

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4398725号
(P4398725)

(45) 発行日 平成22年1月13日 (2010. 1. 13)

(24) 登録日 平成21年10月30日 (2009. 10. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/08 (2006. 01)

C O 7 D 209/08

A 6 1 K 31/404 (2006. 01)

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/405 (2006. 01)

A 6 1 K 31/405

A 6 1 K 31/4184 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/422 (2006. 01)

A 6 1 K 31/422

請求項の数 54 (全 247 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-515500 (P2003-515500)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月18日 (2002. 7. 18)
 (65) 公表番号 特表2004-537564 (P2004-537564A)
 (43) 公表日 平成16年12月16日 (2004. 12. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2002/001128
 (87) 国際公開番号 W02003/010141
 (87) 国際公開日 平成15年2月6日 (2003. 2. 6)
 審査請求日 平成16年7月6日 (2004. 7. 6)
 (31) 優先権主張番号 60/307, 674
 (32) 優先日 平成13年7月25日 (2001. 7. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/338, 061
 (32) 優先日 平成13年12月7日 (2001. 12. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501263533
 ベーリンガー インゲルハイム (カナダ)
) リミテッド
 カナダ ケベック エイチ7エス 2ジ
 ー5 ラヴァル キュナール ストリート
 2 1 0 0
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

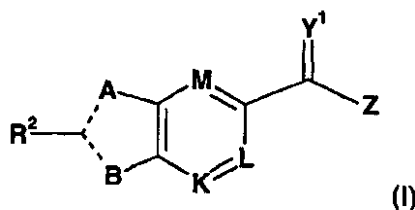
(54) 【発明の名称】 ウイルスポリメラーゼインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I により表される化合物、その異性体、鏡像体、ジアステレオ異性体、もしくは互変異性体、又はこれらの塩。

【化 1】



〔式中、

A は O、S、NR¹、又は CR¹ であり、式中、R¹ は H 及び (C₁₋₆) アルキル からなる群から選ばれ、

----- は単結合又は二重結合を表し、

R² はハロゲン、R²¹、OR²¹、SR²¹、COOR²¹、SO₂N(R²²)₂、N(R²²)₂、CON(R²²)₂、NR²²C(O)R²² 又は NR²²C(O)NR²² から選ばれ、式中、R²¹ 及び夫々の R²² は独立に H、(C₁₋₆) アルキル、ハロアルキル、(C₂₋₆) アルケニル、(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₂₋₆) アルキニル、(C₅₋₇) シクロアルケニル、6 員又は 10 員のアリール又は Het であり、前記 R²¹ 及び R²² は必要によ

り R^{20} で置換されていてもよく、又は両方の R^{22} は一緒に結合され、それらが結合されている窒素とともに5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、

Bは NR^3 又は CR^3 であり、但し、A又はBの一つが CR^1 又は CR^3 であることを条件とし、式中、 R^3 は (C_{3-7}) シクロアルキル及び (C_{5-7}) シクロアルケニルから選ばれ、

Kは CR^4 であり、式中、 R^4 はHであり、

Lは CR^5 であり、式中、 R^5 は先に定義された R^4 と同じ定義を有し、

MはN又は CR^7 であり、式中、 R^7 は先に定義された R^4 と同じ定義を有し、

Y^1 はO又はSであり、

Zは $N(R^{6a})R^6$ であり、式中、 R^{6a} はHであり、かつ R^6 は (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、6員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、前記シクロアルキル、アルケニル、アリール、Het、アルキル-アリール、又はアルキル-Hetは全て必要により R^{60} で置換されていてもよく、式中、 R^{60} は、以下の群から選ばれる1~4個の置換基である：

a) (C_{1-6}) アルキル、1又は2のヘテロ原子を含んでいても良い C_{3-7} スピロシクロアルキル、又は (C_{2-6}) アルケニルであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} スピロシクロアルキル及び (C_{2-6}) アルケニルは R^{150} で置換されていてもよい；

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH又は (C_{1-6}) アルキルであり、前記アルキルは R^{150} で置換されていてもよい)；

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH又は (C_{1-6}) アルキルであり、 R^{112} は (C_{1-6}) アルキル又はアリールであり、前記アルキル及びアリールは R^{150} で置換されていてもよい)；

i) COR^{127} (式中、 R^{127} は (C_{1-6}) アルキルである)；

j) $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} はHである)；

k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立してH、 (C_{1-6}) アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは R^{150} で置換されていてもよい)；

l) アリール又はHet (前記アリール及びHetは R^{150} で置換されていてもよい)；

(式中、 R^{150} は以下の群から選ばれる1~3個の置換基である：

a) (C_{1-6}) アルキル又は (C_{2-6}) アルケニル (前記 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{2-6}) アルケニルは R^{160} で置換されていてもよい)；

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はHであり、 R^{112} はHであり；

j) $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} はHであり；及び

k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立して水素であり；

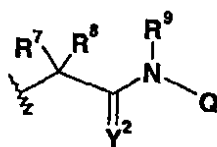
R^{160} は、 $COOR^{161}$ 又は $CON(R^{162})_2$ (式中、 R^{161} 及び各 R^{162} は独立して水素である。

) からなる群から選ばれる1又は2個の置換基である、

又は

Zは $N(R^{6a})R^6$ であり、式中、 R^{6a} は先に定義されたとおりであり、かつ R^6 は

【化2】



であり、

式中、 R^7 及び R^8 は夫々独立にH又は (C_{1-6}) アルキルであり、前記アルキルは必要により R^{70} で置換されていてもよく、式中、 R^{70} は

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH又は (C_{1-6}) アルキルであり、 R^{112} はH又は (C_{1-6}) アルキルであり；

R^7 及び R^8 は一緒に共有結合されて第二の (C_{3-7}) シクロアルキル又はO、N、及びSから選ばれた1個のヘテロ原子を有する4員、5員又は6員複素環を形成し、

Y^2 はO又はSであり、

R^9 はHであり、又は

10

20

30

40

50

R^9 は R^7 又は R^8 のいずれかに共有結合されて5員又は6員複素環を形成し、
 Q は6員又は10員アリアル、Het又は (C_{1-6}) アルキル-アリアルであり、これらの全てが必要により R^{100} (式中、 R^{100} は、

ハロゲン又はシアノから選ばれる1個の置換基であるか、又は
 以下からなる群から選ばれる1~4個の置換基であり：

- a) (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル又は (C_{2-8}) アルキニル(これらの基は R^{150} で置換されていてよい)；
- b) OR^{104} (式中、 R^{104} はHである)；
- d) $SO_2N(R^{108})_2$ (式中、 R^{108} はHである)；
- e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH又は (C_{1-6}) アルキルであり、 R^{112} はH又は (C_{1-6}) アルキルである)、
- f) $NR^{116}COR^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H又は (C_{1-6}) アルキルである)；
- h) $NR^{121}COCOR^{122}$ (式中、 R^{121} はHであり、 R^{122} は OR^{123} 又は $N(R^{124})_2$ である(式中、 R^{123} 及び各 R^{124} は独立してH又は (C_{1-6}) アルキル)であるか、又は R^{124} はOHである)；
- j) $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} はHである)；
- k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立してHである)；
- l) Hetは R^{150} で置換されていてよい；(式中、 R^{150} はシアノである1個の置換基であるか、又は以下からなる群から選ばれる1~3個の置換基であり：
- e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はHであり、 R^{112} はHである)；
- i) COR^{127} (式中、 R^{127} は (C_{1-6}) アルキルである)；
- j) テトラゾール又は $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} はHである)；及び
- k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立してHである)

又はこれらの塩もしくは誘導体で置換されていてよく、

HetはO、N、及びSから選ばれた1~4個のヘテロ原子を有する5員又は6員複素環、又はO、N及びSから選ばれた1~5個のヘテロ原子を有する9員又は10員複素環と定義され、

R^{20} は夫々

-ハロゲン、 $-OPO_3H$ 、 NO_2 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキルもしくは $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ アルキルから選ばれた1~4個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキルもしくはハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル(これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてよい)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリアル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリアル又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリアル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリアル又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてよい)、

c) $OCOR^{105}$ (式中、 R^{105} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリアル又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリアル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリアル又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてよい)、

d) SR^{108} 、 $SO_2N(R^{108})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリアル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリアル又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリアル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリアルもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてよい)、

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル)

-6) アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、かつR¹¹²はH、CN、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵ (式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het、又は複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰ (式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹¹⁸はR¹¹⁹に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又はR¹¹⁹及びR¹²⁰は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

h) NR¹²¹COCOR¹²² (式中、R¹²¹及びR¹²²は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよく、又はR¹²²はOR¹²³もしくはN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、或いは両方のR¹²⁴は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

i) COR¹²⁷ (式中、R¹²⁷はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

j) COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール及び(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

k) CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

l) アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het (これらの全ては必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

10

20

30

40

50

から選ばれた 1 ~ 4 個の置換基と定義され、

R^{150} は

-ハロゲン、 OPO_3H 、 NO_2 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキル又は $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ アルキルから選ばれた 1 ~ 3 個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキル又はハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル (これらの全ては必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} は H、 (C_{1-6}) アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het であり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

c) $OCOR^{105}$ (式中、 R^{105} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het であり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

d) SR^{108} 、 $SO_2N(R^{108})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立に H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het であり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het 又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} は H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het であり、かつ R^{112} は H、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 $COOR^{115}$ 又は SO_2R^{115} (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het である)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

f) $NR^{116}COR^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々 H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het であり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々 H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het であり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、或いは R^{118} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het 又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

h) $NR^{121}COCOR^{122}$ (式中、 R^{121} 及び R^{122} は夫々 H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、6 員又は 10 員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het であり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het は

10

20

30

40

50

必要により R^{160} で置換されていてもよく、又は R^{122} は OR^{123} もしくは $N(R^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $O(C_{1-6})$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

i) COR^{127} (式中、 R^{127} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

j) テトラゾール、 $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、及び

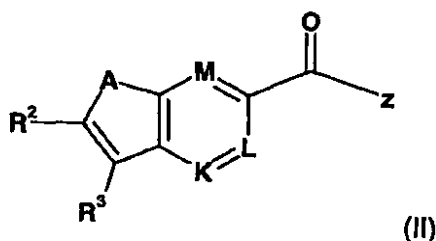
k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、から選ばれた1~3個の置換基と定義され、かつ

R^{160} はテトラゾール、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、 $COOR^{161}$ 、 SO_3H 、 S 、 R^{161} 、 SO_2R^{161} 、 OR^{161} 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $NR^{162}COR^{162}$ 又は $CON(R^{162})_2$ から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び夫々の R^{162} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は両方の R^{162} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する]

【請求項2】

式(II)：

【化3】



(式中、AはO、S、又は NR^1 であり、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 、K、L、M及びZは請求項1に定義されたとおりである)

の化合物。

【請求項3】

Aが NR^1 である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

M、K及びLがCHである、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

式(III)：

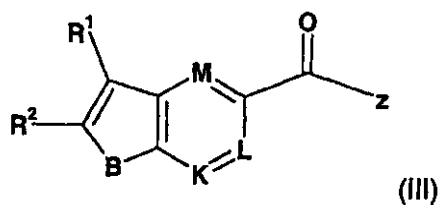
10

20

30

40

【化 4】



(式中、BはNR³であり、かつR¹、R²、R³、K、L、M及びZは請求項1に定義されたとおりである)

10

の化合物。

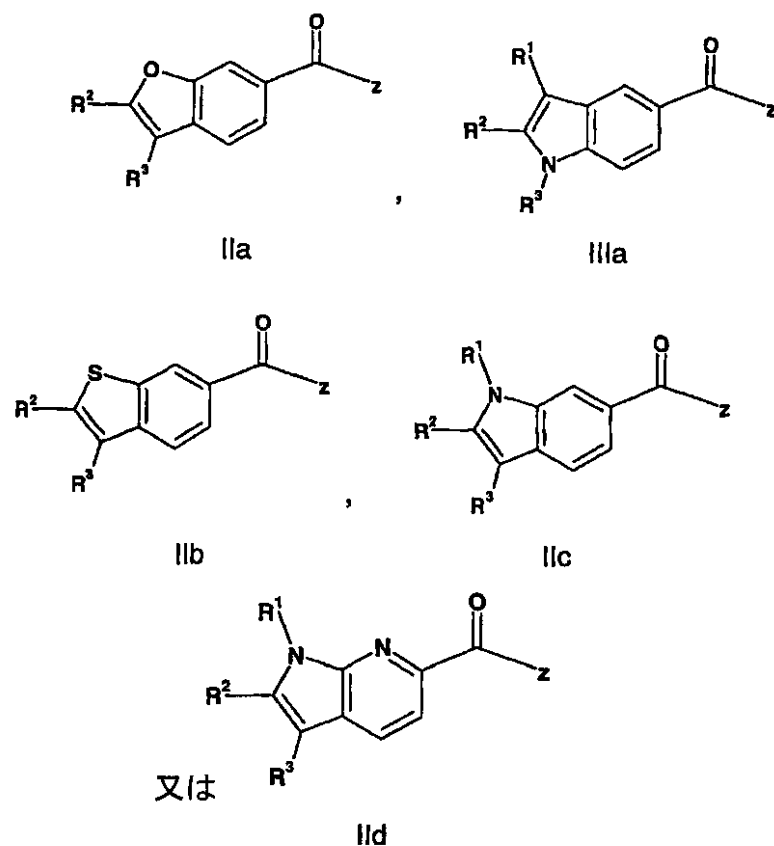
【請求項 6】

M、K及びLがCHである、請求項5記載の化合物。

【請求項 7】

式：

【化 5】



20

30

(式中、R¹、R²、R³及びZは請求項1に定義されたとおりである)

40

の化合物。

【請求項 8】

R¹がH、CH₃、イソプロピル又はイソブチルから選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項 9】

R¹がH又はCH₃である、請求項8記載の化合物。

【請求項 10】

R¹がCH₃である、請求項9記載の化合物。

【請求項 11】

R²がCON(R²²)₂であり、式中、夫々のR²²は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₅₋₇)シクロアルケニル、6員又は10員アリールもしくはHetであり、又は両方

50

の R^{22} は一緒に結合されてそれらが結合されている窒素とともに5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、或いは R^2 がH、ハロゲン、 (C_{1-6}) アルキル、ハロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、6員又は10員アリール又はHetから選ばれ、前記アルキル、ハロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、アリール又はHetの夫々が必要により R^{20} で置換されていてもよく、 R^{20} は

-ハロゲン、 NO_2 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキルもしくは $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ アルキルから選ばれた1~4個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキルもしくはハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル(これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

10

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

c) $OCOR^{105}$ (式中、 R^{105} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

d) SR^{108} 、 $SO_2N(R^{108})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

20

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 $COOR^{115}$ 又は SO_2R^{115} (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

30

f) $NR^{116}COR^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

40

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

h) $NR^{121}COCOR^{122}$ (式中、 R^{121} 及び R^{122} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) ア

50

ルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよく、又はR¹²²はOR¹²³もしくはN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、或いは両方のR¹²⁴は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

i) COR¹²⁷ (式中、R¹²⁷はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

j) COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール及び(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

k) CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

l) アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het (これらの全ては必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

から選ばれた1~4個の置換基と定義され、

R¹⁵⁰は

-ハロゲン、NO₂、シアノもしくはアジドから選ばれた1~3個の置換基、又は

a) (C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル (これらの全ては必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

b) OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆アルキル)又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、前記アルキル又はシクロアルキルは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

d) SR¹⁰⁸、SO₂N(R¹⁰⁸)₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸ (式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Hetであり、又は両方のR¹⁰⁸は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル、又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、かつR¹¹²はH、(C₁₋₆)アルキルもしくは(C₃₋₇)シクロアルキル、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵ (式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H、(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、前記(C₁₋₆)アルキル及び(C₃₋₇)シクロアルキルは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰ (式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキルもしくは(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又はR¹¹⁸はR¹¹⁹に共有結合され、かつそれらが結合されて

10

20

30

40

50

いる窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

h) $NR^{121}COCOR^{122}$ (式中、 R^{121} はH、 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{3-7}) シクロアルキルであり、前記アルキル及びシクロアルキルは必要により R^{160} で置換されていてもよく、又は R^{122} は OR^{123} もしくは $N(R^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

10

i) COR^{127} (式中、 R^{127} はH、 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{3-7}) シクロアルキルであり、前記アルキル及びシクロアルキルは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

j) $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{3-7}) シクロアルキルであり、前記 (C_{1-6}) アルキル及び (C_{3-7}) シクロアルキルは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、及び

k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキルもしくは (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、
から選ばれた1～3個の置換基
であり、

20

R^{160} はハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、 $COOR^{161}$ 、 OR^{161} 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $NR^{162}COR^{162}$ 又は $CON(R^{162})_2$ から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び夫々の R^{162} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は両方の R^{162} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項12】

R^2 がアリール又はHetから選ばれ、夫々が必要によりハロゲン、ハロアルキル、 N_3 、又は

30

a) 必要によりOHで置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキル、又は $O(C_{1-6})$ アルキル、

b) (C_{1-6}) アルコキシ、

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} 及び R^{112} の両方は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は R^{112} は6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、或いは R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて窒素含有複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、アルキル-アリール又はアルキル-Hetの夫々が必要によりハロゲン又は $-OR^{2h}$ もしくは $N(R^{2h})_2$ (式中、夫々の R^{2h} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキルであり、又は両方の R^{2h} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて窒素含有複素環を形成する)で置換されていてもよい)、

40

f) $NHCOR^{117}$ (式中、 R^{117} は (C_{1-6}) アルキルである)、

i) CO-アリール、及び

k) $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-6})$ アルキル)、 $CON(C_{1-6})$ アルキル) $_2$ 、CONH-アリール、又は $CONHC_{1-6}$ アルキルアリール

からなる群から選ばれた置換基で一置換又は二置換されていてもよい、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

R^2 がアリール又はHetであり、夫々が必要によりハロゲン、ハロアルキル、又は

a) 必要によりOHで置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキル、又は $O(C_{1-6})$ アルキル、

b) (C_{1-6}) アルコキシ、及び

50

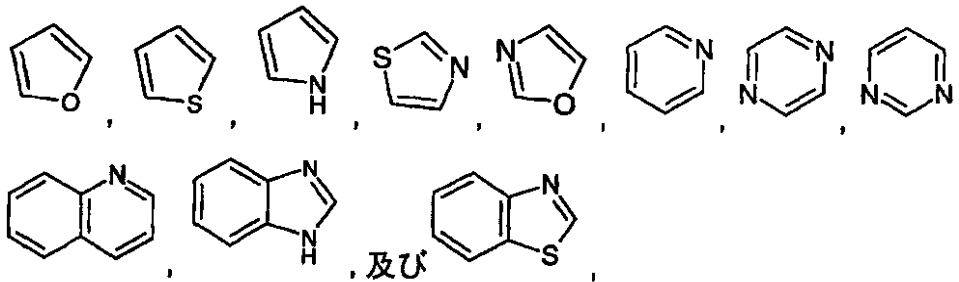
e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ (式中、 R^{111} 及び R^{112} の両方は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は R^{112} は6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、或いは R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて窒素含有複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、アルキル-アリール又はアルキル-Hetの夫々が必要によりハロゲン又は $-\text{OR}^{2h}$ もしくは $\text{N}(\text{R}^{2h})_2$ (式中、夫々の R^{2h} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキルであり、又は両方の R^{2h} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて窒素含有複素環を形成する)で置換されていてよい)、
 からなる群から選ばれた置換基で一置換又は二置換されていてよい、請求項12記載の化合物。

10

【請求項14】

R^2 がフェニル又は

【化6】

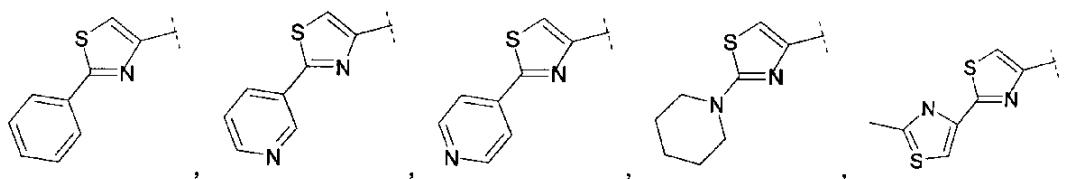
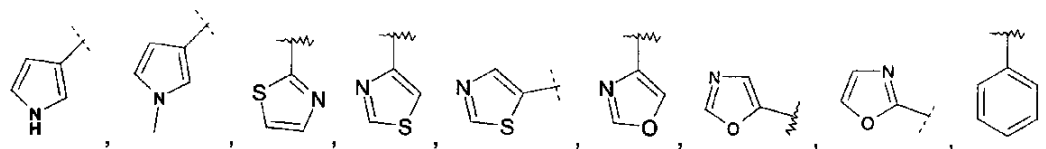


20

から選ばれた複素環であり、これらの全てが必要により請求項13記載のように置換されていてよい、請求項13記載の化合物。

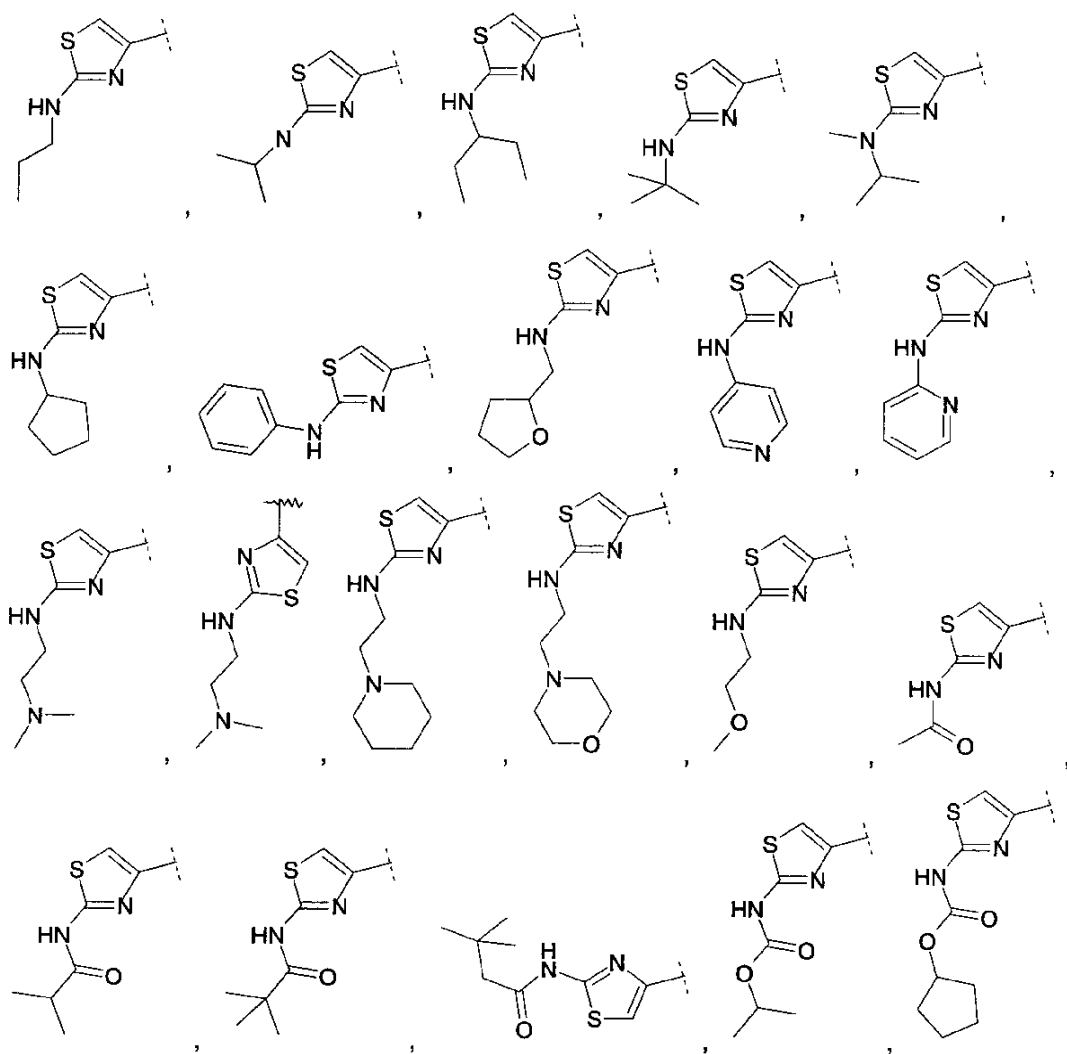
【請求項15】

R^2 がH、Br、 CONHCH_3 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 CONH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、



Chemical structures of various thiazole derivatives are shown, including thiazole-thiophene, thiazole-thiazole, thiazole-ethanol, thiazole-amine, thiazole-N-methylamine, and thiazole-N-ethylamine.

【化 8】

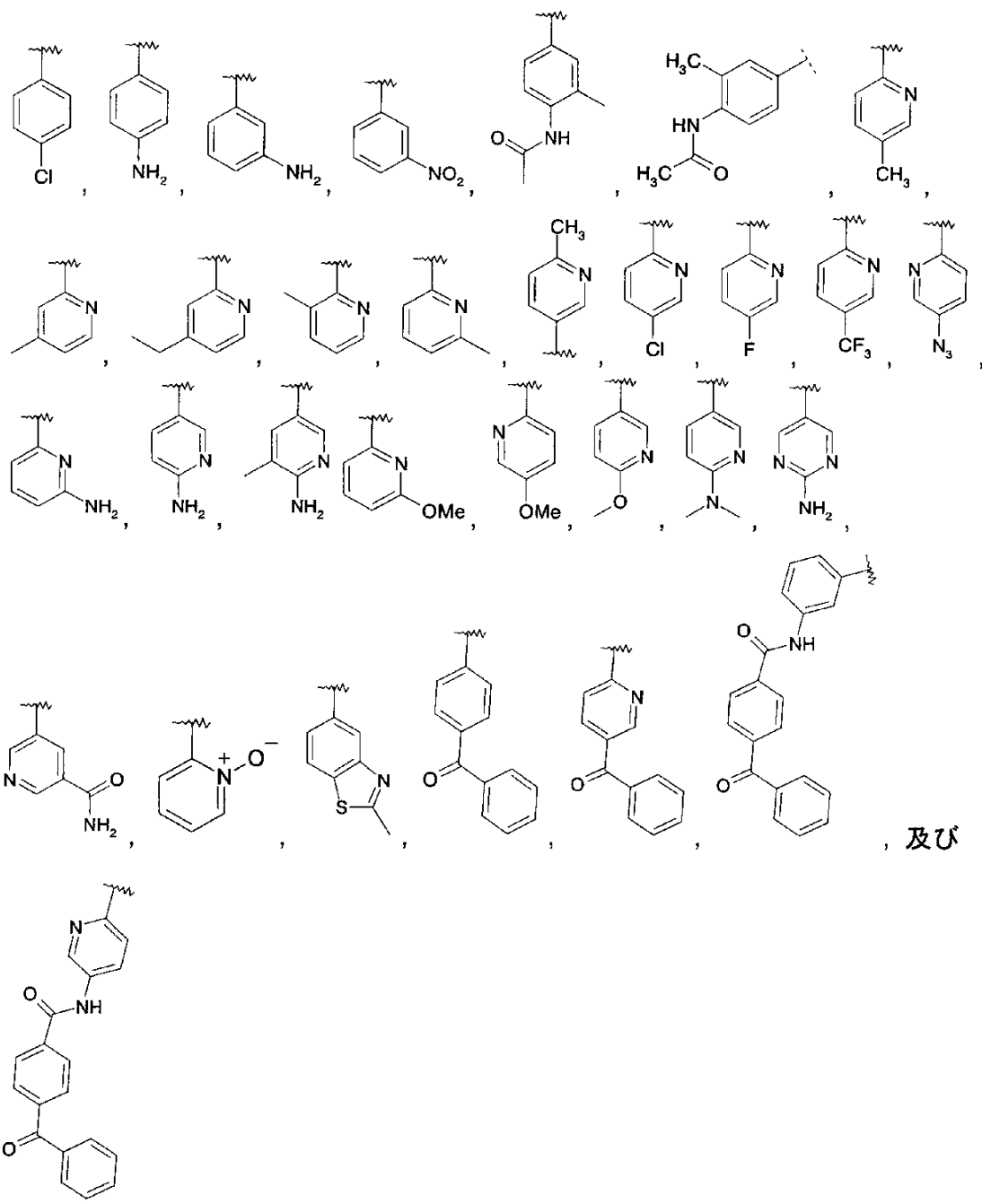


10

20

30

【化 9】



10

20

30

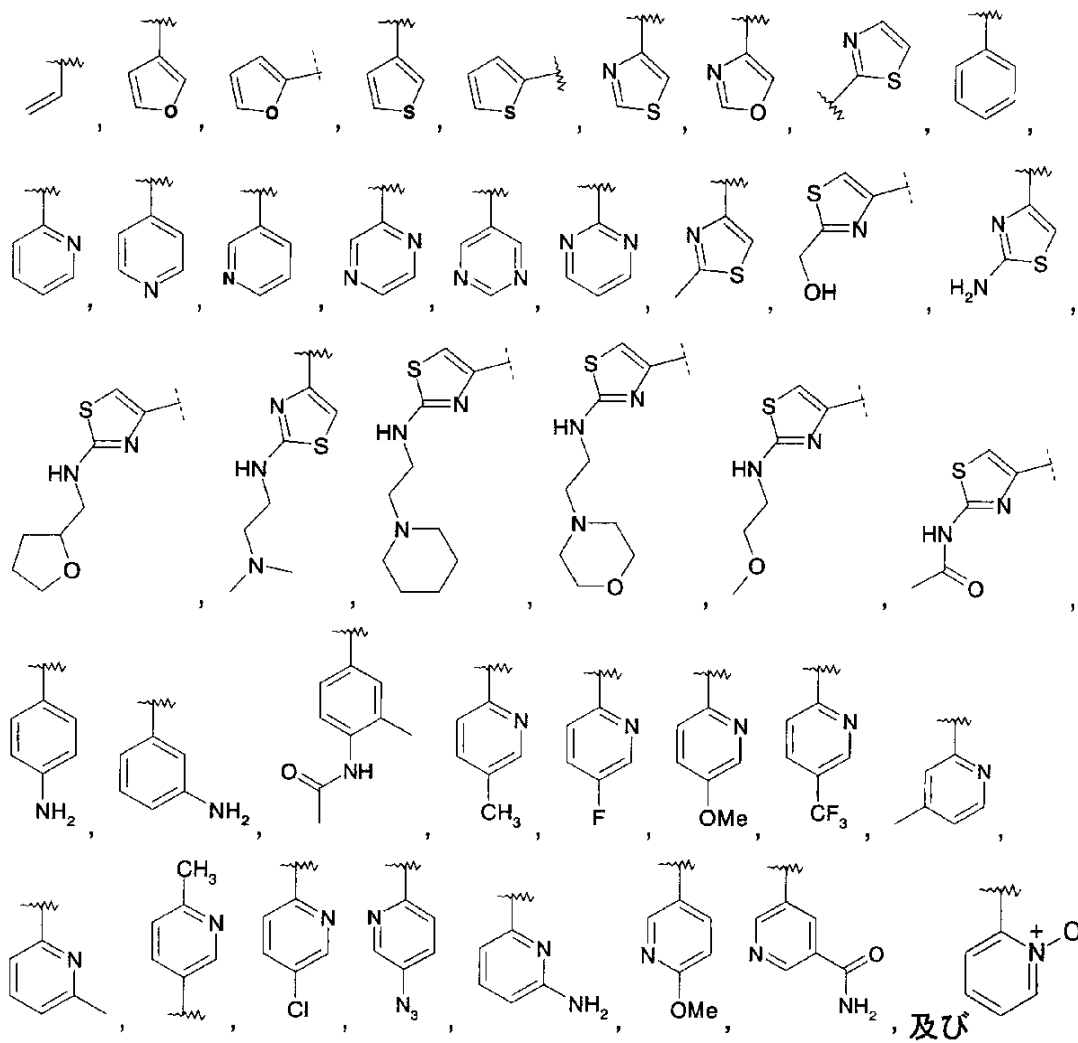
からなる群から選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

R^2 が

40

【化 10】



10

20

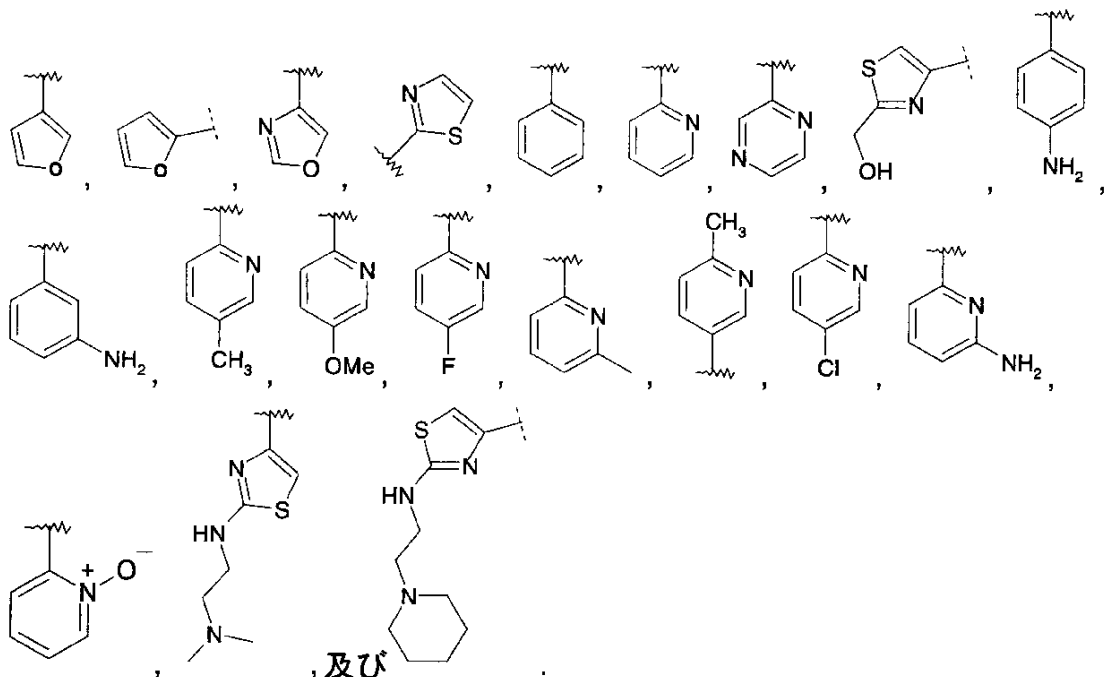
30

から選ばれる、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 が

【化 1 1】



10

20

から選ばれる、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^3 が (C_{3-7}) シクロアルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 9】

R^3 がシクロペンチル、又はシクロヘキシルである、請求項 1 8 記載の化合物。

【請求項 2 0】

Y^1 がOである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 1】

Zが $N(R^{6a})R^6$ であり、式中、 R^{6a} はHであり、かつ R^6 は (C_{2-6}) アルケニル、アリール、H et、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、前記アルケニル、アリール、Het、アルキル-アリール又はアルキル-Hetは全て必要により

30

a) (C_{1-6}) アルキル、必要により 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル又は (C_{2-6}) アルケニル（これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

b) OR^{104} （式中、 R^{104} はH又は (C_{1-6}) アルキル）であり、前記アルキルは必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

e) $NR^{111}R^{112}$ （式中、 R^{111} はH又は (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{112} は (C_{1-6}) アルキル又はアリールである）、前記アルキル及びアリールは必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

40

i) COR^{127} （式中、 R^{127} はHである）、

j) $COOR^{128}$ （式中、 R^{128} はHである）、

k) $CONR^{129}R^{130}$ （式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

l)アリール又はHet（これらの全ては必要により R^{150} で置換されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

R^{150} は

a) (C_{1-6}) アルキル又は (C_{2-6}) アルケニル（これらの全ては必要により R^{160} で置換されていてもよい）、

e) $NR^{111}R^{112}$ （式中、 R^{111} はHであり、かつ R^{112} はHである）、

50

j) COOR^{128} (式中、 R^{128} はHである)、及び

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にHである)、

から選ばれた1～3個の置換基から選ばれ、

R^{160} は COOR^{161} 又は $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び夫々の R^{162} は独立にHである、請求項1記載の化合物。

【請求項22】

R^6 が C_{2-6} アルケニル、フェニル、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、前記アルケニル、フェニル及び前記アルキル-アリール又はアルキル-Hetのアルキル部分が必要により

a) (C_{1-6}) アルキル、必要により1個又は2個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル(これらの全てが必要により C_{1-6} アルキル又は NH_2 で置換されていてもよい)、

e) NHR^{112} (式中、 R^{112} はアリールであり、前記アリールは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

j) COOH 、

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール、Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

l) フェニル又はHet(両方とも必要により R^{150} で置換されていてもよい)

から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ R^{150} は

a) (C_{1-6}) アルキル又は (C_{2-6}) アルケニル(両方とも必要により COOH 又は CONH_2 で置換されていてもよい)、

j) COOH 、及び

k) CONH_2

から選ばれた1個又は2個の置換基から選ばれる、請求項21記載の化合物。

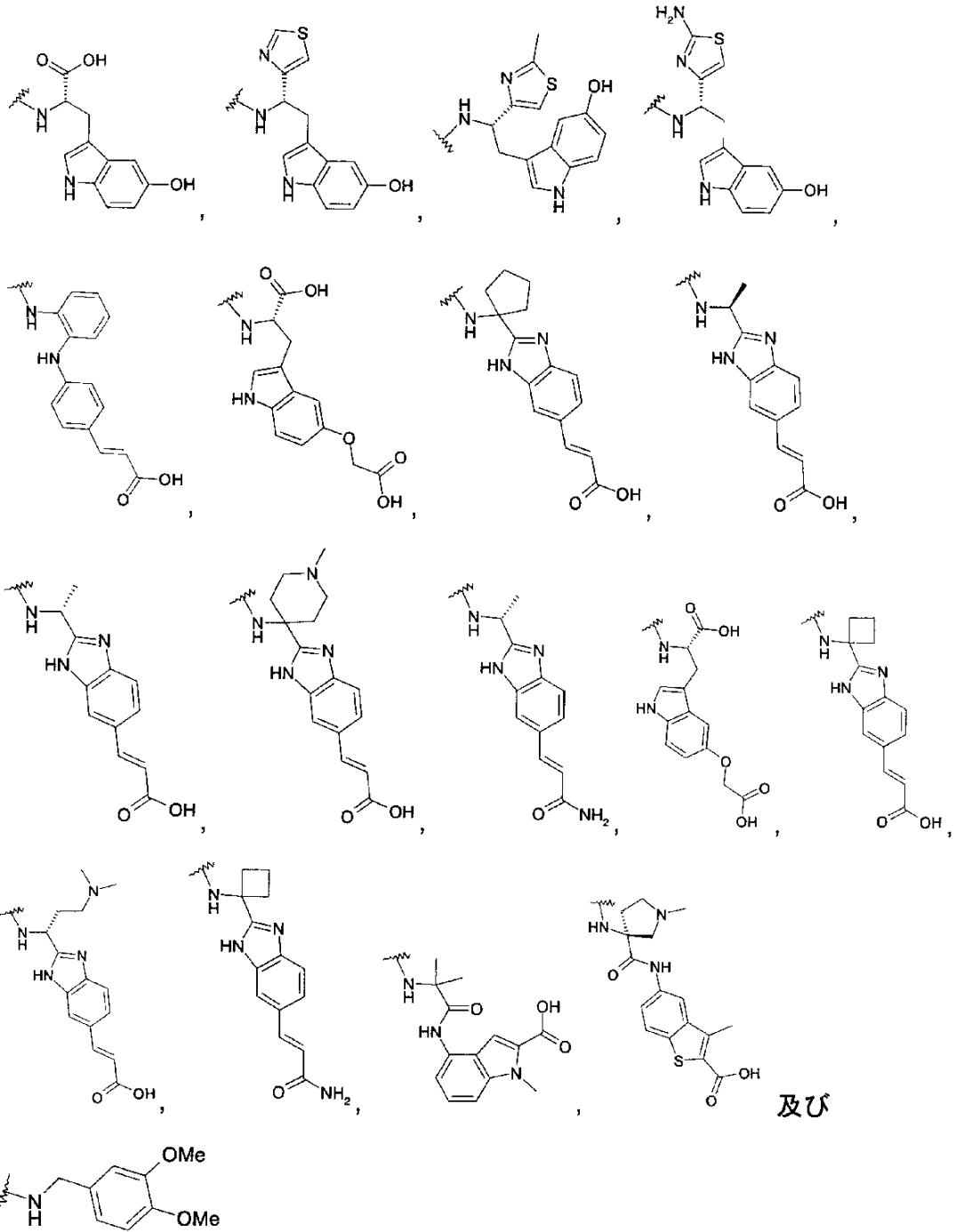
【請求項23】

Zが

10

20

【化 1 2】

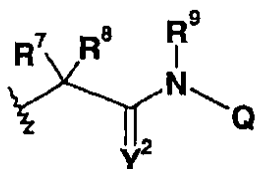


から選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 4】

R⁶ が

【化 1 3】



であり、式中、R⁷及びR⁸は夫々独立に H 又は(C₁₋₆)アルキルであり、前記アルキルは必要

10

20

30

40

50

により R^{70} で置換されていてもよく、又は

R^7 及び R^8 は一緒に共有結合されて第二の(C_{3-7})シクロアルキル又はO、N、及びSから選ばれた1個のヘテロ原子を有する4員、5員もしくは6員複素環を形成し、

R^{70} は

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH又は(C_{1-6})アルキルであり、かつ R^{112} はH又は(C_{1-6})アルキルである)、

である、請求項1記載の化合物。

【請求項25】

R^7 及び R^8 が夫々独立にH又は(C_{1-6})アルキルであり、又は R^7 及び R^8 と一緒に共有結合されてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、又はペンタメチレンスルフィドを形成し、

前記アルキルが必要により

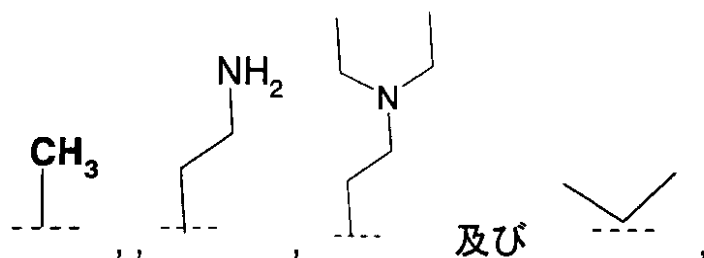
b) NH_2 又は $N(CH_2CH)_2$

から選ばれた置換基で一置換されていてもよい、請求項24記載の化合物。

【請求項26】

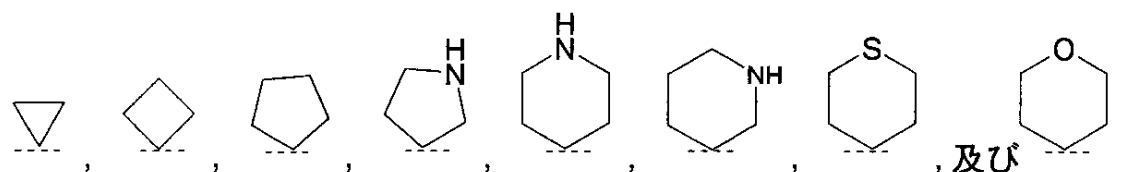
R^7 及び R^8 が

【化14】



から選ばれ、又は R^7 及び R^8 と一緒になって

【化15】

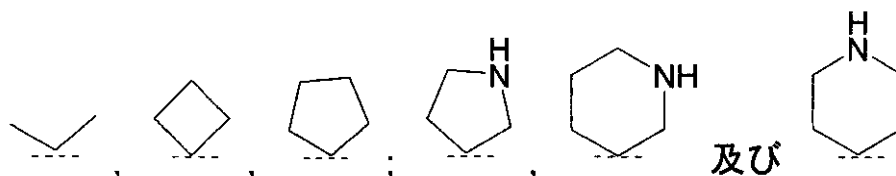


を形成する、請求項25記載の化合物。

【請求項27】

R^7 及び R^8 が

【化16】



から選ばれる、請求項26記載の化合物。

【請求項28】

R^9 がHである、請求項24記載の化合物。

【請求項29】

Qが6員又は10員アリール、Het又は(C_{1-6} アルキル)アリールであり、これらの全てが必要により

-ハロゲン又はシアノから選ばれた1個の置換基、又は

10

20

30

40

50

- a) (C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル又は(C₂₋₈)アルキニル (これらの全てが必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、
- b) OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はHである)、
- d) SO₂N(R¹⁰⁸)₂ (式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にHである)、
- e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹はH又は(C₁₋₆)アルキルであり、かつR¹¹²はH又は(C₁₋₆)アルキルである)、
- f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H又は(C₁₋₆)アルキルである)、
- h) NR¹²¹COCOR¹²² (式中、R¹²¹はHであり、かつR¹²²はOR¹²³又はN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH又は(C₁₋₆)アルキル)であり、又はR¹²⁴はOHである)、
- j) COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はHである)、
- k) CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にHである)、
- l) Het (必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

10

から選ばれた 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

R¹⁵⁰は

-シアノである 1 個の置換基、又は

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹はHであり、かつR¹¹²はHである)、

j) テトラゾール又はCOOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はHである)、及び

k) CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にHである)、

から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基から選ばれる、請求項 2 4 記載の化合物。

【請求項 3 0】

20

Q が 6 員又は10員アリアル又はHetであり、これらの両方が必要により

-ハロゲン又はシアノ、又は

a) (C₁₋₆)アルキル、第一の(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル又は(C₂₋₈)アルキニル (これらの全てが必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

b) OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はHである)、

d) SO₂NHR¹⁰⁸ (式中、R¹⁰⁸はHである)、

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹及びR¹¹²の両方は独立にH又は(C₁₋₆)アルキルである)、

f) NHCOR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁷はH又は(C₁₋₆)アルキルである)、

h) NHCOCOR¹²² (式中、R¹²²はOR¹²³又はN(R¹²⁴)₂ (式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH又は(C₁₋₆)アルキル)である)である)、

30

j) COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はHである)、

k) CONHR¹³⁰ (式中、R¹³⁰はHである)、

l) Het (前記Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

R¹⁵⁰は

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹及びR¹¹²の両方は独立にHである)、

j) COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はHである)、及び

k) CONHR¹³⁰ (式中、R¹³⁰はHである)

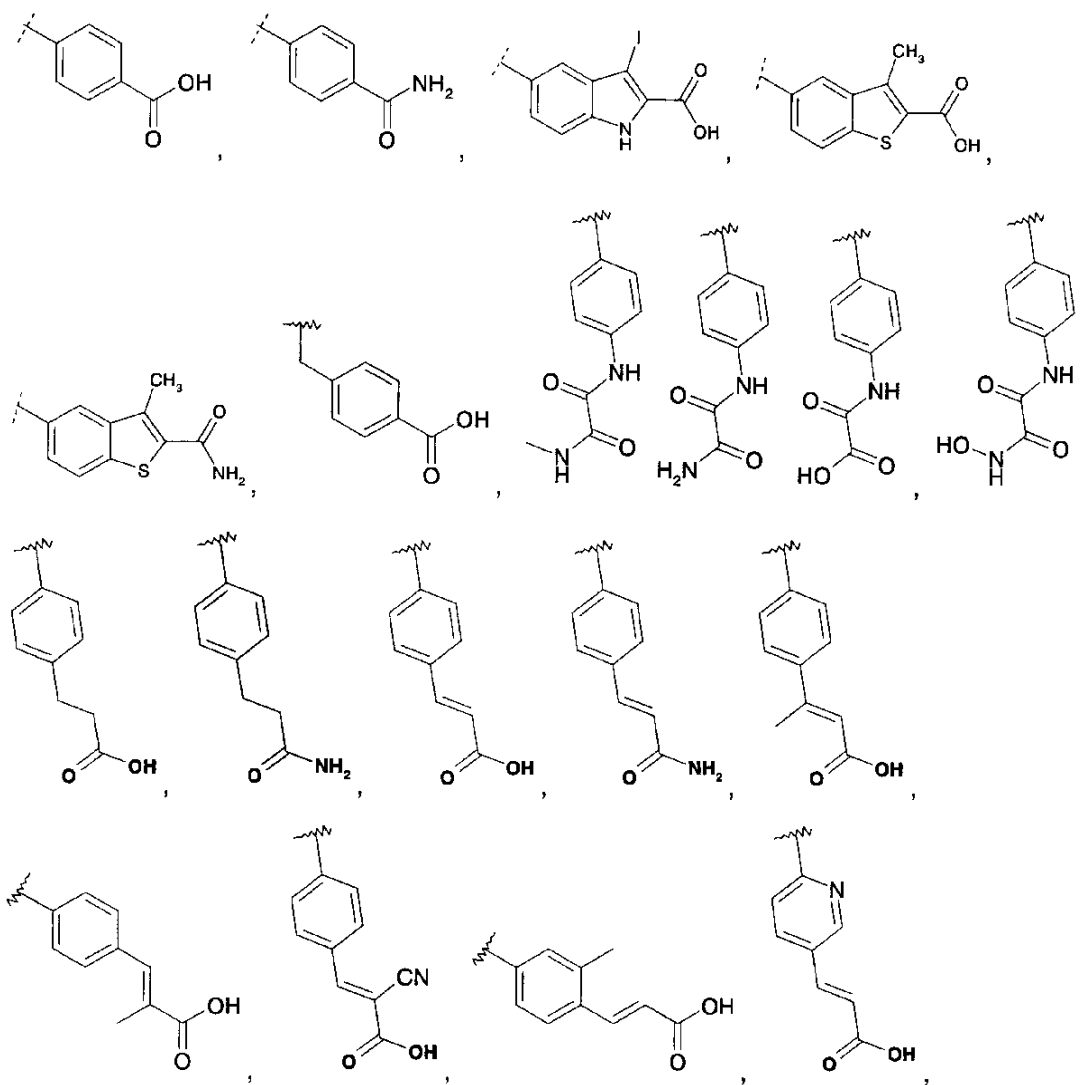
から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基から選ばれる、請求項 2 9 記載の化合物。

【請求項 3 1】

40

Q が

【化 17】

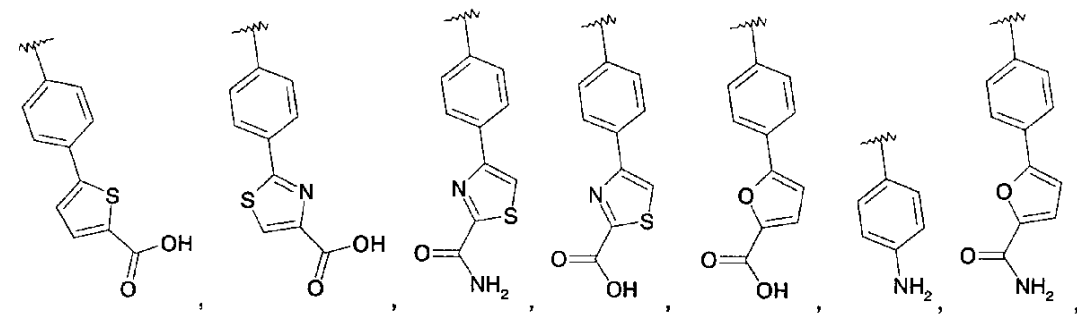


10

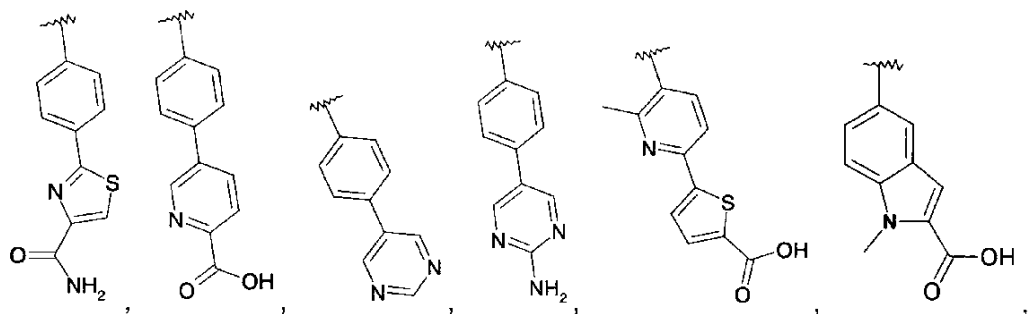
20

30

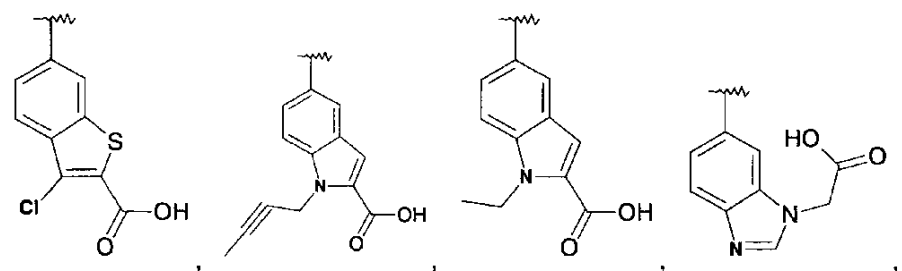
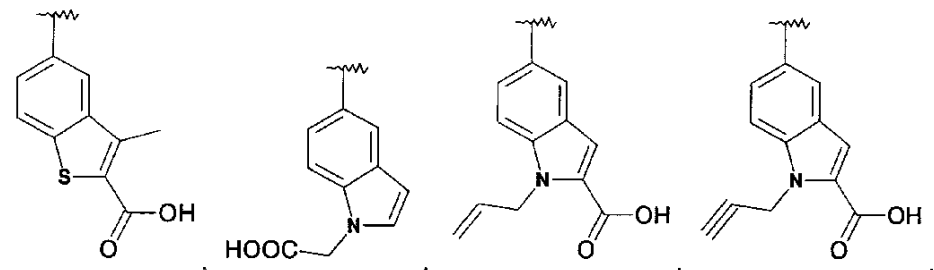
【化 18】



10

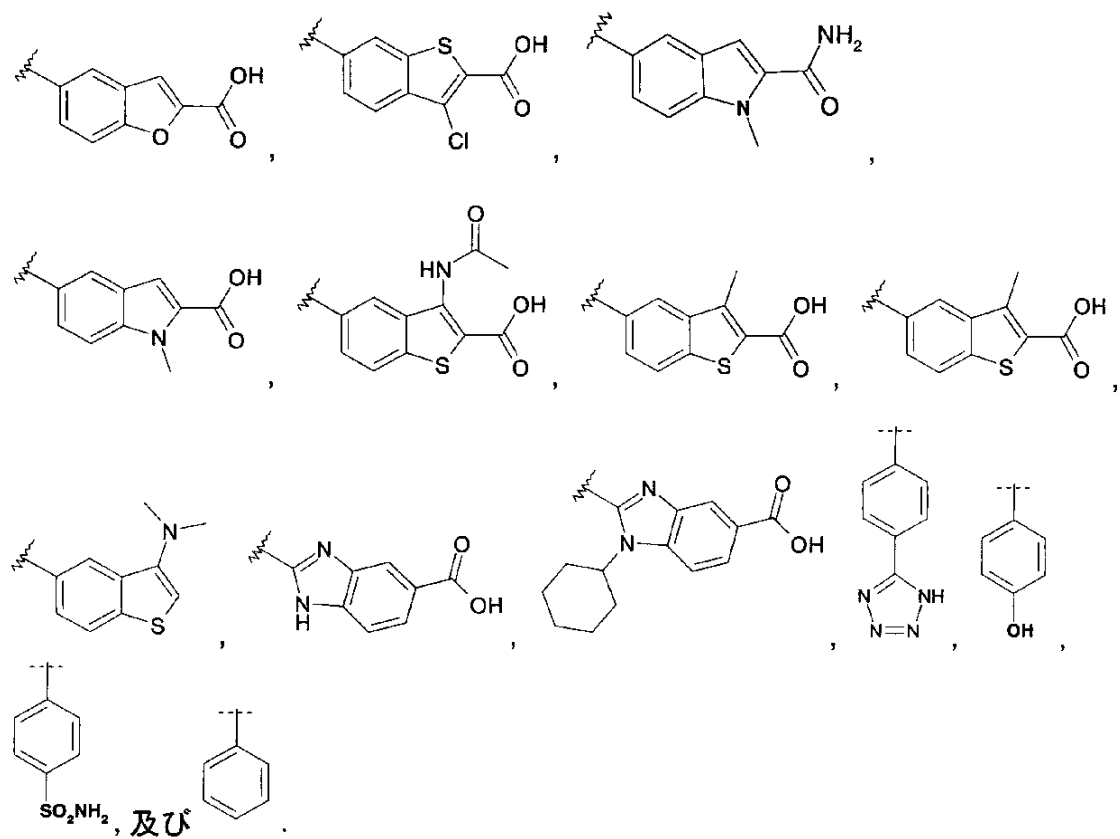


20



30

【化 19】



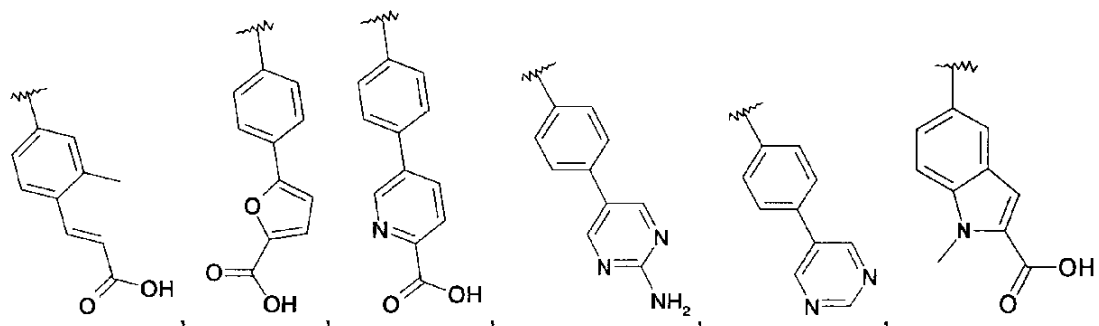
から選ばれる、請求項 29 記載の化合物。

【請求項 32】

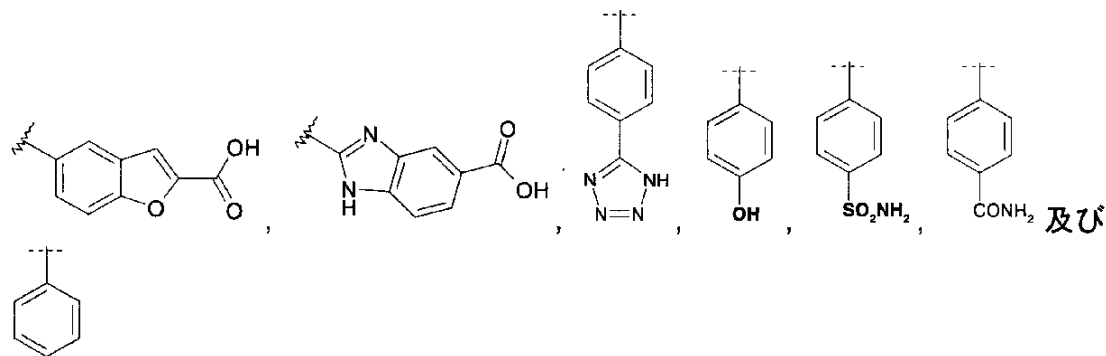
Q が

Chemical structures of compounds 1 through 6, which are various substituted benzothiazole and benzamide derivatives.

