｃａｎｃｅ．Ｒｅｓ．、Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．、１２２：３０１～３０６；Ｓａｎｄｌｏｗら、１９９６、Ｊ．Ａｎｄｒｏｌ．、１７：４０３～４０８）。このため、本発明の化合物でＨｓｐ９０を阻害して生じるｃ－ｋｉｔの分解は、これらの癌の治療に効果のある手段となるであろう。

【０３８１】

ＳＣＦおよびｃ－ｋｉｔは、成長中の齧歯類の中枢神経系全体に発現され、その発現パターンから、神経外胚葉細胞の成長、遊走および分化に何らかの役割を果たしているであろうと思われる。ＳＣＦおよびｃ－ｋｉｔの発現については、成人の脳でも報告されている（Ｈａｍｅｌら、１９９７、Ｊ．Ｎｅｕｒｏ－Ｏｎｃ．、３５：３２７～３３３）。ｃ－ｋｉｔの発現は正常なヒト脳組織でも観察されている（Ｔａｄａら、１９９４、Ｊ．Ｎｅｕｒｏ．、８０：１０６３～１０７３）。頭蓋内腫瘍の大部分をなす神経膠芽腫細胞および星状細胞腫は、星状細胞の腫瘍性形質転換によって生じる（Ｌｅｖｉｎら、１９９７、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ＆Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ、２０２２～２０８２）。ｃ－ｋｉｔの発現は、神経膠芽腫細胞株および組織で観察されている（Ｂｅｒｄｅｌら、１９９２、Ｃａｎｃ．Ｒｅｓ．、５２：３４９８～３５０２；Ｔａｄａら、１９９４、Ｊ．Ｎｅｕｒｏ．、８０：１０６３～１０７３；Ｓｔａｎｕｌｌａら、１９９５、Ａｃｔ．Ｎｅｕｒｏｐａｔｈ．、８９：１５８～１６５）。

【０３８２】

ｃ－ｋｉｔと星状細胞腫の病理との関連性はそれほど明らかではない。正常な星状細胞でのｃ－ｋｉｔ発現についての報告がなされてはいる（Ｎａｔａｌｉら、１９９２、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃ．、５２：１９７～２０１）、（Ｔａｄａら、１９９４、Ｊ．Ｎｅｕｒｏ．、８０：１０６３～１０７３）が、これが発現されないという報告をしているものもある（Ｋｒｉｓｔｔら、１９９３、Ｎｅｕｒｏ．、３３：１０６～１１５）。前者の場合、高悪性度の腫瘍で高レベルのｃ－ｋｉｔ発現が観察された（Ｋｒｉｓｔｔら、１９９３、Ｎｅｕｒｏ．、３３：１０６～１１５）のに対し、後者の場合は、研究者らは星状細胞腫の発現をまったく検出することができなかった。また、神経芽細胞腫でのｃ－ｋｉｔおよびＳＣＦの発現については相反する報告も存在する。ある研究では、神経芽細胞腫細胞株がＳＣＦを頻繁に発現するがｃ－ｋｉｔはほとんど発現しないことを見いだした。一次腫瘍では、神経芽細胞腫の約８％でｃ－ｋｉｔが検出されたのに対し、ＳＣＦは腫瘍の１８％で認められた（Ｂｅｃｋら、１９９５、Ｂｌｏｏｄ、８６：３１３２～３１３８）。これとは対照的に、他の研究（Ｃｏｈｅｎら、１９９４、Ｂｌｏｏｄ、８４：３４６５～

３４７２）では、検討対象とした１４の神経芽細胞腫細胞株すべてにｃ－ｋｉｔ／ＳＣＦ自己分泌ループが含まれ、受容体とリガンド両方の発現が検討対象とした腫瘍試料の４５％で観察された。２つの細胞株では、抗－ｃ－ｋｉｔ抗体が細胞増殖を阻害したことから、ＳＣＦ／ｃ－ｋｉｔ自己分泌ループが増殖に関与しているのではないかと思われた（Ｃｏｈｅｎら、１９９４、Ｂｌｏｏｄ、８４：３４６５～３４７２）。このため、本発明の化合物でＨｓｐ９０を阻害して生じるｃ－ｋｉｔの分解は、中枢神経系のいくつかの癌の治療に効果のある手段となるであろう。

【０３８３】

２．Ｂｃｒ－Ａｂｌ関連癌

融合タンパク質Ｂｃｒ－Ａｂｌを生成するフィラデルフィア染色体は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）患者の大部分（９５％超）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）患者の１０～２５％、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の約２～３％と関連している。また、Ｂｃｒ－Ａｂｌは、ＣＭＬに似た顆粒球過形成、骨髄単球性白血病、リンパ腫、赤白血病をはじめとする他の多種多様な血液悪性腫瘍の一因である（Ｌｕｇｏら、ＭＣＢ（１９８９）、９：１２６３～１２７０；Ｄａｌｅｙら、Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９０）、２４７：８２４～８３０；Ｈｏｎｄａ、Ｂｌｏｏｄ（１９９８）、９１：２０６７～２０７５（これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する）を参照のこと）。

【０３８４】

多数の異なる種類の証拠が、ｐ２１０およびｐ１８５　ＢＣＲ－ＡＢＬなどのＢｃｒ－Ａｂｌ腫瘍性タンパク質がこれらの白血病における原因因子であるという論点を裏付けている（ＣａｍｐｂｅｌｌおよびＡｒｌｉｎｇｈａｕｓ著、「Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｓｔａｔｕｓ　ｏｆ　Ｂｃｒ　Ｇｅｎｅ　Ｉｎｖｏｌｖｅｍｅｎｔ　ｗｉｔｈ　Ｈｕｍａｎ　Ｌｅｕｋｅｍｉａ」、Ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、ＫｌｅｉｎおよびＶａｎｄｅＷｏｕｄｅ編、フロリダ州オーランド、Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．、５７：２２７～２５６、１９９１（その教示内容全体を本明細書に援用する））。悪性の活性は、主にＢｃｒ－Ａｂｌタンパク質の高度に活性化されたタンパク質チロシンキナーゼ活性ならびに、そのタンパク質基質との異常な相互作用によるものである（Ａｒｌｉｎｇｈａｕｓら著、ＵＣＬＡ　Ｓｙｍｐｏｓｉａ　ｏｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ａｎｄ　Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｎｅｗ　Ｓｅｒｉｅｓ，Ａｃｕｔｅ　Ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ　Ｌｅｕｋｅｍｉａ、Ｒ．Ｐ．ＧａｌｅおよびＤ．Ｈｏｅｌｚｅｒ編、ニューヨーク州ニューヨーク、Ａｌａｎ　Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．、１０８：８１～９０、１９９０（その教示内容全体を本明細書に援用する））。Ｂｃｒ－Ａｂｌ腫瘍性タンパク質ｐ２１０　Ｂｃｒ－ＡｂｌはＣＭＬおよびＡＬＬの両方と関連しているのに対し、これよりも小さな腫瘍性タンパク質であるｐ１８５　ＢＣＲ－ＡＢＬは、ＡＬＬ患者と関連していたが、なかにはｐ１８５を発現するＣＭＬ患者もいるＣａｍｐｂｅｌｌら、１９９１）。

【０３８５】

３．ＦＬＴ３関連癌

ＦＬＴ３関連癌は、不適切なＦＬＴ３活性が検出される癌である。ＦＬＴ３関連癌は、白血病およびリンパ腫などの血液の悪性腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、ＦＬＴ３関連癌は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ前駆細胞急性リンパ性白血病、骨髄異形成白血病、Ｔ細胞急性リンパ性白血病、混合型白血病（ＭＬＬ）または慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）を含む。

【０３８６】

４．ＥＧＦＲ関連癌

ＥＧＦＲ関連癌は、不適切なＥＧＦＲ活性（構成的チロシンキナーゼ活性を生じるＥＧＦＲの突然変異またはＥＧＦＲの過発現など）が要因として関連している癌である。不適切なＥＧＦＲ活性は、神経芽細胞腫、直腸癌、結腸癌、家族性大腸腺腫症および遺伝性非ポリポーシス性直腸結腸癌などの腸の癌、食道癌、口唇癌、咽頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、延髄性甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、腎癌、腎実質癌、卵巣癌、子宮頸

癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛癌、膵臓癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、泌尿器癌、黒色腫、神経膠芽腫、星状細胞腫、髄膜種、髄芽腫および末梢性神経外胚葉性腫瘍などの脳腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、成人Ｔ細胞白血病リンパ腫、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫および形質細胞腫などのヒトの多数の癌で、予後不良と関連している。

【０３８７】

特に、ＥＧＦＲはヒト脳腫瘍の発達に重要な役割を果たしているように見える。脳腫瘍の生検試料で、ＥＧＦＲをコードする遺伝子の過発現、増幅、欠失および構造再構成の出現率の高さが認められている。事実、神経膠芽腫におけるＥＧＦＲ遺伝子の増幅多形腫瘍は、知られている中では最も一貫した遺伝子異常のうちの１つであり、悪性神経膠腫の約４０％でＥＧＦＲが過発現され、神経膠芽腫全体の約５０％でＥＧＦＲｖＩＩＩ突然変異が見られる。

【０３８８】

神経膠腫だけでなく、多くの扁平類表皮癌および乳癌で異常なＥＧＦＲ発現も報告されている。興味深いことに、ＥＧＦＲを発現する腫瘍のある多くの患者がＥＧＦＲを過発現しない腫瘍のある患者よりも予後が悪いということを示唆する証拠がある。

【０３８９】

非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）としては、扁平上皮癌、腺癌、細気管支肺胞癌（ＢＡＣ）および未分化大細胞癌があげられる。ＮＳＣＬＣのある患者のサブセットは、この疾患の維持に必要であると思われるＥＧＦＲのチロシンキナーゼドメインに突然変異があることが示されている。このＮＳＣＬＣ患者サブセットに対し、ゲフィチニブすなわち、ＥＧＦＲを標的にするチロシンキナーゼ阻害剤を用いた治療を行ったところ、短時間で劇的な臨床応答が認められた。

【０３９０】

結果として、ＥＧＦＲの異常な発現を潜在的に阻害または低減する治療戦略が、潜在的な抗癌剤として非常に重要である。

【０３９１】

５．併用療法と不応癌の治療

本発明の併用療法での予防薬または治療薬については、連続投与または同時投与が可能である。特定の実施形態では、本発明の併用療法は、１種または複数種の化合物と、前記化合物と同一の作用機序を持つ少なくとも１種の他の処置剤（もう１つの予防薬または治療薬など）とを含む。もう１つの特定の実施形態では、本発明の併用療法は、本発明の１種または複数種の化合物と、前記化合物とは異なる作用機序を持つ少なくとも１種の他の処置剤（もう１つの予防薬または治療薬など）とを含む。特定の実施形態では、本発明の併用療法は、化合物と一緒に相加効果または相乗効果を持つように機能することで、本発明の１種または複数種の化合物の予防効果または治療効果を高める。特定の実施形態では、本発明の併用療法を用いると、処置剤（予防薬または治療薬など）に伴う副作用が低減される。特定の実施形態では、本発明の併用療法を用いると、１種または複数種の処置剤の有効投薬量が少なくなる。

【０３９２】

併用療法での予防薬または治療薬は、被検体、好ましくはヒト被検体に、同一の薬学的組成物で投与可能なものである。別の実施形態では、併用療法の予防薬または治療薬は、別の薬学的組成物で被検体に対して同時に投与可能なものである。この予防薬または治療薬を、被検体に対して、同一の投与経路で投与しても異なる投与経路で投与してもよい。

【０３９３】

特定の実施形態では、本発明の１種または複数種の化合物を含む薬学的組成物を、被検体、好ましくはヒトに投与して、癌などの増殖障害またはその１つまたは複数の症状を予

防、治療、管理または改善する。本発明によれば、本発明の薬学的組成物は、１種または複数種の他の作用剤（増殖障害またはその症状の予防、治療または改善に現時点で用いられている、この目的で従来用いられてきた、あるいはこの目的で有用であることが知られている予防薬または治療薬など）も含むものであってもよい。

【０３９４】

この薬学的組成物は、治療法において、たとえば感染のある哺乳動物を治療する目的で使用できる。一実施形態では、薬学的組成物は、１種または複数種の別の抗感染薬などの１種または複数種の別の治療薬を含む。

【０３９５】

別の実施形態では、本発明は、感染のある哺乳動物を治療するための薬物の製造に、本明細書にて開示する式のうちのいずれかの化合物を用いることである。

【０３９６】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示の式のうちのいずれかで表される化合物と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物である。この薬学的組成物は、治療法において、たとえば炎症性障害または免疫障害のある哺乳動物を治療する目的で使用できる。一実施形態では、この薬学的組成物は、１種または複数種の別の抗炎症薬または１種または複数種の免疫抑制剤など、１種または複数種の別の治療薬を含む。

【０３９７】

別の実施形態では、本発明は、炎症性障害または自己免疫障害のある哺乳動物を治療あるいは、免疫抑制が必要な哺乳動物を治療するための薬物の製造に、本明細書にて開示する式のうちのいずれかの化合物を用いることである。

【０３９８】

本発明は、癌などの増殖障害またはその１つまたは複数の症状を、このような増殖障害に対する既存の作用剤療法に対して（完全にまたは部分的に）不応の被検体において、予防、管理、治療または改善するための方法を提供するものであって、前記方法は、前記被検体に、有効量である用量の本発明の１種または複数種の化合物と、有効量である用量の１種または複数種の処置剤（増殖障害またはその症状の予防、治療、管理または改善に有用な１種または複数種の予防薬または治療薬）とを投与する工程を含む。本発明はまた、他の処置剤に対して不応であることが明らかになっているが、もはやこれらの処置剤での治療を受けていない患者に、他の任意の作用剤との組み合わせで、本発明の１種または複数種の化合物を投与することで、増殖障害またはその症状を予防、治療、管理または改善するための方法を提供するものである。

【０３９９】

本発明の化合物および／または他の処置剤については、当業者間で周知のどのような経路で被検体に投与してもよい。投与経路の例としては、静脈内投与、皮内投与、皮下投与といった非経口投与、経口投与（吸入など）、鼻腔内投与、経皮投与（局所投与）、経粘膜投与および直腸投与があげられるが、これに限定されるものではない。

【０４００】

６）本発明の化合物と組み合わせると有用な作用剤

理論に拘泥されることなく、本発明の化合物は、癌が多剤耐性になってしまっている被検体の治療で特に効果を発揮し得る。化学療法剤を用いると、最初のうちは腫瘍の退縮が生じるが、現時点で癌の治療に用いられているほとんどの作用剤は、腫瘍の進行に対して１つの経路のみ標的としている。このため、多くの場合、１種または複数種の化学療法剤での治療後、腫瘍に多剤耐性が生じてしまい、治療に対して確実に応答することはなくなる。Ｈｓｐ９０活性を阻害することの利点の１つに、そのクライアントタンパク質（ほとんどがシグナルトランスダクションに関与するタンパク質キナーゼまたは転写因子である）のうちのいくつかが、癌の進行に関与することが示されていることである。よって、Ｈｓｐ９０を阻害することで、腫瘍を進行させるいくつかの経路を同時に短絡する方法が得られる。したがって、本発明のＨｓｐ９０阻害剤を単独または他の化学療法剤との組み合わせで用いて癌を治療すると、腫瘍の退縮または除去につながりやすく、現時点で利用可

能な他の処置剤に比して攻撃的な多剤耐性腫瘍が発生しにくいと思われる。

【０４０１】

一実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤（ＥＧＦＲチロシンキナーゼ活性を阻害するゲフィチニブまたはエルロチニブなど）である作用剤と一緒に本発明の化合物を投与することができる。別の実施形態では、癌がチロシンキナーゼ阻害剤（ゲフィチニブまたはエルロチニブなど）に対して耐性となってしまった患者に本発明の化合物を投与することができる。この実施形態では、本発明の化合物を単独またはチロシンキナーゼ阻害剤との組み合わせで投与することができる。

【０４０２】

別の実施形態では、本発明の化合物は、Ｂｃｒ－Ａｂｌのチロシンキナーゼ活性を阻害することで作用する化学療法剤であるイマチニブに対して耐性になってしまった血液癌患者を治療するのに有用である。慢性期のＣＭＬ患者ならびに急性転化したＣＭＬ患者では、イマチニブでの治療によって一般には寛解が誘発されることになる。しかしながら、多くの症例で、特に寛解前に急性転化した患者では、チロシンキナーゼドメインでＢｃｒ－Ａｂｌ融合タンパク質に突然変異が生じてこのタンパク質をイマチニブ耐性にしてしまうため、寛解が長続きしない。（Ｎｉｍｍａｎａｐａｌｌｉら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２００１）、６１：１７９９～１８０４；Ｇｏｒｒｅら、Ｂｌｏｏｄ（２００２）、１００：３０４１～３０４４を参照のこと。これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する）。本発明の化合物は、Ｂｃｒ－Ａｂｌ／Ｈｓｐ９０複合体を破壊するＨｓｐ９０の活性を阻害することで作用する。Ｂｃｒ－Ａｂｌは、Ｈｓｐ９０との複合体でなければほどなくして分解される。よって、本発明の化合物はイマチニブ耐性白血病の治療に有効である。これは、本発明の化合物がイマチニブとは異なる機序で作用するためである。イマチニブに対して耐性ではないＢｃｒ－Ａｂｌ関連癌のある患者あるいは、癌がイマチニブに対して耐性になってしまった患者に、本発明の化合物を単独またはイマチニブとの併用で投与することが可能である。

【０４０３】

本発明の化合物と同時投与可能な抗癌剤としては、微小管形成を促進および安定化することで作用する周知の抗癌薬であって、「パクリタキセル」とも呼ばれるタキソール（商標）ならびに、タキソテール（商標）などのタキソール（商標）の類似品があげられる。構造面での共通の特徴としてタキサン型の基本骨格を有する化合物も、微小管の安定化または阻害によるＧ２－Ｍ期の細胞を抑止する機能があることが示されている。

【０４０４】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能な他の抗癌剤としては、アバスチン、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシビシン；アクラルビシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；ビサントレン塩酸塩；ジメシル酸ビスナフィド；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム；ブロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルビシン；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリビン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルビシン；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン；ドキソルビシン；塩酸ドキソルビシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキセート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；塩酸エピルビシン；エルブロゾール；塩酸エソルビシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビ

ン；フルオロウラシル；フルロシタビン；フォスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシウレア；塩酸イダルビシン；イホスファミド；イルモフォシン；インターロイキンＩＩ（組換えインターロイキンＩＩまたはｒＩＬ２を含む）、インターフェロンα２ａ；インターフェロンα２ｂ；インターフェロンαｎ１；インターフェロンαｎ３；インターフェロンβＩａ；インターフェロンγＩｂ；イプロプラチン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸リュープロライド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；マイトカルシン；マイトクロミン；マイトギリン；マイトマルシン；マイトマイシン；マイトスパー；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピポブロマン；ピポスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸プロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフール；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリビン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツブロゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルビシンがあげられる。

【０４０５】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能な他の抗癌薬としては、２０－エピ－１，２５ジヒドロキシビタミンＤ３；５－エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ＡＬＬ－ＴＫアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管形成阻害剤；アンタゴニストＤ；アンタゴニストＧ；アンタレリクス；抗背方化形態形成タンパク質－１；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸アフィジコリン；アポトーシス遺伝子モジュレータ；アポトーシスレギュレータ；アプリン酸；ａｒａ－ＣＤＰ－ＤＬ－ＰＴＢＡ；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン１；アキシナスタチン２；アキシナスタチン３；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンＩＩＩ誘導体；バラノール；バチマスタット；ＢＣＲ／ＡＢＬアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；βラクタム誘導体；β－アレチン；ベタクラマイシンＢ；ベツリン酸；ｂＦＧＦ阻害剤；ビカルタミド；ビサントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンＡ；ビゼレシン；ブレフレート；ブロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンＣ；カンプトセシン誘導体；カナリアポックスＩＬ－２；カペシタビン；カルボキサミド－アミノ－トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；ＣａＲｅｓｔ　Ｍ３；ＣＡＲＮ　７００；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ＩＣＯＳ）；カスタノスペルミン；セクロピンＢ；セトロレリクス；クロリン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シスポルフィリン；クラドリビン

；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンＡ；コリスマイシンＢ；コンブレタスタチンＡ４；コンブレタスタチン類似体；コナゲニン；クラムベスシジン８１６；クリスナトール；クリプトフィシン８；クリプトフィシンＡ誘導体；キュラシンＡ；シクロペンタアントラキノン；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスファート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタビン；デヒドロジデムニンＢ；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド；デクスラゾキサン；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデムニンＢ；ダイドクス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ－５－アザシチジン；９－ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンＳＡ；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エピルビシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルニシン；ホルフェニメクス；ホルメスタン；ホストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリクス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルビシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；イミダゾアクリドン；イミキモド；免疫賦活ペプチド；インスリン様成長因子－１受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベングアン；ヨードドキソルビシン；イポメアノール，４－；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリンＢ；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドＦ；ラメラリン－Ｎトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトールスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球αインターフェロン；ロイプロリド＋エストロゲン＋プロゲステロン；リュープロレリン；レバミゾール；リアロゾール；直鎖状ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；リッソクリナミド７；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリビン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；溶解ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンＡ；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；ＭＩＦ阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチの二本鎖ＲＮＡ；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン類似体；ミトナフィド；マイトトキシン線維芽細胞成長因子－サポリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モノホスホリルリピドＡ＋ミオバクテリウム細胞壁ｓｋ；モピダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；多腫瘍サプレッサ１をベースにした処置剤；マスタード抗癌剤；ミカペルオキシドＢ；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；Ｎ－アセチルジナリン；Ｎ－置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチップ；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ネリドロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節物質；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；Ｏ６－ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導物質；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイルリゾキシン；パミドロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ポリ硫酸ペントサンナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルフォスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルビシン；ピリトレキシム；プラセチンＡ；プラセチンＢ；プラスミノーゲン活性

化因子阻害剤；白金複合体；白金化合物；白金－トリアミン複合体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビスアクリドン；プロスタグランジンＪ２；プロテアソーム阻害剤；プロテインＡベースの免疫調節物質；タンパク質キナーゼＣ阻害剤；タンパク質キナーゼＣ阻害剤；微小藻類；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート；ｒａｆアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；ｒａｓファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ｒａｓ阻害剤；ｒａｓ－ＧＡＰ阻害剤；脱メチル化レテリプチン；レニウムＲｅ１８６エチドロナート；リゾキシン；リボザイム；ＲＩＩレチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメクス；ルビギノンＢ１；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；ＳａｒＣＮＵ；サルコフィトールＡ；サルグラモスチム；Ｓｄｉ１模倣薬；セムスチン；老化由来阻害因子１；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達調節物質；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサン；ボロカプタートナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；スピカマイシンＤ；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン１；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド；ストロメライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフール；テルラピリリウム；テロメラーゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチン模倣薬；チマルファシン；サイモポエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリビン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；ＵＢＣ阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来増殖阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンＢ；ベクター系、赤血球遺伝子処置剤；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；ジノスタチンスチマラマーがあげられる。好ましい抗癌薬は５－フルオロウラシルおよびロイコボリンである。

【０４０６】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能な他の化学療法剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然物またはホルモンがあげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物においてＴ細胞悪性腫瘍の治療または予防に有用なアルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード（メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（ブスルファンなど）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチンなど）またはトリアゼン（デカルバジンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物においてＴ細胞悪性腫瘍の治療または予防に有用な代謝拮抗剤の例としては、葉酸類似体（メトトレキサートなど）またはピリミジン類似体（シタラビンなど）、プリン類似体（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物においてＴ細胞悪性腫瘍の治療または予防に有用な天然物の例としては、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチンなど）、エピポドフィロトキシン（エトポシドなど）、抗生物質（ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシンなど）、酵素（Ｌ－アスパラギナーゼなど）または生物学的応答調節物質（インターフェロンαなど）があげられるが、これに限定されるものではない。

【０４０７】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能なアルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード（メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランな

