

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5416708号
(P5416708)

(45) 発行日 平成26年2月12日 (2014. 2. 12)

(24) 登録日 平成25年11月22日 (2013. 11. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/06 (2006. 01)

C O 7 D 401/06 C S P

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/04

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 4 A

A 6 1 K 31/433 (2006. 01)

A 6 1 K 31/433

請求項の数 24 (全 150 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-534159 (P2010-534159)
(86) (22) 出願日 平成20年11月13日 (2008. 11. 13)
(65) 公表番号 特表2011-503196 (P2011-503196A)
(43) 公表日 平成23年1月27日 (2011. 1. 27)
(86) 国際出願番号 PCT/US2008/083358
(87) 国際公開番号 W02009/064852
(87) 国際公開日 平成21年5月22日 (2009. 5. 22)
審査請求日 平成22年7月12日 (2010. 7. 12)
(31) 優先権主張番号 60/988, 521
(32) 優先日 平成19年11月16日 (2007. 11. 16)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
ポレーション
Merck Sharp & Dohme
Corp.
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
7 0 6 5 - 0 9 0 7 ローウェイ、イース
ト・リンカーン・アベニュー・1 2 6
1 2 6 East Lincoln Av
enue, Rahway, New Jer
sey 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7 U. S.
A.
(74) 代理人 100107489
弁理士 大塩 竹志

最終頁に続く

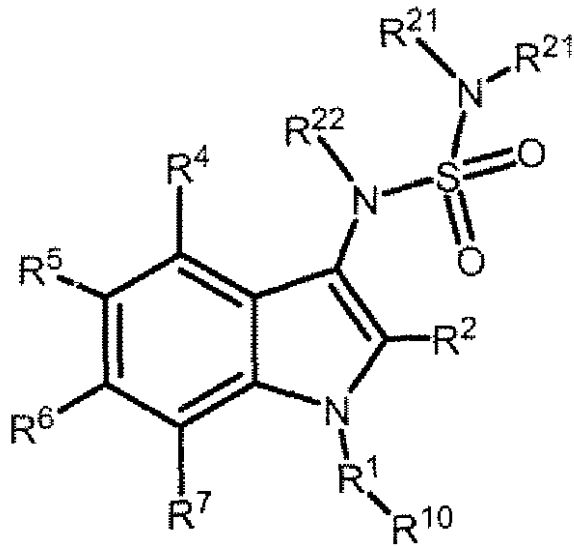
(54) 【発明の名称】 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体およびそれらの使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 1 7 5】



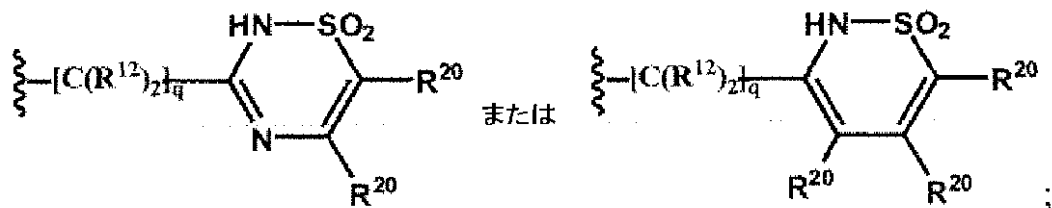
(I)

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、
ここで：

R^1 は結合、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 、または $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ であり；

R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^{11})_2$ 、

【化 1 7 6】



であり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ または $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ であり；

各々の R^8 の出現は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ または $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ であり；

10

20

30

40

50

$2]_q$ —シクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロアリール、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

各々の R^9 の出現は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —アリール、— $[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロアリール、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R^{10} はH、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールであって、ここでシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリール基は、必要に応じ、そして独立に4個までの置換基で置換されることが可能であり、該置換基はそれぞれ独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、— $[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロアリール、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ハロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、— OR^9 、— CN 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $C(O)R^8$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $C(O)OR^9$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $C(O)N(R^9)_2$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — OR^9 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $N(R^9)_2$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $NHC(O)R^8$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $NHSO_2R^{11}$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $S(O)_pR^{11}$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $SO_2N(R^9)_2$ および— $SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ であり；ここで、 R^1 が結合であるとき、 R^{10} はHではなく；

各々の R^{11} の出現は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、ハロアルキル、ヒドロキシまたはヒドロキシアルキルであって、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール基は、必要に応じ、そして独立に4個までの置換基で置換されることが可能であり、その置換基は、それぞれ独立に、—H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、— $[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロアリール、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ハロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、— OR^9 、— CN 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $C(O)R^8$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $C(O)OR^9$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $C(O)N(R^9)_2$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — OR^9 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $N(R^9)_2$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $NHC(O)R^8$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $NHSO_2$ アルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $NHSO_2$ シクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $NHSO_2$ アリール、— $[C(R^{12})_2]_q$ — $SO_2N(R^9)_2$ および— $SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から選択され；

各々の R^{12} の出現は、独立してH、ハロ、— $N(R^9)_2$ 、— OR^9 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルであって、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基は、必要に応じ、そして独立に4個までの置換基で置換されることが可能であり、該置換基は、それぞれ独立にアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、— CN 、— $C(O)$ アルキル、— $C(O)$ Oアルキル、— $C(O)NH$ アルキル、— $C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、— O —アルキル、— NH_2 、— NH (アルキル)、— N (アルキル) $_2$ 、— $NHC(O)$ アルキル、— $NHSO_2$ アルキル、— SO_2 アルキル、または— SO_2NH —アルキルから選択され、あるいは二つの R^1

10

20

30

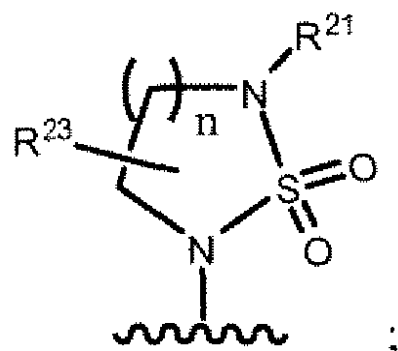
40

50

² 基は、 $R^{1\ 2}$ が結合している炭素原子と一緒に結合し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $C=O$ 基を形成し；

各々の $R^{2\ 0}$ の出現は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、あるいは、両方の $R^{2\ 0}$ 基および $R^{2\ 0}$ 基が結合している炭素原子が結合し、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基を形成し、ここで、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基は4個までの基で置換されることが可能であり、該置換基は、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-NHSO_2R^{1\ 1}$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-S(O)_pR^{1\ 1}$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ および $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から選択され；

$R^{2\ 1}$ はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または、ハロアルキルであるか、あるいは $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ およびこれらが結合している窒素原子とが結合し、以下の式；



を有する基を形成し；

$R^{2\ 2}$ は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは、ハロアルキルであり；

$R^{2\ 3}$ は、アルキル、アリール、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、シクロアルキル、ハロ、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される任意の置換基であり；

n は1～3の範囲の整数であり；

p の各々の出現は、独立に0、1、または2であり；

q の各々の出現は、独立に0～4の範囲の整数であり；そして

r の各々の出現は、独立に1～4の範囲の整数である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

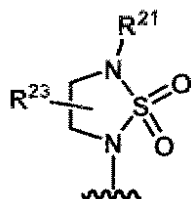
【請求項2】

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{1\ 1}$ または $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ であり、ここで、 R^9 はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、そして $R^{1\ 1}$ はアルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルまたはヒドロキシアルキルである、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^{21} および R^{22} とこれらが結合している窒素原子とが結合し、以下の式：

【化 178】



10

を有する基を形成し、

R^{21} は、H、アルキル、ハロアルキル、およびヘテロアルキルであり；そして

R^{23} は、4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立して H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、およびヘテロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

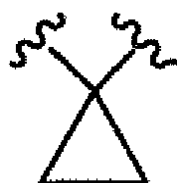
【請求項 4】

請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^1 が $-\left[C(R^{12})_2\right]_r-$ である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^1 が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、または

【化 179】



30

である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、

R^4 および R^7 が、各々独立して H、アルキル、ハロまたはヒドロキシであり；

R^5 が、H、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{CN}$ であり；そして

R^6 が、H、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{CN}$ である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

40

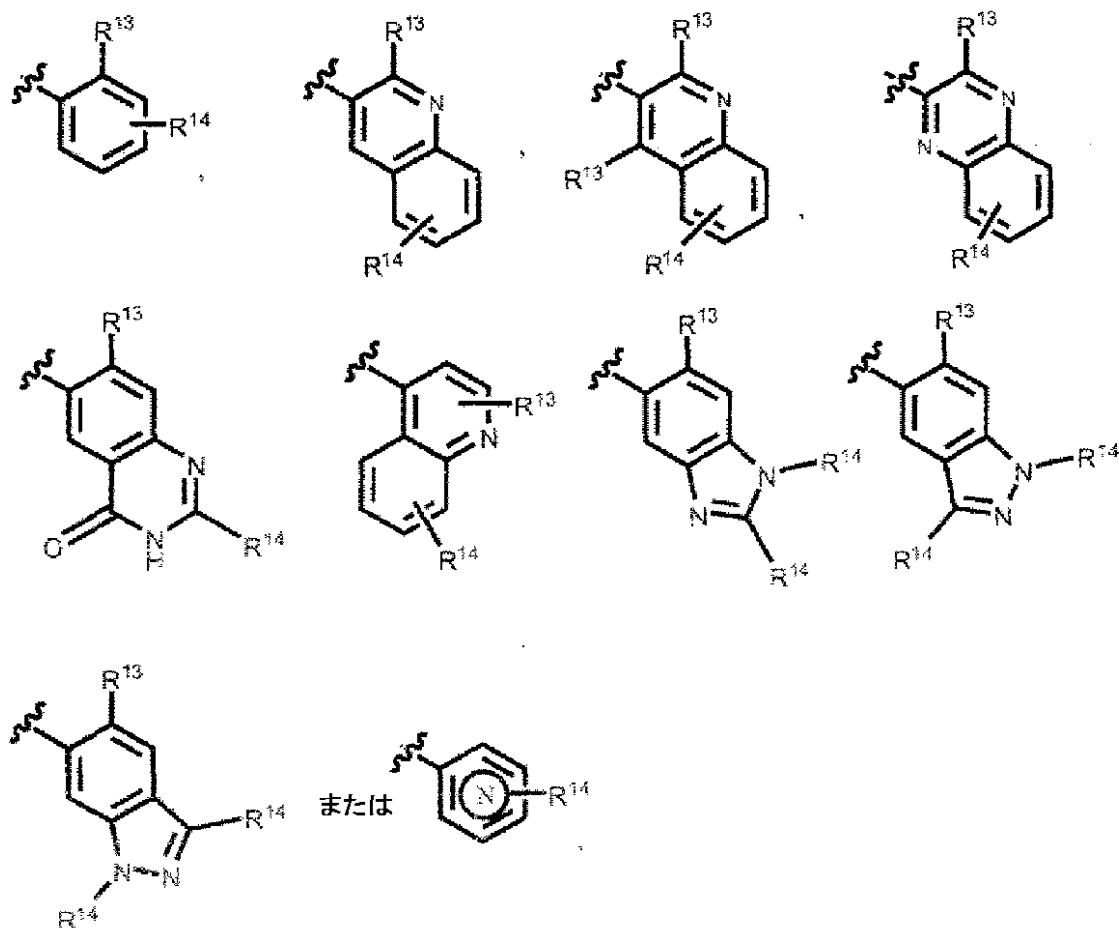
【請求項 7】

請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^{10} がアリールまたはヘテロアリールである、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^{10} が以下：

【化180】



10

20

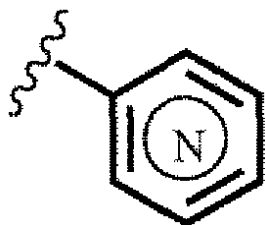
であり、

式中、 R^{13} は、H、F、Br、またはClであり；

R^{14} は、4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立してアルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリアルから選択され；そして

30

【化181】



40

はピリジル基を表し、式中、環窒素原子は置換されていない5つの環原子の任意の位置であり得る、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項9】

請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^4 および R^7 が、各々独立してH、ハロまたはヒドロキシであり；

R^5 が、H、アルキル、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ であり；そして

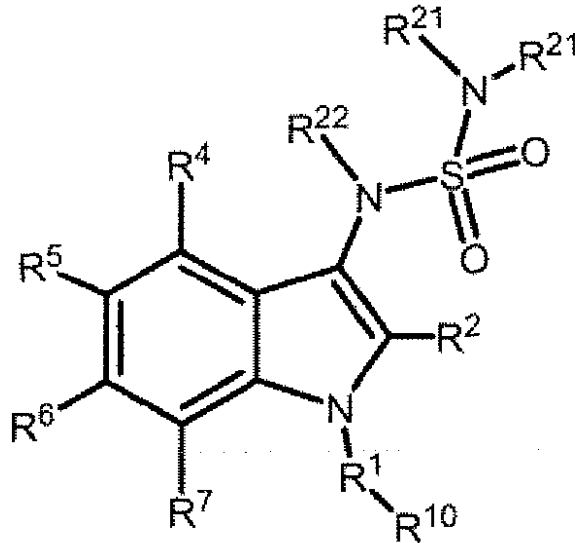
50

R^6 が、H、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

以下の式：

【化 182】

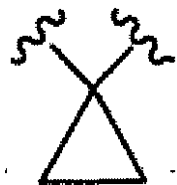


10

20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^1 が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または

【化 183】



30

であり；

R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 、 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 、 $-C(O)N(\text{アルキル})SO_2R^{11}$ 、または $-C(O)N(\text{アルキル})SO_2N(R^9)_2$ であり；