10



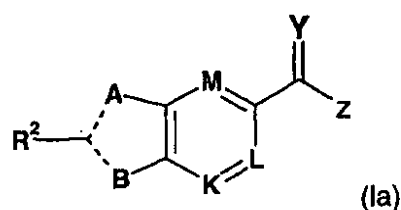
20



30

【請求項 33】

【化 2 1】



40

〔式中、

B は NR^3 又は CR^3 であり、但し、A 又は B の一つが CR^1 又は CR^3 であることを条件とし、

前記ベンジル及び前記複素環は必要により 1 ~ 4 個のCOOHで置換されていてもよく、

50

イド、並びにO、N及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する9員又は10員2環式複素環からなる群から選ばれ、

前記フェニル、複素環及び2環式複素環は必要によりハロゲン、C(ハロゲン)₃、(C₁₋₆)アルキル、OH、O(C₁₋₆アルキル)、NH₂、及びN(C₁₋₆アルキル)₂からなる群から選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよく、

R³は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、

MはN又はCR⁴であり、式中、R⁴はHであり、

K及びLはCHであり、

-----は単結合又は二重結合を表し、

YはO又はSであり、

ZはNR⁶R^{6a}であり、

R⁶は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₆₋₁₀)アリール、(C₆₋₁₀)アリール(C₁₋₆)アルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₃₋₆)シクロアルキル(C₂₋₆)アルケニル、及びO、N及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する(C₁₋₆)アルキル-5又は6原子複素環であり、

前記シクロアルキル、アリール、アルケニル、複素環は全て必要によりCOOH、(C₁₋₆)アルキル、及びO、N及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する5員又は6員複素環(前記アルキル及び複素環は必要により(C₁₋₆アルキル)、NH₂及びN(C₁₋₆アルキル)₂から選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよい)、

O、N及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する9員又は10員2環式複素環(前記2環式複素環は(C₂₋₄アルケニル)COOH、OH及び-O-(C₁₋₆)アルキルCOOHから選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよい)、

必要により(C₂₋₄アルケニル)COOH及び(C₁₋₄)アルコキシから選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよい6員アリール、

から選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよく、

前記アルキルは、

O、N及びSからなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員複素環(前記複素環は(C₁₋₆アルキル)、NH₂及びN(C₁₋₆アルキル)₂からなる群から選ばれる1～4個の置換基により置換されていてもよい)；

O、N及びSからなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む9員又は10員2環式複素環(前記2環式複素環は、(C₂₋₄アルケニル)COOH、OH及び-O-(C₁₋₆)アルキルCOOHからなる群から選ばれる1～4個の置換基により置換されていてもよい)；及び

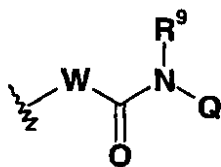
6員アリール((C₂₋₄アルケニル)COOH及び(C₁₋₄)アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基により置換されていてもよい)、

からなる群から選ばれる1～4個の置換基により置換されており、

R^{6a}はHであり、又は

R⁶は

【化22】



であり、

式中、

WはCR⁷R⁸であり、R⁷及びR⁸は夫々独立にH又は(C₁₋₆アルキル)であり、又は

R⁷及びR⁸は一緒に共有結合されて(C₃₋₇シクロアルキル)、O、N、及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する4員、5員又は6員複素環を形成し、或いは

R⁷又はR⁸の一つはR⁹に共有結合されてピロリジンを形成し、

前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要により(C₁₋₆アルキル)、NH₂及びN(C₁₋

₆アルキル)₂からなる群から選ばれた 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

R⁹はHであり、かつ

Qは6員アリール、O、N、及びSから選ばれた 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員又は 6 員複素環、O、N、及びSから選ばれた 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 9 員又は 10 員 2 環式複素環、

(前記アリール、複素環及び 2 環式複素環は全て必要によりOH、COOH、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルキルCOOH、(C₁₋₆アルキル)(C₂₋₄アルキニル)、ハロゲン、(C₂₋₄)アルケニル、O、N、及びSから選ばれた 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員又は 6 員第二複素環から選ばれた 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

前記第二複素環は必要によりCOOH、NH₂から選ばれた 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい)、

10

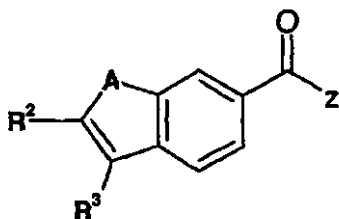
スルホンアミド、-CONH₂、(C₂₋₄アルケニル)COOH (前記アルケニルは必要により 1 ~ 2 個の(C₁₋₆アルキル)置換基で置換されていてもよい)、

テトラゾリル、NH₂、-O(C₁₋₆アルキル)COOH、シアノ、-NHCOCOOH、-NHCOCONHOH、-NHCOCONH₂、-NHCOCONHCH、NH(C₁₋₆アルキル)₂、-NH(C₂₋₄)アシルからなる群から選ばれる]

【請求項 3 4】

式：

【化 2 3】

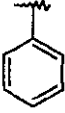
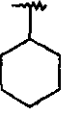
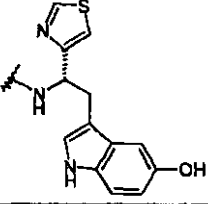
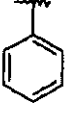
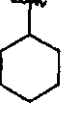
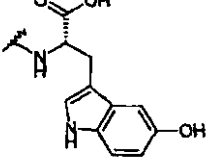
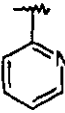
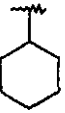
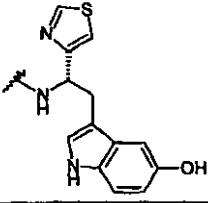
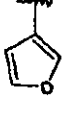
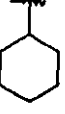
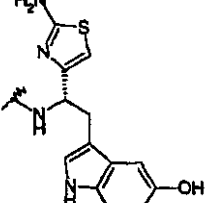

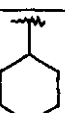
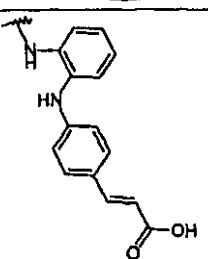
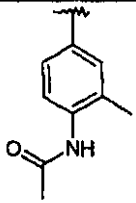
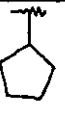
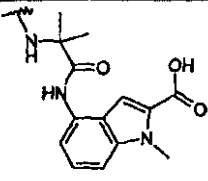


20

の化合物。

〔式中、A、R²、R³及びZは以下に定義されるとおりである

【化 2 4】

化合物 #	A	R ²	R ³	Z
1001	NH			
1002	NH			
1003	NH			
1004	NH			
1005	NH			
1006	NMe			

;

;

;

;

;

;

10

20

30

【化 2 5】

化合物 #	A	R ²	R ³	Z
1007				
1008	NMe			
1009	NMe			
1010	NMe			
1011	NMe			

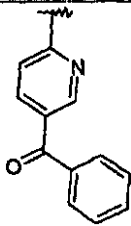
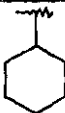
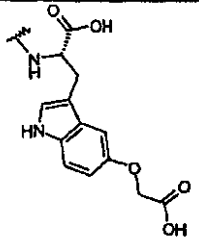
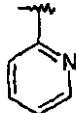

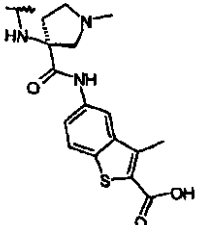
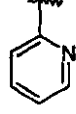

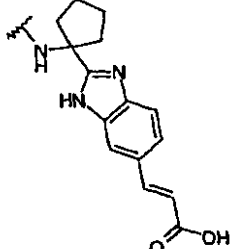
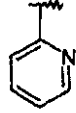

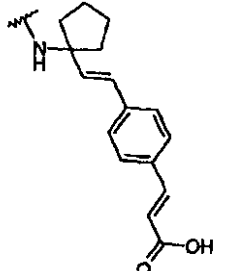
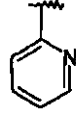

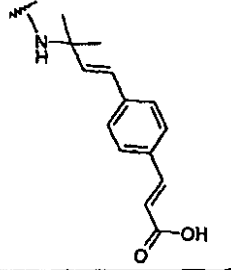
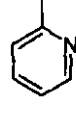

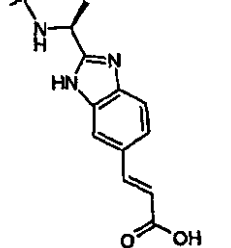
10

20

30

40

【化 2 6】

化合物 #	A	R ²	R ³	Z
1012	NMe			
1013	NMe			
1014	NMe			
1015	NMe			
1016	NMe			
1017	NMe			

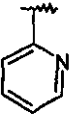
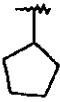
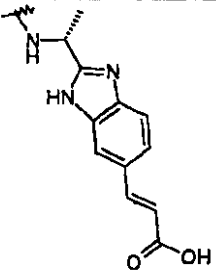
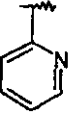
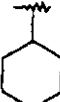
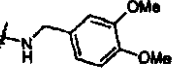
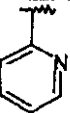
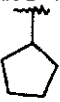
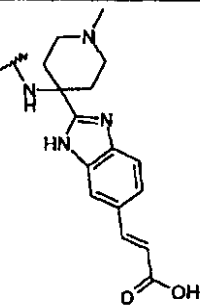
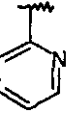
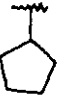
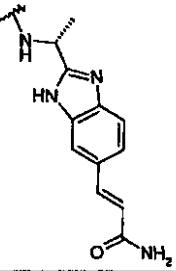

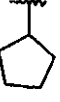
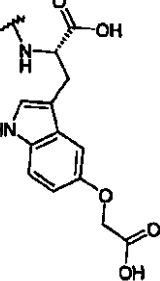
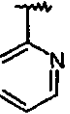
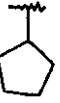
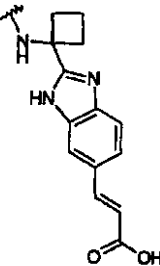
10

20

30

40

【化 2 7】

化合物 #	A	R ²	R ³	Z	
1018	NMe				;
1019	NH				;
1020	NMe				;
1021	NMe				;
1022	S				;
1023	NMe				;

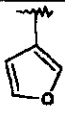
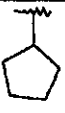
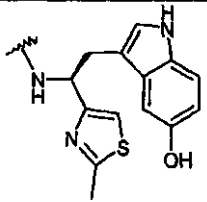
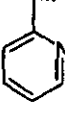

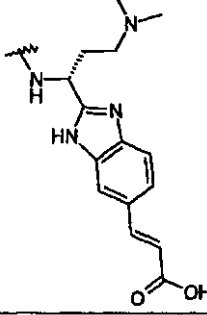


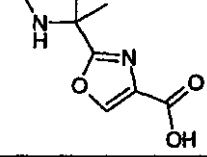


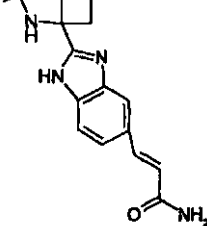
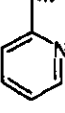
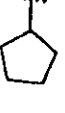
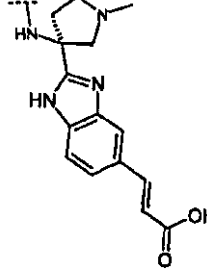
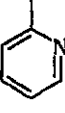
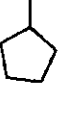
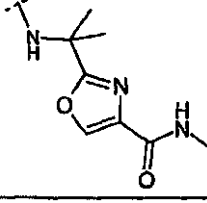
10

20

30

40

【化 2 8】

化合物 #	A	R ²	R ³	Z
1024	S			
1025	NMe			
1026	NMe			
1027	NMe			
1028	NMe			
1029	NMe			

;

;

;

;

;

;

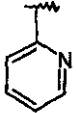
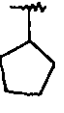
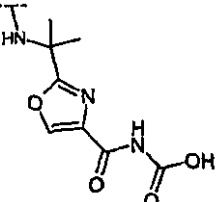
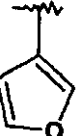
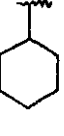
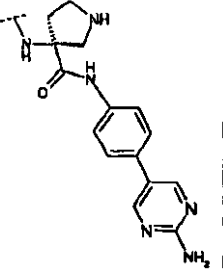
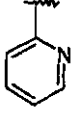
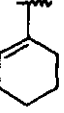
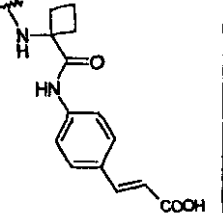
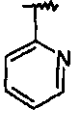
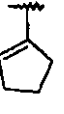
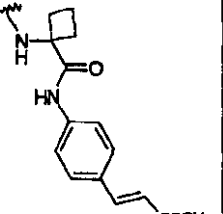
10

20

30

40

【化 2 9】

化合物 #	A	R ²	R ³	Z	
1030	NMe				;
1031	NMe				;
1032	NMe				;
1033	NMe				;

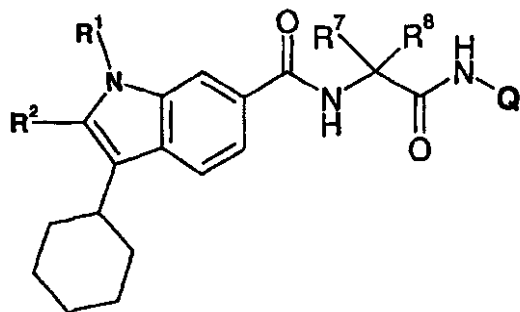
及び

)

【請求項 3 5】

式：

【化 3 0】



の化合物。

〔式中、R¹、R²、R⁷、R⁸及びQは以下に定義されるとおりである


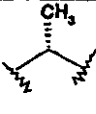
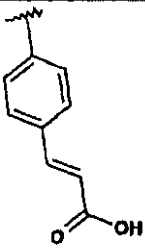
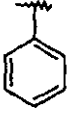

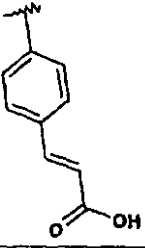

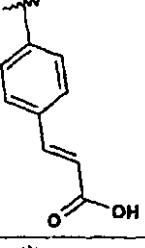
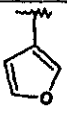
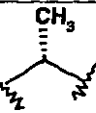
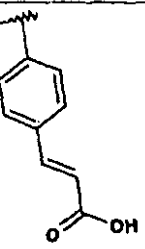
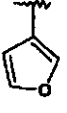

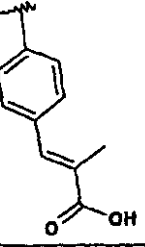
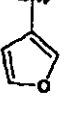

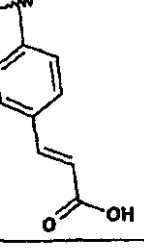
10

20

30

40

【化 3 1】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2001	H			
2002	H			
2003	H	Br		
2004	H			
2005	H			
2006	Me			

;

10

;

20

;

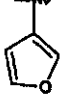
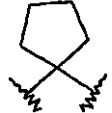
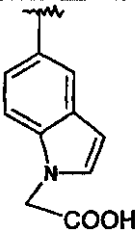
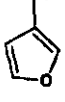
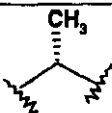
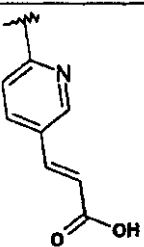
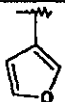

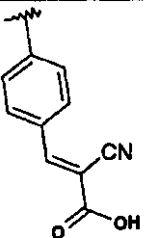
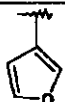
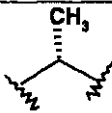
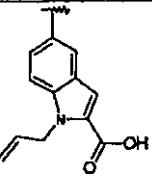
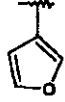
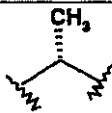
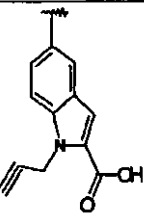
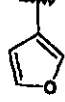

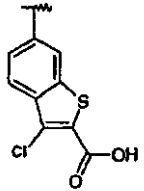
30

;

;

40

【化 3 2】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2008	H			
2009	H			
2010	H			
2011	H			
2012	H			
2013	H			

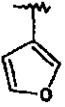
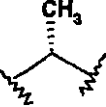
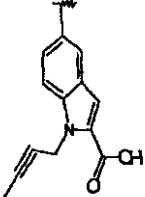
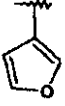
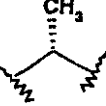
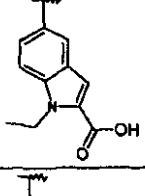
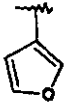

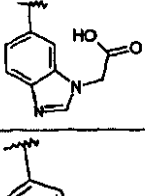
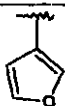

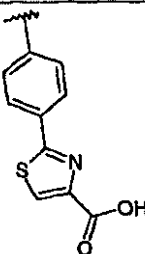
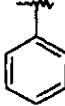

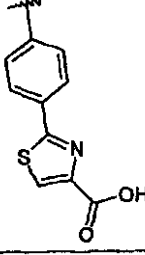


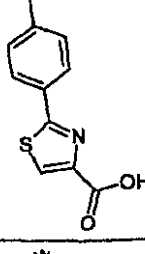
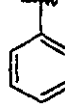

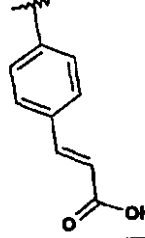
10

20

30

40

【化 3 3】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2014	H			
2015	H			
2016	H			
2017	H			
2018	H			
2019	H			
2020	Et			

;

;

;

;

;

;

;




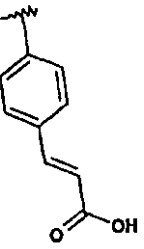

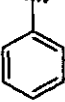

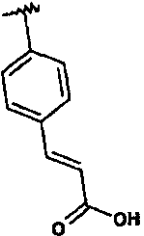

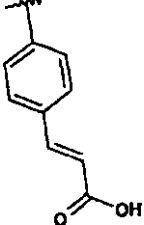


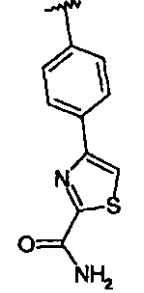


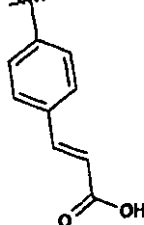
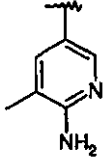

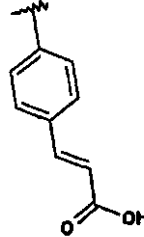
10

20

30

40

【化 3 4】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2021				
2022				
2023	Me	H		
2024	H			
2025	H			
2026	Me			

;

10

;

20

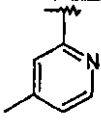

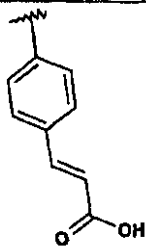
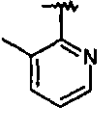

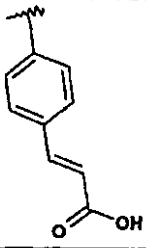
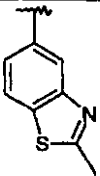

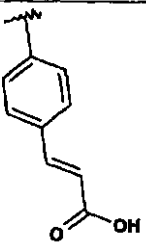
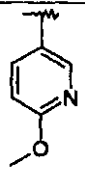

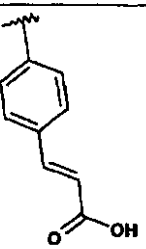
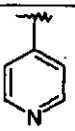

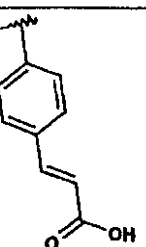
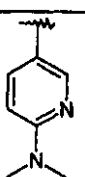

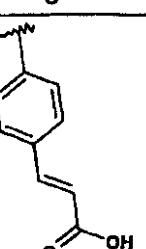
;

30

;

40

【化 3 5】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2027	Me			
2028	Me			
2029	Me			
2030	Me			
2031	Me			
2032	Me			

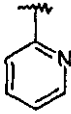

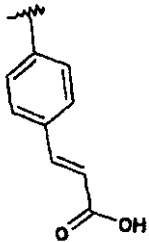
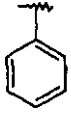

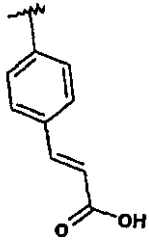
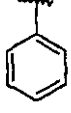

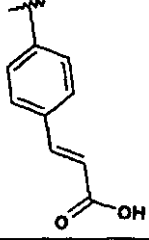
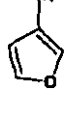

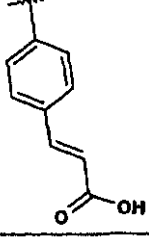
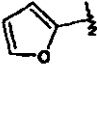

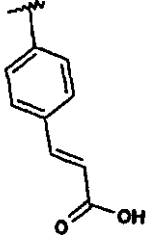
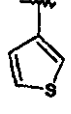

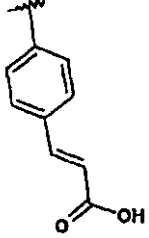
10

20

30

40

【化 3 6】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2033	H			
2034	Me			
2035	H			
2036	H			
2037	H			
2038	H			

;

;

;

;

;

;

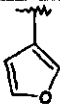

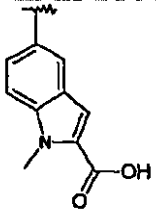
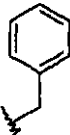
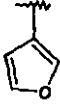

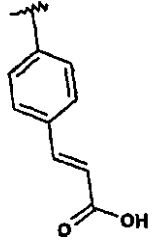
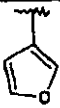

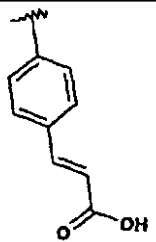


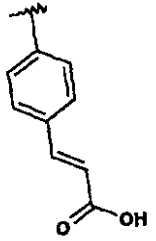
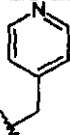
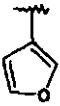

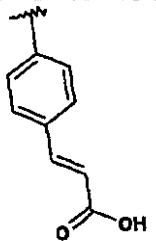
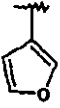

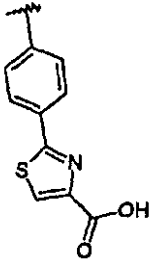
10

20

30

40

【化 3 7】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2039	H			
2040				
2041	Me			
2042	H			
2043				
2044	H			

;

;

;

;

;

;

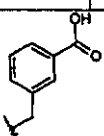
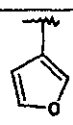
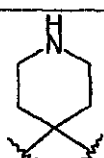
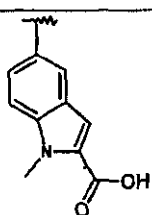
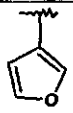

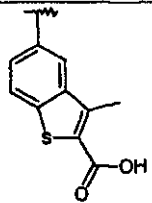
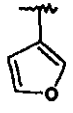
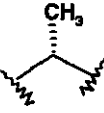
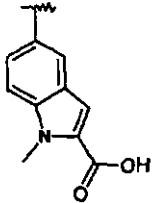
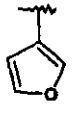

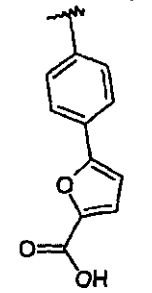
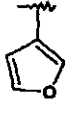
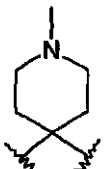
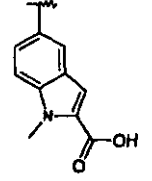
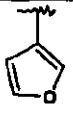

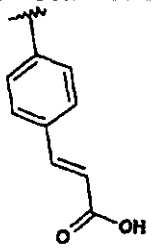
10

20

30

40

【化 3 8】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2045				
2046	H			
2047	H			
2048	H			
2049	H			
2050	H			

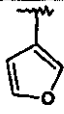

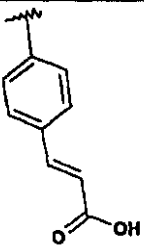
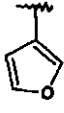
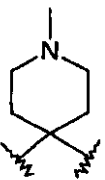
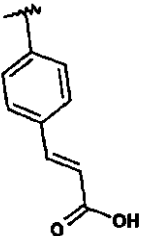
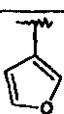

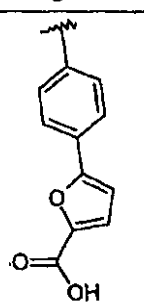
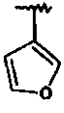

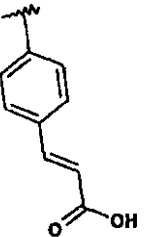
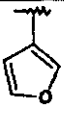
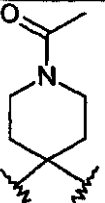
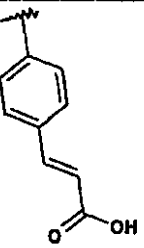
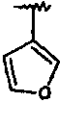

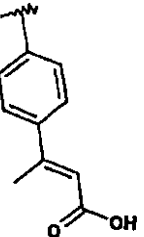
10

20

30

40

【化 3 9】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2051	Me			
2052	H			
2053	H			
2054	Et			
2055	H			
2056	H			

;

;

;

;

;

;

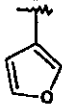

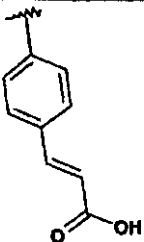
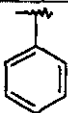

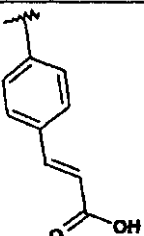
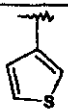

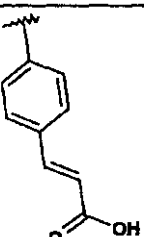
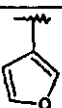

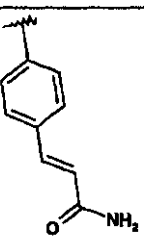
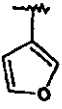

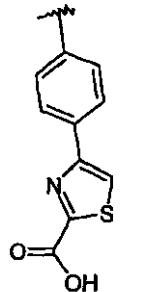
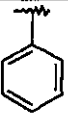

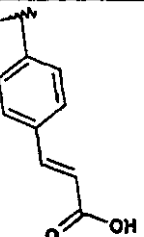
10

20

30

40

【化 4 0】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2057	H			
2058	H			
2059	H			
2060	H			
2061	H			
2062	Me			

;

10

;

20

;

30

;

;

40

【化 4 1】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2063				
2064	H			
2065	H			
2066	Me			
2067	H			

;

;

;

;

;

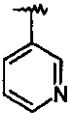

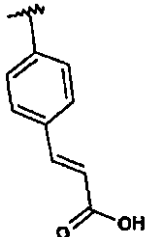
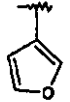

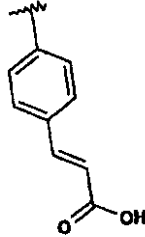
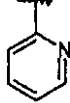

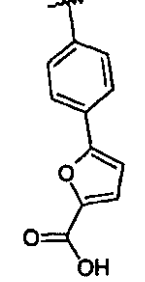
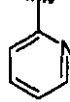

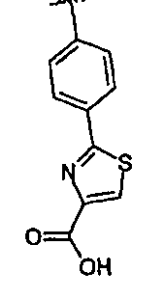
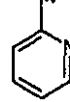

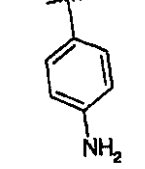
10

20

30

40

【化 4 2】

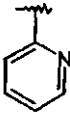

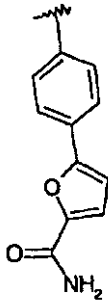
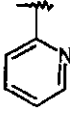

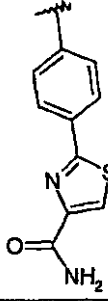
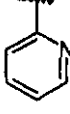

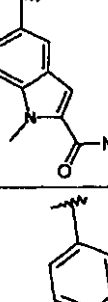
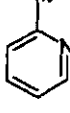

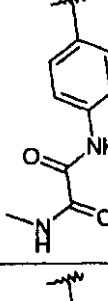
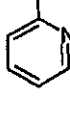

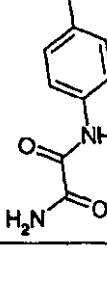
化合物 #	R ¹	R ²	R ³ R ⁴	Q
2068	Me			
2069	H			
2070	Me			
2071	Me			
2072	Me			

10

20

30

【化 4 3】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2073	Me			
2074	Me			
2075	Me			
2076	Me			
2077	Me			

;

;

;

;

;

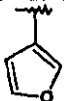
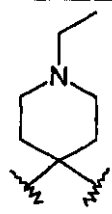
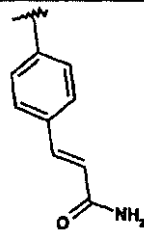
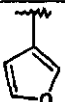
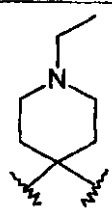
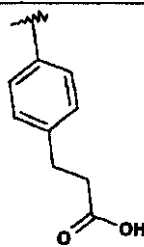
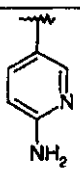

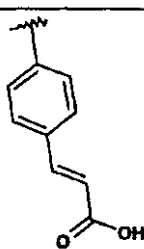
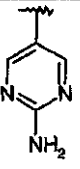

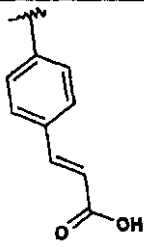
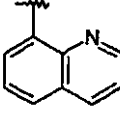

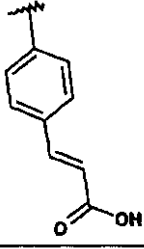
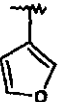
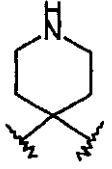
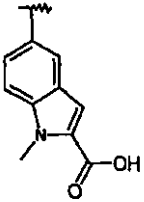
10

20

30

40

【化 4 4】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2078	H			
2079	H			
2080	Me			
2081	Me			
2082	Me			
2084	H			

;

10

;

20

;

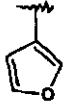
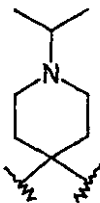
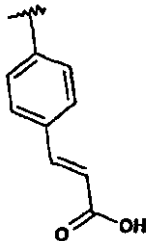
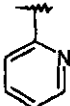

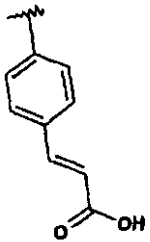
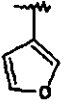
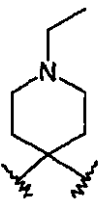
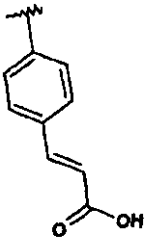
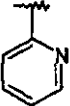

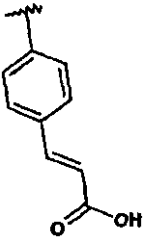
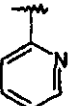

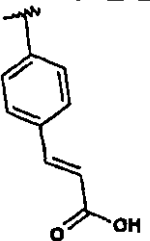
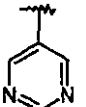

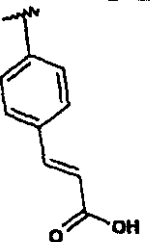
30

;

;

40

【化 4 5】

化合物 #	R ¹	R ²	R ³ R ⁴	Q
2086	H			
2087	Me			
2088	H			
2089	H			
2090	Me			
2091	Me			

;

10

;

20

;

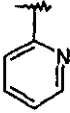
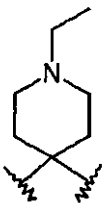
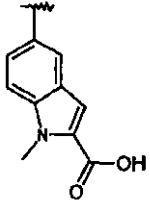
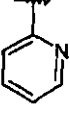

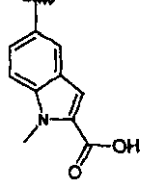
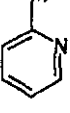

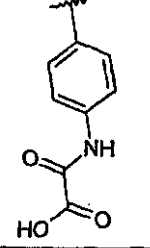
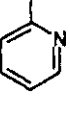

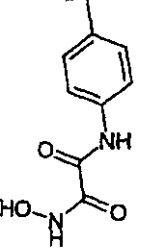
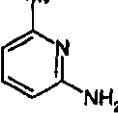

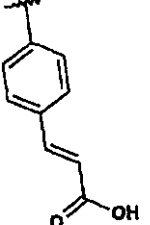
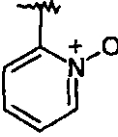

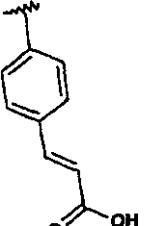
30

;

;

40

【化 4 6】

化合物 #	R ¹	R ²	R ² R ³	Q
2092	Me			
2093	Me			
2094	Me			
2095	Me			
2096	Me			
2097	Me			

;

10

;

20

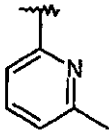

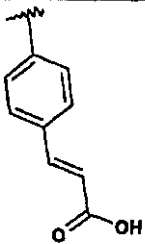
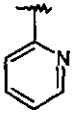
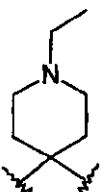
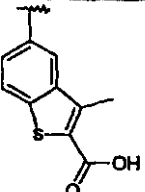
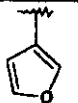
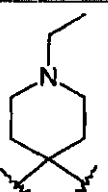
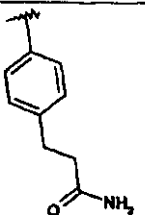
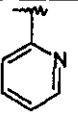
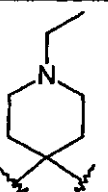
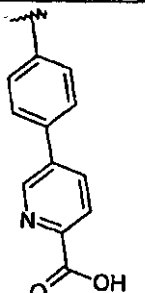
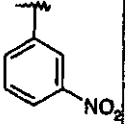

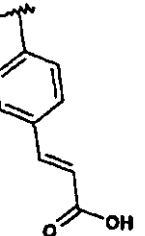
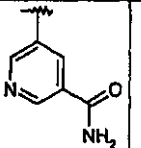

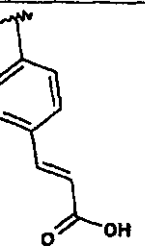
;

30

;

40

【化 4 7】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2098	Me			
2099	Me			
2100	H			
2101	Me			
2102	Me			
2103	Me			

10

20

30

40

【化 4 8】

化合物 #	R ¹	R ²	R ³ R ⁴	Q
2104	Me			
2105	Me			
2106	Me			
2107	Me			
2108	Me			
2109	Me			

;

;

;

;

;

;



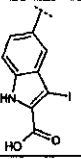


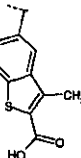


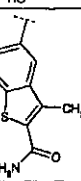


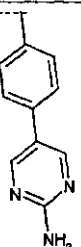


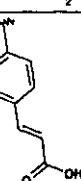


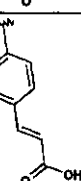
10

20

30

40

【化 4 9】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2110	Me			
2111	Me			
2112	Me			
2113	Me			
2114	Me			
2115	Me			

;

;

;

;

;



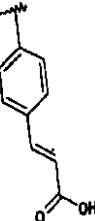


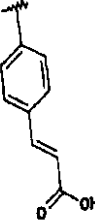


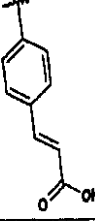
;

10

20

30

【化 5 0】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
2116	Me			
2117	Me			
2118	Me			

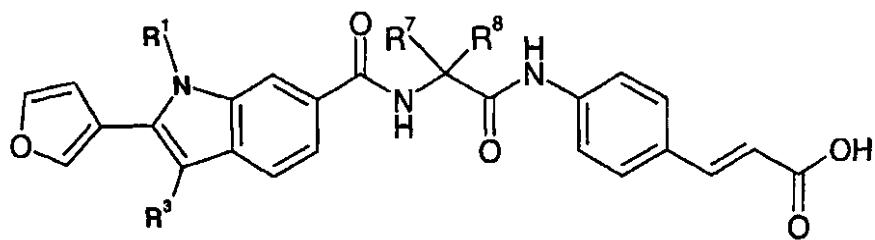
; 及び

]

【請求項 36】

式：

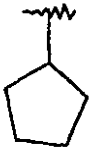

【化 5 1】



の化合物。

〔式中、R¹、R³、R⁷及びR⁸は以下に定義されるとおりである

【化 5 2】

化合物 #	R ¹	R ³	R ⁷ R ⁸
3001	H		

;

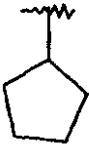

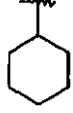
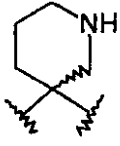
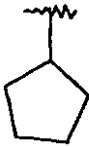

10

20

30

40

【化 5 3】

3002	H			;
3003	Me			; 及び
3004	Me			.

10

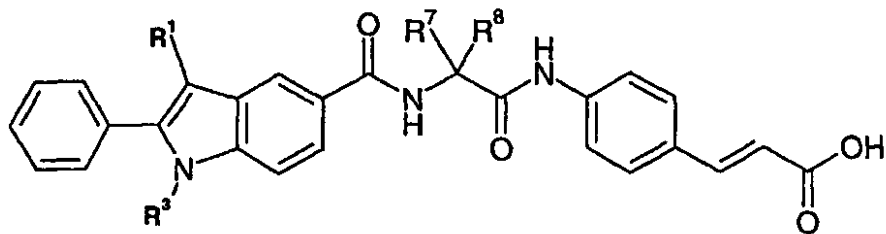
]

【請求項 3 7】

式：

【化 5 4】

20

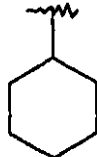

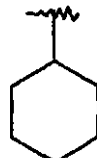



の化合物。

〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^7 及び R^8 は以下に定義されるとおりである

【化 5 5】

30

化合物 #	R^1	R^3	R^7 R^8	
4001	Me			; 及び
4002	H			.

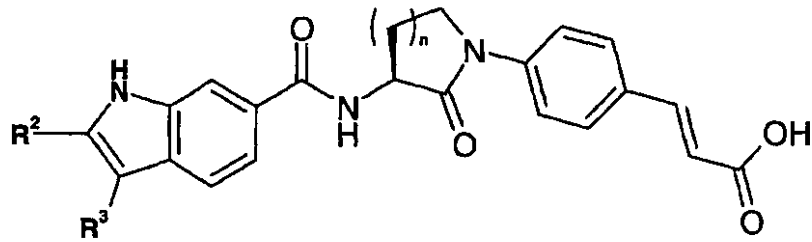
40

]

【請求項 3 8】

式：

【化 5 6】



の化合物。

10

〔式中、 R^2 、 R^3 及び n は以下に定義されるとおりである

【化 5 7】

化合物 #	R^2	R^3	n
5001			1

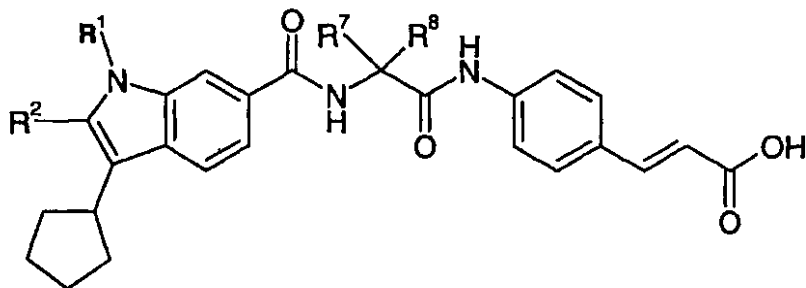
]

【請求項 3 9】

20

式：

【化 5 8】



30

の化合物。

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 及び R^8 は以下に定義されるとおりである

【化 5 9】

化合物 #	R^1	R^2	R^7 R^8
6001	CH ₃		
6002	CH ₃		

;

;

40

【化 6 0】

化合物#	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸
6003	CH ₃		
6004	CH ₃		
6005	CH ₃		
6006	CH ₃		
6007	CH ₃		
6008	CH ₃		
6009	CH ₃		
6010	CH ₃		
6011	CH ₃		
6012	CH ₃		

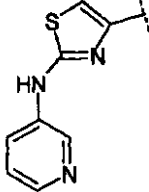

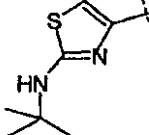

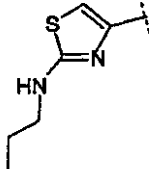
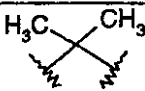
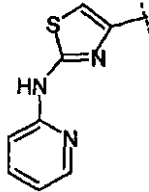
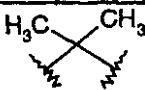
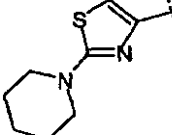
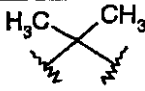
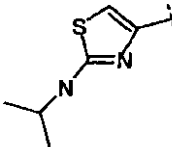
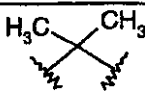
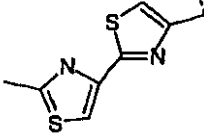
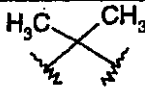
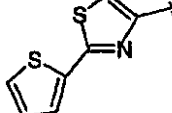
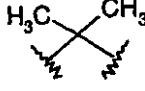
10

20

30

40

【化 6 1】

化合物#	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸
6013	CH ₃		
6013	CH ₃		
6014	CH ₃		
6015	CH ₃		
6016	CH ₃		
6017	CH ₃		
6018	CH ₃		
6019	CH ₃		

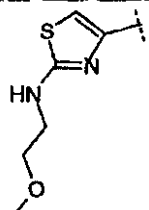
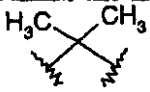
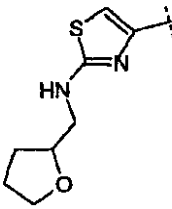
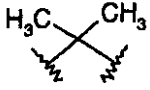
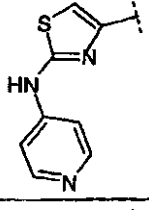
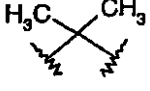
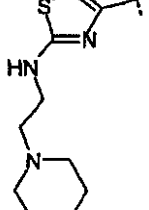

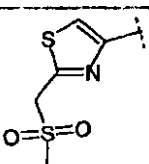

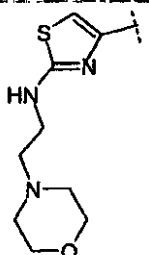

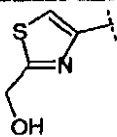
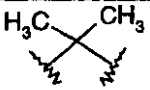
10

20

30

40

【化 6 2】

化合物 #	R ¹	R ²	R ³
6020	CH ₃		
6021	CH ₃		
6022	CH ₃		
6023	CH ₃		
6024	CH ₃		
6025	CH ₃		
6026	CH ₃		


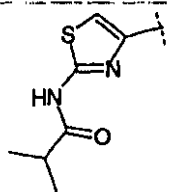

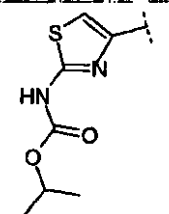
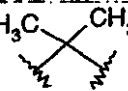
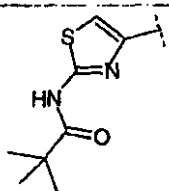

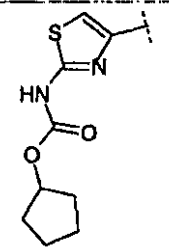
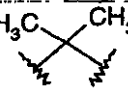
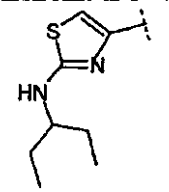
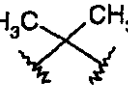
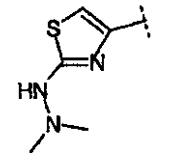
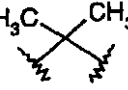
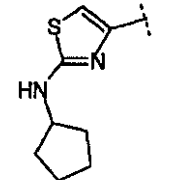
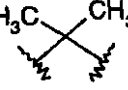
10

20

30

40

【化 6 3】

化合物#	R ¹	R ²		
6027	CH ₃			;
6028	CH ₃			;
6029	CH ₃			;
6030	CH ₃			;
6031	CH ₃			;
6032	CH ₃			;
6033	CH ₃			;

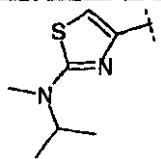
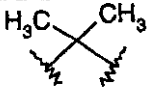
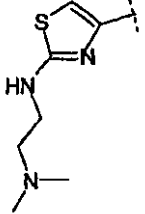
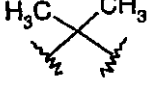
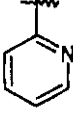

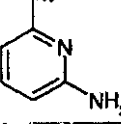

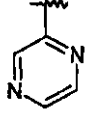

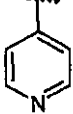

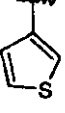

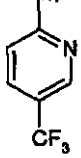

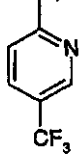

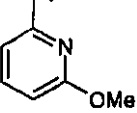

10

20

30

40

【化 6 4】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	
6034	CH ₃			;
6035	CH ₃			;
6036	CH ₃			;
6037	CH ₃			;
6038	CH ₃			;
6039	CH ₃			;
6040	CH ₃			;
6041	CH ₃			;
6042	CH ₃			;
6043	CH ₃			;

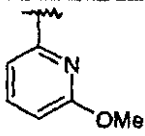
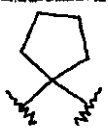
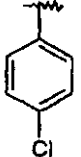



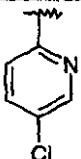

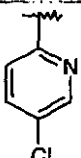

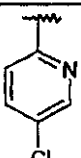

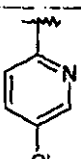
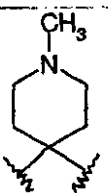
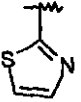

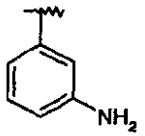

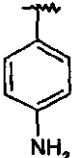

10

20

30

40

【化 6 5】

化合物#	R ¹	R ²	R ³
6044	CH ₃		
6045	CH ₃		
6046	CH ₃		
6047	CH ₃		
6048	CH ₃		
6049	CH ₃		
6050	CH ₃		
6051	CH ₃		
6052	CH ₃		
6053	CH ₃		


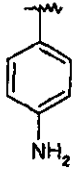
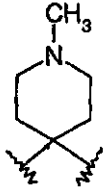
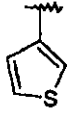

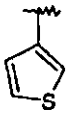
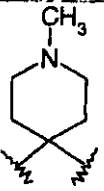
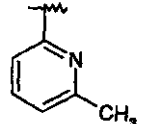

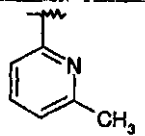
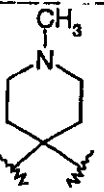
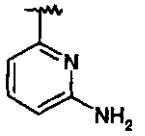
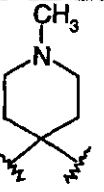
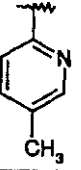

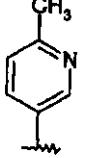

10

20

30

40

【化 6 6】

化合物 #	R ¹	R ²		
6054	CH ₃			;
6055	CH ₃			;
6056	CH ₃			;
6057	CH ₃			;
6058	CH ₃			;
6059	CH ₃			;
6060	CH ₃			;
6061	CH ₃			;

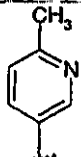
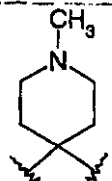
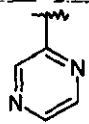
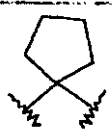
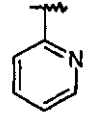
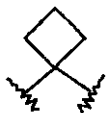
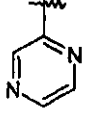
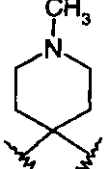
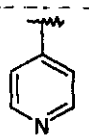

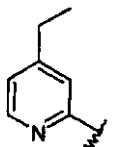

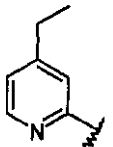
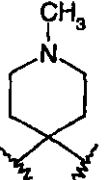
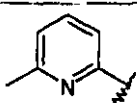
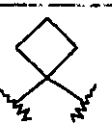
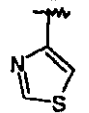
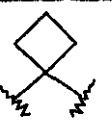
10

20

30

40

【化 6 7】

化合物#	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸
6062	CH ₃		
6063	CH ₃		
6064	CH ₃		
6065	CH ₃		
6066	CH ₃		
6067	CH ₃		
6068	CH ₃		
6069	CH ₃		
6070	CH ₃		

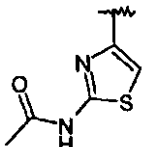
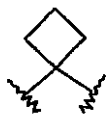
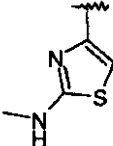

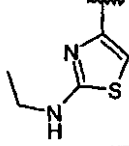
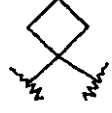
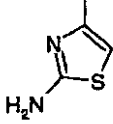
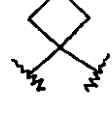
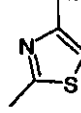
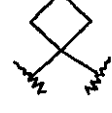
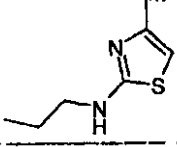
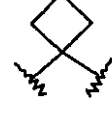
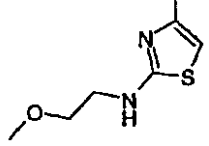

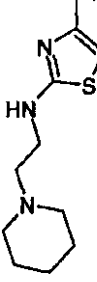
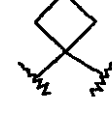
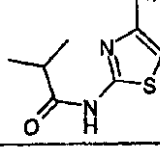

10

20

30

40

【化 6 8】

化合物#	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	
6071	CH ₃			;
6072	CH ₃			;
6073	CH ₃			;
6074	CH ₃			;
6075	CH ₃			;
6076	CH ₃			;
6077	CH ₃			;
6078	CH ₃			;
6079	CH ₃			;

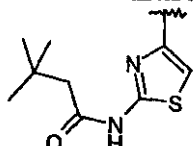

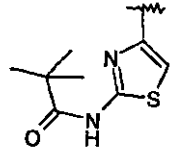

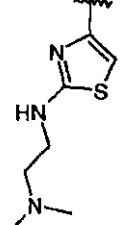

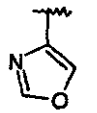



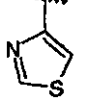

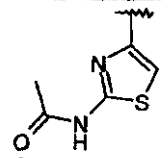

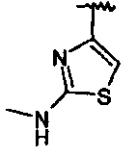

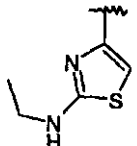

10

20

30

40

【化 6 9】

化合物 #	R ¹	R ²	R ³ R ⁴
6080	CH ₃		
6081	CH ₃		
6082	CH ₃		
6083	CH ₃		
6084	CH ₃		
6085	CH ₃		
6086	CH ₃		
6087	CH ₃		
6088	CH ₃		

;

;

;

;

;

;

;

;

;

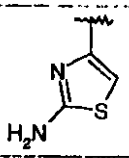
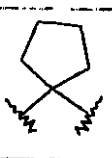
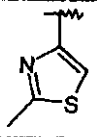

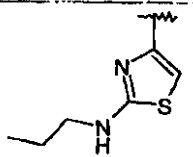

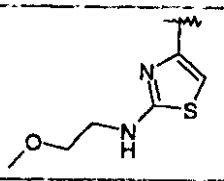

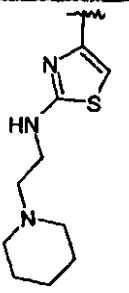

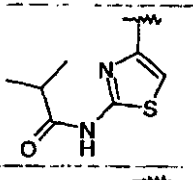

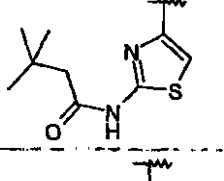

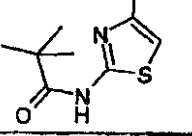

10

20

30

40

【化 7 0】

化合物 #	R ¹	R ²	R ³ R ⁴
6089	CH ₃		
6090	CH ₃		
6091	CH ₃		
6092	CH ₃		
6093	CH ₃		
6094	CH ₃		
6095	CH ₃		
6096	CH ₃		

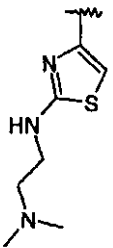

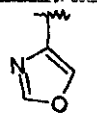



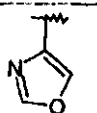

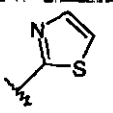
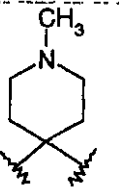
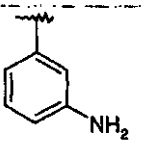
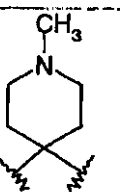
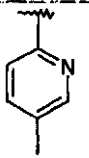
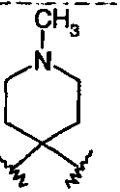
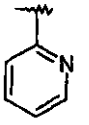
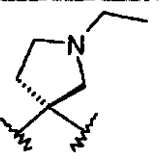

10

20

30

40

【化 7 1】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	
6097	CH ₃			;
6098	CH ₃			;
6099	CH ₃			;
6100	CH ₃			;
6101	CH ₃			;
6102	CH ₃			;
6103	CH ₃			;
6105	CH ₃			;
6106	CH ₃	CONHCH ₃		;


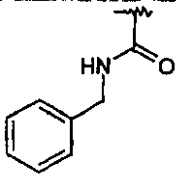

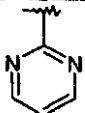

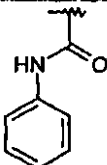


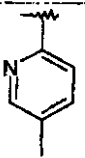
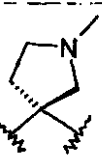
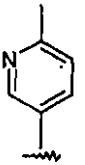

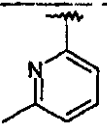
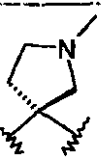
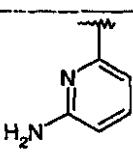
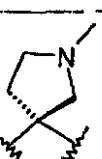
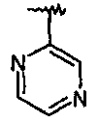

10

20

30

40

【化 7 2】

化合物#	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸
6107	CH ₃	CON(CH ₃) ₂	
6110	CH ₃		
6111	CH ₃		
6112	CH ₃		
6113	CH ₃	CONH ₂	
6114	CH ₃		
6115	CH ₃		
6116	CH ₃		
6117	CH ₃		
6118	CH ₃		



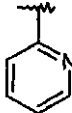

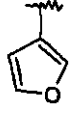

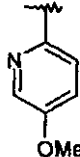

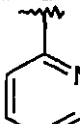
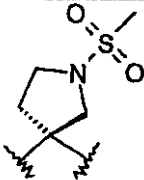
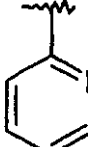
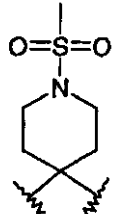
10

20

30

40

【化 7 3】

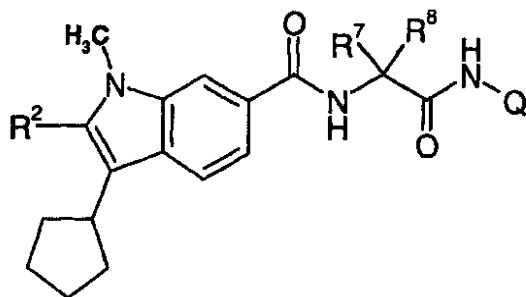
化合物 #	R ¹	R ²	R ¹ R ²	
6119	CH ₃	H		;
6120	CH ₃	Br		;
6121	H			;
6122	CH ₃			;
6123	CH ₃			;
6124	CH ₃			; 及び
6125	CH ₃			.

]

【請求項 40】

式：

【化 7 4】



の化合物。

〔式中、R²、R⁷、R⁸及びQは以下に定義されるとおりである

10

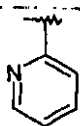

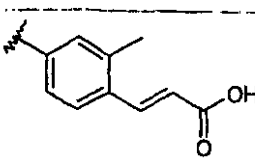
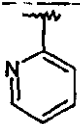
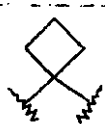
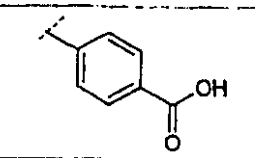
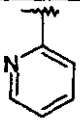

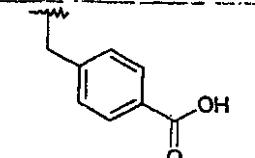
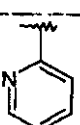

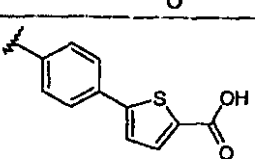
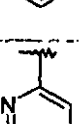

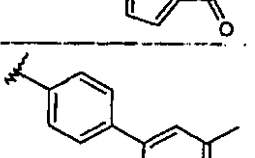


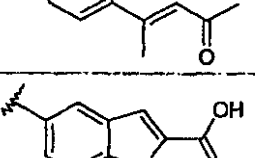


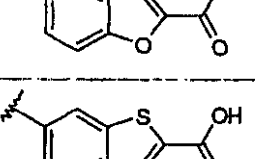
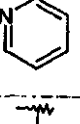

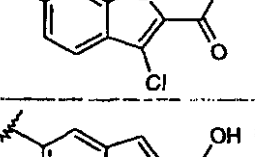
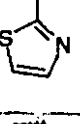

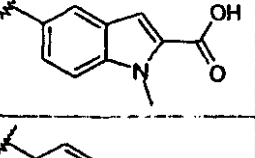
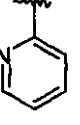

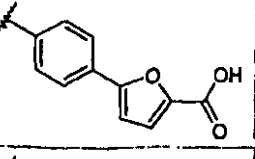
20

30

40

50

【化 7 5】

化合物 #	R ²	R ¹ R ³	Q
7001			
7002			
7003			
7004			
7005			
7006			
7007			
7008			
7009			
7010			

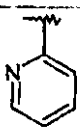

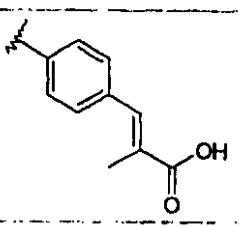
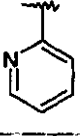

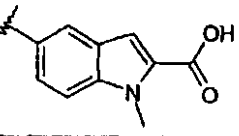
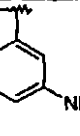

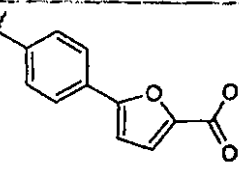
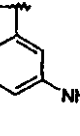

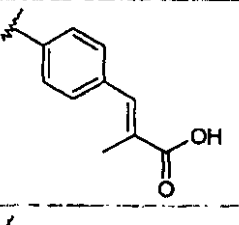
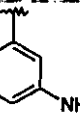

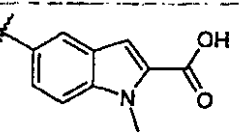
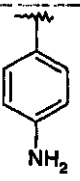

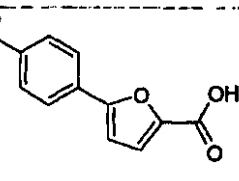
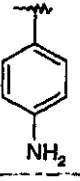

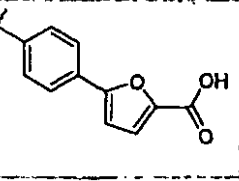
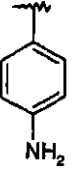

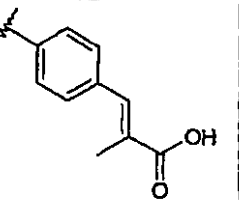
10

20

30

40

【化 7 6】

化合物 #	R ²	$\begin{matrix} R^1 & R^3 \\ \diagdown & / \\ & \diagup & \diagdown \end{matrix}$	Q
7011			
7012			
7013			
7014			
7015			
7016			
7017			
7018			

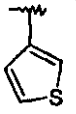

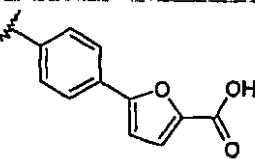
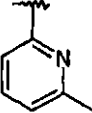

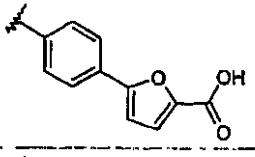
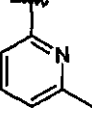

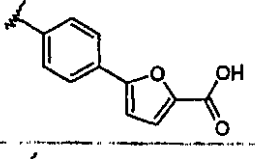
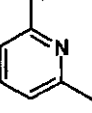

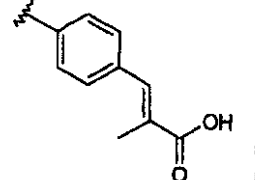
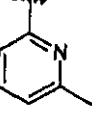

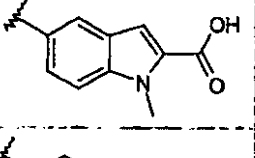
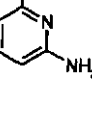

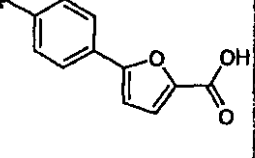
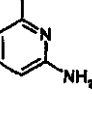

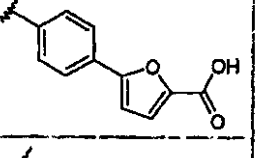
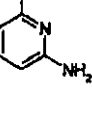

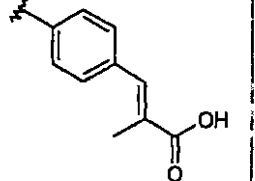
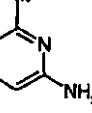

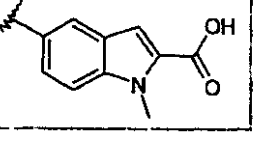
10

20

30

40

【化 77】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	
7019				;
7020				;
7021				;
7022				;
7023				;
7024				;
7025				;
7026				;
7027				;

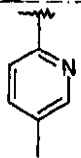

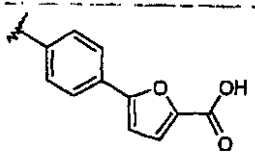
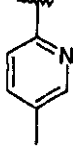

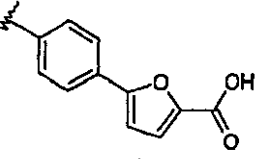
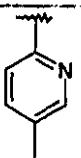

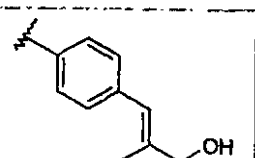
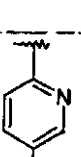

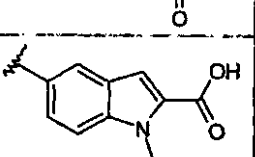
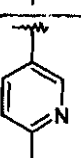

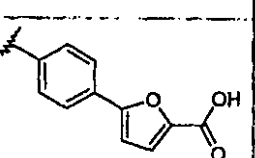
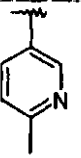

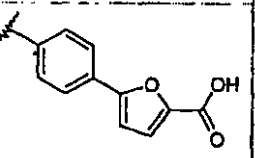
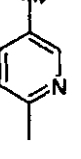

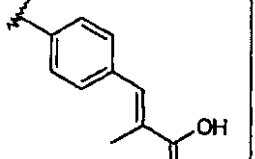
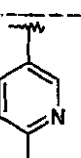
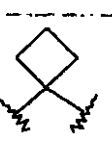
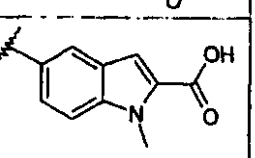
10

20

30

40

【化 7 8】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	
7028				;
7029				;
7030				;
7031				;
7032				;
7033				;
7034				;
7035				;

10

20

30

40

【化 7 9】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
7036			
7037			
7038			
7039			
7040			
7041			
7042			
7043			
7044			

;

;

;

;

;

;

;

;

;

10

20

30

40

【化 8 0】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	
7045				;
7046				;
7047				;
7048				;
7049				;
7050				;
7051				;
7052				;

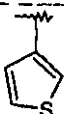

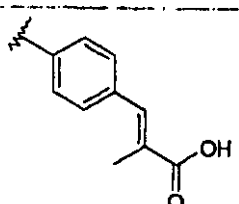
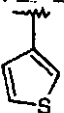

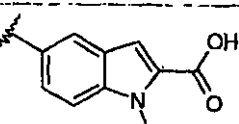
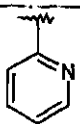

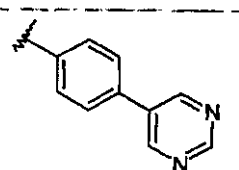
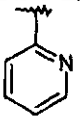

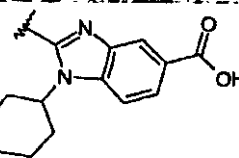
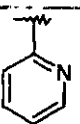
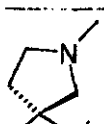
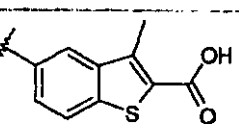
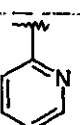
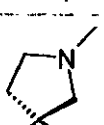
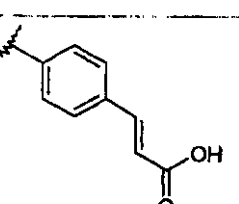
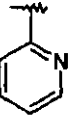

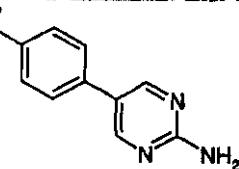
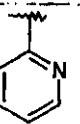
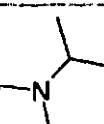
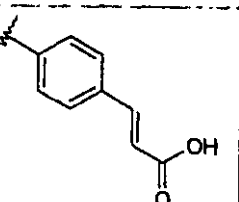
10

20

30

40

【化 8 1】

化合物 #	R ²	R ¹ R ³	Q	
7053				;
7054				;
7055				;
7056				;
7057				;
7058				;
7059				;
7060				;

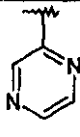
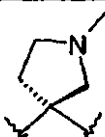
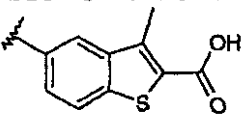
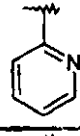

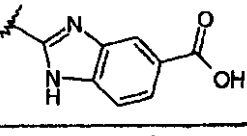
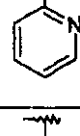

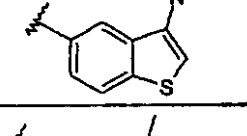
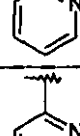

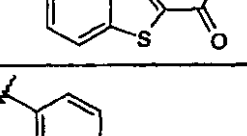


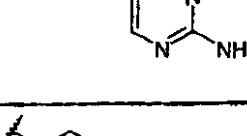
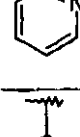

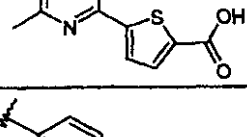


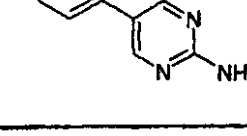
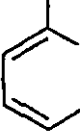

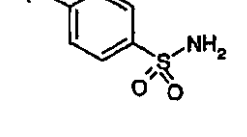
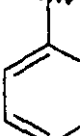

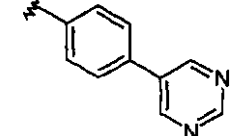
10

20

30

40

【化 8 2】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
7061			
7062			
7063			
7064			
7065			
7066			
7067			
7068			
7069			

;

;

;

;

;

;

;

;

;

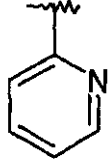

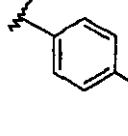
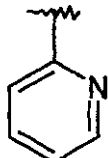
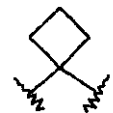
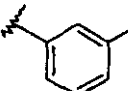
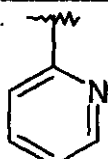

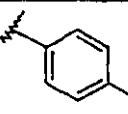
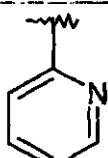

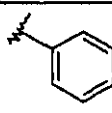
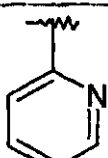
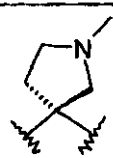
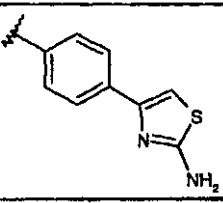
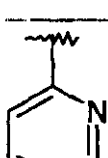

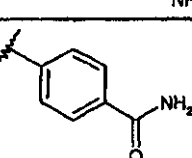
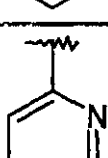
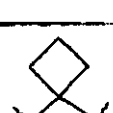
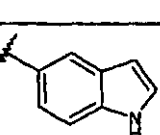
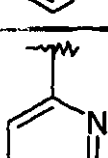
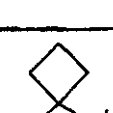
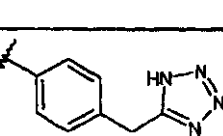
10

20

30

40

【化 8 3】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q
7070			
7071			
7072			
7073			
7075			
7076			
7077			
7078			

;

;

;

;

;

;

;

;


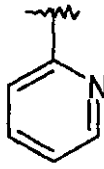

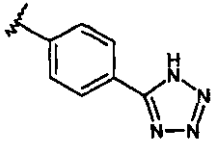
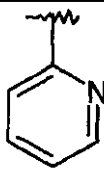

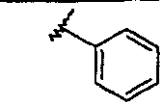
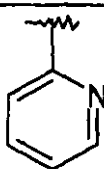
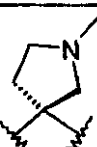
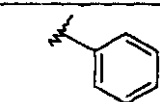
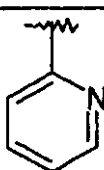

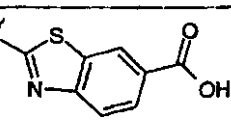
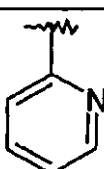

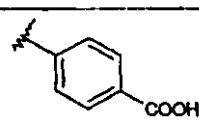
10

20

30

40

【化 8 4】

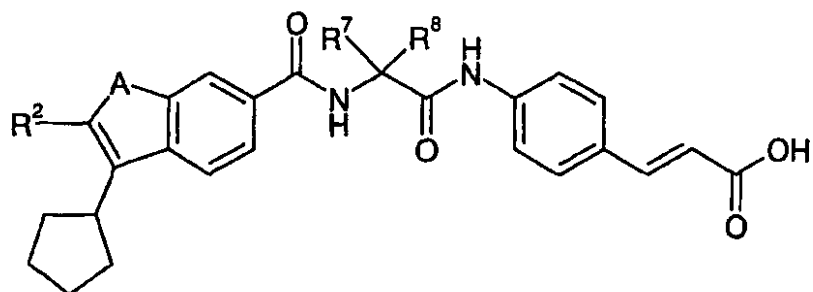
化合物 #	R ²		Q	
7079				;
7080				;
7081				;
7082				;及び
7083				.