ど）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（ヘキサメチルメラミン、チオテパなど）、スルホン酸アルキル（ブスルファンなど）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）またはトリアゼン（デカルバジンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防に有用な代謝拮抗剤の例としては、葉酸類似体（メトトレキサートなど）またはピリミジン類似体（フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビンなど）、プリン類似体（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防に有用な天然物の例としては、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチンなど）、エピポドフィロトキシン（エトポシド、テニポシドなど）、抗生物質（アクチノマイシンＤ、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシンなど）、酵素（Ｌ－アスパラギナーゼなど）または生物学的応答調節物質（インターフェロンαなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防に有用なホルモンおよびアンタゴニストの例としては、副腎皮質ステロイド（プレドニゾンなど）、プロゲスチン（カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストール、酢酸メドロキシプロゲステロンなど）、エストロゲン（ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール）、抗エストロゲン（タモキシフェンなど）、アンドロゲン（プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロンなど）、抗アンドロゲン（フルタミドなど）、性腺刺激ホルモン放出ホルモン類似体（ロイプロリドなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防のために使用可能な他の作用剤としては、白金配位錯体（シスプラチン、カルボプラチンなど）、アントラセンジオン（ミトキサントロンなど）、置換尿素（ヒドロキシ尿素など）、メチルヒドラジン誘導体（プロカルバジンなど）、副腎皮質抑制物質（ミトタン、アミノグルテチミドなど）があげられる。

【０４０８】

微小管の安定化または阻害によってＧ２－Ｍ期の細胞を抑止して作用し、本発明の化合物と組み合わせて使用可能な抗癌剤の例としては、限定されることなく、以下の市販薬および開発中の薬剤があげられる。エルブロゾール（Ｒ－５５１０４としても周知）、ドラスタチン１０（ＤＬＳ－１０およびＮＳＣ－３７６１２８としても周知）、イセチオン酸ミボブリン（ＣＩ－９８０としても周知）、ビンクリスチン、ＮＳＣ－６３９８２９、ジスコデルモリド（ＮＶＰ－ＸＸ－Ａ－２９６としても周知）、ＡＢＴ－７５１（アボット（Ａｂｂｏｔｔ）、Ｅ－７０１０としても周知）、アルトリルチン（アルトリルチンＡおよびアルトリルチンＣなど）、スポンギスタチン（スポンギスタチン１、スポンギスタチン２、スポンギスタチン３、スポンギスタチン４、スポンギスタチン５、スポンギスタチン６、スポンギスタチン７、スポンギスタチン８およびスポンギスタチン９など）、セマドチン塩酸塩（ＬＵ－１０３７９３およびＮＳＣ－Ｄ－６６９３５６としても周知）、エポチロン（エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ（デスオキシエポチロンＡまたはｄＥｐｏＡとしても周知）、エポチロンＤ（ＫＯＳ－８６２、ｄＥｐｏＢおよびデスオキシエポチロンＢとも呼ばれる）、エポチロンＥ、エポチロンＦ、エポチロンＢ　Ｎ－オキシド、エポチロンＡ　Ｎ－オキシド、１６－アザ－エポチロンＢ、２１－アミノエポチロンＢ（ＢＭＳ－３１０７０５としても周知）、２１－ヒドロキシエポチロンＤ（デスオキシエポチロンＦおよびｄＥｐｏＦとしても周知）、２６－フルオロエポチロンなど）、アウリスタチンＰＥ（ＮＳＣ－６５４６６３としても周知）、ソブリドチン（ＴＺＴ－１０２７としても周知）、ＬＳ－４５５９－Ｐ（ファルマシア（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）、ＬＳ－４５７７としても周知）、ＬＳ－４５７８（ファルマシア（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）、ＬＳ－４７７－Ｐとしても周知）、ＬＳ－４４７７（ファルマシア（Ｐｈａｒｍａｃｉａ））、ＬＳ－４５５９（ファルマシア（Ｐｈａｒｍａｃｉａ））、ＲＰＲ－１１２３７８（アヴェンティス（Ａｖｅｎｔｉｓ））、硫酸ビンクリスチン、ＤＺ－３３５８（第一）、ＦＲ－１８２８７７（藤沢薬品工業、ＷＳ－９８８５Ｂとしても周知）、ＧＳ－１６４（武田薬品工業）、ＧＳ－１９８（武田薬品工業）、ＫＡＲ－２（ハンガリー科学アカデミ

ー（Ｈｕｎｇａｒｉａｎ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ））、ＢＳＦ－２２３６５１（ＢＡＳＦ、ＩＬＸ－６５１およびＬＵ－２２３６５１としても周知）、ＳＡＨ－４９９６０（リリー（Ｌｉｌｌｙ）／ノバルティス（Ｎｏｖａｒｔｉｓ））、ＳＤＺ－２６８９７０（リリー（Ｌｉｌｌｙ）／ノバルティス（Ｎｏｖａｒｔｉｓ））、ＡＭ－９７（アーマッド（Ａｒｍａｄ）／協和発酵）、ＡＭ－１３２（アーマッド（Ａｒｍａｄ））、ＡＭ－１３８（アーマッド（Ａｒｍａｄ）／協和発酵）、ＩＤＮ－５００５（インデナ（Ｉｎｄｅｎａ））、クリプトフィシン５２（ＬＹ－３５５７０３としても周知）、ＡＣ－７７３９（味の素、ＡＶＥ－８０６３AおよびＣＳ－３９．ＨＣｌとしても周知）、ＡＣ－７７００（味の素、ＡＶＥ－８０６２、ＡＶＥ－８０６２Ａ、ＣＳ－３９－Ｌ－Ｓｅｒ．ＨＣｌおよびＲＰＲ－２５８０６２Ａとしても周知）、ビチレブアミド、ツブリシンA、カナデンソリド、センタウレイジン（ＮＳＣ－１０６９６９としても周知）、Ｔ－１３８０６７（ツラリク（Ｔｕｌａｒｉｋ）、Ｔ－６７、ＴＬ－１３８０６７およびＴＩ－１３８０６７としても周知）、ＣＯＢＲＡ－１（パーカー・ヒューズ・インスティテュート（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、ＤＤＥ－２６１およびＷＨＩ－２６１としても周知）、Ｈ１０（カンザス州立大学（Ｋａｎｓａｓ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ））、Ｈ１６（カンザス州立大学（Ｋａｎｓａｓ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ））、オンコシジンＡ１（ＢＴＯ－９５６およびＤＩＭＥとしても周知）、ＤＤＥ－３１３（パーカー・ヒューズ・インスティテュート（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ））、フィジアノリドB、ラウリマリド、ＳＰＡ－２（パーカー・ヒューズ・インスティテュート（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ））、ＳＰＡ－１（パーカー・ヒューズ・インスティテュート（Ｐａｒｋｅｒ Ｈｕｇｈｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、ＳＰＩＫＥＴ－Ｐとしても周知）、３－ＩＡＡＢＵ（サイトスケルトン（Ｃｙｔｏｓｋｅｌｅｔｏｎ）／マウントサイナイ医科大学（Ｍｔ．Ｓｉｎａｉ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）、ＭＦ－５６９としても周知）、ナルコシン（ＮＳＣ－５３６６としても周知）、ナスカピン（Ｎａｓｃａｐｉｎｅ）、Ｄ－２４８５１（アスタ・メディカ（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ））、Ａ－１０５９７２（アボット（Ａｂｂｏｔｔ））、ヘミアステルリン、３－ＢＡＡＢＵ（サイトスケルトン（Ｃｙｔｏｓｋｅｌｅｔｏｎ）／マウントサイナイ医科大学（Ｍｔ．Ｓｉｎａｉ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）、ＭＦ－１９１としても周知）、ＴＭＰＮ（アリゾナ州立大学（Ａｒｉｚｏｎａ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ））、バナドセンアセチルアセトナート、Ｔ－１３８０２６（ツラリク（Ｔｕｌａｒｉｋ））、モナストロール、インダノシン（ＮＳＣ－６９８６６６としても周知）、３－ＩＡＡＢＥ（サイトスケルトン（Ｃｙｔｏｓｋｅｌｅｔｏｎ）／マウントサイナイ医科大学（Ｍｔ．Ｓｉｎａｉ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ））、Ａ－２０４１９７（アボット（Ａｂｂｏｔｔ））、Ｔ－６０７（ツラリク（Ｔｕｌａｒｉｋ）、Ｔ－９００６０７としても周知）、ＲＰＲ－１１５７８１（アヴェンティス（Ａｖｅｎｔｉｓ））、エロイテロビン（デスメチルエロイテロビン、デスアセチルエロイテロビン、イソエロイテロビンAおよびＺ－エロイテロビンなど）、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリンB、Ｄ－６４１３１（アスタ・メディカ（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ））、Ｄ－６８１４４（アスタ・メディカ（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ））、ジアゾナミドA、Ａ－２９３６２０（アボット（Ａｂｂｏｔｔ））、ＮＰＩ－２３５０（ネレウス（Ｎｅｒｅｕｓ））、タッカロノリドA、ＴＵＢ－２４５（アヴェンティス（Ａｖｅｎｔｉｓ））、Ａ－２５９７５４（アボット（Ａｂｂｏｔｔ））、ジオゾスタチン、（－）－フェニルアヒスチン（ＮＳＣＬ－９６Ｆ０３７としても周知）、Ｄ－６８８３８（アスタ・メディカ（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ））、Ｄ－６８８３６（アスタ・メディカ（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ））、ミオセベリンB、Ｄ－４３４１１（ゼンタリス（Ｚｅｎｔａｒｉｓ）、Ｄ－８１８６２としても周知）、Ａ－２８９０９９（アボット（Ａｂｂｏｔｔ））、Ａ－３１８３１５（アボット（Ａｂｂｏｔｔ））、ＨＴＩ－２８６（ＳＰＡ－１１０、トリフルオロアセテート塩としても周知）（ワイス（Ｗｙｅｔｈ））、Ｄ－８２３１７（ゼンタリス（Ｚｅｎｔａｒｉｓ））、Ｄ－８２３１８（ゼンタリス（Ｚｅｎｔａｒｉｓ））、ＳＣ－１２９８３（ＮＣＩ）、レスベラスタチンホスフ

ァートナトリウム、ＢＰＲ－０Ｙ－００７（國家衛生研究院（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｈｅａｌｔｈ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ））およびＳＳＲ－２５０４１１（サノフィ（Ｓａｎｏｆｉ））。

【０４０９】

７）本発明の化合物と組み合わせると有用な抗感染薬

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗真菌薬としては、ポリエン抗真菌薬（アムホテリシンおよびナイスタチンなど）、アゾール抗真菌薬（ケトコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ラブコナゾール、ボリコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、ブトコナゾールおよびチオコナゾールなど）、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィン、フルシトシン、ニッコマイシンＺ、カスポファンギン、ミカファンギン（ＦＫ４６３）、アニデュラファンギン（ＬＹ３０３３６６）、グリセオフルビン、シクロピロクスオラミン、トルナフタート、くも膜下腔内の、ハロプログリンおよびウンデシレナートがあげられるが、これに限定されるものではない。

【０４１０】

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗菌薬としては、サルファ剤（スルファニルアミドなど）、葉酸類似体（トリメトプリムなど）、β－ラクタム（ペニシリン、セファロスポリンなど）、アミノグリコシド（ストレプトマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシンなど）、テトラサイクリン（クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリンおよびドキシサイクリンなど）、マクロライド（エリスロマイシン、アジスロマイシンおよびクラリスロマイシンなど）、リンコサミド（クリンダマイシンなど）、ストレプトグラミン（キヌプリスチンおよびダルホプリスチンなど）、フルオロキノロン（シプロフロキサシン、レボフロキサシンおよびモキシフロキサシンなど）、ポリペプチド（ポリミキシンなど）、リファンピン、ムピロシン、サイクロセリン、アミノシクリトール（スペクチノマイシンなど）、糖ペプチド（バンコマイシンなど）、オキサゾリジノン（リネゾリドなど）、リボソーム、クロラムフェニコール、フシジン酸およびメトロニダゾールがあげられるが、これに限定されるものではない。

【０４１１】

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗ウイルス薬としては、エムトリシタビン（ＦＴＣ）；ラミブジン（３ＴＣ）；カルボビル；アシクロビル；インターフェロン；ファムシクロビル；ペンシクロビル；ジドブジン（ＡＺＴ）；ジダノシン（ｄｄＩ）；ザルシタビン（ｄｄＣ）；スタブジン（ｄ４Ｔ）；テノホビルＤＦ（ビリアード）；アバカビル（ＡＢＣ）；Ｌ－（－）－ＦＭＡＵ；Ｌ－ＤＤＡリン酸プロドラッグ；β－Ｄ－ジオキソラニル－グアニン（ＤＧ）、β－Ｄ－ジオキソラニル－２，６－ジアミノプリン（ＤＡＰＤ）およびβ－Ｄ－ジオキソラニル－６－クロロプリン（ＡＣＰ）などのβ－Ｄ－ジオキソランヌクレオシド；ネビラピン（ビラミューン）、ＭＫＣ－４４２、エファビレンツ（ススチバ）、デラビルジン（レスクリプター）などの非ヌクレオシドＲＴ阻害剤；アンプレナビル、アタザナビル、フォスアンプレナビル、インジナビル、カレトラ、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、ＡＺＴ、ＤＭＰ－４５０などのプロテアーゼ阻害剤；エプジコム（ＡＢＣ＋３ＴＣ）、トリジビル（ＡＢＣ＋３ＴＣ＋ＡＺＴ）、ツルバダ（ＦＴＣ＋Ｖｉｒｅａｄ）などの配合剤；オメガＩＦＮ（バイオメディシンズ・インコーポレイテッド（ＢｉｏＭｅｄｉｃｉｎｅｓ Ｉｎｃ．））；ＢＩＬＮ－２０６１（ベーリンガー・インゲルハイム（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ））；シンメトレル（エンドウ・ファーマシューティカルズ・ホールディングス・インコーポレイテッド（Ｅｎｄｏ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｈｏｌｄｉｎｇｓ Ｉｎｃ．））；ロフェロンＡ（エフ・ホフマン・ラ・ロシュ（Ｆ．Ｈｏｆｆｍａｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅ））；ペガシス（エフ・ホフマン・ラ・ロシュ（Ｆ．Ｈｏｆｆｍａｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅ））；ペガシス／リバラビン（エフ・ホフマン・ラ・ロシュ（Ｆ．Ｈｏｆｆｍａｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅ））；セルセプト（エフ・ホフマン・ラ・ロシュ（Ｆ．Ｈｏｆｆｍａｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅ））；ウェルフェロン（グラクソスミスクライン（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ））；ア

ルブフェロン－α（ヒューマン・ゲノム・サイエンシーズ・インコーポレイテッド（Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｏｍｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｉｎｃ.））；レボビリン（アイシーエヌ・ファーマシューティカルズ（ＩＣＮ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ））；ＩＤＮ－６５５６（アイダン・ファーマシューティカルズ（Ｉｄｕｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ））；ＩＰ－５０１（インデバス・ファーマシューティカルズ（Ｉｎｄｅｖｕｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ））；アクティミューン（インターミューン・インコーポレイテッド（ＩｎｔｅｒＭｕｎｅ Ｉｎｃ.））；インフェルゲンＡ（インターミューン・インコーポレイテッド（ＩｎｔｅｒＭｕｎｅ Ｉｎｃ.））；ＩＳＩＳ １４８０３（アイシス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド（ＩＳＩＳ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ.）；ＪＴＫ－００３（日本たばこ産業）；ペガシス／セプレン（Ｍａｘｉｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ（マキシム・ファーマシューティカルズ））；セプレン（Ｍａｘｉｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ（マキシム・ファーマシューティカルズ））；Ｃｉｖａｃｉｒ（ナビ・バイオファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド（Ｎａｂｉ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ.））；イントロンＡ／ザダキシン（ＲｅｇｅｎｅＲｘ）；レボビリン（リバファーム・インコーポレイテッド（Ｒｉｂａｐｈａｒｍ Ｉｎｃ.））；ビラミジン（リバファーム・インコーポレイテッド（Ｒｉｂａｐｈａｒｍ Ｉｎｃ.））；ヘプタザイム（Ｈｅｐｔａｚｙｍｅ）（リボザイム・ファーマシューティカルズ（ＲｉｂｏｚｙｍｅＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ））；イントロンＡ（シェリング・プラウ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ））；ＰＥＧ－イントロン（シェリング・プラウ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ））；リベトロン（シェリング・プラウ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ））；リバビリン（シェリング・プラウ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ））；ＰＥＧ－イントロン／リバビリン（シェリング・プラウ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ））；Ｚａｄａｚｉｍ（サイクロン（ＳｃｉＣｌｏｎｅ））；レビフ（セローノ（Ｓｅｒｏｎｏ））；ＩＦＮ－β／ＥＭＺ７０１（トランジション・セラピューティクス（Ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ））；Ｔ６７（ツラリク・インコーポレイテッド（Ｔｕｌａｒｉｋ Ｉｎｃ.））；ＶＸ－４９７（バーテックス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド（Ｖｅｒｔｅｘ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ.））；ＶＸ－９５０／ＬＹ－５７０３１０（バーテックス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド（Ｖｅｒｔｅｘ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ.））；オムニフェロン（Ｏｍｎｉｆｅｒｏｎ）（ビラジェン・インコーポレイテッド（Ｖｉｒａｇｅｎ Ｉｎｃ.））；ＸＴＬ－００２（エックスティーエル・バイオファーマシューティカルズ（ＸＴＬ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ））；ＳＣＨ ５０３０３４（シェリング・プラウ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ））；イサトリビンおよびそのプロドラッグＡＮＡ９７１およびＡＮＡ９７５（アナディス（Ａｎａｄｙｓ））；Ｒ１４７９（ロシュ・バイオ サイエンシーズ（Ｒｏｃｈｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ））；ヴァロピシタビン（アイデニクス（Ｉｄｅｎｉｘ））；ＮＩＭ８１１（ノバルティス（Ｎｏｖａｒｔｉｓ））；アクチロン（Ａｃｔｉｌｏｎ）（コリー・ファーマシューティカルズ（Ｃｏｌｅｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ））；プラデフォビル（Ｐｒａｄｅｆｏｖｉｒ）（メタベーシス・セラピューティクス（Ｍｅｔａｂａｓｉｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ））；ザナミビル；アデフォビル、アデフォビルピボキシル、オセルタミビル；ビダラビン；ガンシクロビル；バルガンシクロビル；アマンタジン；リマンタジン；リレンザ；タミフル；アマンタジン；エンテカビル；プレコナリルがあげられるが、これに限定されるものではない。

【０４１２】

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗寄生虫薬としては、エバーメクチン、ミルベマイシン、ルフェヌロン、イミダクロプリド、有機リン酸塩、ピレスロイド、スファンアミド、ヨードキノール、フロ酸ジロキサニド、メトロニダゾール、パロマイシン、アジスロマイシン、キナクリン、フラゾリドン、チニダゾール、オルニダゾール、ボビン、コロストラム、透析性ウシ白血球抽出物、クロロキン、リン酸クロロキン、ジクラズリル、エフ

ロルニチン、パロモマイシン、ペンタミジン、ピリメタミン、スピラマイシン、トリメトプリム－スルファメトキサゾール、アルベンダゾール、キニーネ、キニジン、テトラサイクリン、ピリメタミン－スルファドキシン、メフロキン、ドキシサイクリン、プログアニル、クリンダマイシン、スラミン、メラルソプロール、ジミナゼン、ニフルチモクス、スピロアルソラン、ケトコナゾール、テルビナフィン、ロバスタチン、スチボグルコン酸ナトリウム、Ｎ－メチルグルカミンアンチモン酸塩、アムホテリシンＢ、アロプリノール、イトラコナゾール、スルファジアジン、ダプソン、トリメトレキサート、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アトバクォン、アプリノシド、チニダゾール、メパクリン塩酸塩、エメチン、ポリアミノプロピルビグアニド、パロモマイシン、ベンズイミダゾール、プラジカンテルまたはアルベンダゾールがあげられるが、これに限定されるものではない。

【０４１３】

８）本発明の化合物と組み合わせると有用なステロイド性抗炎症薬または非ステロイド性抗炎症薬

自己免疫、アレルギー症状および炎症症状に関連した一実施形態において、他の治療薬がステロイド性抗炎症薬または非ステロイド性抗炎症薬であってもよい。特に有用な非ステロイド性抗炎症薬としては、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロクス酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナック、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサール、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム；アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサラート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジンおよびオルサラジンをはじめとするサリチル酸誘導体；アセトアミノフェンおよびフェナセチンをはじめとするパラアミノフェノール誘導体；インドメタシン、スリンダクおよびエトドラクをはじめとするインドールおよびインデン酢酸；トルメチン、ジクロフェナクおよびケトロラクをはじめとするヘテロアリール酢酸；メフェナム酸およびメクロフェナム酸をはじめとするアントラニル酸（フェナム酸塩）；オキシカム（ピロキシカム、テノキシカム）およびピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾンをはじめとするエノール酸；ナブメトンをはじめとするアルカノンおよびその薬学的に許容される塩ならびに混合物があげられるが、これに限定されるものではない。ＮＳＡＩＤの詳細については、Ｐａｕｌ Ａ．Ｉｎｓｅｌ、Ａｎａｌｇｅｓｉｃ－Ａｎｔｉｐｙｒｅｔｉｃ ａｎｄ Ａｎｔｉｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇｓ Ｅｍｐｌｏｙｅｄ ｉｎ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｇｏｕｔ（Ｇｏｏｄｍａｎ＆Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ収録）６１７～５７（Ｐｅｒｒｙ Ｂ．ＭｏｌｉｎｈｏｆｆおよびＲａｙｍｏｎｄ Ｗ．Ｒｕｄｄｏｎ編、第９版 １９９６）およびＧｌｅｎ Ｒ．Ｈａｎｓｏｎ、Ａｎａｌｇｅｓｉｃ、Ａｎｔｉｐｙｒｅｔｉｃ ａｎｄ Ａｎｔｉ－Ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ｄｒｕｇｓ（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ第ＩＩ巻収録）、１１９６～１２２１（Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ編、第１９版 １９９５）（その全体を本明細書に援用する）を参照のこと。

【０４１４】

アレルギー性障害と特に関連して、他の治療薬が抗ヒスタミン薬であってもよい。有用な抗ヒスタミン薬としては、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、クロルシクリジン、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、ドキセピン、カルビノキサミン、クレマスチン、トリペレナ

ミン、ブロンフェニラミン、ヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、シプロヘプタジン、フェニンダミン、アクリバスチン、アゼラスチン、レボカバスチンおよびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。抗ヒスタミン薬の詳細については、Ｇｏｏｄｍａｎ＆Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（２００１）６５１～５７、第１０版を参照のこと）。

【０４１５】

免疫抑制剤としては、グルココルチコイド、副腎皮質ステロイド（プレドニゾンまたはソルメドロールなど）、Ｔ細胞ブロッカー（シクロスポリンＡおよびＦＫ５０６など）、プリン類似体（アザチオプリン（イムラン）など）、ピリミジン類似体（シトシンアラビノシド）、アルキル化剤（ナイトロジェンマスタード、フェニルアラニンマスタード、ブスルファンおよびシクロホスファミドなど）、葉酸アンタゴニスト（アミノプテリンおよびメトトレキサートなど）、抗生物質（ラパマイシン、アクチノマイシンＤ、マイトマイシンＣ、プラマイシンおよびクロラムフェニコールなど）、ヒトＩｇＧ、抗リンパ球グロブリン（ＡＬＧ）、抗体（抗ＣＤ３（ＯＫＴ３）、抗ＣＤ４（ＯＫＴ４）、抗ＣＤ５、抗ＣＤ７、抗ＩＬ－２受容体、抗α／β ＴＣＲ、抗ＩＣＡＭ－１、抗ＣＤ２０（リッキサン）、抗ＩＬ－１２および免疫毒素に対する抗体など）があげられる。

【０４１６】

Ｅ．処置剤を投与するための組成物および方法

本発明は、癌などの増殖障害を治療、予防法および改善するための組成物を提供するものである。特定の実施形態では、組成物は、１種または複数種の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグを含む。別の実施形態では、本発明の組成物は、本発明の化合物以外の１種または複数種の予防薬または治療薬またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、プロドラッグを含む。別の実施形態では、本発明の組成物は、１種または複数種の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグと、１種または複数種の他の予防薬または治療薬とを含む。別の実施形態では、この組成物は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグと、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤または賦形剤とを含む。

【０４１７】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、薬学的組成物または単回投与剤形である。本発明の薬学的組成物および剤形は、１つまたは複数の活性成分を相対量で含み、特定の薬学的組成物または剤形を用いて癌などの増殖障害を治療または予防できるような形で配合される。好ましい薬学的組成物および剤形は、式（Ｉ）～（ＸＸＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグを、任意に１種または複数種の別の活性剤との組み合わせで含む。

【０４１８】

この薬学的組成物は、治療法において、たとえば感染のある哺乳動物を治療する目的で使用できる。一実施形態では、薬学的組成物は、１種または複数種の別の抗感染薬などの１種または複数種の別の治療薬を含む。