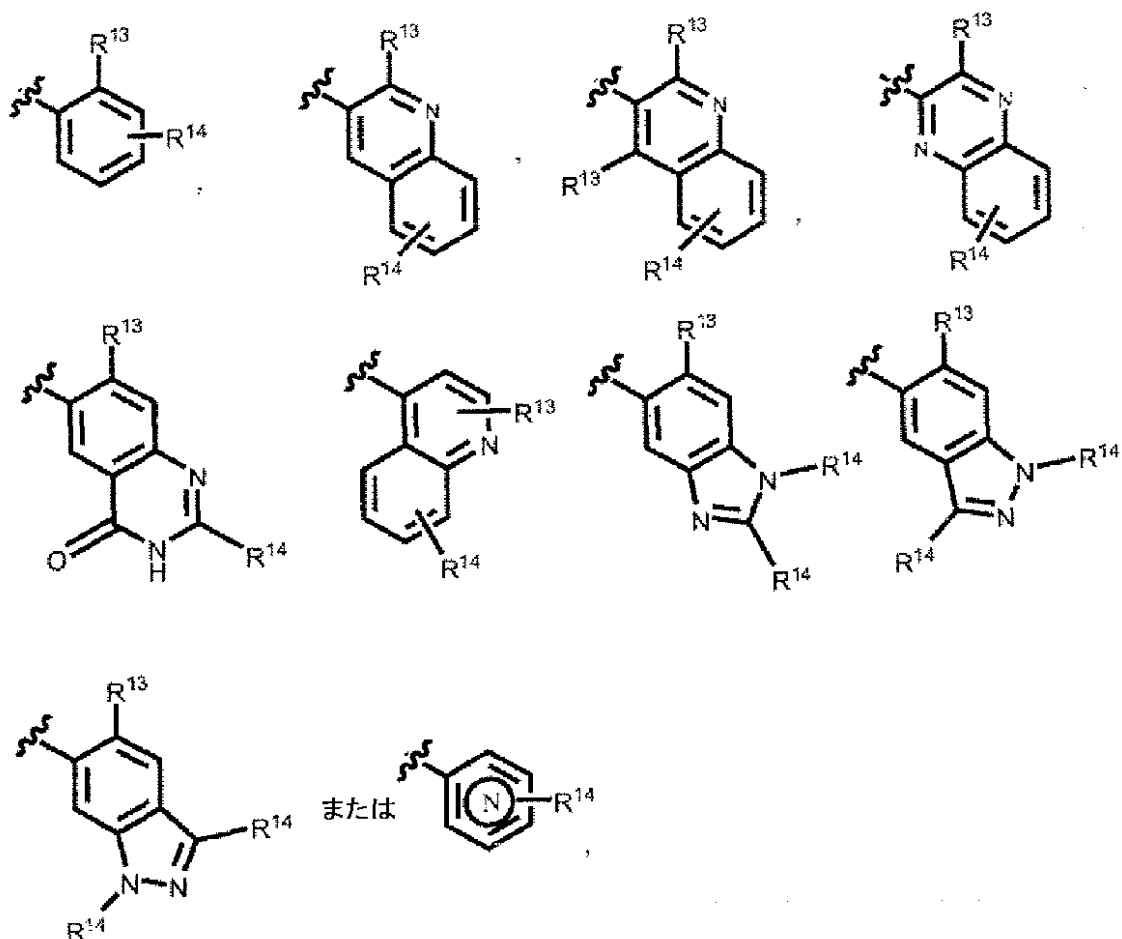
R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ または $-N(R^9)_2$ であり；

R^9 の各々の出現は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R^{10} が以下：

40

【化 1 8 5】



10

20

であり、ここで、 R^1 が結合であるとき、 R^{10} は H ではなく；

各々の R^{11} の出現は、独立してアルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

各々の R^{12} の出現は、独立して H、ハロ、 $-N$ (アルキル)₂、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルであり、あるいは二つの R^{12} 基は、 R^{12} が結合している炭素原子と一緒になって結合し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $C=O$ 基を形成し；

30

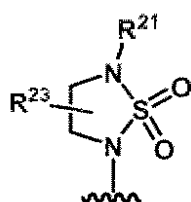
R^{13} は、H、F、Br または Cl であり；

R^{14} は、4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基はそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；

40

R^{21} は、H、アルキル、ハロアルキル、およびヘテロアルキルであるか；あるいは R^{21} および R^{22} とこれらが結合している窒素原子とが結合し、以下の式：

【化 1 8 4】



50

を有する基を形成し；

$R^{2\ 3}$ は、4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立して H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、そしてヘテロアルキルからなる群から選択され；

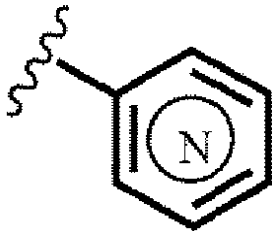
n の各々の出現は、独立して 1 ～ 3 の範囲の整数であり；

q の各々の出現は、独立して 0 ～ 4 の範囲の整数であり；

r の各々の出現は、独立して 1 ～ 4 の範囲の整数であり；そして

【化 1 8 6】

10



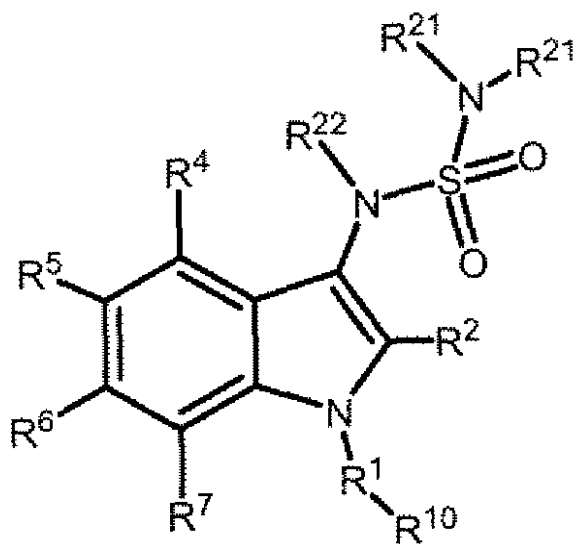
はピリジル基を表し、式中、環窒素原子は置換されていない 5 つの環原子の任意の位置であり得る、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 1 1】

以下の式：

20

【化 1 8 7】



30

(II)

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、ここで

R^1 は結合、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_r-O-[C(R^{1\ 2})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{1\ 2})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-CH=CH-[C(R^{1\ 2})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{1\ 2})_2]_q-$ 、または $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-SO_2-[C(R^{1\ 2})_2]_q-$ であり；

40

R^2 は $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)OCH_2OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-$ アルキル、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -ヘテロアリール、または $-[C(R^{1\ 2})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニルであって、ここで、アリール、シクロア

50

10

20

20

30

40

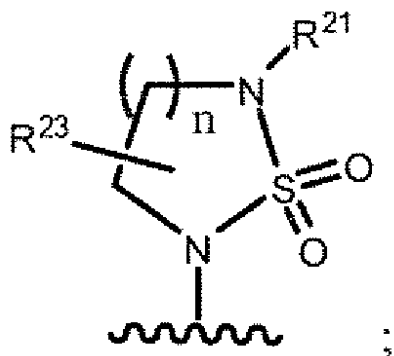
50

OR⁹、-CN、-[C(R^{1 2})₂]_q-C(O)R⁸、-[C(R^{1 2})₂]_q-C(O)OR⁹、-[C(R^{1 2})₂]_q-C(O)N(R⁹)₂、-[C(R^{1 2})₂]_q-OR⁹、-[C(R^{1 2})₂]_q-N(R⁹)₂、-[C(R^{1 2})₂]_q-NHC(O)R⁸、-[C(R^{1 2})₂]_q-NR⁸C(O)N(R⁹)₂、-[C(R^{1 2})₂]_q-NH₂SO₂アルキル、-[C(R^{1 2})₂]_q-NH₂SO₂シクロアルキル、-[C(R^{1 2})₂]_q-NH₂SO₂アリール、-[C(R^{1 2})₂]_q-SO₂N(R⁹)₂、および-SO₂N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂から選択され；

各々のR^{1 2}の出現は、独立して、H、ハロ、-N(R⁹)₂、-OR⁹、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルであって、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基は、必要に応じ、そして独立して、4個までの置換基で置換されることが可能であり、該置換基は、それぞれ独立に、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、-CN、-C(O)アルキル、-C(O)Oアルキル、-C(O)NHアルキル、-C(O)N(アルキル)₂、-O-アルキル、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-NHC(O)アルキル、-NH₂SO₂アルキル、-SO₂アルキル、または-SO₂NH-アルキルであり、あるいは二つのR^{1 2}基は、R^{1 2}が結合している炭素原子と一緒に結合し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはC=O基を形成し；

R^{2 1}はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または、ハロアルキルであるか、あるいはR^{2 1}およびR^{2 2}およびこれらの置換基が結合している窒素原子とが結合し、以下の式：

【化188】



を有する基を形成し；

R^{2 2}は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または、ハロアルキルであり；

R^{2 3}は、アルキル、アリール、-CN、-OH、-O-アルキル、シクロアルキル、ハロ、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される任意の置換基であり；

nは1～3の範囲の整数であり；

pの各々の出現は、独立に0、1、または2であり；

qの各々の出現は、独立に0～4の範囲の整数であり；そして

rの各々の出現は、独立に1～4の範囲の整数である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項12】

請求項11に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、R²が-C(O)OR⁹または-C(O)N(R⁹)₂であり、ここで、R⁹がH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、またはシクロアルキルである、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項13】

請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であっ

10

20

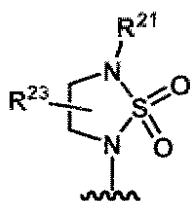
30

40

50

て、 R^{21} および R^{22} とこれらが結合している窒素原子とが結合し、以下の式：

【化 189】



を有する基を形成し、

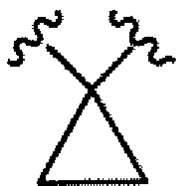
式中、 R^{21} は H、アルキル、ハロアルキル、およびヘテロアルキルであり；そして R^{23} は、4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立して H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、そしてヘテロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

10

【請求項 14】

請求項 12 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^1 が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または

【化 190】



20

である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

請求項 12 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、

R^4 および R^7 が、各々独立して H、アルキル、ハロまたはヒドロキシであり：

R^5 が、H、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ であり；そして R^6 が、H、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

30

【請求項 16】

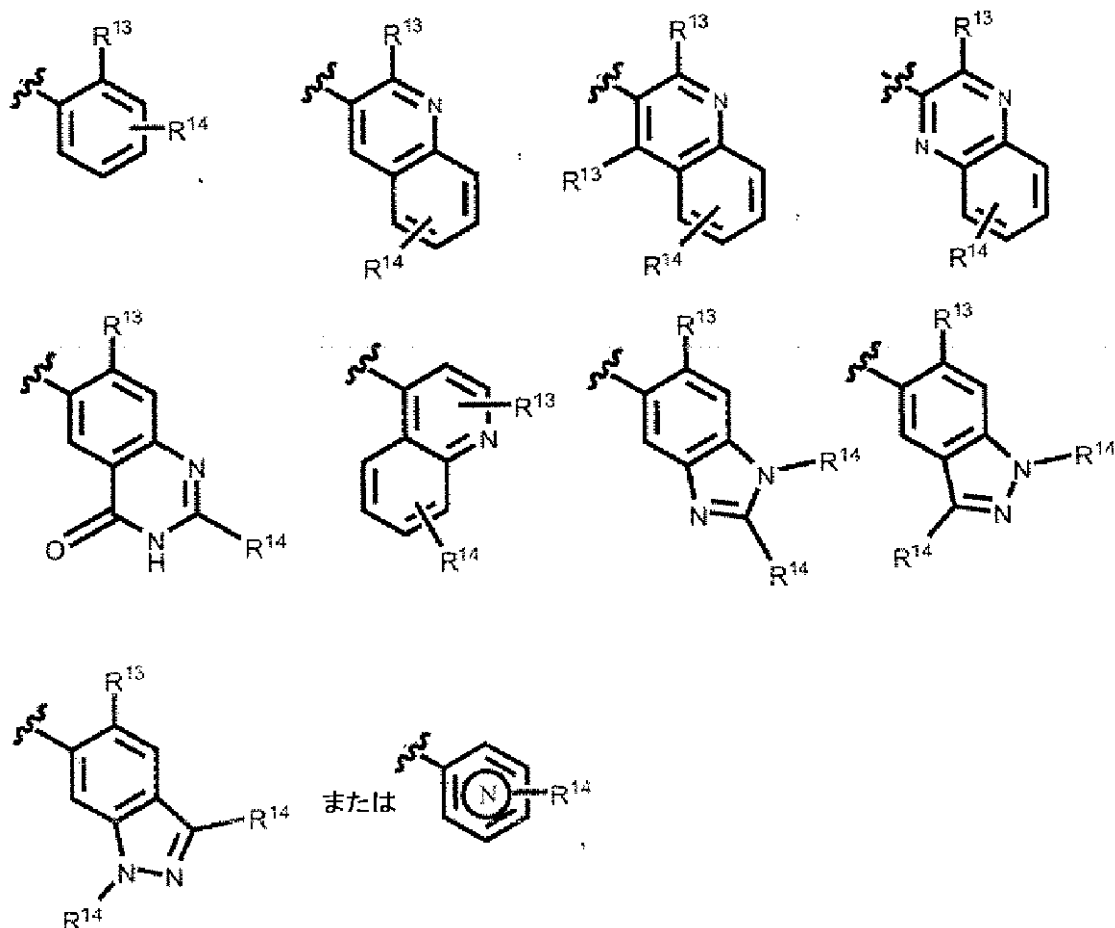
請求項 12 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^{10} がアリールまたはヘテロアリールである、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