)

【請求項 4 1】

式：

【化 8 5】



の化合物。

〔式中、A、R²、R⁷及びR⁸は以下に定義されるとおりである

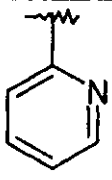

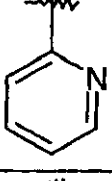



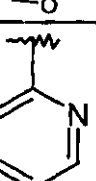

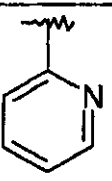



10

20

30

40

【化 8 6】

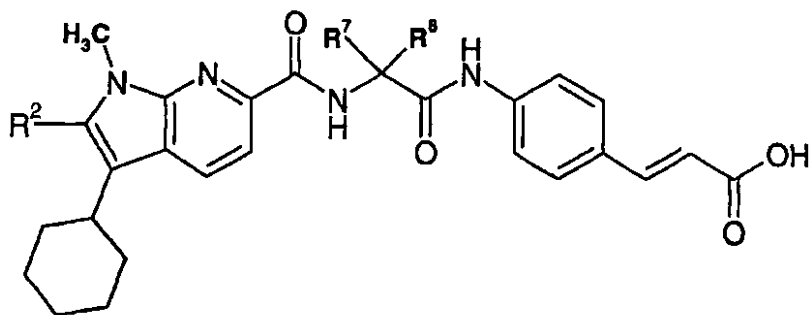
化合物 #	A	R ²	R ⁷ R ⁸	
8001	S			;
8002	S			;
8003	S			;
8004	S			;
8005	O			; 及び
8006	O			.

]

【請求項 4 2】

式：

【化 8 7】



の化合物。

〔式中、R²、R⁷及びR⁸は以下に定義されるとおりである

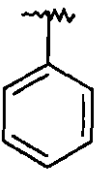

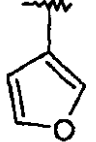

10

20

30

40

【化 8 8】

化合物 #	R^2	R^7 R^8
9001		
9002		

; 及び

10

]

【請求項 4 3】

HCVによりコードされた、酵素NS5BのRNA依存性RNAポリメラーゼ活性のインヒビターとしての、請求項 1 記載の式 I の化合物、又はその医薬上許される塩。

【請求項 4 4】

HCV複製のインヒビターとしての、請求項 1 記載の式 I の化合物、又はその医薬上許される塩。

【請求項 4 5】

有効量の請求項 1 記載の式 I の化合物、又はその医薬上許される塩、及び医薬上許される担体を含むことを特徴とする、HCV感染症の治療又は予防のための医薬組成物。

【請求項 4 6】

更に免疫調節薬を含む、請求項 4 5 記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記免疫調節薬が -、 -、 -、 -、及び -インターフェロンから選ばれる、請求項 4 6 記載の組成物。

【請求項 4 8】

更に別の抗ウイルス薬を含む、請求項 4 5 記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記抗ウイルス薬がリバビリン及びアマンタジンから選ばれる、請求項 4 8 記載の組成物。

【請求項 5 0】

更にHCVポリメラーゼの別のインヒビターを含む、請求項 4 5 記載の組成物。

【請求項 5 1】

更にHCVヘリカーゼ、HCVプロテアーゼ、HCVメタロプロテアーゼ又はHCV IRESのインヒビターを含む、請求項 4 5 記載の組成物。

【請求項 5 2】

HCV感染症の治療用の薬物の製造のための、請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 5 3】

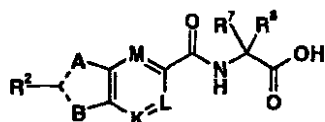
式1c：

20

30

40

【化 8 9】



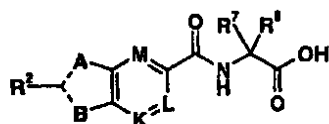
1c

(式中、A、R²、B、K、L、M、R⁷及びR⁸は請求項1に定義されたとおりである)
により表される中間体化合物、又はその塩。

【請求項54】

a) 非プロトン性溶媒を含み、又は含まない混合物中で、20 ~ 170 の温度でカップリング剤、及び中間体1c:

【化 9 0】



1c

をアミンQ-NH₂とカップリングして式Iの化合物(式中、A、R²、B、R⁷、R⁸、Q、K、L、M及びQは請求項1に定義されたとおりである)を生成することを特徴とする、請求項1記載の式Iの化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はRNA依存性PNAポリメラーゼ、特にフラビウイルス科内のこれらのウイルスポリメラーゼ、更に特別にはHCVポリメラーゼのインヒビターに関する。

【背景技術】

【0002】

C型肝炎ウイルス(HCV)感染症の約30,000の新しい症例が毎年米国で生じると推定される(Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74: 2046-2051)。HCVは宿主の免疫学的防御により容易に取り除かれない。HCVで感染された人の85%程度に多くが慢性感染されるようになる。これらの持続性感染症の多くが肝硬変及び肝細胞癌腫を含む、慢性肝臓疾患をもたらす(Hoofnagle, J.H.; 1997; Hepatology 26: 15S-20S*)。世界中で推定17000万人のHCVキャリアーがあり、HCV関連最終段階肝臓疾患が今や肝臓移植の最も重要な原因である。米国単独では、C型肝炎は年間8,000 ~ 10,000の死亡の原因である。有効な介入をしないと、その数は次の10 ~ 20年で3倍になると予測される。HCV感染症を予防するワクチンはない。インターフェロン又はインターフェロンとリバビリンによる慢性感染患者の延長治療が現在唯一認可された療法であるが、それは症例の50%より少ないものにおいて持続応答を得る(Lindsay, K.L.; 1997; Hepatology 26: 71S-77S*、及びReichard, O.; Schvarcz, R.; Weiland, O.; 1997 Hepatology 26: 108S-111S*)。

【0003】

HCVはフラビウイルス科、ヘパシウイルス属に属し、これらは小外膜陽性ストランドRNAウイルスの三つの属を含む(Rice, C.M.; 1996; “フラビウイルス科：ウイルス及びそれらの複製”; Fields Virology 931-960頁; Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M.編集; Lippincott-Raven Publishers, フィラデルフィアPa.*)。HCVの9.6kbゲノムは5'及び3'非翻訳領域(NTR)により隣接された長いオープン・リーディング・フレーム(ORF)からなる。HCV 5' NTRは長さが341ヌクレオチドであり、cap非依存性翻訳開始のための内部リボソーム侵入部位として機能する(Lemon, S.H.; Honda, M.; 1997; Semin. Virol. 8: 2

10

20

30

40

50

74-288)。HCVポリタンパク質は翻訳と同時に、またその後に少なくとも10の個々のポリペプチドに開裂される(Reed, K.E.; Rice, C.M.; 1999; Curr. Top. Microbiol. Immunol. 242: 55-84*)。その構造タンパク質はそのポリペプチドのN末端部分中のシグナルペプチダーゼに由来する。2種のウイルスポロテアーゼが下流の開裂を媒介してHCV RNAレプリカーゼの成分として機能する非構造(NS)タンパク質を生じる。NS2-3プロテアーゼはNS2のC末端半分及びNS3のN末端1/3をスパンし、NS2/3部位のシス開裂を触媒作用する。また、NS3の同部分は四つの下流部位で開裂するNS3-4Aセリンプロテアーゼの触媒ドメインをコードする。NS3のC末端2/3はRNA結合活性、RNA刺激NTPase活性、及びRNA巻き戻し活性を有する、HCV分離株間で高度に保存される。NS4B及びNS5Aリンタンパク質はまたおそらくレプリカーゼの成分であるが、それらの特定の役割は知られていない。C末端ポリタンパク質開裂産物、NS5BはRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)活性を有するHCVレプリカーゼの延長サブユニットである(Behrens, S.E.; Tomei, L.; DeFrancesco, R.; 1996; EMBO J. 15: 12-22*; 及びLohmann, V.; Korner, F.; Herian, U.; Bartenschlager, R.; 1997; J. Virol. 71: 8416-8428*)。最近、NS5B活性を損なう突然変異がチンパンジーモデルでRNAの感染性を無効にすることが実証されていた(Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74: 2046-2051*)。

新規かつ特異性の抗HCV治療の開発が高い優先順位であり、複製に必須のウイルス特異性機能が薬物開発の最も魅力的な標的である。哺乳類におけるRNA依存性RNAポリメラーゼの不在、及びこの酵素がウイルス複製に必須であることが明らかであるという事実は、NS5Bポリメラーゼが抗HCV療法に理想的な標的であることを示唆するであろう。WO 00/06529は、 α -ジケト酸であるNS5Bのインヒビターを報告している。WO 00/13708、WO 00/10573、WO 00/18231、及びWO 01/47883はHCVの治療に提案されたNS5Bのインヒビターを報告している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

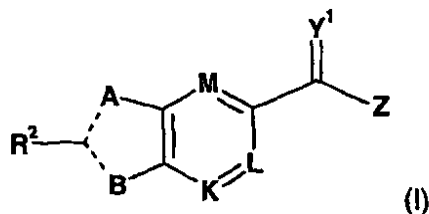
それ故、本発明の目的はHCVポリメラーゼに対し改良された抑制活性を有する新規な一連の化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の第一の局面において、式Iにより表される化合物の異性体、鏡像体、ジアステレオ異性体、もしくは互変異性体、又はこれらの塩が提供される。

【化1】



【0006】

式中、

AはO、S、NR¹、又はCR¹であり、式中、R¹はH、必要によりハロゲン、OR¹¹、SR¹¹又はN(R¹²)₂(式中、R¹¹及び夫々のR¹²は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-アリール又は(C₁₋₆)アルキル-Hetであり、前記アリール又はHetは必要によりR¹⁰で置換されていてもよく、又は両方のR¹²は一緒に共有結合され、かつそれらが両方とも結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する)で置換されていてもよい(C₁₋₆)アルキルからなる群から選ばれ、

-----は単結合又は二重結合を表し、

R^2 はハロゲン、 R^{21} 、 OR^{21} 、 SR^{21} 、 $COOR^{21}$ 、 $SO_2N(R^{22})_2$ 、 $N(R^{22})_2$ 、 $CON(R^{22})_2$ 、 $NR^{22}C(O)R^{22}$ 又は $NR^{22}C(O)NR^{22}$ から選ばれ、式中、 R^{21} 及び夫々の R^{22} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、ハロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルキニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、6員又は10員のアリール又はHetであり、前記 R^{21} 及び R^{22} は必要により R^{20} で置換されていてもよく、又は両方の R^{22} は一緒に結合され、それらが結合されている窒素とともに5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、

Bは NR^3 又は CR^3 であり、但し、A又はBの一つが CR^1 又は CR^3 であることを条件とし、式中、 R^3 は (C_{1-6}) アルキル、ハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{6-10}) ピシクロアルキル、 (C_{6-10}) ピシクロアルケニル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール又は (C_{1-6}) アルキル-Hetから選ばれ、

10

前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ピシクロアルキル、ピシクロアルケニル、アリール、Het、アルキル-アリール及びアルキル-Hetは必要によりハロゲン、又は

a)必要により

- OR^{31} 又は SR^{31} (式中、 R^{31} はH、 (C_{1-6}) アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール又は (C_{1-6}) アルキル-Hetである)、又は

- $N(R^{32})_2$ (式中、夫々の R^{32} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、又は両方の R^{32} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する)
で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキル、

20

b) OR^{33} (式中、 R^{33} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール又は (C_{1-6}) アルキル-Hetである)、

【 0 0 0 7 】

c) SR^{34} (式中、 R^{34} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール又は (C_{1-6}) アルキル-Hetである)、及び

d) $N(R^{35})_2$ (式中、夫々の R^{35} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、又は両方の R^{35} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する)
から選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよく、

30

KはN又は CR^4 であり、式中、 R^4 はH、ハロゲン、 (C_{1-6}) アルキル、ハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は R^4 は OR^{41} もしくは SR^{41} 、 COR^{41} 又は $NR^{41}COR^{41}$ (式中、夫々の R^{41} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル又は (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルである) であり、或いは R^4 は $NR^{42}R^{43}$ (式中、 R^{42} 及び R^{43} は夫々独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は R^{42} 及び R^{43} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する) であり、

40

LはN又は CR^5 であり、式中、 R^5 は先に定義された R^4 と同じ定義を有し、

MはN又は CR^7 であり、式中、 R^7 は先に定義された R^4 と同じ定義を有し、

Y^1 はO又はSであり、

【 0 0 0 8 】

Zは OR^6 であり、式中、 R^6 は

- OPO_3H 、 NO_2 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキルもしくは $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ アルキルから選ばれた1～4個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキル又はハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個もしくは

50

2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル（これらの全ては必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

b) OR^{104} （式中、 R^{104} は R^{150} で置換された (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

c) $OCOR^{105}$ （式中、 R^{105} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

d) SR^{108} 、 SO_3H 、 $SO_2N(R^{108})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ （式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

e) $NR^{111}R^{112}$ （式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 $COOR^{115}$ 又は SO_2R^{115} （式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである）であり、但し、 R^{111} がH又は未置換アルキルである場合には、 R^{112} がH又は未置換アルキルではないことを条件とし、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

【 0 0 0 9 】

f) $NR^{116}COR^{117}$ （式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ （式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

h) $NR^{121}COCOR^{122}$ （式中、 R^{121} 及び R^{122} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよく、又は R^{122} は OR^{123} もしくは $N(R^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは $(C$

10

20

30

40

50

$_{1-6}$ アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $O(C_{1-6}$ アルキル)であり、又は両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

i) COR^{127} (式中、 R^{127} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0010】

j) $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} は R^{150} で置換された (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール及び $(C_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)ア

リール、 $(C_{1-6}$ アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

l) アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Het (これらの全ては必要により R^{150} で置換されていてもよい)

から選ばれた1~4個の置換基

で置換された C_{1-6} アルキルであり、 R^{150} は

-ハロゲン、 NO_2 、シアノ、アジドから選ばれた1~3個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキル又はハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル (これらの全ては必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

【0011】

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

c) $OCOR^{105}$ (式中、 R^{105} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

d) SR^{108} 、 $SO_2N(R^{108})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリールもしくは $(C_{1-6}$ アルキル)Het又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール、 $(C_{1-6}$ ア

10

20

30

40

50

ルキル)Het、 COOR^{115} 又は $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

10

【0012】

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} はH、必要により R^{160} で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{122} は OR^{123} もしくは $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ アルキル)であり、又は両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

20

j) テトラゾール、 COOR^{128} (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、及び

30

【0013】

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

から選ばれた1~3個の置換基から選ばれ、

40

R^{160} はテトラゾール、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、 COOR^{161} 、 SO_3H 、 O_2R^{161} 、 OR^{161} 、 $\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ 、又は $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び夫々の R^{162} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は両方の R^{162} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は

Zは OR^6 であり、式中、 R^6 は

$-\text{OPO}_3\text{H}$ 、アジド、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6})$ アルキルもしくは $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCO}(\text{C}_{1-6})$ アルキルから選ばれた1~4個の置換基、又は

50

a) R^{150a} で置換された(C_{1-6})アルキル、ハロアルキル、(C_{3-7})シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{2-8})アルキニル、(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル(前記ハロアルキル、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルキル-シクロアルキルは必要により R^{150} で置換されていてもよく、 R^{150a} は $COOR^{150b}$ 、 $N(R^{150b})_2$ 、 $NR^{150b}C(O)R^{150b}$ 、 OR^{150b} 、 SR^{150b} 、 SO_2R^{150b} 、 $SO_2N(R^{150b})_2$ ではない以外は R^{150} と同じであり、 R^{150b} はH又は未置換 C_{1-6} アルキルである)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} は R^{150} で置換された(C_{1-6})アルキル)、(C_{3-7})シクロアルキル、もしくは(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール又は(C_{1-6} アルキル)Hetであり、前記シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール又は(C_{1-6} アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

c) $OCOR^{105}$ (式中、 R^{105} は(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキル、(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール又は(C_{1-6} アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール又は(C_{1-6} アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0014】

d) SR^{108a} 、 $SO_2N(R^{108a})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立にH、(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキルもしくは(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール又は(C_{1-6} アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリールもしくは(C_{1-6} アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよく、 R^{108a} はH又は未置換 C_{1-6} アルキルではない以外は R^{108} と同じである)、

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH、(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキルもしくは(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール又は(C_{1-6} アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキルもしくは(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール、(C_{1-6} アルキル)Hetであり、但し、 R^{111} がH又は未置換アルキルである場合には、 R^{112} はH又は未置換アルキルではないことを条件とし、又は R^{112} はまた $COOR^{115}$ 又は SO_2R^{115a} (式中、 R^{115} はH、(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキル、もしくは(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール又は(C_{1-6} アルキル)Hetであり、かつ R^{115a} はH又は未置換アルキルではない以外は R^{115} と同じである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリールもしくは(C_{1-6} アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0015】

f) $NR^{116}COR^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々 R^{150} で置換された(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキル、(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール又は(C_{1-6} アルキル)Hetであり、前記(C_{3-7})シクロアルキル、(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール又は(C_{1-6} アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキル、(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリール又は(C_{1-6} アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、(C_{1-6})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキル、アリール、Het、(C_{1-6} アルキル)アリールもしくは(C_{1-6} アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} 及び R^{122} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよく、又は R^{122} は OR^{123} もしくは $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $\text{O}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

10

i) COR^{127} (式中、 R^{127} は R^{150} で置換された (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0016】

j) COOR^{128} (式中、 R^{128} は R^{150} で置換された (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール及び $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

20

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、但し、 R^{129} がH又は未置換アルキルである場合には、 R^{130} はH又は未置換アルキルではないことを条件とし、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

l) アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het (これらの全ては必要により R^{150} で置換されていてもよい)

30

から選ばれた1~4個の置換基

で置換された $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリールであり、 R^{150} は

-ハロゲン、 NO_2 、シアノもしくはアジドから選ばれた1~3個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキル又はハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでいてもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル (これらの全ては必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

【0017】

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

40

c) OCOR^{105} (式中、 R^{105} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

d) SR^{108} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$ 又は $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一

50

緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、かつR¹¹²はH、CN、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵ (式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het、又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

【0018】

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰ (式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹¹⁹及びR¹²⁰は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

h) NR¹²¹COCOR¹²² (式中、R¹²¹はH、必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい(C₁₋₆)アルキルであり、かつR¹²²はOR¹²³もしくはN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、或いは両方のR¹²⁴は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

i) テトラゾール、COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール及び(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、及び

【0019】

k) CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

から選ばれた1~3個の置換基であり、

R¹⁶⁰はテトラゾール、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、ハロアルキル、COOR¹⁶¹、SO₃H、S

O_2R^{161} 、 OR^{161} 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $NR^{162}COR^{162}$ 又は $CON(R^{162})_2$ から選ばれた 1 個又は 2 個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び R^{162} は先に定義されたとおりであり、又は Z は OR^6 (式中、 R^6 は (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、6 員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、前記シクロアルキル、アルケニル、アリール、Het 又はアルキル-Hetは必要により R^{60} で置換されていてもよい) であり、或いは

Z は $N(R^{6a})R^6$ であり、式中、 R^{6a} は H 又は (C_{1-6}) アルキル)であり、かつ

R^6 は必要により

- OPO_3H 、 NO_2 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキルもしくは $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ アルキルから選ばれた 1 ~ 4 個の置換基、又は

a) R^{150a} で置換された (C_{1-6}) アルキル、 R^{150} で置換されたハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル (これらの全ては必要により R^{150} で置換されていてもよく、 R^{150a} はハロゲン、OH、O (C_{1-6}) アルキル)、 $COOH$ 、 $COO(C_{1-6})$ アルキル)、 NH_2 、 $NH(C_{1-6})$ アルキル)及び $N(C_{1-6})$ アルキル) $_2$ ではない以外は R^{150} と同じである)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} は R^{150} で置換された (C_{1-6}) アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【 0 0 2 0 】

c) $OCOR^{105}$ (式中、 R^{105} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

d) SR^{108} 、 SO_3H 、 $SO_2N(R^{108})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立に H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} は H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} は H、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 $COOR^{115}$ 又は SO_2R^{115} (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである) であり、但し、 R^{111} が H 又は未置換アルキルである場合には、 R^{112} が H 又は未置換アルキルではないことを条件とし、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【 0 0 2 1 】

f) $NR^{116}COR^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々 H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々 H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シ

クロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

h) $NR^{121}COCOR^{122}$ (式中、 R^{121} 及び R^{122} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよく、又は R^{122} は OR^{123} もしくは $N(R^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくはO (C_{1-6}) アルキル)であり、又は両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0022】

i) COR^{127} (式中、 R^{127} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

j) $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} は R^{150} で置換された (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

l) アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het (これらの全ては必要により R^{150} で置換されていてもよい)

から選ばれた1~4個の置換基

で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキルであり、 R^{150} は

-ハロゲン、 NO_2 、シアノ、アジドから選ばれた1~3個の置換基、又は

【0023】

a) (C_{1-6}) アルキル又はハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル (これらの全ては必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

c) $OCOR^{105}$ (式中、 R^{105} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記

アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

d) SR^{108} 、 $SO_2N(R^{108})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリールもしくは $(C_{1-6}$ アルキル)Het又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール、 $(C_{1-6}$ アルキル)Het、 $COOR^{115}$ 又は SO_2R^{115} (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリールもしくは $(C_{1-6}$ アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

【 0 0 2 4 】

f) $NR^{116}COR^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリールもしくは $(C_{1-6}$ アルキル)Het又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

h) $NR^{121}COCOR^{122}$ (式中、 R^{121} はH、必要により R^{160} で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{122} は OR^{123} もしくは $N(R^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $O(C_{1-6})$ アルキル)であり、又は両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

【 0 0 2 5 】

j) テトラゾール、 $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、及び

k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記ア

10

20

30

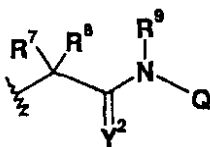
40

50

ルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、から選ばれた1~3個の置換基から選ばれ、

R¹⁶⁰はテトラゾール、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、ハロアルキル、COOR¹⁶¹、SO₃H、SO₂R¹⁶¹、OR¹⁶¹、N(R¹⁶²)₂、SO₂N(R¹⁶²)₂、NR¹⁶²COR¹⁶²又はCON(R¹⁶²)₂から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、R¹⁶¹及びR¹⁶²は先に定義されたとおりであり、又はZはN(R^{6a})R⁶であり、式中、R^{6a}は先に定義されたとおりであり、かつR⁶は(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、6員又は10員アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル-アリール、(C₁₋₆)アルキル-Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、Het、アルキル-アリール、又はアルキル-Hetは全て必要によりR⁶⁰で置換されていてもよく、又は

ZはOR⁶又はN(R^{6a})R⁶であり、式中、R^{6a}は先に定義されたとおりであり、かつR⁶は
【0026】
【化2】



【0027】

であり、

式中、R⁷及びR⁸は夫々独立にH、(C₁₋₆)アルキル、ハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル-アリール、(C₁₋₆)アルキル-Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル-アリール、(C₁₋₆)アルキル-Hetは必要によりR⁷⁰で置換されていてもよく、又は

R⁷及びR⁸は一緒に共有結合されて第二の(C₃₋₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選ばれた1~3個のヘテロ原子を有する4員、5員又は6員複素環を形成し、又は

ZがN(R^{6a})R⁶である場合には、R⁷又はR⁸のいずれかがR^{6a}に共有結合されて窒素含有5員又は6員複素環を形成し、

Y²はO又はSであり、

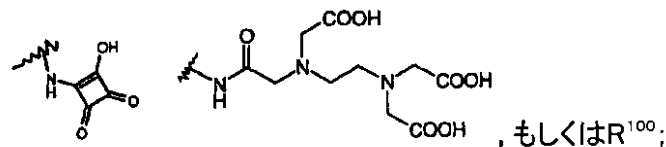
R⁹はH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル-アリール又は(C₁₋₆)アルキル-Hetであり、これらの全てが必要によりR⁹⁰で置換されていてもよく、又は

R⁹はR⁷又はR⁸のいずれかに共有結合されて5員又は6員複素環を形成し、

Qは6員又は10員アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル-アリール、(C₁₋₆)アルキル-Het、(C₁₋₆)アルキル-CONH-アリール又は(C₁₋₆)アルキル-CONH-Hetであり、これらの全てが必要により

【0028】

【化3】



【0029】

又はこれらの塩もしくは誘導体で置換されていてもよく、

HetはO、N、及びSから選ばれた1~4個のヘテロ原子を有する5員又は6員複素環、又はO、N及びSから選ばれた1~5個のヘテロ原子を有する9員又は10員複素環と定義され、

R^{10} 、 R^{20} 、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{90} 及び R^{100} は夫々

-ハロゲン、 OPO_3H 、 NO_2 、シアノ、アジド、 C(=NH)NH_2 、 $\text{C(=NH)NH(C}_{1-6}\text{)}$ アルキルもしくは $\text{C(=NH)NHCO(C}_{1-6}\text{)}$ アルキルから選ばれた1～4個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキルもしくはハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル(これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

c) OCOR^{105} (式中、 R^{105} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

d) SR^{108} 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{108}\text{)}_2$ 又は $\text{SO}_2\text{N(R}^{108}\text{)C(O)R}^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0030】

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 COOR^{115} 又は $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0031】

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} 及び R^{122} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル

-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよく、又はR¹²²はOR¹²³もしくはN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、或いは両方のR¹²⁴は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

i) COR¹²⁷ (式中、R¹²⁷はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

10

j) COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール及び(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

k) CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

20

l) アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het (これらの全ては必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

から選ばれた1~4個の置換基

と定義され、R¹⁵⁰は

-ハロゲン、OP(O)₃H、NO₂、シアノ、アジド、C(=NH)NH₂、C(=NH)NH(C₁₋₆)アルキル又はC(=NH)NHCO(C₁₋₆)アルキルから選ばれた1~3個の置換基、又は

a) (C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでいてもよいC₃₋₇スピロシクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル (これらの全ては必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

30

【0032】

b) OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

c) OCOR¹⁰⁵ (式中、R¹⁰⁵は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

40

d) SR¹⁰⁸、SO₂N(R¹⁰⁸)₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸ (式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又は両方のR¹⁰⁸は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

【0033】

50

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het、 COOR^{115} 又は $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリールもしくは $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

10

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、或いは R^{118} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリールもしくは $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

20

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} 及び R^{122} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよく、又は R^{122} は OR^{123} もしくは $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $\text{O}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

30

【0034】

i) COR^{127} (式中、 R^{127} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

j) テトラゾール、 COOR^{128} (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール及び $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、及び

40

【0035】

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)ア

50

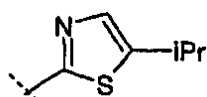
リール、 $(C_{1-6}$ アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、
から選ばれた1～3個の置換基
と定義され、

R^{160} はテトラゾール、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、 $COOR^{161}$ 、 SO_3H 、 S
 R^{161} 、 SO_2R^{161} 、 OR^{161} 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $NR^{162}COR^{162}$ 又は $CON(R^{162})_2$ から選ばれた
1個又は2個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び夫々の R^{162} は独立にH、 (C_{1-6}) アル
キル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、
又は両方の R^{162} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5
員、6員又は7員飽和複素環を形成し、

但し、AがCHであり、 R^2 がフェニル又はN-ブチルであり、Bが NR^3 であり、 R^3 がMeであ
り、KがCHであり、LがCHであり、MがCHであり、 Y^1 がOであり、かつZが NHR^6 である場
合には、 R^6 は

【0036】

【化4】



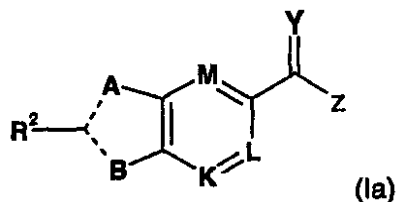
【0037】

ではないことを条件とする。

また、本発明の第一局面において、式Ia：

【0038】

【化5】



【0039】

により表される化合物又はその塩が提供される。

式中、

AはO、S、 NR^1 、又は CR^1 であり、

Bは NR^3 又は CR^3 であり、

R^1 はH、 (C_{1-6}) アルキル、ベンジル、 $(C_{1-6}$ アルキル)- (C_{6-10}) アリール)、O、N、及び
Sから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する (C_{1-6}) アルキル)-5員又は6員複素環、並
びにO、N及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する5員又は6員複素環からな
る群から選ばれ、

前記ベンジル及び前記ヘテロ原子は必要により $COOH$ 、 $COO(C_{1-6}$ アルキル)、ハロゲン、
及び (C_{1-6}) アルキル)からなる群から選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 はH、ハロゲン、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、フェニル、O、N、及び
Sから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する5員又は6員複素環、ピリジン-N-オキサ
イド、並びにO、N及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する9員又は10員2環
式複素環からなる群から選ばれ、

前記フェニル、複素環及び2環式複素環は必要によりハロゲン、 $C(Halo)_3$ 、 (C_{1-6})
アルキル、OH、 $O(C_{1-6}$ アルキル)、 NH_2 、及び $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ からなる群から選ばれた1
～4個の置換基で置換されていてもよく、

R^3 はO、N、及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する5員、6員又は7員複
素環、ノルボルナン、 (C_{3-7}) シクロアルキル及び (C_{3-7}) シクロアルキル- (C_{1-6}) アルキル)

からなる群から選ばれ、

MはN、CR⁴、又はCOR⁵であり、式中、R⁴はH、ハロゲン、及び(C₁₋₆アルキル)からなる群から選ばれ、かつR⁵はH及び(C₁₋₆アルキル)からなる群から選ばれ、

K及びLはN又はCHであり、

-----は単結合又は二重結合を表し、

【 0 0 4 0 】

YはO又はSであり、

ZはOR⁶又はNR⁶R^{6a}であり、

R⁶はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、(C₆₋₁₀)アリール、(C₆₋₁₀)アリール(C₁₋₆)アルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₃₋₆)シクロアルキル(C₂₋₆)アルケニル、(C₆₋₁₀)アリール(C₂₋₆)アルケニル、N{(C₁₋₆)アルキル}₂、NHCO(C₁₋₆)アルキル(C₆₋₁₀)アリール、NHCO(C₆₋₁₀)アリール、O、N及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する(C₁₋₆)アルキル-5又は6原子複素環、並びにO、N及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する9原子又は10原子2環式複素環からなる群から選ばれ、

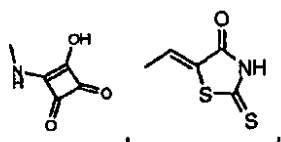
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、アルケニル、複素環は全て必要によりOH、COOH、COO(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルキル-ヒドロキシ、フェニル、ベンジルオキシ、ハロゲン、(C₂₋₄)アルケニル、(C₂₋₄)アルケニル-(C₁₋₆)アルキル-COOH、O、N及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する5員又は6員複素環

(前記アルキル、シクロアルキル、アリール、アルケニル及び複素環は必要により(C₁₋₆アルキル)、CF₃、OH、COOH、NHC(C₁₋₆アルキル)₂、NHCO(C₁₋₆アルキル)、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、及びN(C₁₋₆アルキル)₂から選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよい)、

O、N及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する9員又は10員2環式複素環
(前記2環式複素環は必要によりハロゲン、OPO₃H、スルホンアミド、SO₃H、SO₂CH₃、-CONH₂、-COCH₃、(C₁₋₃)アルキル、(C₂₋₄アルケニル)COOH、テトラゾリル、COOH、-CONH₂、トリアゾリル、OH、NO₂、NH₂、-O(C₁₋₆アルキル)COOH、ヒダントイン、ベンゾイレン尿素、(C₁₋₄)アルコキシ、シアノ、アジド、-O-(C₁₋₆)アルキルCOOH、-O-(C₁₋₆)アルキルCOO-(C₁₋₆)アルキル、NHCO(C₁₋₆アルキル)、-NHCOCOOH、-NHCOCOONHOH、-NHCOCOONH₂、-NHCOCOONHCH₃、-NHCO(C₁₋₆)アルキル-COOH、-NHCOCOONH(C₁₋₆)アルキル-COOH、-NHCO(C₃₋₇)シクロアルキル-COOH、-NHCONH(C₆₋₁₀)アリール-COOH、-NHCONH(C₆₋₁₀)アリール-COO(C₁₋₆)アルキル、-NHCONH(C₁₋₆)アルキル-COOH、-NHCONH(C₁₋₆)アルキル-COO(C₁₋₆)アルキル、-NHCONH(C₁₋₆)アルキル-(C₂₋₆)アルケニル-COOH、-NH(C₁₋₆)アルキル-(C₆₋₁₀)アリール-O(C₁₋₆)アルキルCOOH、-NH(C₁₋₆)アルキル-(C₆₋₁₀)アリール-COOH、-NHCH₂COOH、-NHCONH₂、-NHCO(C₁₋₆)ヒドロキシアアルキルCOOH、-OCO(C₁₋₆)ヒドロキシアアルキルCOOH、(C₃₋₆)シクロアルキルCOOH

【 0 0 4 1 】

【 化 6 】



【 0 0 4 2 】

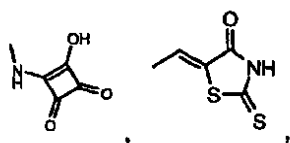
-NHCN、-NHCHO、-NHSO₂CH₃、及び-NHSO₂CF₃から選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよい)、

必要によりハロゲン、OPO₃H、スルホンアミド、SO₃H、SO₂CH₃、-CONH₂、-COCH₃、(C₁₋₃)アルキル、(C₂₋₄アルケニル)COOH、テトラゾリル、COOH、-CONH₂、トリアゾリル、OH、NO₂、NH₂、-O(C₁₋₆アルキル)COOH、ヒダントイン、ベンゾイレン尿素、(C₁₋₄)アルコキシ、シアノ、アジド、-O-(C₁₋₆)アルキルCOOH、-O-(C₁₋₆)アルキルCOO-(C₁₋₆)アルキル、NH

CO(C₁₋₆アルキル)、-NHCOCOOH、-NHCOCOONHOH、-NHCOCOCONH₂、-NHCOCOCONHCH₃、-NHCO(C₁₋₆)アルキル-COOH、-NHCOCOCONH(C₁₋₆)アルキル-COOH、-NHCO(C₃₋₇)シクロアルキル-COOH、-NHCONH(C₆₋₁₀)アリール-COOH、-NHCONH(C₆₋₁₀)アリール-COO(C₁₋₆)アルキル、-NHCONH(C₁₋₆)アルキル-COOH、-NHCONH(C₁₋₆)アルキル-COO(C₁₋₆)アルキル、-NHCONH(C₁₋₆)アルキル-(C₂₋₆)アルケニル-COOH、-NH(C₁₋₆)アルキル-(C₆₋₁₀)アリール-O(C₁₋₆)アルキルCOOH、-NH(C₁₋₆)アルキル-(C₆₋₁₀)アリール-COOH、-NHCH₂COOH、-NHCONH₂、-NHCO(C₁₋₆)ヒドロキシアルキルCOOH、-OCO(C₁₋₆)ヒドロキシアルキルCOOH、(C₃₋₆)シクロアルキルCOOH

【0043】

【化7】



10

【0044】

-NHCN、-NHCHO、-NHSO₂CH₃、及び-NHSO₂CF₃から選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよい6員又は10員アリール、

クマリン、(C₁₋₆)アルキル-アミノ、NH(C₁₋₆アルキル)、C(ハロゲン)₃、-NH(C₂₋₄)アシル、-NH(C₆₋₁₀)アロイル、-O(C₁₋₆アルキル)-Hetから選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよく、

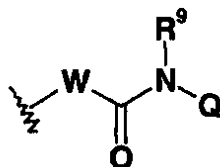
20

R^{6a}はH又はR⁷もしくはR⁸のいずれかに共有結合されてピロリジンを形成する(C₁₋₆アルキル)であり、又は

Zは

【0045】

【化8】



30

【0046】

であり、

式中、

WはCR⁷R⁸であり、R⁷及びR⁸は夫々独立にH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇シクロアルキル)、(C₁₋₆アルキル)フェニル、(C₁₋₆アルキル)-(C₃₋₇シクロアルキル)、(C₃₋₇シクロアルキル)-(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇シクロアルキル)-(C₂₋₄アルケニル)、(C₁₋₆アルキル)-OH、フェニル、CH₂ビフェニル、O、N、及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する5員又は6員複素環、O、N、及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する9員又は10員2環式複素環、O、N、及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する(C₁₋₆アルキル)-5員又は6員複素環、又はO、N、及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する(C₁₋₆アルキル)-9員又は10員2環式複素環であり、又は

40

R⁷及びR⁸は一緒に共有結合されて(C₃₋₇シクロアルキル)、O、N、及びSから選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する4員、5員又は6員複素環を形成し、或いは

R⁷又はR⁸の一つはR⁹に共有結合されてピロリジンを形成し、

前記アルキル、シクロアルキル、複素環、2環式複素環、フェニルは必要によりOH、COOH、(C₁₋₆アルキル)、(C₂₋₄アルケニル)、CONH₂、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、NHCOCOOH、NHCOCOCONH(C₁₋₆アルキル)₂、NHCOCOCONH(C₁₋₆アルキル)、SH、S(C₁₋₆アルキル)、NHC(=NH)NH₂、ハロゲン、及びCOO(C₁₋₆アルキル)からなる群から選ばれた1～4個の置換基で置換されていてもよく、

R⁹はH又は(C₁₋₆アルキル)であり、かつ

50

Qは(C₁₋₃アルキル)CONHアリール、6員、9員、又は10員アリール、ビフェニル、O、N、及びSから選ばれた1~4個のヘテロ原子を有する5又は6原子複素環、O、N、及びSから選ばれた1~4個のヘテロ原子を有する9員又は10員2環式複素環、

(前記アリール、ビフェニル、複素環及び2環式複素環は全て必要によりOH、COOH、COO(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルキルCOOH、(C₁₋₆アルキル)(C₂₋₄アルケニル)、(C₁₋₆)アルキル-ヒドロキシ、フェニル、ベンジルオキシ、ハロゲン、(C₂₋₄)アルケニル、(C₂₋₄)アルケニル-(C₁₋₆)アルキル-COOH、O、N、及びSから選ばれた1~4個のヘテロ原子を有する5員又は6員第二複素環、O、N、及びSから選ばれた1~4個のヘテロ原子を有するNH-5員又は6員第二複素環から選ばれた1~4個の置換基で置換されていてもよく、

10

前記第二複素環及びフェニルは必要により(C₁₋₆アルキル)、CF₃、OH、(C₁₋₆アルキル)COOH、O(C₁₋₆アルキル)COOH、(C₁₋₆アルキル)COO(C₁₋₆アルキル)、CH₂フェニル、COO(C₁₋₆アルキル)、(C₁₋₆アルキル)O(C₁₋₆アルキル)、COOH、NCH(C₁₋₆アルキル)₂、NCO(C₁₋₆アルキル)、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、ハロゲン、及びN(C₁₋₆アルキル)₂から選ばれた1~4個の置換基で置換されていてもよい)、

ハロゲン、OP₃H、ベンジル、スルホンアミド、SH、SOCH₃、SO₃H、SO₂CH₃、S(C₁₋₆アルキル)COOH、-CONH₂、-COCH₃、(C₁₋₃)アルキル、(C₂₋₄アルケニル)COOH

(前記アルケニルは必要により1~2個の(C₁₋₆アルキル)置換基で置換されていてもよい)、

【0047】

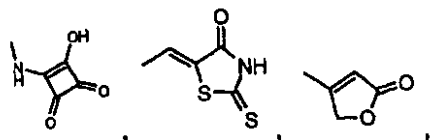
20

(C₂₋₄アルケニル)COO(C₁₋₆アルキル)、テトラゾリル、COOH、トリアゾリル、OH、NO₂、NH₂、-O(C₁₋₆アルキル)COOH、ヒダントイン、ベンゾイレン尿素、(C₁₋₄)アルコキシ、(C₁₋₄)アルコキシ(C₁₋₆アルキル)COOH、シアノ、アジド、-O-(C₁₋₆)アルキルCOOH、-O-(C₁₋₆)アルキルCOO-(C₁₋₆)アルキル、-NHCOCOOH、-NHCOCOONHOH、-NHCOCOONH₂、-NHCOCOONHCH₃、-NHCO(C₁₋₆)アルキル-COOH、-NHCOCOONH(C₁₋₆)アルキル-COOH、-NHCO(C₃₋₇)シクロアルキル-COOH、-NHCONH(C₆₋₁₀)アリール-COOH、-NHCONH(C₆₋₁₀)アリール-COO(C₁₋₆)アルキル、-NHCONH(C₁₋₆)アルキル-COOH、-NHCONH(C₁₋₆)アルキル-COO(C₁₋₆)アルキル、-NHCONH(C₁₋₆)アルキル-(C₂₋₆)アルケニル-COOH、-NH(C₁₋₆)アルキル-(C₆₋₁₀)アリール-O(C₁₋₆)アルキルCOOH、-NH(C₁₋₆)アルキル-(C₆₋₁₀)アリール-COOH、-NHCH₂COOH、-NHCONH₂、-NHCO(C₁₋₆)ヒドロキシアルキルCOOH、-OCO(C₁₋₆)ヒドロキシアルキルCOOH、(C₃₋₆)シクロアルキルCOOH、

30

【0048】

【化9】



【0049】

-NHCN、-NHCHO、-NHSO₂CH₃、-NHSO₂CF₃、クマリン、(C₁₋₆)アルキル-アミノ、NH(C₁₋₆アルキル)₂、C(ハロゲン)₃、-NH(C₂₋₄)アシル、-NH(C₆₋₁₀)アロイル、-CONH(C₁₋₆アルキル)、-CO(C₁₋₆)アルキル-COOH、-CONH(C₁₋₆)アルキル-COOH、-CO-NH-アラニル、-CONH(C₂₋₄)アルキルN(C₁₋₆アルキル)₂、-CONH(C₂₋₄)アルキル-Het、-CONH(C₂₋₄)アルキル-(COOH)-Het、-CONH(C₁₋₂アルキル)(OH)(C₁₋₂アルキル)OH、-CONH(C₁₋₆)アルキル-COOH、-CONH(C₆₋₁₀)アリール、-CONH-Het、-CONH(C₆₋₁₀)アリール-COOH、-CONH(C₆₋₁₀)アリール-COO(C₁₋₆)アルキル、-CONH(C₁₋₆)アルキル-COO(C₁₋₆)アルキル、-CONH(C₆₋₁₀)アリール-(C₁₋₆)アルキル-COOH、及び-CONH(C₆₋₁₀)アリール-(C₂₋₆)アルケニル-COOHからなる群から選ばれる。

40

。本発明の第三局面において、HCVによりコードされた、酵素NS5BのRNA依存性RNAポリメラーゼ活性のインヒビターとしての、式Iの化合物、又はその医薬上許される塩が提供さ

50

れる。

本発明の第四局面において、HCV複製のインヒビターとしての、式 I の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

本発明の第五局面において、哺乳類に有効量の式 I の化合物、又はその医薬上許される塩を投与することを特徴とする、哺乳類のHCV感染症の治療又は予防方法が提供される。

本発明の第六局面において、有効量の式 I の化合物、又はその医薬上許される塩、及び医薬上許される担体を含むことを特徴とする、HCV感染症の治療又は予防のための医薬組成物が提供される。

特定の実施態様によれば、本発明の医薬組成物は付加的な免疫調節薬を含む。付加的な免疫調節薬として、 α -、 β -、 γ -、 δ -、及び ϵ -インターフェロンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

別の実施態様によれば、本発明の医薬組成物は更に抗ウイルス薬を含んでもよい。抗ウイルス薬の例として、リバビリン及びアマンタジンが挙げられる。

別の実施態様によれば、本発明の医薬組成物は更にHCVプロテアーゼの別のインヒビターを含んでもよい。

更に別の実施態様によれば、本発明の医薬組成物は更にHCVライフサイクルにおけるその他の標的、例えば、ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼ又はIRESのインヒビターを含んでもよい。

本発明の第七局面において、HCV感染症の治療用の薬物の製造のための、式 I の化合物の使用が提供される。

20

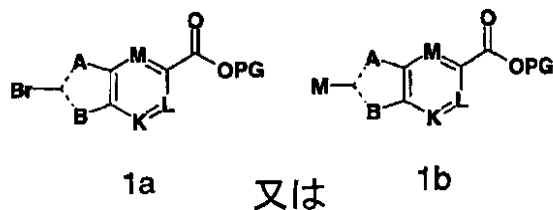
本発明の第八局面において、HCV感染症を予防するための、式 I の化合物の使用が提供される。

本発明の第九局面において、HCVポリメラーゼインヒビターとしての、式 I の化合物の使用が提供される。

本発明の第十局面において、式 (1a) 又は (1b) :

【 0 0 5 0 】

【 化 1 0 】



30

【 0 0 5 1 】

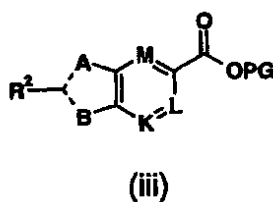
(式中、A、B、K、L、及びMは本明細書に記載されたとおりであり、かつPGはH又はカルボキシ保護基である)

の中間体が提供される。

本発明の第11局面において、式 (iii)

【 0 0 5 2 】

【 化 1 1 】



40

【 0 0 5 3 】

(式中、A、R²、B、K、L、M、及びPGは本明細書に記載されたとおりである)

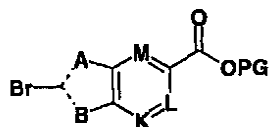
の化合物の製造方法であって、

50

a) 適当な溶媒中で金属触媒（例えば、Pd、Ni、Ru、Cu）、塩基及び添加剤（例えば、ホスフィンリガンド、Cu塩、Li塩、アンモニウム塩、CsF）の存在下で、中間体(1a)

【 0 0 5 4 】

【 化 1 2 】



1a

10

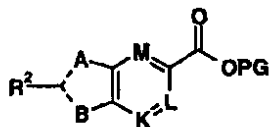
【 0 0 5 5 】

を R^2-X （式中、 R^1 、 R^2 、 K 、 L 、 M 及びPGは本明細書に記載されたとおりであり、かつ X は $Sn(C_{1-6}\text{アルキル})_3$ 、 $Sn(\text{アリール})_3$ 、金属ハロゲン化物、 $B(OH)_2$ 、及び $B(O(C_{1-6})\text{アルキル})_2$ であるが、これらに限定されない）とカップリングして式(iii)の化合物を生成することを特徴とする前記製造方法が提供される。

本発明の第11局面の別法において、式(iii)

【 0 0 5 6 】

【 化 1 3 】



(iii)

20

【 0 0 5 7 】

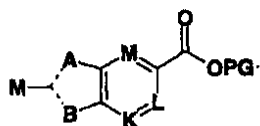
（式中、 A 、 R^2 、 B 、 K 、 L 、 M 、及びPGは本明細書に記載されたとおりである）の化合物の製造方法であって、

b) 適当な溶媒中で金属触媒（例えば、Pd、Ni、Ru、Cu）、塩基及び添加剤（例えば、ホスフィンリガンド、Cu塩、Li塩、アンモニウム塩、CsF）の存在下で、中間体(1b)

【 0 0 5 8 】

30

【 化 1 4 】



1b

【 0 0 5 9 】

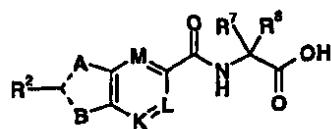
を R^2-X' （式中、 X' はハロゲン化物、 $OSO_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 OSO_2Ar 、 OSO_2CF_3 等であり、かつ M は金属、例えば、 Li 、 $Sn(C_{1-6}\text{アルキル})_3$ 、 $Sn(\text{アリール})_3$ 、 $B(OH)_2$ 、 $B(O(C_{1-6})\text{アルキル})_2$ 、金属ハロゲン化物である）とカップリングして式(iii)の化合物を生成することを特徴とする前記製造方法が提供される。

40

本発明の第13局面において、式1c：

【 0 0 6 0 】

【化 1 5】



1c

【 0 0 6 1】

(式中、A、R²、B、K、L、M、R⁷及びR⁸は本明細書に記載されたとおりである)
により表される中間体化合物、又はその塩、もしくは誘導体が提供される。

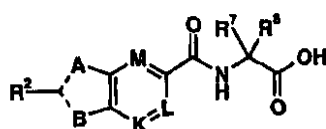
10

本発明の第14局面において、

a) 非プロトン性溶媒を含み、又は含まない混合物中で、約20 ~ 約170 の温度でカップリング剤、及び中間体1c :

【 0 0 6 2】

【化 1 6】



1c

20

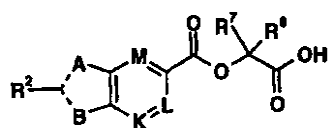
【 0 0 6 3】

をアミンQ-NH₂とカップリングして式 I の化合物 (式中、A、R²、B、R⁷、R⁸、Q、K、L、M及びQは本明細書に定義されたとおりである) を生成することを特徴とする、式 I の化合物の製造方法が提供される。

本発明の第15局面において、式1d :

【 0 0 6 4】

【化 1 7】



1d

30

【 0 0 6 5】

(式中、A、R²、B、K、L、M、R⁷及びR⁸は本明細書に定義されたとおりである)
により表される中間体化合物、又はその塩もしくは誘導体が提供される。

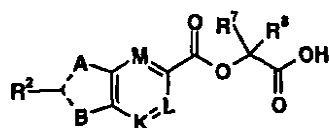
本発明の第16局面において、

a) 適当な溶媒を含み、又は溶媒を含まない混合物中で、約20 ~ 約170 の温度でカップリング剤、及び中間体1d :

40

【 0 0 6 6】

【化 1 8】



1d

【 0 0 6 7】

をアミンQ-NH₂とカップリングして式 I の化合物 (式中、A、R²、B、R⁷、R⁸、Q、K、

50

L、及びMは本明細書に定義されたとおりである)を生成することを特徴とする、式Iの化合物の製造方法が提供される。

本発明の第17局面において、哺乳類に別の抗HCV薬と組み合わせて有効量の式Iの化合物、又はその医薬上許される塩を投与することを特徴とする、哺乳類のHCV感染症の治療又は予防方法が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0068】

定義

特にことわらない限り、下記の定義が適用される。

本明細書に単独で、又は別の基と組み合わせて使用される“(C₁₋₃)アルキル”、“(C₁₋₄)アルキル”又は“(C₁₋₆)アルキル”という用語は、夫々3個、4個及び6個までの炭素原子を含む非環式の直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味することが意図されている。このような基の例として、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、1-メチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチルが挙げられる。

本明細書に単独で、又は別の基と組み合わせて使用される“(C₂₋₆)アルケニル”という用語は、2～6個の炭素原子を含む不飽和、非環式直鎖基を意味することが意図されている。

本明細書に単独で、又は別の基と組み合わせて使用される“(C₂₋₆)アルキニル”という用語は、2～6個の炭素原子を含む不飽和、非環式直鎖sp混成基を意味することが意図されている。

本明細書に単独で、又は別の基と組み合わせて使用される“(C₃₋₇)シクロアルキル”という用語は、3～7個の炭素原子を含むシクロアルキルを意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが挙げられる。

本明細書に単独で、又は別の基と組み合わせて使用される“(C₅₋₇)シクロアルケニル”という用語は、5～7個の炭素原子を含む不飽和環式基を意味する。

本明細書に使用される“カルボキシ保護基”という用語はカップリング中に使用し得る保護基を特定し、Greene著“有機化学における保護基”，John Wiley & Sons, New York (1981)及び“ペプチド：分析、合成、生物学”，3巻，Academic Press, New York (1981)にリストされており、これらの開示が参考として本明細書に含まれる。

C末端残基の-カルボキシ基は開裂されてカルボン酸を生じ得るエステル(CPG)として通常保護される。使用し得る保護基として、1)アルキルエステル、例えば、メチルエステル、トリメチルシリルエチルエステル及びt-ブチルエステル、2)アラルキルエステル、例えば、ベンジルエステル及び置換ベンジルエステル、又は3)温和な塩基処理又は温和な還元手段により開裂し得るエステル、例えば、トリクロロエチルエステル及びフェナシルエステルが挙げられる。

【0069】

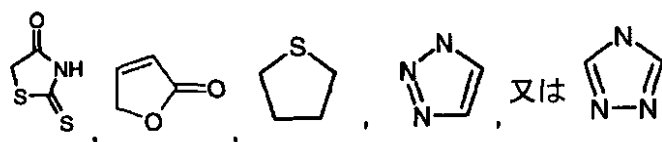
本明細書に単独で、又は別の基と組み合わせて使用される“アリール”又は“6員又は10員アリール”という用語は6個又は10個の炭素原子を含む芳香族基、例えば、フェニル又はナフチルを意味する。

本明細書に使用されるヘテロ原子という用語はO、S又はNを意味する。

単独で、又は別の基と組み合わせて本明細書に使用される“複素環”という用語は窒素、酸素及び硫黄から選ばれた1～4個のヘテロ原子を含む5員、6員、又は7員飽和又は不飽和(芳香族を含む)複素環からの水素の除去により誘導された1価の基を意味する。更に、本明細書に使用される“2環式複素環”は一つ以上の別の環(それは複素環又はあらゆるその他の環であってもよい)に縮合された先に定義された複素環を意味する。このような複素環の例として、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チアゾリジン、ピロール、チオフェン、クマリン、ヒダントイン、ジアゼピン、1H-イミダゾール、イソオキサゾール、チアゾール、テトラゾール、ピペリジン、1,4-ジオキサソール、4-モルホリン、ピリジン、ピリジン-N-オキサイド、ピリミジン、チアゾロ[4,5-b]-ピリジン、キノリン、もしくはインドール、又は下記の複素環：

【 0 0 7 0 】

【 化 1 9 】



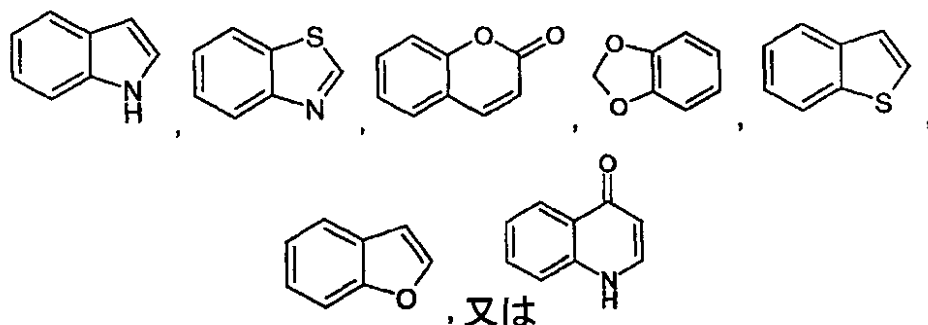
【 0 0 7 1 】

が挙げられるが、これらに限定されない。

単独で、又は別の基と組み合わせて本明細書に使用される“ 9 員又は10員 2 環式複素環 ”又は“ 2 環式複素環 ”という用語は、一つ以上の別の環（それは複素環又はあらゆるその他の環であってもよい）に縮合された先に定義された複素環を意味する。このような 2 環式複素環の例として、チアゾロ〔4,5-b〕-ピリジン、キノリン、もしくはインドール、又は下記の化合物：

【 0 0 7 2 】

【 化 2 0 】



【 0 0 7 3 】

が挙げられるが、これらに限定されない。

本明細書に使用される“ Het ”という用語は O、N、及び S から選ばれた 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員又は 6 員複素環、又は可能な場合にはいつでも O、N 及び S から選ばれた 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 9 員又は 10 員 2 環式複素環を特定する。

本明細書に使用される“ ハロ ”という用語はハロゲン原子を意味し、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

本明細書に使用される“ ハロアルキル ”という用語は夫々の水素原子がハロゲン原子により連続して置換されていてもよい上記されるアルキル、例えば、CH₂Br 又は CF₃ を意味することが意図されている。

本明細書に使用される“ 金属ハロゲン化物 ”という用語は金属触媒交差カップリング反応における使用のためにハロゲン原子に結合されているあらゆる金属を意味することが意図されている。このような金属ハロゲン化物の例として、-MgCl、-CuCl、又は -ZnCl 等が挙げられるが、これらに限定されない。

本明細書に使用される“ OH ”という用語はヒドロキシル基を表す。ヒドロキシル基は官能基均等物により置換し得ることが当業者に公知である。本発明により意図されるこのような官能基均等物の例として、エーテル、スルフヒドリル、及び一級、二級又は三級アミンが挙げられるが、これらに限定されない。

本明細書に使用される“ SH ”という用語はスルフヒドリル基を表す。“ SH ”又は“ SR ”基が存在する時にはいつでも、それはあらゆるその他の適当な酸化状態、例えば、SOR、S O₂R、又は SO₃R により置換し得ることが本発明の範囲内で意図されている。

C₁₋₆ アルキル-アリール、又は C₁₋₆ アルキル-Het の如き一つより多い部分を有する基と連係して適用される場合の“ 置換された ”という用語はこのような置換が両方の部分に適用されることが意図されており、即ち、アルキル部分及びアリール部分又は Het 部分の両

10

20

30

40

50

方が特定された置換基で置換し得る。

【 0 0 7 4 】

本明細書に使用される“COOH”という用語はカルボン酸基を表す。カルボン酸基は官能基均等物により置換し得ることが当業者に公知である。本発明により意図されるこのような官能基均等物の例として、エステル、アミド、ボロン酸又はテトラゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

本明細書に使用される“官能基均等物”という用語は同様の電気特性、混成特性又は結合特性を有する別の元素により置換可能である元素又はその置換誘導体を意味することが意図されている。

本明細書に使用される“金属触媒”という用語は交差カップリング反応における使用のために脱離基に結合されている金属、例えば、パラジウム(0)又はパラジウム(2)を意味することが意図されている。このようなパラジウム触媒の例として、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ 、 Pd/C 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 等が挙げられるが、これらに限定されない。交差カップリング反応を触媒作用し得る別の金属として、 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ 、又は NiCl_2 が挙げられるが、これらに限定されない。