【０４１９】

別の実施形態では、本発明は、感染のある哺乳動物を治療するための薬物の製造に、本明細書にて開示する式のうちのいずれかの化合物を用いることである。

【０４２０】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示の式のうちのいずれかで表される化合物と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物である。この薬学的組成物は、治療法において、たとえば炎症性障害または免疫障害のある哺乳動物を治療する目的で使用できる。一実施形態では、この薬学的組成物は、１種または複数種の別の抗炎症薬または１種または複数種の免疫抑制剤など、１種または複数種の別の治療薬を含む。

【０４２１】

別の実施形態では、本発明は、炎症性障害または自己免疫障害のある哺乳動物を治療あるいは、免疫抑制が必要な哺乳動物を治療するための薬物の製造に、本明細書にて開示する式のうちのいずれかの化合物を用いることである。

【０４２２】

本発明の薬学的組成物は、意図した投与経路に合うように配合される。投与経路の例としては、非経口投与、静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口投与（吸入など）、鼻腔内投与、経皮投与（局所投与）、経粘膜投与および直腸投与があげられるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、組成物は、人間に対する静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、鼻腔内投与または局所投与に適合する薬学的組成物として常法に従って配合される。好ましい実施形態では、薬学的組成物は、人間に対する皮下投与向けの常法に従って配合される。

【０４２３】

本発明の単回投与剤形は、患者への経口投与、粘膜（経鼻、舌下、経膣、頬側または直腸など）投与、非経口（皮下、静脈内、急速静注、筋肉内または動脈内など）投与または経皮投与に適している。剤形の例としては、錠剤；カプレット；ゼラチン軟カプセルなどのカプセル；カプセル（ｃａｃｈｅｔ）；トローチ；薬用キャンディ；分散液；座剤；軟膏；パップ剤（湿布）；ペースト剤；散剤；包帯材；クリーム；硬膏剤；溶液；パッチ；エアロゾル（点鼻スプレーまたは吸入器など）；ゲル；懸濁液（水性または非水性液体懸濁液、水中油滴型エマルションまたは油中水滴型液体エマルションなど）、溶液およびエリキシル剤をはじめとして、患者への経口投与または経粘膜投与に適した液体剤形；患者への非経口投与に適した液体剤形；再構成して患者への非経口投与に適した液体剤形を提供可能な滅菌固体（結晶質固体または非晶質固体など）があげられるが、これに限定されるものではない。

【０４２４】

本発明の剤形の組成、形状およびタイプは一般に、その用途に応じて変わってくる。たとえば、同じ適応症の治療に用いる場合でも、経粘膜投与に適した剤形は経口剤形よりも含まれる活性成分の量が少ないことがある。本発明のこの態様については、当業者であれば容易に理解できよう。たとえば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９９０）第１８版、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、ペンシルバニア州イーストンを参照のこと。

【０４２５】

代表的な薬学的組成物および剤形は、１種または複数種の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、調剤分野の当業者には周知であり、好適な賦形剤の非限定的な例を本明細書にてあげておく。ある薬学的組成物または剤形に用いるのに特定の賦形剤が好適であるか否かは、患者へのその剤形の投与方法を含むがこれに限定されるものではない、従来技術において周知のさまざまな要因に左右される。たとえば、錠剤などの経口剤形は、非経口剤形で使用するのには適さない賦形剤を含むことがある。

【０４２６】

特定の賦形剤の適合性は、その剤形に含まれる特定の活性成分にも左右されることがある。たとえば、ラクトースなど賦形剤によっては、あるいは水に曝露されたときに、いくつかの活性成分の分解が促進される場合がある。第１級アミンまたは第２級アミン（Ｎ－デスメチルベンラファキシンおよびＮ，Ｎ－ジデスメチルベンラファキシンなど）を含む活性成分では、特にこのような分解の加速が生じやすい。このため、本発明は、ラクトースを含むとしてもわずかしか含まない薬学的組成物および剤形を包含する。本明細書で使用する場合、「ラクトースを含まない」という表現は、ラクトースが存在するとしてもその量が、活性成分の分解率を実質的に高めるには不十分であることを意味する。本発明のラクトースを含まない組成物は、従来技術において周知かつ、たとえば、米国薬局方（ＵＳＰ）ＳＰ（ＸＸＩ）／ＮＦ（ＸＶＩ）に列挙されている賦形剤を含み得る。通常、ラクトースを含まない組成物は、活性成分、バインダー／フィラーおよび潤沢剤を、薬学的に混合可能かつ薬学的に許容される量で含む。ラクトースを含まない好ましい剤形は、活性

成分、微結晶性セルロース、アルファ澱粉およびステアリン酸マグネシウムを含む。

【０４２７】

本発明はさらに、活性成分を含む無水の薬学的組成物および剤形を包含する。これは、化合物によっては水があることで分解が加速されることがあるためである。たとえば、製剤の経時的な保管寿命または安定性などの特性を判断する目的で長期保存性をシミュレートする手段として、水を加える（５％など）ことが製薬業界では広く受け入れられている。たとえば、Ｊｅｎｓ Ｔ．Ｃａｒｓｔｅｎｓｅｎ（１９９５）Ｄｒｕｇ Ｓｔａｂｉｌｉｔｙ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ＆Ｐｒａｃｔｉｃｅ、第２版、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ、ニューヨーク州ニューヨーク、３７９～８０を参照のこと。実際、化合物によっては水や熱によって分解が加速される。結果として、製剤に対する水の影響が非常に重要となる場合がある。製剤の製造、取扱い、包装、保管、輸送および使用時には、水分および／または湿気に触れるのが一般的であるためである。

【０４２８】

本発明の無水の薬学的組成物および剤形は、無水または水分含有量の少ない成分を使用して、低水分または低湿度の条件で調製可能なものである。ラクトースと、第１級アミンまたは第２級アミンを含む少なくとも１種の活性成分とを含む薬学的組成物および剤形は、製造、包装および／または保管時に水分および／または湿気と相当な接触があると想定されるのであれば、好ましくは無水である。

【０４２９】

無水の薬学的組成物については、その無水性が保たれるように調製および保管しなければならない。このため、無水組成物を包装する際には、これを好適な処方用キットに同梱可能なように、水への曝露を防ぐことが分かっている材料を用いるのが好ましい。好適な包装材の例としては、密封ホイル、プラスチック、単回用量向けの容器（バイアルなど）、ブリスター包装材、ストリップ包装材があげられるが、これに限定されるものではない。

【０４３０】

本発明はさらに、活性成分が分解される速度を低減する１種または複数種の化合物を含む薬学的組成物および剤形を包含する。このような化合物（本明細書では「安定剤」と呼ぶ）としては、アスコルビン酸などの抗酸化剤、ｐＨ緩衝液または塩緩衝液があげられるが、これに限定されるものではない。

【０４３１】

（１）経口剤形

経口投与に適した本発明の薬学的組成物は、錠剤（チュアブル錠）、カプレット、カプセル、液体（香りのするシロップ）などであるが、これに限定されるものではない、別個の剤形として提供可能である。このような剤形は、あらかじめ定められた量の活性成分を含み、当業者間で周知の調剤方法で調製できるものである。概要については、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９９０）第１８版、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、ペンシルバニア州イーストンを参照のこと。

【０４３２】

本発明の代表的な経口剤形は、従来の調剤配合法に従って混合状態の活性成分を少なくとも１つの賦形剤と組み合わせて調製される。賦形剤は、投与に望ましい調製形態に応じて、多種多様な形態を取り得る。たとえば、経口液剤またはエアロゾル剤形で使用するのに適した賦形剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香料、防腐剤および着色料があげられるが、これに限定されるものではない。固体の経口剤形（粉末、錠剤、カプセルおよびカプレット）で使用するのに適した賦形剤の例としては、澱粉、糖類、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤沢剤、バインダー、崩壊剤（ｄｉｓｉｎｔｅｇｒａｔｉｎｇ ａｇｅｎｔ）があげられるが、これに限定されるものではない。

【０４３３】

投与のしやすさから、錠剤およびカプセルが最も都合のよい単回経口投薬剤形となる。この場合、固体の賦形剤が用いられる。好みに応じて、標準的な水性または非水性の手法

を用いて錠剤にコーティングをほどこすことが可能である。このような剤形については、どのような調剤方法で調製しても構わない。通常、薬学的組成物および剤形は、活性成分を、液体キャリア、微粉砕した固体キャリアまたはその両方と均一かつ十分に混合した後、必要があれば生成物を所望の形に成形して調製される。

【０４３４】

たとえば、圧縮または成形によって錠剤を調製することが可能である。粉末または顆粒などの自由に流動する状態の活性成分を、任意に賦形剤と混合して、適当な装置内で圧縮すれば圧縮錠を調製可能である。一方、不活性希釈液で湿らせた粉末状化合物の混合物を適当な装置内で成形すれば、湿製錠を生成可能である。

【０４３５】

本発明の経口剤形において使用可能な賦形剤の例としては、バインダー、フィラー、崩壊剤および潤沢剤があげられるが、これに限定されるものではない。薬学的組成物および剤形で使用するのに適したバインダーとしては、トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉または他の澱粉、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、トラガント末、グアーガム、セルロースおよびその誘導体（エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）といった天然ゴムおよび合成ゴム、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース２２０８、ヒドロキシプロピルメチルセルロース２９０６、ヒドロキシプロピルメチルセルロース２９１０など）、微結晶性セルロースおよびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。

【０４３６】

微結晶性セルロースの好適な形態としては、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０１、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０３　ＡＶＩＣＥＬ　ＲＣ－５８１、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０５（エフエムシー・コーポレーション（ＦＭＣ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｖｉｓｃｏｓｅ　Ｄｉｖｉｓｉｏｎ、Ａｖｉｃｅｌ　Ｓａｌｅｓ、Ｍａｒｃｕｓ　Ｈｏｏｋ、ＰＡから入手可能）として販売されている材料およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。具体的なバインダーの１つが、微結晶性セルロースとＡＶＩＣＥＬ　ＲＣ－５８１として販売されているカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。無水または低水分の好適な賦形剤または添加剤としては、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０３Ｊおよびスターチ　１５００　ＬＭがあげられる。

【０４３７】

本明細書に開示の薬学的組成物および剤形で使用するのに適したフィラーの例としては、タルク、炭酸カルシウム（顆粒または粉末）、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、澱粉、アルファ澱粉およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の薬学的組成物のバインダーまたはフィラーは一般に、薬学的組成物または剤形の約５０から約９９重量パーセントの量で含有される。

【０４３８】

本発明の組成物では、水性環境に曝露されたときに崩壊する錠剤とするのに、崩壊剤を利用する。崩壊剤が多すぎると錠剤が保管時に崩壊してしまうことがあるのに対し、崩壊剤が少なすぎる錠剤は所望の速度または所望の条件下で崩壊しなくなることがある。このため、本発明の固体経口剤形を生成する際には、活性成分の放出を良くない形で変えてしまうほど多すぎもせず少なすぎもしない十分な量の崩壊剤弊害を使用しなければならない。崩壊剤の使用量は、製剤のタイプによって変わるが、当業者であれば容易に判断できるものである。代表的な薬学的組成物は、約０．５から約１５重量パーセントの崩壊剤を含み、好ましくは約１から約５重量パーセントの崩壊剤を含む。

【０４３９】

本発明の薬学的組成物および剤形で使用可能な崩壊剤としては、アガーアガー、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロース、クロスポビドン、ポ

ラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモまたはタピオカ澱粉、他の澱粉、アルファ澱粉、他の澱粉、クレー、他のアルギン、他のセルロース、ゴムおよびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。

【０４４０】

本発明の薬学的組成物および剤形で使用可能な潤沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。別の潤沢剤として、たとえば、サイロイドシリカゲル（アエロジル（ＡＥＲＯＳＩＬ）２００、メリーランド州ボルティモアのＷ．Ｒ．グレース・コーポレーション（Ｇｒａｃｅ　Ｃｏ．）製）、合成シリカの凝固エアロゾル（ｃｏａｇｕｌａｔｅｄ　ａｅｒｏｓｏｌ）（テキサス州プレーノのデグサ・コーポレーション（Ｄｅｇｕｓｓａ　Ｃｏ．）から市販）、ＣＡＢ－Ｏ－ＳＩＬ（マサチューセッツ州ボストンのキャボット・コーポレーション（Ｃａｂｏｔ　Ｃｏ．）から販売されている発熱性二酸化ケイ素生成物）、これらの混合物があげられる。使用されるとしても、潤沢剤は一般に、これが取り込まれる薬学的組成物または剤形の約１重量パーセント未満の量で用いられる。

【０４４１】

（２）徐放剤形

本発明の活性成分は、当業者間で周知の徐放手段または送達装置によって投与可能である。一例として、米国特許第３，８４５，７７０号明細書、同第３，９１６，８９９号明細書、同第３，５３６，８０９号明細書、同第３，５９８，１２３号明細書、同第４，００８，７１９号明細書、同第５，６７４，５３３号明細書、同第５，０５９，５９５号明細書、同第５，５９１，７６７号明細書、同第５，１２０，５４８号明細書、同第５，０７３，５４３号明細書、同第５，６３９，４７６号明細書、同第５，３５４，５５６号明細書、同第５，７３３，５６６号明細書（各々、本明細書に援用する）に記載されているものがあげられるが、これに限定されるものではない。このような剤形を用いれば、たとえば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、浸透膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェアまたはこれらの組み合わせを利用して、さまざまな割合で所望の放出プロファイルとすることで、１種または複数種の活性成分の持続放出または徐放を提供することができる。当業者間で周知の好適な徐放製剤については、本明細書に記載したものを含めて、本発明の活性成分と一緒に用いる目的で容易に選択可能である。よって、本発明は、徐放向けの錠剤、カプセル、ジェルキャップ、カプレットを含むがこれに限定されるものではない、経口投与に適した単一の単回剤形を包含する。

【０４４２】

徐放医薬品にはいずれも、非徐放の対応物を用いる場合よりも薬物療法の成果を改善するという共通の目標がある。理想的には、薬剤物質を最小限しか用いずに最小限の時間で症状を治癒または制御することが、最適に設計された徐放調製物を医療に使用している場合の特徴である。徐放製剤の利点としては、薬剤の活性が長く持続する、投薬頻度が少なくなる、患者のコンプライアンスが増すことがあげられる。

【０４４３】

ほとんどの徐放製剤は、最初は所望の治療効果がすぐに得られる量の薬剤（活性成分）を放出し、長時間にわたってこのレベルの治療効果または予防効果を維持する量の薬剤を徐々にかつ継続的に放出するよう設計されている。体内でこうした薬剤の一定レベルを維持するために、薬剤は代謝されて体外に排出される薬剤量を元に戻せる速度で剤形から放出されなければならない。活性成分の徐放については、ｐＨ、温度、酵素、水または他の生理学的症状または化合物を含むがこれに限定されるものではない、さまざまな条件で刺激することが可能である。

【０４４４】
本発明の特定の持続放出製剤は、微結晶性セルロースおよび任意に、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物でコーティングされるヒドロキシプロピルメチル－セルロースをさらに含む球状体に、治療有効量または予防有効量の式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、包接体またはプロドラッグを含む。このような持続放出製剤は、米国特許第６，２７４，１７１号明細書（その内容全体を本明細書に援用する）に従って調製可能なものである。
【０４４５】
本発明の具体的な徐放製剤は、式（Ｉ）～（ＸＸＸＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、包接体またはプロドラッグを、約６重量％から約４０重量％と、微結晶性セルロースＮＦを約５０重量％から約９４重量％と、任意に、ヒドロキシプロピル－メチルセルロースＵＳＰを約０．２５重量％から約１重量％とを含み、球状体はエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる薄膜コーティング組成物でコーティングされている。
【０４４６】
（３）非経口剤形
非経口剤形は、皮下投与、静脈内投与（急速静注を含む）、筋肉内投与および動脈内投与を含むがこれに限定されるものではない、さまざまな経路で患者に投与可能なものである。これらの投与は一般に、汚染物質に対する患者自身の自然防御対象から外れるため、非経口剤形は、好ましくは滅菌されているか、患者への投与前に滅菌可能なものとする。非経口剤形の例としては、すぐに注射できる状態の溶液、薬学的に許容される注射用溶媒剤にすぐに溶解または懸濁できる状態の乾燥製品、すぐに注射できる状態の懸濁液、エマルションがあげられるが、これに限定されるものではない。
【０４４７】
本発明の非経口剤形を得るのに使用可能な好適な溶媒剤は、当業者間で周知である。一例として、ＵＳＰ基準の注射用水；塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース、塩化ナトリウム注射液および乳酸リンゲル注射液などであるがこれに限定されるものではない、水性溶媒剤；エチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールなどであるがこれに限定されるものではない、水混和性溶媒剤；トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルおよび安息香酸ベンジルなどであるがこれに限定されるものではない、非水性溶媒剤があげられるが、これに限定されるものではない。
【０４４８】
本明細書に開示の１種または複数種の活性成分の溶解性を高める化合物も本発明の非経口剤形に取り入れることが可能である。
【０４４９】
（４）経皮剤形、局所剤形および経粘膜剤形
本発明の経皮剤形、局所剤形および経粘膜剤形としては、点眼液、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、溶液、エマルション、懸濁液または当業者間で周知の他の形態があげられるが、これに限定されるものではない。たとえば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９８０および１９９０）第１６版および第１８版、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、ペンシルバニア州イーストンおよびＩｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ（１９８５）第４版、Ｌｅａ＆Ｆｅｂｉｇｅｒ、フィラデルフィアを参照のこと。口腔内での粘膜組織の治療に適した剤形は、洗口液または経口ゲルとして配合可能である。さらに、経皮剤形には、「レザバタイプ」または「マトリクスタイプ」のパッチも含まれるが、これらは皮膚に塗布して一定の時間そのままにすることで、所望の量の活性成分を浸透させることができるものである。
【０４５０】
本発明に包含される経皮剤形、局所剤形および経粘膜剤形を得るのに使用可能な好適な

賦形剤（キャリアおよび希釈剤）および他の材料は、薬学分野の当業者間で周知であり、特定の薬学的組成物または剤形を適用することになる具体的な組織によって決まる。その点を念頭において、代表的な賦形剤としては、非毒性かつ薬学的に許容される、ローション、チンキ剤、クリーム、エマルション、ゲルまたは軟膏を形成するための水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン－１，３－ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、イソプロピルパルミテート、鉱油およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。好みに応じて、薬学的組成物および剤形に保湿剤または湿潤剤を加えることも可能である。このような付加成分の例は従来技術において周知である。たとえば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９８０および１９９０）第１６版および第１８版、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、ペンシルバニア州イーストンを参照のこと。

【０４５１】

治療対象となる具体的な組織に応じて、本発明の活性成分を用いる治療の前、こうした治療と同時、あるいはこうした治療の後に、別の成分を使用してもよい。たとえば、浸透促進剤を用いて、組織への活性成分の送達を助けることが可能である。好適な浸透促進剤としては、アセトン；エタノール、オレイルおよびテトラヒドロフリルなどのさまざまなアルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン；コリドングレード（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　ｇｒａｄｅ）（ポビドン、ポリビドン）；尿素；ツイーン８０（ポリソルベート８０）およびスパン６０（モノステアリン酸ソルビタン）などのさまざまな水溶性または水不溶性糖エステルがあげられるが、これに限定されるものではない。

【０４５２】

薬学的組成物または剤形のｐＨあるいは、薬学的組成物または剤形を適用する組織のｐＨを調節して、１種または複数種の活性成分の送達を改善することもできる。同様に、溶媒キャリアの極性、そのイオン強度または浸透圧を調節して、送達を改善することも可能である。送達を改善すべく、ステアリン酸塩などの化合物を薬学的組成物または剤形に加えて、１種または複数種の活性成分の親水性または親油性を都合よく変化させることも可能である。このとき、ステアリン酸塩は、製剤用の液体溶媒剤、乳化剤または界面活性剤および送達促進剤または浸透促進剤として機能することができる。活性成分の異なる塩、水和物または溶媒和物を利用すれば、得られる組成物の特性をさらに調節することが可能である。

【０４５３】

（５）投薬量および投与頻度

癌などの増殖障害またはその１つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に有効となる本発明の化合物または組成物の量は、その疾患または症状の性質と重篤度、活性成分の投与経路によって異なる。頻度と投薬量も、投与される具体的な処置剤（治療薬または予防薬など）、障害、疾患または症状の重篤度、投与経路ならびに、患者の年齢、体重、応答および既往歴ごとに、各患者に固有の要因次第で異なる。ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたは動物モデル試験系で導いた用量応答曲線から、有効用量を推定することができる。当業者であれば、このような要因を考慮して、かつ、たとえば文献に報告されてＰｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ（第５７版、２００３）で推奨されている投薬量に従って、好適な投与計画を選択することが可能である。

【０４５４】

小分子の一例としての用量には、被検体または試料の体重１キログラムあたり小分子数ミリグラムまたは数マイクログラムの量（１キログラムあたり約１マイクログラムから１キログラムあたり約５００ミリグラム、１キログラムあたり約１００マイクログラムから１キログラムあたり約５ミリグラムまたは１キログラムあたり約１マイクログラムから１キログラムあたり約５０マイクログラムなど）を含む。

【０４５５】

通常、本明細書に記載する症状に対する本発明の化合物の１日量の推奨範囲は、１日１回の用量、好ましくは１日の中での分割投与用量で、１日あたり約０．０１ｍｇから約１０００ｍｇの範囲内にある。一実施形態では、１日量を半分ずつの同量にして２回に分けて投与する。具体的には、１日量の範囲を１日あたり約５ｍｇから約５００ｍｇ、特に、１日あたり約１０ｍｇから約２００ｍｇとする。患者を管理するにあたっては、おそらく約１ｍｇから約２５ｍｇの低めの用量からセラピーを開始し、患者の全体としての応答を見ながら必要があれば単回用量または分割用量のいずれかで１日あたり最大約２００ｍｇから約１０００ｍｇまで増量する。当業者であれば自明のとおり、場合によっては、本明細書に開示した範囲外の投薬量で活性成分を使用する必要があることもある。さらに、臨床医または治療にあたる医師であれば、個々の患者の応答に関連して、いつどのようにしてセラピーを中断、調節または終了するかが分かる点にも注意されたい。

【０４５６】

当業者であれば容易に分かるであろうように、増殖障害の内容が違えば適用可能な治療有効量も異なることがある。同様に、このような増殖障害を予防、管理、治療または改善するのには十分であるが、本発明の化合物に伴う有害作用を生じるには不十分あるいは、こうした有害作用を低減するには十分な量も、上述した投薬量および投薬回数スケジュールに包含される。さらに、患者に対して本発明の化合物を複数回にわたって投与する場合、すべての投薬量が同じである必要はない。たとえば、患者に投与する投薬量を増やして化合物の予防効果または治療効果を高めるようにしてもよいし、あるいは、投薬量を減らして、特定の患者が経験している１種または複数種の副作用を低減してもよい。

【０４５７】

特定の実施形態では、患者における癌などの増殖障害またはその１つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善するために投与される本発明の組成物または本発明の化合物の投薬量は、患者の体重に対して、１５０μｇ／ｋｇ、好ましくは２５０μｇ／ｋｇ、５００μｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、７５ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇ、１２５ｍｇ／ｋｇ、１５０ｍｇ／ｋｇまたは２００ｍｇ／ｋｇまたはこれを上回る量である。別の実施形態では、患者における癌などの増殖障害またはその１つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善するために投与される本発明の組成物または本発明の化合物の投薬量は、０．１ｍｇから２０ｍｇ、０．１ｍｇから１５ｍｇ、０．１ｍｇから１２ｍｇ、０．１ｍｇから１０ｍｇ、０．１ｍｇから８ｍｇ、０．１ｍｇから７ｍｇ、０．１ｍｇから５ｍｇ、０．１から２．５ｍｇ、０．２５ｍｇから２０ｍｇ、０．２５から１５ｍｇ、０．２５から１２ｍｇ、０．２５から１０ｍｇ、０．２５から８ｍｇ、０．２５ｍｇから７ｍｇ、０．２５ｍｇから５ｍｇ、０．５ｍｇから２．５ｍｇ、１ｍｇから２０ｍｇ、１ｍｇから１５ｍｇ、１ｍｇから１２ｍｇ、１ｍｇから１０ｍｇ、１ｍｇから８ｍｇ、１ｍｇから７ｍｇ、１ｍｇから５ｍｇまたは１ｍｇから２．５ｍｇの単位用量である。