請求項 12 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^{10} が、以下：

40

【化 1 9 1】



10

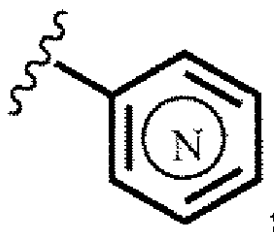
20

であり、式中、 R^{13} は、H、F、Br、またはClであり；

R^{14} は、4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立してアルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；そして

30

【化 1 9 2】



40

はピリジル基を表し、式中、環窒素原子は任意の置換されていない5つの環原子の位置であり得る、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、 R^4 および R^7 が、各々独立してH、ハロまたはヒドロキシであり；

R^5 が、H、アルキル、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ であり；そして

R^6 が、H、アルキル、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、

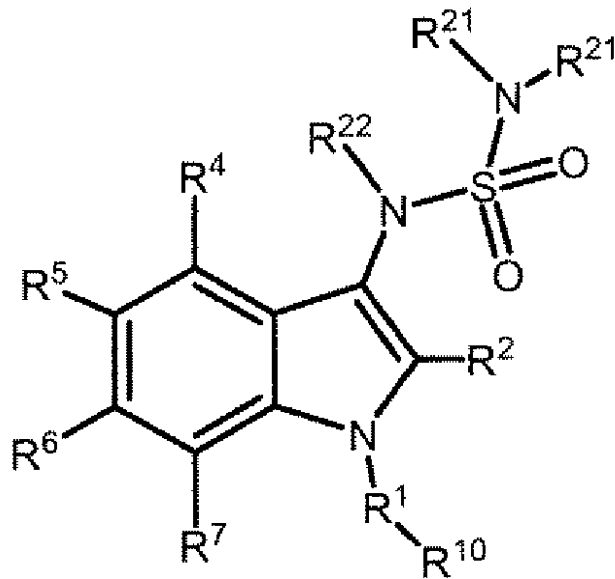
50

ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{CN}$ である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

以下の式：

【化 193】



10

20

を有する、請求項 11 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、

式中、 R^1 が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、または

【化 194】



30

であり；

R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ であり、ここで、 R^9 は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり；

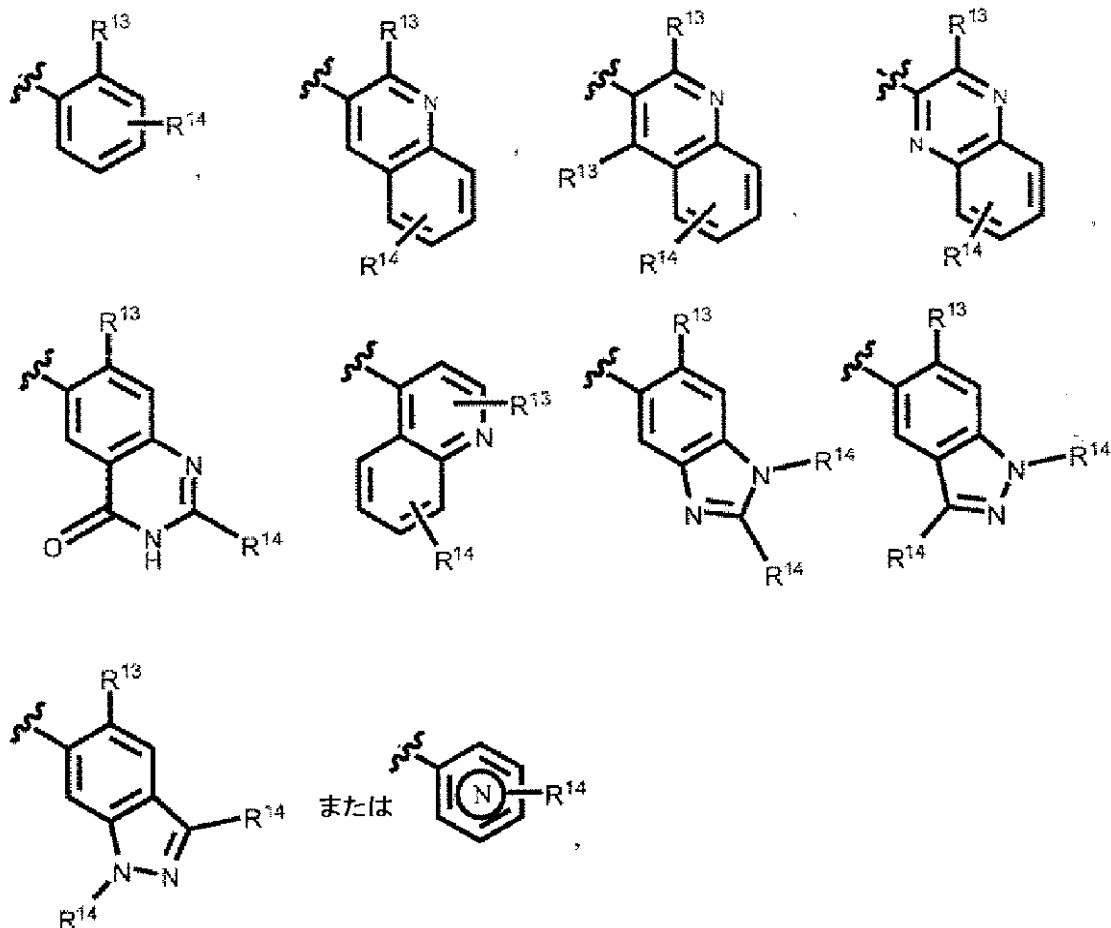
R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、 $-\text{[C(R}^{12})_2]_q-$ シクロアルキル、 $-\text{[C(R}^{12})_2]_q-$ ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{OR}^9$ または $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ であり；

R^9 の各々の出現は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R^{10} は、以下：

40

【化 1 9 5】



10

20

であり、ここで、 R^1 が結合であるとき、 R^{10} は H ではなく；

各々の R^{11} の出現は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

各々の R^{12} の出現は、独立して、H、ハロ、 $-N$ (アルキル)₂、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルであり、あるいは二つの R^{12} 基は、 R^{12} が結合している炭素原子と一緒に becoming 結合し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $C=O$ 基を形成し；

30

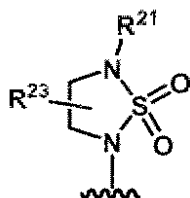
R^{13} は、H、F、Br または Cl であり；

R^{14} は、4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基はそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリー

40

ルから選択され；
 R^{21} は、H、アルキル、ハロアルキル、およびヘテロアルキルであるか；あるいは
 R^{21} および R^{22} とこれらが結合している窒素原子とが結合し、以下の式：

【化 1 9 6】



50

を有する基を形成し；

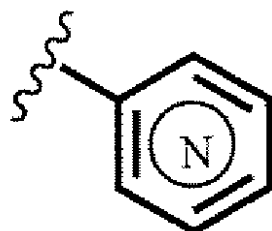
$R^{2,3}$ は、4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立して、H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、およびヘテロアルキルからなる群から選択され；

n の各々の出現は、独立して 1 ～ 3 の範囲の整数であり；

q の各々の出現は、独立して 0 ～ 4 の範囲の整数であり；

r の各々の出現は、独立して 1 ～ 4 の範囲の整数であり；そして

【化 1 9 7】



10

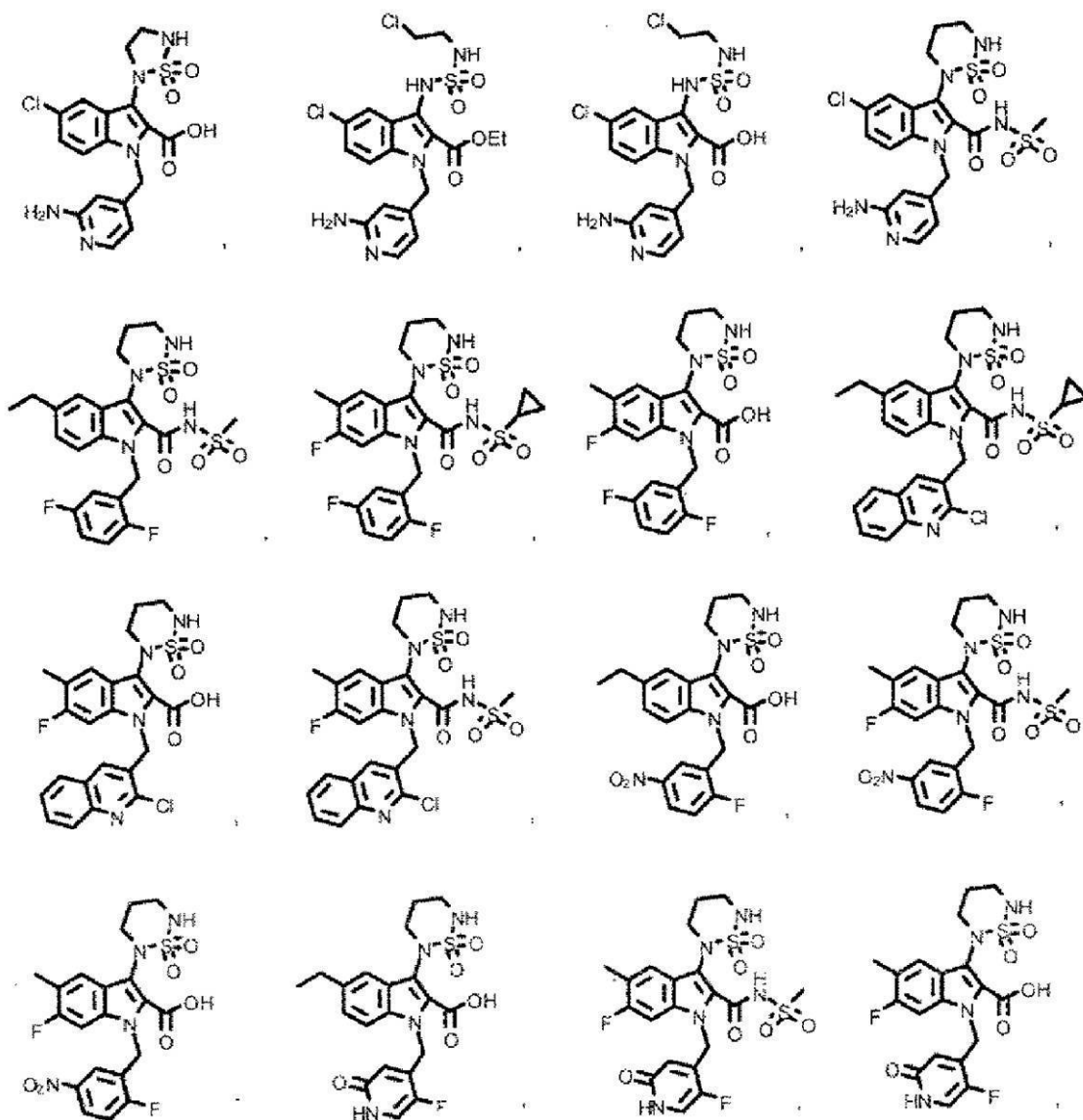
はピリジル基を表し、式中、環窒素原子は任意の置換されていない 5 つの環原子の位置であり得る、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 0】

以下の構造：

20

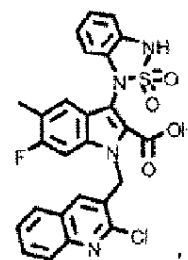
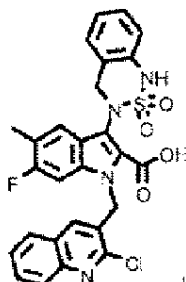
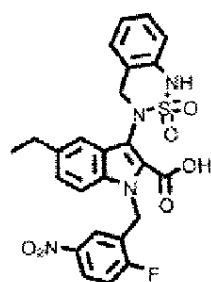
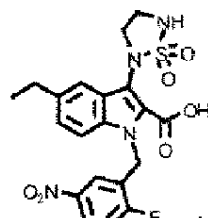
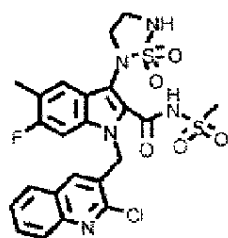
【化 1 9 8】



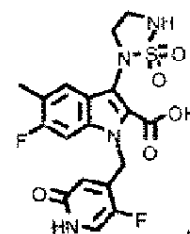
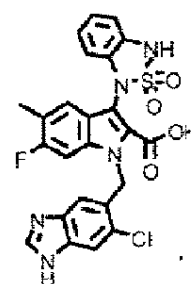
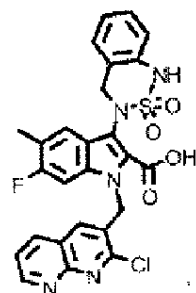
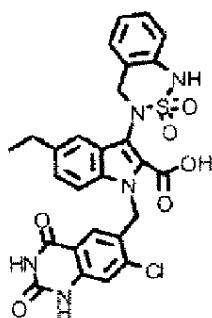
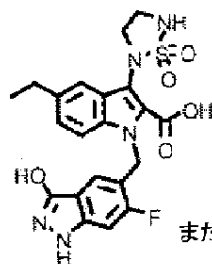
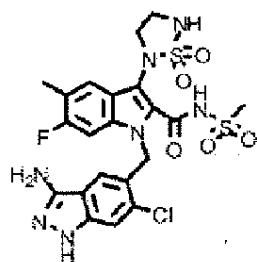
10