本明細書に使用される“誘導体”という用語は“検出可能な標識”、“アフィニティー標識”又は“光反応性基”を意味することが意図されている。“検出可能な標識”という用語はポリメラーゼ又は本発明の化合物に結合し得るあらゆる基を表し、その結果、その化合物がポリメラーゼ標的と会合される場合、このような標識は化合物の直接又は間接の認識を可能にし、その結果、それが検出、測定、定量し得る。このような“標識”の例として、蛍光標識、ケミルミネセント標識、比色標識、酵素マーカー、放射性同位元素及びアフィニティー標識、例えば、ビオチンが挙げられることが意図されているが、これらに限定されない。このような標識は公知の方法により化合物又はポリメラーゼに結合される。“アフィニティー標識”という用語は受容体に対する強いアフィニティーが溶液から実体（それにリガンドが結合されている）を抽出するのに使用し得るリガンド（ポリメラーゼ又は本発明の化合物に結合される）を意味する。このようなリガンドの例として、ビオチンもしくはその誘導体、ヒスチジンポリペプチド、ポリアルギニン、アミロース糖部分又は特異性抗体により認識可能な特定エピトープが挙げられる。このようなアフィニティー標識は公知の方法により化合物又はポリメラーゼに結合される。

【 0 0 7 5 】

“光反応性基”という用語は光による活性化後に不活性基から反応性種、例えば、遊離基に変換される基を意味する。このような基の例として、ベンゾフェノン、アジド等が挙げられるが、これらに限定されない。

本明細書に使用される“医薬上許される塩”という用語は医薬上許される塩基から誘導されたものを含み、無毒性である。好適な塩基の例として、コリン、エタノールアミン及びエチレンジアミンが挙げられる。 Na^+ 塩、 K^+ 塩、及び Ca^{++} 塩がまた本発明の範囲内であることが意図されている（また、参考として本明細書に含まれる医薬塩、Birge, S.M.ら, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照のこと）。

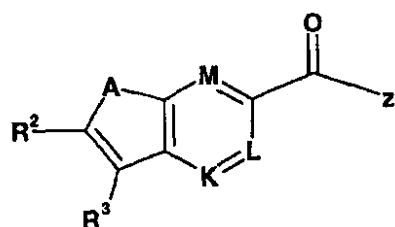
好ましい実施態様

コアー：

本発明の化合物は下記の式(II)：

【 0 0 7 6 】

【化 2 1】



(II)

【 0 0 7 7 】

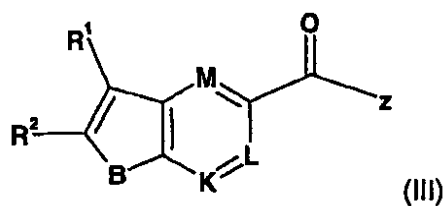
(式中、AはO、S、又はNR¹であることが好ましい)
を有することが好ましい。

AはNR¹であることが好ましい。

本発明の化合物は下記の式(III)：

【 0 0 7 8 】

【 化 2 2 】



10

【 0 0 7 9 】

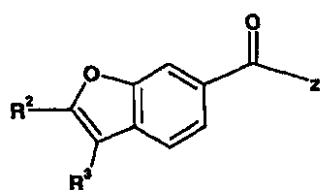
(式中、BはNR³であることが好ましい)
を有することが好ましい。

式(II)及び(III)に関して、M、K及びLはCH又はNであることが好ましい。M、K及びLはCHであることが更に好ましい。

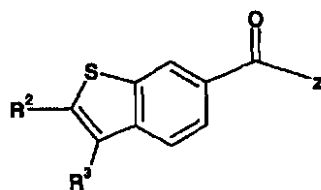
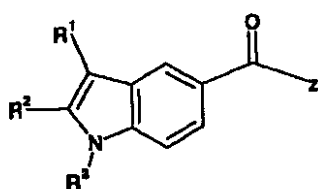
本発明の化合物は下記の式：

【 0 0 8 0 】

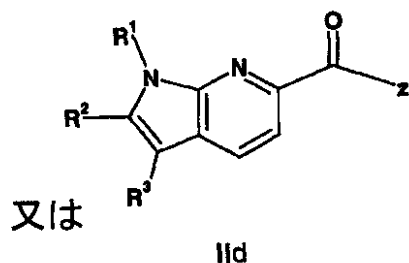
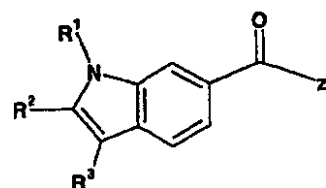
【 化 2 3 】



,



,



30

40

【 0 0 8 1 】

を有することが更に好ましい。

R¹：

R¹はH又は(C₁₋₆)アルキルからなる群から選ばれることが好ましい。R¹はH、CH₃、イソプロピル、又はイソブチルであることが更に好ましい。R¹はH又はCH₃であることが更に好ましい。R¹はCH₃であることが最も好ましい。

R²：

50

好ましくは、 R^2 は $\text{CON}(R^{22})_2$ であり、式中、夫々の R^{22} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、6員又は10員アリールもしくはHetであり、又は両方の R^{22} は一緒に結合されてそれらが結合されている窒素とともに5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、或いは

R^2 はH、ハロゲン、 (C_{1-6}) アルキル、ハロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、6員又は10員アリール又はHetから選ばれ、前記アルキル、ハロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、アリール又はHetの夫々が必要により R^{20} で置換されていてよく、 R^{20} は

-ハロゲン、 NO_2 、シアノ、アジド、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(C_{1-6})$ アルキルもしくは $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCO}(C_{1-6})$ アルキルから選ばれた1～4個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキルもしくはハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル（これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてよい）、

b) OR^{104} （式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてよい）、

c) OCOR^{105} （式中、 R^{105} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてよい）、

d) SR^{108} 、 $\text{SO}_2\text{N}(R^{108})_2$ 又は $\text{SO}_2\text{N}(R^{108})\text{C}(\text{O})R^{108}$ （式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてよい）、

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ （式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 COOR^{115} 又は $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ （式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである）であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてよい）、

【 0 0 8 2 】

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ （式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてよい）、

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ （式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シ

10

20

30

40

50

クロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

h) NR¹²¹COCOR¹²² (式中、R¹²¹及びR¹²²は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよく、又はR¹²²はOR¹²³もしくはN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、或いは両方のR¹²⁴は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

10

i) COR¹²⁷ (式中、R¹²⁷はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

j) COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール及び(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

20

【0083】

k) CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

l) アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het (これらの全ては必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

30

から選ばれた1~4個の置換基

と定義され、R¹⁵⁰は好ましくは

-ハロゲン、NO₂、シアノもしくはアジドから選ばれた1~3個の置換基、又は

a) (C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル (これらの全ては必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

b) OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆アルキル)又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、前記アルキル又はシクロアルキルは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

d) SR¹⁰⁸、SO₃H、SO₂N(R¹⁰⁸)₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸ (式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Hetであり、又は両方のR¹⁰⁸は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

40

【0084】

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル、又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、かつR¹¹²はH、(C₁₋₆)アルキルもしくは(C₃₋₇)シクロアルキル、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵ (式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要によりR¹

50

⁶⁰で置換されていてもよい)、

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{3-7}) シクロアルキルであり、前記 (C_{1-6}) アルキル及び (C_{3-7}) シクロアルキルは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキルもしくは (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} はH、 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{3-7}) シクロアルキルであり、前記アルキル及びシクロアルキルは必要により R^{160} で置換されていてもよく、又は R^{122} は OR^{123} もしくは $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

i) COR^{127} (式中、 R^{127} はH、 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{3-7}) シクロアルキルであり、前記アルキル及びシクロアルキルは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

j) COOR^{128} (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{3-7}) シクロアルキルであり、前記 (C_{1-6}) アルキル及び (C_{3-7}) シクロアルキルは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、及び

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキルもしくは (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、
から選ばれた1～3個の置換基
であり、

【0085】

R^{160} はハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、 COOR^{161} 、 OR^{161} 、 $\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ 又は $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び夫々の R^{162} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は両方の R^{162} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する。

更に好ましくは、 R^2 がアリール又はHetから選ばれ、夫々が必要によりハロゲン、ハロアルキル、 N_3 、又は

a) 必要によりOHで置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキル、 $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ アルキル又は $\text{SO}_2(\text{C}_{1-6})$ アルキル)、

b) (C_{1-6}) アルコキシ、

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ (式中、 R^{111} 及び R^{112} の両方は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は R^{112} は6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、或いは R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて窒素含有複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、アルキル-アリール又はアルキル-Hetの夫々が必要によりハロゲン又は $-\text{OR}^{2h}$ もしくは $\text{N}(\text{R}^{2h})_2$ (式中、夫々の R^{2h} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキルであり、又は両方の R^{2h} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて窒素含有複素環を形成する)で置換されていてもよい)、

f) NHCOR^{117} (式中、 R^{117} は (C_{1-6}) アルキル、 $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ アルキル又は $\text{O}(\text{C}_{3-7})$ シクロアルキルである)、

i) CO-アリール、及び

k) CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-6})$ アルキル)、 $\text{CON}(\text{C}_{1-6})$ アルキル) $_2$ 、CONH-アリール、又は CONHC_{1-6}

10

20

30

40

50

アルキルアリール

からなる群から選ばれた置換基で一置換又は二置換されていてもよい。

【0086】

更に好ましくは、 R^2 はアリール又はHetであり、夫々が必要によりハロゲン、ハロアルキル、又は

a) 必要によりOHで置換されていてもよい(C_{1-6})アルキル、 $O(C_{1-6})$ アルキル又は $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、

b) (C_{1-6})アルコキシ、及び

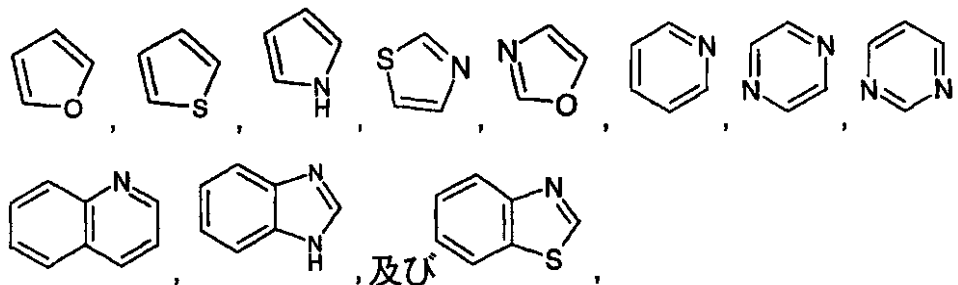
e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} 及び R^{112} の両方は独立にH、(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキルであり、又は R^{112} は6員又は10員アリール、Het、(C_{1-6})アルキル-アリールもしくは(C_{1-6})アルキル-Hetであり、或いは R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて窒素含有複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、アルキル-アリール又はアルキル-Hetの夫々が必要によりハロゲン又は $-OR^{2h}$ もしくは $N(R^{2h})_2$ (式中、夫々の R^{2h} は独立にH、(C_{1-6})アルキルであり、又は両方の R^{2h} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて窒素含有複素環を形成する)で置換されていてもよい)、

からなる群から選ばれた置換基で一置換又は二置換されていてもよい。

R^2 はフェニル又は

【0087】

【化24】



【0088】

から選ばれた複素環であることが更に好ましく、これらの全てが必要により先に定義されたように置換されていてもよい。

R^2 はH、Br、 $CONHCH_3$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CH=CH_2$ 、

【0089】

10

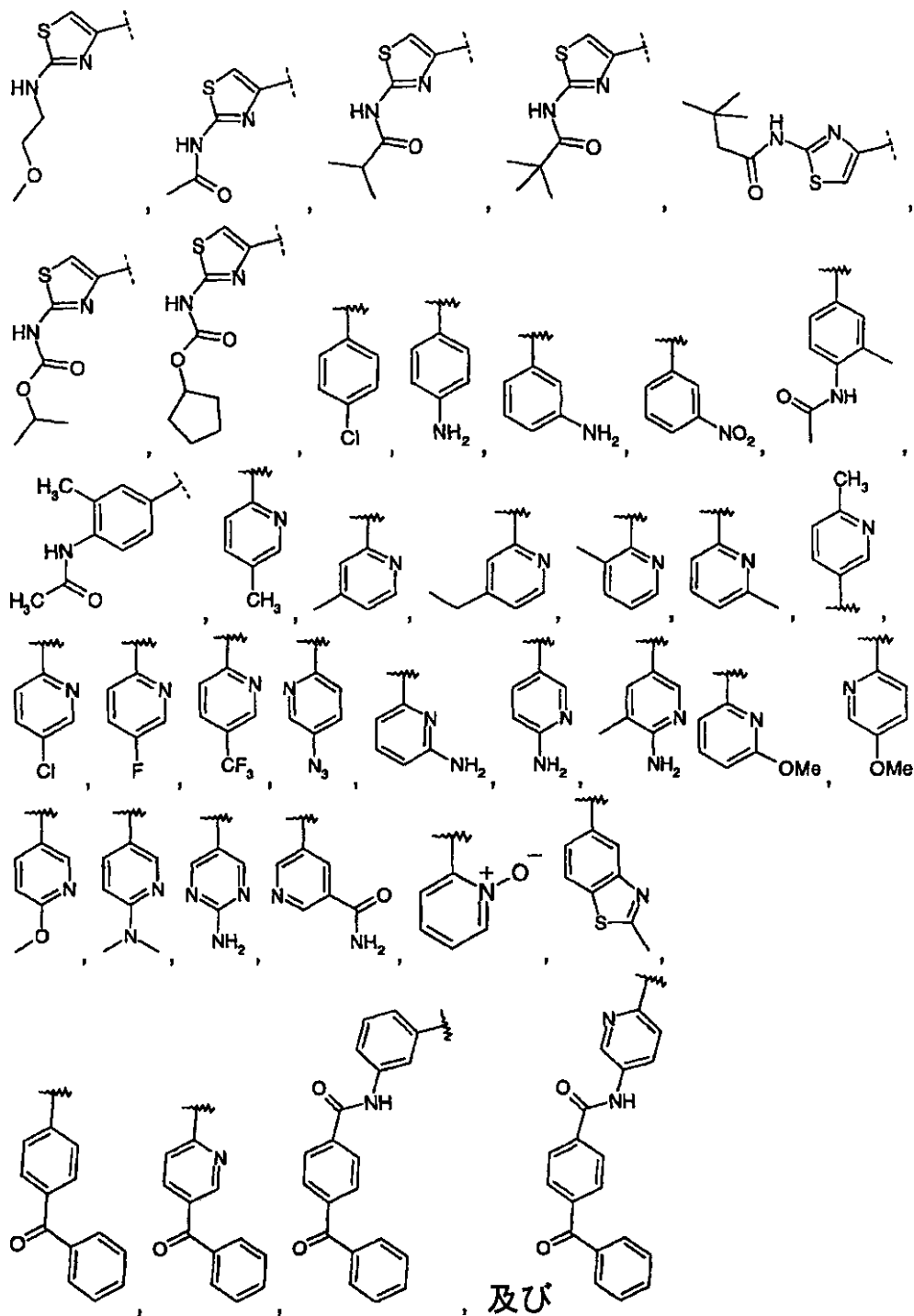
20

30

[illegible]

【 0 0 9 0 】

【化 2 6】



【 0 0 9 1 】

からなる群から選ばれることが更に好ましい。

R^2 は

【 0 0 9 2 】

10

20

30

40

Chemical structures of various heterocyclic compounds, including thiophene, furan, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, and various substituted benzene and heterocyclic rings, are shown. The structures are arranged in a grid-like fashion, with some structures featuring a wavy line indicating a substituent.

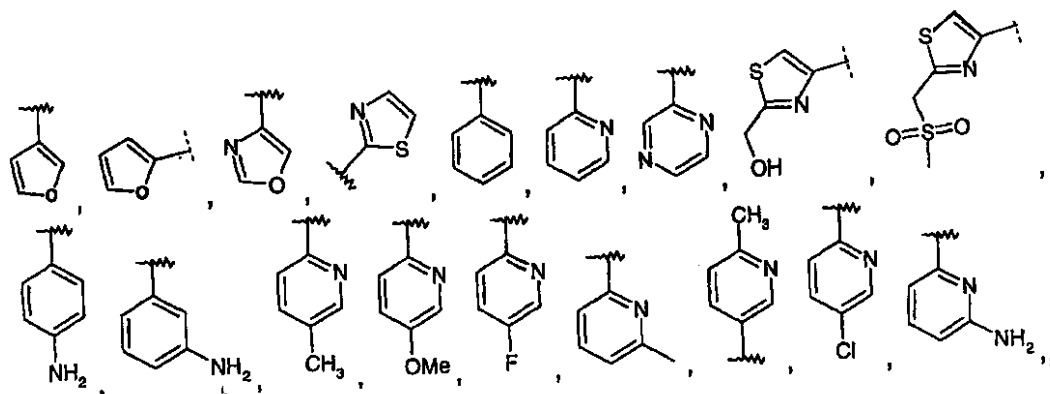
及び

から選ばれることが更に好ましい。

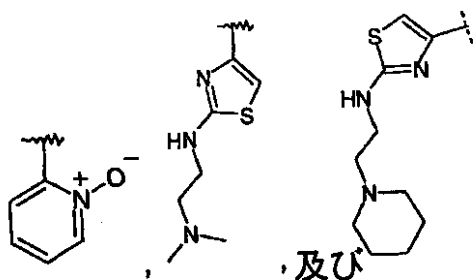
 R^2 は

【 0 0 9 4 】

【化 28】



10



20

【0095】

から選ばれることが最も好ましい。

R^3 :

R^3 は (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルケニル、 (C_{6-10}) ビスシクロアルキル、 (C_{6-10}) ビスシクロアルケニル、6員又は10員アリール、又はHetから選ばれることが好ましい。 R^3 は (C_{3-7}) シクロアルキルであることが更に好ましい。 R^3 はシクロペンチル、又はシクロヘキシルであることが最も好ましい。

Y :

Y^1 はOであることが好ましい。

Z :

好ましくは、 Z は OR^6 であり、式中、 R^6 は

a) R^{150a} で置換された (C_{1-6}) アルキル、ハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル(前記ハロアルキル、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルキル-シクロアルキルは必要により R^{150} で置換されていてもよく、 R^{150a} は $COOR^{150b}$ 、 $N(R^{150b})_2$ 、 $NR^{150b}C(O)R^{150b}$ 、 OR^{150b} 、 SR^{150b} 、 SO_2R^{150b} 、 $SO_2N(R^{150b})_2$ ではない以外は R^{150} と同じであり、 R^{150b} はH又は未置換 C_{1-6} アルキルである)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} は R^{150} で置換された (C_{1-6}) アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

d) SR^{108a} 、 $SO_2N(R^{108a})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよ

30

40

50

く、 R^{108a} はH又は未置換 C_{1-6} アルキルではない以外は R^{108} と同じである)、

【0096】

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール、 $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、但し、 R^{111} がH又は未置換アルキルである場合には、 R^{112} はH又は未置換アルキルではないことを条件とし、又は R^{112} はまた $COOR^{115}$ 又は SO_2R^{115a} (式中、 R^{115} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、かつ R^{115a} はH又は未置換アルキルではない以外は R^{115} と同じである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリールもしくは $(C_{1-6}$ アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

10

f) $NR^{116}COR^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々 R^{150} で置換された (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

20

【0097】

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリールもしくは $(C_{1-6}$ アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

h) $NR^{121}COCOR^{122}$ (式中、 R^{121} はH又は (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{122} は OR^{123} 又は $N(R^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $O(C_{1-6}$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

30

i) $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} は R^{150} で置換された (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール及び $(C_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

40

k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)Hetであり、但し、 R^{129} がH又は未置換アルキルである場合には、 R^{130} はH又は未置換アルキルではないことを条件とし、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール、 $(C_{1-6}$ アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

50

【 0 0 9 8 】

l) アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het (これらの全ては必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

から選ばれた 1 ~ 4 個の置換基

で置換された(C₁₋₆アルキル)アリールであり、R¹⁵⁰は

-ハロゲンもしくはアジドから選ばれた 1 ~ 3 個の置換基、又は

a) (C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、必要により 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよいC₃₋₇スピロシクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル (これらの全ては必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

10

b) OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

d) SR¹⁰⁸、SO₂N(R¹⁰⁸)₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸ (式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又は両方のR¹⁰⁸は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

20

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、かつR¹¹²はH、CN、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵ (式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het、又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

30

【 0 0 9 9 】

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰ (式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹¹⁹及びR¹²⁰は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

40

h) NR¹²¹COCOR¹²² (式中、R¹²¹はH、(C₁₋₆)アルキルであり、かつR¹²²はOR¹²³又はN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、或いは両方のR¹²⁴は一緒に共有結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)

50

アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

j) テトラゾール、COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール及び(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、及び

【0100】

k) CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、から選ばれた1~3個の置換基であり、

R¹⁶⁰はテトラゾール、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、ハロアルキル、COOR¹⁶¹、SO₃H、S O₂R¹⁶¹、OR¹⁶¹、N(R¹⁶²)₂、SO₂N(R¹⁶²)₂、NR¹⁶²COR¹⁶²又はCON(R¹⁶²)₂から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、R¹⁶¹及びR¹⁶²は先に定義されたとおりである。

更に好ましくは、ZはOR⁶であり、式中、R⁶は

a) R^{150a}で置換された(C₁₋₆)アルキル、ハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよいC₃₋₇スピロシクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル(前記ハロアルキル、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルキル-シクロアルキルは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよく、R^{150a}はCOOR^{150b}、N(R^{150b})₂、NR^{150b}C(O)R^{150b}、OR^{150b}、SR^{150b}、SO₂R^{150b}、SO₂N(R^{150b})₂ではない以外はR¹⁵⁰と同じであり、R^{150b}はH又は未置換C₁₋₆アルキルである)、

b) OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はR¹⁵⁰で置換された(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

【0101】

d) SO₃H、SO₂N(R^{108a})₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸ (式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル及びアリールであり、前記アルキル及びアリールは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよく、R^{108a}はH又は未置換C₁₋₆アルキルではない以外はR¹⁰⁸と同じである)、

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、かつR¹¹²はH、(C₁₋₆)アルキルであり、但し、R¹¹¹がH又は未置換アルキルである場合には、R¹¹²はH又は未置換アルキルではないことを条件とし、又はR¹¹²はまたCOOR¹¹⁵又はSO₂R^{115a} (式中、R¹¹⁵はH、(C₁₋₆)アルキル又は(C₁₋₆アルキル)アリールであり、かつR^{115a}はR¹⁵⁰で置換されたC₁₋₆アルキル又は(C₁₋₆アルキル)アリールである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het、又は複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々R¹⁵⁰で置換された(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Hetであり、前記(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰ (式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、アリール、Hetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

10

20

30

40

50

)、

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} はH又は (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{122} は OR^{123} 又は $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル)、アリール又はHetであり、又は R^{124} はOHもしくは $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ アルキル)であり、前記アルキル、アリール及びHetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

j) COOR^{128} (式中、 R^{128} は R^{150} で置換された (C_{1-6}) アルキルである)、

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、アリール又はHetであり、但し、 R^{129} がH又は未置換アルキルである場合には、 R^{130} はH又は未置換アルキルではないことを条件とし、前記アルキル、アリール及びHetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0102】

l) アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het (これらの全ては必要により R^{150} で置換されていてもよい)

から選ばれた1～4個の置換基

で置換された (C_{1-6}) アルキル)アリールであり、 R^{150} は

-ハロゲンもしくはアジドから選ばれた1～3個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキル又はハロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル (これらの全ては必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル)、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

d) SR^{108} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$ 又は $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、アリール又はHetであり、かつ R^{112} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 COOR^{115} 又は $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキルである)であり、前記アルキル、アリール又はHetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

【0103】

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} はH、 (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{122} は OR^{123} 又は $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル)、アリール又はHetであり、又は R^{124} はOHもしくは $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ アルキル)であり、前記アルキル、アリール及びHetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

j) テトラゾール、 COOR^{128} (式中、 R^{128} はH、必要により R^{160} で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキルである)、及び

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

から選ばれた1～3個の置換基

であり、
 R^{160} はテトラゾール、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、 COOR^{161} 、 SO_3H 、 O_2R^{161} 、 OR^{161} 、 $\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ 又は $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び R^{162} は先に定義されたとおりである。

更に好ましくは、Zは OR^6 であり、式中、 R^6 は (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、前記アルケニル又はアルキル-Hetは必要により R^{60} で置換されていてもよく、 R^{60} は

-ハロゲンから選ばれた1～4個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキルもしくはハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個又は

10

20

30

40

50

2 個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル（これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

b) OR^{104} （式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

【 0 1 0 4 】

d) SR^{108} 、 $SO_2N(R^{108})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ （式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

10

e) $NR^{111}R^{112}$ （式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 $COOR^{115}$ 又は SO_2R^{115} （式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである）であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

20

f) $NR^{116}COR^{117}$ （式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

30

【 0 1 0 5 】

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ （式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

h) $NR^{121}COCOR^{122}$ （式中、 R^{121} はH、必要により R^{150} で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{122} は OR^{123} 又は $N(R^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $O(C_{1-6})$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

40

i) COR^{127} （式中、 R^{127} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリ

50

ール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

j)COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール及び(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

【0106】

k)CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそ

10

れらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

l)アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het (これらの全ては必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

から選ばれた1~4個の置換基

であり、R¹⁵⁰は

-ハロゲンもしくはアジドから選ばれた1~3個の置換基、又は

a)(C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、必要により1個又は2個のヘテロ原子を含んでもよいC₃₋₇スピロシクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル (これらの全ては必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

20

b)OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)-Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

d)SR¹⁰⁸、SO₂N(R¹⁰⁸)₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸ (式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又は両方のR¹⁰⁸は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

30

【0107】

e)NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、かつR¹¹²はH、CN、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵ (式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het、又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

40

f)NR¹¹⁶COR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

g)NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰ (式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シ

50

クロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

【0108】

h) $NR^{121}COCOR^{122}$ (式中、 R^{121} はH又は必要により R^{160} で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{122} は OR^{123} 又は $N(R^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、もしくは R^{124} はOHもしくは $O(C_{1-6})$ アルキル)であり、又は両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

10

j) テトラゾール、 $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、及び

20

k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) -シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、から選ばれた1~3個の置換基と定義され、

R^{160} はテトラゾール、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、 $COOR^{161}$ 、 SO_3H 、 S R^{161} 、 SO_2R^{161} 、 OR^{161} 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $NR^{162}COR^{162}$ 又は $CON(R^{162})_2$ から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び夫々の R^{162} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は両方の R^{162} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する。

30

【0109】

更に好ましくは、 R^{60} が

-ハロゲンから選ばれた1~4個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキルもしくはハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個又は2個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル(これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

40

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

d) SO_3H 、 $SO_2N(R^{108})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル又はアリールであり、前記アルキル及びアリールは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6})

50

)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、かつR¹¹²はH、(C₁₋₆)アルキル、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵(式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル又は(C₁₋₆アルキル)アリールである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het、又は複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

f)NR¹¹⁶COR¹¹⁷(式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール又はHetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール又はHetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

10

【0110】

g)NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰(式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

h)NR¹²¹COCOR¹²²(式中、R¹²¹はH又は(C₁₋₆)アルキルであり、かつR¹²²はOR¹²³又はN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆アルキル)、アリール又はHetであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

j)COOR¹²⁸(式中、R¹²⁸はH又は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい(C₁₋₆)アルキルである)、

20

k)CONR¹²⁹R¹³⁰(式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

l)アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het(これらの全ては必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

から選ばれた1~4個の置換基

であり、R¹⁵⁰は

-ハロゲンから選ばれた1~3個の置換基、又は

【0111】

a)(C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル(これらの全ては必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

30

b)OR¹⁰⁴(式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆アルキル)、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

d)SR¹⁰⁸、SO₂N(R¹⁰⁸)₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸(式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

e)NR¹¹¹R¹¹²(式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル、アリール又はHetであり、かつR¹¹²はH、(C₁₋₆)アルキル、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵(式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル又はアリールである)であり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

f)NR¹¹⁶COR¹¹⁷(式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

40

g)NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰(式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

h)NR¹²¹COCOR¹²²(式中、R¹²¹はH又は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい(C₁₋₆)アルキルであり、かつR¹²²はOR¹²³又はN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、アリール又はHetであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

j)テトラゾール、COOR¹²⁸(式中、R¹²⁸はH又は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)

50

い(C₁₋₆)アルキルである)、及び

k)CONR¹²⁹R¹³⁰(式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、アリール又はHetであり、前記アルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、から選ばれた1~3個の置換基と定義され、

R¹⁶⁰はテトラゾール、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、ハロアルキル、COOR¹⁶¹、SO₃H、S R¹⁶¹、SO₂R¹⁶¹、OR¹⁶¹、N(R¹⁶²)₂、SO₂N(R¹⁶²)₂、NR¹⁶²COR¹⁶²又はCON(R¹⁶²)₂から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、R¹⁶¹及び夫々のR¹⁶²は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又は両方のR¹⁶²は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する。

【0112】

最も好ましくは、ZはN(R^{6a})R⁶であり、式中、R^{6a}はH又はC₁₋₆アルキルである。更に好ましくは、R^{6a}はHである。

好ましくは、R⁶は(C₂₋₆)アルケニル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル-アリール、(C₁₋₆)アルキル-Hetであり、前記アルケニル、アリール、Het、アルキル-アリール又はアルキル-Hetは全て必要により

-ハロゲン、OPO₃H、NO₂、シアノ、アジド、C(=NH)NH₂、C(=NH)NH(C₁₋₆)アルキルもしくはC(=NH)NHC(C₁₋₆)アルキルから選ばれた1~4個の置換基、又は

a)(C₁₋₆)アルキルもしくはハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよいC₃₋₇スピロシクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル(これらの全てが必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

b)OR¹⁰⁴(式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆)アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

d)SR¹⁰⁸、SO₂NH(C₁₋₆アルキル)又はSO₂NHC(O)C₁₋₆アルキル、

【0113】

e)NR¹¹¹R¹¹²(式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetであり、かつR¹¹²はH、CN、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール、(C₁₋₆)アルキル)Het、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵(式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆)アルキル)Het、又は複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

f)NR¹¹⁶COR¹¹⁷(式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

g)NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰(式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetであり、又はR¹¹⁸はR¹¹⁹に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又はR¹¹⁹及びR¹²⁰は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シ

10

20

30

40

50

クロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

h)NR¹²¹COCOR¹²² (式中、R¹²¹及びR¹²²は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよく、又はR¹²²はOR¹²³もしくはN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、或いは両方のR¹²⁴は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

10

【0114】

i)COR¹²⁷ (式中、R¹²⁷はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

j)COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール及び(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

20

k)CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

l)アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het (これらの全ては必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

30

から選ばれた1~4個の置換基

で置換されていてもよく、好ましくは、R¹⁵⁰は

-ハロゲン、NO₂、シアノもしくはアジドから選ばれた1~3個の置換基、又は

【0115】

a)(C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよいC₃₋₇スピロシクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル (これらの全ては必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

b)OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

40

d)SR¹⁰⁸、SO₂N(R¹⁰⁸)₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸ (式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又は両方のR¹⁰⁸は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

50

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het、 COOR^{115} 又は $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリールもしくは $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

【0116】

10

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{118} 及び R^{119} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリールもしくは $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

20

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} はH又は必要により R^{160} で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{122} は OR^{123} 又は $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $\text{O}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

30

【0117】

j) テトラゾール、 COOR^{128} (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール及び $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、及び

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール又は $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アリール、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

から選ばれた1～3個の置換基

から選ばれ、

40

R^{160} はテトラゾール、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、 COOR^{161} 、 SO_3H 、 O_2R^{161} 、 OR^{161} 、 $\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ 又は $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び夫々の R^{162} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は両方の R^{162} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6

50

員又は7員飽和複素環を形成する。

【0118】

更に好ましくは、 R^6 が (C_{2-6}) アルケニル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、前記アルケニル、アリール、Het、アルキル-アリール又はアルキル-Hetは全て必要により

-ハロゲン、 NO_2 、シアノ、アジドから選ばれた1~4個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキルもしくはハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでいてもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル(これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

d) SH、 $S(C_{1-6})$ アルキル)、 SO_3H 、 $SO_2NH(C_{1-6})$ アルキル)又は $SO_2NHC(O)(C_{1-6})$ アルキル、

e) $NR^{111}R^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 $COOR^{115}$ 又は SO_2R^{115} (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキルである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

f) $NR^{116}COR^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0119】

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

h) $NR^{121}COCOR^{122}$ (式中、 R^{121} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルであり、前記アルキル、シクロアルキルは必要により R^{150} で置換されていてもよく、又は R^{122} は OR^{123} もしくは $N(R^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル)又は (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は R^{124} はOHもしくは $O(C_{1-6})$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

j) $COOR^{128}$ (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

k) $CONR^{129}R^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

l) アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het (これらの全ては必要により R^{150} で置換されていてもよい)

から選ばれた 1 ~ 4 個の置換基

で置換されていてもよく、好ましくは、 R^{150} は

-ハロゲン、 NO_2 、シアノもしくはアジドから選ばれた 1 ~ 3 個の置換基、又は

【0120】

a) (C_{1-6}) アルキル又はハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル (これらの全ては必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} は H、 (C_{1-6}) アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

d) SH、 $\text{S}(\text{C}_{1-6})$ アルキル)、 SO_3H 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$ 又は $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$ (式中、夫々の R^{108} は独立に H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ (式中、 R^{111} は H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} は H、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 COOR^{115} 又は $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

【0121】

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々 H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々 H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} は H、必要により R^{160} で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{122} は OR^{123} 又は $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立に H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{124} は OH もしくは $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて 5 員、6 員又は 7 員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)、

10

20

30

40

50

j) テトラゾール、 COOR^{128} (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{160} で置換されていてもよい)、及び

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{160} で置換されていてもよい)

10

から選ばれた1~3個の置換基

から選ばれ、

好ましくは、 R^{160} はテトラゾール、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、 COOR^{161} 、 SO_3H 、 $\text{SO}_2\text{R}^{161}$ 、 OR^{161} 、 $\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ 又は $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、 R^{161} 及び夫々の R^{162} は独立にH又は (C_{1-6}) アルキルである。

【0122】

最も好ましくは、 R^6 は C_{2-6} アルケニル、フェニル、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、前記アルケニル、フェニル及び前記アルキル-アリール又はアルキル-Hetのアルキル部分が必要により

20

a) (C_{1-6}) アルキル、必要により1個又は2個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル(これらの全てが必要により C_{1-6} アルキルもしくは C_{1-6} アルコキシ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{Me})$ 又は $\text{N}(\text{Me})_2$ で置換されていてもよい)、

e) NHR^{112} (式中、 R^{112} はアリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

j) COOH 、

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

30

l) フェニル又はHet(両方とも必要により R^{150} で置換されていてもよい)

から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよく、好ましくは、 R^{150} は

-ハロゲン、 NO_2 、シアノもしくはアジドから選ばれた1個もしくは2個の置換基、

a) (C_{1-6}) アルキル又は (C_{2-6}) アルケニル(両方とも必要により COOH 又は CONH_2 で置換されていてもよい)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH又は必要により COOH で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキル)である)、

40

h) NHCOCOOH 、

j) COOH 、及び

k) CONH_2

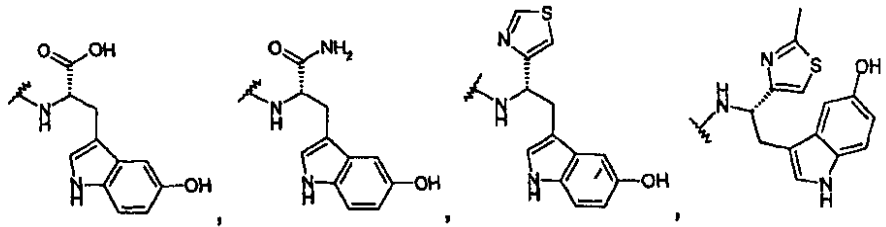
から選ばれた1個又は2個の置換基

から選ばれる。

Zが

【0123】

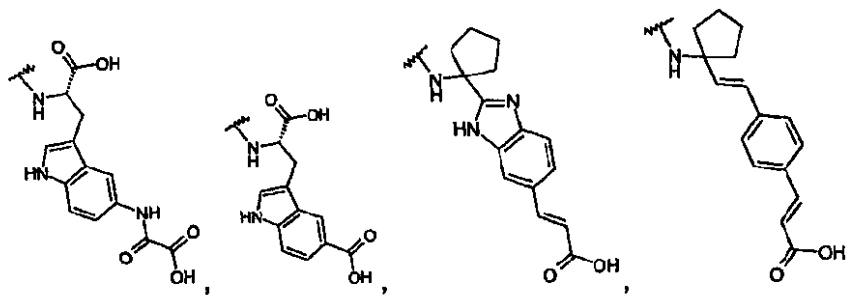
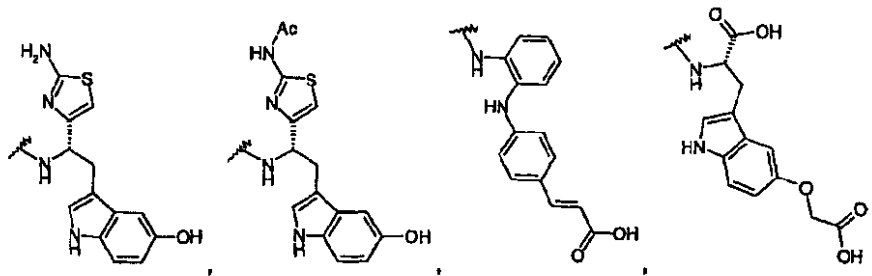
【化 2 9】



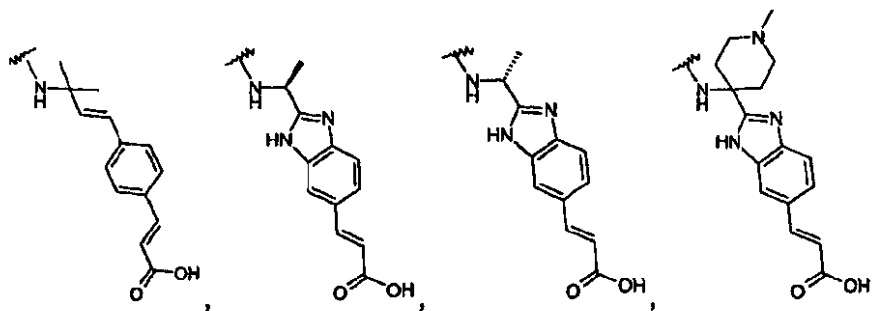
【 0 1 2 4】

【化 3 0】

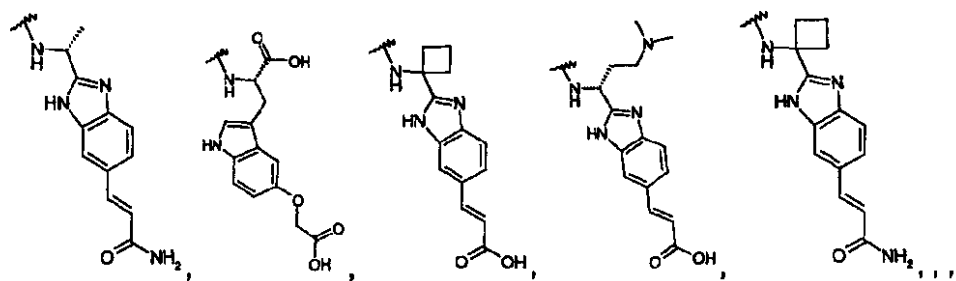
10



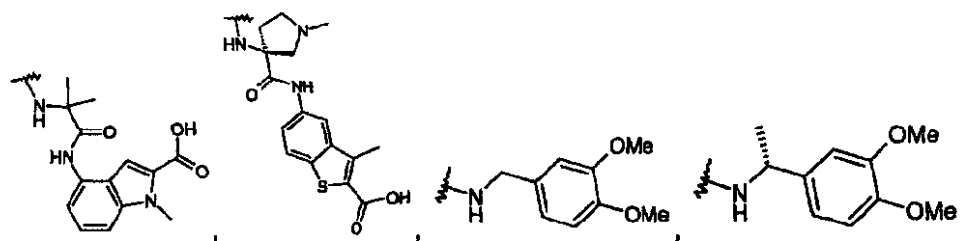
20



30



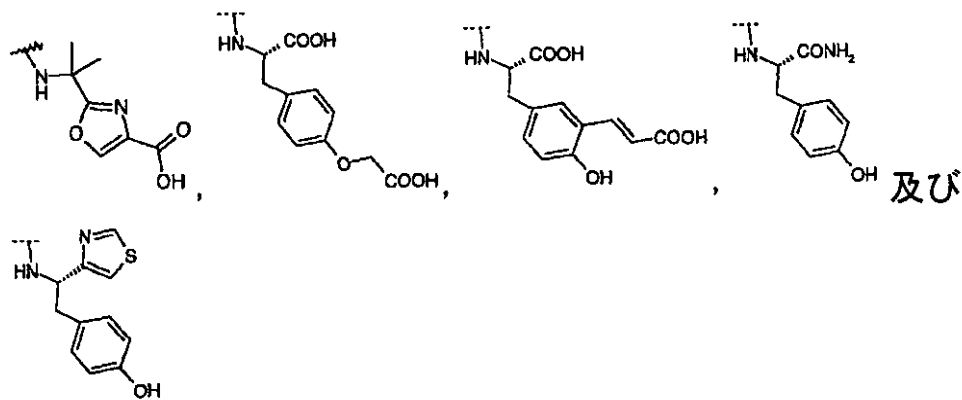
40



【 0 1 2 5】

50

【化 3 1】



10

【 0 1 2 6 】

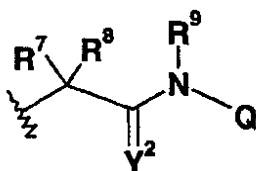
から選ばれることが好ましい。

ジアミド：

最も好ましくは、 R^6 が

【 0 1 2 7 】

【化 3 2】



20

【 0 1 2 8 】

であり、式中、好ましくは、 R^7 及び R^8 は夫々独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、ハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Hetは必要により R^{70} で置換されていてもよく、又は

R^7 及び R^8 は一緒に共有結合されて第二の (C_{3-7}) シクロアルキル又はO、N、及びSから選ばれた1～3個のヘテロ原子を有する4員、5員もしくは6員複素環を形成し、又はZが $N(R^{6a})R^6$ である場合には、 R^7 又は R^8 のいずれかが R^{6a} に共有結合されて窒素含有5員又は6員複素環を形成し、

30

好ましくは、 R^{70} は

-ハロゲン、 NO_2 、シアノ、アジドから選ばれた1～4個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキルもしくはハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよい C_{3-7} スピロシクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル（これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

b) OR^{104} （式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい）、

40

【 0 1 2 9 】

d) SR^{108} 、 $SO_2N(R^{108})_2$ 又は $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ （式中、夫々の R^{108} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は両方の R^{108} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい

50

)、

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 COOR^{115} 又は $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

10

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

20

【0130】

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよく、かつ R^{122} は OR^{123} 又は $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

30

i) COR^{127} (式中、 R^{127} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

40

j) COOR^{128} (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0131】

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記ア

50

ルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

l)アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het(これらの全ては必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

から選ばれた1~4個の置換基

から選ばれ、好ましくは、R¹⁵⁰は

-ハロゲン、NO₂、シアノ、アジドから選ばれた1~3個の置換基、又は

a)(C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでいてもよいC₃₋₇スピロシクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル(これらの全ては必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

b)OR¹⁰⁴(式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆アルキル)又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、前記アルキル及びシクロアルキルは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

d)SR¹⁰⁸、SO₂N(R¹⁰⁸)₂(式中、R¹⁰⁸はH、(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、前記アルキル又はシクロアルキルは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

e)NR¹¹¹R¹¹²(式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、かつR¹¹²はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵(式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het、又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

f)NR¹¹⁶COR¹¹⁷(式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H、(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、前記(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

【0132】

g)NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰(式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキルもしくは(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又はR¹¹⁹及びR¹²⁰と一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

h)NR¹²¹COCOR¹²²(式中、R¹²¹はH、(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、前記アルキル又はシクロアルキルは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよく、又はR¹²²はOR¹²³もしくはN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、或いは両方のR¹²⁴と一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

j)テトラゾール、COOR¹²⁸(式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、前記(C₁₋₆)アルキル及び(C₃₋₇)シクロアルキルは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、及び

k)CONR¹²⁹R¹³⁰(式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

から選ばれた1~3個の置換基

から選ばれ、

R¹⁶⁰はテトラゾール、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、ハロアルキル、COOR¹⁶¹、OR¹⁶¹、N(R¹⁶²)₂又はCON(R¹⁶²)₂から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、R¹⁶¹及び夫々のR¹⁶²は独立にH又は(C₁₋₆)アルキルである。

【0133】

更に好ましくは、 R^7 及び R^8 が夫々独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、ハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、これらの全てが必要によりハロゲン又は

a) (C_{1-6}) アルキル、及び

b) $N(R^{8a'})_2$ 、 COR^{8a} 、又は $SO_2R^{8a''}$ 、 $COOR^{8a}$ 、 $COCOOR^{8a}$ 、 $CON(R^{8a'})_2$ 、 $COCON(R^{8a'})_2$ (式中、夫々の R^{8a} 又は $R^{8a'}$ は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、又は夫々の $R^{8a'}$ は独立に一緒に共有結合され、かつそれらが両方とも結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は $R^{8a''}$ は独立に (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルである)

10

から選ばれた1～4個の置換基で置換されているとしてもよく、又は

R^7 及び R^8 と一緒に共有結合されて (C_{3-7}) シクロアルキル、O、N、及びSから選ばれた1～3個のヘテロ原子を有する4員、5員又は6員複素環を形成する。

最も好ましくは、 R^7 及び R^8 が夫々独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、ハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Hetであり、又は R^7 及び R^8 と一緒に共有結合されてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、又はペンタメチレンスルフィドを形成し、

前記アルキル、ハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Het、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、又はペンタメチレンスルフィドが必要により

20

a) (C_{1-6}) アルキル、及び

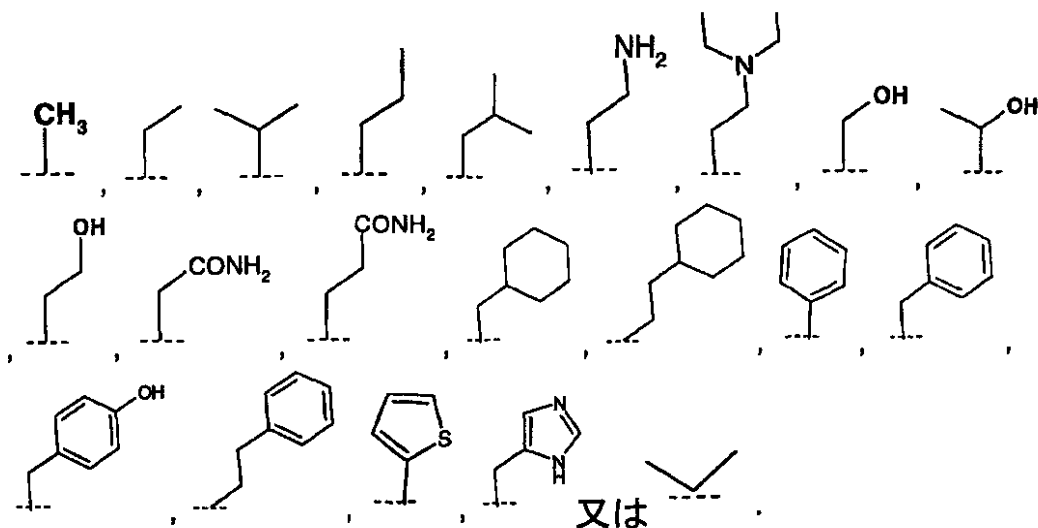
b) NH_2 、 $N(CH_2CH)_2$ 、 $COCH_3$ 、又は SO_2CH_3

から選ばれた置換基で一置換されているとしてもよい。

更に好ましくは、 R^7 及び R^8 が

【0134】

【化33】



30

40

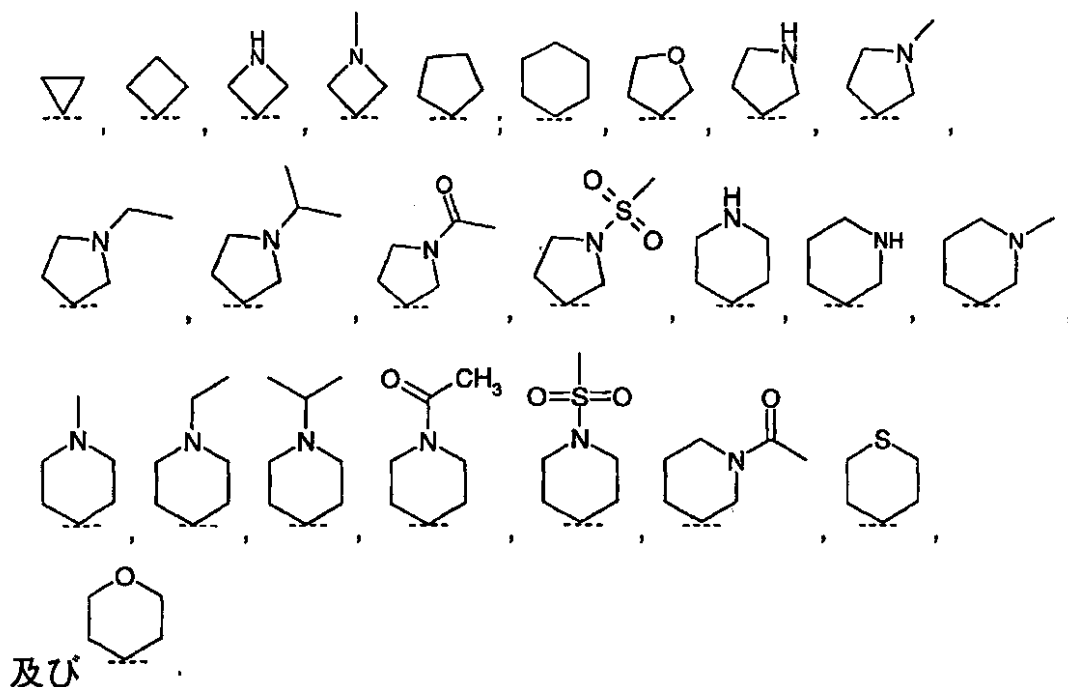
【0135】

から選ばれる。

R^7 及び R^8 と一緒になって

【0136】

【化34】



10

20

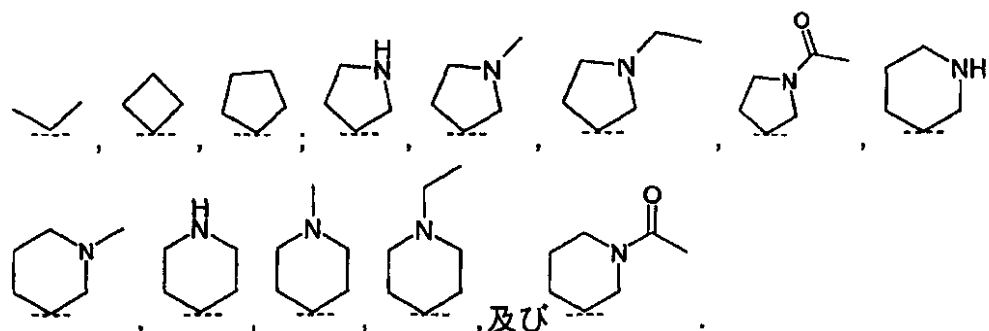
【0137】

を形成する。

最も好ましくは、 R^7 及び R^8 が

【0138】

【化35】



30

【0139】

からなる群から選ばれる。

 R^9 :

好ましくは、 R^9 は H であり、又は R^9 が R^7 又は R^8 のいずれかに共有結合されて 5 員又は 6 員複素環を形成する。 R^9 が H であることが更に好ましい。

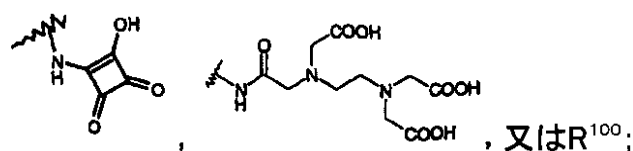
40

 Q :

好ましくは、 Q は 6 員又は 10 員アリール、Het、 $(C_{1-6}$ アルキル) アリール又は $(C_{1-6}$ アルキル)-Het であり、これらの全てが必要により

【0140】

【化36】



50

【 0 1 4 1 】

で置換されていてもよく、

R^{100} が

-ハロゲン、 NO_2 、シアノもしくはアジドから選ばれた1～4個の置換基、又は

a) (C_{1-6}) アルキルもしくはハロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル(これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

b) OR^{104} (式中、 R^{104} はH、 (C_{1-6}) アルキル)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

d) SR^{108} (式中、 R^{108} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、これらの全てが必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 COOR^{115} 又は $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【 0 1 4 2 】

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{118} は R^{119} に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} 及び R^{122} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、6員又は10員アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよく、又は R^{122} は OR^{123} もしくは $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【 0 1 4 3 】

j) COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール及び(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

k) CONR¹²⁹R¹³⁰ (式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

l) アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het (これらの全ては必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

から選ばれた1~4個の置換基

であり、R¹⁵⁰は

-ハロゲン、NO₂、シアノもしくはアジドから選ばれた1~3個の置換基、又は

a) (C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、必要により1個もしくは2個のヘテロ原子を含んでもよいC₃₋₇スピロシクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル (これらの全ては必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

b) OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

【0144】

d) SR¹⁰⁸、SO₂N(R¹⁰⁸)₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸ (式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又は両方のR¹⁰⁸は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、かつR¹¹²はH、CN、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het又はSO₂R¹¹⁵ (式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het、又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

【0145】

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰ (式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)

アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹¹⁸はR¹¹⁹に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、又はR¹¹⁹及びR¹²⁰と一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

h)NR¹²¹COCOR¹²²(式中、R¹²¹はH、必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい(C₁₋₆)アルキルであり、かつR¹²²はOR¹²³又はN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆アルキル)であり、或いは両方のR¹²⁴と一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

j)テトラゾール、COOR¹²⁸(式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール及び(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、及び

k)CONR¹²⁹R¹³⁰(式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール、(C₁₋₆アルキル)Het及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、から選ばれた1~3個の置換基から選ばれ、

R¹⁶⁰はテトラゾール、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、ハロアルキル、COOR¹⁶¹、SO₃H、SR¹⁶¹、SO₂R¹⁶¹、OR¹⁶¹、N(R¹⁶²)₂、SO₂N(R¹⁶²)₂、NR¹⁶²COR¹⁶²又はCON(R¹⁶²)₂から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、R¹⁶¹及び夫々のR¹⁶²は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又は両方のR¹⁶²と一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する。

【0146】

更に好ましくは、Qが6員又は10員アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)-Hetであり、これらの全てが必要により

-ハロゲン、NO₂、シアノもしくはアジドから選ばれた1~4個の置換基、又は

a)(C₁₋₆)アルキルもしくはハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル(これらの全てが必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

b)OR¹⁰⁴(式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

d)SR¹⁰⁸、SO₂N(R¹⁰⁸)₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸(式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリール又は(C₁₋₆アルキル)Hetであり、又は両方のR¹⁰⁸と一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆アルキル)Het又は複素環は必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい

)、

e) $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ (式中、 R^{111} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、かつ R^{112} はH、CN、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het、 COOR^{115} 又は $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ (式中、 R^{115} は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetである)であり、又は R^{111} 及び R^{112} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het、又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0147】

f) $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ (式中、 R^{116} 及び R^{117} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

g) $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ (式中、 R^{118} 、 R^{119} 及び R^{120} は夫々H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{119} 及び R^{120} は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリールもしくは (C_{1-6}) アルキル)Het又は複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

h) $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ (式中、 R^{121} はH、必要により R^{150} で置換されていてもよい (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R^{122} は OR^{123} 又は $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ であり、式中、 R^{123} 及び夫々の R^{124} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{124} はOHもしくは $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ アルキル)であり、或いは両方の R^{124} は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

【0148】

j) COOR^{128} (式中、 R^{128} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルもしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、もしくは (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール及び (C_{1-6}) アルキル)Hetは必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

k) $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ (式中、 R^{129} 及び R^{130} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Hetであり、又は R^{129} 及び R^{130} の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール、 (C_{1-6}) アルキル)Het及び複素環は必要により R^{150} で置換されていてもよい)、

l) アリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル)アリール又は (C_{1-6}) アルキル)Het (これらの全ては必要により R^{150} で置換されていてもよい)

から選ばれた1~4個の置換基

で置換されていてもよく、 R^{150} は好ましくは

-ハロゲン、 NO_2 、シアノもしくはアジドから選ばれた1~3個の置換基、又は

【0149】

10

20

30

40

50

a) (C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル(これらの全ては必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

b) OR¹⁰⁴(式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆)アルキル)、(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びHetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

c) OCOR¹⁰⁵(式中、R¹⁰⁵は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

d) SR¹⁰⁸、SO₂N(R¹⁰⁸)₂又はSO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸(式中、夫々のR¹⁰⁸は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又は両方のR¹⁰⁸は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

e) NR¹¹¹R¹¹²(式中、R¹¹¹はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル又は(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルであり、かつR¹¹²はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルもしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、COOR¹¹⁵又はSO₂R¹¹⁵(式中、R¹¹⁵は(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルである)であり、又はR¹¹¹及びR¹¹²の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリールもしくは(C₁₋₆)アルキル)Het、又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷(式中、R¹¹⁶及びR¹¹⁷は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetであり、前記(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

【0150】

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰(式中、R¹¹⁸、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々H、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又はR¹¹⁹及びR¹²⁰は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル又は複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

h) NR¹²¹COCOR¹²²(式中、R¹²¹はH、必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい(C₁₋₆)アルキルであり、又はR¹²²はOR¹²³もしくはN(R¹²⁴)₂であり、式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH、(C₁₋₆)アルキルもしくは(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又はR¹²⁴はOHもしくはO(C₁₋₆)アルキル)であり、或いは両方のR¹²⁴は一緒に共有結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

j) テトラゾール、COOR¹²⁸(式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルであり、前記(C₁₋₆)アルキル及び(C₃₋₇)シクロアルキルは必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、及び

k) CONR¹²⁹R¹³⁰(式中、R¹²⁹及びR¹³⁰は独立にH、(C₁₋₆)アルキルもしくは(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又はR¹²⁹及びR¹³⁰の両方は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル及び複素環は必要によりR¹⁶⁰で置換されていてもよい)、

から選ばれた1~3個の置換基

から選ばれ、

R¹⁶⁰はテトラゾール、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、ハロアルキル、COOR¹⁶¹、SO₃H、S O₂R¹⁶¹、OR¹⁶¹、N(R¹⁶²)₂、SO₂N(R¹⁶²)₂、NR¹⁶²COR¹⁶²又はCON(R¹⁶²)₂から選ばれた1個又は2個の置換基と定義され、式中、R¹⁶¹及び夫々のR¹⁶²は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、

10

20

30

40

50

(C₃₋₇)シクロアルキル、もしくは(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルであり、又は両方のR¹⁶²は一緒に共有結合され、かつそれらが結合されている窒素に結合されて5員、6員又は7員飽和複素環を形成する。

【0151】

最も好ましくは、Qが6員又は10員アリール又はHetであり、これらの両方が必要により

- 1 ~ 3 個のハロゲン、NO₂、シアノ、アジド、又は

a) 第一の(C₁₋₆)アルキル又はハロアルキル、第一の(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル(これらの全てが必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)、

b) OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆)アルキルである)、

d) SO₂NHR¹⁰⁸ (式中、R¹⁰⁸はH又は(C₁₋₆)アルキルである)、

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹及びR¹¹²の両方は独立にH又は(C₁₋₆)アルキルである)、

f) NHCOR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁷はH又は(C₁₋₆)アルキルである)、

g) NHCOR¹¹⁹R¹²⁰ (式中、R¹¹⁹及びR¹²⁰は夫々独立にH又は(C₁₋₆)アルキルである)、

h) NHCOCOR¹²² (式中、R¹²²はOR¹²³又はN(R¹²⁴)₂ (式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH又は(C₁₋₆)アルキル)である)である)、

j) COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキルである)、

k) CONHR¹³⁰ (式中、R¹³⁰はH、(C₁₋₆)アルキルである)、

l) 6員又は10員アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Het (前記アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル)アリール又は(C₁₋₆)アルキル)Hetは必要によりR¹⁵⁰で置換されていてもよい)

から選ばれた1 ~ 3 個の置換基

で置換されていてもよく、

【0152】

好ましくは、R¹⁵⁰は

- 1 ~ 3 個のハロゲン、又は

a) 第一の(C₁₋₆)アルキルもしくはハロアルキル、第一の(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル(これらの全てが必要によりテトラゾール、OR¹⁰²、COOR¹⁰² (式中、R¹⁰²はH又は(C₁₋₆)アルキルである)で置換されていてもよい)、

b) OR¹⁰⁴ (式中、R¹⁰⁴はH、(C₁₋₆)アルキルである)、

d) SO₂NHR¹⁰⁸ (式中、R¹⁰⁸はH又は(C₁₋₆)アルキルである)、

e) NR¹¹¹R¹¹² (式中、R¹¹¹及びR¹¹²の両方は独立にH又は(C₁₋₆)アルキルである)、

f) NHCOR¹¹⁷ (式中、R¹¹⁷はH又は(C₁₋₆)アルキルである)、及び

h) NHCOCOR¹²² (式中、R¹²²はOR¹²³又はN(R¹²⁴)₂ (式中、R¹²³及び夫々のR¹²⁴は独立にH又は(C₁₋₆)アルキル)である)である)、

j) COOR¹²⁸ (式中、R¹²⁸はH、(C₁₋₆)アルキルである)、及び

k) CONHR¹³⁰ (式中、R¹³⁰はH、(C₁₋₆)アルキルである)