【０４５８】

癌などの増殖障害またはその１つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に従来用いられてきたまたは現時点で用いられている、本発明の化合物以外の予防薬または治療薬の投薬量を、本発明の併用療法に使用することが可能である。好ましくは、本発明の併用療法では、増殖障害またはその１つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に従来用いられてきたまたは現時点で用いられている投薬量未満の投薬量を使用する。癌などの増殖障害またはその１つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に現時点で用いられている作用剤の推奨投薬量については、Ｈａｒｄｍａｎら編、１９９６、Ｇｏｏｄｍａｎ＆Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ Ｏｆ Ｂａｓｉｓ Ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ第９版、Ｍｃ－Ｇｒａｗ－Ｈｉｌｌ、ニューヨーク；Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ（ＰＤＲ）第５７版、２００３、Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ Ｃｏ．，Ｉｎｃ．、ニュージャージー州モントベール（これらの内容全体を本明細書に援用する）を含むがこれに限定されるものではない、従来技術の参考文献から得ることが可能である。

【０４５９】
特定の実施形態では、別の処置剤との組み合わせで本発明の化合物を投与する場合、これらの処置剤（予防薬または治療薬など）を、５分未満の間隔をあけて、３０分未満の間隔をあけて、１時間の間隔をあけて、約１時間の間隔をあけて、約１から約２時間の間隔をあけて、約２時間から約３時間の間隔をあけて、約３時間から約４時間の間隔をあけて、約４時間から約５時間の間隔をあけて、約５時間から約６時間の間隔をあけて、約６時間から約７時間の間隔をあけて、約７時間から約８時間の間隔をあけて、約８時間から約９時間の間隔をあけて、約９時間から約１０時間の間隔をあけて、約１０時間から約１１時間の間隔をあけて、約１１時間から約１２時間の間隔をあけて、約１２時間から１８時間の間隔をあけて、１８時間から２４時間の間隔をあけて、２４時間から３６時間の間隔をあけて、３６時間から４８時間の間隔をあけて、４８時間から５２時間の間隔をあけて、５２時間から６０時間の間隔をあけて、６０時間から７２時間の間隔をあけて、７２時間から８４時間の間隔をあけて、８４時間から９６時間の間隔をあけて、あるいは９６時間から１２０時間の間隔をあけて投与する。一実施形態では、２種類またはそれよりも多い処置剤（予防薬または治療薬など）を、同じ患者の受信時に投与する。

【０４６０】
特定の実施形態では、１種または複数種の本発明の化合物および１種または複数種の他の処置剤（予防薬または治療薬など）を周期的に投与する。サイクリング療法では、作用剤のうちの１つに対する耐性の発現を低減する、作用剤のうちの１つの副作用を回避または低減するおよび／または治療の有効性を高める目的で、第１の処置剤（第１の予防薬または治療薬など）を一定期間投与した後、第２の処置剤（第２の予防薬または治療薬など）を一定期間投与し、続いて第３の処置剤（第３の予防薬または治療薬など）を一定期間投与するといった具合に、この逐次投与すなわちサイクルを繰り返す。

【０４６１】
特定の実施形態では、本発明の同一の化合物の投与を繰り返してもよいし、少なくとも１日間、２日間、３日間、５日間、１０日間、１５日間、３０日間、４５日間、２ヶ月間、７５日間、３ヶ月間または６ヶ月間の投与間隔をあけてもよい。他の実施形態では、同じ予防薬または治療薬の投与を繰り返してもよく、少なくとも少なくとも１日間、２日間、３日間、５日間、１０日間、１５日間、３０日間、４５日間、２ヶ月間、７５日間、３ヶ月間または６ヶ月間の投与間隔をあけてもよい。

【０４６２】
特定の実施形態では、本発明は、癌などの増殖障害またはその１つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善する方法であって、それを必要とする被検体に、少なくとも１５０μｇ／ｋｇ、好ましくは少なくとも２５０μｇ／ｋｇ、少なくとも５００μｇ／ｋｇ、少なくとも１ｍｇ／ｋｇ、少なくとも５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも５０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも７５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１００ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１２５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１５０ｍｇ／ｋｇまたは少なくとも２００ｍｇ／ｋｇまたはこれよりも多い用量で、１種または複数種の本発明の化合物を、１日１回、好ましくは、２日に１回、３日に１回、４日に１回、５日に１回、６日に１回、７日に１回、８日に１回、１０日に１回、２週間に１回、３週間に１回または１ヶ月に１回投与する工程を含む方法を提供するものである。

【０４６３】
Ｆ．他の実施形態
本発明の化合物を研究調査ツールとして（たとえば、新たな薬の作用剤（ｄｒｕｇ　ａｇｅｎｔ）の作用機序を評価する目的、親和性クロマトグラフィを用いて新たな薬剤送達標的を単離する目的、ＥＬＩＳＡまたはＥＬＩＳＡ様アッセイでの抗原として、あるいは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏアッセイの標準として）利用することもできる。これらの用途および他の用途ならびに本発明の化合物および組成物の実施形態については、当業者には明らかであろう。

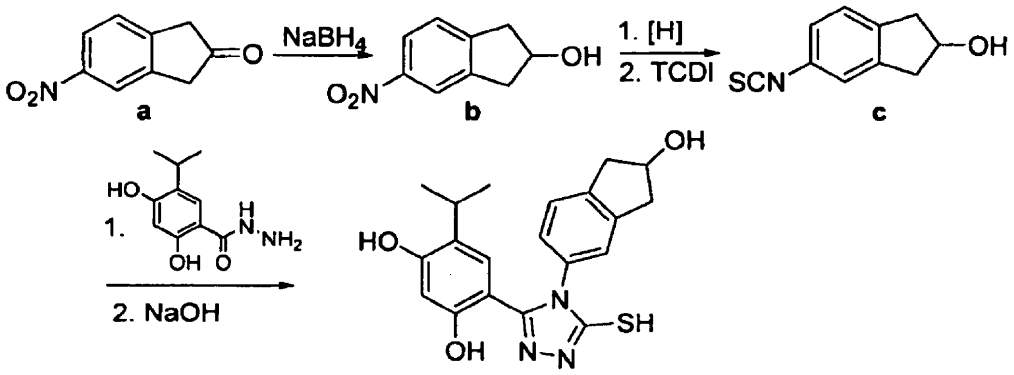
【０４６４】

以下、本発明の化合物の調製について詳細に述べる実施例を参照して、本発明をさらに定義する。当業者であれば、本発明の目的および関心の対象から逸脱することなく、材料および方法の両方で多くの改変を実施できることは自明であろう。以下の実施例は、本発明の理解を助ける目的で示されるものであり、本明細書にて記載および権利請求をする本発明を具体的に限定するものと解釈されるべきではない。当業者が対応できる範囲内である、現時点で周知または今後開発される等価物をすべて置き換えたものを含む、本発明に対するこのような多様性ならびに、製剤の変更または実験設計の些細な変更は、本明細書に記載される本発明の範囲内に包含されるものとする。

【０４６５】

実施例１：４－［４－（２－ヒドロキシ－インダン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物４）

スキーム１



【０４６６】

５－ニトロ－インダン－２－オール（ｂ、スキーム１）

５－ニトロ－２－インダノン（５．３ｇ、３０ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ：ｉ－ＰｒＯＨ（１：１、１５０ｍＬ）に溶解させた。ＮａＢＨ$_4$（１．７ｇ、４５ｍｍｏｌ）を室温にて数回に分けて加えた。反応混合物を室温でさらに３０分間攪拌し、０℃（氷水浴）で水を加えた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、混合有機層を水およびブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濃縮された粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝４：６）で精製したところ、表題生成物が黄白色の油（４．４７ｇ、８３％）として得られた。

【０４６７】

５－イソチオシアナト－インダン－２－オール（ｃ、スキーム１）

５－ニトロ－インダン－２－オール（４５０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を、Ｐｄ／Ｃ（１０％、乾燥、１００ｍｇ）およびＨ$_2$バルーンで１ａｔｍにて室温で水素化した。セライトのパッドに通してＰｄ／Ｃを濾別し、母液を濃縮して、粗生成物である５－アミノ－インダン－２－オールを得た。

【０４６８】

５－アミノ－インダン－２－オール（１４９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）に溶解させ、この溶液にＴＣＤＩ（チオカルボジイミダゾール、１７８ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間攪拌した。反応混合物にシリカゲルを加えて乾燥させた。シリカゲル被覆粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝３：７）で精製したところ、表題生成物が白色の固体（１３２ｍｇ）として得られた。

【０４６９】

４－［４－（２－ヒドロキシ－インダン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物４）

５－イソチオシアナト－インダン－２－オール（１２６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）および

２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－安息香酸ヒドラジド（１１５ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中にて７０℃で３０分間攪拌し、反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物にシリカゲルを加えて乾燥させた。シリカゲル被覆粗中間体をカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝７：３）で精製したところ、凝縮された中間体が白色の固体（１４８ｍｇ、６１％）として得られた。

【０４７０】

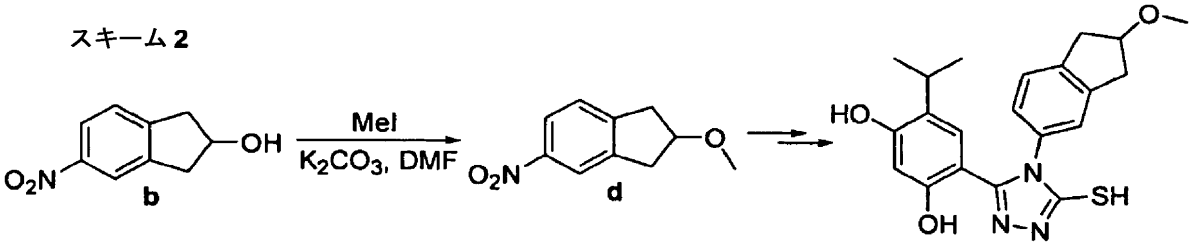
中間体（１４８ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）に、脱気した２Ｎ－ＮａＯＨ（０．２８ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１１０℃で２時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を１Ｎ－ＨＣｌで酸性化した。白色の沈殿物を濾過し、乾燥させて、表題化合物を白色の固体（１１５ｍｇ、８１％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.1,1.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.90 (d, J = 3.3 Hz, 1H) , 4.52-4.42 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 3H), 2.73-2.64 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ESMS calcd. for $C_{20}H_{21}N_3O_3S_1$ 383.5; Found: 384.6 $(M+1)^+$

【０４７１】

実施例２：４－イソプロピル－６－［５－メルカプト－４－（２－メトキシ－インダン－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物６）

スキーム２



【０４７２】

２－メトキシ－５－ニトロ－インダン（ｄ、スキーム２）

５－ニトロ－インダン－２－オール（１．５５ｇ、８．６５ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２．８ｇ、２０ｍｍｏｌ）をシュレンク管に仕込んだ。このシュレンク管を脱気した後、N_2を充満させた。ＤＭＦ（１０ｍＬ）を加え、室温で３０分間攪拌した。ＭｅＩ（過剰、１０ｍＬ）を加え、反応混合物を１００℃で一晩攪拌した。反応混合物を自然に室温まで冷ました。水を加え、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。混合有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濃縮された粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝１：９）で精製したところ、表題生成物が黄白色の油（５２０ｍｇ、回収された開始材料に対して７４％）として得られた。

【０４７３】

４－イソプロピル－６－［５－メルカプト－４－（２－メトキシ－インダン－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物６）

化合物４の場合と同様にして、化合物６の合成に２－メトキシ－５－ニトロ－インダン（ｄ、スキーム２）をさらに利用した。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 9.56 (s, 1H); 9.41 (s, 1H); 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.11 (s, 1H); 6.93 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.22 (s, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H); 3.21 (s, 3H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.87-2.77 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ESMS calcd. for $C_{21}H_{23}N_3O_3S_1$ 397.5; Found: 398.1(M+1)$^+$

【０４７４】

実施例３：４－［４－（２－エトキシ－インダン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物８）

化合物８を、化合物６の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_3S_1$ 411.5; Found: 412.1(M+1)$^+$

【０４７５】

実施例４：４－イソプロピル－６－［５－メルカプト－４－（２－プロポキシ－インダン－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物９）

化合物９を、化合物６の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O_3S_1$ 425.5; Found: 426.2(M+1)$^+$

【０４７６】

実施例５：４－イソプロピル－６－［５－メルカプト－４－（２－メトキシメトキシ－インダン－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１８）

化合物１８を、化合物６の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_4S_1$ 427.5; Found: 428.1M+1)$^+$

【０４７７】

実施例６：４－シクロプロピル－２－［５－メルカプト－４－（２－メトキシ－インダン－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－フェノール（化合物１４）

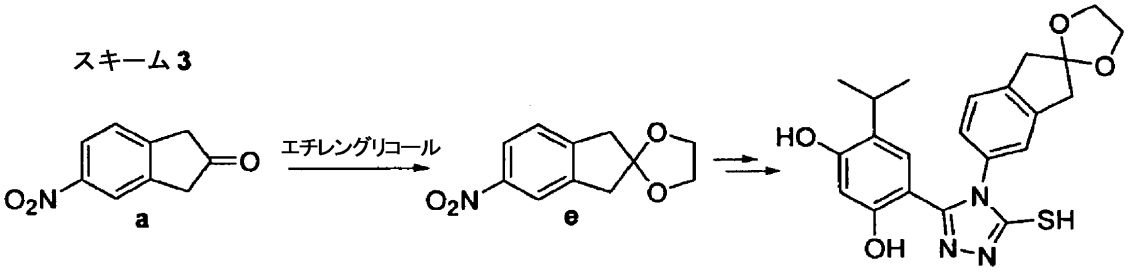
化合物１４を、化合物６の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{21}H_{21}N_3O_2S_1$ 379.1; Found: 380.3M+1)$^+$

【０４７８】

実施例７：［４－（１’，３’－ジヒドロ－スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１０）

スキーム３



【０４７９】

５’－ニトロ－１’，３’－ジヒドロ－スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン（ｅ、スキーム３）

５－ニトロ－２－インダノン（６２０ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）およびｐ－ＴｓＯＨ（６７ｍｇ、触媒量）を１００ｍＬ容の二口丸底フラスコに仕込んだ。ベンゼン（３０ｍＬ）

を加えた後、エチレングリコール（０．２９ｍＬ、５．２５ｍｍｏｌ）を加えた。ディーンスターク装置を用いて反応混合物を９５℃で一晩還流した。室温まで冷却後、水を加え、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。混合有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濃縮された粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝２：８）で精製したところ、表題生成物が黄白色の固体（６６０ｍｇ、８５％）として得られた。

【０４８０】

［４－（１’，３’－ジヒドロ－スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１０）

化合物４の場合と同様にして、化合物１０の合成に５’－ニトロ－１’，３’－ジヒドロ－スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン（ｅ、スキーム３）をさらに利用した。

ESMS calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O_4S_1$ 425.5; Found: 426.1$(M+1)^+$

【０４８１】

実施例８：５－［３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－５－メルカプト－［１，２，４］トリアゾール－４－イル］－インダン－２－オン（化合物１１）

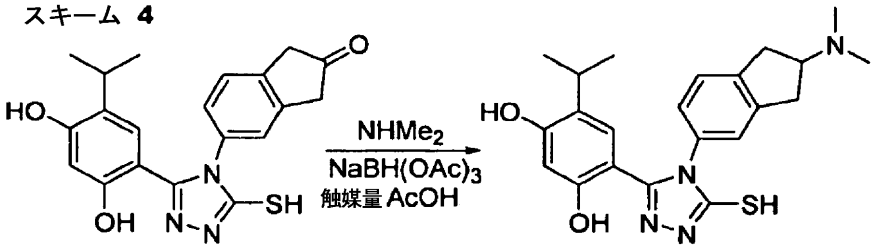
化合物１０（１６０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を、アセトン（７ｍＬ）および水（２ｍＬ）中にて６３℃で、ｐ－ＴｓＯＨ（５ｍｇ、触媒量）の存在下で２時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。混合有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濃縮された粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝１：１）で精製したところ、表題生成物が白色の固体（１００ｍｇ、６９％）として得られた。

ESMS calcd. for $C_{20}H_{19}N_3O_3S_1$ 381.5; Found: 382.1$(M+1)^+$

【０４８２】

実施例９：５－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（２－ジメチルアミノ－インダン－５－イル）－２，４－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾール－３－オン（化合物１３）

スキーム ４



【０４８３】

化合物１１（３４０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解させた。ＡｃＯＨ（２滴、触媒量）を加えた後、ジメチルアミンのＴＨＦ溶液（１Ｎ溶液、０．７ｍＬ、１．３５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物に$NaBH(OAc)_3$（２８６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。水を加え、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。混合有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濃縮された粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝２：８）で精製したところ、表題生成物が黄白色の固体（８０ｍｇ、２５％）として得られた。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.12-2.90 (m, 4H), 2.82-2.62 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ESMS calcd. for $C_{22}H_{26}N_4O_2S_1$ 410.2; Found: 411.2 $(M+1)^+$

【０４８４】

実施例１０：４－イソプロピル－６－［５－メルカプト－４－（２－ピロリジン－１－イル－インダン－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１６）

化合物１６を、化合物１３の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{24}H_{28}N_4O_2S_1$ 436.6; Found: 437.2 $(M+1)^+$

【０４８５】

実施例１１：４－イソプロピル－６－［５－メルカプト－４－（２－モルホリン－４－イル－インダン－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１５）

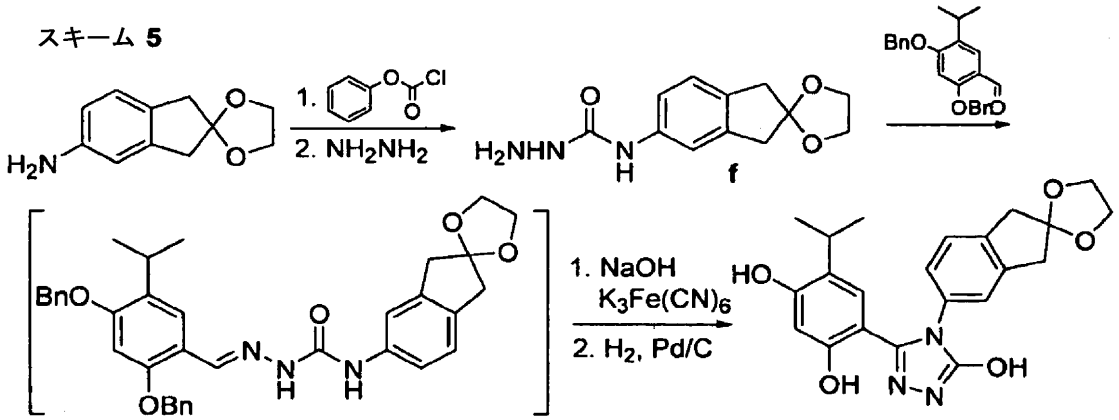
化合物１５を、化合物１３の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{24}H_{28}N_4O_3S_1$ 452.6; Found: 453.4 $(M+1)^+$

【０４８６】

実施例１２：４－［４－（１’，３’－ジヒドロ－スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１９）

スキーム 5



【０４８７】

ｆ（スキーム５）

１’，３’－ジヒドロ－スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イルアミン（１．０ｇ、５．２３ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１５ｍＬ）溶液に、クロロギ酸フェニル（０．６６ｍＬ、５．２３ｍｍｏｌ）を室温にて滴下して加えた後、トリエチルアミン（１．１５ｍＬ、８．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間攪拌した後、真空下で溶媒を除去した。得られた粗生成物に水を加え、沈殿物を濾過し、乾燥させて、粗（１’，３’－ジヒドロ－スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－カルバミン酸フェニルエステルを黄白色の固体（１．６２ｇ、定量）として得た。

【０４８８】

（１’，３’－ジヒドロ－スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－カルバミン酸フェニルエステルのジオキサン（２０ｍＬ）溶液に、水和ヒドラジン（１．２６ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１時間攪拌した。真空下で溶媒を除去した後、水を加えた。沈殿した固体を濾過し、乾燥させて、表題

生成物をオフホワイトの固体（１．０ｇ、７７％）として得た。

【０４８９】

４－［４－（１’，３’－ジヒドロースピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１９）

ｆ（８３１ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）と２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－イソプロピル－ベンズアルデヒド（１２０３ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）とを、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中にて７８℃で、ＡｃＯＨ（３滴、触媒量）の存在下で２時間攪拌した。反応が進むにつれて白色の固体が沈殿した。室温まで冷却後、白色の固体を濾過し、乾燥させて、凝縮された中間体（１．６ｇ、８１％）を得た。この中間体（１．６ｇ、２．７ｍｍｏｌ）とＮａＯＨ（４３２ｍｇ、１０．８ｍｍｏｌ）とを１００ｍＬ容の丸底フラスコに仕込み、ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）を加えた。溶液をN_2でフラッシュした後、溶液に$K_3Fe(CN)_6$を加えた。反応混合物を１００℃で２０時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を濾過し、母液を濃縮した。濃縮後の母液に水を加え、これを１Ｎ－ＨＣｌで酸性化した。沈殿した黄色固体を濾過し、乾燥させた。粗生成物をＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／１）中にて再沈殿させ、５－（２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（１’，３’－ジヒドロースピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－オールを黄白色の固体（１．４３ｇ、９０％）として得た。

【０４９０】

次に、５－（２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－イソプロピル－フェニル）－４－（１’，３’－ジヒドロースピロ［［１，３］ジオキソラン－２，２’－インデン］－５’－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－オール（５５０ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を、Ｐｄ／Ｃ（１０％、乾燥、１００ｍｇ）およびH_2のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１／１、２５ｍＬ）溶液で１ａｔｍにて室温で２時間ヒドロ脱ベンジル化（ｈｙｄｒｏｄｅｂｅｎｓｙｌａｔｅｄ）した。セライトのパッドに通して反応混合物を濾過し、母液を濃縮した。これを再度シリカゲルのパッドで濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物を白色の固体（３７０ｍｇ、９７％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 11.90 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.03 (d, *J* = 6Hz, 4H), 3.08-2.92 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ESMS calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O_5$ 409.2; Found: 410.1 $(M+1)^+$

【０４９１】

実施例１３：４－［５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシ－インダン－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１７）

化合物１７を、化合物１９の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{21}H_{23}N_3O_4$ 381.2; Found: 382.2 $(M+1)^+$

【０４９２】

実施例１４：４－［５－ヒドロキシ－４－（２－メトキシメトキシ－インダン－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物２１）

化合物２１を、化合物１９の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_5$ 411.5; Found: 412.1$(M+1)^+$

【０４９３】

実施例１５：４－［４－（２－エトキシメトキシ－インダン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物２２）

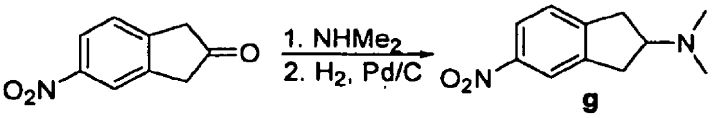
化合物２２を、化合物１９の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O_5$ 425.2; Found: 426.2(M+1)$^+$

【０４９４】

実施例１６：４－［４－（２－ジメチルアミノ－インダン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物２４）

スキーム 6



g

【０４９５】

ジメチル－（５－ニトロ－インダン－２－イル）－アミン（ｇ、スキーム６）

５－ニトロ－２－インダノン（８８５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｎ、５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を室温で５時間攪拌した。水を加え、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。混合有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濃縮された粗生成物をシリカゲルの短いパッド（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝１：１）に通して濾過し、濾液を濃縮して、ジメチル－（５－ニトロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－アミンを濃紅色の固体（１．０ｇ、９８％）として得た。ジメチル－（５－ニトロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－アミン（１．０ｇ、４．９ｍｍｏｌ）を、Ｐｄ／Ｃ（１０％乾燥、ｃａ．３００ｍｇ）およびH_2でＭｅＯＨ：ＴＨＦ（１：１、３０ｍＬ）中、１ａｔｍにて室温で５時間かけて水素化した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を濃縮した。濃縮後の濾液をショートシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ＝６：４）によってさらに精製し、表題化合物を黄色の固体（８３０ｍｇ、８２％）として得た。

【０４９６】

４－［４－（２－ジメチルアミノ－インダン－５－イル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物２４）

化合物１９の場合と同様にして、化合物２４の合成にジメチル－（５－ニトロ－インダン－２－イル）－アミンをさらに利用した。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 11.91 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ESMS calcd. for $C_{22}H_{26}N_4O_3$ 394.2; Found: 395.3 (M+1)$^+$

【０４９７】

実施例１７：４－［５－ヒドロキシ－４－（２－ピロリジン－１－イル－インダン－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物２７）

化合物２７を、化合物２４の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{24}H_{28}N_4O_3$ 420.2; Found: 421.4(M+1)$^+$