20

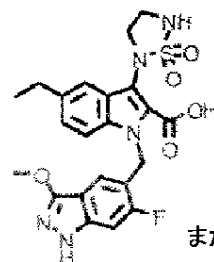
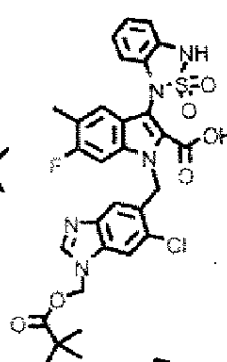
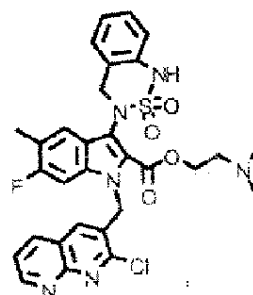
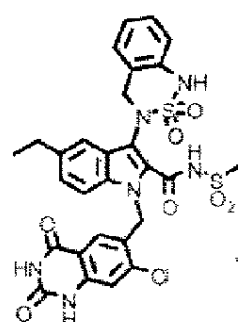
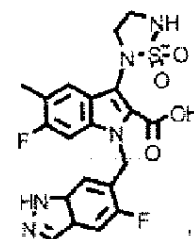
30

O=C(O)c1c(C(=O)Nc2ccccc2)c3cc(F)cc(C(F)(F)F)c3n1O=C(O)c1c2c(c3ccccc3n2)cc(Cl)cc1n3C1=CC=C(C=C1)C(F)=C2

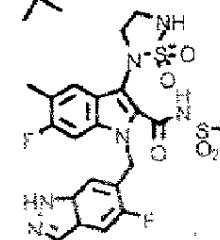
または

O=C(O)c1nc2c(nc(=O)n2c3cc(F)cc(F)c31)C(=O)N(C4=CC=CC=C4)S(=O)(=O)N4O=C(O)C1=C(C2=CC=CC=C2N2C=CC=CC=C2N2)N3C(=O)OCCN3C4=CC=C(C=C4)F

または



または

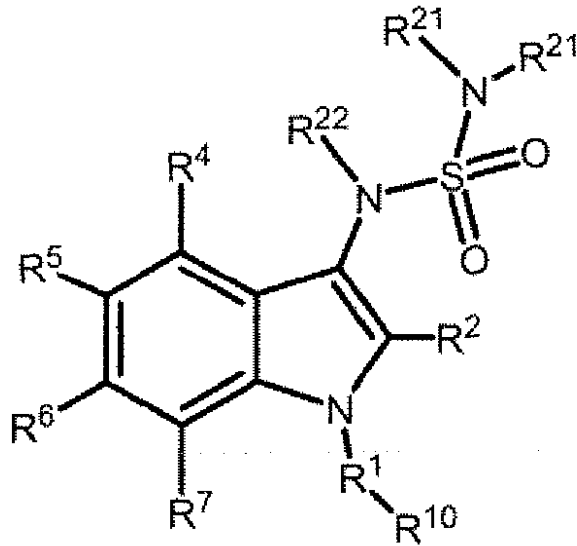


50

【請求項 21】

以下の式：

【化 200】



10

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、
ここで：

R^1 は $-[CH_2]_x-$ であり；

R^2 は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ アルキルまたは $-C(O)NHSO_2$ アルキルで
あり；

R^4 、 R^6 、および R^7 は H であり；

R^5 はハロであり；

R^{10} は、

【化 201】



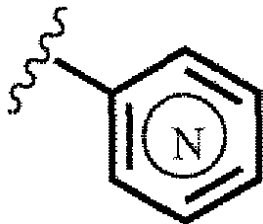
30

であり；

R^{14} は 4 個までの $-NH_2$ 置換基を表し；

ここで、

【化 202】



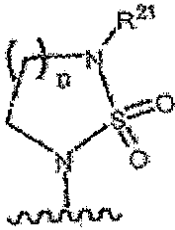
40

はピリジル基を表し、式中、窒素原子は置換されていない 5 つの環原子の任意の位置で
あり得；

R^{21} は独立して H またはハロアルキルであるか；あるいは

R^{21} および R^{22} とこれらが結合している窒素原子とが結合し、以下の式：

【化 2 0 3】



を有する基を形成し；

R^{22} は H であり；

n は 1 ～ 3 の範囲の整数であり；そして

r は 1 ～ 4 の範囲の整数である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物のうちの少なくとも一つ、および薬学的に受容可能なキャリアの少なくとも一つを含有する、薬学的組成物。

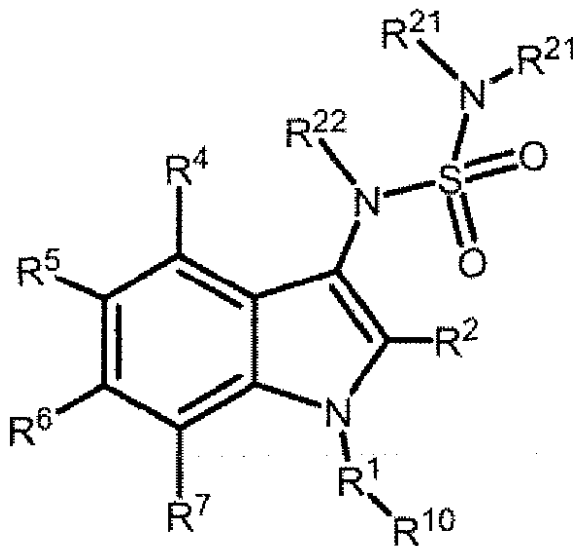
【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の薬学的組成物であって、該組成物は、少なくとも一つの追加の抗ウイルス剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで該追加の薬剤は、HCVポリメラーゼインヒビター、インターフェロン、ウイルス複製インヒビター、アンチセンス剤、治療用ワクチン、ウイルスプロテアーゼインヒビター、ビリオン生産インヒビター、抗体治療剤（単クローン系または多クローン系）、およびRNA-依存ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、薬学的組成物。

【請求項 2 3】

患者におけるウイルス感染を処置するための薬学的組成物であって、該組成物は、有効量の、以下の式：

【化 2 0 4】



を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは溶媒和物であって、ここで：

R^1 は $-[CH_2]_r-$ であり；

R^2 は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ アルキルまたは $-C(O)NH SO_2$ アルキルであり；

R^4 、 R^6 、および R^7 は H であり；

R^5 は H であり；

R^{10} は、

10

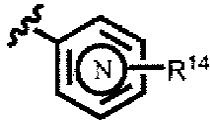
20

30

40

50

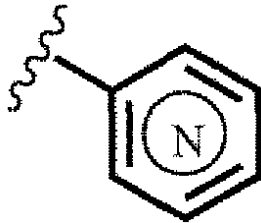
【化 2 0 5】



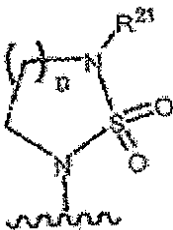
であり；

R^{1 4} は 4 個までの -NH₂ 置換基を表し；ここで、

【化 2 0 6】

はピリジル基を表し、式中、環窒素原子は置換されていない 5 つの環原子の任意の位置であり得；R^{2 1} は独立して H またはハロアルキルであるか、あるいはR^{2 1} および R^{2 2} とこれらが結合している窒素原子とが結合し、以下の式：

【化 2 0 7】



を有する基を形成し；

R^{2 2} は H であり；n は 1 ～ 3 の範囲の整数であり；そしてr は 1 ～ 4 の範囲の整数である、化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、もし
くは溶媒和物のうちの少なくとも一つを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の薬学的組成物であって、該組成物は、少なくとも一つの追加の抗ウイルス剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで該追加の薬剤は、H C V ポリメラーゼインヒビター、インターフェロン、ウイルス複製インヒビター、アンチセンス剤、治療用ワクチン、ウイルスプロテアーゼインヒビター、ビリオン生産インヒビター、抗体治療剤（単クロン系または多クロン系）、および R N A 依存ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本発明は、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、少なくとも一つの 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体を含む組成物、および患者におけるウイルス性感染またはウイルスに関連する障害を処置または予防するための上記 3-アミノスルホニル置換イ

10

20

30

40

50

ンドール誘導体の使用方法に関連する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

HCVは、非A型、非B型肝炎(NANBH)における主要な原因物質として示唆されている(+)ーセンス一本鎖RNAウイルスである。NANBHはA型肝炎ウイルス(HAV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、デルタ型肝炎ウイルス(HDV)のような他の種類のウイルスにより引き起こされる肝臓疾患ならびにアルコール中毒および原発性胆汁性肝硬変のような他の肝臓疾患の形態とは峻別される。

【0003】

10

C型肝炎ウイルスは、フラビウイルス科におけるヘパシウイルス属の一員である。それは非A型、非B型ウイルス性肝炎の主要な原因物質であり、そして輸血に起因する肝炎の主原因であり、そして世界中の肝炎の症例の主要な部分の原因となる。急性HCV感染は、しばしば症候がないにもかかわらず、80%近くの症例が慢性肝炎だと決定される。約60%の患者が、無症候性の保有者の状態から、慢性活動性肝炎および肝硬変(約20%の患者に起こる)までに及ぶ種々の臨床的な結果を伴う肝臓疾患を罹患し、肝細胞癌(約1%~5%の患者に起こる)の罹患に強く関連する。世界保健機構は1億7,000万人の人々が慢性的にHCVに感染していると推定しており、その中の400万人が米国に在住していると推定している。

【0004】

20

HCVは肝硬変および肝細胞癌の誘導との関連が示唆されている。HCV感染に罹患している患者の予後は、HCV感染が他の形態の肝炎より処置が難しいために、優れないままである。現時のデータは硬変に罹患している患者に対し50%未満の4年生存率および限局性の切除可能な肝細胞癌と診断された患者に対し30%未満の5年生存率を示す。限局性の切除不能な肝細胞癌と診断された患者はさらに悪くなり、1%未満の5年生存率を有する。

【0005】

HCVは、全長約9.5kbの一本鎖のプラスセンスRNAゲノムを含むエンベロープRNAウイルスである。上記のRNAゲノムは、341個のヌクレオチドの5'ー非翻訳領域(5'NTR)、3,010個~3,040個のアミノ酸の単一のポリペプチドをコードする、大きなオープンリーディングフレーム(ORF)、および可変の長さの約230個のヌクレオチドからなる3'ー非翻訳領域(3'NTR)を含む。HCVはフラビウイルスおよびペスチウイルスに、アミノ酸配列およびゲノム組織が類似しており、そして、したがって、HCVはフラビウイルス科の第三の属であると分類されている。

30

【0006】

ウイルスゲノムの最も保護される領域の一つである、上記の5'NTRは、ウイルスのポリタンパク質の翻訳の開始において重要な役割をする、内部リボソームエンタリー部位(IRES)を含む。単一の長いオープンリーディングフレームはポリタンパク質をコードし、それは、構造ウイルスタンパク質(コア、E1、E2およびp7)および非構造ウイルスタンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)へと、細胞性またはウイルス性のいずれかのプロテイナーゼにより、翻訳と同時にまたは翻訳後にプロセッシングされる。上記の3'NTRは3つの異なる領域：ポリタンパク質の終止コドンに続く約38個のヌクレオチドの可変領域、シチジンの点在する置換を伴う可変長のポリウリジン路(tract)、および種々の単離されたHCVの間では高度に保護されている、3'末端のまさにその位置の98個のヌクレオチド(nt)からなる。他のプラス鎖RNAウイルスとの類推により、上記3'NTRはウイルスのRNA合成において重要な役割を果たすと考えられる。ゲノム内での遺伝子の順序は：NH₂ーCーE1ーE2ーp7ーNS2ーNS3ーNS4AーNS4BーNS5AーNS5BーCOOHである。

40

【0007】

50

構造タンパク質コア（C）、エンベロープタンパク質1および2（E1、E2）、ならびにp7領域のプロセッシングは宿主のシグナルペプチターゼにより媒介される。対照的に、非構造（NS）領域の成熟は二つのウイルス酵素により達成される。上記HCVポリタンパク質は、構造タンパク質C/E1、E1/E2、E2/p7およびp7/NS2を生成しながら、宿主のシグナルペプチターゼにより、最初に切断される。その後、メタロプロテアーゼである、上記NS2～3プロテイナーゼがNS2/NS3接合部で切断する。上記のNS3/NS4Aプロテイナーゼ複合体（NS3はセリンプロテアーゼであり、そしてNS4AはNS3プロテアーゼの共因子（cofactor）としてふるまう）は、その上、残存する切断接合部すべてのプロセッシングの原因である。RNAヘリカーゼ（helicase）およびNTPアーゼ（ase）活性はNS3タンパク質中にもまた、確認されている。NS3タンパク質の3分の1がプロテアーゼとしての機能を果たし、そしてこの分子の残りの3分の2が、HCV複製に関与すると考えられている上記ヘリカーゼ/ATPアーゼとしてふるまう。NS5Aはリン酸化され得、そしてNS5Bの推定共因子としてふるまう。第四のウイルス酵素である、NS5Bは膜関連（associated）RNA依存（dependent）RNAポリメラーゼ（RdRp）であり、そしてウイルスRNAゲノムの複製の原因となる重要な構成要素である。NS5Bは、これまでのところ特徴付けられた全てのRdRpの間で高度に保護されている、「GDD」配列モチーフを含む。