から選ばれた1 ~ 3 個の置換基

から選ばれる。

Qが

【0153】

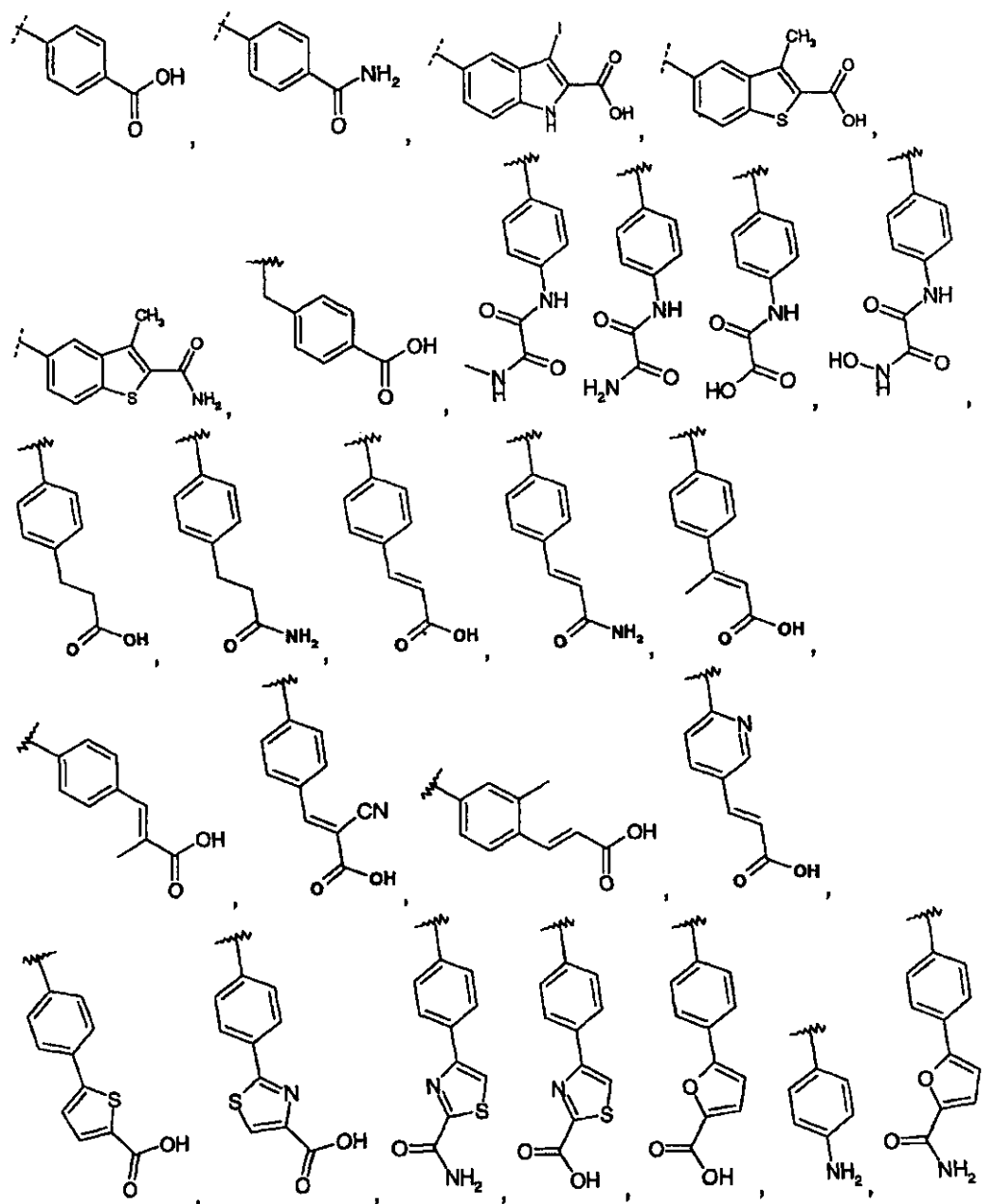
10

20

30

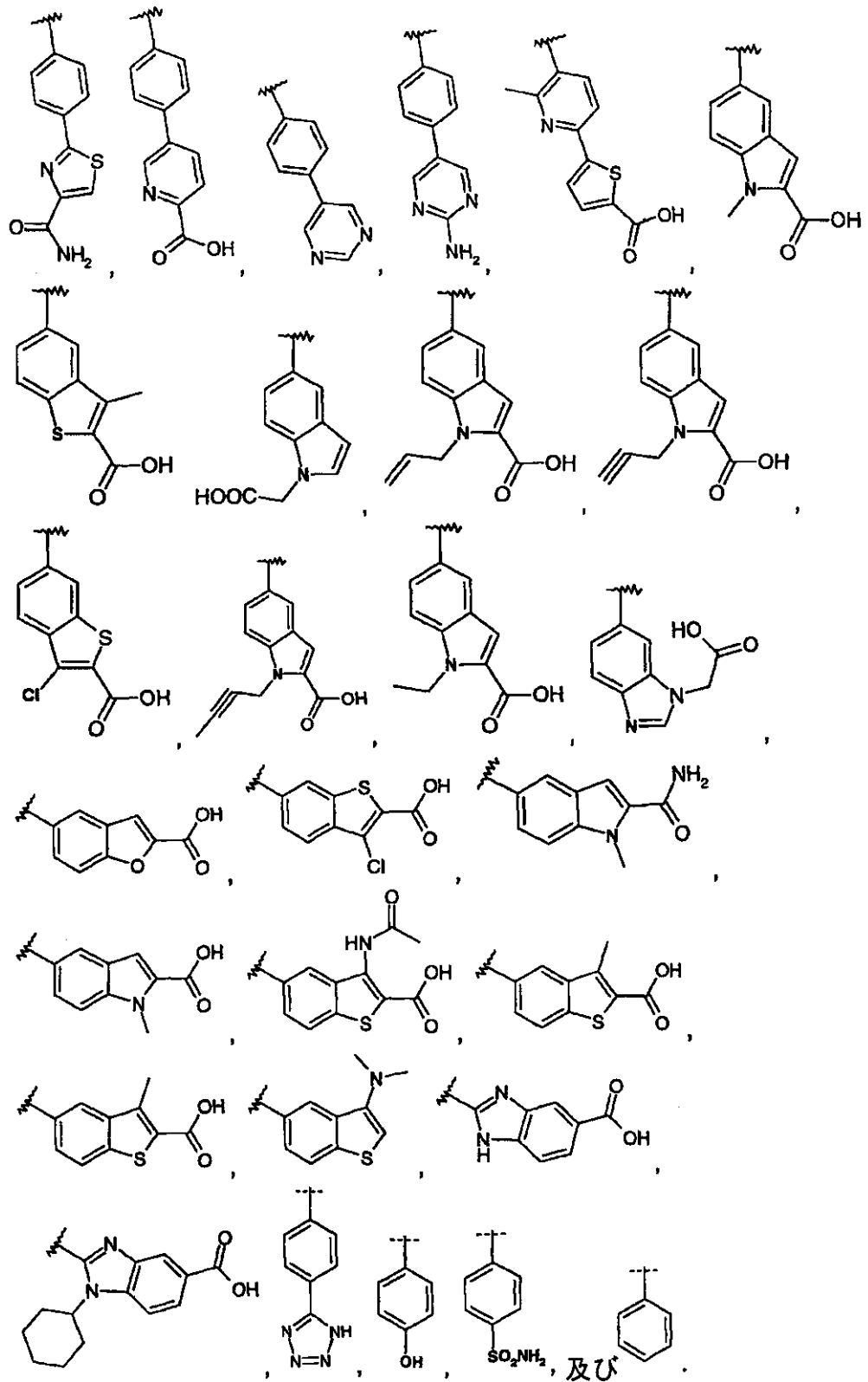
40

【化 3 7】



【 0 1 5 4 】

【化 3 8】



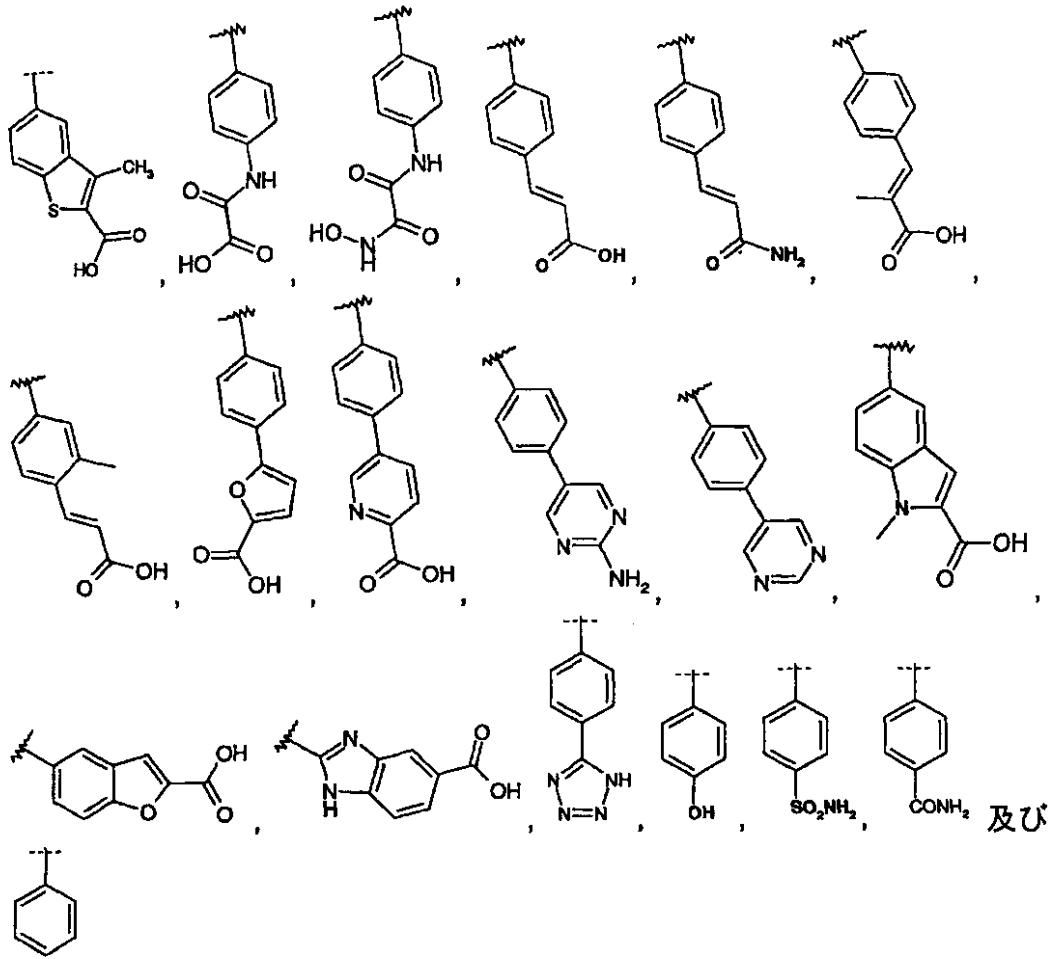
【 0 1 5 5 】

から選ばれることが更に好ましい。

Qが

【 0 1 5 6 】

【化 3 9】



10

20

【0157】

から選ばれることが最も好ましい。

本発明の範囲内に含まれる特別な実施態様は表 1 ~ 9 に示される式 I の全ての化合物で

30

ポリメラーゼ活性

HCVのRNA依存性RNAポリメラーゼによるRNA合成を抑制する式(I)の化合物の能力はRNA依存性RNAポリメラーゼ活性を測定し得るあらゆるアッセイにより実証し得る。好適なアッセイが実施例に記載される。

RNA依存性RNAポリメラーゼ活性に関する特異性

本発明の化合物がHCVポリメラーゼの特異的抑制により作用することを実証するために、化合物がDNA依存性RNAポリメラーゼアッセイで抑制活性について試験し得る。

式(I)の化合物、又はその治療上許される塩の一種が抗ウイルス薬として使用される場合、それは一種以上の医薬上許される担体を含むビヒクル中で哺乳類、例えば、ヒト、ウサギ又はマウスに経口、局所又は全身投与され、その比率は化合物の溶解性及び化学的性質、選ばれる投与の経路並びに通常の生物学的慣例により決められる。

40

経口投与について、化合物又はその治療上許される塩は単位投薬形態、例えば、医薬上許される担体中に、約25~500mgの範囲の、前もって決められた量の活性成分を夫々含むカプセル又は錠剤で製剤化し得る。

局所投与について、化合物は0.1~5%、好ましくは0.5~5%の活性成分を含む医薬上許されるビヒクル中で製剤化し得る。このような製剤は溶液、クリーム又はローションの形態であってもよい。

非経口投与について、式(I)の化合物は医薬上許されるビヒクル又は担体を含む組成物中で、静脈内、皮下又は筋肉内の注射により投与される。注射による投与について、また

50

その他の溶質、例えば、緩衝剤又は防腐剤だけでなく、溶液を等張にするのに十分な量の医薬上許される塩又はグルコースを含んでもよい無菌水性ビヒクル中の溶液中の化合物を使用することが好ましい。

【0158】

上記製剤に適したビヒクル又は担体は医薬の書籍、例えば、“レミントンの製薬の科学及び慣例”，第19編，Mack Publishing Company，Easton，Penn.，1995、又は“医薬投薬形態及び薬物送出系”，第6編，H.C. Anselら編集，Williams & Wilkins，Baltimore，Maryland，1995に記載されている。

化合物の用量は選ばれた投与の形態及び特別な活性成分により変化するであろう。更に、それは治療中の特別な宿主により変化するであろう。一般に、治療はその状況下の最適の効果に達するまで少しの増分でもって開始される。一般に、式Iの化合物は有害又は危険な副作用を生じないで一般に抗ウイルスに有効な結果を与える濃度レベルで投与されることが最も望ましい。

10

経口投与について、化合物又は治療上許される塩は毎日体重1kg当り10～200mgの範囲で投与され、1kg当り25～150mgの範囲が好ましい。

全身投与について、式(I)の化合物は毎日体重1kg当り10mg～150mgの用量で投与されるが、上記変化が生じるであろう。毎日体重1kg当り約10mg～100mgの範囲である用量レベルが有効な結果を得るために使用されることが最も望ましい。

本発明の組成物が式Iの化合物と一種以上の付加的な治療薬又は予防薬の組み合わせを含む場合、化合物及び付加的な薬剤の両方が単一療法養生で通常投与される用量の約10～100%、更に好ましくは約10～80%の用量レベルで存在すべきである。

20

これらの化合物又はそれらの医薬上許される塩が医薬上許される担体と一緒に製剤化される場合、得られる組成物はHCVポリメラーゼを抑制し、又はHCVウイルス感染症を治療もしくは予防するためにヒトの如き哺乳類にin vivo投与し得る。このような治療はまた薬剤（免疫調節薬、例えば、 α -、 β -、又は γ -インターフェロン；その他の抗ウイルス薬、例えば、リバビリン、アマンタジン；HCV NS5Bポリメラーゼのその他のインヒビター；HCVライフサイクルにおけるその他の標的（ヘリカーゼ、NS2/3プロテアーゼ、NS3プロテアーゼ、又は内部リボソーム侵入部位(IRES)が挙げられるが、これらに限定されない）のインヒビター；又はこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない）と組み合わせて本発明の化合物を使用して得られてもよい。付加的な薬剤は単一投薬形態を生じるために本発明の化合物と合わされてもよい。また、これらの付加的な薬剤は多重投薬形態の一部として哺乳類に別々に投与されてもよい。

30

【0159】

方法及び合成

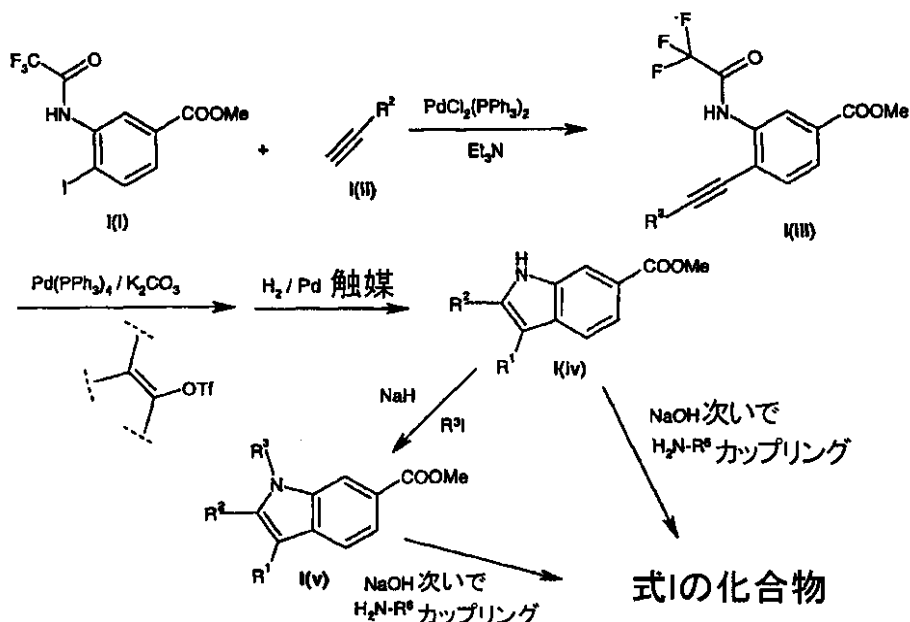
本発明のインドール誘導体又は類似体はJ.W. Ellingboeら（Tet. Lett. 1997, 38, 7963）及びS. Cacchiら（Tet. Lett. 1992, 33, 3915）により記載されたような既知の文献順序を適合することにより既知の単環式芳香族化合物から調製し得る。以下に示されるスキーム1（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、K、L、及びMは本明細書に記載されたとおりである）はこれらの操作が本発明の式1の化合物の合成に適し得る方法を示す。

スキーム1

40

【0160】

【化 4 0】



【 0 1 6 1】

スキーム 1 に示された経路を行なうに際し、3-トリフルオロアセトアミド-4-ヨード安息香酸の適当に保護された形態 I(i) を金属触媒（例えば、パラジウム金属錯体、例えば、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 Pd_2dba_3 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等）、塩基（ Et_3N 、DIEA 等、又は金属炭酸塩、フッ化物及びリン酸塩を含む無機塩基性塩）の存在下で、必要により付加的なホスフィンリガンド（トリアリール又はヘテロアリールホスフィン、dppe、dppf、dppp 等）の存在下でアルキン I(ii) と反応させる。この反応に適した溶媒として、20 から 170 までの範囲の温度の DMF、ジオキサン、THF、DME、トルエン、MeCN、DMA 等が挙げられ、又は溶媒を使用しないで成分と一緒に加熱することにより行なわれてもよい。また、交差カップリング反応は 3-アミノ-4-ヨードベンゾエートの適当に保護された形態について行なうことができ、アミノ基が J.W. Ellingboe ら (Tet. Lett. 1997, 38, 7963) により記載されたようなその後の工程でトリフルオロアセチル化し得る。上記条件と同様の交差カップリング条件下で上記ジアリールアルキン I(iii) をエノールトリフレートと反応させて二重結合の水素化後にインドール誘導体 I(iv) を得る。エノールトリフレートは知られており、既知の文献方法に従うことにより相当するケトンから調製し得る（例えば、シクロヘキサントリフレートがシクロヘキサノン、無水トリフル酸及びヒンダード有機塩基、例えば、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンから調製し得る）。 R^1 中に初期に存在する二重結合の水素化は好適な溶媒（低級アルキルアルコール、THF 等）中で金属触媒（好ましくは、Pd）の存在下で水素ガス又は水素ドナー（ギ酸アンモニウム、ギ酸等）を用いて行ない得る。

最後に、I(iv) 中のエステル保護基の加水分解後に、得られる 6-カルボキシインドール誘導体 I(v) を式 $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^6$ の適当なアミンとカップリングすることにより式 1 の化合物に変換する。アミン $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^6$ とのその 6-インドールカルボン酸の縮合は通常のアミド結合形成試薬、例えば、TBTU、HATU、BOP、BroP、EDAC、DCC、イソブチルクロロホルメート等を使用して、又はアミンとの縮合の前の相当する酸塩化物への変換によるカルボキシル基の活性化により行ない得る。この工程後に残存保護基を除去して式 1 の化合物を得る。

また、式 1 の化合物は、例えば、P. Gharagozloo ら (Tetrahedron 1996, 52, 10185) 又は K. Freter (J. Org. Chem. 1975, 40, 2525) により記載されたような文献操作の適合に従うことにより既存のインドールコアからの仕上がりにより調製し得る。このような方法がスキーム 2 に示される。

スキーム 2

【 0 1 6 2】

10

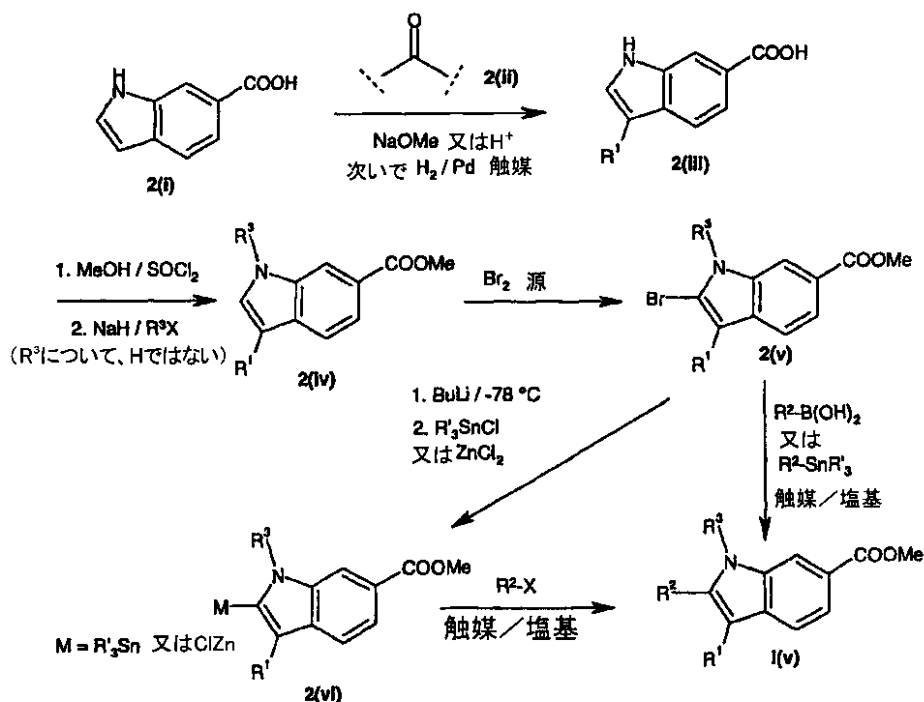
20

30

40

50

【化 4 1】



10

20

【0163】

スキーム 2 に示された経路を行なうに際し、市販の6-インドールカルボン酸2(i) (これはまたS. Kamiyaら (Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 1692) の方法に従って調製し得る) が出発物質として使用される。そのインドール2(i)を塩基性又は酸性アルドール型条件下でケトン2(ii)と反応させる。この縮合を行なうのに適した条件は-20 から120 までの範囲の反応温度で溶媒、例えば、低級アルキルアルコール (MeOH、EtOH、tertBuOH等)、THF、ジオキサン、DMF、DMSO、DMA等中の強塩基、例えば、アルカリ金属の水酸化物、アルコキシド及び水素化物を含む。また、その縮合は有機酸もしくは無機酸又はこれらの両方を使用して酸条件下で行ない得る。適当な条件は15 から120 までの範囲の温度のAcOHと水性リン酸の混合物を含む。

30

既知の方法を使用するエステル (通常低級アルキル) の形態のカルボン酸の保護後に、インドール窒素が所望により R^3 でアルキル化し得る。インドール誘導体の窒素をアルキル化するための反応条件は当業者に公知であり、-78 から140 までの範囲の温度の適当な溶媒 (THF、ジオキサン、DME、DMF、MeCN、DMSO、アルコール等) 中の強塩基、例えば、アルカリ金属の水素化物、水酸化物、アミド、アルコキシド及びアルキル金属の使用を含む。 R^3 の親電子形態がインドール陰イオンのアルキル化に使用される。このような親電子種として、ヨウ化物、臭化物、塩化物及びスルホネートエステル (メシレート、トシレート、プロシレート又はトリフレート) が挙げられる。インドール2(iv)の2位のハロゲン化 (通常臭素化、またヨウ素化) が2(v)を生じる。好適なハロゲン化剤として、例えば、元素状臭素、N-ブロモスクシンイミド、ピリジントリプロミド、ジプロモヒダントイン及び相当するヨード誘導体が挙げられる。この反応に適した溶媒は反応性ハロゲン化剤に不活性であり、例えば、炭化水素、塩素化炭化水素 (DCM、 CCl_4 、 $CHCl_3$)、エーテル (THF、DME、ジオキサン)、酢酸、酢酸エチル、IPA、及びこれらの溶媒の混合物が挙げられる。反応温度は-40 から100 までの範囲である。スキーム 2 に示されたようなインドールの臭素化を行なうのに特別な方法がL. Chu (Tet. Lett. 1997, 38, 3871) により記載されていた。

40

【0164】

2-プロモインドール誘導体2(v)はアリールもしくはヘテロアリールボロン酸、ボロン酸エステル又はトリアルキルスタネート誘導体との交差カップリング反応により充分に置換された主要中間体1(v)に直接変換し得る。これらのホウ素又はスズ有機金属種は商用源か

50

らのものであり、又は通常の文献操作により調製し得る。有機ホウ素試薬との交差カップリングは文献に報告されたスズキ交差カップリング反応のあらゆる変化により行ない得る。これは通常遷移金属触媒（通常 Pd^0 ）、トリアリール又はトリヘテロアリールホスフィンリガンド、添加剤、例えば、無機塩化物（例えば、 LiCl ）、及び塩基（通常水性無機塩基、例えば、ナトリウム又はカリウムの炭酸塩又はリン酸塩）の使用を伴う。その反応は通常25 から140 までの範囲の温度でアルコール溶媒（ EtOH ）、DME、トルエン、THF等中で行なわれる。

スズ試薬との交差カップリングは文献に報告されたスチル交差カップリング反応のあらゆる変化により行ない得る。これは通常遷移金属触媒（通常 Pd^0 ）、トリアリール又はトリヘテロアリールホスフィンリガンド、及び添加剤、例えば、無機塩化物（例えば、 LiCl ）又はヨウ化物（例えば、 CuI ）の使用を伴う。この反応に適した溶媒として、25 から140 までの範囲の温度のトルエン、DMF、THF、DME等が挙げられる。次いで中間体I(v)をスキーム1に記載されたようにして式1の化合物に変換する。

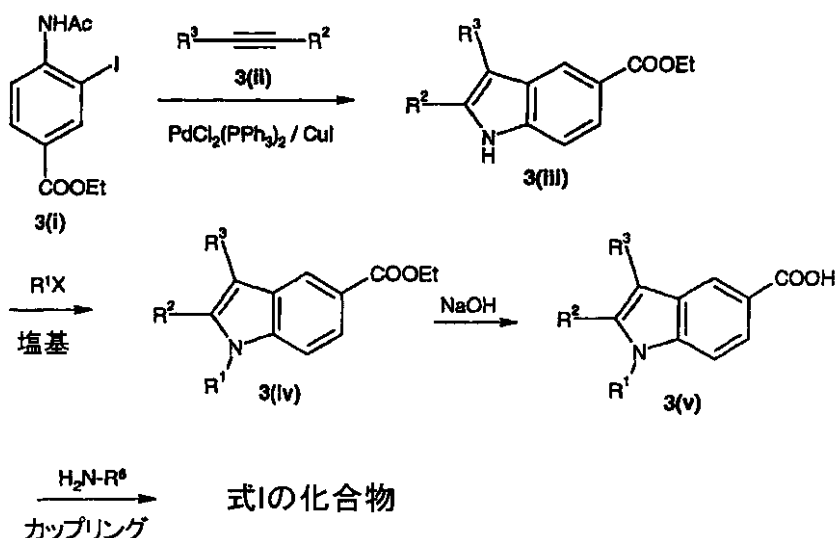
また、2-プロモインドール中間体2(v)は有機スズ種（又は有機亜鉛）に交換金属化でき、上記条件下でスチル型交差カップリング反応に使用し得る。この場合、芳香族及びヘテロ芳香族ハロゲン化物（塩化物、臭化物、ヨウ化物）又はトリフレートが R^2 を導入するのに使用される。相当する有機スズ種2(vi)への2-プロモインドール誘導体2(v)の変換はアルキルリチウム試薬（例えば、 nBuLi 又は tert-BuLi ）を使用して、又はリチウム金属を使用して初期低温（通常 $-78 \sim -30$ ）ハロゲン-金属交換により行なわれる。次いで一時的2-リチオインドール種をトリアルキルスズハライド（例えば、 nBu_3SnCl 又は Me_3SnCl ）で捕獲する。また、リチオインドール中間体は塩化亜鉛で捕獲されて相当する有機ジンケートを生成し、これがまた、例えば、M. Rowley (J. Med. Chem. 2001, 44, 1603) により記載されたように芳香族及びヘテロ芳香族ハライド又はトリフレートとの遷移金属触媒交差カップリングを受け得る。

本発明はまたカルボン酸基がインドール系の5位にある式1の化合物を含む。このような化合物の合成は文献操作の適合に基づき、スキーム3に示される。

スキーム3

【0165】

【化42】



【0166】

スキーム3に示された合成経路を行なうに際し、エチル4-アセトアミド-3-ヨードベンゾエート3(i)がA. Bedeschiら (Tet. Lett. 1997, 38, 2307) により記載された操作の適合に従ってアルキン3(ii)との金属触媒交差カップリングを受けて2,3-二置換-5-インドールカルボキシレート3(iii)を生じる。次いでそのインドール誘導体3(iii)を塩基、例えば、アルカリ金属の水산화物、フッ化物、水素化物、アミド、アルキルリチウム、リン塩基

等の作用のもとに窒素の位置で親電子 R^1 基（ハロゲン化物、スルホネートエステル）でアルキル化して3(iv)を得る。このアルキル化に適した溶媒として、DMF、DMA、DMSO、MeCN、THF、ジオキサン、DME等が挙げられる。アルカリ性溶液によるエステル基のケン化後に、既に記載されたようなアミド結合形成試薬（スキーム1）を使用して、得られる5-インドールカルボン酸誘導体3(v)を H_2N-R^6 にカップリングして式Iの化合物を得る。

【実施例】

【0167】

本発明が下記の非限定実施例により更に詳しく説明される。全ての反応を窒素又はアルゴン雰囲気中で行なった。温度を °C で示す。フラッシュクロマトグラフィーをシリカゲルで行なった。溶液%又は比は、特にことわらない限り、容積対容積関係を表す。電子噴霧質量スペクトル法を使用して、質量スペクトル分析を記録した。ここに使用した略号又は記号として、以下のものが挙げられる。

DIEA：ジイソプロピルエチルアミン；

DMAP：4-(ジメチルアミノ)ピリジン；

DMSO：ジメチルスルホキシド；

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；

Et：エチル；

EtOAc：酢酸エチル；

Et₂O：ジエチルエーテル；

HPLC：高性能液体クロマトグラフィー；

ⁱPr：イソプロピル；

Me：メチル；

MeOH：メタノール；

MeCN：アセトニトリル；

Ph：フェニル；

TBE：トリス-ボレート-EDTA；

TBTU：2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート；

TFA：トリフルオロ酢酸；

TFAA：無水トリフルオロ酢酸；

THF：テトラヒドロフラン；

MS(ES)：電子噴霧質量スペクトル法；

PFU：ブランク形成単位；

DEPC：ジエチルピロカーボネート；

DTT：ジチオスレイトール；

EDTA：エチレンジアミンテトラ酢酸；

HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート；

BOP：ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；

【0168】

EDAC：ECDを参照のこと；

DCC：1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド；

HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；

ES⁺：電子噴霧（正のイオン化）；

ES⁻：電子噴霧（負のイオン化）；

DCM：ジクロロメタン；

TBME：tert-ブチルメチルエーテル；

TLC：薄層クロマトグラフィー；

AcOH：酢酸；

10

20

30

40

50

EtOH : エタノール ;

DBU : 1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン ;

BOC : tert-ブチルオキシカルボニル ;

Cbz : カルボベンジルオキシカルボニル ;

ⁱPrOH : イソプロパノール ;

NMP : N-メチルピロリドン ;

EDC : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 ;

RNAasin : プロメガ社により市販されるリボヌクレアーゼインヒビター ;

トリス : 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール ;

UMP : ウリジン5'-モノホスフェート ;

UTP : ウリジン5'-トリホスフェート ;

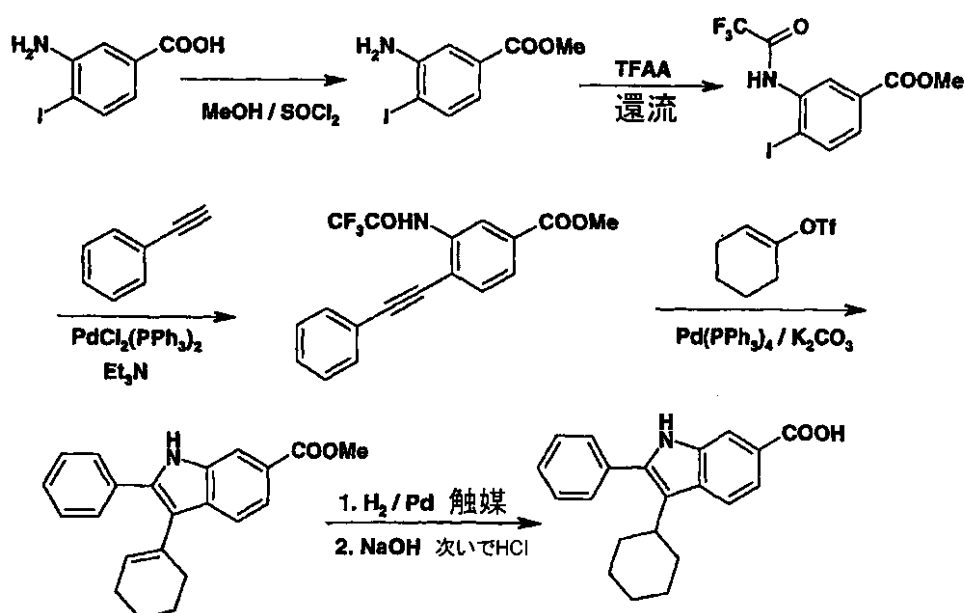
IPA : イソプロピルアセテート

実施例1-45は本発明の代表的な化合物の合成の方法を示す。

実施例 1

【 0 1 6 9 】

【 化 4 3 】



【 0 1 7 0 】

メチル3-アミノ-4-ヨードベンゾエート :

3-アミノ-4-ヨード安息香酸 (13.35g、50.8ミリモル) を MeOH (150ml) に添加し、SOCl₂ (4.8ml、65.8ミリモル、1.3当量) を添加した。その混合物を3時間還流し、次いで揮発物を減圧で除去した。残渣を MeOH で3回同時蒸発させ、真空で乾燥させた (15.23g)。

メチル3-トリフルオロアセトアミド-4-ヨードベンゾエート :

先からのアニリン誘導体 (14.53g、52ミリモル) を DCM (200ml) に溶解し、TFAA (15ml、104ミリモル) を添加した。暗紫色の溶液を一夜還流した。揮発物を減圧で除去し、DCM を溶離剤として使用して残渣をシリカゲルの短いパッドに通した。所望の生成物をピンク色の固体 (13.81g) として得た。

4-フェニルエチニル-3-(2,2,2-トリフルオロ-エタノイルアミノ)-安息香酸メチルエステル :

先からのヨージド (0.742g、2ミリモル)、フェニルアセチレン (0.37ml、3.9ミリモル、1.7当量) 及び Et₃N (6ml) をアルゴン雰囲気下で乾燥フラスコに仕込んだ。PdCl₂(PPh₃)₂ (0.241g、0.3ミリモル) を添加し、HPLC分析により完結と判断されるまで (約5時間) その混合物を室温で攪拌した。その反応混合物を減圧で半分の容積に濃縮し、水 (80ml) で希釈した。その混合物を EtOAc (3x100ml) で抽出し、有機抽出液を 5% HCl (100ml

10

20

30

40

50

)、その後(100ml)及び食塩水(40ml)で洗浄した。 MgSO_4 で乾燥させた後に、20%EtOAc-ヘキサンを溶離剤として使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して所望の交差カップリングしたアルキンを黄褐色の固体(0.442g)として得た。

メチル3-(シクロヘキセニル)-2-フェニルインドール6-カルボキシレート:

フレイム乾燥したフラスコに微粉末無水 K_2CO_3 (0.153g、1.1ミリモル)及び先からのアルキン誘導体(0.390g、1.1ミリモル)を仕込んだ。乾燥DMF(4ml)を添加し、その懸濁液をアルゴンの流れで脱気した。A.G. Martinez, M. Hanackら(J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 1237)により記載された操作又はその文献に記載された均等方法に従って調製された、シクロヘキサノンから誘導されたエノールトリフレート(0.802g、3.3ミリモル、3当量)を添加し、続いて $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.086g、0.07ミリモル)を添加し、その混合物を室温で8時間撹拌した。DMFを真空で除去し、DCMを溶離剤として使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(0.260g)。

10

メチル3-シクロヘキシル-2-フェニルインドール-6-カルボキシレート:

MeOHを溶媒として使用して、先からの物質を通常の様式で20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ で水素化した(1気圧の H_2 ガス)。所望のシクロヘキサンインドールを触媒の濾過後に単離した。

3-シクロヘキシル-2-フェニルインドール-6-カルボン酸:

完全な加水分解がHPLC分析により示されるように起こるまで、先からのメチルエステル(0.154g、0.15ミリモル)をMeOH(10ml)及び2N NaOH(6ml)の混合物中で一夜還流した。室温に冷却した後、2N HCl(5ml)を添加し、続いてpH 7までAcOHを添加した。MeOHを減圧で除去し、水(50ml)を添加し、生成物をEtOAcで抽出した。抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO_4)。揮発物を減圧で除去して標題インドールカルボン酸を明るいオレンジ色の固体(0.149g)として得た。

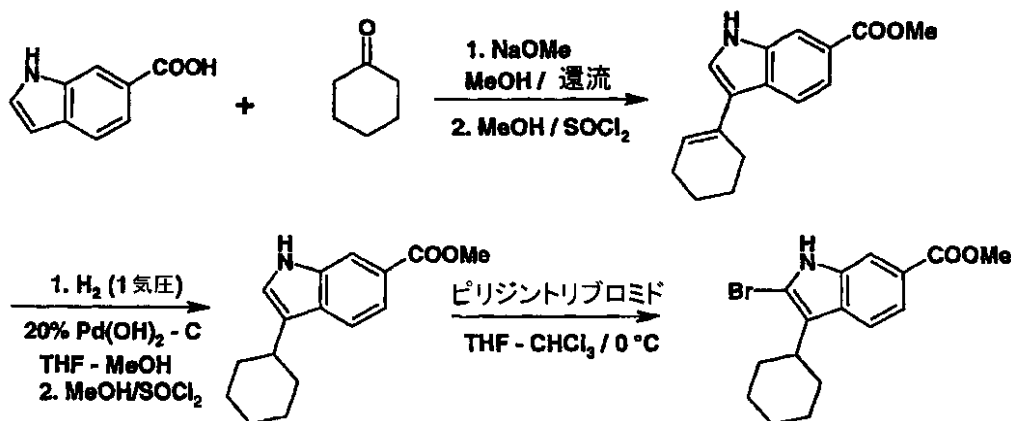
20

フェニルアセチレンに代えて2-エチニルピリジンを使用した以外は同じ操作に従って、3-シクロヘキサン-2-(2-ピリジル)インドール-6-カルボン酸を得た。

実施例 2:

【0171】

【化44】



30

40

【0172】

3-シクロヘキサニル-6-インドールカルボン酸:

12Lの丸底フラスコに還流冷却器及びメカニカル・スターラーを取り付け、その系を窒素ガスでバージした。6-インドールカルボン酸(300.00g、1.86モル、3当量)、続いてMeOH(5.5L)をフラスコに仕込んだ。室温で10分間撹拌した後、シクロヘキサノン(579ml、5.58モル)を添加した。メタノール性ナトリウムメトキシド(25%w/w、2.6L、11.37モル、6.1当量)を10分間で少しずつ添加した。次いでその混合物を48時間還流した。室温に冷却した後、水(4L)を添加し、メタノールを減圧で除去した。残留水相を濃HCl(約1.2L)でpH 1に酸性にした。得られる黄色の沈殿を濾過により集め、水洗し、減圧で50で乾燥させた。所望のシクロヘキサン誘導体をベージュ色の固体(451.0g、収率100%)

50

として得た。

3-シクロヘキシル-6-インドールカルボン酸：

1:1のTHF - MeOH (2.5L) を溶媒として使用して、先からの不飽和誘導体を55psi (3.9kg/cm²) の水素ガス圧力で20時間にわたって20%Pd(OH)₂/C (10.25g) で水素化した。触媒の濾過後に、揮発物を減圧で除去し、残渣をヘキサンですり碎いた。ベージュ色の固体を濾過により集め、ヘキサンで洗浄し、真空で乾燥させた (356.4g、収率78%)。

メチル3-シクロヘキシル-6-インドールカルボキシレート：

5Lの3口フラスコに還流冷却器及びメカニカル・スターラーを取り付け、その系を窒素ガスでパージした。先からのインドールカルボン酸 (300.00g、1.233モル) をフラスコに仕込み、MeOH (2L) 中で懸濁させた。塩化チオニル (5ml、0.0685モル、0.05当量) を滴下して添加し、その混合物を48時間還流した。揮発物を減圧で除去し、残渣をヘキサンですり碎いてベージュ色の固体を得、これをヘキサンで洗浄し、真空で乾燥させた (279.6g、収率88%)。

メチル-2-ブromo-3-シクロヘキシル-6-インドールカルボキシレート：

L. Chu (Tet. Lett. 1997, 38, 3871) の操作を適合して、メチル3-シクロヘキシル-6-インドールカルボキシレート (4.65g、18.07ミリモル) をTHF (80ml) 及びCHCl₃ (80ml) の混合物に溶解した。その溶液を氷浴中で冷却し、ピリジニウムブロミドペルブロミド (ピリジントリブロミド、7.22g、22.6ミリモル、1.25当量) を添加した。0 で1.5時間撹拌した後、その反応が完結したとTLCにより判断した。それをCHCl₃ (200ml) で希釈し、1 M NaHSO₃ (2x50ml)、飽和NaHCO₃水溶液 (2x50ml) 及び食塩水 (50ml) で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後、溶媒を減圧で除去し、残渣をTBME - ヘキサンで結晶化した。所望の2-ブromoインドール誘導体を濾過により集め、ヘキサンで洗浄し、乾燥させた (3.45g)。母液を蒸発させて赤色の固体を得、ヘキサン中15%のEtOAcを使用してこれをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して追加の純粋な物質3.62gを得た。合計収量は5.17g (収率85%) であった。

【0173】

実施例3：

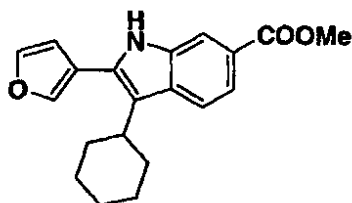
2-ブromoインドール誘導体とのアリール及びヘテロアリールボロン酸のスズキ交差カップリングに関する一般操作

2-ブromoインドール、例えば、実施例2に記載されたものとの芳香族/ヘテロ芳香族ボロン酸又はエステル誘導体の交差カップリングは文献に記載され、また当業者に公知の通常の金属触媒スズキ交差カップリング反応のあらゆる変化を使用して行ない得る。以下の実施例はこのような方法を説明するのに利用でき、非限定である。

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル：

【0174】

【化45】



【0175】

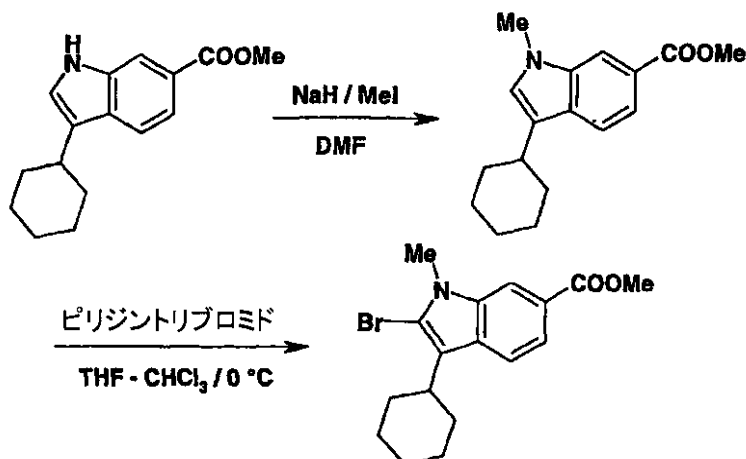
実施例2の2-ブromoインドール (8.92g、26.5ミリモル)、3-フランボロン酸 (B.P. Roesch, J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 195; 4.45g、39.79ミリモル、1.5当量) 及びLiCl (2.25g、53ミリモル、2当量) をEtOH (100ml) 及びトルエン (100ml) の混合物に溶解した。1MのNa₂CO₃水溶液 (66ml、66ミリモル) を添加し、その混合物を45分間にわたってアルゴンで脱気した。Pd(PPh₃)₄ (3.06g、2.65ミリモル、0.1当量) を添加し、その混合物をアルゴン雰囲気下で75-85 で一夜撹拌した。揮発物を減圧で除去し、残渣をEtOAc

(500ml) に再度溶解した。その溶液を水、飽和 NaHCO_3 (100ml) 及び食塩水 (100ml) で洗浄した。 MgSO_4 及び脱色炭の混合物で乾燥させた後、その混合物を濾過し、減圧で濃縮した。残油をTBME (20ml) 及びヘキサン (40ml) の混合物ですり碎き、氷中で冷却し、沈殿した固体を濾過により集め、ヘキサン中25%の冷TBMEで洗浄し、乾燥させた (3.09g)。濾液及び上記すり碎きからの洗浄物を合わせ、濃縮し、ヘキサン中10-25%のEtOAcを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して追加の生成物4.36gを得た。実施例3の2-(3-フリル)インドールの合計収量は8.25gであった。

実施例4：

【0176】

【化46】



【0177】

メチル3-シクロヘキシル-1-メチル-6-インドールカルボキシレート：

実施例2からのメチル3-シクロヘキシル-6-インドールカルボキシレート (150.00g、0.583モル) をメカニカル・スターラーを備えた3Lの3口フラスコに仕込み、窒素ガスでパージした。DMF (1L) を添加し、その溶液を氷浴中で冷却した。NaH (60%の油分散液、30.35g、0.759モル、1.3当量) を少しずつ添加し (15分間)、その混合物を冷却して1時間攪拌した。ヨードメタン (54.5ml、0.876モル、1.5当量) を少しずつ添加し、内部温度を5-10 に維持した。次いでその反応混合物を室温で一晩攪拌した。氷-水 (3L) に注ぐことにより、その反応を停止し、クリーム色の沈殿の生成を生じた。その物質を濾過により集め、水洗し、真空で45 で乾燥させた (137.3g、収率86%)。

メチル2-ブロモ-3-シクロヘキシル-1-メチル-6-インドールカルボキシレート：

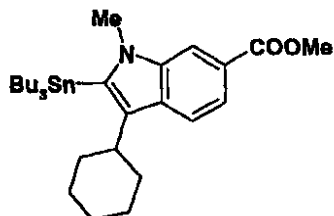
先からの1-メチルインドール誘導体 (136.40g、0.503モル) をメカニカル・スターラーを備えた5Lの3口フラスコに仕込み、窒素ガスでパージした。 CHCl_3 (750ml) 及びTHF (750ml) を添加し、その溶液を0 に冷却した。ピリジントリブロミド (ピリジニウムブロミドベルブロミド、185.13g、0.579モル、1.15当量) を少しずつ添加し、その混合物を0 で1時間攪拌した。溶媒を室温で減圧で除去し、残渣をEtOAc (3L) に溶解した。その溶液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ (脱色炭 / MgSO_4)、減圧で濃縮した。残渣をTBME中で懸濁させ、50 に加熱した。その懸濁液を冷蔵庫中で一夜貯蔵し、クリーム色の結晶性生成物を濾過により集めた。それをTBMEで洗浄し、真空で乾燥させた (134.3g、収率76%)。

実施例5：

シクロヘキシル-メチル-トリブチルスタナニル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル：

【0178】

【化 4 7】



【 0 1 7 9】

実施例 4 のプロモインドール誘導体 (2.70g、7.71ミリモル) を乾燥 THF (40ml) に溶解し、その溶液をアルゴン雰囲気下で -78℃ に冷却した。ヘキサン中の nBuLi の溶液 (1.4M、6.90ml、9.64ミリモル、1.25当量) を 15 分間にわたって滴下して添加し、低温における攪拌を 75 分間続けた。得られる懸濁液に、nBu₃SnCl (2.93ml、10.8ミリモル、1.4当量) を 5 分間にわたって添加した。その懸濁液を溶解し、溶液を -78℃ で 1 時間攪拌した。その反応混合物を室温に温め、THF を減圧で除去した。残渣を TBME (150ml) に溶解し、1:1 の食塩水 - 水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。その物質をシリカゲル (これはヘキサン中 5 % の Et₃N の溶液と混合することにより既に失活されていた) によるクロマトグラフィーにより精製した。同溶媒をクロマトグラフィー用の溶離剤として使用した。標題スタナンを黄色の油 (3.42g、収率 79%) として単離した。

実施例 6:

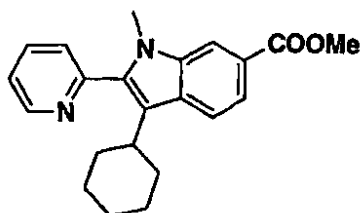
芳香族 / ヘテロ芳香族ハライドとの実施例 5 の 2-スタナンインドールのスチル交差カップリングに関する一般操作

実施例 5 のスタナン誘導体との芳香族 / ヘテロ芳香族ハライド又はシュードハライド (好ましくは、プロミド、ヨージド及びトリフレート) の交差カップリングは文献に記載されたような通常の金属触媒スチル交差カップリングのあらゆる変化を使用して行ない得る。下記の実施例はこのような方法を説明するのに利用し得る。

3-シクロヘキシル-1-メチル-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル:

【 0 1 8 0】

【化 4 8】



【 0 1 8 1】

実施例 5 のスタナン誘導体 (3.42g、6.1ミリモル) を DMF (10ml) に溶解し、CuI (0.116g、0.61ミリモル、0.1当量)、LiCl (0.517g、12.21ミリモル、2 当量)、トリフェニルホスフィン (0.320g、1.22ミリモル、0.2当量) 及び 2-ブロモピリジン (0.757ml、7.94ミリモル、1.3当量) を添加した。その溶液をアルゴンの流れで脱気し (30 分間)、Pd(PPh₃)₄ (0.352g、0.31ミリモル、0.05当量) を添加した。アルゴンで更に 10 分間バージした後、その溶液を 100℃ で一夜にわたってアルゴン雰囲気下で加熱、攪拌した。次いで DMF を真空で除去し、残渣を EtOAc (150ml) に溶解した。その溶液を 1N NaOH (25ml) 及び食塩水 (25ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、CHCl₃ 次いで CHCl₃ 中 5-10% の EtOAc で溶離した (1.516g、収率 71%)。

実施例 7:

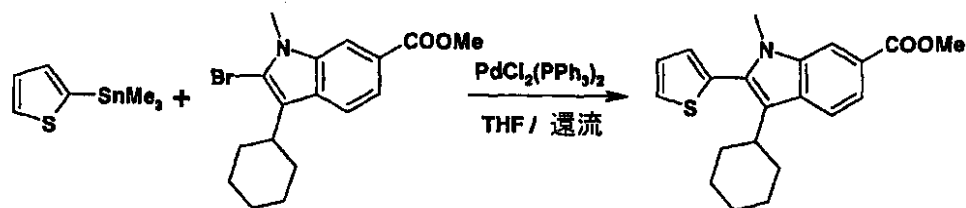
アリール又はヘテロアリールスタナンとの 2-プロモインドールのスチル交差カップリング

に関する一般操作：

3-シクロヘキシル-1-メチル-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル：

【0182】

【化49】



10

【0183】

実施例4の2-ブロモインドール誘導体(0.150g、0.428ミリモル)及び2-トリメチルスタニルチオフェン(S.F. Thamesら, J. Organometal. Chem. 1972, 38, 29; 0.150g、0.61ミリモル、1.4当量)をシールした管中の乾燥THF(7ml)に溶解し、その溶液を30分間にわたってアルゴンの流れで脱気した。Pd(Cl)₂(PPh₃)₂(0.018g、0.026ミリモル、0.06当量)を添加し、管をシールした。その溶液を40時間にわたって80℃に加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(10ml)を添加し、懸濁液を濾過した。溶媒の蒸発後に、残渣を新しい2-スタニルチオフェン(0.150g、0.61ミリモル)及び触媒(0.020g)とともに更に20時間にわたって再度その反応条件にかけた。室温に冷却し、固体を濾過した後に、溶媒を蒸発させ、溶離剤としてヘキサン中15-100%のCHCl₃を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(0.133g、収率88%)。

20

同操作を使用してスタナン誘導体を実施例2の2-ブロモインドールにカップリングすることができる。

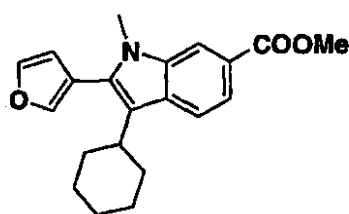
実施例8：

2-アリール及び2-ヘテロアリール-6-インドールカルボキシレートのN-アルキル化に関する一般操作：

3-シクロヘキシル-1-メチル-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル：

【0184】

【化50】



30

【0185】

NaH(60%の油分散液、0.186g、4.64ミリモル、1.5当量)をヘキサン(20ml)で洗浄して油を除去し、次いでDMF(5ml)中で再度懸濁させた。氷浴中で0℃に冷却した後、実施例3のインドール誘導体(1.000g、3.09ミリモル)をDMF(3ml+2mlすすぎ)中の溶液として滴下して添加した。15分間攪拌した後、ヨードメタン(0.385ml、6.18ミリモル、2当量)を一度に添加し、その混合物を低温で2時間攪拌し、室温で更に2時間攪拌した。次いでその反応を1N HCl(1ml)の添加により停止し、TBME(100ml)で希釈した。その溶液を1N HCl(25ml)で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。揮発物を減圧で除去した後、溶離剤としてヘキサン中5-10%のEtOAcを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を白色の固体(0.903g、収率86%)として得た。

40

同様の操作を使用して、本発明の範囲内のその他のN-アルキルインドール誘導体を適当

50

な親電子体（例えば、EtI、iPrI、iBuI、BnBr）から調製することができた。

実施例 9：

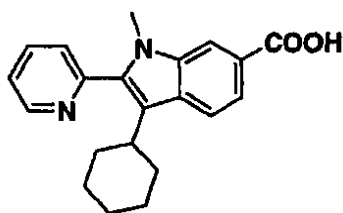
相当する遊離カルボン酸への6-インドールカルボキシレートのケン化に関する一般操作

この操作はインドール及びN-メチルインドールカルボキシレートの両方に適用される。

3-シクロヘキシル-1-メチル-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-カルボン酸：

【0186】

【化51】



10

【0187】

実施例 6 の 6-インドールカルボキシレート (1.517g、4.35ミリモル) を DMSO (8ml) に溶解し、5N NaOH (4.4ml) を添加した。その混合物を 50℃ で 30 分間撹拌した。次いでその溶液を室温に冷却し、水 (15ml) に滴下して添加した。不溶性の黒色の不純物を濾過により除去し、AcOH (2ml) を濾液に滴下して添加した。生成した白色の沈殿を濾過により集め、水洗し、乾燥させた (1.37g、収率 94%)。

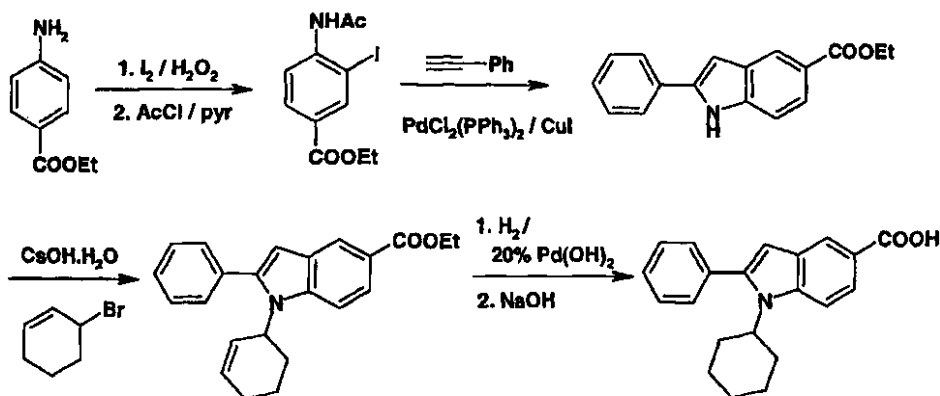
20

実施例 10：

1-シクロヘキシル-2-フェニル-1H-インドール-5-カルボン酸：

【0188】

【化52】



30

【0189】

エチル4-アミノ-3-ヨードベンゾエート：

エチル4-アミノベンゾエート (15.00g、91ミリモル) 及びヨウ素 (11.80g、46.5ミリモル) を水 (80ml) 及びクロロベンゼン (4.60g、41ミリモル) と混合した。その混合物を撹拌し、その間に温度を 30 分間にわたって 90℃ に徐々に上昇させた。過酸化水素 (30%、50ml) を 90℃ で 10 時間にわたって添加した。その温度で更に 6 時間撹拌した後、その混合物を冷却し、その溶液を残留固体からデカントした。固体を DCM に溶解し、その溶液をチオ硫酸ナトリウム及び食塩水で連続して洗浄した。乾燥 (MgSO₄) 後に、溶媒を減圧で除去し、得られる褐色の固体をヘキサンですり碎いて 2 ヨウ素化副生物を除去した。所望の化合物を褐色の固体 (22.85g、収率 86%) として得た。

40

エチル4-アセトアミド-3-ヨードベンゾエート：

先からのアニリン (1.00g、3.44ミリモル) をピリジン (5ml) に溶解し、その溶液を氷中で冷却した。AcCl (0.32ml、4.47ミリモル、1.3 当量) を滴下して添加し、その混合物を 0℃ で 1 時間そして室温で 2 時間撹拌した。次いでその反応混合物を 1N HCl で希釈し、生成物を TBME (100ml) で抽出した。有機相を 1N HCl (50ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)

50

)、濃縮して所望の物質を黄褐色の固体(1.121g、収率97%)として得た。

エチル2-フェニル-インドール-5-カルボキシレート：

A. Bedeschiら(Tet. Lett. 1997, 38, 2307)の操作に従って、先からのアセトアニリド誘導体(0.900g、2.7ミリモル)をジオキサン(5ml)及びテトラメチルグアニジン(5ml)の混合物中で $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10モル%)及びCuI(10モル%)の存在下でフェニルアセチレン(0.385ml、3.5ミリモル、1.3当量)と反応させた。所望の2-フェニルインドール(0.589g、収率82%)をヘキサン中15%のEtOAcによるフラッシュクロマトグラフィー後に黄色の固体として単離した。

【0190】

1-シクロヘキサ-1-エンイル-2-フェニル-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステル：

先からの2-フェニルインドール誘導体(0.265g、1.0ミリモル)をDMF(2ml)に溶解し、水酸化セシウム水和物(0.208g、1.2ミリモル、1.2当量)を添加した。その溶液を氷浴中で冷却し、3-ブロモシクロヘキセン(0.193g、1.2ミリモル、1.2当量)をDMF(1ml)中の溶液として滴下して添加した(5分間)。その混合物を0℃で30分間撹拌した。その反応液を水(25ml)で希釈し、 Et_2O (2x50ml)で抽出し、抽出液を MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧で蒸発させて白色のフォーム(0.095g)を得、これを精製しないで次の工程で使用了。

1-シクロヘキシル-2-フェニル-1H-インドール-5-カルボン酸：

先からの粗インドールを通常の方法(1気圧の H_2 ガス)でEtOH中で20%の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ /カーボンで室温で20時間にわたって水素化した。触媒の濾過後に、EtOHを減圧で除去した。

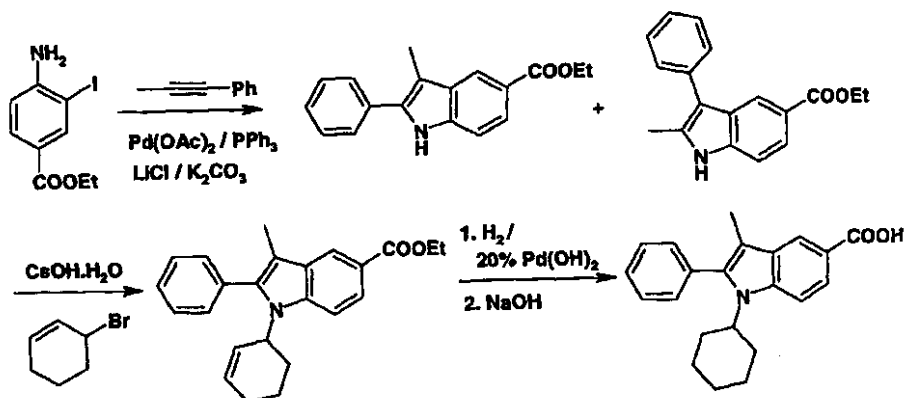
残渣をMeOH(1ml)及びDMSO(1ml)の混合物に溶解し、5N NaOH(0.5ml)を添加した。その混合物を50℃で一晩撹拌した。その反応混合物を冷却し、水(10ml)を添加した。1N HClによる酸性化後に、生成物を Et_2O (70ml)で抽出し、その溶液を乾燥させた(Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させて所望の1-シクロヘキシル-2-フェニルインドール-5-カルボン酸及び1,3-ジシクロヘキシル-2-フェニルインドール-5-カルボン酸の2:1混合物(85mg)からなる緑色の残渣を得た。

実施例11：

1-シクロヘキシル-3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-5-カルボン酸：

【0191】

【化53】



【0192】

エチル2-フェニル-3-メチル-インドール-5-カルボキシレート：

H.C. Zhang(Tet. Lett. 1997, 38, 2439)の操作を適合して、エチル4-アミノ-3-ヨードベンゾエート(実施例10から、0.500g、1.72ミリモル)をDMF(5ml)に溶解し、LiCl(0.073g、1.72ミリモル、1当量)、 PPh_3 (0.090g、0.34ミリモル、0.2当量)、 K_2CO_3 (1.188g、8.6ミリモル、5当量)及びフェニルプロピン(0.645ml、5.76ミリモル、3当量)を添加した。アルゴンで1時間パージすることにより、その溶液を脱気し、酢酸パラジウム(0.039g、0.17ミリモル、0.1当量)を添加した。その混合物をアルゴン雰囲気下で80

10

20

30

40

50

で20時間撹拌した。その反応混合物を水(25ml)で希釈し、EtOAc(50ml)で抽出した。抽出液を食塩水(3x25ml)で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。減圧で濃縮し、10-15%のEtOAc-ヘキサンを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して所望の2-フェニル-3-メチルインドール(0.275g、最も極性の小さい成分)及び3-フェニル-2-メチル異性体(0.109g、一層極性の成分)を得た。

【0193】

エチル1-(3-シクロヘキセニル)-3-メチル-2-フェニルインドール-5-カルボキシレート:

先からの極性の小さい異性体(0.264g、0.95ミリモル)をDMSO(2ml)に溶解し、水酸化セシウム-水和物(0.191g、1.14ミリモル、1.2当量)、続いて3-プロモシクロヘキセン(0.183g、1.14ミリモル、DMSO0.7ml中1.2当量)を添加した。その混合物を室温で30分間撹拌した。追加のCsOH-水和物(0.400g、2.4当量)及び3-プロモシクロヘキセン(0.400g、2.4当量)を添加し、撹拌を更に30分間続けた。同様の量の2種の試薬を再度添加し、室温で更に30分間の撹拌後に、反応液を1N HCl(6ml)及び水(20ml)で希釈した。生成物をTBME(100ml)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下の濃縮後に、溶離剤としてヘキサン中5-10%のEtOAcを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望のN-アルキル化インドールを得た(0.130g)。

エチル1-シクロヘキシル-3-メチル-2-フェニルインドール-5-カルボキシレート:

先からの不飽和生成物を通常の方法でEtOH中で室温で3時間にわたって20%のPd(OH)₂で水素化した(1気圧のH₂ガス)。

1-シクロヘキシル-3-メチル-2-フェニル-1H-インドール-5-カルボン酸:

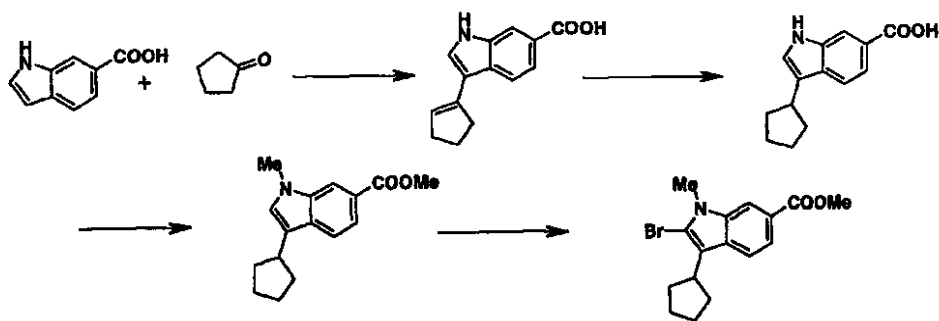
先からの水素化物質をDMSO(2ml)及びMeOH(2ml)の混合物に溶解した。5N NaOH(0.5ml)を添加し、その混合物を60℃で一晩撹拌した。水(40ml)による希釈後に、生成物水相をEt₂O-ヘキサンの1:1混合物(50ml)で洗浄し、次いで1N HClでpH 1に酸性にした。放出された遊離酸をジエチルエーテル(2x50ml)で抽出し、抽出液をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧で除去して所望のインドールを明褐色の固体(0.074g)として得た。

実施例12:

2-プロモ-3-シクロペンチル-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル:

【0194】

【化54】



【0195】

メカニカル・スターラーを備えた3Lの3口フラスコにインドール6-カルボン酸(220g、1.365モル)及びKOHペレット(764.45g、13.65モル、10当量)を仕込んだ。水(660ml)及びMeOH(660ml)を添加し、その混合物を75℃に加熱した。ポンプを使用してシクロペンタノン(603.7ml、6.825モル、5当量)を18時間にわたって滴下して添加した。その反応混合物を更に3時間加熱し(その後にその反応が完結したとHPLCにより判断した)、1時間にわたって0℃に冷却した。沈殿したカリウム塩を濾過により集め、TBME(2x500ml)で洗浄してシクロペンタノン自己縮合生成物を除去した。褐色の固体を水(2.5L)に再度溶解し、その溶液をTBME(2x1L)で洗浄した。濃HCl(425ml)でpH 3に酸性にした後、ベージュ色の沈殿を濾過により集め、水(2x1L)で洗浄し、真空で70℃で乾燥させた。粗生成物は計量して275.9g(88.9%の質量回収)であり、85%の均一性を有していた(HPLC)。

先からの粗生成物 (159.56g、0.70モル) を MeOH (750ml) に溶解し、20% の Pd(OH)₂ / 木炭 (8.00g) を添加した。その混合物をパール装置中で 3.5kg/cm² (50psi) の水素ガスのもとに 18時間水素化した。完結後に、触媒をセライトによる濾過により除去し、溶媒を減圧で除去した。得られる褐色の固体を 70 で真空で 12時間乾燥させた。粗生成物 (153.2g) を褐色の固体として得、これは HPLC により 77% 均一であった。

その粗 3-シクロペンチルインドール-6-カルボン酸 (74.00g、0.323モル) をメカニカル・スターラー及び温度計を備えた 3L の 3口フラスコに仕込んだ。その系を窒素ガスでバージし、無水 DMF (740ml) を添加した。出発物質の溶解後に、無水炭酸カリウム (66.91g、0.484モル、1.5当量) を添加し、その混合物を 5 分間撹拌した。ヨードメタン (50ml、0.807モル、2.5当量) を添加し、その混合物を 5 時間撹拌し、その後に反応混合物の HPLC 分析はそのメチルエステルへの 97% の転化率を示した。

【0196】

その反応混合物を氷浴中で冷却し、水素化ナトリウム (95%、油を含まない、10.10g、0.420モル、1.3当量) を 3 分間にわたって少しずつ添加した (発熱: 8 から 30 まで内部温度の上昇)。更に 15分間撹拌した後、冷却浴を除去し、撹拌を室温で 1.5時間続け、その後に更なる進行が観察されなかった (HPLC)。追加の NaH (1.55g、65ミリモル、0.2当量) 及びヨードメタン (1.0ml、16ミリモル、0.05当量) を添加し、15分間撹拌した後、その反応が HPLC により完結したと判断した (96% の N-メチル化)。

その反応混合物を激しく撹拌しながら水 (4L) に徐々に注ぎ (2 分間)、10分後に、濃 HCl (85ml) で pH <2 に酸性にした。その混合物を 5 分間撹拌して一層可溶性の塩化物への残存炭酸カリウム及び重炭酸カリウムの完全な変換を可能にした。その pH を 4N NaOH (40ml) で約 7 に調節し、その混合物を室温で一夜撹拌した。沈殿した物質を濾過により集め、水 (600ml) で洗浄し、真空で 60 で乾燥させた。粗生成物 (HPLC により 79% の均一性) を褐色の固体 (72.9g) として得た。

先からの粗物質を最小量の MeOH ですり碎いて一連の微量不純物を除去した。次いでその固体を濾過により集め、最小量の熱 EtOAc に溶解した。室温に冷却した後、ヘキサンを添加し (5 倍容積)、その混合物を氷中で冷却し、濾過した。次いで濾液を蒸発、乾燥させて所望の生成物を得た。

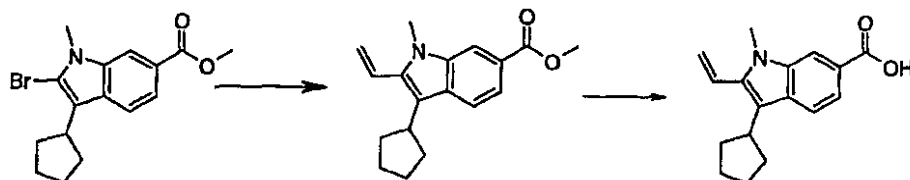
先からの N-メチルインドール (10.60g、41.2ミリモル) を酢酸イソプロピル (150ml) に溶解し、酢酸ナトリウム (5.07g、62ミリモル、1.5当量) を添加した。その懸濁液を氷浴中で冷却し、臭素 (2.217ml、43.3ミリモル、1.05当量) を 2 分間にわたって滴下して添加した。淡黄褐色の懸濁液が暗赤色に変わった (5 から 13 への発熱)。それを 0 で 1 時間撹拌した。追加の臭素 (0.21ml、4.2ミリモル、0.10当量) を添加することにより反応を HPLC 分析により示されるように完結した。次いで反応を 10% の亜硫酸ナトリウム水溶液 (15ml) の添加により停止し、続いて水 (50ml) 及び K₂CO₃ (10.6g、1.8当量) を添加して HBr を中和した。有機層を分離し、10% の亜硫酸ナトリウム水溶液及び K₂CO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。溶媒を減圧で除去し、残渣を TBME (75ml) で同時蒸発させてベージュ色の固体を得、これを真空で一夜乾燥させた (13.80g)。粗物質を 30 分間にわたって沸騰 MeOH (80ml) ですり碎き、氷中で冷却し、ベージュ色の固体を濾過により集めた。生成物を 60 で真空で乾燥させた (10.53g、76% 回収)。

実施例 13

3-シクロペンチル-1-メチル-2-ビニル-1H-インドール-6-カルボン酸:

【0197】

【化 55】



10

20

30

40

50

【 0 1 9 8 】

乾燥ジオキサン (20ml) 中の実施例12の2-ブロモインドール誘導体 (2.044g、6.08ミリモル) に、ビニルトリブチルスズ (1.954ml、6.69ミリモル) を添加した。窒素を15分間吹き込むことにより、その溶液を脱気した。次いでビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (213.4mg、0.304ミリモル) を添加し、その反応混合物を100 で一夜加熱した。その反応混合物をエーテルで希釈し、水及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理 (MgSO₄、濾過そして濃縮) 後に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5cm、10%のAcOEt-ヘキサン) にかけて所望の化合物 (1.32g、4.70ミリモル、収率77%) を白色の固体として得た。THF (2.8ml) 及びメタノール (1.4ml) の混合物中の先からのエステル (153mg、0.54ミリモル) に、水酸化リチウムの水溶液 (水1.6ml中226.6mg、5.40ミリモル) を添加した。その反応混合物を50 で1.5時間攪拌し、水で希釈した。その水層を1MのHCl水溶液で酸性にし、CH₂Cl₂で3回抽出した。合わせた有機層を水(2X)及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理 (MgSO₄、濾過そして濃縮) 後に、所望の粗酸を単離した (150mg)。

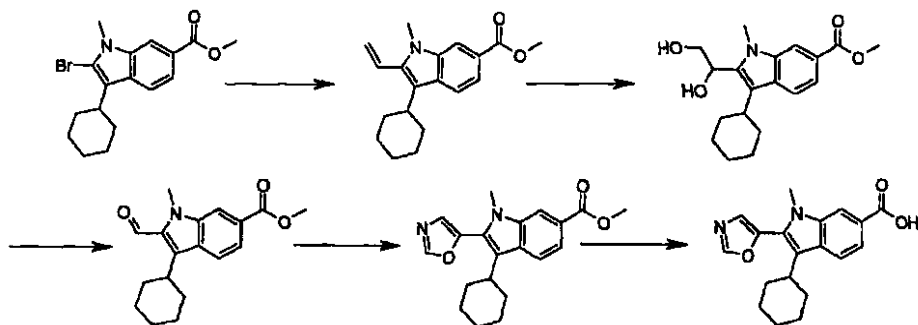
10

実施例14

3-シクロヘキシル-1-メチル-2-オキサゾール-5-イル-1H-インドール-6-カルボン酸：

【 0 1 9 9 】

【 化 5 6 】



20

【 0 2 0 0 】

乾燥ジオキサン (10ml) 中の実施例 4 のプロミド (1.00g、2.855ミリモル) に、ビニルトリブチルスズ (917.8 μL、3.141ミリモル) を添加した。窒素を15分間にわたって吹き込むことにより、その溶液を脱気した。次いでビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (101mg、0.144ミリモル) を添加し、その溶液を7時間還流した。その反応混合物をエーテルで希釈し、水及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理 (MgSO₄、濾過そして濃縮) 後に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5cm、ヘキサン ~ 2.5%のAcOEt ~ 5%のAcOEt ~ 10%のAcOEt-ヘキサン) にかけて所望の化合物 (773mg、2.60ミリモル、収率91%) を淡黄色の固体として得た。

30

アセトン (690 μL)、tert-ブタノール (690 μL) 及び水 (690 μL) の混合物中の先からのオレフィン誘導体 (100mg、0.336ミリモル) に、N-メチルモルホリンN-オキサイド (NMMO; 48mg、0.410ミリモル) 及びtert-ブタノール中の四酸化オスミウムの2.5%溶液 (33 μL) を連続して添加した。その反応混合物を3日間室温で攪拌し、次いで濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、水(2X)及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理 (MgSO₄、濾過そして濃縮) 後に、粗ジオール (117mg) を単離した。

40

0 のTHF (3.2ml) 及び水 (3.2ml) の混合物中の先に得られた粗ジオール (約0.336ミリモル) に、過ヨウ素酸ナトリウム (86.2mg、0.403ミリモル) を添加した。次いで冷却浴を除去し、反応混合物を室温で1時間45分攪拌し、次いでAcOEtを添加した。得られる溶液を10%のクエン酸水溶液、水、飽和NaHCO₃水溶液、水(2X)及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理 (MgSO₄、濾過そして濃縮) 後に、所望の粗アルデヒドを単離した (92mg、0.307ミリモル、収率91%)。

無水MeOH (500 μL) 中の先からのアルデヒド (25.8mg、0.086ミリモル)、無水炭酸力

50

リウム (12.4mg、0.090ミリモル) 及びトスミック (Tosmic) (17.57mg、0.090ミリモル) の混合物を2時間還流した。次いでAcOEtを添加し、その混合物を水(2X)及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理 (MgSO_4 、濾過そして濃縮) 後に、所望の粗オキサゾールを単離した (28mg、0.083ミリモル、収率96%)。

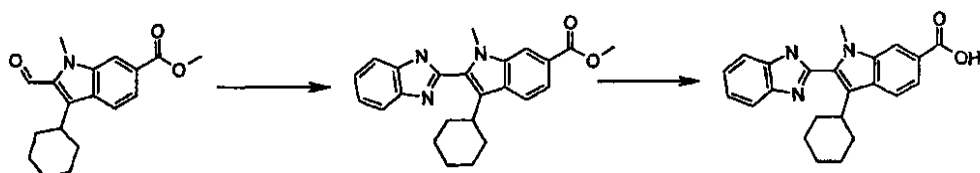
THF (425 μL)、MeOH (210 μL) 及び水 (250 μL) の混合物中の先からのエステル (28mg、0.083ミリモル) に、水酸化リチウム (34.8mg、0.830ミリモル) を添加した。その反応混合物を室温で一夜攪拌し、次いで水で希釈し、1NのHCl水溶液で酸性にした。水層をジクロロメタン(3X)で抽出し、水(2X)及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理 (MgSO_4 、濾過そして濃縮) 後に、標題粗酸を単離した (30mg)。

実施例15

2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸:

【0201】

【化57】



【0202】

アセトニトリル (500 μL) 及びDMF (200 μL) 中の実施例14からのアルデヒド (28mg、0.094ミリモル) 及び1,2-ジアミノベンゼン (10.9mg、0.101ミリモル) の混合物に、クロラニル (24.8mg、0.101ミリモル) を添加した。その反応混合物を室温で3日間攪拌した。AcOEtを添加し、その反応混合物を1NのNaOH水溶液(2X)、水(4X)及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理 (MgSO_4 、濾過そして濃縮) 後に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1cm、30%のAcOEt-ヘキサン) にかけて所望のベンゾイミダゾールエステル誘導体 (11mg、0.028ミリモル、収率30%) を得た。

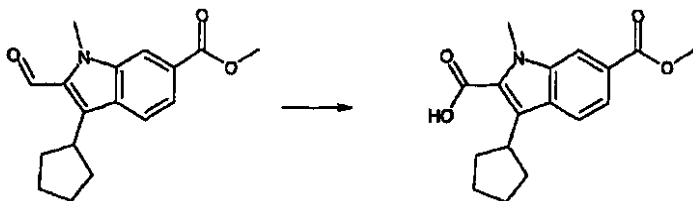
THF (240 μL)、MeOH (120 μL) 及び水 (140 μL) の混合物中の先からのエステル (11mg、0.028ミリモル) に、水酸化リチウム (11.7mg、0.280ミリモル) を添加した。その反応混合物を室温で一夜攪拌し、次いで水で希釈し、1NのHCl水溶液で酸性にした。水層をジクロロメタン(3X)で抽出し、水(2X)及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理 (MgSO_4 、濾過そして濃縮) 後に、標題粗酸を単離した (9mg、0.0241ミリモル、収率86%)。

実施例16

3-シクロペンチル-1-メチル-1H-インドール-2,6-ジカルボン酸6-メチルエステル:

【0203】

【化58】



【0204】

0 のtert-ブタノール (500 μL) 中の実施例15に記載された様式と同様の様式で調製された3-シクロペンチルアルデヒド (20mg、0.07ミリモル) 及び2-メチル-2-ブテン (541 μL 、5.11ミリモル) に、リン酸塩緩衝液 (水150 μL 中98mgの NaH_2PO_4) 中の亜塩素酸ナトリウム (64.2mg、0.711ミリモル) の新たに調製された溶液を添加した。その反応混合物を室温で45分間攪拌し、次いで食塩水を添加した。水層をEtOAcで2回抽出した。合わせ

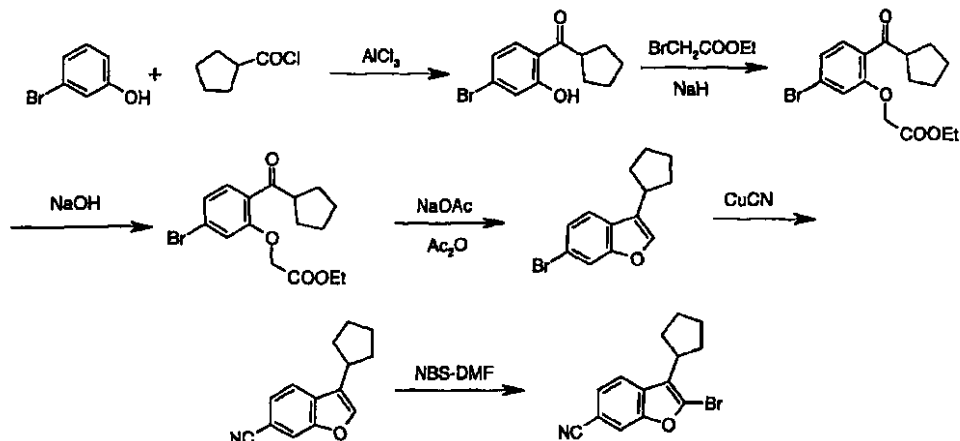
た有機層を0.5NのHCl水溶液及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理（ MgSO_4 、濾過そして濃縮）後に、所望の粗酸23.1mgを黄色の固体として単離した。

実施例17

2-ブromo-3-シクロペンチル-ベンゾフラン-6-カルボニトリル：

【0205】

【化59】



10

【0206】

20

1,2-ジクロロエタン（50ml）中の3-ブromoフェノール（10g、57.8ミリモル）の溶液に、 AlCl_3 （11.5g、86.2ミリモル）を室温で慎重に二つの等しい部分ずつ添加した。次いでシクロペンタンカルボニルクロリド（7.7g、58.1ミリモル）を室温でシリンジにより滴下して添加した。次いでその反応溶液を N_2 雰囲気下で2時間の期間にわたって加熱、還流した。その反応溶液を室温に冷却し、1NのHCl氷スラッシュ100mlに慎重に注いだ。数分穏やかに攪拌した後、相を分離し、水相を1,2-ジクロロエタンで抽出した。有機相を合わせ、水及び食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧で除去し、残渣をヘキサンによりシリカゲルのパッドで精製した。生成物17.2g（78%）を黄色の液体／低融点固体として集めた。0 のDMF80ml中の先のフェノール（12.2g、45.3ミリモル）の溶液に、60%のNaH（2.67g、66.7ミリモル）を添加した。その氷浴を除去し、反応溶液を30分間攪拌した。次いでエチルブromoアセテート（11.4g、68.3ミリモル）をシリンジにより滴下して添加した。軽度の発熱（約40 ）が観察され、その反応溶液を室温で1時間攪拌した。その反応混合物を氷水150mlに慎重に注ぎ、次いで1NのHClでpH 4-5に酸性にした。次いでその反応混合物をEtOAcで抽出した。相を分離し、有機画分を飽和 NaHCO_3 、水及び食塩水で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧で除去した。粗物質をそのまま次の工程に使用し、理論値の収率として処理した。

30

先の粗エステル16.1g（45.3ミリモル）を1NのNaOH61ml及びTHF137mlと合わせ、室温で一晩攪拌した（出発物質が存在する場合には、追加の1NのNaOHを添加してもよい）。加水分解後に、THFをストリッピングして除き、水相をEtOAcで抽出し、これを捨てた。次いで水相を1NのHClでpH 2-3に酸性にし、EtOAcで抽出した。相を分離し、有機相を水及び食塩水で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧で除去した。その粗物質を次の工程にそのまま使用し、理論値の収率として処理した。

40

先からの粗酸13.3g（40.7ミリモル）を Ac_2O 200mlに溶解した。NaOAc（6.7g、81.7ミリモル）を添加し、得られる混合物を N_2 雰囲気下で5時間還流した。熱を除去し、反応混合物を室温に冷却した。次いで反応溶液をトルエン100mlで希釈し、氷／6NのNaOHで中和した（強い発熱）。相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。有機画分を合わせ、水及び食塩水で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧で除去し、残渣を石油エーテルによりシリカゲルのパッドで精製した。生成物7.8g（72%）を透明な液体／低融点固体として集めた。

【0207】

50

先からのプロモベンゾフラン（29.6g、111.6ミリモル）をDMF60mlに溶解した。CuCN（12.0g、134.0ミリモル）を添加し、得られる混合物をN₂雰囲気下で7時間還流した。熱を除去し、反応混合物を室温に冷却した。反応溶液を5%のNaCN水溶液300mlに注ぎ、EtOAc 200mlを添加した。全ての固体が溶液に溶解するまで、得られる溶液を穏やかに撹拌した。層を分離し、水性画分をEtOAcで抽出した。有機画分を合わせ、5%のNaCN水溶液、水及び食塩水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧で除去した。褐色の粗固体を10%のEtOAc/ヘキサンによりシリカゲルのパッドで精製し、次いでヘキサン中の再結晶により精製した。

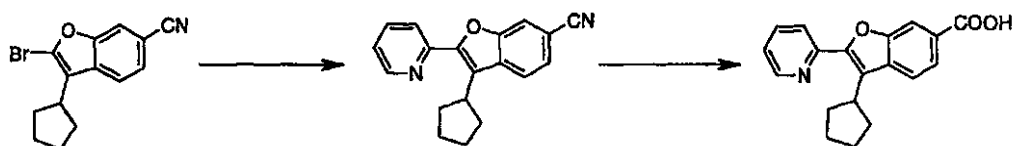
DMF（20ml）中のN-プロモスクシンイミド（5.340g、30ミリモル）の溶液をDMF（20ml）中の先のベンゾフラン誘導体（2.00g、9.47ミリモル）の溶液に滴下して添加した。その混合物を室温で一夜撹拌し、その後に臭素化が完結したと判断した（HPLC）。その反応混合物をEtOAcで希釈し、水（3X）及び食塩水で連続して洗浄した。乾燥（MgSO₄）後に、溶媒を減圧で除去し、ヘキサン中3%のEtOAcを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題2-プロモベンゾフラン誘導体を白色の固体（1.45g、収率53%）として得た。

実施例18

3-シクロペンチル-2-ピリジン-2-イル-ベンゾフラン-6-カルボン酸：

【0208】

【化60】



【0209】

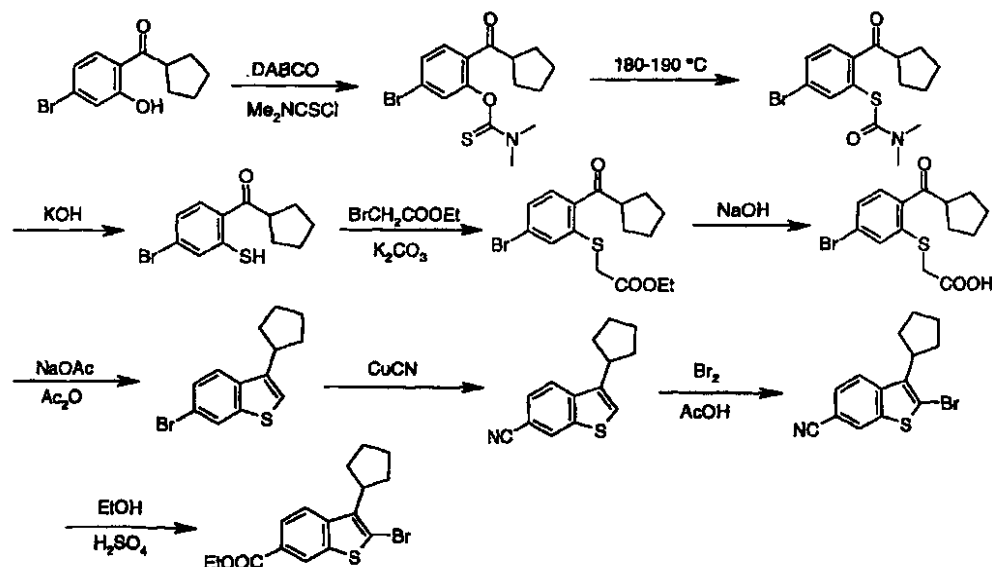
実施例17の2-プロモベンゾフラン誘導体（0.850g、2.93ミリモル）、2-トリ(n-ブチル)スタニルピリジン（1.362g、3.7ミリモル）、トリフェニルホスフィン（0.760g、2.90ミリモル）、塩化リチウム（0.250g、5.9ミリモル）及びCuI（0.057g、0.3ミリモル）をDMF（30ml）に溶解し、アルゴンを30分間にわたって吹き込むことによりその混合物を脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.208g、0.18ミリモル）を添加し、その混合物をアルゴン雰囲気下で100℃で撹拌した。19時間後に、その反応液を室温に冷却し、水（70ml）に注ぎ、TBMEで抽出した。有機相を水（2X）及び食塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望の2(2-ピリジル)ベンゾフラン誘導体（0.536g、収率63%）を白色の固体として得た。先からのニトリル（0.200g、0.694ミリモル）を濃H₂SO₄（5ml）、AcOH（4ml）及び水（2ml）の混合物中で懸濁させた。1.5時間還流した後、TLCは完全加水分解を示した。その混合物を氷中で冷却し、10NのNaOHをpH 9まで滴下して添加した。水層をジクロロメタンで洗浄し、次いで5NのHClでpH 6に酸性にした。生成物をEtOAcで抽出し、乾燥させ（MgSO₄）、溶媒を減圧で除去した。所望のカルボン酸を白色の固体として得た。

実施例19

2-プロモ-3-シクロペンチル-ベンゾ〔b〕チオフェン-6-カルボン酸エチルエステル

【0210】

【化 6 1】



10

【 0 2 1 1】

DMF (58.0ml) 中の実施例17の3-ブromo-6-シクロペンタンカルボニルフェノール (5.19g、19.30ミリモル) の溶液に、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン (4.33g、38.60ミリモル) 及びジメチルチオカルバミルクロリド (4.77g、38.6ミリモル) を室温で添加した。その混合物を室温で3時間撹拌した。その混合物を1NのHClでpH 3に酸性にし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。3%のEtOAc/ヘキサンを用いて粗混合物をシリカゲルの栓により精製して所望のチオカルバメート6.976g (100%) を無色の油として得た。

20

先からのニートの0-3-ブromo-6-シクロペンタンカルボニルN,N-ジメチルチオカルバメート (43.147g、121.1ミリモル) を180-190 の内部温度に5時間加熱した。TLC (20%のEtOAc/ヘキサン; R_f 0.6 (出発物質)、0.5 (生成物)) を使用して反応の進行を監視した。その粗物質を更に精製しないで次の反応に使用した。

先からの粗S-3-ブromo-6-シクロペンタンカルボニルN,N-ジメチルチオカルバメートをMeOH (600ml) に溶解し、KOH (40.0g、714ミリモル) を添加し、その混合物を1.5時間にわたって加熱、還流した。その混合物を室温に冷却し、溶媒を回転蒸発により除去した。残渣を水に溶解し、6NのHClによりpH 3に酸性にした。それをEtOAcで抽出し、1-5%のEtOAc/ヘキサンを用いて、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望のチオフェノール誘導体31.3g (91%) を黄色の油として得た。

30

【 0 2 1 2】

アセトン (5.0ml) 中の先からの3-ブromo-6-シクロペンタンカルボニルチオフェノール (0.314g、1.105ミリモル) の溶液に、K₂CO₃ (0.477g、3.45ミリモル) を添加し、続いてエチルブromoアセレート (0.221g、0.147ml、1.33ミリモル) を添加した。その混合物を一夜撹拌した。その反応混合物を濾紙で濾過し、濾液を濃縮した。5%のEtOAc/ヘキサンを用いてシリカゲルにより精製して生成物0.334g (82%) を無色の油として得た。

40

先からの粗エステルをTHF (12.0ml) に溶解し、1NのNaOH (5.0ml) を室温で添加した。その混合物を室温で2-3時間、又はTLCが完結反応を示すまで撹拌した。溶媒を回転蒸発により除去した。水を添加し、混合物を6NのHClでpH 3に酸性にし、EtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧で除去し、残渣を更に精製しないで使用した。

先からの粗酸に、無水酢酸 (16.0ml)、次いでNaOAc (0.573g) を添加し、その混合物を一夜にわたって加熱、還流した。その混合物を室温に冷却し、氷及びトルエンの混合物に注いだ。6NのNaOHを約7のpHまで添加し、EtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を回転蒸発により除去し、ヘキサンを用いて残渣をシリカゲルにより精製

50

して6-ブロモ-3-シクロペンチルベンゾチオフェン0.795g (80%) を無色の油として得た。

DMF (1.4ml) 中の先からの6-ブロモ-3-シクロペンチルベンゾチオフェン (0.723g、2.57ミリモル)、及びシアン化銅 (0.272g、3.04ミリモル) の混合物を一夜にわたって加熱、還流した。その混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。2NのNH₄OHを添加し、その混合物を10分間攪拌し、セライトで濾過した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧で除去した。生成物を更に精製しないで使用した。

3-シクロペンチル-6-シアノベンゾチオフェン (17.65g、77.65ミリモル) を酢酸 (310ml) に溶解し、臭素 (49.64g、310.6ミリモル) を室温で添加した。その混合物を室温で一夜攪拌し、HPLCを使用して反応の進行を監視した。反応が完結した後、トルエンを反応混合物に添加して酢酸を除去した (3x100ml)。粗生成物を減圧で乾燥させ、更に精製しないで使用した。

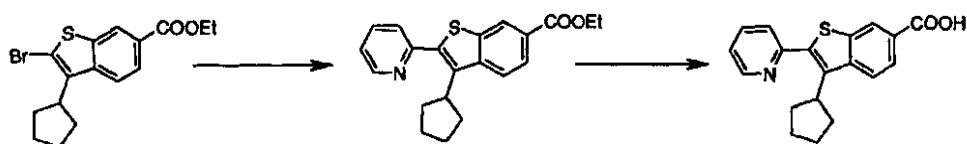
先からの粗シアノ誘導体をエタノール (150ml、変性) 及び濃H₂SO₄ (45ml) に添加し、その混合物を1-2日間にわたって加熱、還流した。完結(HPLC)後、その反応混合物を室温に冷却し、氷-水に注ぎ、ジクロロメタン (5x100ml) で抽出し、有機層を合わせ、5%のNaHCO₃、及び食塩水で洗浄した。溶媒を減圧で除去し、残渣を1%のEtOAc/ヘキサンによりシリカゲルで精製した。集めた画分を濃縮し、残渣をメタノール中でスラリーにした。固体を濾過し、氷冷メタノールで洗浄して純粋なエチルエステル15.9g (58%、2工程) をわずかに黄色の固体として得た。

実施例20

3-シクロペンチル-2-ピリジン-2-イル-ベンゾ [b] チオフェン-6-カルボン酸：

【0213】

【化62】



【0214】

実施例19の2-ブロモベンゾチオフェン (0.354g、1.00ミリモル)、2-スズ(n-ブチル)スタニルピリジン (0.442g、1.2ミリモル)、トリフェニルホスフィン (0.262g、1.00ミリモル)、塩化リチウム (0.085g、2.0ミリモル) 及びCuI (0.019g、0.1ミリモル) をDMF (10ml) に溶解し、アルゴンを30分間吹き込むことにより混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.069g、0.06ミリモル) を添加し、その混合物をアルゴン雰囲気下で100℃で攪拌した。24時間後、反応液を室温に冷却し、水 (70ml) に注ぎ、TBMEで抽出した。有機相を水(2X)及び食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望の2(2-ピリジル)ベンゾチオフェンエステル (0.197g、収率56%) を淡黄色のワックス状固体として得た。

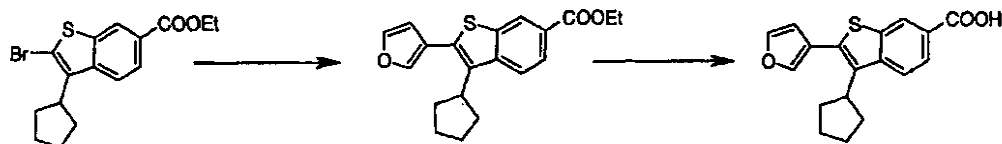
NaOHを使用して、先からのエステルを通常の様式で加水分解して標題酸を得、これは直接使用でき、又はHPLC及びフラッシュクロマトグラフィーにより精製することができた。酸を実施例37に記載された一般操作に従ってアミン誘導体にカップリングすることができた。

実施例21

3-シクロペンチル-2-フラン-3-イル-ベンゾ [b] チオフェン-6-カルボン酸：

【0215】

【化 6 3】



【 0 2 1 6 】

実施例19の2-ブロモベンゾチオフェンエステルを実施例 3 に記載された3-フランボロン酸にカップリングして所望の2(3-フリル)ベンゾチオフェンエステルを85%の収率で得た。そのエチルエステルのケン化を室温でNaOHを用いて行なって標題カルボン酸誘導体を得た。

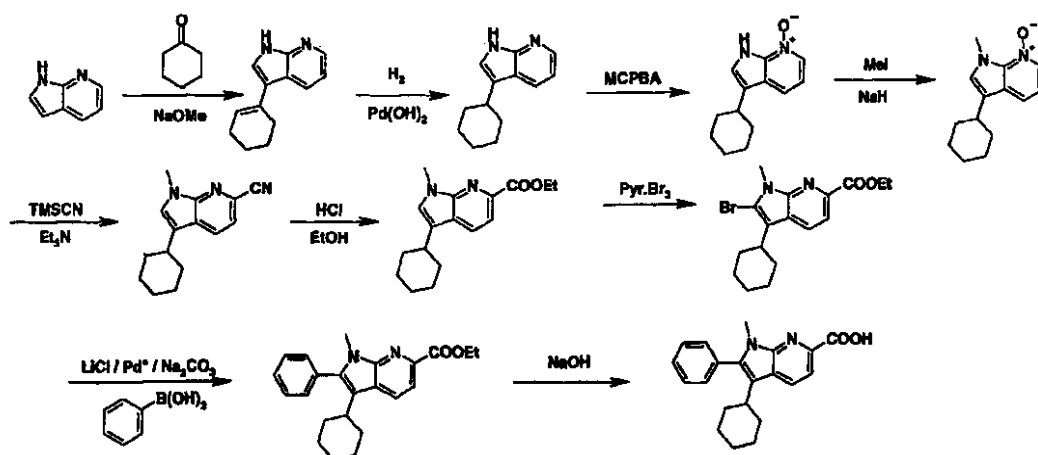
10

実施例22

3-シクロヘキシル-1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ〔2,3,b〕ピリジン-6-カルボン酸：

【 0 2 1 7 】

【化 6 4】



20

【 0 2 1 8 】

7-アザインドール (15.00g、0.127モル) をMeOH (330ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (MeOH中25%w/w、172ml、0.753モル) 及びシクロヘキサノン (52.86ml、0.51モル) を添加した。その混合物を60時間還流し、次いで減圧で濃縮した。氷-水中で冷却した後、その反応混合物を3NのHClでpH 8に酸性にし、沈殿した固体を濾過により集めた。生成物を水洗し、TBME-ヘキサンですり碎き、トルエンとともに共沸することにより乾燥させた (19.8g)。

30

先からの物質 (15.00g、75.65ミリモル) をEtOH (130ml) 及びTHF (30ml) の混合物に溶解し、20%のPd(OH)₂ / カーボン (13.0g) を添加した。その混合物を24時間にわたって1気圧のH₂ガスのもとに水素化し、その時点で追加の触媒 (1.30g) を添加した。更に16時間にわたってH₂ガスのもとに攪拌した後、触媒を濾過により除去し、その溶液を減圧で蒸発させて残渣を得、これをTBMEですり碎いて黄褐色の固体 (13.9g) を得た。

40

先からのアザインドール誘導体 (7.50g、37.45ミリモル) をDME (130ml) に溶解し、メタ-クロロ過安息香酸 (12.943g、60.0ミリモル) を添加した。2時間攪拌した後、揮発物を減圧で除去し、残渣を水 (100ml) 中で懸濁させた。その混合物を激しい攪拌下で飽和Na₂CO₃水溶液の添加によりpH 10に塩基性にした。次いで固体を濾過により集め、水及び少量のTBMEで洗浄し、乾燥させた (7.90g)。

先からの粗N-オキサイド (4.00g、18.49ミリモル) をDMF (350ml) に溶解し、NaH (60%の分散液、1.52g、38ミリモル) を5分間にわたって少しずつ添加した。その混合物を30分間攪拌し、ヨードメタン (1.183ml、19ミリモル) を20分間にわたってその懸濁液に滴下して添加した。室温で3時間攪拌した後、それ以上の進行がHPLC分析により測定されなかった。その反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出した。その抽出液を食塩水で洗浄

50

し、乾燥させ (MgSO_4)、蒸発させて黄褐色の固体 (3.65g、NMRにより60%の均一性) を得、これを精製しないで直ちに使用した。

【0219】

先からの粗生成物 (0.80g、3.47ミリモル) を MeCN (10ml) に溶解した。トリエチルアミン (1.13ml、8.1ミリモル)、続いてトリメチルシリルシアニド (2.13ml、16ミリモル) を添加した。次いでその溶液を19時間還流した。室温に冷却した後、その反応を NaHCO_3 水溶液の遅い添加により停止し、生成物を EtOAc で抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して残渣を得、15%の EtOAc -ヘキサンを使用してこれをシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (0.285g)。

そのニトリル (0.300g、1.254ミリモル) を EtOH (15ml) 中で懸濁させ、塩化水素ガスを15分間にわたって吹き込んで透明溶液を得た。次いでTLCが出発物質の完全変換を示すまでその溶液を1.5時間還流した。室温に冷却した後、揮発物を減圧で除去し、残渣を EtOAc に溶解した。その溶液を食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (15-20%の EtOAc -ヘキサン) により精製して所望のエチルエステルを淡黄色のガム (0.227g) として得た。

先からのエステル (0.100g、0.35ミリモル) を THF (4ml) に溶解し、ピリジニウムヒドロブロミドペルブロミド (0.200g、0.532ミリモル) を添加した。その混合物をシールしたバイアル中で65℃で16時間撹拌した (>80%の転化率)。その溶液を蒸発させ、残渣を EtOAc に吸収させた。その溶液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。粗物質をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (15%の EtOAc -ヘキサン) により精製した。

【0220】

先からのプロミド (0.100g、0.274ミリモル)、フェニルボロン酸 (0.049g、0.4ミリモル) 及び塩化リチウム (0.019g、0.45ミリモル) をトルエン (2ml)、 EtOH (2ml) 及び1Mの Na_2CO_3 (0.43ml) の混合物に溶解した。アルゴンガスをその溶液に30分間通すことにより、その混合物を脱気し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.035g、0.03ミリモル) を添加した。その混合物を18時間還流し、その時点後に更なる触媒 (0.035g、0.03ミリモル) を添加した。更に2時間還流した後、 EtOH を減圧で除去した。残渣を EtOAc に溶解し、その溶液を10%の HCl 水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥させた (MgSO_4)。揮発物を減圧で除去してオレンジ色のガムを得、20%の EtOAc -ヘキサンを使用してこれをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (0.105g、粗物質)。

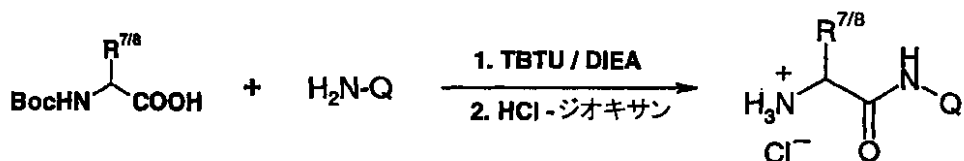
先からの部分精製エステル (0.100g、0.276ミリモル) を THF (2ml) 及び EtOH (2ml) の混合物に溶解した。1Nの NaOH (2.8ml) を添加し、その混合物を室温で4時間撹拌した。揮発物を減圧で除去し、残渣を10%の HCl 水溶液で希釈した。生成物を EtOAc (3X) で抽出し、乾燥させ (MgSO_4)、蒸発させ、逆相分取HPLCにより精製して標題化合物を得た。

実施例23

- 置換N-Boc-アミノ酸からの芳香族アミド誘導体の調製に関する一般操作:

【0221】

【化65】



【0222】

通常のアミド結合カップリング試薬を使用してN-Boc保護 - 置換アミノ酸を芳香族アミン誘導体にカップリングした。次いでN-Boc保護基を酸性条件下で開裂し、適当なアミン誘導体を塩酸塩として単離した。N-Boc-D-アラニンをエチル4-アミノシンナメートにカップリングするための下記の操作が代表的である。

(R)-1-[4-((E)-2-エトキシカルボニル-ビニル)-フェニルカルバモイル]-エチル-アンモ

10

20

30

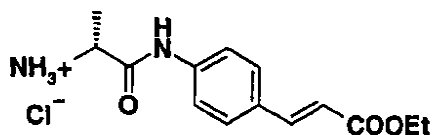
40

50

ニウムクロリド：

【 0 2 2 3 】

【 化 6 6 】



【 0 2 2 4 】

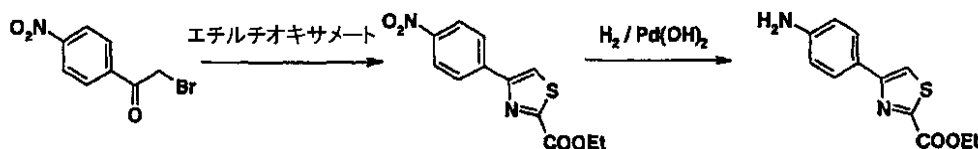
N-Boc-D-アラニン (0.284g、1.5ミリモル) をDMSO (2ml) に溶解し、DIEA (1.04ml、6
ミリモル、4 当量) を添加した。エチル4-アミノシンナメート (0.287g、1.5ミリモル)
、続いてTBTU (0.578g、1.80ミリモル) を添加し、その混合物を室温で24時間撹拌した。
その反応混合物をEtOAc (75ml) で希釈し、その溶液を水 (40ml) 、1NのNaOH (3x25ml)
、1MのKHSO₄ (2x25ml) 及び5%のNaHCO₃ (25ml) で洗浄した。抽出液を乾燥させ (MgSO₄)
、濃縮して所望のN-Boc-保護アニリドを黄色の固体 (0.411g) として得た。先からの物
質をジオキサン (10ml) 中で4NのHClとともに1時間撹拌した。揮発物を減圧で除去し、
残渣をTBMEですり碎いて標題塩酸塩を褐色の固体として得た。

実施例24

4-(4-アミノ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル：

【 0 2 2 5 】

【 化 6 7 】



【 0 2 2 6 】

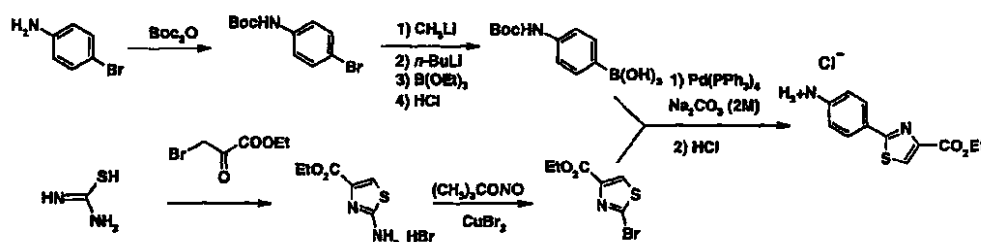
4'-ニトロ-2-ブロモアセトフェノン (6.100g、25ミリモル) 及びエチルチオキサメート
(3.460g、26ミリモル) をMeOH (20ml) に溶解し、その溶液を1時間還流した。室温に冷
却した後、沈殿した固体を濾過により集め、冷MeOHで洗浄し、真空で乾燥させた (5.15g
、収率75%) 。2:1のEtOH-THF (60ml) 中の先からのニトロエステル (2.50g、8.98ミリ
モル) 及び20%のPd(OH)₂/カーボン (200mg) の懸濁液を1気圧の水素ガスのもとに3時間
撹拌した。その懸濁液を濾過して触媒を除去し、揮発物を減圧で除去して標題化合物を赤
色を帯びたフォーム (2.05g、収率92%) として得た。

実施例25

4-(4-エトキシカルボニル-チアゾール-2-イル)-フェニル-アンモニウムクロリド：

【 0 2 2 7 】

【 化 6 8 】



【 0 2 2 8 】

p-ブロモアニリン (13.0g、76ミリモル) 及びBoc₂O (19.8g、91ミリモル) をトルエン
(380ml) に溶解し、70 °Cで15時間撹拌した。その反応混合物を室温に冷却し、蒸発、乾
燥させ、EtOAcに再度溶解し、0.1MのHCl及び食塩水で洗浄した。その有機溶液を無水MgSO₄

10

20

30

40

50

4で乾燥させ、蒸発、乾燥させ、溶離剤としてヘキサン中5%~10%のEtOAcを使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製してBoc-保護アニリン(23g)を得た。そのBoc-保護ブロモアニリン(10.7g、39.2ミリモル)をオーバーヘッド攪拌機を備えたフラスコ中で無水THF(75ml)に溶解した。その溶液を0℃に冷却し、MeLi(Et₂O中1.2M、33ml、39.2ミリモル)を滴下して添加し、その間に内部温度を7℃以下に維持した。その反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで-78℃に冷却し、その後にN-BuLi(ヘキサン中2.4M、17ml、39.2ミリモル)を滴下して添加し、内部温度を-70℃以下に維持した。その反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、B(OEt)₃(17ml、98ミリモル)を滴下して添加し(内部温度<-65℃)、攪拌を-78℃で45分間そして0℃で1時間続けた。次いでその反応混合物を15分間にわたって5%のHCl水溶液(約100ml、pH約1まで)で処理し、NaCl(s)を添加して水層を飽和した。水層を0.5MのNaOH(4x100ml)で抽出し、合わせた水層を5%のHCl(150ml、pH約1まで)で酸性にし、Et₂O(3x200ml)で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して4-アミノフェニルボロン酸のN-Bocカルバメート

10

を固体(7.5g)として得た。
チオ尿素(7.60g、100ミリモル)及びエチルプロモピルベート(12.6ml、100ミリモル)を混合し、45分間にわたって100℃に加熱した。その反応混合物の冷却後に、得られた固体をアセトンですり碎き、濾過し、EtOHで再結晶して所望のアミノチアゾール生成物(10.6g、40ミリモル)を得た。次いでそのアミノチアゾールを0℃のMeCN(160ml)中のt-ブチルニトリル(6.2g、60ミリモル)及びCuBr₂(10.7g、48ミリモル)の溶液に徐々に(20分間の期間にわたって)添加した。その反応混合物を室温に温め、2.5時間攪拌した。次いでその混合物をHCl水溶液(20%)に添加し、Et₂O(2x400ml)で抽出した。有機層をHCl水溶液(10%)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、蒸発、乾燥させた。溶離剤としてヘキサン中15%のEtOAcを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー後に、所望のプロモチアゾール生成物を約85%の収率(4.3g)で単離した。

20

ブロモチアゾール生成物(230mg、0.97ミリモル)の脱気した溶液に、DME(3ml)中の先からのボロン酸誘導体(230mg、0.97ミリモル)及びNa₂CO₃水溶液(2M、3ml)、触媒量のPd(PPh₃)₄(56mg、0.049ミリモル)を添加し、その反応混合物をアルゴン雰囲気下で80℃で20時間攪拌した。次いでその反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、食塩水、NaHCO₃水溶液(2x)及び食塩水で抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮、乾燥させた。ヘキサン中20%~30%のEtOAcを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー後に、カルバメート-エステル生成物を単離した(180mg)。30分間のジオキサン中4NのHClによるBoc保護基の除去後に、アニリン塩酸塩を単離した。

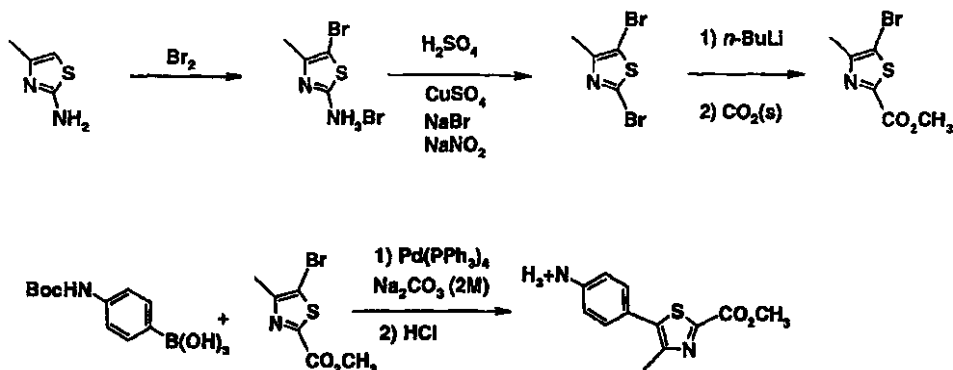
30

実施例26

4-(2-メトキシカルボニル-4-メチル-チアゾール-5-イル)-フェニル-アンモニウムクロリド:

【0229】

【化69】



40

【0230】

15のEt₂O(70ml)中の2-アミノ-4-メチルチアゾール(7.90g、69ミリモル)の溶液に

50

、激しく攪拌しながら Br_2 を30分間の期間にわたって徐々に添加した。生成した固体物質を濾過し、 EtOH で再結晶した。結晶性生成物を濾過し、真空で乾燥させて5-プロモ誘導体を HBr 塩(10.3g)として得た。次いでこの生成物を H_2O (115ml)中の CuSO_4 (11.4g)及び NaBr (9.9g)の溶液に溶解し、 H_2SO_4 (5M、360ml)を0で添加した。次いで NaNO_2 の溶液(20mlの H_2O 中6.10g)を25分間の期間にわたってその反応混合物に滴下して添加し、その温度を3以下に維持した。その反応混合物を3で20分間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌した。その反応混合物を食塩水(280ml)で希釈し、 Et_2O (3x300ml)で抽出した。エーテル層を合わせ、チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄して未反応の Br_2 を除き、無水 MgSO_4 で乾燥させ、シリカゲルのパッドで濾過した(約200ml)。溶媒を蒸発させ、所望の生成物を蒸留により単離した(15mmHgにおける沸点=80-81)。

10

ヘキサン(5ml)中のそのジプロモ中間体(500mg、1.94ミリモル)の溶液を $n\text{-BuLi}$ の冷却溶液(-70)(ヘキサン中2.2M、870 μL)に添加し、ヘキサン10mlで希釈した。その反応液を-70で1時間攪拌し、次いで $\text{CO}_2(\text{s})$ に添加した。その混合物を H_2O と Et_2O の間に分配した。水層を1Nの HCl で酸性にし(pH約2)、 EtOAc (2x)で抽出し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発、乾燥させた。残渣を MeOH/DCM に再度溶解し、 CH_2N_2 で処理し(溶液が黄色に留まるまで)、蒸発、乾燥させて所望の5-プロモ-4-メチルチアゾール-2-カルボキシレートエステルを黄色の固体(230mg)として得た。既に記載されたようにして(実施例25)この生成物を $N\text{-Boc}$ 保護4-アミノフェニルボロン酸とスズキ交差カップリングしてビルディングブロック5-(4-アミノ-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-カルボキシレートメチルエステルを得た。この生成物をジオキサン中で30分間にわたって4Nの HCl で処理して Boc 保護基を除去し、所望の化合物を得た。

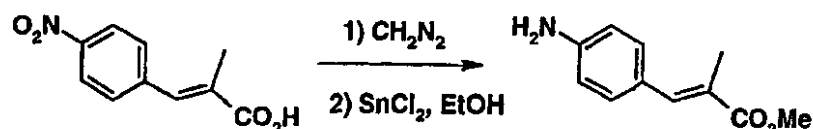
20

実施例27

(E)-3-(4-アミノ-フェニル)-2-メチル-アクリル酸メチルエステル:

【0231】

【化70】



30

【0232】

-メチル-4-ニトロケイ皮酸(53mg、0.25ミリモル)を EtOAc 及び MeOH に溶解し、持続する黄色が観察されるまで Et_2O 中の CH_2N_2 の溶液を添加した。2滴の AcOH を添加して過剰の CH_2N_2 を分解した。その混合物を EtOAc で希釈し、有機層を H_2O 、 NaOH 水溶液(1N)及び食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮、乾燥させた。残渣を EtOH (2ml)に再度溶解し、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (289mg、1.28ミリモル)を添加し、その反応混合物を1時間にわたって加熱、還流した。その混合物を室温に冷却し、 EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液の添加により反応停止した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮、乾燥させて標題化合物(40mg)を黄色の固体として得た。

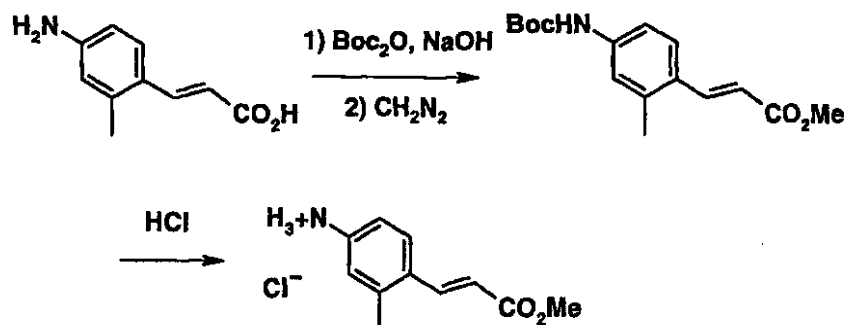
実施例28

40

4-((E)-2-メトキシカルボニル-ビニル)-3-メチル-フェニル-アンモニウムクロリド:

【0233】

【化 7 1】



10

【 0 2 3 4 】

4-アミノ-2-メチルケイ皮酸 (0.090g、0.51ミリモル) 及びNaOH (1M、1.1ml、1.1ミリモル) をジオキサン (4ml) に溶解し、Boc₂O (117mg、0.53ミリモル) を添加し、その混合物を室温で15時間撹拌した。その反応混合物をEtOAcとH₂Oの間に分配し、1NのNaOHを使用して水層のpHを塩基性であるように調節し、EtOAc (3x) で抽出した。次いで水層をpH約2に酸性にし、EtOAc (3x) で抽出した。新しい有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮してオレンジ色のガム (118mg) を得た。粗Boc-保護4-アミノ-2-メチルケイ皮酸をEtOAcに再度溶解し、持続する黄色が観察されるまでEt₂O中のCH₂N₂の溶液を添加した。二三滴のAcOHを添加して過剰のCH₂N₂を分解し、その反応混合物を10%のHCl水溶液、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮、乾燥させた。溶離剤としてヘキサン中10%のEtOAcを使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Boc-保護メチルエステルを黄色の固体 (36mg) として単離した。最後に、既に記載されたようにしてジオキサン中のHClによる酸処理後に、Boc保護基を除去して標題化合物を得た。

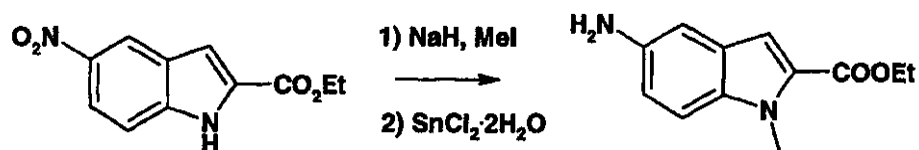
20

実施例29

5-アミノ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

【 0 2 3 5 】

【化 7 2】



30

【 0 2 3 6 】

5-ニトロインドール-2-カルボン酸のエチルエステル (0.300g、1.28ミリモル) を無水DMF (6ml) に溶解し、NaH (0.078g、60%、1.92ミリモル) を添加した。その反応液を室温で20分間撹拌し、次いでMeI (160 µL、2.56ミリモル) を添加し、撹拌を3時間続けた。その反応をNaHCO₃水溶液 (約1%) の添加により停止し、その間激しく撹拌した。生成した褐色の固体 (0.096g) を濾過し、空气中で一夜乾燥させた。

40

次いでそのN-メチルニトロ誘導体 (196mg、0.79ミリモル) をDMF (4ml) に溶解し、H₂O (400 µL) 及びSnCl₂·2H₂O (888mg、3.95ミリモル) を添加し、その混合物を60℃で3時間撹拌した。次いでその混合物を10%のNaHCO₃水溶液とEtOAcの間に分配し、激しく撹拌した。水層をEtOAcで再度抽出し、合わせたEtOAc層を食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮、乾燥させた。溶離剤として1:1の比のEtOAc/ヘキサンを使用して、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して純粋な5-アミノインドール誘導体 (118mg) を得た。

上記された条件下のその他のアルキル化剤 (例えば、EtI、プロパルギルブロミド、ベンジルブロミド) による5-ニトロインドール-2-カルボキシレートのN-アルキル化が相当する5-アミノ-1-アルキル-1H-インドール-2-カルボキシレートを生じた。

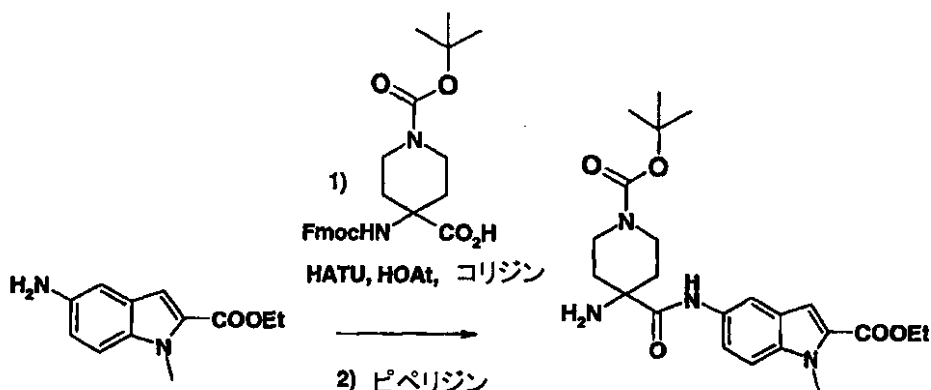
50

実施例30

5-〔1-(4-アミノ-1-*t*-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-メタノイル〕-アミノ}-1-メチル-1*H*-インドール-2-カルボン酸エチルエステル:

【0237】

【化73】



【0238】

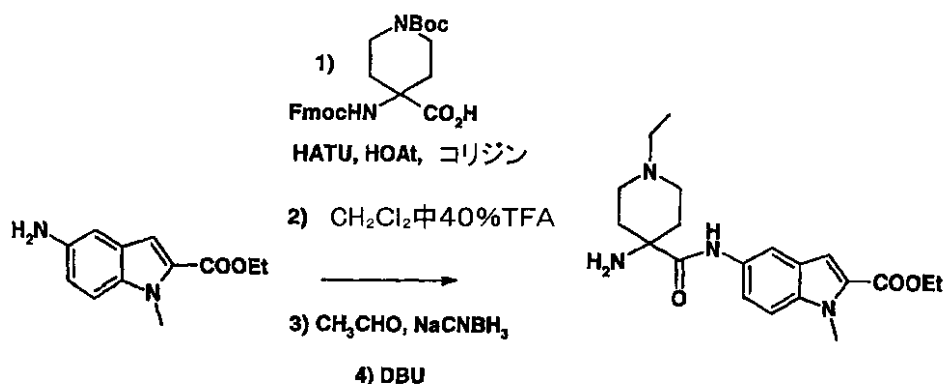
DMF (2ml) 中の実施例29からのアミン (70mg、0.32ミリモル)、N-Fmoc-アミノ-(4-N-Boc-ピペリジニル)カルボン酸 (150mg、0.32ミリモル)、HATU (139mg、0.35ミリモル)、HOAt (48mg、0.35ミリモル) 及びコリジン (155mg、1.28ミリモル) の溶液を室温で15時間攪拌した。その反応混合物をEtOAcで希釈し、1%のクエン酸水溶液(2x)、飽和NaHCO₃(2x)及び食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮、乾燥させてオレンジ色の固体 (210mg) を得、これを精製しないで次の反応に使用した。DMF (3ml) 及びピペリジン (95ml、0.95ミリモル) 中の粗酸 (210mg) の溶液を室温で3時間攪拌した。その反応混合物を濃縮、乾燥させ、溶離剤としてヘキサン中50%のEtOAcから100%のEtOAcまでの溶媒勾配を使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物を褐色の固体 (110mg) として得た。

実施例31

5-〔1-(4-アミノ-1-エチル-ピペリジン-4-イル)-メタノイル〕-アミノ}-1-メチル-1*H*-インドール-2-カルボン酸エチルエステル:

【0239】

【化74】



【0240】

実施例29の5-アミノインドール誘導体を実施例30に記載されたようにしてN-Fmoc-アミノ-(4-N-Boc-ピペリジニル)カルボン酸にカップリングした。

そのBoc保護基を通常の方法でCH₂Cl₂中25%のTFAで除去し、次いで生成物をEtOH (6ml) に溶解した。AcOH (133mg)、アセトアルデヒド (33mg、0.74ミリモル) 及びNaCNBH₃ (23mg、0.37ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その反応混合物を濃縮して溶媒の殆どを除去し、残渣をEtOAcに再度溶解し、飽和NaHCO₃及び食塩水で

洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮してN-エチル誘導体をオレンジ色の固体として得た。

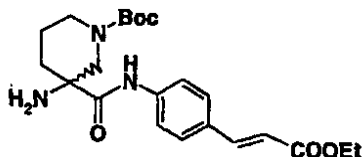
この固体をTHF (2.5ml) に溶解し、DBU (113mg、0.74ミリモル) を添加し、その混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残りの残渣をEtOAcに溶解し、有機層を飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄した。更に、有機層を1NのHCl及びH₂O(2x)で抽出し、合わせた水層のpHを1NのNaOHでpH約10に調節した。次いで水層をEtOAc(3x)で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮、乾燥させて標題アミン誘導体 (44mg) を得た。

実施例32

(E)-3-(4-{[1-(3-アミノ-ピペリジン-3-イル)-メタノイル]-アミノ}-フェニル)-アクリル酸エチルエステル :

【0241】

【化75】



【0242】

実施例31に記載された操作と同様の操作に従って、市販のN-Fmoc-アミノ-(3-N-Boc-ピペリジニル)カルボン酸を4-アミノケイ皮酸のエチルエステルにカップリングし、Fmoc保護基を除去してラセミ形態の実施例32の標題化合物を得た。