【０４９８】

実施例１８：４－（５－ヒドロキシ－４－｛２－［（２－メトキシ－エチル）－メチル－アミノ］－インダン－５－イル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物２９）

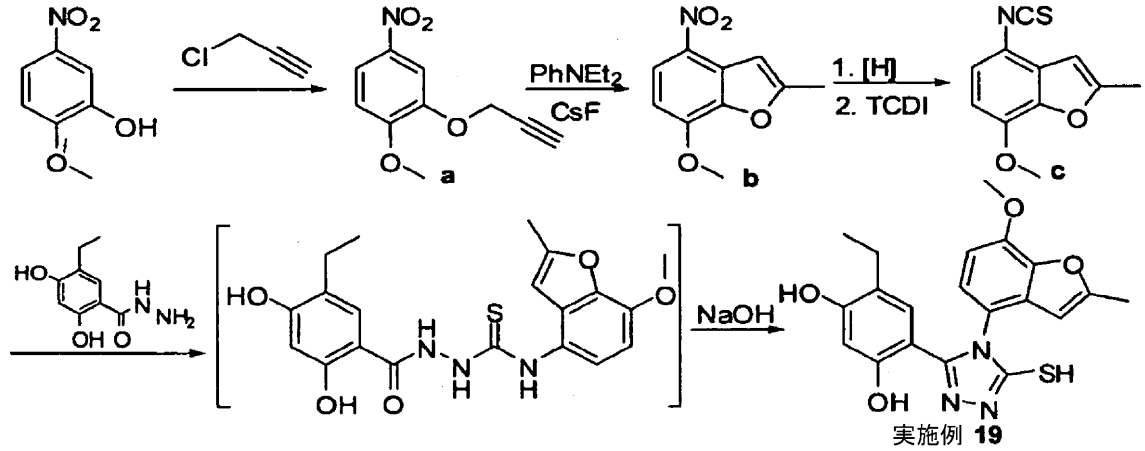
化合物２９を、化合物２４の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{24}H_{30}N_4O_4$ 438.2; Found: 439.4(M+1)$^+$

【０４９９】

実施例１９：４－エチル－６－［５－メルカプト－４－（７－メトキシ－２－メチル－ベンゾフラン－４－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール

スキーム7



【０５００】

１－メトキシ－４－ニトロ－２－プロプ－２－イニルオキシ－ベンゼン（ａ、スキーム７）

２－メトキシ－５－ニトロフェノール（６．０ｇ、３５ｍｍｏｌ）とK_2CO_3（６．５ｇ、４３ｍｍｏｌ）とをアセトン（２００ｍＬ）中にて３０分間攪拌した後、この懸濁液に塩化プロパルギル（６ｍＬ、過剰）を加え、６５℃で一晩加熱した。室温まで冷却後、水を加え、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（１００ｍＬ×３）。混合有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。粗生成物をＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ中にて再結晶化させたところ、表題生成物が白色の固体（６．４ｇ、８８％）として得られた。

【０５０１】

７－メトキシ－２－メチル－４－ニトロ－ベンゾフラン（ｂ、スキーム７）

１－メトキシ－４－ニトロ－２－プロプ－２－イニルオキシ－ベンゼン（６．２ｇ、３０ｍｍｏｌ）とＣｓＦ（３．０ｇ、２０ｍｍｏｌ）とをシュレンク管に仕込み、この反応フラスコをN_2でフラッシュした。$PhNEt_2$（１８ｍＬ）を加え、反応混合物を２１０℃で３時間加熱した。室温まで冷却後、水を加え、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（１００ｍＬ×３）。混合有機層を１Ｎ－ＨＣｌおよびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濃縮後の粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝２：８）で精製したところ、表題生成物が黄色の固体（２．４ｇ、３９％）として得られた。

【０５０２】

４－イソチオシアナト－７－メトキシ－２－メチル－ベンゾフラン（ｃ、スキーム７）

７－メトキシ－２－メチル－４－ニトロ－ベンゾフラン（１．２４ｇ、６．０ｍｍｏｌ）を、Ｐｄ／Ｃ（１０％、乾燥、７００ｍｇ）およびH_2バルーンを用いてＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中にて室温で２時間かけて水素化した。反応混合物を濾過した。濃縮後の濾液をカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝２．５：７．５）で精製したところ、７－メトキシ－２－メチル－ベンゾフラン－４－イルアミンが褐色の油（６２０ｍｇ、５

８％）として得られた。７－メトキシ－２－メチル－ベンゾフラン－４－イルアミン（６２０ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）に溶解させた。この溶液にＴＣＤＩ（チオカルボジイミダゾール、６８６ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。この反応混合物にシリカゲルを加え、真空下で溶媒を除去した。シリカゲル被覆粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝２：８）で精製したところ、表題生成物が黄白色の油（６３０ｍｇ、８２％）として得られた。

【０５０３】

４－エチル－６－［５－メルカプト－４－（７－メトキシ－２－メチル－ベンゾフラン－４－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール

４－イソチオシアナト－７－メトキシ－２－メチル－ベンゾフラン（２６３ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）および５－エチル－２，４－ジヒドロキシ－安息香酸ヒドラジド（２３５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（８ｍＬ）に溶解させ、反応混合物を７０℃で３０分間加熱した。室温まで冷却後、沈殿物を濾過し、乾燥させて、中間体を白色の固体（４９０ｍｇ、９８％）として得た。この中間体（４７５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を再密閉可能な試験管に仕込み、N_2でフラッシュした。２Ｎ－ＮａＯＨ（脱気、０．８６ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１１０℃で１．５時間加熱した。室温まで冷却後、水を加え、これを１Ｎ－ＨＣｌで酸性化した。沈殿した固体を濾過した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝０．５：９．５）で精製したところ、表題生成物が白色の固体（２２５ｍｇ、５２％）として得られた。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 9.50 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ESMS calcd. for $C_{20}H_{19}N_3O_4S_1$ 397.1; Found: 398.1 $(M+1)^+$

【０５０４】

実施例２０：４－（４－ベンゾチアゾール－５－イル－５－メルカプト－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）－６－エチル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３０）

化合物３０を、実施例１９と同様にして６－アミノベンゾチアゾールから合成した。

ESMS calcd. for $C_{17}H_{14}N_4O_2S_2$ 370.1; Found: 371.1$(M+1)^+$

【０５０５】

実施例２１：４－（４－ベンゾチアゾール－６－イル－５－メルカプト－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）－６－エチル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３１）

化合物３１を、実施例１９と同様にして５－ベンゾチアゾールアミンから合成した。

ESMS calcd. for $C_{17}H_{14}N_4O_2S_2$ 370.1; Found: 371.1$(M+1)^+$

【０５０６】

実施例２２：４－エチル－６－（５－メルカプト－４－キノリン－６－イル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３７）

化合物３７を、実施例１９と同様にして６－アミノキノリンから合成した。

ESMS calcd. for $C_{19}H_{16}N_4O_2S_1$ 364.1; Found: 365.1 $(M+1)^+$

【０５０７】

実施例２３：４－イソプロピル－６－［５－メルカプト－４－（３－メチル－３Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼ

ン－１，３－ジオール（化合物３２）
化合物３２を、実施例１９と同様にして３－メチル－３Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イルアミンから合成した。
ESMS calcd. for $C_{19}H_{19}N_5O_2S_1$ 381.1; Found: 382.1 $(M+1)^+$

【０５０８】
実施例２４：４－イソプロピル－６－［５－メルカプト－４－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３３）
化合物３３を、実施例１９と同様にして１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イルアミンから合成した。
ESMS calcd. for $C_{19}H_{19}N_5O_2S_1$ 381.1; Found: 382.1 $(M+1)^+$

【０５０９】
実施例２５：４－［４－（３Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－エチル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３５）
化合物３５を、実施例１９と同様にして３Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－イルアミンから合成した。
ESMS calcd. for $C_{16}H_{14}N_6O_2S_1$: 354.1; Found: 355.1 $(M+1)^+$

【０５１０】
実施例２６：４－エチル－６－［５－メルカプト－４－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３４）
化合物３４を、実施例１９と同様にして２－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イルアミンから合成した。
ESMS calcd. for $C_{18}H_{17}N_5O_2S_1$: 367.1; Found: 368.1 $(M+1)^+$

【０５１１】
実施例２７：４－［４－（２，２－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－２λ^6－ベンゾ［ｃ］チオフェン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－エチル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１）
化合物１を、化合物４の場合と同様にして合成した。
ESMS calcd. for $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2$ 403.1; Found: 404.1$(M+1)^+$

【０５１２】
実施例２８：５－（３－（５－エチル－２，４－ジヒドロキシフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１－メチルインドリン－２－オン（化合物２）
化合物２を、化合物４の場合と同様にして合成した。
ESMS calcd. for $C_{19}H_{18}N_4O_3S_1$ 382.1; Found: 383.1$(M+1)^+$

【０５１３】
実施例２９：５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）インドリン－２－オン（化合物２０）
化合物２０を、化合物４の場合と同様にして合成した。
ESMS calcd. for $C_{18}H_{16}N_4O_3S_1$ 368.1; Found: 369.1$(M+1)^+$

【０５１４】
実施例３０：４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（２－メチルイソインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール（化合物７）
化合物７を、化合物４の場合と同様にして合成した。

ESMS calcd. for $C_{20}H_{22}N_4O_2S_1$ 382.2; Found: 383.2(M+1)$^+$

【０５１５】
実施例３１：４－（４－（２－エチルイソインドリン－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール（化合物５）
化合物５を、化合物４の場合と同様にして合成した。
ESMS calcd. for $C_{21}H_{24}N_4O_2S_1$ 396.2; Found: 397.2(M+1)$^+$
【０５１６】
実施例３２：４－（４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール（化合物１２）
化合物１２を、化合物４の場合と同様にして合成した。
ESMS calcd. for $C_{20}H_{21}N_3O_2S_1$ 367.1; Found: 368.1(M+1)$^+$
【０５１７】
実施例３３：４－イソプロピル－６－（５－メルカプト－４－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３）
化合物３を、化合物４の場合と同様にして合成した。
ESMS calcd. for $C_{21}H_{23}N_3O_2S_1$ 381.2; Found: 382.2(M+1)$^+$

【０５１８】
実施例３４：４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチルインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール（化合物２８）
化合物２８を、化合物１９の場合と同様にして合成した。
ESMS calcd. for $C_{20}H_{22}N_4O_3$ 366.2; Found: 367.2(M+1)$^+$

【０５１９】
実施例３５：５－（３－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－４－（１－メチルインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オール（化合物２５）
化合物２５を、化合物１９の場合と同様にして合成した。
ESMS calcd. for $C_{21}H_{22}N_4O_2$ 362.2; Found: 363.2(M+1)$^+$
【０５２０】
実施例３６：１－（５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）イソインドリン－２－イル）エタノン（化合物２３）
化合物２３を、化合物１９の場合と同様にして合成した。
ESMS calcd. for $C_{21}H_{22}N_4O_4$ 394.2; Found: 395.2(M+1)$^+$

【０５２１】
実施例３７：４－（５－ヒドロキシ－４－（２－（２－メトキシエチル）イソインドリン－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－イソプロピルベンゼン－１，３－ジオール（化合物２６）
化合物２６を、化合物１９の場合と同様にして合成した。
ESMS calcd. for $C_{22}H_{26}N_4O_4$ 410.2; Found: 411.2(M+1)$^+$

【０５２２】
実施例３８：４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－３－（２，４－ジ

ヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物３８）

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.94 (q, *J*=8Hz, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 0.93 (d, *J*=8Hz, 1H).

ESMS calcd for $C_{20}H_{21}N_3O_3$: 351.1; Found: 352.0 $((M+H)^+$

【０５２３】

実施例３９：（４－アミノシクロヘキシル）（５－（３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－５－ヒドロキシ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）インドリン－１－イル）メタノン塩酸塩（化合物３９）

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.89 (s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.10-7.98 (m, 3H), 7.10 (s, 1H)), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.32-3.12 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 4H), 2.78-2.67(m, 1H), 1.9-1.63 (m, 8H), 0.99 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)

ESMS calcd for $C_{26}H_{32}ClN_5O_4$: 513.21; Found: 478.4 $(M+1)^+$

【０５２４】

実施例４０：２－（４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－メルカプト－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４－メトキシフェノール（化合物４０）

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 6.90-6.81 (m, 4H), 6.69-6.65 (m, 2H, 6.05 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).

ESMS calcd for $C_{16}H_{13}N_3O_4S$: 343.06; Found: 344.1 $(M+H)^+$

【０５２５】

実施例４１：３－（５－（１－（４－フルオロフェニル）プロパン－２－イル）－２，４－ジヒドロキシフェニル）－４－（２－（メトキシメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４１）

ESMS calcd for $C_{28}H_{28}FN_3O_5$ 505.2; Found: 506.4 $(M+H)^+$

【０５２６】

実施例４２：３－（５－（１－（４－フルオロフェニル）プロパン－２－イル）－２，４－ジヒドロキシフェニル）－４－（２－（ピロリジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４２）

ESMS calcd for $C_{30}H_{31}FN_4O_3$ 514.2; Found: 515.5 $(M+H)^+$

【０５２７】

実施例４３：３－（５－（４－フルオロフェネチル）－２，４－ジヒドロキシフェニル）－４－（２－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－チオン（化合物４３）

ESMS calcd for $C_{27}H_{26}FN_3O_4$ 477.1; Found: 478.3 $(M+H)^+$

【０５２８】

実施例４４：３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－（メチルスルホニル）インドリン－５－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４４）

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11.90 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 6.95 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.93 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.95-3.07 (m, 4H), 0.96 (d, *J*=6.9 Hz, 1H).

ESMS calcd for $C_{20}H_{22}N_4O_5S$: 430.1; Found: 431.1 $(M+H)^+$

【０５２９】

実施例４５：３－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（２－モルホリノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４５）

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm):11.89 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.16 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.59 (bs, 4H), 2.96-2.99 (m, 4H), 2.41-2.48 (m, 6H), 0.94 (d, *J*=6.6 Hz, 1H).

ESMS calcd for $C_{24}H_{28}N_4O_4$: 436.2; Found: 437.2 $(M+H)^+$

【０５３０】

実施例４６：４－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－エチル］－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１ａ）

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11.80 (br, 1H); 9.58 (s, 1H); 9.39 (s, 1H); 7.40-7.34 (m, 3H); 6.88-6.83 (m, 2H); 6.81 (dd, 1H); 6.71 (m, 1H); 6.56 (dm, 1H); 6.41 (m, 1H); 6.20 (m, 1H); 3.77 (s, 3H); 3.64 (s, 6H); 2.63-2.46 (m, 4H); MS: expected ion = 487.2; observed ion = 487.1

【０５３１】

４－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－エチル］－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール：

フラスコに、５－｛２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ビニル］－フェニル｝－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－オール（１６４ｍｇ；０．２５ｍｍｏｌ）と、１０％パラジウム炭素（５０ｍｇ）と、メタノール（２０ｍＬ）とを仕込み、水素雰囲気下においた。この反応物を一晩攪拌した後、セライトに通して濾過した。溶媒を除去し、４－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－エチル］－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（１０９ｍｇ；０．２２ｍｍｏｌ）を得た。

【０５３２】

５－｛２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ビニル］－フェニル｝－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－オール：

フラスコに、５－（２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモ－フェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－オール（２９０ｍｇ；０．５０ｍｍｏｌ）と、３，４－ジメトキシスチレン（９８ｍｇ；０．６０ｍｍｏｌ）と、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１１ｍｇ；０．０２５ｅｑ．）と、トリス－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（１０ｍｇ；０．１０ｅｑ．）と、ジイソプロピルエチルアミン（７７ｍｇ；０．６０ｍｍｏｌ）と、ジメチル

ホルムアミド（２ｍＬ）とを仕込んだ。この反応物を１３５℃で一晩加熱した後、冷却した。この溶液を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、水で洗浄（３×４０ｍＬ）した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、水分を除き、カラムクロマトグラフィで精製して、５－｛２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－［２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ビニル］－フェニル｝－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－オール（２２０ｍｇ；０．３３ｍｍｏｌ）を得た。

【０５３３】

５－（２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモ－フェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－オール：

フラスコに、粗Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－Ｎ”－（２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモ－ベンジリデン）－セミカルバジド（＜１９ｍｍｏｌ）と、水酸化ナトリウム（３．８ｇ；＞５ｅｑ．）と、エタノール（３００ｍＬ）と、フェリシアン化カリウム（１８．８ｇ；＞３ｅｑ．）とを仕込んだ。この反応物を還流状態で一晩加熱した後、冷却した。この反応物に、水（１リットル）を加え、沈殿物を回収し、水で洗浄（２×１００ｍＬ）した。真空下で乾燥させた後、５－（２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモ－フェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－オール（９．５ｇ；１６．３５ｍｍｏｌ）を回収した。

【０５３４】

Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－Ｎ”－（２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモ－ベンジリデン）－セミカルバジド：

フラスコに、Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－セミカルバジド（３．８３ｇ；１８．７７ｍｍｏｌ）と、２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモベンズアルデヒド（７．４６ｇ；１８．７７ｍｍｏｌ）と、エタノール（１００ｍＬ）とを仕込んだ。この反応物を還流状態で１時間攪拌し、冷却し、濾過し、エタノールで洗浄（２×２０ｍＬ）し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－Ｎ”－（２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモ－ベンジリデン）－セミカルバジドを得た。これを、次のステップで粗い状態のまま利用した。

【０５３５】

２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモベンズアルデヒド：

フラスコに、２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモベンジルアルコール（１０．５ｇ；２６ｍｍｏｌ）と、二酸化マンガン（４５ｇ．；０．５２０ｍｏｌ）と、ジクロロメタン（２５０ｍＬ）とを仕込んだ。この反応物を還流状態で３日間攪拌した。次に、スラリーをセライトに通して濾過し、水分を除いて、２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモベンズアルデヒド（７．４６ｇ；１８．７７ｍｍｏｌ）を得た。

【０５３６】

２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモベンジルアルコール：

フラスコに、２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモ安息香酸（１２．４ｇ．；３０ｍｍｏｌ）と、テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）とを仕込み、溶液が均質になるまで窒素下で攪拌した。水素化アルミニウムリチウム（１．４２５ｇ；１．２５ｅｑ．）を徐々に加え、開始材料が消費されたことがＴＬＣによって示されるまで、この反応物を攪拌した。この反応物を、硫酸ナトリウム（２０ｍＬ）の飽和溶液でゆっくりとクエンチした後、セライトに通して濾過した。別途用意したテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）で固体を洗浄し、有機層から水分を除いて、２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモベンジルアルコール（１０．５ｇ；２６ｍｍｏｌ）を得た。

【０５３７】

２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモ安息香酸：

フラスコに、ベンジル－２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモベンゾアート（２５ｇ；５０ｍｍｏｌ）と、５Ｎの水酸化ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）と、メタノール（２００ｍＬ）とを仕込んだ。この反応物を還流状態で一晩加熱し、冷却し、濃塩酸でｐＨ

＝２に酸性化した。この溶媒を蒸発させて半分に減らし、固体を濾過し、水で洗浄（１００ｍＬ）し、ジクロロメタンに溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、水分を除いて、２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモ安息香酸（１５．５ｇ；３７．５ｍｍｏｌ）を得た。

【０５３８】

ベンジル－２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモベンゾアート：

フラスコに、５－ブロモ－２，４－ジヒドロキシ－安息香酸（７．５ｇ；３０ｍｍｏｌ）と、臭化ベンジル（２５．６ｇ；１５０ｍｍｏｌ）と、炭酸カリウム（２１ｇ；１５０ｍｍｏｌ）と、ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）とを仕込んだ。この反応物を７０℃で一晩加熱した。この反応物を冷却し、酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈し、１規定の塩化ナトリウム溶液で洗浄（３×５００ｍＬ）し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、水分を除いて、ベンジル－２，４－ビス－ベンジルオキシ－５－ブロモベンゾアート（１１．０ｇ；２１．８ｍｍｏｌ）を得た。

【０５３９】

実施例４７：４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－フェネチル－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物２ａ）

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11.81 (br, 1H); 9.60 (s, 1H); 9.40 (s, 1H); 7.43-7.36 (m, 3H); 7.35-7.03 (m, 5H); 6.88 (d, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.42 (d, 1H); 6.22 (s, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.64 (s, 6H); 2.62-2.47 (m, 4H); MS: expected ion = 427.2; observed ion = 427.1

化合物２ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

【０５４０】

実施例４８：４－［２－（２，６－ジフルオロ－フェニル）－エチル］－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３ａ）

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11.81 (br, 1H); 9.61 (s, 1H); 9.39 (s, 1H); 7.40-7.22 (m, 4H); 7.04-6.97 (m, 2H); 6.83 (dd, 1H); 6.70 (s, 1H); 6.41 (d, 1H); 6.18 (s, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.69 (t, 2H); 2.55 (t, 2H); MS: expected ion = 463.2; observed ion = 463.1

化合物３ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

【０５４１】

実施例４９：４－（２－｛２，４－ジヒドロキシ－５－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－フェニル｝－エチル）－ベンゾニトリル（化合物４ａ）

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): 11.81 (br, 1H); 9.60 (s, 1H); 9.40 (s, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.41-7.36 (m, 3H); 7.24 (d, 2H); 6.86-6.81 (m, 2H); 6.42 (d, 1H); 6.19 (s, 1H); 3.79 (s, 3H); 2.64 (t, 2H); 2.57 (t, 2H); MS: expected ion = 452.2; observed ion = 452.1

化合物４ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

【０５４２】

実施例５０：４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（３，４，５－トリメトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物５ａ）

^{1}H-NMR (MeOD): 7.58 (d, 2H); 7.41 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.09 (dd, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.40 s, 1H); 6.08 (s, 2H); 3.88-3.77 (m, 12H); 2.35 (m, 2H); 2.09 (m, 2H); MS: expected ion = 517.2; observed ion = 517.2

化合物５ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

【０５４３】

実施例５１：４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－（２－ペンタフルオロフェニル－エチル）－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物６ａ）

^{1}H-NMR (MeOD): 7.48 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.04 (dd, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.32 (s, 1H); 6.18 (s, 1H); 3.80 (s, 3H); 2.29 (m, 2H); 2.19 (dd, 2H); MS: expected ion = 517.2; observed ion = 517.1

化合物６ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

【０５４４】

実施例５２：４－（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－１－メチル－エチル）－６－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物７ａ）

^{1}H-NMR (MeOD): 7.53 (m, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.08 (dd, 1H); 6.57 (d, 1H); 6.49 (d, 1H); 6.30 (d, 2H); 6.18 (m, 1H); 5.69 (s, 1H); 5.31 (s, 1H); 4.67 (s, 1H); 3.79 (s, 3H); 2.83 (m, 1H); 2.19 (dd, 1H); 1.56 (dd, 1H); 0.34 (d, 3H); MS: expected ion = 485.2; observed ion = 485.2

化合物７ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

【０５４５】

実施例５３：４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（４－メトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物８ａ）

^{1}H-NMR (MeOD): 7.50-7.44 (m, 2H); 7.23 (d, 1H); 7.01 (dd, 1H); 6.73 (s, 4H); 6.53 (d, 1H); 6.43 (s, 1H); 6.25 (s, 1H); 3.77 (s, 1H); 3.73 (s, 1H); 2.36 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); MS: expected ion = 457.2; observed ion = 457.1

化合物８ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

【０５４６】

実施例５４：４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－［２－（３－メトキシ－フェニル）－エチル］－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物９ａ）

^{1}H-NMR (MeOD): 7.51-7.43 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.12-6.98 (m, 3H); 6.66 (m, 1H); 6.43-6.37 (m, 3H); 6.28 (s, 1H); 3.77 (s, 1H); 3.72 (s, 1H); 2.37 (m, 2H); 2.20 (m, 2H); MS: expected ion = 457.2; observed ion = 457.1

化合物９ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

【０５４７】

実施例５５：４－［５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－６－（１－メチル－２－フェニル－エチル）－ベンゼン－１，３－ジオール（化合物１０ａ）

^{1}H-NMR (MeOD): 7.59 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.22-6.96 (m, 5H); 6.77 (dd, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.38-6.34 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.00 (m, 1H); 2.43 (dd, 1H); 1.67 (dd, 1H); 0.40 (d, 3H); MS: expected ion = 441.2; observed ion = 441.1