【0008】

HCVの複製は膜関連複製複合体中で起こると考えられる。この中で、ゲノムのプラス鎖RNAはマイナス鎖RNAへと転写され、このマイナス鎖RNAが次いで子孫のプラス鎖の合成のためのテンプレートとして用いられ得る。少なくとも2個のウイルス酵素：NS3ヘリカーゼ/NTPアーゼおよびNS5B RNA依存RNAポリメラーゼがこの反応に関わるようである。RNA複製におけるNS3の役割はあまり明らかでないが、NS5Bは子孫のRNA鎖合成を担う重要な酵素である。組み換えバキュロウイルスを昆虫細胞においてNS5Bを発現させるために用い、そして合成非ウイルス性RNAを基質として用いて、二つの酵素活性（プライマー依存RdRpおよび末端トランスフェラーゼ（TNTアーゼ）活性）が、NS5Bに起因すると同定されている。その後このことは、基質としてのHCV RNAゲノムの使用によって、あとで確認され、そしてさらに特徴付けられた。他の研究は、Escherichia Coli中で発現されたC末端21アミノ酸短縮を有するNS5Bもまた、インビトロRNA合成に対し活性であることを示した。特定のRNAテンプレートにおいて、NS5Bは、新規（de novo）イニシエーション機構によるRNA合成を触媒することが示されており、そしてこの機構がインビボでのウイルスの複製の様式であると仮定されている。一本鎖の3'末端を有するテンプレート（特に、3'末端シチジル化部分を含むもの）は、新規合成を効率的に指向することが見出されている。NS5Bが短いプライマーとして2ヌクレオチドまたは3ヌクレオチドを使用して、複製を開始する証拠もまた存在している。

【0009】

HCVの持続的な感染が慢性肝炎に関連することは、十分に確立されており、そして、それゆえ、HCV複製の障害は、肝細胞癌の予防のための実行可能な戦略である。HCV感染に対する現在の処置のアプローチは、乏しい有効性および好ましくない副作用に苦しんでおり、HCVに関連する障害の処置および予防のために有用であるHCV複製障害剤の発見に向けての強固な努力が現在なされている。現在研究中の新しいアプローチとしては、予防用ワクチンおよび治療用ワクチンの開発、改善された薬物動態特性を有するインターフェロンの同定、および三つの主なウイルスタンパク質（プロテアーゼ、ヘリカーゼ、およびポリメラーゼ）の機能を障害するように設計される薬剤の開発が挙げられる。さらに、HCVのRNAゲノム自体（特にIRES要素）は、アンチセンス分子および触媒リボザイムを用いる抗ウイルス標的として盛んに活用されている。

【0010】

HCV感染のための特定の治療法としては、α-インターフェロン単独療法、ならびに

α -インターフェロンおよびリバビリンを含む併用療法が挙げられる。これらの治療法は、慢性HCV感染を有する患者の一部においては効果的であることが示された。ウルソデオキシクロール酸およびケノデオキシクロール酸のような遊離胆汁酸ならびにタウロウルソデオキシクロール酸のような共役胆汁酸の使用と同様に、HCV感染の処置のためのアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用もまた提案された。ホスホノギ酸エステルもまた、HCVを含む種々のウイルス感染の処置に潜在的であると提案された。しかし、高度のウイルス株の不均一性および免疫逃避ならびに（同じ接種物であったとしても）再感染に対する保護の欠如により、ワクチンの開発は阻止されている。

【0011】

特定のウイルス標的に対する小分子阻害剤の開発は、抗HCV研究の主な中心となった。NS3プロテアーゼ、NS3 RNAヘリカーゼ、およびNS5Bポリメラーゼの結晶構造の決定は、特異的阻害剤の合理的設計において助けとなるはずである重要な構造上の見識を提供した。

【0012】

RNA-依存RNAポリメラーゼであるNS5Bは小分子阻害剤にとって重要、かつ魅力的な標的である。ペスチウイルスでの研究は、小分子化合物VP32947（3-[(2-ジプロピルアミノ)エチル]チオ]-5H-1,2,4-トリアジノ[5,6-b]インドール）が、ペスチウイルス複製の有力な阻害剤であり、そしてNS5B酵素をおそらく阻害することを示した（なぜならNS5B酵素の遺伝子において抵抗株が突然変異するからである）。（-） β -L-2',3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン 5'-トリホスフェート（3TC；ラミブジン三リン酸塩）およびホスホノリン酸によるRdRp活性の阻害もまた、観察されている。

【0013】

HCVおよび関連するウイルス感染の処置および予防に向けられる集中した努力にもかかわらず、当該分野において、ウイルスを阻害し、そしてウイルス感染およびウイルス関連障害を処置するために有用な、望ましいまたは改善された物理化学的性質を有する非ペプチド性小分子化合物のための必要性が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

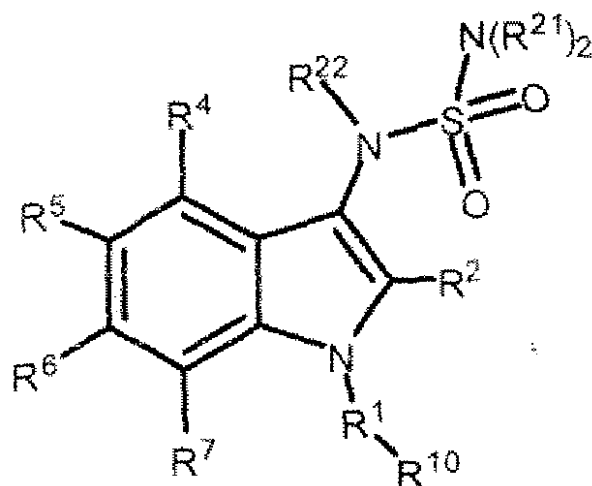
【0014】

（発明の要旨）

一つの局面において、本発明は式（I）：

【0015】

【化1】



(I)

の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグを提供し、

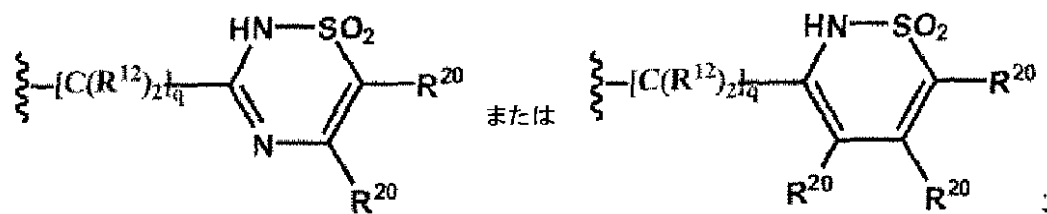
ここで、

R^1 は結合、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 、または $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ であり；

R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^{11})_2$ 、

【0016】

【化2】

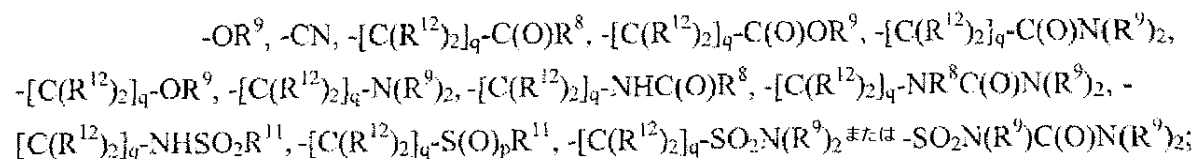


であり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、

【0017】

【化3】



であり；

各々の R^8 の出現は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

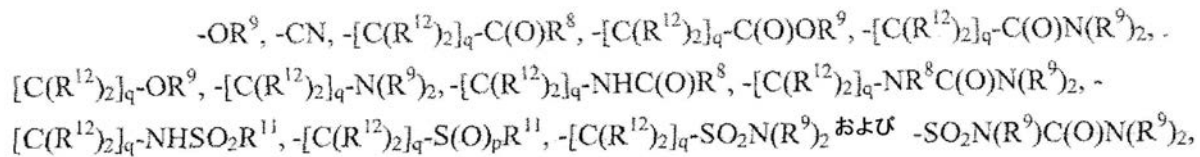
各々の R^9 の出現は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R^{10} はH、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールであって、ここでシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリール基は、必要に応じ、そして独立に4個までの置換基で置換されることが可能であり、その置換基はそれぞれ独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-[$

$C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロアリール、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ハロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、

【0018】

【化4】



10

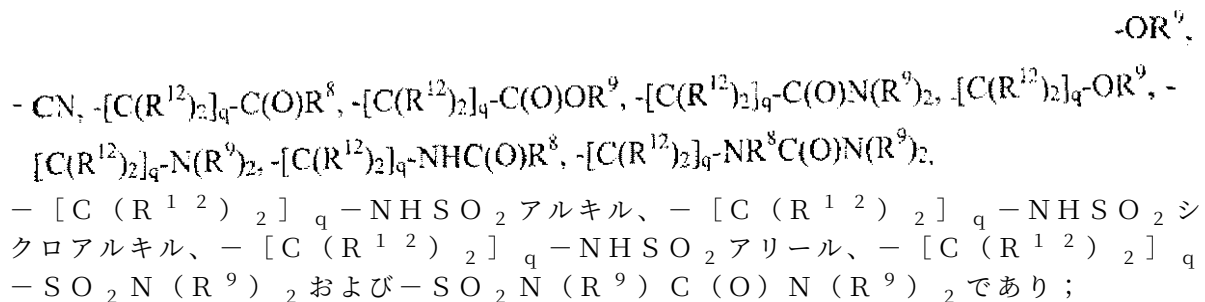
から選択され、 R^{10} が結合であるとき、 R^{10} はHではなく；

各々の R^{11} の出現は、独立してアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、ハロアルキル、ヒドロキシまたはヒドロキシアルキルであって、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール基は、必要に応じ、そして独立に4個までの置換基で置換されることが可能であり、その置換基は、それぞれ独立に、—H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、— $[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルケニル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロアリール、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ハロアルキル、— $[C(R^{12})_2]_q$ —ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、

20

【0019】

【化5】



30

各々の R^{12} の出現は、独立してH、ハロ、— $N(R^9)_2$ 、— OR^9 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルであって、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基は、必要に応じ、そして独立に4個までの置換基で置換されることが可能であり、その置換基は、それぞれ独立にアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、—CN、—C(O)アルキル、—C(O)Oアルキル、—C(O)NHアルキル、—C(O)N(アルキル) $_2$ 、—O—アルキル、—NH $_2$ 、—NH(アルキル)、—N(アルキル) $_2$ 、—NHC(O)アルキル、—NHSO $_2$ アルキル、—SO $_2$ アルキル、または—SO $_2$ NH—アルキルであり、あるいは二つの R^{12} 基は、 R^{12} が結合している炭素原子と一緒に結合し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはC=O基を形成し；

40

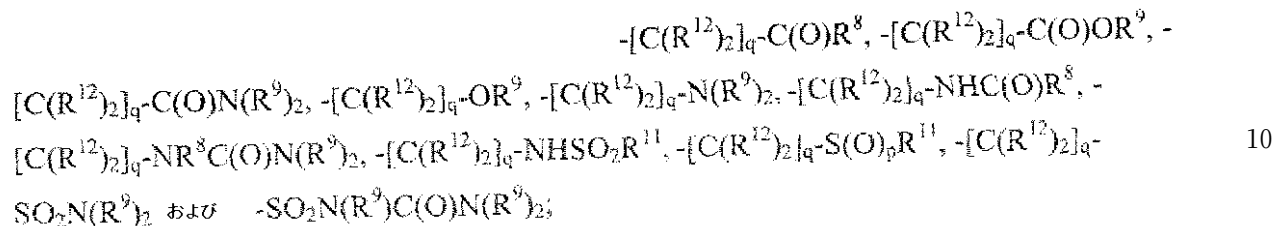
各々の R^{20} の出現は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、あるいは、 R^{20} 基および R^{20} 基が結合している炭素原子両方が結合し、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基を形成し、ここで、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基は4個までの基で置換されることが可能であり、その置換基は、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、— OR^9

50

、 $-\text{CN}$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ —シクロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ —シクロアルケニル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ —ヘテロシクロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ —ヘテロシクロアルケニル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ —ハロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ —ヒドロシアルキル、

【0020】

【化6】

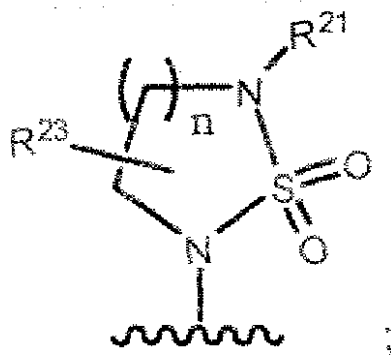


から選択され；

R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または、ハロアルキルであるか、あるいは R^{21} および R^{22} およびこれらの置換基が結合している窒素原子と結合し、以下の式：

【0021】

【化7】



20

を有する基を形成し；

R^{22} は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは、ハロアルキルであり；

R^{23} は、アルキル、アリール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ アルキル、シクロアルキル、ハロ、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される任意の置換基であり；

n は1～3の範囲の整数であり；

p の各々の出現は、独立に0、1、または2であり；

q の各々の出現は、0～4の範囲の整数であり；そして

r の各々の出現は、1～4の範囲の整数である。

30

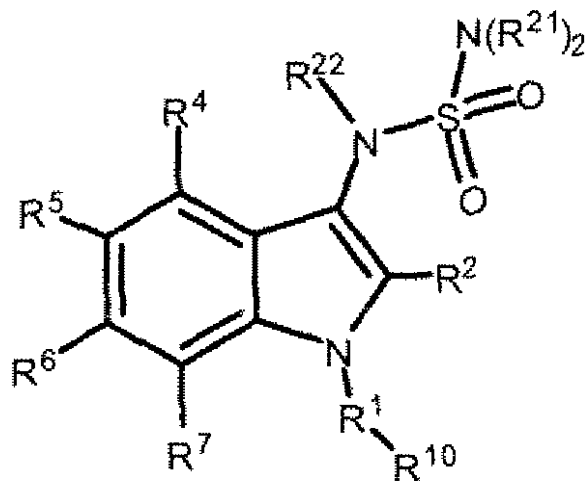
40

【0022】

別の実施形態において、本発明は式（II）

【0023】

【化 8】



(II)