また、溶離剤としてMeCN中35%のH₂Oを使用して、ラセミ出発物質、N-Fmoc-アミノ-(3-N-Boc-ピペリジニル)カルボン酸をキラル担体 (キラセルOD、10ミクロン、2.00cm (内径) x25cm) による分取HPLCにより2種の鏡像体に分割することができた。

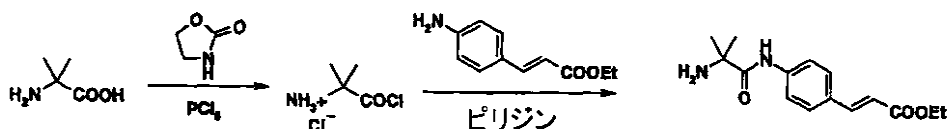
実施例33

、-二置換アミノ酸を芳香族アミンにカップリングするための一般操作

(E)-3-[4-(2-アミノ-2-メチル-プロパノイルアミノ)-フェニル]-アクリル酸エチルエステル :

【0243】

【化76】



【0244】

E.S. Uffelmanら (Org. Lett. 1999, 1, 1157) により記載された操作を適合して、2-アミノイソ酪酸を相当するアミノ酸クロリド塩酸塩に変換した。2-オキサゾリジノン (12.30g、0.141ミリモル) をMeCN (150ml) に溶解し、五塩化リン (49.02g、0.235モル、1.7当量) を一度に添加した。その均一混合物を室温で24時間攪拌した。2-アミノイソ酪酸 (14.55g、0.141モル) を添加し、その懸濁液を室温で48時間攪拌した。所望の酸クロリド塩酸塩を濾過により集め、MeCNで洗浄し、真空中で乾燥させた。

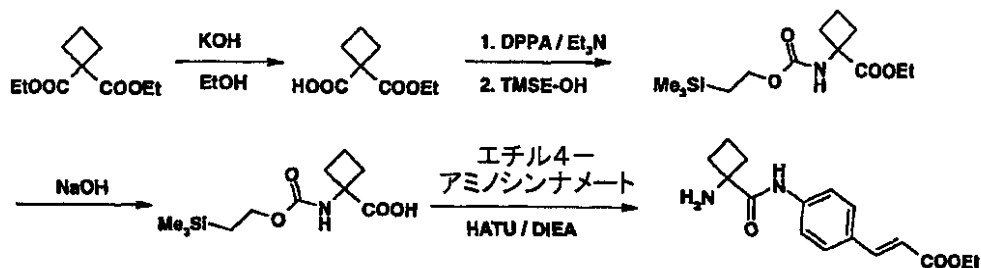
その酸クロリド (12.778g、80ミリモル、1.4当量) をDCM (200ml) 中で懸濁させ、エチル4-アミノシンナメート (11.045g、57.7ミリモル、1当量) を添加した。ピリジン (7.01ml、86.6ミリモル、1.5当量) を滴下して添加し、その混合物を室温で3.5時間攪拌した。次いでその反応液を1NのNaOH (25ml) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (100ml) の混合物に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機相をNaHCO₃水溶液、水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧で除去して標題化合物を白色の固体 (15.96g、収率101%) として得た。

実施例34

(E)-3-(4-{[1-(1-アミノ-シクロブチル)-メタノイル]-アミノ}-フェニル)-アクリル酸エチルエステル:

【0245】

【化77】



10

【0246】

ジエチル1,1-シクロブタンジカルボキシレート (20.00g、100ミリモル) 及びKOH (6.60g、100ミリモル) をEtOH (100ml) 中で2時間還流した。室温に冷却した後、揮発物を減圧で除去し、残渣をEt₂Oと4NのHClの間に分配した。有機抽出液を水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧で除去してモノエステルを透明な油 (14.45g、収率84%) として得た。

先からのモノエステル (14.45g、84ミリモル)、Et₃N (14.1ml、100ミリモル) 及びジフェニルホスホリルアジド (24.05g、87.4ミリモル) を乾燥トルエン (114ml) に溶解し、その混合物を80℃で1時間加熱し、110℃で更に1時間加熱した。トリメチルシリルエタノール (9.94g、100ミリモル) を一度に添加し、その混合物を48時間還流した。次いでトルエンを減圧で除去し、残渣をDCMに溶解した。その溶液を水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。減圧で濃縮して暗色の油を得、溶離剤としてヘキサン中30%のEtOAcを使用してこれをシリカゲルのパッドに通すことにより精製した。所望のカルバメートを透明な黄色の液体 (21.0g) として得た。先からのカルバメート (1.50g、5.22ミリモル) をTHF (5ml) に溶解し、2NのNaOH (5ml) を添加した。その混合物を70℃で1時間撹拌した。水で希釈した後、水相をEt₂Oで洗浄して未反応の出発物質を除去した。次いで水相をKH₂SO₄で酸性にし、生成物をEtOAcで抽出した。所望の遊離カルボン酸を油 (1.25g) として得た。

20

30

先からの酸 (0.519g、2.0ミリモル) をDCM (10ml) に溶解した。DIEA (1.39ml、8.0ミリモル、4当量)、続いてエチル4-アミノシンナメート (0.573g、3.0ミリモル、1.5当量) 及びHATU (1.143g、3.0ミリモル、1.5当量) を添加した。その混合物を室温で3日間撹拌した。その反応液をTBME (100ml) に注ぎ、その溶液を10%のクエン酸水溶液 (2x25ml) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (25ml) で連続して洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧で除去し、残渣を30分間にわたってTFA (10ml) とともに撹拌した。次いで揮発物を減圧で除去し、残渣をヘキサンとともに2回同時蒸発させた。粗生成物をTBME (60ml) に溶解し、その溶液を1NのNaOH (2x25ml) で洗浄した。乾燥させた後 (Na₂SO₄)、揮発物を真空中で除去して標題化合物を明褐色の固体 (0.500g) として得た。

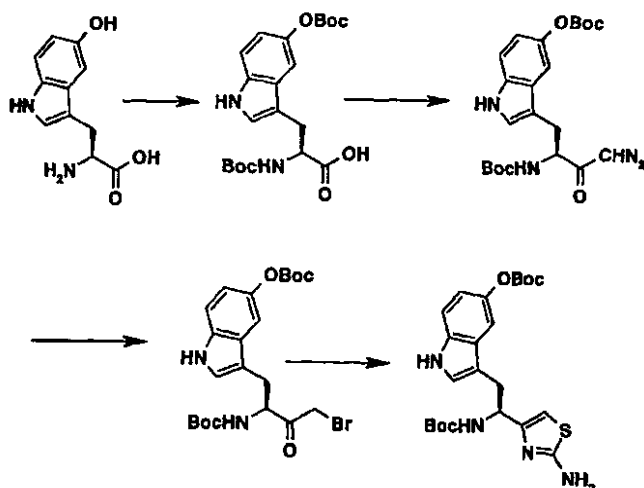
実施例35

炭酸3-[(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エチル]-1H-インドール-5-イルエステルtert-ブチルエステル:

【0247】

40

【化 7 8】



10

【 0 2 4 8】

(S)-5-ヒドロキシトリプトファンをV.F. Pozdnev, Chem. Nat. Compd. (Engl. Transl.) 1982, 18(1), 125の方法によりそのビス-Boc誘導体に変換し、これを遊離カルボン酸として単離した。この物質(1.0377g、2.47ミリモル)をTHF(5ml)に溶解し、DIEA(0.645 ml、3.7ミリモル)を添加し、その混合物を氷中で冷却した。イソブチルククロホルメート(0.384ml、2.96ミリモル)を添加し、その混合物を0-5℃で18時間撹拌した。次いでEt₂O中の過剰のジアゾメタン(0.6M、15ml)を添加し、その混合物を1時間撹拌した。ジアゾメタンの別の部分(10ml)を添加し、40分後に、反応液をEt₂O(75ml)で希釈した。その溶液を10%のクエン酸水溶液(25ml)及び飽和NaHCO₃水溶液(25ml)で連続して洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。揮発物を減圧で除去し、40%のEtOAc/ヘキサンを用いて残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。ジアゾメチルケトンを経黄色のフォーム(0.783g)として得た。

20

先からのジアゾメチルケトンを経EtOAc(10ml)に溶解し、その溶液を-30℃に冷却した。AcOH中のHBrの溶液(48%w/w、0.384ml)を60分間にわたって滴下して添加した。次いでその冷反応混合物を経Et₂O(100ml)で希釈し、10%のクエン酸水溶液(2x25ml)及び飽和NaHCO₃水溶液(25ml)で連続して洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。揮発物を減圧で除去し、残渣をヘキサンとともに同時蒸発させてプロモメチルケトンを経白色のフォーム(0.870g)として得た。

30

先からのプロモメチルケトンを経室温で18時間にわたってMeCN中でチオ尿素(2当量)と反応させた。次いで溶媒を減圧で除去し、残渣を最小のDMSOに溶解した。この溶液を水(15ml)及びDIEA(0.2ml)の混合物に撹拌しながら滴下して添加した。生成した沈殿を濾過により集め、水洗し、乾燥させて標題化合物を得た。

この方法は一般的であり、適当なチオアミド又はチオ尿素誘導体を上記のプロモメチルケトン化合物と反応させることによりその他の2-アルキル及び2-アルキルアミノチアゾール誘導体の調製に適用し得る。

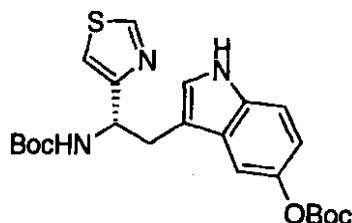
40

実施例36

炭酸3-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-チアゾール-4-イル-エチル)-1H-インドール-5-イルエステルtert-ブチルエステル:

【 0 2 4 9】

【化 7 9】



【 0 2 5 0】

乾燥ジオキサン（5ml）中の P_2S_5 （0.89g、2.0ミリモル）の攪拌懸濁液に、乾燥ホルムアミド（433 μ L、10.9ミリモル）を添加した。その混合物を90 で2.5時間加熱した（自由懸濁を維持するために、時折のすり碎きを必要とした）。その懸濁液を室温に冷却し、固体を濾別し、実施例29からのプロモケトン（0.5ミリモル）を濾液に添加した。その溶液を2時間にわたって80 に加熱し、次いでEtOAc（25ml）で希釈し、5%のクエン酸水溶液（2x20ml）、5%の重炭酸ナトリウム水溶液（2X10ml）及び食塩水で洗浄した。乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、溶媒を減圧で除去した後、標題化合物を得た。

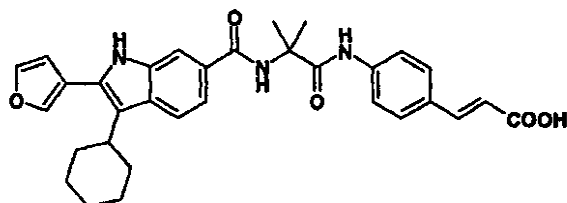
実施例37（エントリー2050）

5-又は6-インドールカルボン酸を， -二置換アミノアミドにカップリングするための一般操作

(E)-3-〔4-(2-〔〔1-(3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-イル)-メタノイル〕-アミノ〕-2-メチル-プロパノイルアミノ)-フェニル〕-アクリル酸：

【 0 2 5 1】

【化 8 0】



【 0 2 5 2】

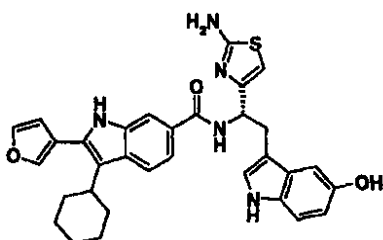
実施例3のメチルエステルから誘導されたインドールカルボン酸（0.050g、0.16ミリモル）、実施例33のアミノアミド誘導体（0.053g、0.019ミリモル、1.2当量）及びHATU（0.122g、0.32ミリモル、2当量）をDMSO（1ml）に溶解した。DIEA（0.14ml、0.8ミリモル、5当量）を添加した。その混合物を室温で1時間攪拌し、次いで50 で1時間にわたって2.5NのNaOH（0.3ml）で処理してシンナメートエステル官能基の加水分解を行なった。次いでその混合物をTFAでpH 1に酸性にし、標題化合物を分取逆相HPLCにより単離した（0.033g）。

実施例38（エントリー1010）

チアゾール誘導体（実施例35、36）を6-インドールカルボン酸にカップリングするための一般操作：

【 0 2 5 3】

【化 8 1】



10

20

30

40

50

【 0 2 5 4 】

実施例35のチアゾール誘導体をジオキサン中で4NのHClとともに撹拌することにより脱保護し、実施例37に記載されたようにしてDMSO中のTBTU/DIEAを使用して実施例3のメチルエステルから誘導された6-インドールカルボン酸にカップリングした。カップリング後に、標題化合物を分取逆相HPLCにより直接単離した。

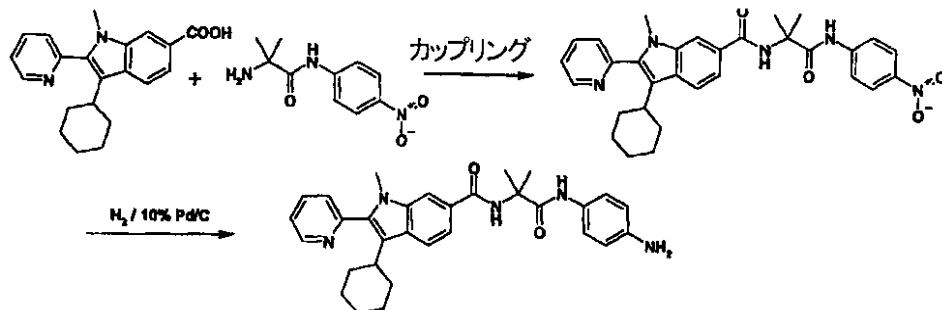
実施例39

3-シクロヘキシル-1-メチル-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-カルボン酸〔1-(4-アミノ-フェニルカルバモイル)-1-メチル-エチル〕-アミド(エントリー2072)：

【 0 2 5 5 】

【 化 8 2 】

10



【 0 2 5 6 】

20

実施例33の操作に従って、N-アミノイソブチリルクロリド及び4-ニトロアニリンから調製されたアミノアミド誘導体を通常の方法(実施例37)で実施例9のインドール誘導体にカップリングした。

そのニトロ誘導体をMeOH中で5時間にわたって水素化して(1気圧のH₂ガス、10%のPd/C)、分取逆相HPLCによる精製後に標題化合物を得た。

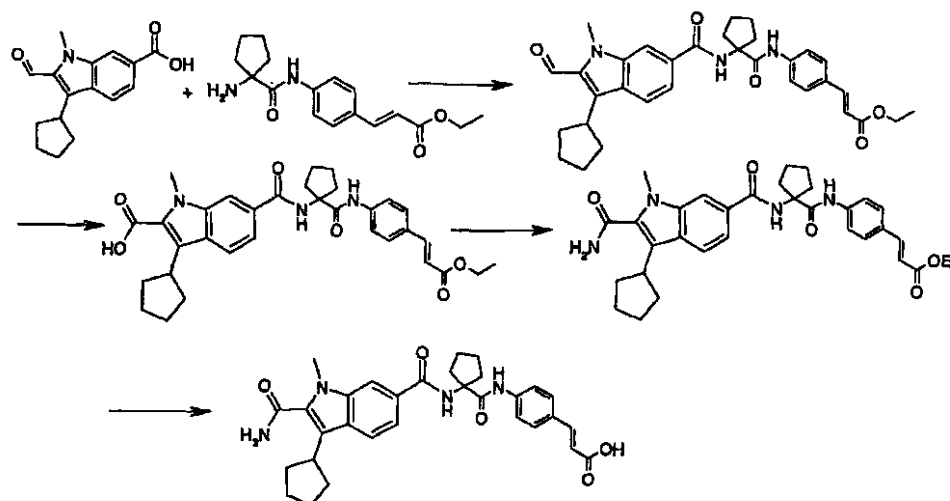
実施例40

(E)-3-(4-{[1-(1-{[1-(2-カルバモイル-3-シクロペンチル-1-メチル-1H-インドール-6-イル)-メタノイル]-アミノ}-シクロペンチル)-メタノイル]-アミノ}-フェニル)-アクリル酸：

【 0 2 5 7 】

【 化 8 3 】

30



40

【 0 2 5 8 】

CH₂Cl₂中の実施例16のエステルアルデヒドのケン化により誘導された、酸アルデヒド(50mg、0.184ミリモル)及び実施例33に記載された操作を適合して調製された、アミン(55.7mg、0.184ミリモル)の混合物に、HATU(84mg、0.221ミリモル)及びDIEA(128μL、0.738ミリモル)を連続して添加した。その反応混合物を室温で一夜撹拌し、次いで濃縮し

50

た。残渣をEtOAcに溶解し、10%のクエン酸水溶液(2X)、飽和NaHCO₃水溶液、水次いで食塩水で連続して洗浄した。通常の処理(MgSO₄、濾過そして濃縮)後に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(2cm、35%のAcOEt-ヘキサン)にかけて所望のアミド-アルデヒド誘導体(83.5mg、0.150ミリモル、収率81.5%)を得た。

0 のtert-ブタノール(2ml)及び2-メチル-2-ブテン(1.2ml)の混合物中の先からのアルデヒド(87mg、0.157ミリモル)に、リン酸塩緩衝液(水600 µL中のNaH₂PO₄ 216mg、1.57ミリモル)中の亜塩素酸ナトリウム(141.6mg、1.57ミリモル)の新たに調製した溶液を添加した。その反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで食塩水を添加した。その混合物をEtOAc(2X)で抽出し、合わせた有機層を0.5Nの水溶液及び食塩水で連続して洗浄した。通常の処理(MgSO₄、濾過そして濃縮)後に、所望の粗酸を白色の固体(82.6mg、収率92.3%)として単離した。

10

0 のDMF中のその酸(15mg、0.0275ミリモル)に、DIEA(7.2 µL、0.0413ミリモル)及びイソブチルクロロホルメート(10.7 µL、0.0413ミリモル)を連続して添加した。その反応混合物をこの温度で30分間攪拌し、次いで水酸化アンモニウム(7.5 µL、0.056ミリモル)を添加した。添加後に、混合物を室温に徐々に温め、一夜攪拌した。1NのNaOH水溶液を添加し(275 µL、0.275ミリモル)、その反応混合物を60 °Cで1.5時間加熱した。最後に、氷酢酸を添加して過剰の水酸化物を分解し、その混合物をHPLCで精製した。凍結乾燥後に、所望のアミドを白色の固体として単離した(2.6mg、0.005ミリモル、収率18%)

。アンモニアを所望のアミンで置換することにより、その他の2-カルボキサミド誘導体を同様の様式で調製した。

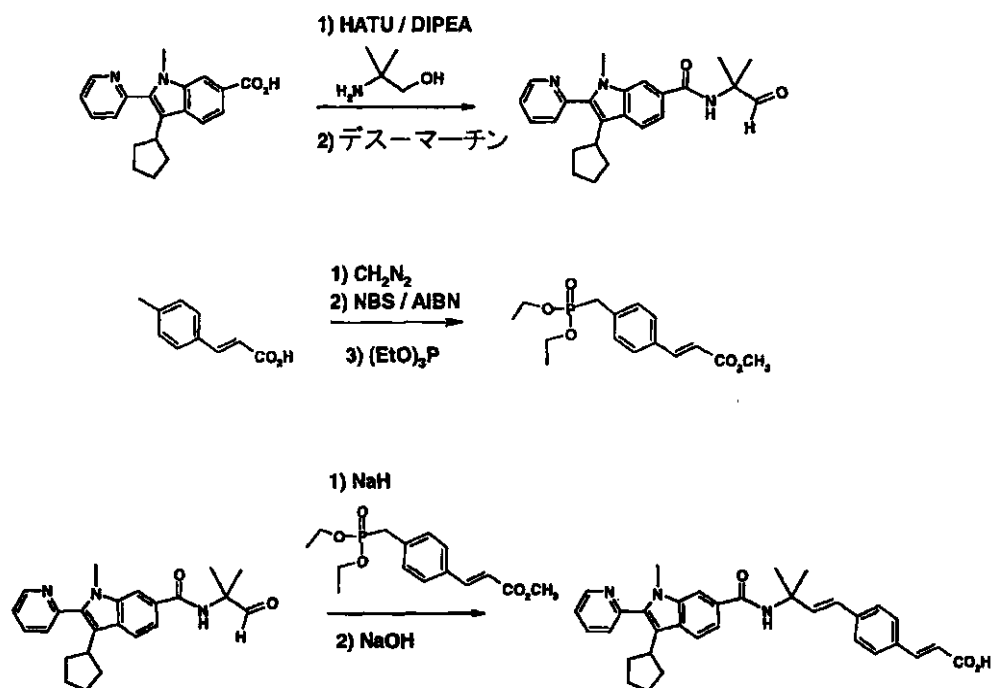
20

実施例41

(E)-3-[4-((E)-3-{[1-(3-シクロペンチル-1-メチル-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)-メタノイル]-アミノ}-3-メチル-ブテン-1-イル)-フェニル]-アクリル酸:

【0259】

【化84】



30

40

【0260】

3-シクロペンチル-1-メチル-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-カルボン酸(0.100g、0.31ミリモル)、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(0.028g、0.31ミリモル)及びHATU(0.154g、0.41ミリモル)をDMSO(5ml)に溶解した。この混合物に、DIEA(0.22ml、1.2ミリモル)を添加し、その溶液を室温で3時間攪拌した。その反応混合物をEtOAc(100

50

ml) に注ぎ、その溶液を飽和NaHCO₃水溶液 (2x25ml) 及び食塩水 (25ml) で連続して洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中60-70%のEtOAcを使用する) により精製して一級アルコール中間体を黄色の油 (0.048g) として得た。この生成物をCH₂Cl₂ (2ml) に溶解し、デス-マーチン過ヨウ素酸塩 (0.063g、0.15ミリモル) を添加し、その混合物を室温で30分間撹拌した。その反応混合物をCH₂Cl₂ (100ml) で抽出し、有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧で除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中60%のEtOAcを使用する) により精製してアルデヒド中間体 (0.011g) を得た。

黄色が持続するまで (過剰のジアゾメタンの存在を示す)、ジアゾメタンをCH₃OH/CH₂Cl₂ (5ml/15ml) 中の4-メチルケイ皮酸 (3.0g、18.5ミリモル) の溶液に徐々に添加した。その溶液を減圧で蒸発、乾燥させ、残渣をCCl₄ (15ml) に再度溶解した。N-ブロモスクシンイミド (3.62g、20.4ミリモル) 及びAIBN (0.304g、1.85ミリモル) を添加し、その混合物を3時間にわたって還流して撹拌した。次いでその溶液を室温に冷却し、濾過した。有機層をNaOH水溶液 (0.5N、2x50ml) 及び水 (50ml) で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0-40%のEtOAc) により精製してプロミド中間体を白色の固体 (2.4g) として得た。この生成物を(EtO)₃P (37.7ml、220ミリモル) に溶解し、160 °Cで加熱、還流した。生成したエチルプロミドを2.5時間の期間にわたってディーン-スターク蒸留装置中で集めた。その反応混合物を真空で凝縮して黄色の固体を得、次いでこれをフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中70-100%のEtOAc) により精製してホスホネートを白色の固体 (1.9g) として得た。

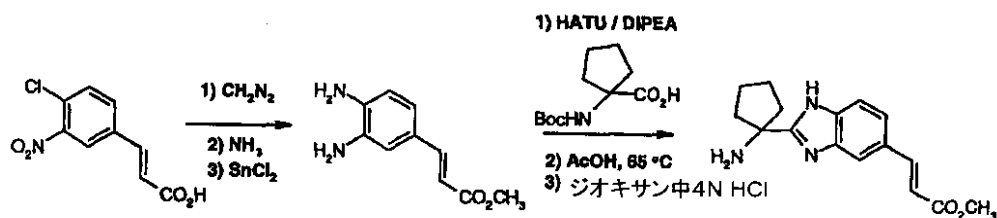
無水THF (300 µL) 中のホスホネート (20mg、0.06ミリモル) 及びNaH (60%、3.5mg、0.087ミリモル) の溶液を室温で30分間撹拌した。THF中のアルデヒド中間体 (11mg、0.029ミリモル) の溶液を添加し、撹拌を4時間続けた。その期間後に、NaOH水溶液 (2.5N、50 µL) を添加し、その混合物を40 °Cで15時間撹拌した。その混合物を氷酢酸 (約1ml) で酸性にし、濃縮し、逆相HPLCにより精製して標題化合物 (3.7mg) を黄色の固体として得た。

実施例42

(Z)-3-〔2-(1-アミノ-シクロペンチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル〕-アクリル酸メチルエステル:

【0261】

【化85】



【0262】

黄色が持続するまで (過剰のジアゾメタンの存在を示す)、ジアゾメタンをCH₃OH/CH₂Cl₂ 中の4-クロロ-3-ニトロケイ皮酸の溶液に徐々に添加した。その溶液を減圧で蒸発、乾燥させ、残渣をDMSOに溶解した。その溶液を140 °Cに加熱し、アンモニアガスを4時間の期間にわたって吹き込んだ。その混合物を室温に冷却し、N₂で脱気し、氷に注いだ。生成した沈殿を濾過し、冷水で洗浄し、真空で16時間乾燥させて粗4-アミノ-3-ニトロケイ皮酸エステルを黄色の固体 (2.05g) として得た。固体をエタノール (40ml) に溶解し、SnCl₄・二水和物 (9.91g、43.9ミリモル) を添加し、その反応混合物を4時間にわたって加熱、還流した。その溶液を濃縮してエタノールの殆どを除去し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液を徐々に添加した。その混合物を20分間撹拌し、有機層を食塩水で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧で蒸発、乾燥させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフ

ィー（ヘキサン中50%～70%のEtOAcを使用する）により精製してジアミノ中間体を黄色の固体（1.03g）として得た。

3,4-ジアミノシンナメートエステルの一部（186mg、0.970ミリモル）及びN-Boc-1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（222mg、0.970ミリモル）をHATU/DIEAの存在下でカップリングし（通常の方法で）、生成したアミド生成物を酢酸（4ml）の溶液中で65℃で加熱することにより脱水した。その反応残渣を逆相HPLCにより精製してN-Boc保護(Z)-3-[2-(1-アミノ-シクロペンチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アクリル酸エチルエステルを得た。

Boc保護基を通常の方法でジオキサン中の4NのHClで除去して(Z)-3-[2-(1-アミノ-シクロペンチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アクリル酸エチルエステルを黄色のフォーム（200mg）として得た。

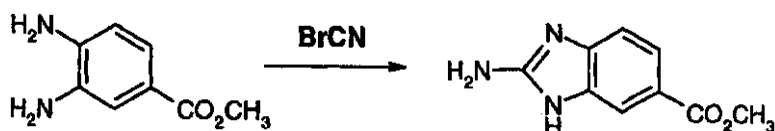
10

実施例43

2-アミノ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸：

【0263】

【化86】



20

【0264】

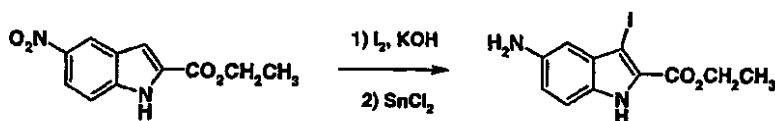
臭化シアンの溶液（5M、1.44ml、7.22ミリモル）を水（10ml）中の3,4-ジアミノベンゾエート（1.0g、6.02ミリモル）の懸濁液に徐々に添加した。その混合物を室温で24時間撹拌した。生成物が褐色の固体（890mg）として沈殿するまで、Na₂CO₃の水溶液（10%）を徐々に添加した。

実施例44

5-アミノ-3-ヨード-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル：

【0265】

【化87】



30

【0266】

エチル5-ニトロインドール-2-カルボキシレート（1.00g、4.27ミリモル）をDMF（15ml）に溶解し、KOH（0.84g、14.9ミリモル）を添加し、その混合物を室温で10分間撹拌した。ヨウ素（1.084g、4.27ミリモル）を添加し、撹拌を3時間続けた。その反応混合物をNaHSO₃（1g）及び濃NH₄OH（2.5ml）を含む水（150ml）の溶液に注いだ。生成した沈殿を濾過し、水洗し、乾燥させて3-ヨード中間体をベージュ色の固体（1.49g）として得た。この固体の一部（503mg、約1.4ミリモル）をエタノール（15ml）に溶解し、SnCl₂・二水和物（1.58g、6.99ミリモル）を添加し、その反応混合物を4時間にわたって加熱、還流した。その溶液を濃縮してエタノールの殆どを除去し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液をpH=8-9まで徐々に添加した。その混合物を20分間撹拌し、有機層を食塩水で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧で蒸発、乾燥させた。残渣（褐色の固体431mg）は更に精製しないでインヒビターの合成に使用されるのに妥当な純度の所望の生成物5-アミノ-3-ヨード-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを含んでいた。

40

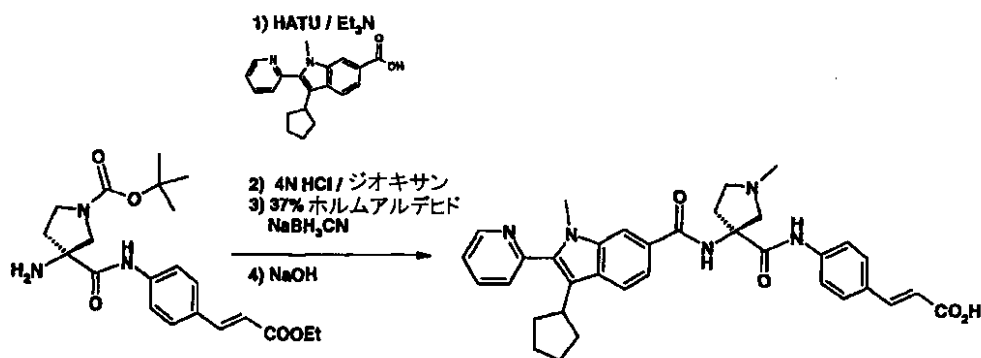
実施例45

(E)-3-(4-{[1-((S)-3-{[1-(3-シクロペンチル-1-メチル-2-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-6-イル]-メタノイル}-アミノ)-1-メチル-ピロリジン-3-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル)-アクリル酸：

50

【 0 2 6 7 】

【 化 8 8 】



10

【 0 2 6 8 】

3-シクロペンチル-1-メチル-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-カルボン酸 (0.197g、0.589ミリモル)、適当なアミン (0.170g、0.420ミリモル) 及びHATU (0.320g、0.840ミリモル) をDMSO (4ml) に溶解した。この混合物に、Et₃N (0.300ml、2.15ミリモル) を添加し、その溶液を室温で5時間撹拌した。その反応混合物をEtOAc (100ml) に注ぎ、その溶液を1%のクエン酸水溶液 (2x25ml)、飽和NaHCO₃水溶液 (2x25ml) 及び食塩水 (25ml) で連続して洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1の比のヘキサン/EtOAcを使用する) により精製して中間体生成物をわずかに着色したフォーム (280mg) として得た。この生成物をジオキサン中の4NのHCl (3.0ml) 中で1時間撹拌し (Boc保護基を除去するため)、次いで全ての揮発性成分を減圧で除去した。

20

残渣の一部 (41mg、0.060ミリモル) をエタノール (2ml) に溶解し、酢酸 (31mg、0.530ミリモル) を添加し、37%のホルムアルデヒド水溶液 (15μL、約0.2ミリモル) 及びNaBH₃CN (5.6mg、0.090ミリモル) を添加し、その混合物を室温で30分間撹拌した。溶媒を減圧で除去し、残渣をDMSO (1ml) に再度溶解し、NaOH水溶液 (2.5N、230μL、0.58ミリモル) を添加し、その混合物を室温で2時間撹拌した。その反応混合物を酢酸 (約1ml) の添加により酸性にし、C18逆相分取HPLCにより精製して最終生成物を明黄色の固体 (11mg) として得た。

30

【 0 2 6 9 】

実施例46：NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ活性の抑制

本発明の化合物を下記のアッセイに従ってC型肝炎ウイルスRNA依存性ポリメラーゼ (NS5B) に対する抑制活性について試験した。

基質は

遊離5'C位置でビオチンで修飾された12ヌクレオチドRNAオリゴ-ウリジレート (又はオリゴ-ウリジン-モノホスフェート) (オリゴ-U) プライマー；

不均一な長さ (1000-10000ヌクレオチド) の相補ポリ-アデニレート (又はアデノシンモノホスフェート) (ポリA) 鋳型；及び

UTP- [5,6³H] である。

40

ポリメラーゼ活性をオリゴ-Uプライマーから延長された鎖へのUMP- [5,6³H] のとり込みとして測定する。³H-標識反応生成物をストレプトアビジンで被覆されたSPA-ビーズにより捕獲し、トップカウントで定量する。

全ての溶液をDEPC処理ミリQ水 [DEPC2mlをミリQ水1Lに添加し、その混合物を激しく振とうしてDEPCを溶解し、次いで121℃で30分間オートクレーブ処理する] からつくった。

酵素：完全長HCV NS5B (配列番号1) をバキュロウイルス感染昆虫細胞からのN末端ヘキサ-ヒスチジン融合タンパク質として精製した。その酵素は貯蔵緩衝液 (以下を参照のこと) 中で-20℃で貯蔵し得る。これらの条件下で、活性を少なくとも6ヶ月にわたって維持することがわかった。

50

基質：ビオチニル化オリゴ-U₁₂プライマー、ポリ(A)鋳型、及びUTP-〔5,6³H〕を水に溶解した。これらの溶液は-80 で貯蔵し得る。

【 0 2 7 0 】

アッセイ緩衝液： 20mM トリス-HCl pH 7.5
5mM MgCl₂
25mM KCl
1mM EDTA
1mM DTT

NS5B貯蔵緩衝液： 0.1 μM NS5B
25mM トリス-HCl pH 7.5
300mM NaCl
5mM DTT
1mM EDTA
0.1% n-ドデシルマルトシド
30% グリセロール

10

試験化合物カクテル：アッセイの直前に、本発明の試験化合物を15%のDMSOを含むアッセイ緩衝液に溶解した。

基質カクテル：アッセイの直前に、基質を下記の濃度にアッセイ緩衝液中で混合した。

【 0 2 7 1 】

【 表 1 】

20

	基質カクテル中の濃度	アッセイにおける最終濃度
RNA _{sin} TM	0.5U/μL	1.67U/μL
ビオチン-オリゴ-U ₁₂	3ng/μL	1ng/μL
プライマー		
ポリ A 鋳型	30ng/μL	10ng/μL
UTP-〔5,6- ³ H〕 35 Ci/ミリモル	0.025 μCi/μL	0.0083 μCi/μL 0.25 μM
UTP	2.25 μM	0.75 μM

30

酵素カクテル：アッセイの直前に、RNAポリメラーゼ(NS5B)カクテルを下記の仕様にアッセイ緩衝液中で調製した。

【 0 2 7 2 】

【 表 2 】

成分	カクテル中の濃度
トリス-HCl、pH 7.5	20mM
MgCl ₂	5mM
KCl	25mM
EDTA	1mM
DTT	1mM
n-ドデシルマルトシド	1 %
NS5B	30nM

40

【 0 2 7 3 】

プロトコル：

そのアッセイ反応を

試験化合物カクテル20 μL；

基質カクテル20 μL；及び

酵素カクテル20 μL

を連続して添加することによりマイクロフルオーTM白色 “ U ” 底プレート (ダイナテクTM #

50

7105) 中に行なった(アッセイ中の最終[NS5B] = 10nM; アッセイ中の最終[n-ドデシルマルトシド] = 0.33%; アッセイ中の最終DMSO = 5%)。

その反応液を室温で1.5時間インキュベートした。ストップ溶液(20 μ L; 0.5MのEDTA、150ng/ μ LのtRNA)、続いて30 μ Lのストレプトアビジン被覆PVTビーズ(20mMのトリス-HCl、pH 7.5、25mMのKCl、0.025%のNaN₃中8mg/ml)を添加した。次いでプレートを30分間振とうした。CsClの溶液(70 μ L、5M)を添加してCsCl濃度を1.95Mにした。次いでその混合物を1時間放置した。次いで下記のプロトコルを使用して、ビーズをヒューレット・パッカード・トップカウントTM装置でカウントした。

データ様式: カウント/分

シンチレーター: 液体/プラスチック

エネルギー範囲: 低

効率様式: 通常

領域: 0-50

カウント遅延: 5分

カウント時間: 1分

予想結果: 6000cpm/ウェル

200cpm/ウェルの無酵素対照。

試験化合物の10種の異なる濃度における結果に基づいて、標準濃度-抑制%曲線をプロットし、分析して本発明の化合物に関するIC₅₀を測定した。或る種の化合物について、IC₅₀を2点から推定した。

【0274】

実施例47: NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ抑制の特異性

本発明の化合物を別のポリメラーゼがHCV NS5Bポリメラーゼに代えて使用される以外はHCVポリメラーゼについて記載されるフォーマットでポリオウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼ及びウシ胸腺DNA依存性RNAポリメラーゼIIに対する抑制活性について試験した。

実施例48: 細胞をベースとするHCV RNA複製アッセイ

細胞培養

サブゲノムHCVレプリコンを安定に維持するHuh7細胞を既に記載されたようにして樹立し(Lohmanら, 1999 Science 285: 110-113)、S22.3細胞系と称した。S22.3細胞を10%のFBS及び1mg/mlのネオマイシンを補給されたダルベッコ改良アール培地(DMEM)(標準培地)中で管理する。アッセイ中、10%FBSを補給され、0.5%のDMSOを含み、ネオマイシンを欠いているDMEM培地を使用した(アッセイ培地)。化合物添加の16時間前に、S22.3細胞をトリプシン処理し、標準培地中50000細胞/mlまで希釈する。200 μ L(10000の細胞)を96ウェルプレートの夫々のウェルに分配する。次いでプレートを翌日まで37℃で5%のCO₂とともにインキュベートした。

試薬及び物質:

【0275】

10

20

30

【表 3】

製品	会社名	カタログ#	貯蔵
DMEM	ウィセント社	10013CV	4℃
DMSO	シグマ	D-2650	室温
ダルベッコPBS	ギブコ-BRL	14190-136	室温
ウシ胎児血清	バイオ-ウィッテーカー	14-901F	-20℃/ 4℃
ネオマイシン (G418)	ギブコ-BRL	10131-027	-20℃/ 4℃
トリプシン-EDTA	ギブコ-BRL	25300-054	-20℃/ 4℃
96ウェルプレート	コスター	3997	室温
PVDF0.22μmフィルターユニット	ミリポア	SLGV025LS	室温
ディープ-ウェルタイタプレート ポリプロピレン	ベックマン	267007	室温

10

【0276】

試験化合物の調製

試験化合物（100%のDMSO中）10μLを0.5%の最終DMSO濃度のためにアッセイ培地2mlに添加し、その溶液を15分間にわたって音波処理し、0.22μMミリポアフィルターユニットで濾過した。900μlをポリプロピレンディープ-ウェルタイタプレートの列Aに移した。列B～Hはアッセイ媒体（0.5%のDMSOを含む）の400μlのアリコートを含み、400μlを列から列へと移すことにより連続希釈(1/2)を調製するのに使用される（化合物は列Hに含まれなかった）。

20

細胞への試験化合物の適用

細胞培地をS22.3細胞を含む96ウェルプレートから吸引した。試験化合物の適当な希釈を含むアッセイ培地175μLを化合物プレートの夫々のウェルから細胞培養プレートの相当するウェルに移した（列Hを“無抑制対照”として使用した）。細胞培養プレートを37で72時間にわたって5%のCO₂とともにインキュベートした。

【0277】

全細胞RNAの抽出

72時間のインキュベーション期間後に、RNeasy96キット（キアゲン（登録商標）、RNeasy Handbook, 1999）を使用して、全細胞RNAを96ウェルプレートのS22.3細胞から抽出した。簡単に言えば、アッセイ培地を細胞から完全に除去し、143mMのβ-メルカプトエタノールを含むRLT緩衝液（キアゲン（登録商標））100μLを96ウェル細胞培養プレートの夫々のウェルに添加した。そのマイクロプレートを20秒間にわたって穏やかに振とうした。次いで70%のエタノール100μLを夫々のマイクロプレートウェルに添加し、ピペット操作により混合した。溶解産物を除去し、キアゲン（登録商標）スクウェア-ウェルブロックの上に置かれたRNeasy96（キアゲン（登録商標））プレートのウェルに適用した。RNeasy96プレートをテープでシールし、RNeasy96プレートを含むスクウェア-ウェルブロックをホルダーに装填し、4K15C遠心分離機のローターバケットに入れた。サンプルを4分間にわたって室温で6000rpm（約5600xg）で遠心分離した。テープをプレートから除去し、緩衝液RW1（キアゲン（登録商標）RNeasy96キット）0.8mlをRNeasy96プレートの夫々のウェルに添加した。RNeasy96プレートをテープの新しい片でシールし、4分間にわたって室温で6000rpmで遠心分離した。RNeasy96プレートを別のきれいなスクウェア-ウェルブロックの上に置き、テープを除去し、緩衝液RPE（キアゲン（登録商標）RNeasy96キット）0.8mlをRNeasy96プレートの夫々のウェルに添加した。RNeasy96プレートをテープの新しい片でシールし、4分間にわたって室温で6000rpmで遠心分離した。テープを除去し、緩衝液RPE（キアゲン（登録商標）RNeasy96キット）更に0.8mlをRNeasy96プレートの夫々のウェルに添加した。RNeasy96プレートをテープの新しい片でシールし、10分間にわたって室温で6000rpmで遠心分離した。テープを除去し、RNeasy96プレートを1.2mlの収集微小管を含むラックの上に置いた。RNaseを含まない水50μLを夫々のウェルに添加し、プレートをテープの

30

40

50

新しい片でシールすることによりRNAを溶離し、室温で1分間インキュベートした。次いでプレートを4分間にわたって室温で6000rpmで遠心分離した。溶離工程を50 μ lの第二容積のRNaseを含まない水で繰り返した。全細胞RNAを含む微小管を-70 で貯蔵する。

【0278】

全細胞RNAの定量

リボグリーン（登録商標）RNA定量キット（モレキュラー・プローブズ（登録商標））を使用して、RNAをストーム（登録商標）系（モレキュラー・ダイナミクス（登録商標））で定量した。簡単に言えば、リボグリーン試薬をTE（10mMのトリス-HCl pH=7.5、1mMのEDTA）中で200倍に希釈した。一般に、試薬50 μ LをTE10ml中で希釈した。リボソームRNAの標準曲線をTE中で2 μ g/mlに希釈し、次いで前もって決めた量（100、50、40、20、10、5、2及び0 μ L）のリボソームRNA溶液を新しい96ウェルプレート（コスター#3997）に移し、その容積をTEで100 μ Lまで補足した。一般に、96ウェルプレートのカラム1を標準曲線のために使用し、別のウェルを定量すべきRNAサンプルのために使用する。定量すべきである夫々のRNAサンプル10 μ Lを96ウェルプレートの相当するウェルに移し、TE90 μ Lを添加した。或る容積（100 μ L）の希釈されたりボグリーン試薬を96ウェルプレートの夫々のウェルに添加し、室温で2～5分間インキュベートし、光から保護した（200 μ Lの最終容積中の10 μ LのRNAサンプルは20倍の希釈を生じる）。夫々のウェルの蛍光強さをストーム（登録商標）系（モレキュラー・ダイナミクス（登録商標））で測定した。標準曲線を既知の量のリボソームRNA及び得られる蛍光強さに基づいてつくった。実験サンプル中のRNA濃度を標準曲線から測定し、20倍希釈について修正した。

試薬及び物質：

【0279】

【表4】

製品	会社名	カタログ#	貯蔵
DEPC	シグマ	D5758	4℃
EDTA	シグマ	E5134	室温
トリズマ-塩基	シグマ	T8524	室温
トリズマ-HCl	シグマ	T7149	室温
収集管ストリップ	キアゲン	19562	室温
リボグリーンRNA定量キット	モレキュラー・プローブ	R11490	-20℃
RNeasy96キット	キアゲン	74183	室温
スクウェア-ウェルブロック	キアゲン	19573	室温

【0280】

実時間RT-PCR

タクマンEZ RT-PCRキット（パーキン-エルマー・アプライド・バイオシステムズ（登録商標）から）を使用して、実時間RT-PCRをABIプリズム7700配列検出系で行なった。既に記載された技術（Martelliら、1999. J. Clin. Microbiol. 37: 327-332）と同様のタクマン技術（ロシュ・モレキュラー・ダイアグノスチックス・システムズ）を使用することにより、RT-PCRをHCV RNAの5' IRESの定量について最適化した。その系はアンプリタクDNAポリメラーゼの5'-3'核分解(nucleolytic)活性を利用する。簡単に言えば、その方法はPCRプライマー（プライマー8125及び7028）間の鋳型に特異的にアニールする二重標識蛍光原ハイブリダイゼーションプローブ（PUTRプローブ）を利用する。プローブの5'末端は蛍光リポーター（6-カルボキシフルオレセイン〔FAM〕）を含み、3'末端は蛍光クエンチャー（6-カルボキシテトラメチルローダミン〔TAMRA〕）を含む。FAMリポーターの発光スペクトルは無傷のハイブリダイゼーションプローブのクエンチャーにより抑制された。ハイブリダイゼーションプローブのヌクレアーゼ分解がリポーターを放出し、蛍光放出の増大をもたらす。ABIプリズム7700配列検出器はPCR増幅中の蛍光放出の増大を連続的に測定し、

その結果、増幅産物がシグナルに直接比例した。増幅プロットを産物蓄積の対数期に相当する時点で反応中早期に分析した。配列検出器に関するPCR産物の指数的成長と関連する蛍光シグナルの増大の特定検出閾値に相当する点をサイクル閾値(C_T)と定義した。 C_T 値はインプットHCV RNAの量に反比例する。その結果、同じPCR条件下では、HCV RNAの出発濃度が大きい程、 C_T は低い。 C_T を既知のHCV RNA濃度の夫々の標準希釈に対しプロットすることにより、標準曲線をABIプリズム7700検出系により自動的につくった。標準曲線用の基準サンプルを夫々のRT-PCRプレートに入れる。HCVレプリコンRNAをin vitro合成し(T7転写による)、精製し、 OD_{260} により定量した。このRNA $1 \mu\text{g} = 2.15 \times 10^{11}$ RNAコピーであることを考慮して、 10^8 、 10^7 、 10^6 、 10^5 、 10^4 、 10^3 又は 10^2 ゲノムRNAコピー/5 μL を有するために希釈を行なう。また、全細胞Huh-7RNAを夫々の希釈(50ng/5 μL)によりとり込んだ。夫々の基準標準(HCVレプリコン + Huh-7RNA) 5 μL を試薬ミックス45 μL と合わせ、実時間RT-PCR反応に使用した。

実時間RT-PCR反応を、夫々の全細胞RNAサンプル 5 μL を試薬ミックス45 μL と合わせるによりRNeasy96ウェルプレートで精製された実験サンプルについてセットアップした。

試薬及び物質

【0281】

【表5】

製品	会社名	カタログ#	貯蔵
タクマンEZ RT-PCRキット	PEアプライド・バイオシステムズ	N808-0236	-20°C
マイクロアンプ・オプチカル・キャップス	PEアプライド・バイオシステムズ	N801-0935	室温
マイクロアンプ・オプチカル96ウェル反応プレート	PEアプライド・バイオシステムズ	N801-0560	室温

【0282】

試薬ミックス調製：

【表6】

成分	1サンプルに関する容積 (μL)	1プレートに関する容積 (μL) (91サンプル + 死容積)	最終濃度
RNaseを含まない水	16.5	1617	
5XタクマンEZ緩衝液	10	980	1X
Mn(OAc) ₂ (25mM)	6	588	3mM
dATP (10mM)	1.5	147	300 μM
dCTP (10mM)	1.5	147	300 μM
dGTP (10mM)	1.5	147	300 μM
dUTP (10mM)	1.5	147	600 μM
フォワードプライマー (10 μM)	1	98	200nM
リバープライマー (10 μM)	1	98	200nM
PUTRプローブ (5 μM)	2	196	200nM
rTth DNAポリメラーゼ (2.5 U/ μL)	2	196	0.1 U/ μL
アンピレースUNG (1U/ μL)	0.5	49	0.01 U/ μL
合計容積	45	4410	

【0283】

フォワードプライマー配列(配列番号2) : 5'-ACG CAG AAA GCG TCT AGC CAT GGC GTT A

GT-3'

リバースプライマー配列（配列番号3）：5'-TCC CGG GGC ACT CGC AAG CAC CCT ATC AGG -3'

注：これらのプライマーはHCVの5'未翻訳領域内に存在する256-ntの領域を増幅する。

PUTRプローブ配列（配列番号4）：6FAM - TGG TCT GCG GAA CCG GTG AGT ACA CC TAMRA

無鋳型対照(NTC)：夫々のプレートで、4ウェルを“NTC”として使用する。これらの対照について、水5 μ lをRNAに代えてウェルに添加する。

熱サイクル条件：

50 2分
60 30分
95 5分
95 15秒（直下の工程とともに2サイクル）
60 1分
90 15秒（直下の工程とともに40サイクル）
60 1分

10

【0284】

RT-PCR反応の終止後に、データ分析はPCRプレートに関する閾値蛍光シグナルのセッティングを必要とし、Ct値を夫々の基準反応に使用されたRNAコピー数に対しプロットすることにより標準曲線をつくった。アッセイサンプルについて得られたCt値を使用して標準曲線に基づいてRNAコピー数を内挿する。

20

最後に、RNAコピー数を基準化し（細胞培養ウェルから抽出された全RNAのリボグリーンRNA定量に基づいて）、全RNA 1 μ g当りのゲノム均等物〔ge/ μ g〕として表す。

細胞培養プレートの夫々のウェルからのRNAコピー数〔g.e./ μ g〕は種々の濃度のインヒビターの存在下の複製HCV RNAの量の目安であった。抑制%を下記の式により計算した。

$$100 - [(g.e./\mu g \text{ インヒビター}) / (g.e./\mu g \text{ 対照}) \times 100]$$

ヒルモデルによる非線形曲線フィットを抑制-濃度データに適用し、50%有効濃度(EC_{50})をSASソフトウェア（統計ソフトウェアシステム；SASインスティテュート社（Cary, N.C.））の使用により計算した。

下記の表1～9中、下記の範囲が適用される：

30

IC_{50} ：A = 10 μ M-1 μ M；B = 1 μ M-500nM；及びC <500nM

EC_{50} ：A = 5 μ M-500nM；及びB = <500nM。

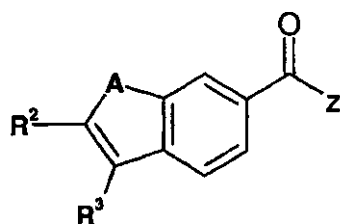
40

50

【 0 2 8 5 】

【表 7】

表1

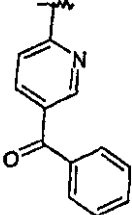
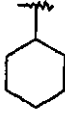
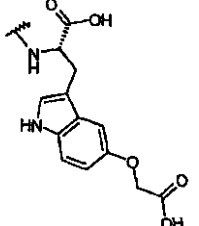
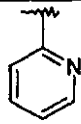
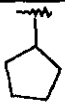
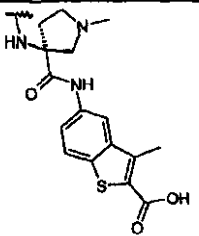
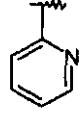
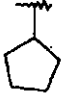
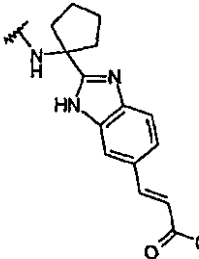
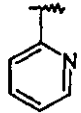
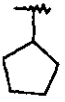
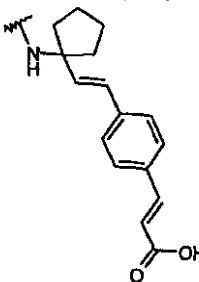
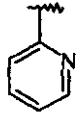
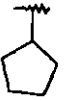
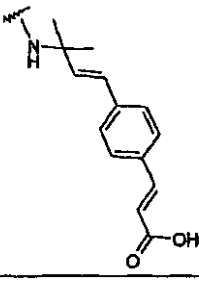
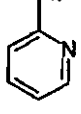
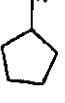
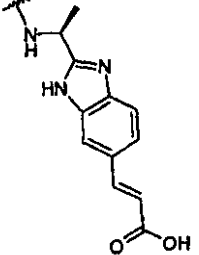


化合物 #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
1001	NH				A	B	561.2
1002	NH				C	--	522.2
1003	NH				A	A	562.2
1004	NH				B	B	566.2
1005	NH				A	--	546.3

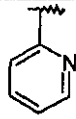

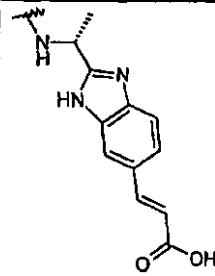
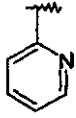
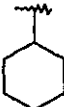
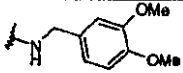
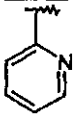

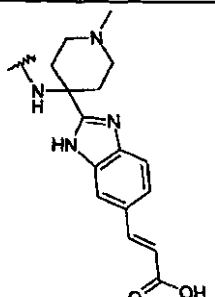
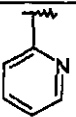
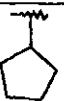
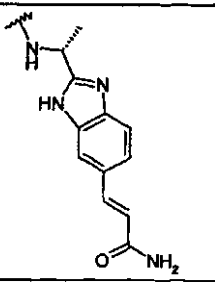


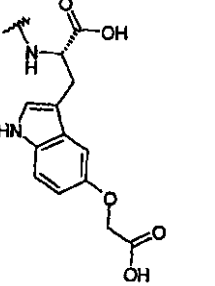
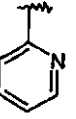

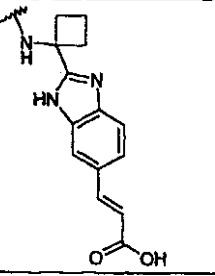
【 0 2 8 7 】

化合物 #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
1006	NMe				C	B	648.3
1007					A	—	808.3
1008	NMe				B	--	815.3 (M-H)
1009	NMe				A	--	818.1
1010	NMe				C	—	636.3
1011	NMe				B	--	698.3

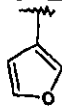
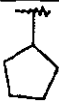
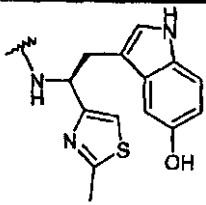
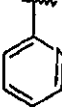
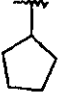
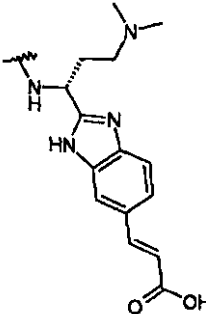
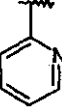
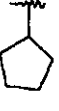
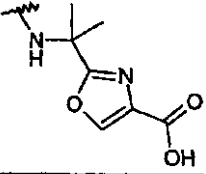
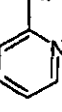

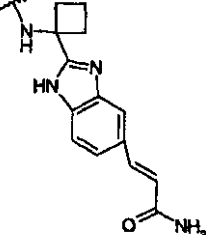
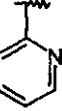
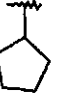
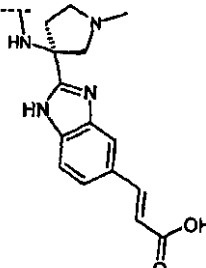
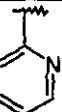
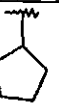
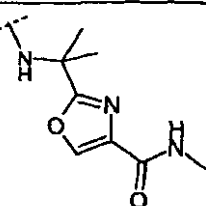
【表 9】

化合物 #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
1012	NMe				C	--	699.3
1013	NMe				C	B	636.3
1014	NMe				C	B	574.4
1015	NMe				C	B	560.3
1016	NMe				C	B	534.2
1017	NMe				C	A	534.3

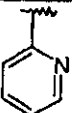
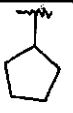
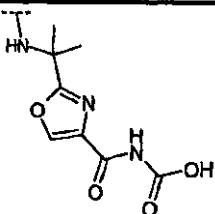
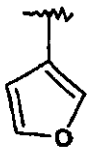
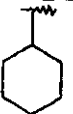
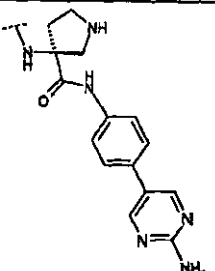
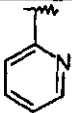
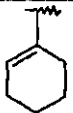
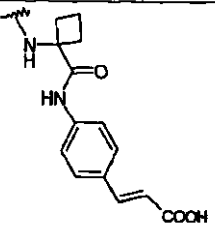
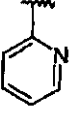
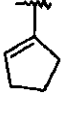
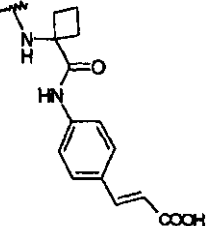
【表 10】

化合物 #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
1018	NMe				C	B	534.3
1019	NH				A	--	470.3
1020	NMe				C	B	603.4
1021	NMe				C	B	533.4
1022	S				C	--	573.3
1023	NMe				C	C	560.4

【 0 2 9 0 】

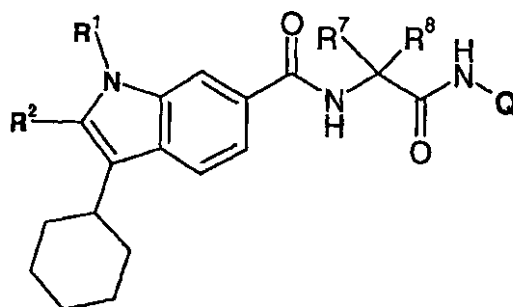
化合物 #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
1024	S				C	A	568.3
1025	NMe				C	A	591.4
1026	NMe				B	--	473.3
1027	NMe				C	B	559.4
1028	NMe				C	B	589.4
1029	NMe				B	--	486.4

【表 1 2】

化合物 #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
1030	NMe				B	--	530.4
1031	NMe				C	--	604.5
1032	NMe				C	C	575.5
1033	NMe				B		561.3

【表 1 3】

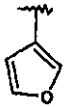
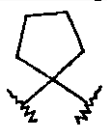
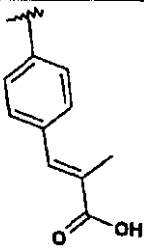
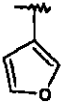
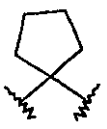
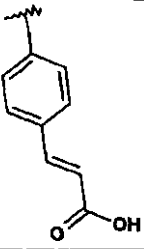
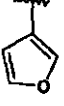

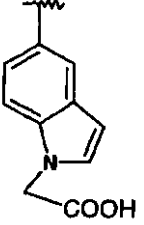
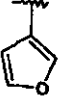
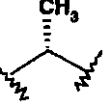
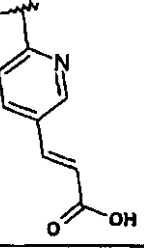
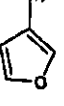

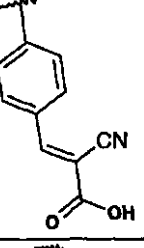

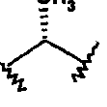
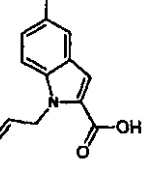
表2



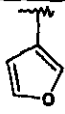
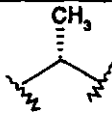
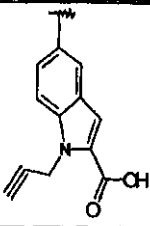
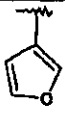

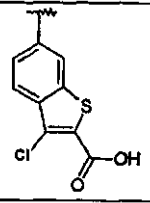
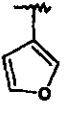
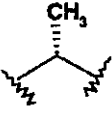
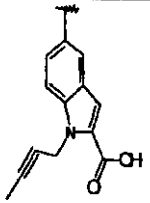
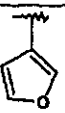
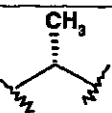
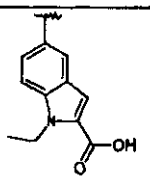
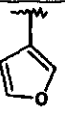

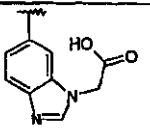
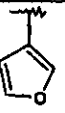

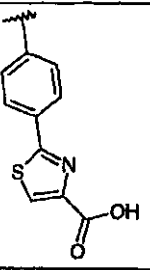
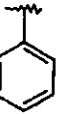

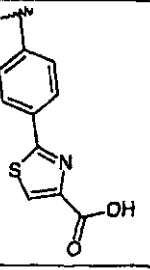
化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2001	H				B	B	534.2
2002	H				B	B	576.2
2003	H	Br			A	A	578.6 (MH ⁺)/ 580 (MH ⁺)
2004	H				B	B	526.2

【 0 2 9 2 】

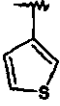

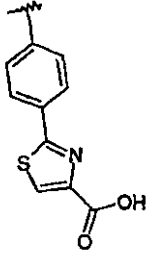
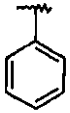

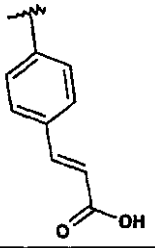

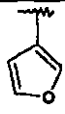

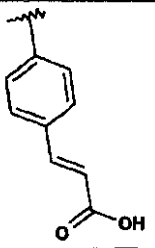

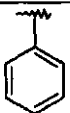

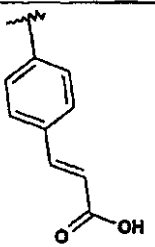

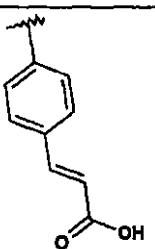
【表 1 4】

化合物 #	R ¹	R ²	R ³ R ⁴	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2005	H				B	B	580.3
2006	Me				B	B	580.3
2008	H				B	A	593.2
2009	H				B	A	527.2
2010	H				B	A	589.3
2011	H				B	A	579.3

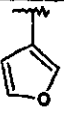

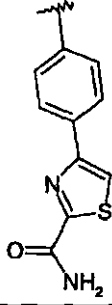
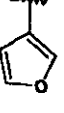
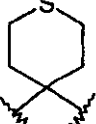
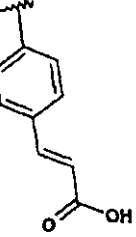
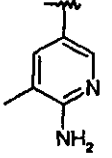

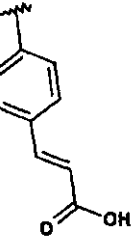
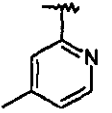