化合物１０ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

【０５４８】

実施例５６：４－（４－クロロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３８ａ）

化合物３８ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

MS: expected ion = 461.2; observed ion = 461.2

【０５４９】

実施例５７：４－（４－フルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３９ａ）

化合物３９ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

MS: expected ion = 459.2; observed ion = 459.3

【０５５０】

実施例５８：４－（２，４－ジフルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール（化合物４０ａ）

化合物４０ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

MS: expected ion = 463.2; observed ion = 463.3

【０５５１】

実施例５９：４－（２，５－ジフルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール（化合物４１ａ）

化合物４１ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

MS: expected ion = 463.2; observed ion = 463.3

【０５５２】

実施例６０：４－（３，５－ジフルオロフェネチル）－６－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール（化合物４２ａ）

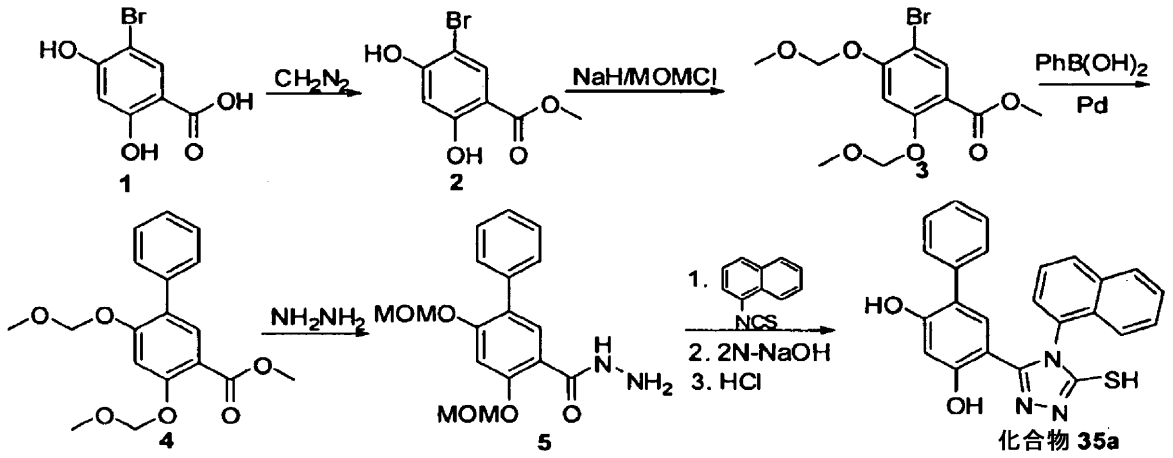
化合物４２ａを、化合物１ａの場合と同様にして合成した。

MS: expected ion = 463.2; observed ion = 463.3

【０５５３】

実施例６１：５－（５－メルカプト－４－ナフタレン－１－イル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）－ビフェニル－２，４－ジオール（化合物３５ａ）

スキームＡ



【０５５４】

５－ブロモ－２，４－ジヒドロキシ－安息香酸メチルエステル（２）

５－ブロモ－２，４－ジヒドロキシ－安息香酸一水和物（１）（２０．０ｇ、８０ｍｍｏｌ）を、１０００ｍｌ容の丸底フラスコに仕込み、ＴＨＦ（２００ｍｌ）に溶解させた。この溶液を氷水浴中にて０℃まで冷却した。同時に、ＫＯＨ（３０．０ｇ、過剰）／水（２００ｍＬ）溶液を、氷水浴中にて５００ｍｌ容の丸底フラスコで調製した。このＫＯＨ／水溶液にエーテル（２００ｍＬ）を加えた後、強く攪拌しながらＮ－ニトロソ－Ｎ－メチル尿素（７１％、１３．０ｇ、１２８ｍｍｏｌ）を加えた。生成された黄色のエーテル層をゆっくりと１のＴＨＦ溶液に移した。追加のエーテル（１００ｍＬ）をＫＯＨ／水溶液に加え、黄色のエーテル層を１のＴＨＦ溶液に移した。（これをさらに２回繰り返した）。反応をＴＬＣ解析で監視した。（反応混合物に１が依然として残っていたら、さらにＮ－ニトロソ－Ｎ－メチル尿素を用いることが可能である）。酢酸（ｃａ．１ｍＬ）を加えて反応物をクエンチした。反応混合物を水で洗浄（１５０ｍＬ×２）し、さらにブライン（１５０ｍＬ）でも洗浄して、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮された粗生成物を高温のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから再結晶化させたところ、生成物が黄白色の固体（１０．５ｇ、５３％）として得られた。濃縮後の母液を再結晶化させ、さらに生成物（５．５ｇ、２８％）を得た。これらの生成物を合わせて１６．０ｇ（総収率８１％）の表題生成物を得た。

【０５５５】

５－ブロモ－２，４－ビス－メトキシメトキシ－安息香酸メチルエステル（３）

ＮａＨ（鉱油中６０％懸濁液、６ｇ、１５０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６０ｍＬ）に入れた懸濁液に、５－ブロモ－２，４－ジヒドロキシ－安息香酸メチルエステル（２）（１２．４ｇ、５０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）に入れたものを０℃でゆっくりと加えた。これを０℃で１０分間攪拌した後、室温で３０分間攪拌した。ＭＯＭＣｌ（１１．４ｍＬ、１５０ｍｍｏｌ）を０℃で反応混合物に徐々に加え、反応混合物を０℃で３０分間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。氷水浴中にて氷水に注いだ後、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出（１００ｍＬ×３）した。混合有機層を水およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させた。濃縮後の粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝２：８）で精製したところ、表題生成物が黄白色の油（１５．８ｇ、９４％）として得られた。この油は、冷蔵庫で保管すると固体になった（固体は取扱いが容易である）。

【０５５６】

４，６－ビス－メトキシメトキシ－ビフェニル－３－カルボン酸メチルエステル（４）

シュレンク管に、５－ブロモ－２，４－ビス－メトキシメトキシ－安息香酸メチルエステル（３）（５０３ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）と、フェニルボロン酸（２７２ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）と、$Pd(OAc)_2$（２２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）と、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（８２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）と、Ｋ

$_3$ＰＯ$_4$　Ｈ$_2$Ｏ（４．７０ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）とを仕込んだ。反応管を脱気し、Ｎ$_2$（×３）を充満させた。トルエン（１０ｍＬ、無水、アルドリッチ（Ａｌｄｒｉｃｈ）から入手した完全密封瓶（ｓｕｒｅ　ｓｅａｌ　ｂｏｔｔｌｅ））を加えた。この反応物を室温で１０分間攪拌し、１０５℃で２４時間加熱（予加熱した油浴）した。反応混合物を自然に室温まで冷まし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および水（７０ｍＬ）で希釈した。水性相をＥｔＯＡｃで抽出（４０ｍＬ×３）し、混合有機層を水およびブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させた。濃縮後の粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中２５％ＥｔＯＡｃ）で精製したところ、表題生成物が無色の油（４６０ｍｇ、９３％）として得られた。

【０５５７】

４，６－ビス－メトキシメトキシ－ビフェニル－３－カルボン酸ヒドラジド（５）

２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－安息香酸メチルエステル（４、４６０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）をジオキサンに溶解させた。ヒドラジン（過剰）を加え、すべての化合物５が消費されるまで反応混合物を１００℃で加熱した。反応混合物を自然に室温まで冷ました後、溶媒と過剰なＮＨ$_2$ＮＨ$_2$を真空下（その後、水浴中で加熱しながら高真空で）にて除去した。粗生成物を高温のＥｔＯＨに溶解させ、湯浴中で高真空下にて乾燥させた。この操作を、すべてのヒドラジンが粗生成物７から取り除かれるまで繰り返した（ヒドラジンは、ＰＭＡで染色するとＴＬＣのボトムラインで検出可能である）。粗生成物を再結晶化したところ、５が得られた。

【０５５８】

５－（５－メルカプト－４－ナフタレン－１－イル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）－ビフェニル－２，４－ジオール（化合物３５ａ）

５（３０１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）および１－イソチオシアナト－ナフタレン（２００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中にて７０℃で３０分間攪拌し、反応混合物を室温まで冷却した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させて、中間体（４１２ｍｇ、８０％）を得た。

【０５５９】

この中間体（４００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）に、脱気した２Ｎ－ＮａＯＨ（０．７ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１１０℃で２時間攪拌した。室温まで冷ました後、反応混合物を１Ｎ－ＨＣｌで酸性化した。白色の沈殿物を濾過し、乾燥させて、５－（４，６－ビス－メトキシメトキシ－ビフェニル－３－イル）－４－ナフタレン－１－イル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－チオールを白色の固体（２５０ｍｇ、６５％）として得た。５－（４，６－ビス－メトキシメトキシ－ビフェニル－３－イル）－４－ナフタレン－１－イル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－チオール（１９０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（７ｍＬ）に溶解させ、溶液に６Ｎ－ＨＣｌ（０．５ｍＬ）を加えた。反応混合物を５０℃で２時間加熱した。ＭｅＯＨを真空下で除去した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出（２０ｍＬ×３）した。混合有機層を水およびブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させた。濃縮後の粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中ＭｅＯＨ１０％）で精製したところ、表題生成物が白色の固体（１２０ｍｇ、７７％）として得られた。

ESMS calcd. for $C_{24}H_{17}N_3O_2S_1$ 411.1; Found: 412.1 $(M+1)^+$

【０５６０】

実施例６２：４－（フラン－２－イル）－６－（５－メルカプト－４－（ナフタレン－１－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３６ａ）

化合物３６ａを、化合物３５ａの場合と同様の方法で合成した。

ESMS calcd. for $C_{22}H_{15}N_3O_3S_1$ 401.1; Found: 402.1 $(M+1)^+$

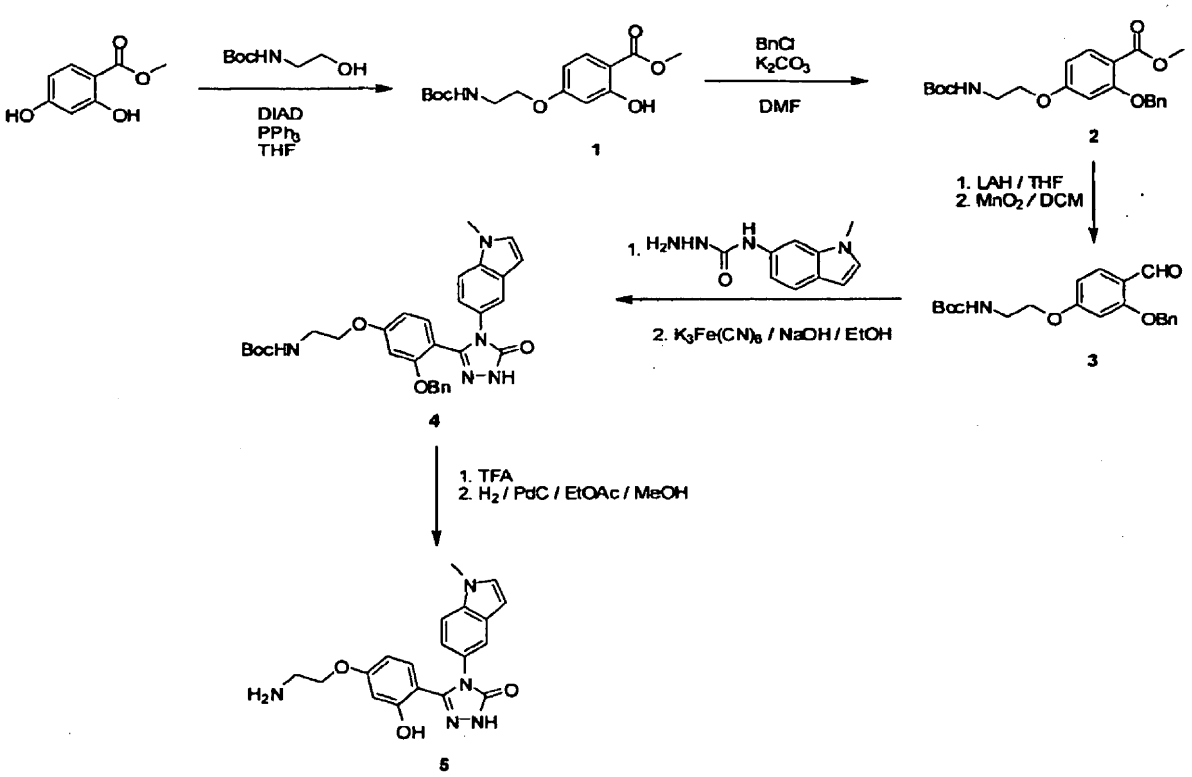
【０５６１】

実施例６３：４－（５－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）

－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼン－１，３－ジオール（化合物３７ａ）
化合物３７ａを、化合物１ａの場合と同様の方法で合成した。
ESMS calcd. for $C_{20}H_{16}N_6O_3$ 388.1; Found: 389.1 $(M+1)^+$

【０５６２】
実施例６４：３－（４－（２－アミノエトキシ）－２－ヒドロキシフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物１ｂ）

スキーム 8



【０５６３】
メチル４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ）－２－ヒドロキシベンゾアート（１）
商業入手可能な開始材料である、２，４－ジヒドロキシベンゾアート（１．０４ｇ、６．２１ｍｍｏｌ）と、ｔｅｒｔ－ブチル２－ヒドロキシエチルカルバメート（１．１０ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）と、トリフェニルホスフィン（１．８ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）とを、無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解させた。この溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（１．３ｍＬ、６．８２ｍｍｏｌ）を加え、この反応物を室温で１８時間攪拌した。水（２００ｍＬ）と酢酸エチル（２００ｍＬ）とを加えた。有機層を分離し、水で洗浄（２×２００ｍＬ）、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。粗生成物を、ヘキサン中１０％～５０％酢酸エチルの勾配で溶出するシルカゲル（ｓｉｌｃａｇｅｌ）カラムクロマトグラフィで精製した。純粋な所望の生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去して、白色の固体（１．０９ｇ、５６％）を生成した。
【０５６４】
メチル２－（ベンジルオキシ）－４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ）ベンゾアート（２）
（１）（１．０７ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）と塩化ベンジル（０．４３ｍＬ、３．７８ｍｍｏｌ）とをＴＨＦ（１００ｍＬ）に入れた溶液に、炭酸カリウム（１．５７ｇ、１１ｍｍｏｌ）を加えた後、この反応物を１８時間かけて９０℃まで加熱した。室温まで冷まし

た後、水（２００ｍＬ）と酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水で洗浄（２×２００ｍＬ）し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固した。粗生成物を、ヘキサン中１０％～５０％酢酸エチルの勾配で溶出するシルカゲル（ｓｉｌｃａｇｅｌ）カラムクロマトグラフィで精製した。純粋な所望の生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去して、無色の油（８９０ｍｇ、６４％）を生成した。

【０５６５】

Ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（ベンジルオキシ）－４－ホルミルフェノキシ）エチルカルバメート（３）

（２）（９００ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５０ｍＬ）に入れた溶液を氷浴中にて５℃まで冷却した。ＬＡＨ（ＴＨＦ中２Ｍの溶液３．４ｍＬ、６．７２ｍｍｏｌ）溶液を加えた後、反応物を自然に室温まで温め、合計で１８時間攪拌した。室温まで冷ました後、水（１００ｍＬ）と酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水で洗浄（２×１００ｍＬ）し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固して、粗生成物を生成した。この粗生成物を、それ以上精製することなく次のステップに利用した。

【０５６６】

上記で得られた粗生成物を、すみやかにジクロロメタン（５０ｍＬ）に再溶解させ、MnO_2（９００ｍｇ）を加えた。５時間攪拌後、シルカゲル（ｓｉｌｃａｇｅｌ）プラグで余分なMnO_2を濾過して除去し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、ヘキサン中１０％～５０％酢酸エチルの勾配で溶出するシルカゲル（ｓｉｌｃａｇｅｌ）カラムクロマトグラフィで精製した。純粋な所望の生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去して、無色の油（４９０ｍｇ、２つのステップで５９％）を生成した。

【０５６７】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（ベンジルオキシ）－４－（４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェノキシ）エチルカルバメート（４）

Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ヒドラジンカルボキサミド（２７０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）と（３）（５００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）とをエタノール（２０ｍＬ）中で組み合わせたものを８０℃で１時間加熱した。次に、余分な溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をそれ以上精製することなく次のステップで利用した。

【０５６８】

上記で得られた粗生成物を、エタノール（２０ｍＬ）中に懸濁させ、固体のＮａＯＨ（１７０ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ）およびフェロシアン化カリウム粉末（９００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物全体を１８時間かけて還流状態まで加熱した。室温まで冷ました後、水（１００ｍＬ）と酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水で洗浄（２×１００ｍＬ）し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固して、粗生成物を生成した。ヘキサン中１０％～５０％酢酸エチルの勾配で溶出するシルカゲル（ｓｉｌｃａｇｅｌ）カラムクロマトグラフィでさらに精製して、所望の生成物を白色の固体（３８０ｍｇ、７７％）として生成した。

【０５６９】

３－（４－（２－アミノエトキシ）－２－ヒドロキシフェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（５）

ＢＯＣ保護したアミン（４）（１００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（５ｍＬ）およびジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解させ、室温で１８時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、白色の固体を生成した。これを次のステップでそのまま利用した。

【０５７０】

上記で得られた粗生成物をＥｔＯＡｃ（５ｍｌ）およびＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解させた。この溶液に、パラジウム（５０ｍｇ、１０％活性炭上）を加え、この反応物を水素雰囲気（バルーン）下で１８時間攪拌した。余分なパラジウムをシルカゲル（ｓｉｌｃａｇ

ｅｌ）プラグで濾過して除去し、減圧下で溶媒を除去したところ、所望の生成物が白色の固体（２０ｍｇ、３０％）として得られた。

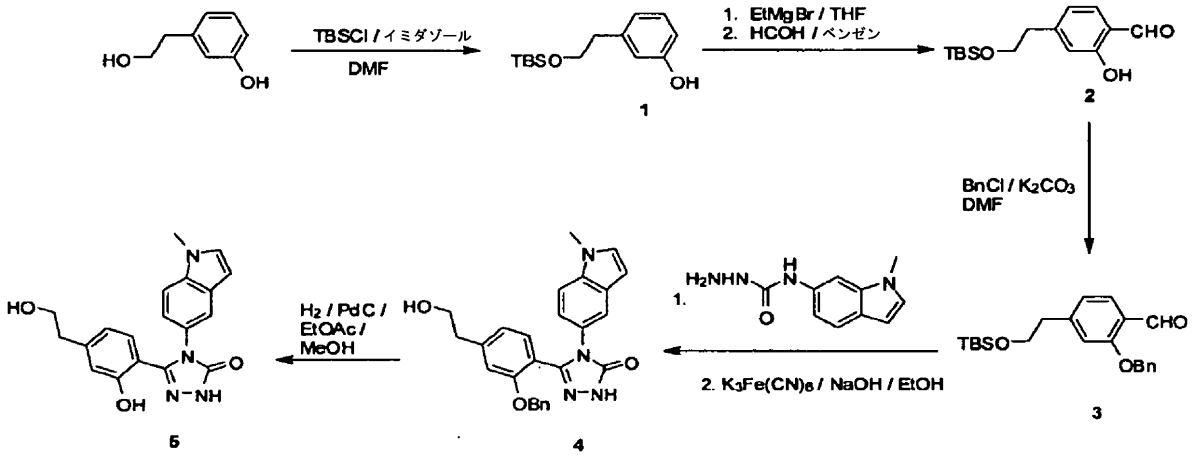
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 11.89 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.54 (bs, 1H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.13 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.29-6.37 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (m, 2H).

ESMS calcd. for $C_{19}H_{19}N_5O_3$ 365.15; Found: 366.1 $(M+1)^+$

【０５７１】

実施例６５：３－（２－ヒドロキシ－４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８ｂ）

スキーム 9



【０５７２】

３－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル）フェノール（１）

３－（２－ヒドロキシエチル）フェノール（７．５５ｇ、０．０５４６ｍｏｌ）と、ＴＢＳＣｌ（８．２２ｇ、０．０５４６ｍｏｌ）と、イミダゾール（３．７１ｇ、０．０５４６ｍｏｌ）とをＤＭＦに入れた溶液を、室温で１８時間攪拌した。水（２００ｍＬ）と酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水で洗浄（２×１００ｍＬ）し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固して、所望の生成物を透明な油として得た。この油を、それ以上精製することなく使用した。

【０５７３】

４－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル）－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（２）

（１）（５３８ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を氷浴中で冷却したＴＨＦ（２０ｍｌ）およびトリエチルアミン（３ｍｌ）に入れた溶液に、臭化エチルマグネシウム（２．１３ｍＬの１Ｍ溶液、２．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を自然に室温まで温め、合計１時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、トルエン（５０ｍｌ）を加え、続いてこのトルエンを減圧下で除去した。同じ手順を２回繰り返した。３回目にトルエンを加えた後、パラホルムアルデヒド（１６０ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ）を加え、この反応物を１８時間かけて還流状態まで加熱した。室温まで冷ました後、水（１００ｍＬ）と酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水で洗浄（２×１００ｍＬ）し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固して、粗生成物を黄色の油として生成した。この粗生成物をヘキサン中１０％～５０％酢酸エチルの勾配で溶出するシルカゲル（ｓｉｌｃａｇｅｌ）カラムクロマトグラフィで精製し、最終生成物を黄色の油（１００ｍｇ、１７％）として生成した。

【０５７４】
２－（ベンジルオキシ）－４－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル）ベンズアルデヒド（３）
（２）（１４ｇ、０．０５０ｍｏｌ）と、塩化ベンジル（６．３ｍＬ、０．０５５ｍｏｌ）と、炭酸カリウム（２０．７ｇ、０．１５ｍｏｌ）とを組み合わせたものを、３時間かけて１００℃まで加熱した。室温まで冷ました後、水（２００ｍＬ）と酢酸エチル（４００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水で洗浄（５×２００ｍＬ）し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固して、粗生成物を黄色の油として生成した。この油をそれ以上精製することなく次のステップに利用した。

【０５７５】
３－（２－（ベンジルオキシ）－４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（４）
アルデヒド（３）（１．１ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）とＮ－（１－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ヒドラジンカルボキサミド（０．６１ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）とをエタノールに懸濁させた。８０℃まで加熱すると、透明な溶液が得られた。この溶液をこの温度で１時間保った。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、ヘキサン中５０％～１００％酢酸エチルの勾配で溶出するシルカゲル（ｓｉｌｃａｇｅｌ）カラムクロマトグラフィで生成した。純粋な所望の生成物を白色の固体（６９０ｍｇ、４８％）として得た。

【０５７６】
前のステップで得られた生成物（６９０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を、エタノール中にてＮａＯＨ（１５０ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）およびフェロシアン化カリウム粉末（８１０ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）と合わせた。この組み合わせを１８時間かけて８０℃まで加熱した。室温まで冷ました後、水（１００ｍＬ）と酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水で洗浄（３×１００ｍＬ）し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固して、粗生成物を褐色の固体として生成した。この粗生成物を、ヘキサン中５０％～１００％酢酸エチルの勾配、さらにはジクロロメタン中１０％ＭｅＯＨの勾配で溶出するシルカゲル（ｓｉｌｃａｇｅｌ）カラムクロマトグラフィで精製した。純粋な所望の生成物を含有する画分を合わせ、白色の固体（２００ｍｇ、３７％）を生成した。

【０５７７】
３－（２－ヒドロキシ－４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（５）
保護したトリアゾロン（４）（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（２ｍｌ）およびＭｅｏＨ（２ｍＬ）に溶解させた後、パラジウム（１００ｍｇ、１０％活性炭上）を加えた。この反応物を水素（バルーン）雰囲気下にて室温で１８時間攪拌した。シルカゲル（ｓｉｌｃａｇｅｌ）プラグを通して濾過した後、減圧下で溶媒を除去して、所望の生成物を白色の固体（１００ｍｇ、８３％）として生成した。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 11.90 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.54-6.60 (m, 2H), 6.37-6.38 (m, 1H), 4.59-4.61 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48-3.55 (m, 2H), 2.56 (t, *J*=6 Hz, 2H).