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグを提供し、ここで

R^1 は結合、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 、または $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ であり；

R^2 は $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)OCH_2OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-$ アルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、または $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニルであって、ここで、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、またはヘテロアリール基は、必要に応じて、4個までの置換基で置換されることが可能であり、それらの置換基は同一であるか、または異なっており、そして、以下のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、

【0024】

【化 9】

$-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ および $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$;

から選択され；

R^8 の各々の出現は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、

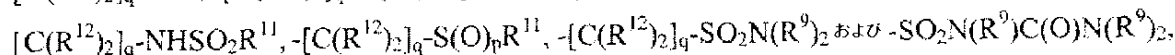
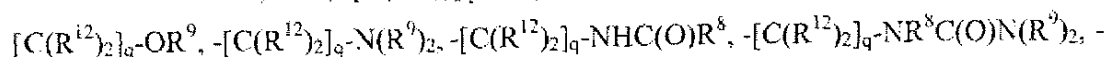
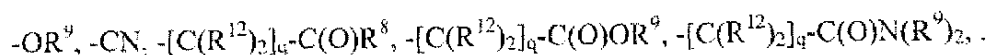
)₂]_q—ヘテロシクロアルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロシクロアルケニル、
—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロアリール、ハロアルキルまたはヒドロキシアルキルであ
り；

R⁹の各々の出現は、独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、—[C(R^{1 2})₂]_q—アリール、—[C(R^{1 2})₂]_q—シクロアルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—シクロアルケニル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロシクロアルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロシクロアルケニル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロアリール、ハ
ロアルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

R^{1 0}はH、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシク
ロアルケニル、アリール、ヘテロアリールであって、ここで、シクロアルキル、シクロアル
ケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、またはヘテロア
リール基は、必要に応じて、そして、独立して、4個までの置換基で置換されることが可
能であり、それらの置換基は、それぞれ独立して、—H、アルキル、アルケニル、アルキ
ニル、アリール、—[C(R^{1 2})₂]_q—シクロアルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—シクロアルケニル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロシクロアルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロシクロアルケニル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロアリール、—[C(R^{1 2})₂]_q—ハロアルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヒドロキシアルキル、ハロ、
ヒドロキシ、

【0025】

【化10】

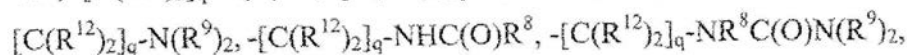
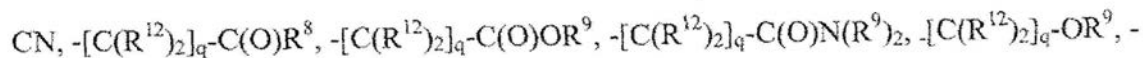


から選択され、R¹が結合のとき、R^{1 0}はHではなく；

R^{1 1}の各々の出現は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアル
ケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、ハロアルキ
ル、ヒドロキシまたはヒドロキシアルキルであって、ここで、シクロアルキル、シクロアル
ケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリ
ール基は必要に応じ、そして独立して、4個までの置換基で置換されることが可能であり
、それらの置換基は、それぞれ独立して、—H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア
リール、—[C(R^{1 2})₂]_q—シクロアルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—シクロアルケニル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロシクロアルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロシクロアルケニル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヘテロアリール、—[C(R^{1 2})₂]_q—ハロアルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキ
シ、

【0026】

【化11】



—[C(R^{1 2})₂]_q—NH₂アルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—NH₂シクロアルキル、—[C(R^{1 2})₂]_q—NH₂アリール、—[C(R^{1 2})₂]_q—SO₂N(R⁹)₂、および—SO₂N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂から選択され；

各々のR^{1 2}の出現は、独立して、H、ハロ、—N(R⁹)₂、—OR⁹、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケ

10

20

30

40

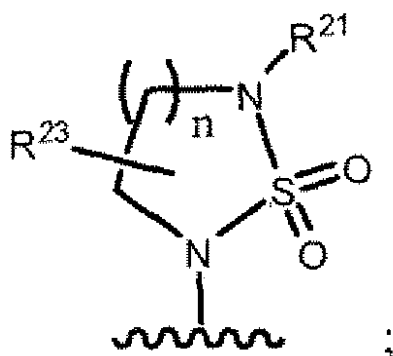
50

ニルであって、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基は、必要に応じ、そして独立して、4個までの置換基で置換されることが可能であり、それらの置換基は、それぞれ独立に、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ Oアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (アルキル)₂、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (アルキル)、 $-\text{N}$ (アルキル)₂、 $-\text{NHC}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2$ アルキル、 $-\text{SO}_2$ アルキル、または $-\text{SO}_2\text{NH}-$ アルキルであり、あるいは二つの R^{12} 基は、 R^{12} が結合している炭素原子と一緒に結合し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $\text{C}=\text{O}$ 基を形成し；

R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または、ハロアルキルであるか、あるいは R^{21} および R^{22} およびこれらの置換基が結合している窒素原子と結合し、以下の式：

【0027】

【化12】



を有する基を形成し；

R^{22} は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または、ハロアルキルであり；

R^{23} は、アルキル、アリール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ アルキル、シクロアルキル、ハロ、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される任意の置換基であり；

n は1～3の範囲の整数であり；

p の各々の出現は、独立に0、1、または2であり；

q の各々の出現は、0～4の範囲の整数であり；そして

r の各々の出現は、1～4の範囲の整数である。

【0028】

式(I)の化合物および式(II)の化合物(上記「3-アミノスルホニル置換インドール誘導体」)ならびに、それらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグは、患者における、ウイルス感染またはウイルス関連の障害を処置または予防するために有用であり得る。

【0029】

本発明により、患者におけるウイルス感染またはウイルス関連の障害を処置または予防するための方法もまた提供され、これらの方法は、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、あるいは、その薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、またはプロドラッグのうちの少なくとも一つの有効量を、上記の患者に投与する工程を包含する。

【0030】

本発明は、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、あるいは、その薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、またはプロドラッグのうちの少なくとも一つの有効量、および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物をさらに提供する。上記組成物は患者におけるウイルス感染またはウイルス関連の障害を処置または予防するために有用であり得る。

【0031】

本発明の詳細は、付随する以下の詳細な記述において記載される。

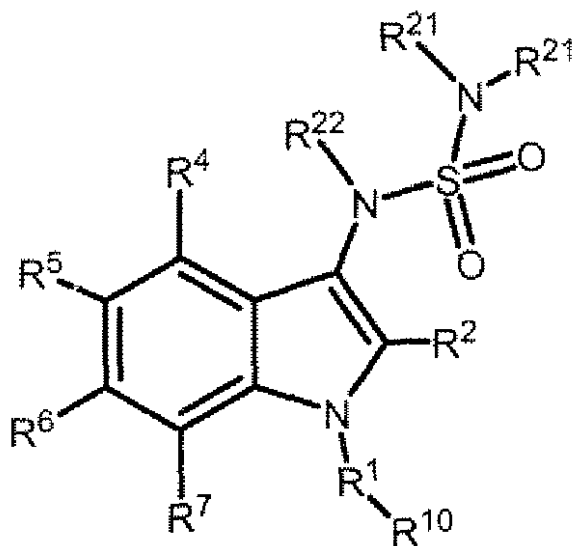
【0032】

本明細書中に記載される方法および物質に類似する、任意の方法および物質が、本発明の実施または試験において用いられるが、例示的な方法および物質が現在記載される。本発明の他の特徴、目的、および利点は、本記載および本特許請求の範囲から明らかである。本明細書中で引用される、全ての特許および刊行物は、参照により本明細書中で援用される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1) 以下の式：

【化175】



(I)

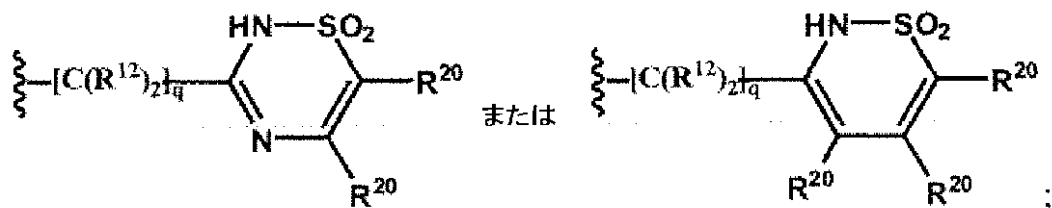
を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロ
ドラッグであって、

ここで：

R^1 は結合、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 、または $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ であり；

R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^{11})_2$ 、

【化176】



であり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキ

10

20

30

40

50

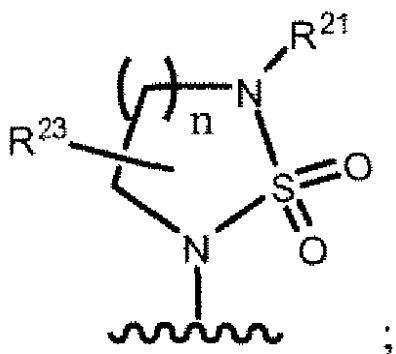
$O) R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NR^8 C(O) N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NH SO_2$ アルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q - NH SO_2$ シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q - NH SO_2$ アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q - SO_2 N(R^9)_2$ および $- SO_2 N(R^9)_2 C(O) N(R^9)_2$ から選択され；

各々の R^{12} の出現は、独立して H、ハロ、 $-N(R^9)_2$ 、 $-OR^9$ 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルであって、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基は、必要に応じ、そして独立に 4 個までの置換基で置換されることが可能であり、該置換基は、それぞれ独立にアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O) O$ アルキル、 $-C(O) NH$ アルキル、 $-C(O) N$ (アルキル) $_2$ 、 $-O$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)$ アルキル、 $-NH SO_2$ アルキル、 $-SO_2$ アルキル、または $-SO_2 NH$ アルキルから選択され、あるいは二つの R^{12} 基は、 R^{12} が結合している炭素原子と一緒に結合し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $C=O$ 基を形成し；

各々の R^{20} の出現は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、あるいは、両方の R^{20} 基および R^{20} 基が結合している炭素原子が結合し、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基を形成し、ここで、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基は 4 個までの基で置換されることが可能であり、該置換基は、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q$ シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ ハロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ ヒドロキシアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q - C(O) R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - C(O) OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - C(O) N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NHC(O) R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NR^8 C(O) N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NH SO_2 R^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - S(O)_p R^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - SO_2 N(R^9)_2$ および $- SO_2 N(R^9)_2 C(O) N(R^9)_2$ から選択され；

R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または、ハロアルキルであるか、あるいは R^{21} および R^{22} およびこれらが結合している窒素原子とが結合し、以下の式：

【化 177】



を有する基を形成し；

R^{22} は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは、ハロアルキルであり；

R^{23} は、アルキル、アリール、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ アルキル、シクロアルキル、

ハロ、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される任意の置換基であり；

n は 1 ～ 3 の範囲の整数であり；

p の各々の出現は、独立に 0、1、または 2 であり；

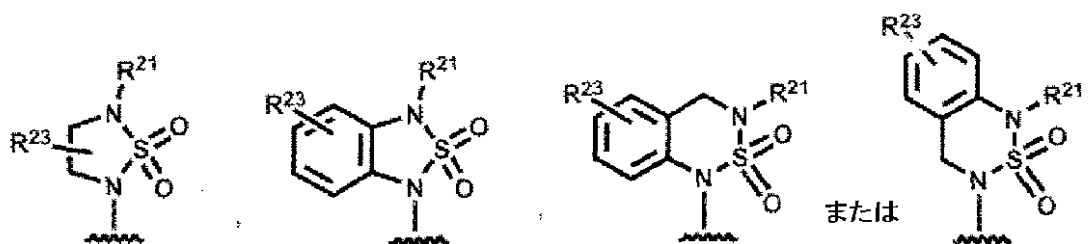
q の各々の出現は、独立に 0 ～ 4 の範囲の整数であり；そして

r の各々の出現は、独立に 1 ～ 4 の範囲の整数である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ。

(項目 2) 項目 1 に記載の化合物であって、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ または $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ であり、ここで、 R^9 は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、そして R^{11} はアルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルまたはヒドロシアルキルである、化合物。

(項目 3) 項目 2 に記載の化合物であって、 R^3 が、以下：

【化 178】



であり、

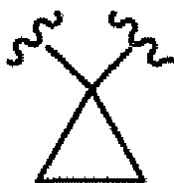
R^{21} は、H、アルキル、ハロアルキル、およびヘテロアルキルであり；そして

R^{23} は、4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立して H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、およびヘテロアルキルから選択される、化合物。

(項目 4) 項目 2 に記載の化合物であって、 R^1 が $-[C(R^{12})_2]_r-$ である、化合物。

(項目 5) 項目 2 に記載の化合物であって、 R^1 が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または