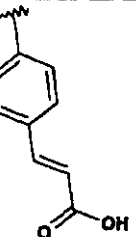
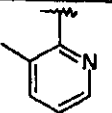

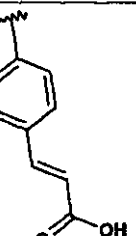
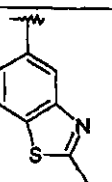

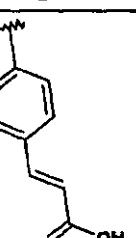
【表 15】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2012	H				B	A	577.2
2013	H				B	B	630.2
2014	H				A	A	591.3
2015	H				B	B	567.2
2016	H				A	--	594.2
2017	H				B	B	597.2
2018	H				B	B	607.2

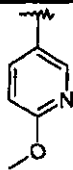

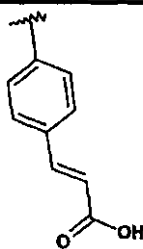
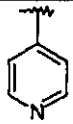

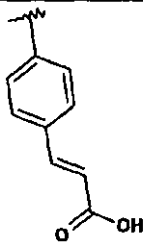
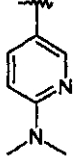

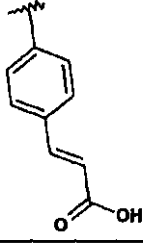
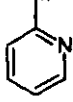

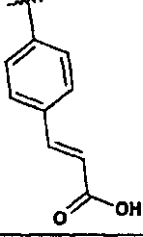
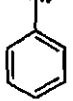

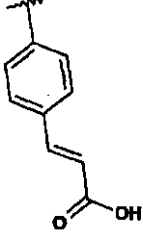
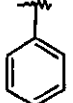

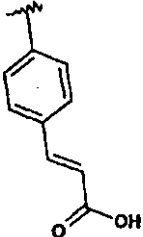
【表 16】

化合物 #	R ¹	R ²	R ¹ R ²	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2019	H				B	A	613.1
2020	Et				B	B	578.2
2021					B	A	596.4
2022					A	--	592.3
2023	Me	H			A	--	488.2

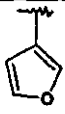

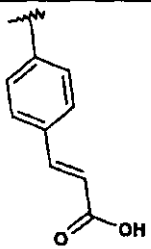


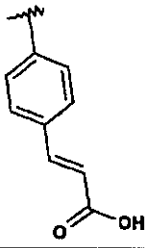
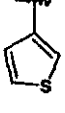

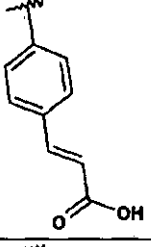


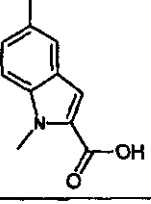
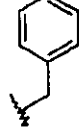
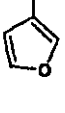

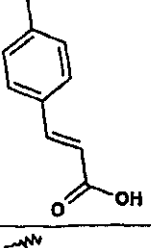
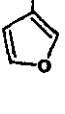

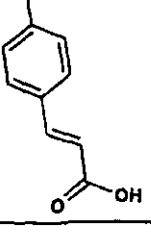
【表 17】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2024	H				B	B	596.3
2025	H				B	B	596.3 (M-H)
2026	Me				B	—	594.4
2027	Me				B	—	579.3
2028	Me				A	—	579.3
2029	Me				B	—	635.3

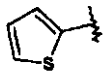

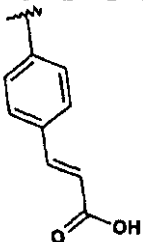

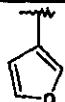

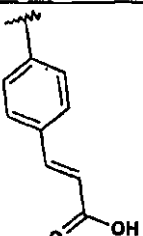


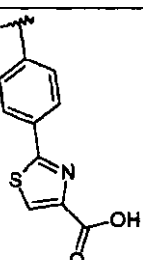
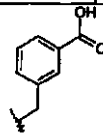
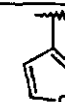
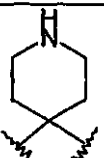
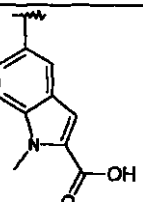
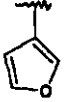
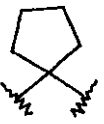
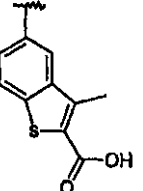
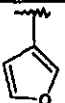
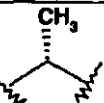
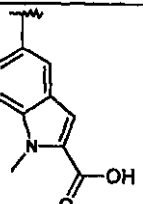
【表 18】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2030	Me				C	B	565.3
2031	Me				C	B	595.3
2032	Me				B	B	608.4
2033	H				B	B	577.2
2034	Me				C	B	590.2
2035	H				C	B	576.2

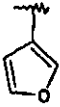
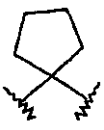
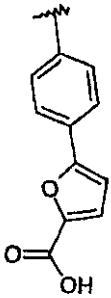
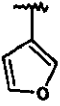
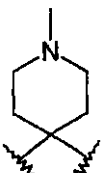
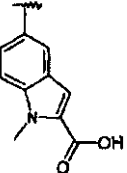
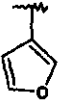

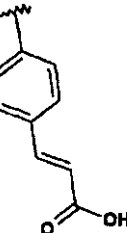
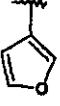

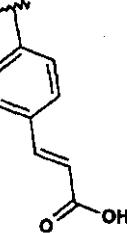

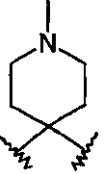
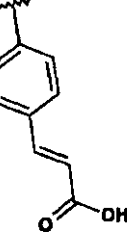
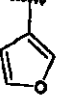

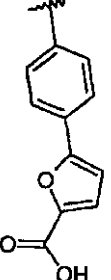
【表 19】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2036	H				C	B	566.3
2037	H				C	B	566.2
2038	H				C	B	582.2
2039	H				C	B	593.3
2040					C	B	656.3
2041	Me				B	B	580.3

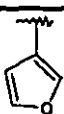

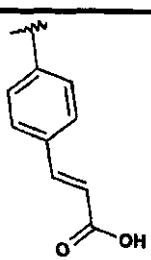
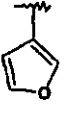
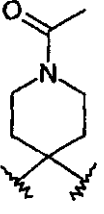
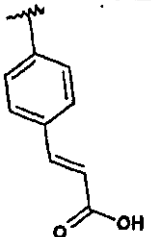
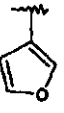

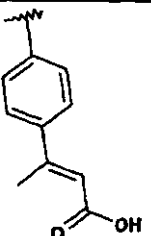
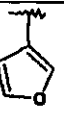
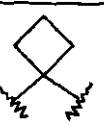
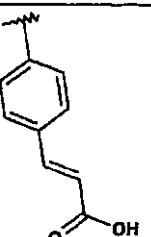
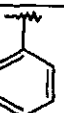
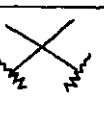
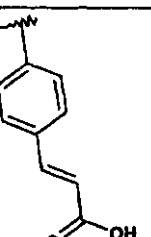
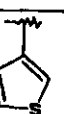
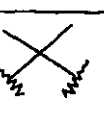
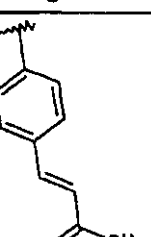
【表 20】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2042	H				C	B	582.3
2043					C	B	657.3
2044	H				C	B	621.2
2045					C	--	742.3
2046	H				C	B	610.2
2047	H				C	B	553.2

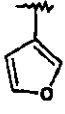

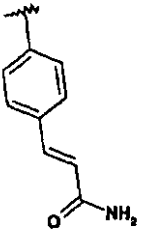
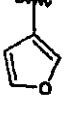

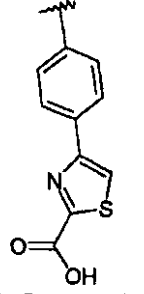
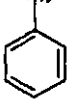

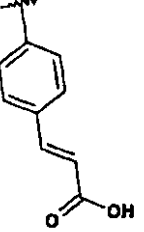
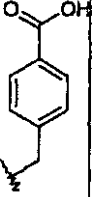
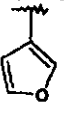

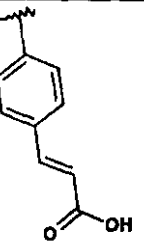
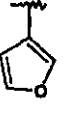
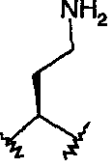
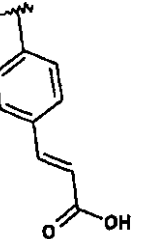
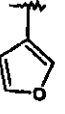
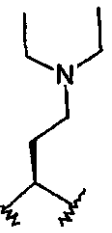
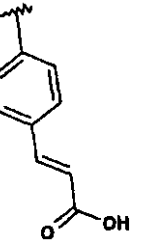
【表 2 1】

化合物 #	R ¹	R ²	R ³ R ⁴	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2048	H				C	B	606.2
2049	H				C	A	620.3 (M-H)
2050	H				C	B	540.3
2051	Me				C	B	554.3
2052	H				C	B	595.4
2053	H				C	B	580.2



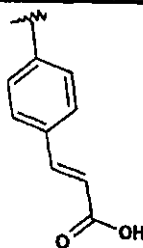
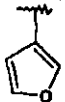
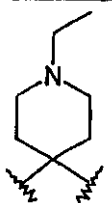
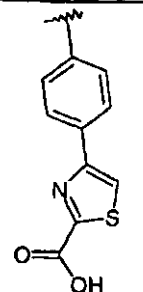
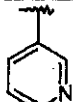

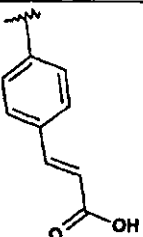
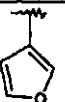
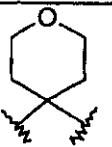
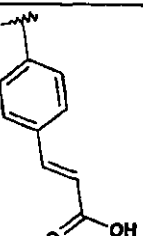
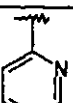

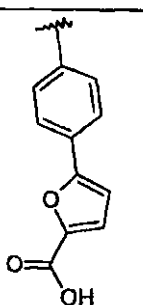
【表 2 2】

化合物 #	R ¹	R ²	R ³ R ⁴	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2054	Et				C	B	568.2
2055	H				C	B	623.2
2056	H				C	B	580.2
2057	H				C	B	552.2
2058	H				C	B	550.2
2059	H				C	B	556.2

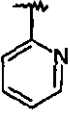

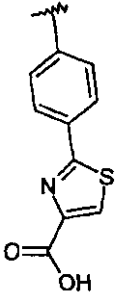
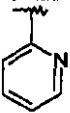

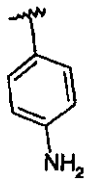
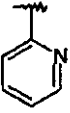

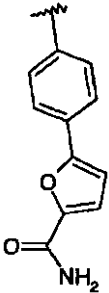
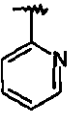

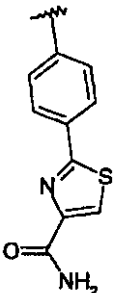
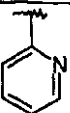

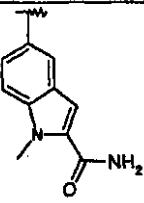
【表 2 3】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2060	H				C	B	565.2
2061	H				C	A	597.1
2062	Me				C	B	564.2
2063					C	--	674.3
2064	H				C	-	555.2
2065	H				C	-	611.3

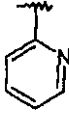

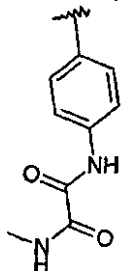
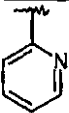

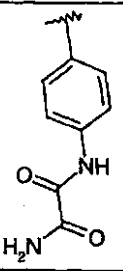
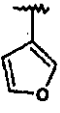
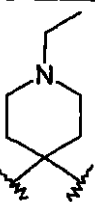
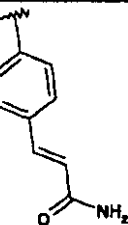
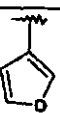
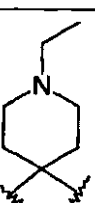
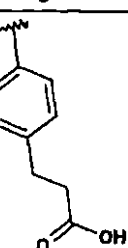
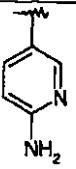
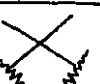
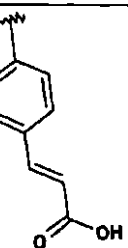
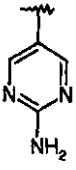

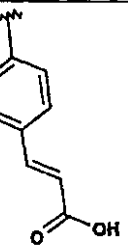
【表 2 4】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2066	Me				C	B	570.2
2067	H				C	A	666.2
2068	Me				C	B	565.3
2069	H				C	B	582.3
2070	Me				C	B	605.2

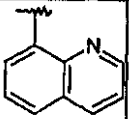

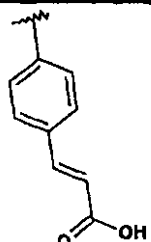
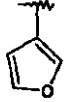
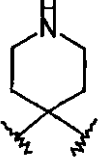
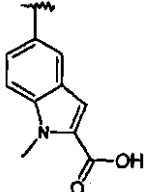
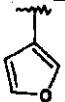
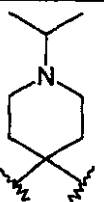
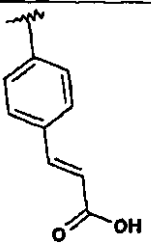
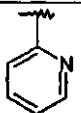

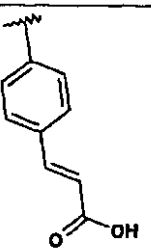
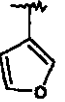
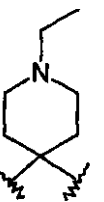
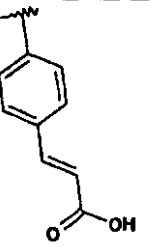
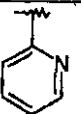

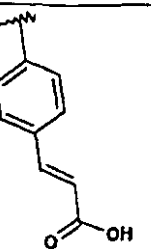
【表 2 5】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2071	Me				C	B	622.2
2072	Me				C	B	510.2
2073	Me				C	B	604.2
2074	Me				C	B	621.2
2075	Me				C	B	591.3

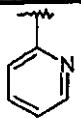

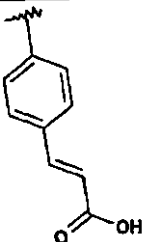
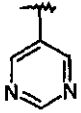

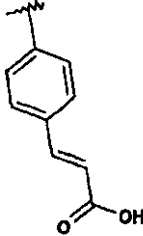
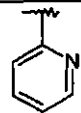
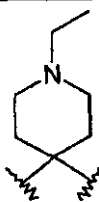
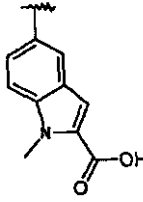
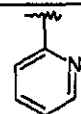

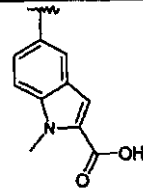
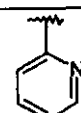

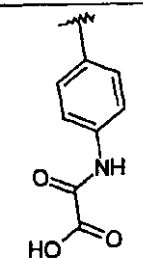
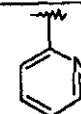

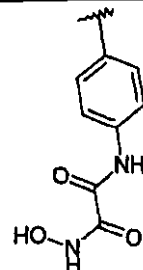
【表 2 6】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2076	Me				C	B	595.3
2077	Me				C	B	581.3
2078	H				C	A	608.4
2079	H				C	A	611.4
2080	Me				C	B	580.3
2081	Me				C	B	581.3

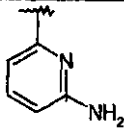

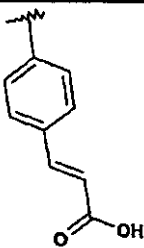
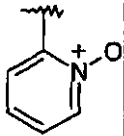

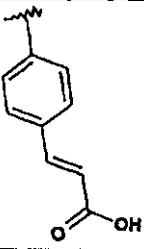
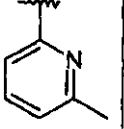

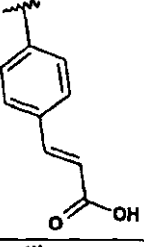
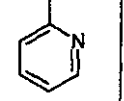
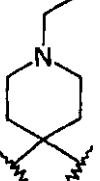
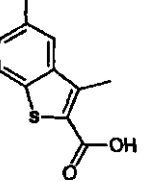
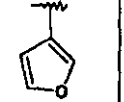
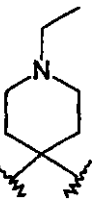
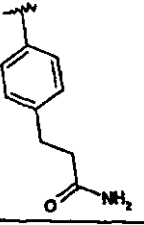
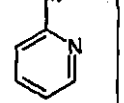
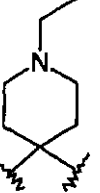
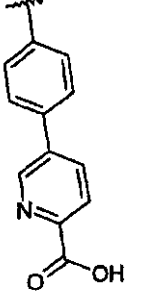
【表 2 7】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2082	Me				C	B	615.3
2084	H				C	A	608.2
2086	H				C	B	623.3
2087	Me				C	B	565.2
2088	H				C	B	609.3
2089	H				C	B	551.2

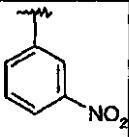

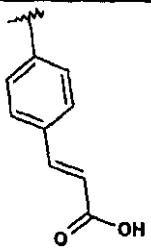
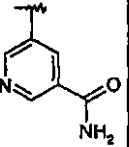

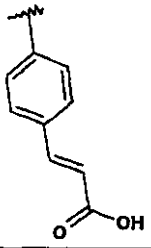
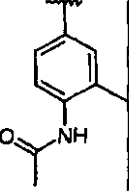

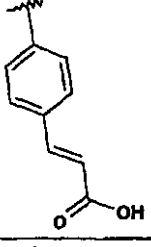
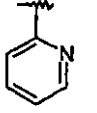
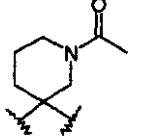
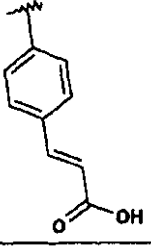
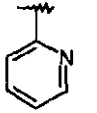
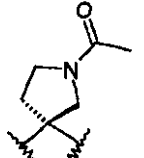
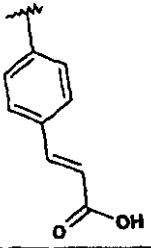
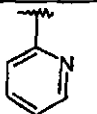

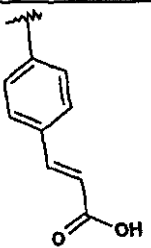
【表 2 8】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2090	Me				C	B	577.2
2091	Me				C	B	566.3
2092	Me				C	B	661.3
2093	Me				C	B	592.3
2094	Me				C	A	582.2
2095	Me				C	B	597.3

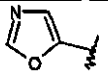

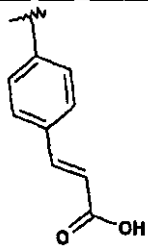
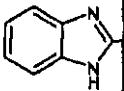

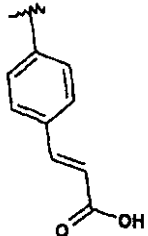
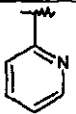
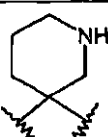
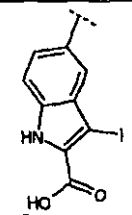
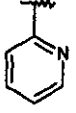

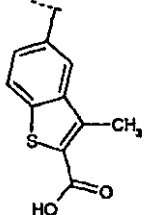
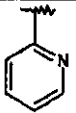

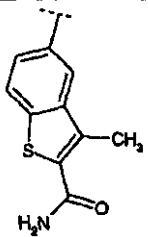
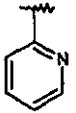

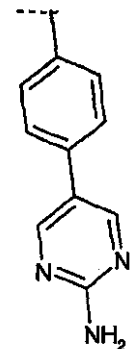
【表 29】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2096	Me				C	B	580.3
2097	Me				C	A	581.3
2098	Me				C	B	579.3
2099	Me				C	B	678.4
2100	H				A	B	610.4
2101	Me				C	B	685.4

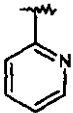
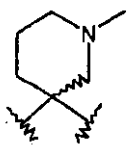
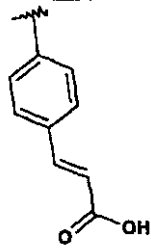
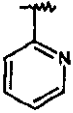

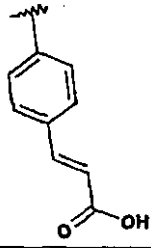
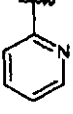
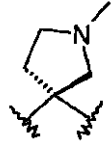
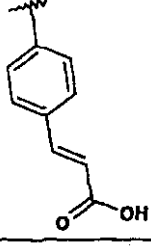
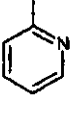

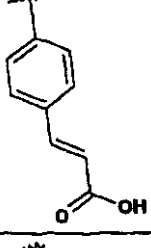
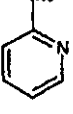

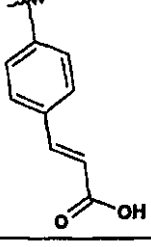
【表 3 0】

化合物 #	R ¹	R ²	R ³ R ⁴	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2102	Me				C	B	609.3
2103	Me				C	B	608.3
2104	Me				C	B	635.4
2105	Me				C	B	648.3
2106	Me				C	B	634.3
2107	Me				C	B	648.2

【表 3 1】

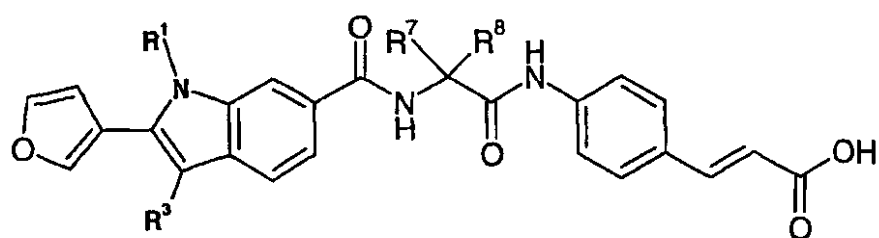
化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2108	Me				C	B	555.4
2109	Me				B	A	604.4
2110	Me				C	B	745.2
2111	Me				C	B	621.3
2112	Me				C	B	620.3
2113	Me				B	B	600.5

【表 3 2】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
2114	Me				C	B	620.3
2115	Me				C	B	592.3
2116	Me				C	B	606.3
2117	Me				C	B	592.3
2118	Me				C	B	606

【表 3 3】

表3

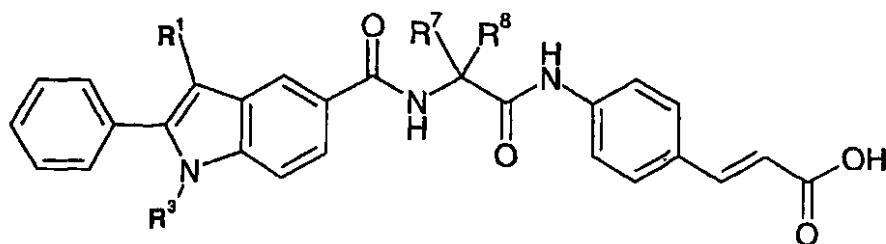


化合物 #	R ¹	R ³	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
3001	H			C	B	567.3
3002	H			C	B	552.2
3003	Me			C	B	526.2
3004	Me			C	C	538.3

【 0 3 1 2 】

【表 3 4】

表4



10

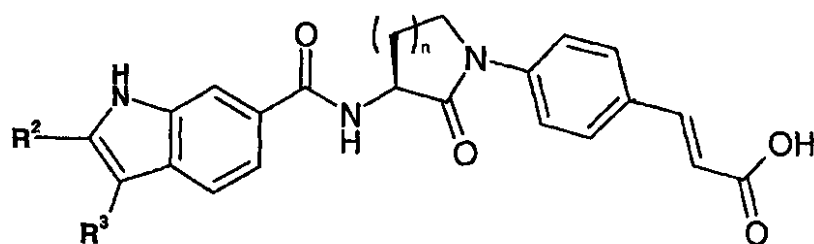
化合物 #	R ¹	R ³	R⁷ R⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
4001	Me			B	B	590.3
4002	H			B	B	576.3

20

【 0 3 1 3 】

【表 3 5】

表5



30

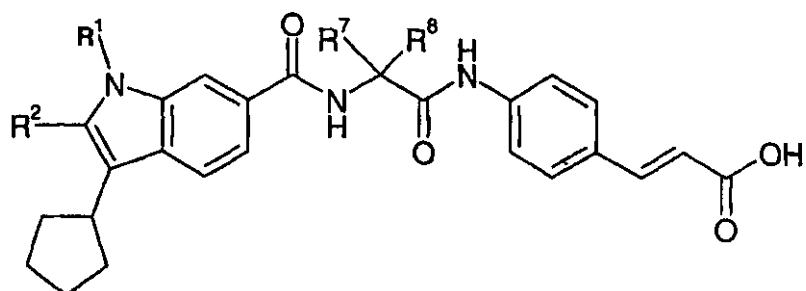
化合物 #	R ²	R ³	n	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
5001			1	A	--	538.2

40

【 0 3 1 4 】

【表 3 6】

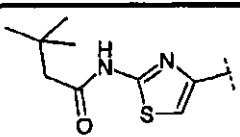

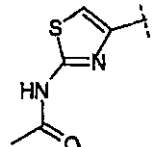
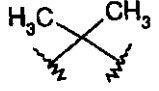
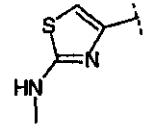
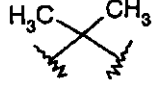
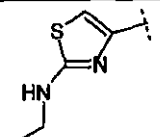
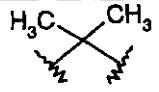
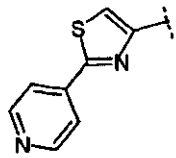
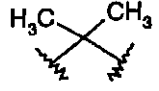
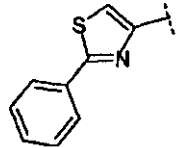
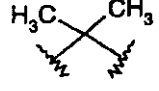
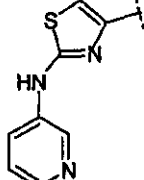
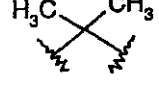
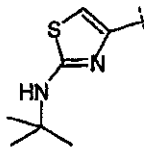
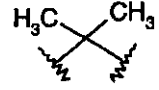
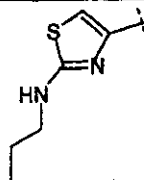
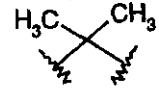
表6



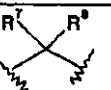
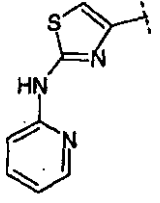
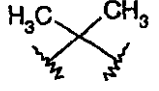
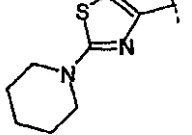

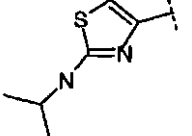
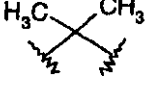
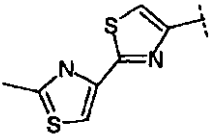
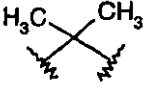
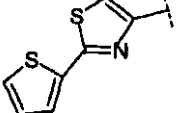
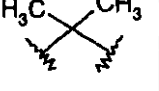
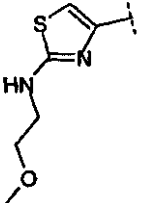
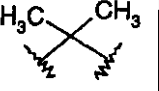
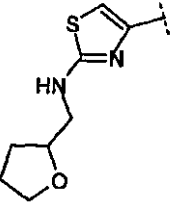
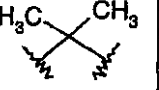
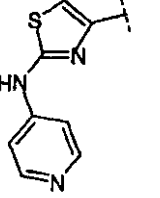
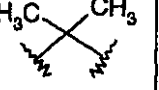
化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6001	CH ₃			C	B	634.3
6002	CH ₃			C	B	634.3
6003	CH ₃			C	B	634.2
6004	CH ₃			B	--	648.2
6005	CH ₃			C	B	621.3
6006	CH ₃			C	B	633.3

【 0 3 1 5 】

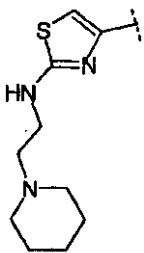
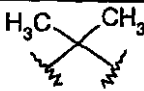
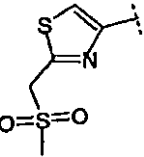
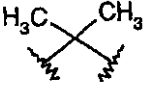
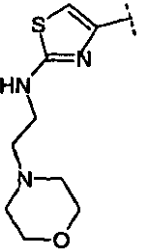
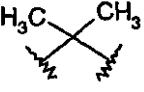
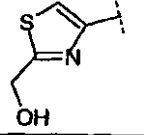
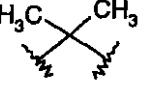
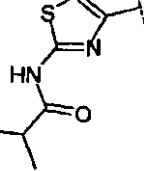

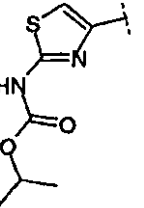
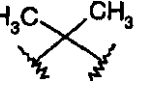
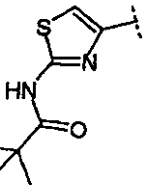
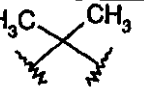
【表 3 7】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6007	CH ₃			C	B	670.3
6008	CH ₃			C	B	614.3
6009	CH ₃			C	B	586.3
6010	CH ₃			C	B	600.3
6011	CH ₃			C	B	634.3
6012	CH ₃			B	B	633.3
6013	CH ₃			C	B	649.3
6013	CH ₃			C	B	628.3
6014	CH ₃			C	B	614.3

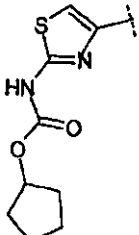
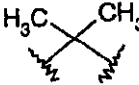
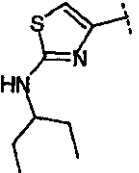
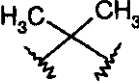
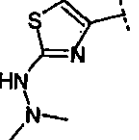

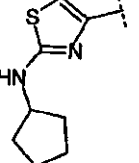
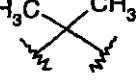
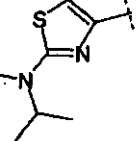
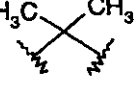
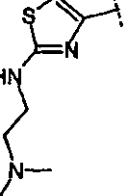

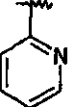

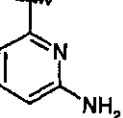

【表 3 8】

化合物 #	R ¹	R ²		IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6015	CH ₃			B	B	649.3
6016	CH ₃			C	B	640.4
6017	CH ₃			C	B	614.3
6018	CH ₃			C	B	654.3
6019	CH ₃			B	B	639.3
6020	CH ₃			C	B	630.3
6021	CH ₃			C	B	656.4
6022	CH ₃			B	B	649.3

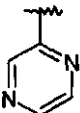

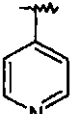

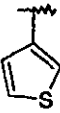

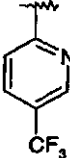

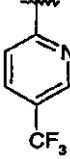

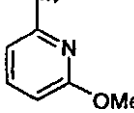

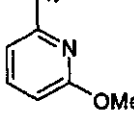

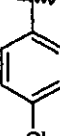



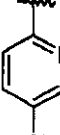

【表 3 9】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6023	CH ₃			C	B	683.4
6024	CH ₃			C	B	649.3
6025	CH ₃			C	B	685.4
6026	CH ₃			C	B	587.3
6027	CH ₃			C	B	642.3
6028	CH ₃			C	B	658.3
6029	CH ₃			C	B	656.4

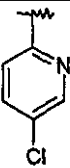

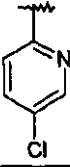
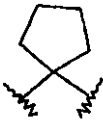
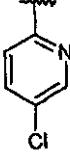
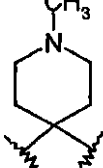
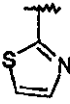

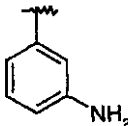

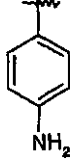

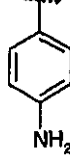
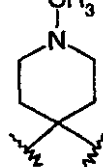
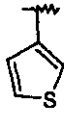

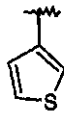
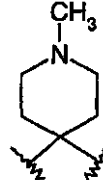
【表 4 0】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6030	CH ₃			B	B	684.4
6031	CH ₃			B	B	642.4
6032	CH ₃			C	B	615.3
6033	CH ₃			B	B	640.4
6034	CH ₃			C	B	628.4
6035	CH ₃			C	B	643.4
6036	CH ₃			C	B	549.3
6037	CH ₃			C	B	564.3

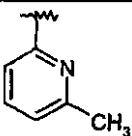

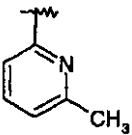
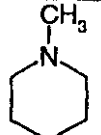
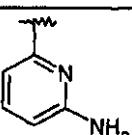
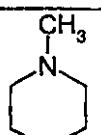
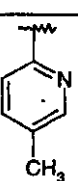

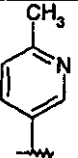

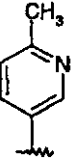
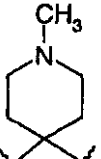
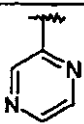

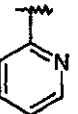

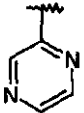
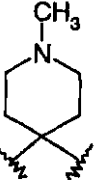
【表 4 1】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6038	CH ₃			C	B	564.3
6039	CH ₃			C	B	563.3
6040	CH ₃			C	B	568.3
6041	CH ₃			C	B	631.3
6042	CH ₃			C	B	645.3
6043	CH ₃			C	B	593.3
6044	CH ₃			C	B	607.3
6045	CH ₃			B	B	596.3
6046	CH ₃			C	B	500.2
6047	CH ₃			C	B	285.2

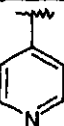

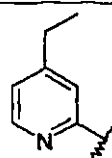

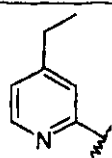
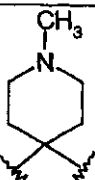
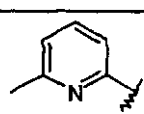

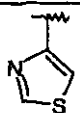

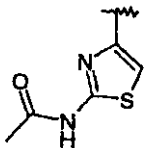

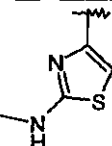

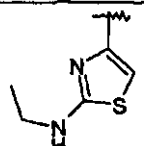

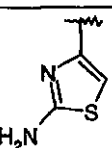

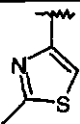

【表 4 2】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6048	CH ₃			C	B	597/2
6049	CH ₃			C	B	611.2
6050	CH ₃			C	B	640.3
6051	CH ₃			C	B	583.3
6052	CH ₃			C	B	591.3
6053	CH ₃			C	B	591.3
6054	CH ₃			C	B	620.4
6055	CH ₃			C	B	582.3
6056	CH ₃			C	B	611.3


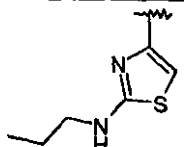

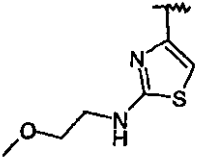

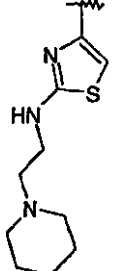

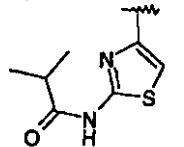

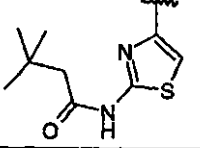

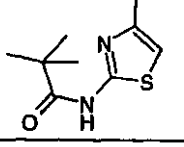

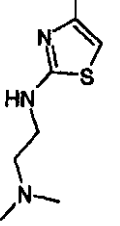

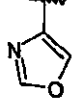

【表 4 3】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6057	CH ₃			C	B	591.4
6058	CH ₃			C	B	620.4
6059	CH ₃			C	B	621.4
6060	CH ₃			C	B	591.4
6061	CH ₃			C	B	591.3
6062	CH ₃			C	B	620.4
6063	CH ₃			C	B	578.3
6064	CH ₃			C	B	563.3
6065	CH ₃			C	A	607.3



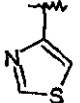

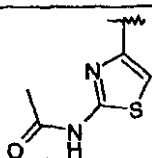

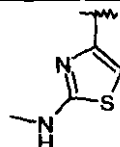

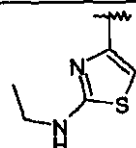

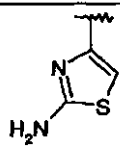

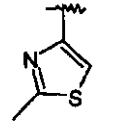

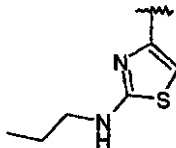

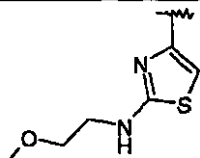

【表 4 4】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6066	CH ₃			C	B	577.3
6067	CH ₃			A	A	605.4
6068	CH ₃			C	A	634.4
6069	CH ₃			C	B	577.3
6070	CH ₃			C	B	569.2
6071	CH ₃			C	B	626.2
6072	CH ₃			C	B	598.3
6073	CH ₃			C	B	612.3
6074	CH ₃			C	B	584.3
6075	CH ₃			C	B	583.3


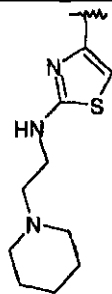

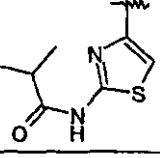

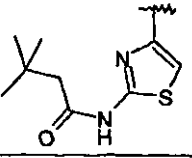

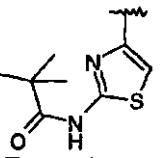

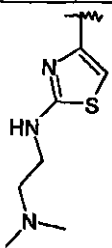

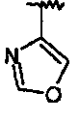



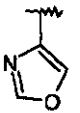

【表 4 5】

化合物 #	R ¹	R ²		IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6076	CH ₃			C	B	626.3
6077	CH ₃			C	B	642.3
6078	CH ₃			C	B	695.4
6079	CH ₃			C	B	654.3
6080	CH ₃			C	B	682.4
6081	CH ₃			C	B	668.4
6082	CH ₃			C	B	655.4
6083	CH ₃			C	B	553.3

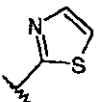
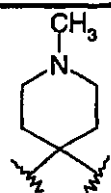
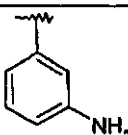
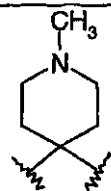
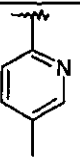
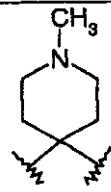
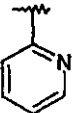
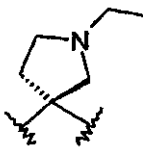


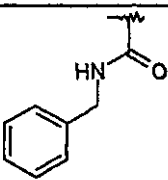

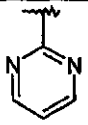

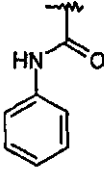

【表 4 6】

化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6084	CH ₃			C	B	512.3
6085	CH ₃			C	B	583.3
6086	CH ₃			C	B	640.3
6087	CH ₃			C	B	612.3
6088	CH ₃			C	B	626.3
6089	CH ₃			C	B	598.3
6090	CH ₃			C	B	597.3
6091	CH ₃			C	B	640.4
6092	CH ₃			C	B	656.4

【表 4 7】

化合物 #	R ¹	R ²		IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6093	CH ₃			C	B	709.4
6094	CH ₃			C	B	668.4
6095	CH ₃			C	B	696.4
6096	CH ₃			C	B	682.4
6097	CH ₃			C	B	669.4
6098	CH ₃			C	B	567.3
6099	CH ₃			C	B	526.4
6100	CH ₃			C	B	541.3


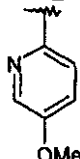

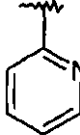
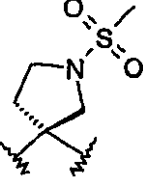
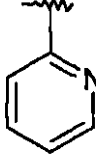
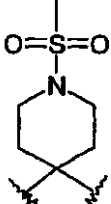
【表 4 8】

化合物 #	R ¹	R ²	R ³ R ⁴	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z. (M+H) ⁺
6101	CH ₃			C	B 0.165	612.3
6102	CH ₃			C	B	620.4
6103	CH ₃			C	B	620.4
6105	CH ₃			C	B	620.4
6106	CH ₃	CONHCH ₃		B	--	557.3
6107	CH ₃	CON(CH ₃) ₂		A	--	571.3
6110	CH ₃			A	--	633.3
6111	CH ₃			C	B	564.3
6112	CH ₃			B	--	593.3

【表 4 9】

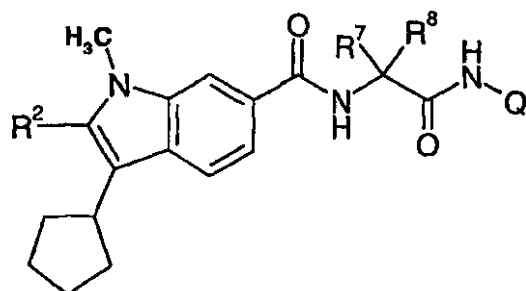
化合物 #	R ¹	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6113	CH ₃	CONH ₂		B	--	517.3
6114	CH ₃			C	B	606.3
6115	CH ₃			C	B	606.3
6116	CH ₃			C	B	606.3
6117	CH ₃			C	B	607.3
6118	CH ₃			C	B	593.3
6119	CH ₃	H		A	--	486.3
6120	CH ₃	Br		B	--	566.2
6121	H			B	B	549.3
6122	CH ₃			C	B	581.3

【表 5 0】

化合物 #	R ¹	R ²		IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
6123	CH ₃			C	B	593.4
6124	CH ₃			C	B	656.4
6125	CH ₃			C	B	670.4

【表 5 1】

表 7



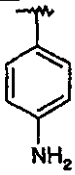

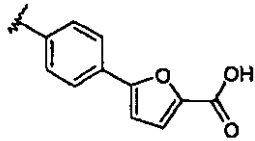
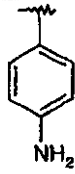

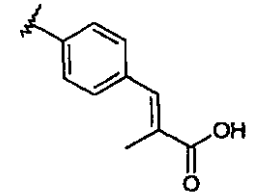
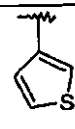

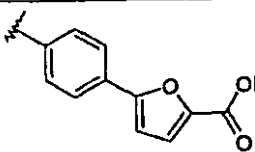
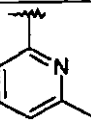

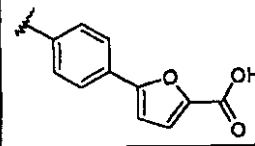
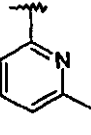

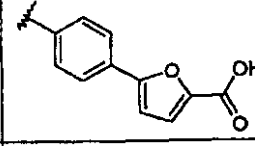
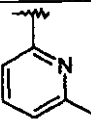
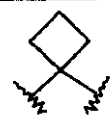
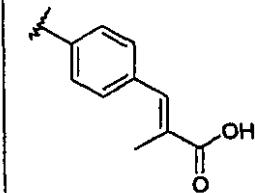
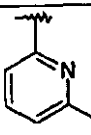

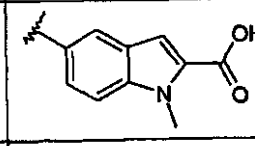
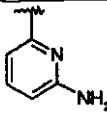

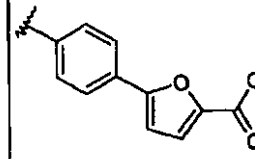
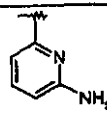

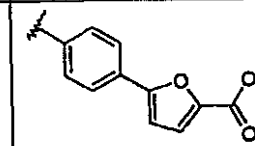
化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7001				C	B	577.3
7002				A	A	552.3
7003				A	A	551.3
7004				B	B	619.2
7005				C	B	577.3
7006				C	B	577.2
7007				C	B	627.2

【 0 3 3 0 】

【表 5 2】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7008				C	B	596.2
7009				C	B	603.3
7010				C	B	617.3
7011				C	B	577.3
7012				C	B	590.3
7013				C	B	631.3
7014				C	B	591.3
7015				C	B	604.3
7016				C	B	617.3

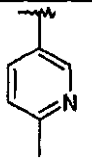

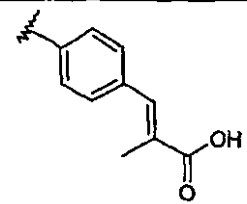
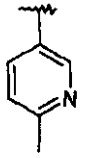

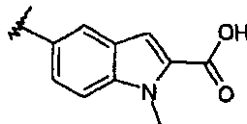
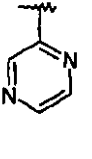

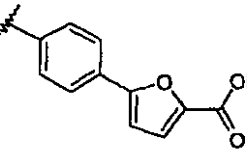
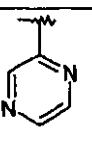

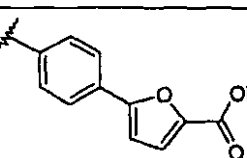
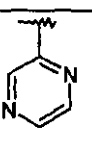

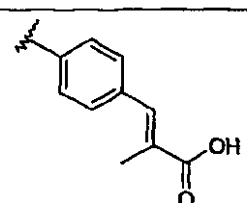
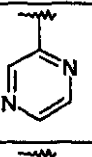

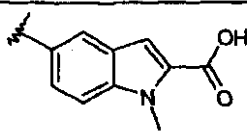
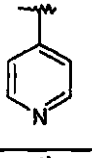

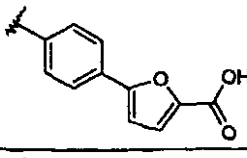
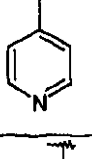

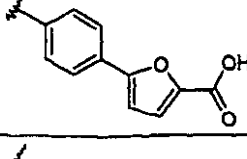
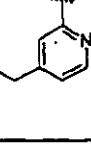

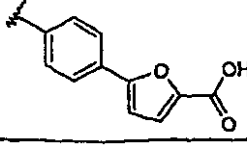
【表 5 3】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7017				C	B	631.3
7018				C	B	591.4
7019				C	B	608.3
7020				C	B	617.3
7021				C	B	631.3
7022				C	B	591.3
7023				C	B	604.4
7024				C	B	618.3
7025				C	B	632.3

【表 5 4】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7026				C	B	592.3
7027				C	B	605.3
7028				C	B	617.3
7029				C	B	631.3
7030				C	B	591.4
7031				C	B	604.3
7032				C	B	617.3
7033				C	B	631.4

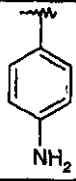

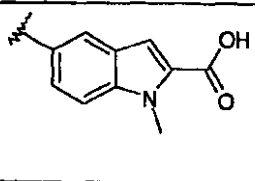
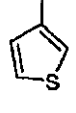

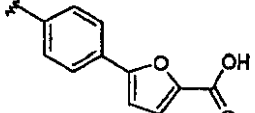
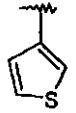
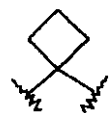
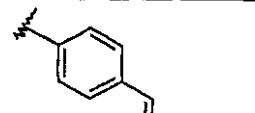
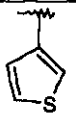

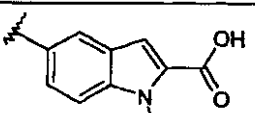
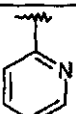

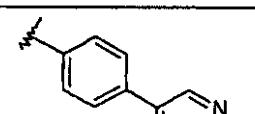
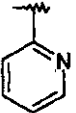

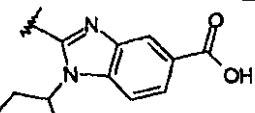
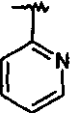
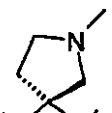
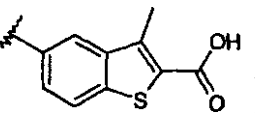
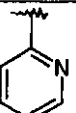
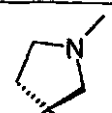
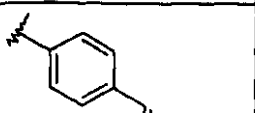
【表 5 5】

化合物 #	R ²	R ² R ³	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7034				C	B	591.4
7035				C	B	604.3
7036				C	B	604.3
7037				C	B	618.3
7038				C	B	578.3
7039				C	B	613.3
7040				C	B	603.3
7041				C	B	617.3
7042				A	A	631.3

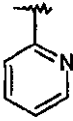

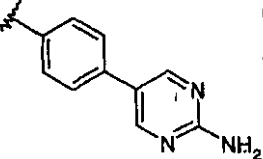
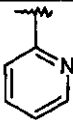
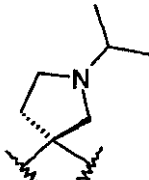
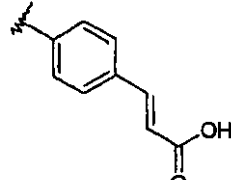
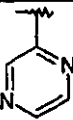

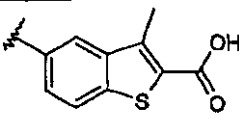
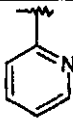

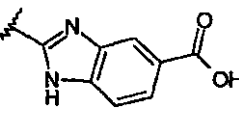
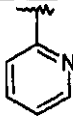

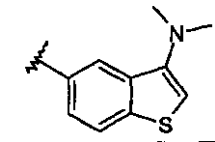
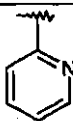

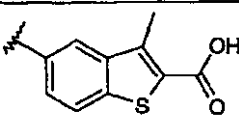
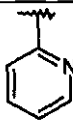

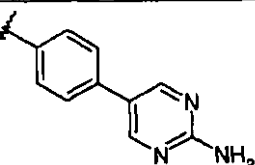
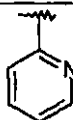

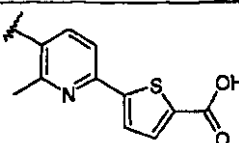
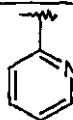
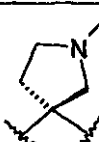
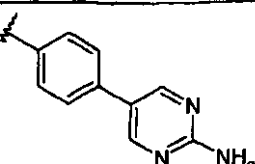
【表 5 6】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7043				A	A	645.4
7044				A	A	605.4
7045				A	A	618.4
7046				C	--	650.2
7047				C	B	609.3
7048				C	B	623.3
7049				C	B	583.3
7050				C	B	617.4

【表 5 7】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7051				C	B	604.4
7052				C	B	622.3
7053				C	B	582.3
7054				C	B	595.3
7055				B	A	571.3
7056				A	--	647.4
7057				C	B	636.3
7058				C	B	592.4

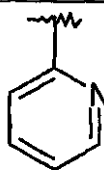

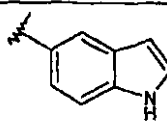
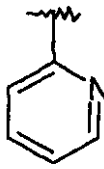

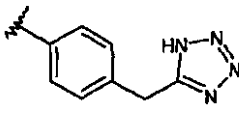
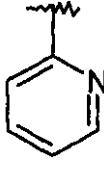

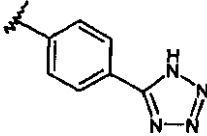
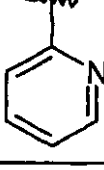

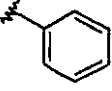
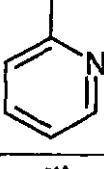

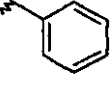
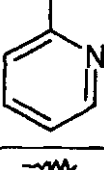

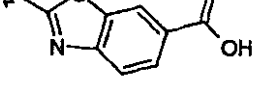
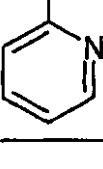

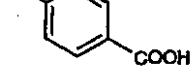
【表 5 8】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7059				C	A	601.4
7060				C	B	620.5
7061				C	B	637.3
7062				C	--	577.4
7063				B	--	592.4
7064				C	B	607.3
7065				B	A	586.4
7066				A	A	634.4
7067				C	--	615.4

【表 5 9】

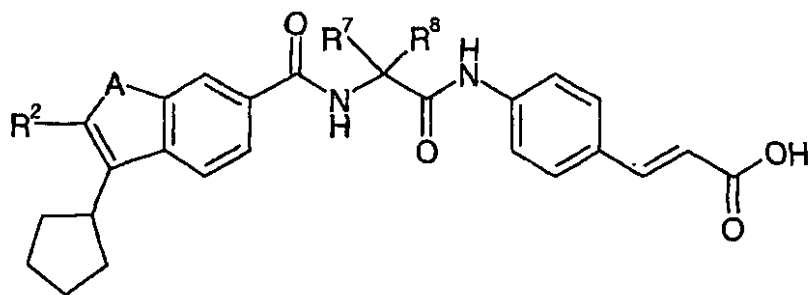
化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7068				C	B	572.4
7069				C	B	600.4
7070				B	--	518.4
7071				C	-	509.3
7072				C	-	509.4
7073				B	--	493.4
7075				C	--	620.5
7076				C		536.4

【表 6 0】

化合物 #	R ²	R ⁷ R ⁸	Q	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
7077				C	B	532.4
7078				B	--	575.3
7079				C	B	561.3
7080				C	A	508.5
7081				C	A	522.3
7082				C	--	594.2
7083				C	--	537.3

【表 6 1】

表8

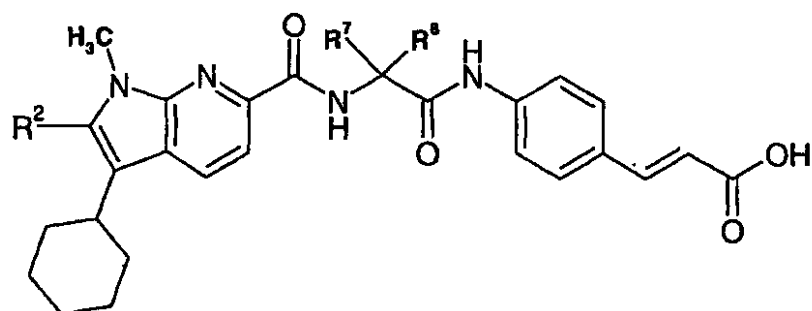


化合物 #	A	R ²	R ⁷ R ⁸	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
8001	S			A	A	566.3
8002	S			A	A	554.3
8003	S			B	--	555.3
8004	S			C	--	543.3
8005	O			A	--	550.3
8006	O			A	--	538.3

【 0 3 4 0 】

【表 6 2】

表9



10

化合物 #	R^2	R^7 R^8	IC_{50}	EC_{50}	m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
9001			B	—	591.4
9002			C	B	567.4

20

【配列表】

SEQUENCE LISTING

5 <110> Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.
 <120> Viral Polymerase inhibitors

 10 <130> 13/090
 <140> 60/307,674
 <141> 2001-07-25

 15 <150> 60/338,061
 <151> 2001-12-07

 <160> 4 10

 20 <170> FastSEQ for Windows Version 4.0
 <210> 1
 <211> 621
 <212> PRT
 <213> HCV NS5B
 25
 <400> 1
 Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
 1 5 10 15
 Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Asp Pro Glu Phe Ser Met
 20 25 30
 30 Ser Tyr Thr Trp Thr Gly Ala Leu Ile Thr Pro Cys Ala Ala Glu Glu
 35 40 45
 Ser Gln Leu Pro Ile Asn Ala Leu Ser Asn Ser Leu Val Arg His Arg
 50 55 60
 35 Asn Met Val Tyr Ser Thr Thr Ser Arg Ser Ala Leu Arg Gln Lys
 65 70 75 80
 Lys Val Thr Phe Asp Arg Leu Gln Val Leu Asp Asp His Tyr Arg Asp
 85 90 95
 40 Val Leu Lys Glu Met Lys Ala Lys Ala Ser Thr Val Lys Ala Lys Leu
 100 105 110
 Leu Ser Val Glu Glu Ala Cys Lys Leu Thr Pro Pro His Ser Ala Lys
 115 120 125
 Ser Lys Phe Gly Tyr Gly Ala Lys Asp Val Arg Asn Leu Ser Ser Lys
 130 135 140
 45 Ala Val Asp His Ile Arg Ser Val Trp Lys Asp Leu Leu Glu Asp Thr
 145 150 155 160
 Glu Thr Pro Ile Asp Thr Thr Ile Met Ala Lys Asn Glu Val Phe Cys
 165 170 175
 50 Val Gln Pro Glu Lys Gly Gly Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe
 180 185 190
 Pro Asp Leu Gly Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val
 195 200 205
 Val Ser Thr Leu Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
 210 215 220
 55 Tyr Ser Pro Lys Gln Arg Val Glu Phe Leu Val Asn Ala Trp Lys Ser
 225 230 235 240
 Lys Lys Cys Pro Met Gly Phe Ser Tyr Asp Thr Arg Cys Phe Asp Ser
 245 250 255
 60 Thr Val Thr Glu Ser Asp Ile Arg Val Glu Glu Ser Ile Tyr Gln Cys
 260 265 270
 Cys Asp Leu Ala Pro Glu Ala Arg Gln Ala Ile Lys Ser Leu Thr Glu

	Arg	Leu	Tyr	Ile	Gly	Gly	Pro	Leu	Thr	Asn	Ser	Lys	Gly	Gln	Asn	Cys	
	290						295					300					
5	Gly	Tyr	Arg	Arg	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Leu	Thr	Thr	Ser	Cys	Gly	
	305					310					315					320	
	Asn	Thr	Leu	Thr	Cys	Tyr	Leu	Lys	Ala	Ser	Ala	Ala	Cys	Arg	Ala	Ala	
					325					330					335		
	Lys	Leu	Gln	Asp	Cys	Thr	Met	Leu	Val	Asn	Gly	Asp	Asp	Leu	Val	Val	
				340					345					350			
10	Ile	Cys	Glu	Ser	Ala	Gly	Thr	Gln	Glu	Asp	Ala	Ala	Asn	Leu	Arg	Val	
				355					360					365			
	Phe	Thr	Glu	Ala	Met	Thr	Arg	Tyr	Ser	Ala	Pro	Pro	Gly	Asp	Leu	Pro	
				370			375					380					
	Gln	Pro	Glu	Tyr	Asp	Leu	Glu	Leu	Ile	Thr	Ser	Cys	Ser	Ser	Asn	Val	
15						390					395					400	
	Ser	Val	Ala	His	Asp	Ala	Ser	Gly	Lys	Arg	Val	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Arg	
					405					410					415		
	Asp	Pro	Thr	Thr	Pro	Leu	Ala	Arg	Ala	Ala	Trp	Glu	Thr	Ala	Arg	His	
				420					425					430			
20	Thr	Pro	Ile	Asn	Ser	Trp	Leu	Gly	Asn	Ile	Ile	Met	Tyr	Ala	Pro	Thr	
				435				440					445				
	Leu	Trp	Ala	Arg	Met	Val	Leu	Met	Thr	His	Phe	Phe	Ser	Ile	Leu	Leu	
						455						460					
	Ala	Gln	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	Ala	Leu	Asp	Cys	Gln	Ile	Tyr	Gly	Ala	
25						470					475					480	
	Cys	Tyr	Ser	Ile	Glu	Pro	Leu	Asp	Leu	Pro	Gln	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	
					485					490					495		
	His	Gly	Leu	Ser	Ala	Phe	Ser	Leu	His	Ser	Tyr	Ser	Pro	Gly	Glu	Ile	
				500					505					510			
30	Asn	Arg	Val	Ala	Ser	Cys	Leu	Arg	Lys	Leu	Gly	Val	Pro	Pro	Leu	Arg	
				515					520				525				
	Val	Trp	Arg	His	Arg	Ala	Arg	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Leu	Leu	Ser	Gln	
				530					535				540				
	Gly	Gly	Arg	Ala	Ala	Thr	Cys	Gly	Lys	Tyr	Leu	Phe	Asn	Trp	Ala	Val	
35						550					555					560	
	Arg	Thr	Lys	Leu	Lys	Leu	Thr	Pro	Ile	Pro	Ala	Ala	Ser	Arg	Leu	Asp	
					565					570					575		
	Leu	Ser	Gly	Trp	Phe	Val	Ala	Gly	Tyr	Asn	Gly	Gly	Asp	Ile	Tyr	His	
				580					585					590			
40	Ser	Leu	Ser	Arg	Ala	Arg	Pro	Arg	Trp	Phe	Met	Leu	Cys	Leu	Leu	Leu	
				595				600					605				

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 38/21 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 209/14 (2006.01)
 C 0 7 D 209/20 (2006.01)
 C 0 7 D 209/30 (2006.01)
 C 0 7 D 209/42 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 407/14 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 C 0 7 D 409/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 37/66 G
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 0 7 D 209/14
 C 0 7 D 209/20
 C 0 7 D 209/30
 C 0 7 D 209/42
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 401/06
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 405/04
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 407/14
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ボウリアー ピエール ルイ

カナダ ケベック エイチ7エス 2ジ-5 ラヴァル キュナール ストリート 2 1 0 0

(72)発明者 ファザル ギュルレ

カナダ ケベック エイチ7エス 2ジ-5 ラヴァル キュナール ストリート 2 1 0 0

(72)発明者 グーレ シルヴィー

カナダ ケベック エイチ7エス 2ジ-5 ラヴァル キュナール ストリート 2 1 0 0

- (72)発明者 クコルジ ジョルジュ
カナダ ケベック エイチ7エス 2ジー5 ラヴァル キュナール ストリート 2100
- (72)発明者 ポアリエール マルタン
カナダ ケベック エイチ7エス 2ジー5 ラヴァル キュナール ストリート 2100
- (72)発明者 サントリゾ ユーラ エス
カナダ ケベック エイチ7エス 2ジー5 ラヴァル キュナール ストリート 2100
- (72)発明者 ジョリクール エリック
カナダ ケベック エイチ7エス 2ジー5 ラヴァル キュナール ストリート 2100
- (72)発明者 ジェラルド ジェイムス
カナダ ケベック エイチ7エス 2ジー5 ラヴァル キュナール ストリート 2100
- (72)発明者 プーパー マルク アンドレ
カナダ ケベック エイチ7エス 2ジー5 ラヴァル キュナール ストリート 2100
- (72)発明者 ランコール ジェーン
カナダ ケベック エイチ7エス 2ジー5 ラヴァル キュナール ストリート 2100

審査官 小柳 正之

- (56)参考文献 特表平11-503445(JP,A)
特開平10-067682(JP,A)
国際公開第01/047922(WO,A1)
特許第3100165(JP,B2)
特開昭60-149502(JP,A)
特開昭61-085360(JP,A)
国際公開第98/037069(WO,A1)
特表2005-504030(JP,A)
特表2004-502761(JP,A)
国際公開第01/047883(WO,A1)
特表2005-501827(JP,A)
Boll. Chim. Farmaceutico, 1999, Vol.138, No.6, pp.259-266

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 209/00-471/04
A61K 31/00-45/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)