ESMS calcd. for $C_{19}H_{18}N_4O_3$ 350.14; Found: 351.1 $(M+1)^+$

【０５７８】
実施例Ａ：Ｈｓｐ９０の阻害
Ｈｓｐ９０タンパク質は、ストレスゲン（Ｓｔｒｅｓｓｇｅｎ）から得られる（カタログ番号ＳＰＰ－７７０）。アッセイ緩衝液：１００ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（Ｐｈ７．４

）、２０mMのＫＣｌ、６mMの$MgCl_2$。マラカイトグリーン（０．０８１２％ｗ／ｖ）（Ｍ９６３６）およびポリビニルアルコールＵＳＰ（２．３２％ｗ／ｖ）（Ｐ１０９７）は、シグマ（Ｓｉｇｍａ）から得られる。Ｈｓｐ９０タンパク質のＡＴＰａｓｅ活性の検討にはマラカイトグリーンアッセイ（方法の詳細についてはＭｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｍｅｄ、２００３、８５：１４９を参照のこと）を使用する。簡単に説明すると、Ｈｓｐ９０タンパク質をアッセイ緩衝液（１００mM Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、Ｐｈ７．４、２０mM ＫＣｌ、６mM $MgCl_2$）に入れ、９６ウェルのプレートで、ＡＴＰ単独（陰性対照）またはゲルダナマイシン（陽性対照）の存在下または本発明の化合物の存在下で混合する。マラカイトグリーン試薬を反応物に加える。この混合物を３７℃で４時間インキュベートし、クエン酸ナトリウム緩衝液（３４％ｗ／ｖクエン酸ナトリウム）を反応物に加える。吸光度６２０ｎｍでＥＬＩＳＡリーダーを用いてプレートを読み取る。

【０５７９】

実施例Ｂ：Ｈｓｐ９０活性を阻害することによるＨｓｐ９０クライアントタンパク質の分解

Ａ．細胞および細胞培養

米国バージニア州にある米国微生物系統保存機関（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）から入手したヒトＨｅｒ２高発現乳癌ＢＴ４７４（ＨＴＢ－２０）、ＳＫ－ＢＲ－３（ＨＴＢ－３０）およびＭＣＦ－７乳癌（ＨＴＢ－２２）を、４mM Ｌ－グルタミンおよび抗生物質（１００ＩＵ／ｍｌペニシリンおよび１００ｕｇ／ｍｌストレプトマイシン；ギブコビーアールエル（ＧｉｂｃｏＢＲＬ））含有ダルベッコ変法イーグル培地で増殖させた。細胞の指数増殖を得るために、細胞をトリプシン処理し、計数し、細胞密度0.5×10^6個／ｍｌで３日ごとに定期的に播種した。実験はすべて、細胞継代後の１日目に実施した。

【０５８０】

Ｂ．本発明の化合物での処理後の細胞におけるＨｅｒ２の分解

１．方法１

０．５μM、２μMまたは５μMの１７ＡＡＧ（陽性対照）または０．５μM、２μMまたは５μMの本発明の化合物を用いて、ＢＴ－４７４細胞をＤＭＥＭ培地で一晩処理する。処理後、氷上で１０分間の細胞溶解緩衝液（＃９８０３、セル・シグナリング・テクノロジー（ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ））のインキュベーションによって、各細胞質試料を1×10^6個の細胞から調製する。細胞質画分として用いられる、上記の手順で得られる上清をＳＤＳ－ＰＡＧＥ用に試料緩衝液と溶解させ、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルに流し、セミドライトランスファーを用いてニトロセルロース膜にブロットする。０．５％ツイーン含有ＴＢＳに５％スキムミルクを入れたものを用いて室温にて１時間、ニトロセルロースへの非特異的結合をブロックした後、ハウスキーピング対照タンパク質として抗－チューブリン（Ｔ９０２６、シグマ（Ｓｉｇｍａ））および抗－Ｈｅｒ２／ＥｒＢ２ ｍＡｂ（ウサギＩｇＧ、＃２２４２、セル・シグナリング（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ））を用いてプローブした。ＨＲＰ共役ヤギ抗ウサギＩｇＧ（Ｈ＋Ｌ）およびＨＲＰ共役ウマ抗マウスＩｇＧ（Ｈ＋Ｌ）を二次Ａｂ（＃７０７４、＃７０７６、セル・シグナリング（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ））として使用し、ＬｕｍｉＧＬＯ試薬、２０×ペルオキシド（＃７００３、セル・シグナリング（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ））を可視化用に使用する。

【０５８１】

Ｈｓｐ９０クライアントタンパク質であるＨｅｒ２は、本発明の化合物で細胞を処理すると分解されると思われる。陽性対照として周知のＨｓｐ９０阻害剤である１７ＡＡＧを０．５μM使用すると、Ｈｅｒ２が部分的に分解される。

【０５８２】

２．方法２

ＭＶ－４－１１細胞（２０，０００個／ウェル）を９６ウェルのプレートで培養し、３７℃で数時間維持した。さまざまな濃度の本発明の化合物または１７ＡＡＧ（陽性対照）

で細胞を処理し、３７℃で７２時間インキュベートした。細胞の生存数を細胞計数キット－８（同仁化学研究所（Ｄｏｊｉｎｄｏ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）、カタログ番号ＣＫ０４）で測定した。

【０５８３】

本発明の化合物によるＨｅｒ２分解のＩＣ$_{50}$の範囲を下記の表４にあげておく。

【０５８４】

（表４）Ｈｓｐ９０の阻害に対する本発明の化合物のＩＣ$_{50}$の範囲

ＩＣ$_{50}$	化合物番号
＜３０ｎＭ	１７、１９、２１
＜７５ｎＭ	６、８、９、１０、１８、２２、２４、２６、２７、２９、３８、４５
＜３００ｎＭ	３、４、５、７、１３、１５、１６、３３、４１、４２、４４
＜５００ｎＭ	２３
＜１μＭ	３９
＞１μＭ	１、２、３０、３１、３２、３４、３５、４３

【０５８５】

（表５）Ｈｓｐ９０の阻害に対する本発明の化合物のＩＣ$_{50}$の範囲

ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	化合物番号
＜１７５	３ａ、７ａ、１０ａ、１１ａ、３８ａ、３９ａ、
＜５００	１ａ、４ａ、４１ａ、
＜７７５	２ａ、６ａ、４０ａ、４２ａ、
＞１０００	５ａ、８ａ、９ａ、

【０５８６】

（表６）Ｈｓｐ９０の阻害に対する本発明の化合物のＩＣ$_{50}$の範囲

ＩＣ$_{50}$（μＭ）	化合物番号
＞１０	１ｂ、８ｂ、９ｂ

【０５８７】

Ｃ．本発明の化合物で処理した細胞表面でのＨｅｒ２の蛍光染色

本発明の化合物での処理後、細胞を１×ＰＢＳ／１％ＦＢＳで２回洗浄し、続いて抗－Ｈｅｒ２－ＦＩＴＣ（＃３４０５５３、ＢＤ）で４℃にて３０分間染色する。次に、細胞をＦＡＣＳ緩衝液中で３回洗浄した後、０．５ｍｌの１％パラホルムアルデヒドで固定化する。ファックスキャリバー（ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ）システムでデータを得る。アイソタイプ対応対照を使用して、試料の非特異的染色を規定し、蛍光マーカーを設定する。試料ごとに合計１０，０００回のイベントを記録した。セルクエスト（ＣｅｌｌＱｕｅｓｔ）ソフトウェア（ビーディ・バイオサイエンシーズ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ））を用いてデータを分析する。

【０５８８】

Ｄ．アポトーシス解析

本発明の化合物での処理後、細胞を１×ＰＢＳ／１％ＦＢＳで１回洗浄し、続いてＦＩＴＣ共役アネキシンＶおよびヨウ化プロピジウム（ＰＩ）（いずれもビーディ・バイオサイエンシーズ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）から入手）を用いて結合緩衝液で４℃にて３０分間染色する。ファックスキャリバー（ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ）（ビーディ・バイオサイエンシーズ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ））でフローサイトメトリー解析を実施し、試料ごとに合計１０，０００回のイベントを記録する。セルクエスト（Ｃｅｌｌ

Ｑｕｅｓｔ）ソフトウェア（ビーディ・バイオサイエンシーズ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ））を用いてデータを分析する。対照の蛍光を差し引いた上で、相対蛍光を計算する。

【０５８９】

Ｅ．本発明の化合物での処理後の細胞におけるｃ－Ｋｉｔの分解

本発明のＨｓｐ９０阻害剤によって誘発されるｃ－ｋｉｔ分解の試験には、２つの白血病細胞株すなわち、ＨＥＬ９２．１．７およびＫａｓｕｍｉ－１を使用する。細胞（１ウェルあたり3×10^5個）を１７ＡＡＧ（０．５μＭ）または本発明の化合物で約１８時間処理する。細胞を回収し、１２００ｒｐｍで５分間遠心処理（ソーバル（ＳＯＲＶＡＬＬ）ＲＴ　６０００Ｄ）する。上清を廃棄し、細胞を１×ＰＢＳで１回洗浄する。遠心処理後、１００ｍｌの１×ＰＢＳ中、４℃にて１時間、ＦＩＴＣ共役ｃ－ｋｉｔ抗体（エムビーエル・インターナショナル（ＭＢＬ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）、カタログ番号Ｋ０１０５－４）で細胞を染色する。ファックスキャリバー（ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ）フローサイトメーター（ベクトン・ディッキンソン（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｎｓｏｎ））で試料を読み取って分析する。

【０５９０】

チロシンキナーゼ受容体およびＨｓｐ９０クライアントタンパク質の１つであるｃ－Ｋｉｔを選択し、ＦＡＣＳベースの分解アッセイに使用する。本発明の化合物は、用量依存的にｃ－ｋｉｔの分解を誘発するものと思われる。本発明の化合物は、白血病、肥満細胞腫、小細胞肺癌、精巣癌、消化管のいくつかの癌（ＧＩＳＴを含む）および一部の中枢神経系の癌などのｃ－ｋｉｔ関連腫瘍の治療に有効であると思われる。

【０５９１】

ＦＡＣＳ解析の結果については、ウェスタンブロット解析で確認することができる。

【０５９２】

Ｆ．本発明の化合物での処理後の細胞におけるｃ－Ｍｅｔの分解

本発明のＨｓｐ９０阻害剤が、いくつかのタイプの非小細胞肺癌において高レベルで発現されるＨｓｐ９０クライアントタンパク質であるｃ－Ｍｅｔの分解を誘発する機能について検討することができる。ＮＣＩ－Ｈ１９９３（ＡＴＣＣ、カタログ番号ＣＲＬ－５９０９）を６ウェルのプレートに細胞数5×10^5個／ウェルで播種する。細胞を１７ＡＡＧ（１００ｎＭまたは４００ｎＭ）または本発明の化合物（１００ｎＭまたは４００ｎＭ）で処理し、処理の２４時間後に細胞溶解物を調製する。同量のタンパク質をウェスタンブロット解析に使用する。本発明の化合物は、Ｈｓｐ９０を阻害することで、この細胞株でのｃ－Ｍｅｔの分解を強力に誘発すると思われる。

【０５９３】

実施例Ｃ：ヌードマウス異種移植モデルでのヒト腫瘍細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－４３５Ｓにおける抗腫瘍活性

米国微生物系統保存機関（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）（米国バージニア州マナッサス）からヒト腫瘍細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－４３５Ｓ（ＡＴＣＣ　＃ＨＴＢ－１２９；Ｇ．Ｅｌｌｉｓｏｎら、Ｍｏｌ．Ｐａｔｈｏｌ．５５：２９４～２９９、２００２）を入手する。５０％のダルベッコ変法イーグル培地（高グルコース）、５０％のＲＰＭＩ培地１６４０、１０％のウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、１％の１００×Ｌ－グルタミン、１％の１００×ペニシリン－ストレプトマイシン、１％の１００×ピルビン酸ナトリウム、１％の１００×ＭＥＭ非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。ＦＢＳはシグマ・アルドリッチ・コーポレーション（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐ．）（米国ミズーリ州セントルイス）から入手し、他の試薬はいずれもインビトロジェン・コーポレーション（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．）（米国カリフォルニア州カールズバッド）から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約$4\sim5\times10$（６）個の細胞を３７℃ですみやかに解凍し、成長培地５０ｍｌの入った１７５cm^2容の組織培養フラスコに移した後、５％CO_2インキュベータにて３７℃でインキュベートする。フラスコが９０％コンフルエントになるまで、一般には５～７日間、２～

３日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、９０％コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）１０ｍｌで洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで５ｍｌの１×トリプシン－ＥＤＴＡ（インビトロジェン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ））を加えて３７℃でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地５ｍｌを加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地１０ｍｌに再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地５０ｍｌの入った１７５ｃｍ^{2}容のフラスコに、１フラスコあたり約１～３×１０（６）個の細胞を播種し、５％CO_2インキュベータにて３７℃でインキュベートする。フラスコが９０％コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【０５９４】

チャールズ・リバー・ラボラトリーズ（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）（米国マサチューセッツ州ウィルミントン）から、６～８週齢のメスのＣｒｌ：ＣＤ－１－ｎｕＢＲ（ヌード）マウスを入手する。動物をマイクロアイソレーターにて１２時間／１２時間の明暗周期で１ケージあたり４～５匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも１週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に７から１２週齢の動物で研究を行う。腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、ＰＢＳ中で洗浄し、細胞数５０×１０（６）個／ｍｌの濃度でＰＢＳに再懸濁させる。２７ゲージの注射針と１ｃｃの注射器とを使用して、ヌードマウスの脂肪体（ｃｏｒｐｕｓ　ａｄｉｐｏｓｕｍ）に細胞懸濁液０．１ｍｌを注射する。脂肪体（ｃｏｒｐｕｓ　ａｄｉｐｏｓｕｍ）とは、寛骨（骨盤骨）と大腿骨（大腿）との接合部の右腹部における腹側の腹部内臓（ｖｅｎｔｒａｌ　ａｂｄｏｍｉｎａｌ　ｖｉｃｅｒａ）にある脂肪体（ｆａｔ　ｂｏｄｙ）のことである。次に、容積が約１５０mm^3になるまで腫瘍をｉｎ　ｖｉｖｏで発達させるが、これには一般に移植から２～３週間を要する。腫瘍の幅（Ｗ）、長さ（Ｌ）、厚さ（Ｔ）をノギスで測定し、以下の式Ｖ＝０．５３２６×（Ｌ×Ｗ×Ｔ）から腫瘍容積（Ｖ）を計算する。動物を無作為に処理群に分け、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が同等になるようにする。

【０５９５】

超音波水浴中での超音波処理によって、適量の各化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解させ、被験化合物のストック溶液を調製する。研究の開始時にストック溶液を調製し、－２０℃で保管し、投与用に毎日新しく希釈する。２０％クレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０（ポリオキシル４０硬化ヒマシ油；ビーエーエスエフ・コーポレーション（ＢＡＳＦ　Ｃｏｒｐ．）、アクツィエンゲゼルシャフト、ドイツのルートヴィヒスハーフェン）の８０％Ｄ５Ｗ（５％デキストロース水溶液；アボット・ラボラトリーズ（Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）、米国イリノイ州ノースシカゴ）溶液についても、まずは１００％クレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０を透明な液体になるまで５０～６０℃で加熱し、１００％Ｄ５Ｗで１：５に希釈し、透明になるまでもう一度再加熱した後、十分に混合して調製する。この溶液を、使用するまで室温で最長３ヶ月間保管する。１日投与量の製剤を調製するために、ＤＭＳＯストック溶液を２０％クレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０で１：１０に希釈する。投与用の最終製剤は、１０％のＤＭＳＯ、１８％のクレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０、３．６％のデキストロース、６８．４％の水、適量の被験物品を含有する。この溶液を体重１ｋｇあたり１０ｍｌの量で１週間あたり５日間の計画（月曜日から金曜日に投与し、土曜日と日曜日は投与せず）で３週間にわたって動物に腹腔内（ＩＰ）注射する。

【０５９６】

本発明の化合物を用いると、体重１ｋｇあたり１００ｍｇの用量でＨｓｐ９０阻害剤１７－ＡＡＧを用いる場合よりも、ヌードマウスでのＭＤＡ－ＭＢ－４３５Ｓ細胞の増殖率の低下につながると思われる。

【０５９７】

実施例Ｄ：ヌードマウス異種移植モデルにおけるヒト腫瘍細胞に対する抗腫瘍活性
ヌードマウス異種移植モデルにおける腫瘍細胞
理化学研究所の細胞バンク（日本の茨城県つくば市）からヒト扁平非小細胞肺癌細胞株ＲＥＲＦ－ＬＣ－ＡＩ（ＲＣＢ０４４４；Ｓ．Ｋｙｏｉｚｕｍｉら、Ｃａｎｃｅｒ．Ｒｅｓ．４５：３２７４～３２８１、１９８５）を入手する。５０％のダルベッコ変法イーグル培地（高グルコース）、５０％のＲＰＭＩ培地１６４０、１０％のウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、１％の１００×Ｌ－グルタミン、１％の１００×ペニシリン－ストレプトマイシン、１％の１００×ピルビン酸ナトリウム、１％の１００×ＭＥＭ非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。ＦＢＳは米国微生物系統保存機関（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）（米国バージニア州マナッサス）から入手し、他の試薬はいずれもインビトロジェン・コーポレーション（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ．）（米国カリフォルニア州カールズバッド）から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約４～５×１０（６）個の細胞を３７℃ですみやかに解凍し、成長培地５０ｍｌの入った１７５ｃｍ^{2}容の組織培養フラスコに移した後、５％CO_2インキュベータにて３７℃でインキュベートする。

【０５９８】
フラスコが９０％コンフルエントになるまで、一般には５～７日間、２～３日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、９０％コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）１０ｍｌで洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで５ｍｌの１×トリプシン－ＥＤＴＡ（インビトロジェン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ））を加えて３７℃でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地５ｍｌを加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地１０ｍｌに再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地５０ｍｌの入った１７５ｃｍ^{2}容のフラスコに、１フラスコあたり約１～３×１０（６）個の細胞を播種し、５％CO_2インキュベータにて３７℃でインキュベートする。フラスコが９０％コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【０５９９】
チャールズ・リバー・ラボラトリーズ（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）（米国マサチューセッツ州ウィルミントン）から、７～８週齢のメスのＣｒｌ：ＣＤ－１－ｎｕＢＲ（ヌード）マウスを入手する。動物をマイクロアイソレーターにて１２時間／１２時間の明暗周期で１ケージあたり４～５匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも１週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に８から１２週齢の動物で研究を行う。ＲＥＲＦ－ＬＣ－ＡＩ腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、ＰＢＳ中で洗浄し、細胞数５０×１０（６）個／ｍｌの濃度で、５０％補充非補充ＲＰＭＩ培地１６４０および５０％マトリゲル基底膜マトリクス（＃３５４２３４；ビーディ・バイオサイエンシーズ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）；米国マサチューセッツ州ベッドフォールド）に再懸濁させる。２７ゲージの注射針と１ｃｃの注射器とを使用して、各ヌードマウスの側腹部に細胞懸濁液０．１ｍｌを皮下注射する。腫瘍の幅（Ｗ）、長さ（Ｌ）、厚さ（Ｔ）をノギスで測定し、以下の式Ｖ＝０．５２３６×（Ｌ×Ｗ×Ｔ）から腫瘍容積（Ｖ）を計算する。

【０６００】
ｉｎ ｖｉｖｏにて継代したＲＥＲＦ－ＬＣ－ＡＩ腫瘍細胞（ＲＥＲＦ－ＬＣ－ＡＩ^{IVP}）を単離し、ヌードマウスの親細胞株よりも腫瘍移植率を改善する。容積が約２５０ｍｍ^{3}になるまでＲＥＲＦ－ＬＣ－ＡＩ腫瘍をｉｎ ｖｉｖｏで発達させるが、これには移植から約３週間を要する。CO_2窒息でマウスを安楽死させ、層流フード内でマウスの外皮を７０％エタノールで殺菌した。無菌操作を利用し、腫瘍を切除し、５０ｍｌのＰＢＳ中で外科手術用のメスを用いてダイスカットする。５５ｍｌのウィートン・セーフ・グラインド（Ｗｈｅａｔｏｎ Ｓａｆｅ－Ｇｒｉｎｄ）組織粉砕器（カタログ番号６２４００－３５８；ＶＷＲインターナショナル（ＶＷＲ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）、米国

ペンシルバニア州ウェストチェスター）を用いて、乳棒を回転させずに上下に４～５回動かして、単一細胞懸濁液を調製する。この懸濁液を７０μＭのナイロン製セルストレーナーで濾した後、遠心処理して細胞をペレット化する。得られるペレットを０．１ＭのＮＨ$_4$Ｃｌに再懸濁させ、混入している赤血球を溶解した上で、すみやかに遠心処理して細胞をペレット化する。この細胞ペレットを成長培地に再懸濁させ、成長培地５０ｍｌの入った１７５ｃｍ^{2}容のフラスコに、フラスコ１本あたり１～３腫瘍またはフラスコ１本あたり細胞約１０×１０（６）個の密度で播種する。５％ＣＯ$_2$インキュベータにて３７℃で一晩インキュベーションした後、ＰＢＳで２回すすいで非接着細胞を除去し、続いて培養に新鮮な成長培地を供給する。フラスコが９０％コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【０６０１】

次に、上記のようにしてＲＥＲＦ－ＬＣ－ＡＩ^{ＩＶＰ}細胞を移植し、大部分が平均腫瘍容積１００～２００ｍｍ^{3}に達するまで腫瘍をｉｎ　ｖｉｖｏで発達させるが、これには一般に移植から２～３週間を要する。長円形の腫瘍や極めて小さいまたは大きい腫瘍のある動物を除外し、増殖率が一貫していた腫瘍のある動物だけを研究用に選択する。動物を無作為に処理群に分け、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が同等になるようにする。

【０６０２】

ＨＳＰ９０阻害剤である１７－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン（１７－ＡＡＧ）を、陽性対照として利用することができる（アルバニー・モレキュラー・リサーチ（Ａｌｂａｎｙ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）、米国ニューヨーク州アルバニー）。超音波水浴中での超音波処理によって、適量の各化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解させ、被験化合物のストック溶液を調製する。ストック溶液を毎週調製し、－２０℃で保管し、投与用に毎日新しく希釈する。２０％クレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０（ポリオキシル４０硬化ヒマシ油；ビーエーエスエフ・コーポレーション（ＢＡＳＦ　Ｃｏｒｐ．）、アクツィエンゲゼルシャフト、ドイツのルートヴィヒスハーフェン）の８０％Ｄ５Ｗ（５％デキストロース水溶液；アボット・ラボラトリーズ（Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）、米国イリノイ州ノースシカゴ）溶液についても、まずは１００％クレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０を透明な液体になるまで５０～６０℃で加熱し、１００％Ｄ５Ｗで１：５に希釈し、透明になるまでもう一度再加熱した後、十分に混合して調製する。この溶液を、使用するまで室温で最長3ヶ月間保管する。1日投与量の製剤を調製するために、ＤＭＳＯストック溶液を２０％クレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０で１：１０に希釈する。投与用の最終製剤は、１０％のＤＭＳＯ、１８％のクレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０、３．６％のデキストロース、６８．４％の水、適量の被験物品を含有する。この溶液を体重１ｋｇあたり１０ｍｌの量で１週間あたり５日間の計画（月曜日、火曜日、水曜日、木曜日、金曜日に投与し、土曜日と日曜日は投与せず）で合計１５用量、動物に腹腔内（ｉ．ｐ．）注射する。

【０６０３】

本発明の化合物で処理すると、ヌードマウスでのＲＥＲＦ－ＬＣ－ＡＩ^{ＩＶＰ}ヒト肺腫瘍細胞の増殖率の低下につながると思われる。

【０６０４】

実施例Ｅ：ヌードマウス腫瘍モデルにおける壊死

米国微生物系統保存機関（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）（ＡＴＣＣ；米国バージニア州マナッサス）からマウス乳癌細胞株であるＥＭＴ６（ＡＴＣＣ＃ＣＲＬ－２７５５）を入手する。５０％のダルベッコ変法イーグル培地（高グルコース）、５０％のＲＰＭＩ培地１６４０、１０％のウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、１％の１００×Ｌ－グルタミン、１％の１００×ペニシリン－ストレプトマイシン、１％の１００×ピルビン酸ナトリウム、１％の１００×ＭＥＭ非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。ＦＢＳはＡＴＣＣから入手し、他の試薬はいずれもインビトロジェン・コーポレーション（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．）（米国カリフォルニ

ア州カールズバッド）から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約４～５×１０（６）個の細胞を３７℃ですみやかに解凍し、成長培地５０ｍｌの入った１７５ｃｍ^{2}容の組織培養フラスコに移した後、５％ＣＯ$_2$インキュベータにて３７℃でインキュベートする。フラスコが９０％コンフルエントになるまで、一般には５～７日間、２～３日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、９０％コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）１０ｍｌで洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで５ｍｌの１×トリプシン－ＥＤＴＡ（インビトロジェン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ））を加えて３７℃でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地５ｍｌを加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地１０ｍｌに再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地５０ｍｌの入った１７５ｃｍ^{2}容のフラスコに、１フラスコあたり約１～３×１０（６）個の細胞を播種し、５％ＣＯ$_2$インキュベータにて３７℃でインキュベートする。フラスコが９０％コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【０６０５】