【化 179】



である、化合物。

(項目 6) 項目 2 に記載の化合物であって、

R^4 および R^7 が、各々独立して H、アルキル、ハロまたはヒドロキシであり；

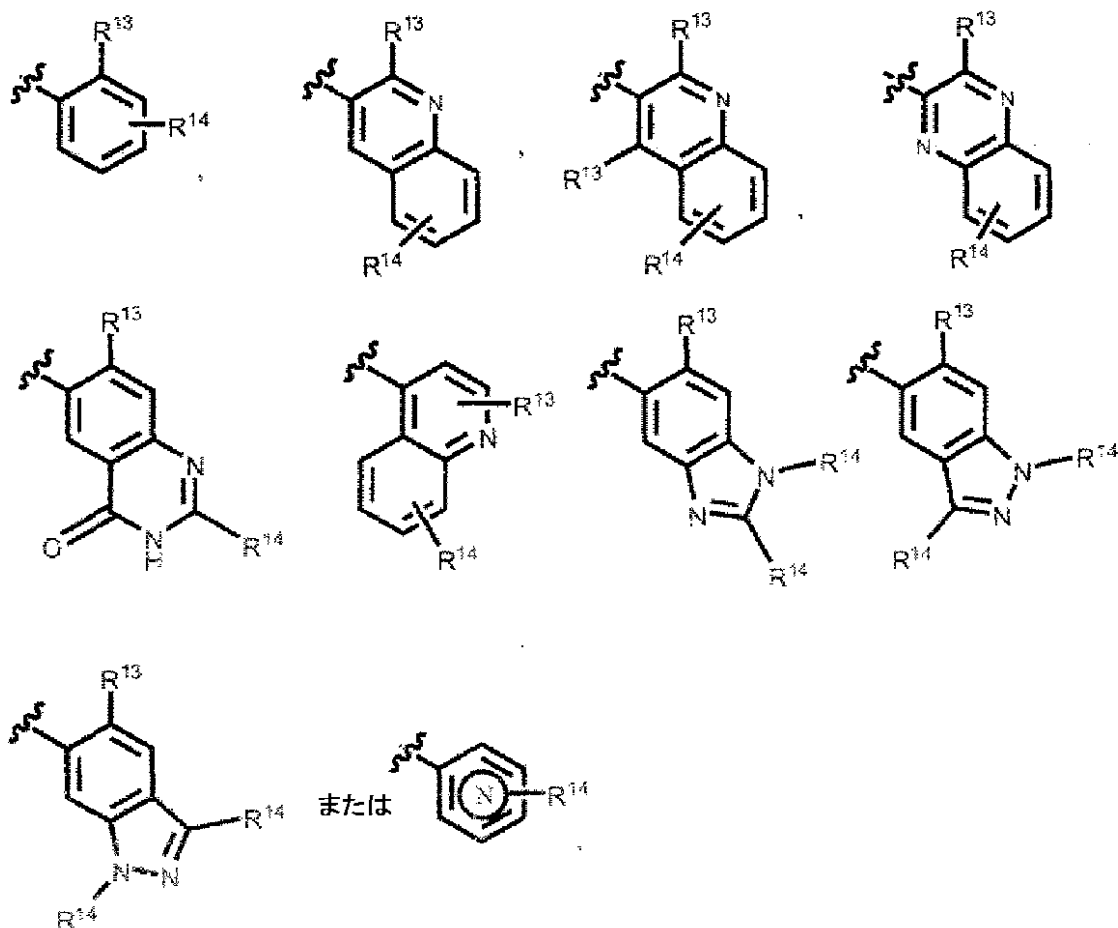
R^5 が、H、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ であり；そして

R^6 が、H、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ である、化合物。

(項目 7) 項目 2 に記載の化合物であって、 R^{10} がアリールまたはヘテロアリールである、化合物。

(項目8) 項目2に記載の化合物であって、 R^{10} が以下：

【化180】



10

20

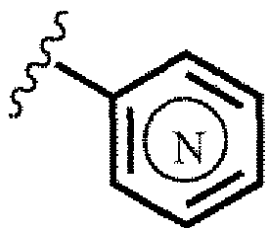
であり、

式中、 R^{13} は、H、F、Br、またはClであり；

30

R^{14} は、4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立してアルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリアルから選択され；そして

【化181】



40

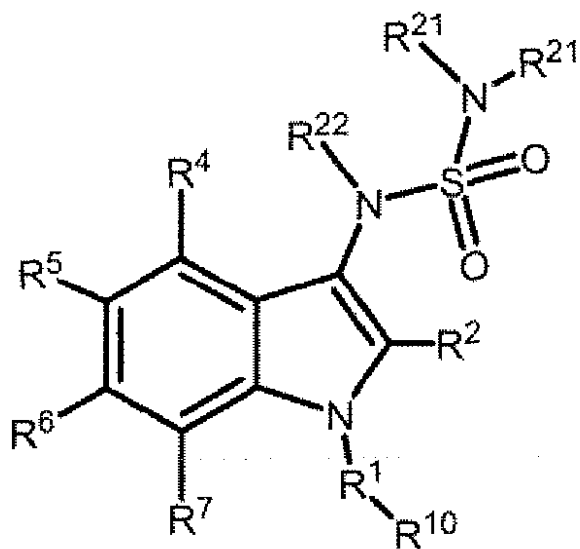
はピリジル基を表し、式中、環窒素原子は置換されていない5つの環原子の任意の位置であり得る、化合物。

(項目9) 項目8に記載の化合物であって、 R^4 および R^7 が、各々独立してH、ハロまたはヒドロキシであり；

50

R^5 が、H、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ であり；そして R^6 が、H、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ である、化合物

。
 (項目 10) 以下の式：
 【化 182】

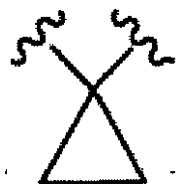


10

20

を有する、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグであって、 R^1 が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または

【化 183】



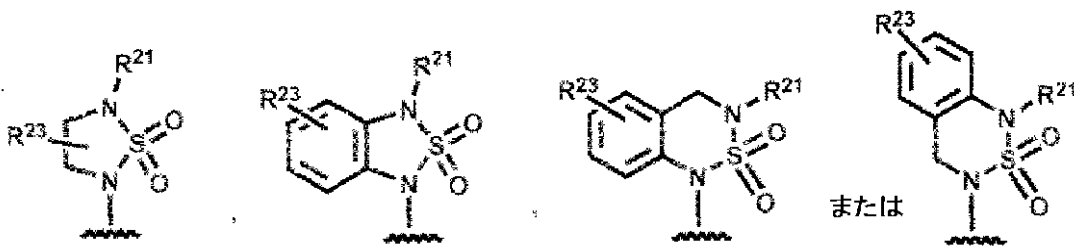
30

であり；

R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 、 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)SO_2R^{11}$ 、または $-C(O)N(アルキル)SO_2N(R^9)_2$ であり；

R^3 は：

【化 184】



40

であり；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、 $-[C(R^{12})_2]$

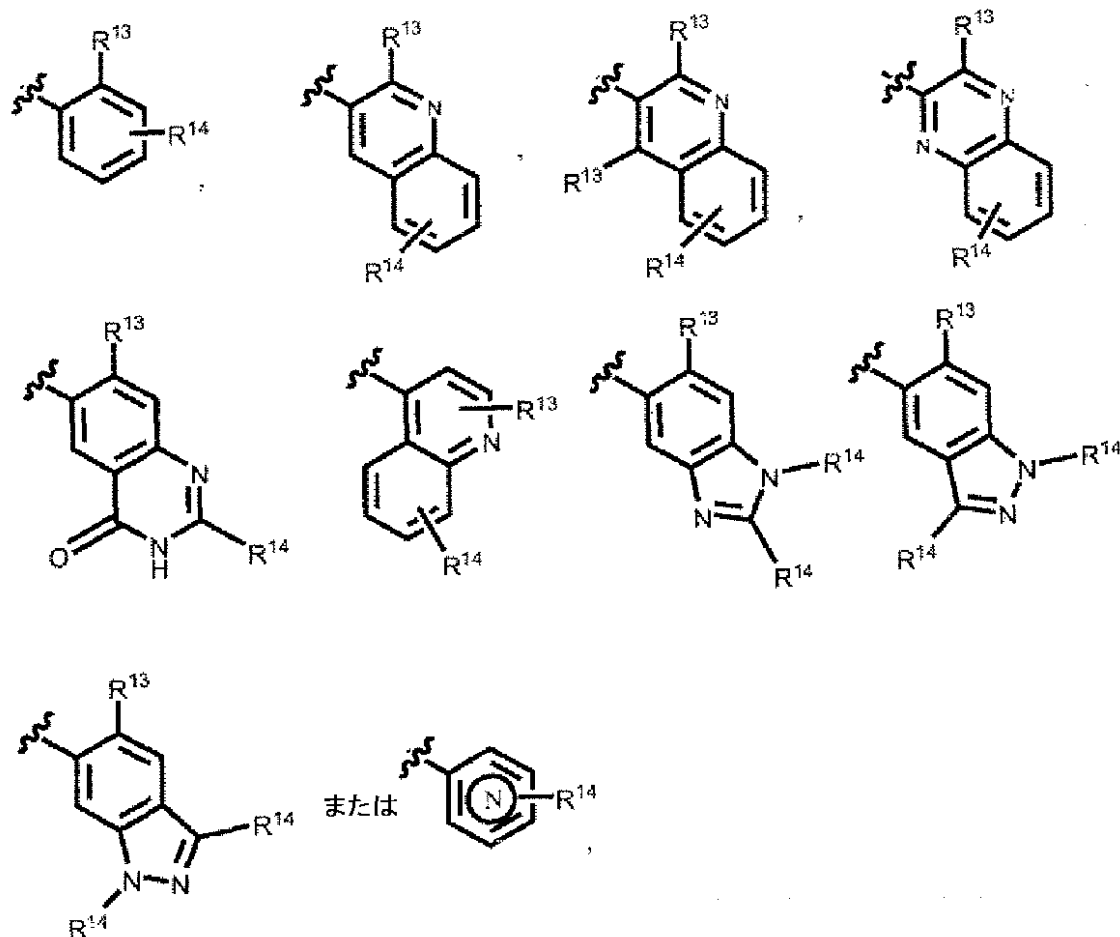
50

$]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ または $-N(R^9)_2$ であり；

R^9 の各々の出現は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R^{10} が以下：

【化185】



であり、したがって、 R^1 が結合であるとき、 R^{10} はHではなく；

各々の R^{11} の出現は、独立してアルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

各々の R^{12} の出現は、独立してH、ハロ、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルであり、あるいは二つの R^{12} 基は、 R^{12} が結合している炭素原子と一緒に結合し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $C=O$ 基を形成し；

R^{13} は、H、F、BrまたはClであり；

R^{14} は、4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基はそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；

R^{21} は、H、アルキル、ハロアルキル、およびヘテロアルキルであり；

R^{23} は、4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立してH、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、そしてヘテロアルキルからなる群から選

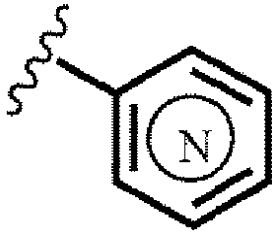
択され；

n の各々の出現は、独立して 1 ～ 3 の範囲の整数であり；

q の各々の出現は、独立して 0 ～ 4 の範囲の整数であり；

r の各々の出現は、独立して 1 ～ 4 の範囲の整数であり；そして

【化 1 8 6】

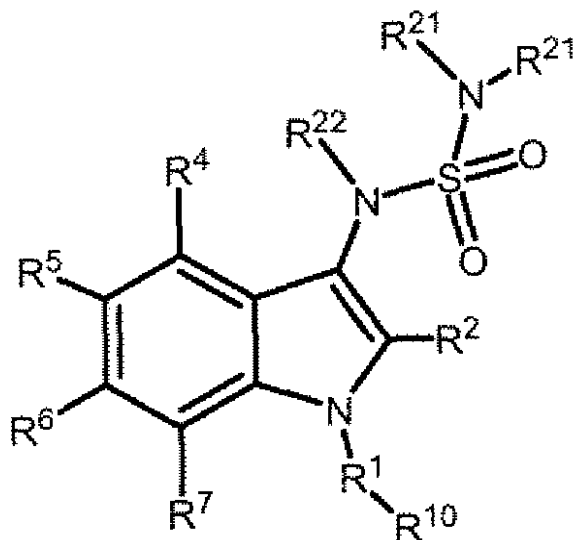


10

はピリジル基を表し、式中、環窒素原子は置換されていない 5 つの環原子の任意の位置であり得る、化合物。

(項目 1 1) 以下の式：

【化 1 8 7】



20

(II)

30

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグであって、ここで

R^1 は結合、 $-[C(R^{1,2})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_r-O-$ 、 $[C(R^{1,2})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{1,2})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-CH=CH-[C(R^{1,2})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{1,2})_2]_q-$ 、または $-[C(R^{1,2})_2]_q-SO_2-[C(R^{1,2})_2]_q-$ であり；

40

R^2 は $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)OCH_2OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-$ アルキル、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -ヘテロアリール、または $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニルであって、ここで、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、またはヘテロアリール基は、必要に応じて、4 個までの置換基で置換されることが可能であり、そ

50

10

20

20

30

40

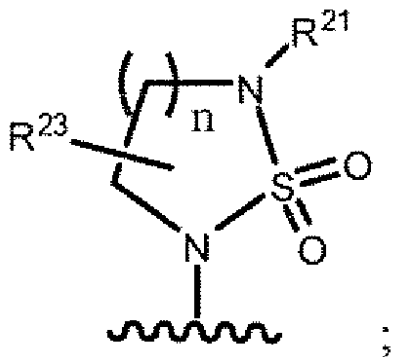
50

$q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2$ アルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2$ シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2$ アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 、および $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から選択され；

各々の R^{12} の出現は、独立して、H、ハロ、 $-N(R^9)_2$ 、 $-OR^9$ 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルであって、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基は、必要に応じ、そして独立して、4個までの置換基で置換されることが可能であり、該置換基は、それぞれ独立に、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)$ Oアルキル、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-O$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)$ アルキル、 $-NHSO_2$ アルキル、 $-SO_2$ アルキル、または $-SO_2NH$ アルキルであり、あるいは二つの R^{12} 基は、 R^{12} が結合している炭素原子と一緒に結合し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $C=O$ 基を形成し；