チャールズ・リバー・ラボラトリーズ（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）（米国マサチューセッツ州ウィルミントン）から、７～８週齢のメスのＣｒｌ：ＣＤ－１－ｎｕＢＲ（ヌード）マウスを入手する。動物をマイクロアイソレーターにて１２時間／１２時間の明暗周期で１ケージあたり４～５匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも１週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に８から１０週齢の動物で研究を行う。ＥＭＴ６腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、ＰＢＳ中で洗浄し、細胞数１０×１０（６）個／ｍｌの濃度でＰＢＳに再懸濁させる。２７ゲージの注射針と１ｃｃの注射器とを使用して、各ヌードマウスの側腹部に細胞懸濁液０．１ｍｌを皮下注射する。

【０６０６】

次に、大部分が腫瘍容積７５～１２５ｍｍ^{3}に達するまで腫瘍をｉｎ　ｖｉｖｏで発達させるが、これには一般に移植から１週間を要する。長円形の腫瘍、極めて小さいまたは大きい腫瘍のある動物を除外し、増殖率が一貫していた腫瘍のある動物だけを研究用に選択する。腫瘍の幅（Ｗ）、長さ（Ｌ）、厚さ（Ｔ）をノギスで測定し、以下の式Ｖ＝０．５２３６×（Ｌ×Ｗ×Ｔ）から腫瘍容積（Ｖ）を計算する。動物を無作為に処理群に分け、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が約１００ｍｍ^{3}になるようにする。

【０６０７】

本発明の化合物をＤＲＤ中で配合するために、超音波水浴中での超音波処理によって、適量の化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解させ、被験物品のストック溶液を調製する。２０％クレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０（ポリオキシル４０硬化ヒマシ油；ビーエーエスエフ・コーポレーション（ＢＡＳＦ　Ｃｏｒｐ．）、アクツィエンゲゼルシャフト、ドイツのルートヴィヒスハーフェン）を５％デキストロース水溶液（アボット・ラボラトリーズ（Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）、米国イリノイ州ノースシカゴ）に入れた溶液についても、まずは１００％クレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０を透明な液体になるまで５０～６０℃で加熱し、１００％Ｄ５Ｗで１：５に希釈し、透明になるまでもう一度再加熱した後、十分に混合して調製する。この溶液を、使用するまで室温で最長３ヶ月間保管する。投与用のＤＲＤ製剤を調製するために、ＤＭＳＯストック溶液を２０％クレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０で１：１０に希釈する。投与用の最終ＤＲＤ製剤は、１０％のＤＭＳＯ、１８％のクレモフォア（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒｅ）ＲＨ４０、３．６％のデキストロース、６８．４％の水、適量の被験物品を含有する。

【０６０８】

腫瘍のある動物に、ＤＲＤ溶媒剤またはＤＲＤ中に配合した本発明の化合物のいずれかを、体重１ｋｇあたり１０ｍＬの量で単回急速静注（ｉ．ｖ．）する。次に、薬剤処理の４～２４時間後、腫瘍を切除し、半分に切り、１０％中性緩衝ホルマリンで一晩固定する

。各腫瘍を、切断面をブロックの下に向けてパラフィンに包埋し、完全な切片が得られるまで粗くカットする。各腫瘍から、５μＭの連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色する。１０×１０平方の目盛り付きレンズを用いる光学顕微鏡法を利用して、スライドを手作業で評価する。壊死を含む正方形のマス目の総数と、生存可能な腫瘍細胞を含む正方形のマス目の総数とを点数化し、２００倍にして腫瘍壊死の割合を定量する。

【０６０９】

本発明の化合物を用いると、溶媒剤で処理した腫瘍で観察されるベースラインの壊死に対して、ＥＭＴ６腫瘍の中心で壊死組織が増えると思われる。血管標的の作用機序で想定されるように、短時間で壊死が開始されるのは、腫瘍への血流が失われて低酸素および腫瘍細胞死が生じることと一致する。

【０６１０】

実施例Ｆ：ヌードマウス腫瘍モデルにおける脈管破壊活性

米国微生物系統保存機関（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）（ＡＴＣＣ；米国バージニア州マナッサス）から、マウス乳癌細胞株であるＥＭＴ６（ＡＴＣＣ＃ＣＲＬ－２７５５）を入手する。５０％のダルベッコ変法イーグル培地（高グルコース）、５０％のＲＰＭＩ培地１６４０、１０％のウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、１％の１００×Ｌ－グルタミン、１％の１００×ペニシリン－ストレプトマイシン、１％の１００×ピルビン酸ナトリウム、１％の１００×ＭＥＭ非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。ＦＢＳはＡＴＣＣから入手し、他の試薬はいずれもインビトロジェン・コーポレーション（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｃｏｒｐ．）（米国カリフォルニア州カールズバッド）から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約４～５×10^6個の細胞を３７℃ですみやかに解凍し、成長培地５０ｍＬの入った１７５ｃｍ^{2}容の組織培養フラスコに移した後、５％CO_2インキュベータにて３７℃でインキュベートする。フラスコが９０％コンフルエントになるまで、一般には５～７日間、２～３日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、９０％コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）１０ｍＬで洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで５ｍＬの１×トリプシン－ＥＤＴＡ（インビトロジェン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ））を加えて３７℃でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地５ｍＬを加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地１０ｍＬに再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地５０ｍＬの入った１７５ｃｍ^{2}容のフラスコに、１フラスコあたり約１～３×10^6個の細胞を播種し、５％CO_2インキュベータにて３７℃でインキュベートする。フラスコが９０％コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【０６１１】

チャールズ・リバー・ラボラトリーズ（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）（米国マサチューセッツ州ウィルミントン）から、７～８週齢のメスのＣｒｌ：ＣＤ－１－ｎｕＢＲ（ヌード）マウスを入手する。動物をマイクロアイソレーターにて１２時間／１２時間の明暗周期で１ケージあたり４～５匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも１週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に８から１０週齢の動物で研究を行う。ＥＭＴ６腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、ＰＢＳ中で洗浄し、細胞数１０×10^6個／ｍＬの濃度でＰＢＳに再懸濁させる。２７ゲージの注射針と１ｃｃの注射器とを使用して、各ヌードマウスの側腹部に細胞懸濁液０．１ｍＬを皮下注射する。

【０６１２】

エバンスブルー色素アッセイのために、（腫瘍壊死の度合いを最小限に抑える目的で）大部分が腫瘍容積４０～９０ｍｍ^{3}に達するまで腫瘍をｉｎ　ｖｉｖｏで発達させるが、これには一般に移植から４～６日間を要する。目視で壊死している腫瘍、長円形の腫瘍、極めて小さいまたは極めて大きい腫瘍のある動物を除外し、増殖率が一貫していた腫瘍のある動物だけを使用するよう選択する。腫瘍の幅（Ｗ）、長さ（Ｌ）、厚さ（Ｔ）をノギ

スで測定し、以下の式Ｖ＝０．５２３６×（Ｌ×Ｗ×Ｔ）から腫瘍容積（Ｖ）を計算する。動物を無作為に処理群に分け、エバンスブルー色素アッセイのために、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が約１２５mm^3または約５５mm^3になるようにする。

【０６１３】

投薬用に本発明の化合物を配合するために、適量の化合物を５％デキストロース水溶液（Ｄ５Ｗ；アボット・ラボラトリーズ（Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）、米国イリノイ州ノースシカゴ）に溶解させる。溶媒剤処理した動物にＤ５Ｗを投与する。

【０６１４】

エバンスブルー色素アッセイを実施するために、腫瘍のある動物に０時間の時点で溶媒剤または被験物品を投与した後、１００μＬの１％（ｗ／ｖ）エバンスブルー色素（シグマ（Ｓｉｇｍａ）＃Ｅ－２１２９；米国ミズーリ州セントルイス）の０．９％ＮａＣｌ溶液を＋１時間の時点でｉ．ｖ．注射する。＋４時間で腫瘍を切除し、秤量し、６０℃にて１６時間、５０μＬの１Ｎ　ＫＯＨ中でのインキュベーションによって組織を分離する。色素を抽出するために、０．６Ｎのリン酸１２５μＬとアセトン３２５μＬとを加え、試料を強くボルテックスした後、３０００ＲＰＭで１５分間マイクロ遠心処理して、細胞片をペレット化する。続いて、トライアッド（Ｔｒｉａｄ）分光光度計（ダイナックス・テクノロジーズ（Ｄｙｎｅｘ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、米国バージニア州シャンティリー）にて６２０ｎＭで上清の２００μＬの光学的吸光度を測定する。色素を注射していない溶媒剤で処理した動物または被験物品で処理した動物の同様の大きさの群から得たバックグラウンドOD_{620}値をバックグラウンドとして差し引く。次に、OD_{620}値を腫瘍の重量について正規化し、溶媒剤処理腫瘍に対する色素取り込み量を計算する。

【０６１５】

本発明の化合物の脈管破壊活性について検討するために、腫瘍血液量の測定値としてエバンスブルー色素アッセイを利用する（Ｇｒａｆｆら、Ｅｕｒ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ　３６：１４３３～１４４０、２０００）。エバンスブルー色素は、色素のスルホン酸基とアルブミンのリシン残基の末端カチオン性窒素との静電相互作用によって、血清アルブミンとの複合体を形成する。この色素は、主に維管束組織外への拡散によって極めてゆっくりと循環系を離れるが、依然としてアルブミンと結合したままである。腫瘍に取り込まれたアルブミン－色素複合体は、非壊死組織の細胞外の空間にあり、細胞内取り込みや壊死領域への取り込みは無視できる。腫瘍に存在する色素の量が腫瘍血流量と微小血管での浸透性を示す測定値となる。本発明の化合物を用いると、溶媒剤で処理した動物に比して腫瘍の色素取り込み量が実質的に低下すると思われる。このような腫瘍への色素浸透の減少は、腫瘍脈管構造の遮断によって腫瘍への血流が失われたことと整合し、脈管破壊の作用機序とも整合する。

【０６１６】

実施例Ｇ：ヒトＰＢＭＣにおける炎症性サイトカイン生成の阻害

フィコール４００およびジアトリゾ酸ナトリウム（密度１．０７７ｇ／ｍｌ）溶液を用いてヒトＰＢＭＣを単離し、ロゼットセップ（ＲｏｓｅｔｔｅＳｅｐ）（ステムセル・テクノロジーズ（ＳｔｅｍＣｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ））で精製する。ＰＢＭＣをヒトＩＦＮ－γ（８００Ｕ／ｍｌ、ピアス・バイオテクノロジー（Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）＃Ｒ－ＩＦＮＧ－５０）で準備刺激し、培養液（ＲＰＭＩ　１６４０、１０％ＦＢＳ、１％Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ）を用いて0.5×10^6／１００μＬ／ウェルで９６ウェルのＵ底プレートに播種し、３７℃で一晩インキュベートする。次に、細胞を１μｇ／ｍｌのＬＰＳ（リポ多糖、シグマ（Ｓｉｇｍａ）＃Ｌ２６５４－１ＭＧ）または０．０２５％のＳＡＣ（黄色ブドウ球菌Ｃｏｗａｎ、カルビオケム－ノババイオケム・コーポレーション（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ－Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ　Ｃｏｒｐ．）＃５０７８５８）で刺激し、最終ＤＭＳＯ濃度を０．５％未満として異なる濃度の被験化合物で１６～１８時間処理する。約１８０μｌ／ウェルの上清を回収し、ＥＬＩＳＡキットまたはバイオープレックス（Ｂｉｏ－ｐｌｅｘ）（バイオラッド（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を用いて測定して、サイトカイン生成レベルを判断する。細胞計数キット－８（同仁化学

研究所（Ｄｏｊｉｎｄｏ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．））を用いて細胞の生存を判断する。本発明の化合物は、炎症促進性サイトカインの生成を広く阻害するものと思われる。

【０６１７】

実施例Ｈ：ラットおよびヒトＰＢＭＣにおけるグルココルチコイド受容体レベルの抑制

細胞調製：

健康なヒトの志願者とオスのＳＤラットから全血試料を採取し、以下の手順でＰＢＭＣをすみやかに単離する。全血５ｍｌを同容量の滅菌１×ＰＢＳで希釈する。希釈血液を、フィコール－パークプラス（Ｆｉｃｏｌｌ－ｐａｑｕｅ　ｐｌｕｓ）密度勾配溶液５ｍｌを含有する底層を乱さないようにしながら滅菌遠心管に慎重に重層する。層状の血液を１５００×ｇで３０分間、室温にて遠心処理する。ＰＢＭＣを含有する中央の薄い層を慎重に除去し、別の滅菌遠心管に移し、ＰＢＳで２回洗浄してパーコールを除去する。ラットおよびヒトの単離ＰＢＭＣを１０％ウシ胎仔血清／ＤＭＥＭにて培養する。

【０６１８】

処理：

ラットおよびヒトのＰＢＭＣを、濃度０、１、５、２５または１００ｎＭ（ＤＭＳＯ中）で１６時間、ＤＭＳＯ（対照）、本発明の化合物または１７－ＤＭＡＧで処理する。次に、細胞を回収し、氷冷ＰＢＳ中ですすぎ、さらに分析するまで液体窒素中で保管する。

【０６１９】

イムノブロット

ウェスタン細胞溶解緩衝液（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＨＥＰＥＳ、４２ｍｍｏｌ／Ｌ　ＫＣｌ、５ｍｍｏｌ／Ｌ　$MgCl_2$、０．１ｍｍｏｌ／Ｌ　ＥＤＴＡ、０．１ｍｍｏｌ／Ｌ　ＥＧＴＡ、１ｍｍｏｌ／Ｌ　ＤＴＴ、１％トリトンＸ－１００、イリノイ州ロックフォードのピアス（Ｐｉｅｒｃｅ）から入手した１×プロテアーゼ阻害剤カクテルを新たに補充）でＰＢＭＣを調製する。ライセートタンパク質濃度をビシンコニン酸アッセイ（ピアス（Ｐｉｅｒｃｅ））で定量し、正規化する。等量のタンパク質を１０％ＮｕＰＡＧＥビス－トリスゲル（インビトロジェン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ））にロードし、続いてポリビニリデンジフルオリド膜に移す。この膜をＴＢＳＴ中５％乳でブロックする。サンタ・クルーズ・バイオテクノロジー・インコーポレイテッド（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．）から入手したグルココルチコイド受容体の一次抗体を加え、振盪しながら室温で１時間インキュベートする。静かに振盪しながら４℃で一晩のインキュベーションのために二次抗体を加える前に、ブロットをＴＢＳＴ中で十分に洗浄する。ブロットを再度十分に洗浄し、スーパーシグナルウェストフェムト（ＳｕｐｅｒＳｉｇｎａｌ　Ｗｅｓｔ　Ｆｅｍｔｏ）基質（ピアス（Ｐｉｅｒｃｅ））で発達させる。イムノブロット解析を実施し、バイオラッド（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）から入手したクウォンティティワン（Ｑｕａｎｔｉｔｙ　Ｏｎｅ）ソフトウェアで総ＧＲレベルを測定する。

【０６２０】

実施例Ｉ：ヒトＰＢＭＣおよび腎細胞ならびに、いくつかのヒト癌細胞株におけるグルココルチコイド受容体レベルの抑制

細胞調製：

正常なヒト腎近位尿細管上皮細胞ならびに、ＭＶ－４－１１、Ｋａｓｕｍｉ－１およびＨｅｌａの腫瘍細胞株を、それぞれキャンブレックス・バイオプロダクツ（Ｃａｍｂｒｅｘ　Ｂｉｏｐｒｏｄｕｃｔｓ）および米国微生物系統保存機関（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）から入手する。１０％ウシ胎仔血清／ＤＭＥＭを用いて細胞を培養する。

【０６２１】

実施例Ｈで説明したようにして、健康なヒトの志願者の全血試料を採取し、すみやかにＰＢＭＣを単離する。単離したヒトＰＢＭＣを１０％ウシ胎仔血清／ＤＭＥＭ中にて培養する。

【０６２２】

処理：
ヒトＰＢＭＣ、ｋａｓｕｍｉ－１、Ｍｖ－４－１１、Ｈｅｌａおよびヒト腎近位尿細管上皮細胞を、濃度０、５、２５または１００ｎＭ（ＤＭＳＯ中）で１６時間、ＤＭＳＯ（対照）、本発明の化合物、１７－ＤＭＡＧで処理する。次に、細胞を回収し、氷冷ＰＢＳ中ですすぎ、さらに分析するまで液体窒素中で保管する。

【０６２３】

イムノブロット
ウェスタン細胞溶解緩衝液（１０ｍｍｏｌ／Ｌ ＨＥＰＥＳ、４２ｍｍｏｌ／Ｌ ＫＣｌ、５ｍｍｏｌ／Ｌ $MgCl_2$、０．１ｍｍｏｌ／Ｌ ＥＤＴＡ、０．１ｍｍｏｌ／Ｌ ＥＧＴＡ、１ｍｍｏｌ／Ｌ ＤＴＴ、１％トリトンＸ－１００、イリノイ州ロックフォードのピアス（Ｐｉｅｒｃｅ）から入手した１×プロテアーゼ阻害剤カクテルを新たに補充）で、ＰＢＭＣ、腎および腫瘍細胞ペレットを作製する。ライセートタンパク質濃度をビシンコニン酸アッセイ（ピアス（Ｐｉｅｒｃｅ））で定量し、正規化する。等量のタンパク質を１０％ＮｕＰＡＧＥビス－トリスゲル（インビトロジェン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ））にロードし、続いてポリビニリデンジフルオリド膜に移す。この膜をＴＢＳＴ中５％乳でブロックする。サンタ・クルーズ・バイオテクノロジー・インコーポレイテッド（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．）から入手したグルココルチコイド受容体の一次抗体を加え、振盪しながら室温で１時間インキュベートする。静かに振盪しながら４℃で一晩のインキュベーションのために二次抗体を加える前に、ブロットをＴＢＳＴ中で十分に洗浄する。ブロットを再度十分に洗浄し、スーパーシグナルウェストフェムト（ＳｕｐｅｒＳｉｇｎａｌ Ｗｅｓｔ Ｆｅｍｔｏ）基質（ピアス（Ｐｉｅｒｃｅ））で発達させる。本発明の化合物は、正常なＰＢＭＣおよび腎細胞のみならず癌細胞でもグルココルチコイド受容体の発現を抑制すると思われる。

【０６２４】

実施例Ｊ：ｉｎ ｖｉｖｏでのグルココルチコイド受容体レベルの抑制
オスのスプラーグ・ドーリー（ＳＤ）ラットの成体を各群５匹ずつとして、表７に示す処置を受ける５つの試験群に無作為に割り当てる。

【０６２５】

（表７）

処置群	処置内容
Ｇ１	５ｍＬ／ｋｇの溶媒剤（５％ＤＭＳＯ／１３．５％Ｃｒ－ＲＨ４０／Ｄ５Ｗ）
Ｇ２	６ｍｇ／ｋｇの１７－ＤＭＡＧ
Ｇ３	５ｍｇ／ｋｇのパクリタキセル
Ｇ４	８０ｍｇ／ｋｇの本発明の化合物
Ｇ５	５０ｍｇ／ｋｇの本発明の化合物

【０６２６】

４日間にわたって毎日、被験化合物を尾静脈に静脈内投与する。試験日にあたる５日目に、すべてのラットを屠殺する。１匹あたり約１～２ｍＬの血液試料を採取する。次に、この血液試料をＰＢＭＣ単離のためにグループとして一緒にまとめる。ＰＢＭＣを単離し、グルココルチコイド受容体を認識する抗体を用いるイムノブロットを実施例ＨおよびＩで説明したようにして作製する。

【０６２７】

実施例Ｋ：トポイソメラーゼＩＩの阻害
本発明の化合物がトポイソメラーゼＩＩの阻害する機能について、ｋＤＮＡ脱連環アッセイ（フロリダ州ポートオレンジのトポゲン・インコーポレイテッド（ＴｏｐｏＧＥＮ，Ｉｎｃ．））で検討する。基質ｋＤＮＡを化合物（１０、１００または５００μＭ）と混合し、３７℃で３０分間インキュベートする。１／５容量の停止バッファを用いて反応を停止させる。反応物２０μｌを１％アガロースゲルにロードする。化合物によるｋＤＮＡ

脱連環の画像をコダック・イメージ・ステーション（Ｋｏｄａｋ　Ｉｍａｇｅ　Ｓｔａｔｉｏｎ）４４０で撮影する。

【０６２８】

本明細書にて引用した刊行物、特許出願、特許および他の文献についてはいずれも、その内容全体をここに援用する。矛盾が生じた場合は、定義を含めて本明細書が優先する。また、材料、方法および実施例は一例にすぎず、限定を意図したものではない。

【０６２９】

以上、本発明の好ましい実施形態を参照して本発明について示し、説明してきたが、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲を逸脱することなく形態および詳細に対してさまざまな変更をほどこし得ることは、当業者であれば理解できよう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 401/04	*(2006.01)*	C07D 417/04	
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D 401/04	
C07D 403/14	*(2006.01)*	C07D 405/14	
A61K 31/4196	*(2006.01)*	C07D 403/14	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K 31/4196	
A61K 31/4709	*(2006.01)*	A61K 31/5377	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61K 31/4709	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	１１１
A61P 31/10	*(2006.01)*	A61P 35/00	
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P 31/10	
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P 31/04	
A61P 33/00	*(2006.01)*	A61P 31/12	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 33/00	
A61P 37/00	*(2006.01)*	A61P 29/00	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P 37/00	
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61P 37/06	
		A61K 45/00	

(31)優先権主張番号 60/808,256
(32)優先日 平成18年5月25日(2006.5.25)
(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100130845
弁理士 渡邉 伸一
(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(72)発明者 チャエ ジュンユン
大韓民国 ヨンデンポーグ １０２－８ シンジル－２ ドン ウーサン ４－チャ アパートメント ４０２－２０３
(72)発明者 デムコ ザカリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 サマービレ セイント ジェイムズ アベニュー ３１ビー
(72)発明者 イン ウェイウェン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 エーア ユニット ２９ビー リトルトン ロード ５５
(72)発明者 ドゥ チェンジャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ノースボロー オーバーロック ドライブ １８
(72)発明者 フォーレイ ケヴィン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォルサム ブラック ベアー ドライブ ６７ ナンバー １５１５
(72)発明者 ジェームズ デヴィッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ フロン アベニュー ７００ アパートメント ２エル
(72)発明者 プジェヴロカ テレサ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 チュークスベリ メリマック メドウズ レーン ２３
(72)発明者 ソング ミング

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォルサム スターンズ ヒル ロード ５５０９
(72)発明者 チャン シジェ
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ナシュア ロイコ ドライブ ２７
(72)発明者 エヌジー ハワード ピー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ベルモント ナンバー １ ウースター ストリート １７
(72)発明者 リー ハオ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブルックライン パーク ストリート ７３
(72)発明者 チマナマダ ディネシュ ユー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォルサム リバティ ストリート ２６‐ビー
(72)発明者 サン リジュン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ハーバード デポット ロード １４８
(72)発明者 古屋 圭三
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 チェスナット ヒル ボナード ロード ２３４
(72)発明者 チョウ ダン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ブロッサムクレスト ロード ６４
(72)発明者 チン シュジェン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウエスト ロクスベリー ファーミントン ロード ２９
(72)発明者 リー チ‐ワン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 グラフトン マギル ドライブ ２４０

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第２００５／０９７７５８（WO，Ａ１）
国際公開第２００５／０００３００（WO，Ａ１）
国際公開第２００６／０８７０７７（WO，Ａ１）
国際公開第２００７／１３４６７８（WO，Ａ１）
国際公開第２００７／０９４８１９（WO，Ａ１）
特許第４９５４０８３（ＪＰ，Ｂ２）
Bioorg. Med. Chem. Lett.，２００５年，１５，３３３８－３３４３

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ２４９／１２
Ｃ０７Ｄ ４０１／０４
Ｃ０７Ｄ ４０３／０４～１４
Ｃ０７Ｄ ４０５／０４～１４
Ｃ０７Ｄ ４０９／０４
Ｃ０７Ｄ ４１７／０４
Ａ６１Ｋ ３１／４１９６
Ａ６１Ｋ ３１／５３７７
Ａ６１Ｋ ４５／００
Ａ６１Ｐ ２９／００
Ａ６１Ｐ ３１／０４～１２
Ａ６１Ｐ ３３／００
Ａ６１Ｐ ３５／００
Ａ６１Ｐ ３７／００～０６
Ａ６１Ｐ ４３／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）