R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または、ハロアルキルであるか、あるいは R^{21} および R^{22} およびこれらの置換基が結合している窒素原子とが結合し、以下の式：

【化188】



を有する基を形成し；

R^{22} は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または、ハロアルキルであり；

R^{23} は、アルキル、アリール、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ アルキル、シクロアルキル、ハロ、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される任意の置換基であり；

n は1～3の範囲の整数であり；

p の各々の出現は、独立に0、1、または2であり；

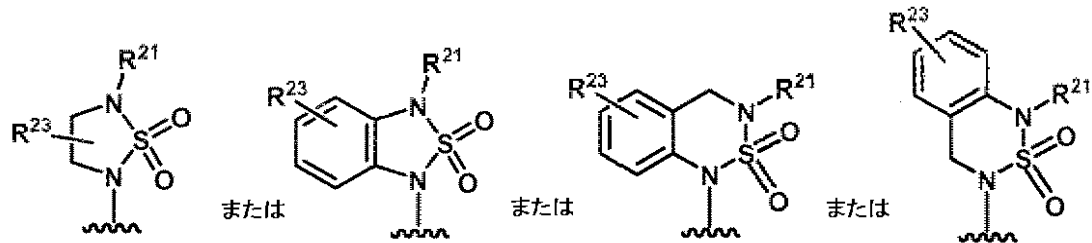
q の各々の出現は、独立に0～4の範囲の整数であり；そして

r の各々の出現は、独立に1～4の範囲の整数である、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ。

(項目12) 項目11に記載の化合物であって、 R^2 が $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり、ここで、 R^9 がH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、またはシクロアルキルである、化合物。

(項目13) 項目12に記載の化合物であって、 R^3 が以下：

【化 1 8 9】



であり、

10

式中、 R^{21} は H、アルキル、ハロアルキル、およびヘテロアルキルであり；そして R^{23} は、4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立して H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、そしてヘテロアルキルから選択される、化合物。

(項目 1 4) 項目 1 2 に記載の化合物であって、 R^1 が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または

【化 1 9 0】



20

である、化合物。

(項目 1 5) 項目 1 2 に記載の化合物であって、

R^4 および R^7 が、各々独立して H、アルキル、ハロまたはヒドロキシであり：

R^5 が、H、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ であり；そして R^6 が、H、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ である、化合物

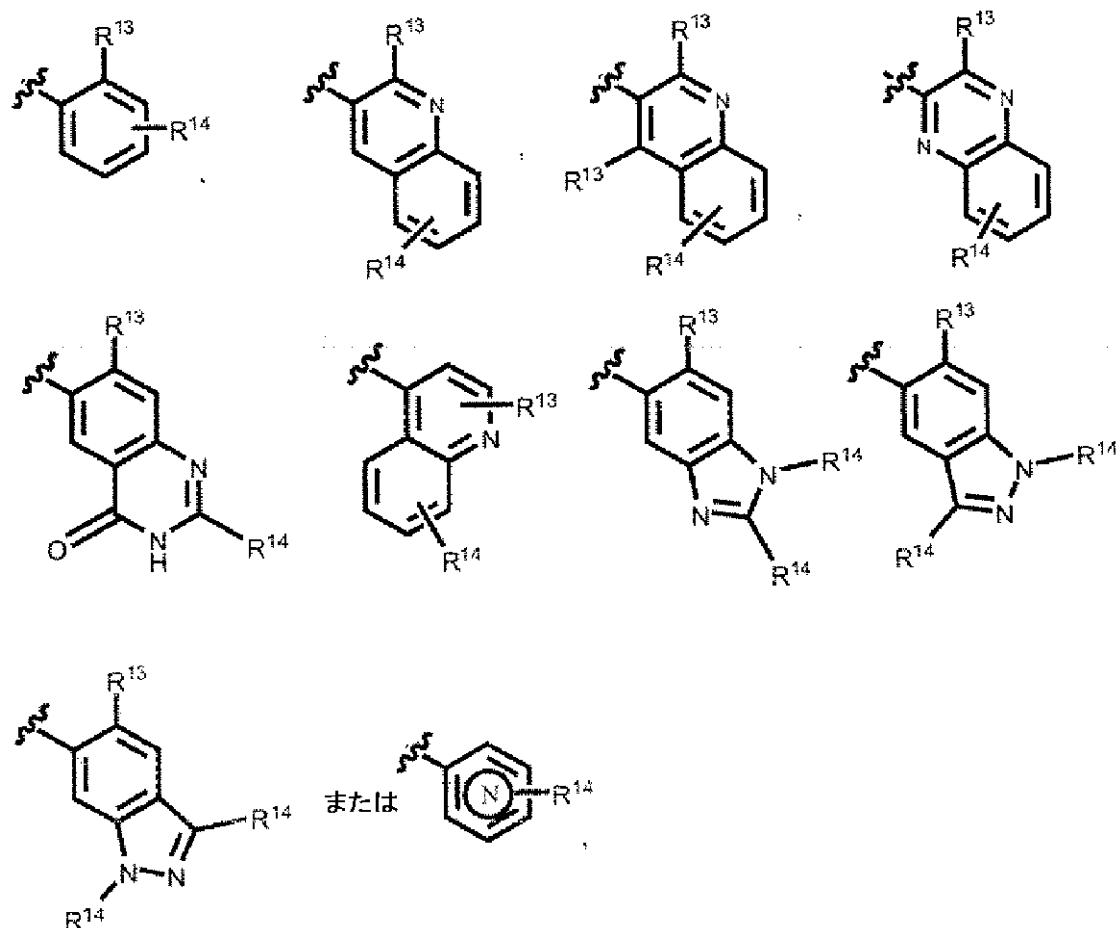
30

。

(項目 1 6) 項目 1 2 に記載の化合物であって、 R^{10} がアリールまたはヘテロアリールである、化合物。

(項目 1 7) 項目 1 2 に記載の化合物であって、 R^{10} が、以下：

【化 1 9 1】



10

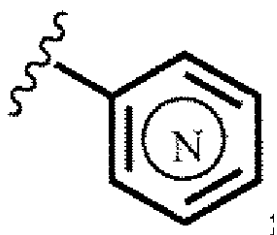
20

であり、式中、 R^{13} は、H、F、Br、またはClであり；

R^{14} は、4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立してアルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHSO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；そして

30

【化 1 9 2】



40

はピリジル基を表し、式中、環窒素原子は任意の置換されていない5つの環原子の位置であり得る、化合物。

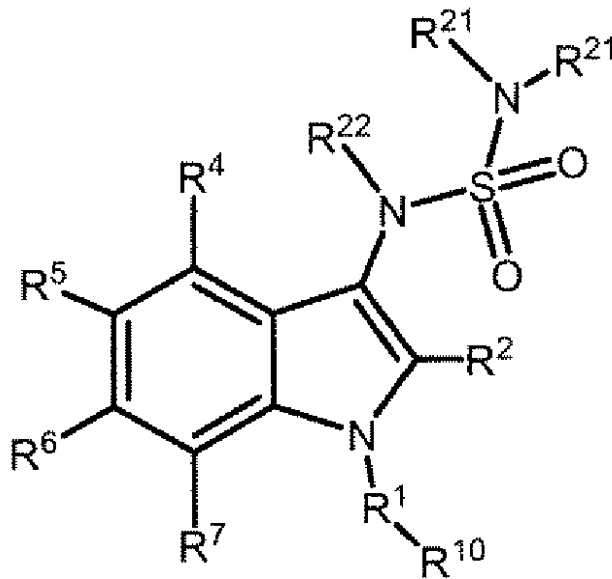
(項目 1 8) 項目 1 7 に記載の化合物であって、 R^4 および R^7 が、各々独立してH、ハロまたはヒドロキシであり；

R^5 が、H、アルキル、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ であり；そして

50

R^6 が、H、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ または $-CN$ である、化合物

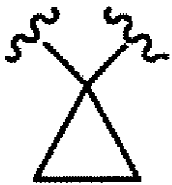
(項目 19) 以下の式：
【化 193】



10

20

を有する、項目 11 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグであって、
式中、 R^1 が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または
【化 194】



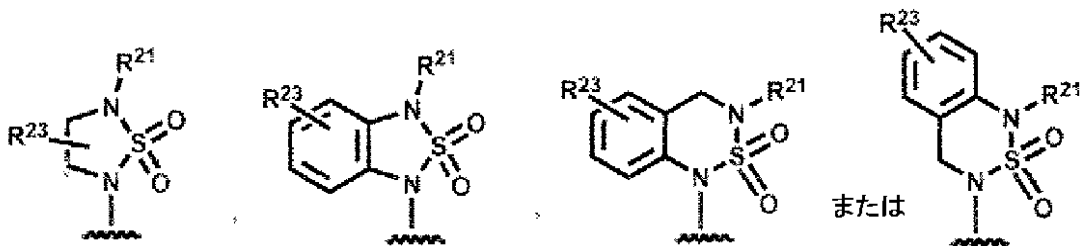
30

であり；

R^2 は、 $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり、ここで、 R^9 は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり；

R^3 は、以下：

【化 195】



または

40

であり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、各々独立して、H、アルキル、 $-[C(R^{12})_2]$

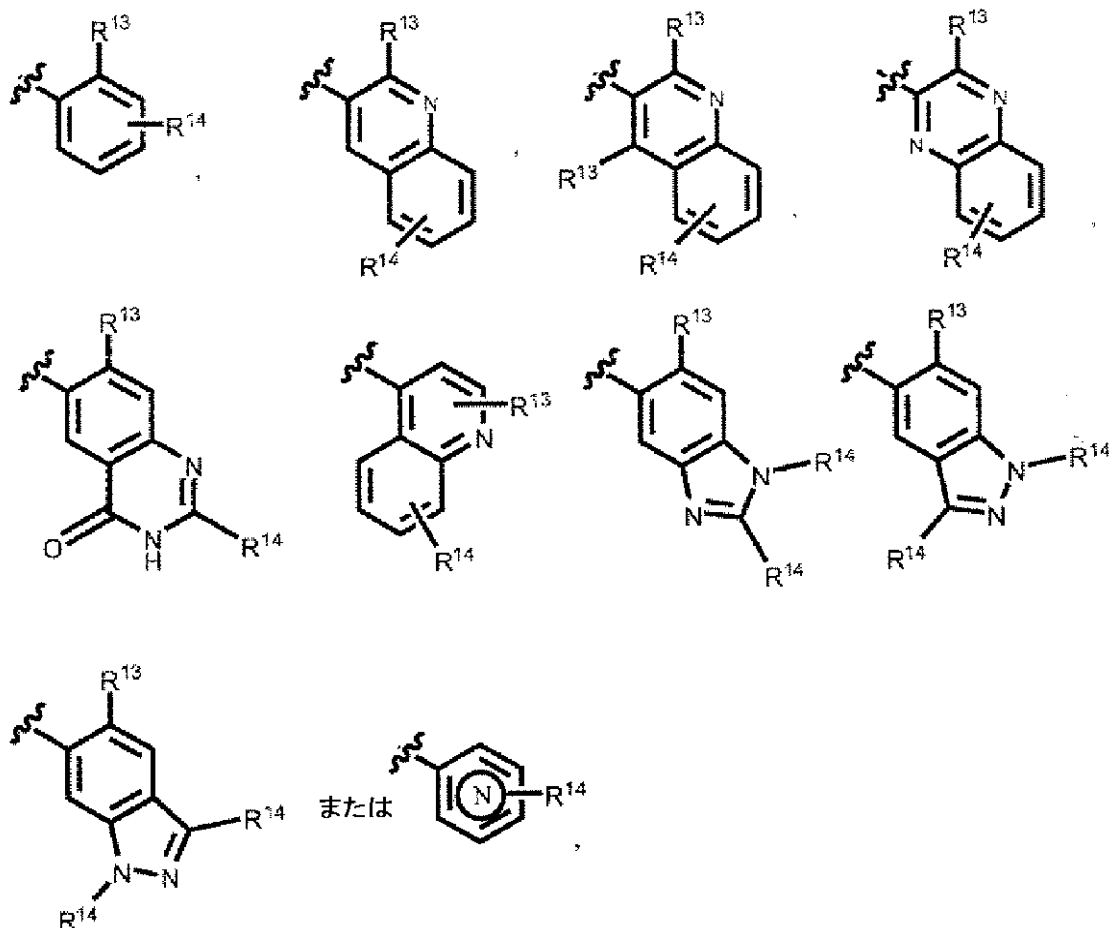
50

q -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ または $-N(R^9)_2$ であり；

R^9 の各々の出現は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R^{10} は、以下：

【化196】



であり、したがって、 R^1 が結合であるとき、 R^{10} はHではなく；

各々の R^{11} の出現は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

各々の R^{12} の出現は、独立して、H、ハロ、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルであり、あるいは二つの R^{12} 基は、 R^{12} が結合している炭素原子と一緒に結合し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $C=O$ 基を形成し；

R^{13} は、H、F、Br または Cl であり；

R^{14} は、4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基はそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；

R^{21} は、H、アルキル、ハロアルキル、およびヘテロアルキルであり；

R^{23} は、4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、該置換基は、各々独立して、H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、およびヘテロアルキルからなる群から選

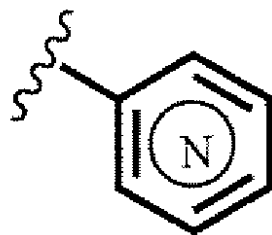
択され；

n の各々の出現は、独立して 1 ～ 3 の範囲の整数であり；

q の各々の出現は、独立して 0 ～ 4 の範囲の整数であり；

r の各々の出現は、独立して 1 ～ 4 の範囲の整数であり；そして

【化 1 9 7】

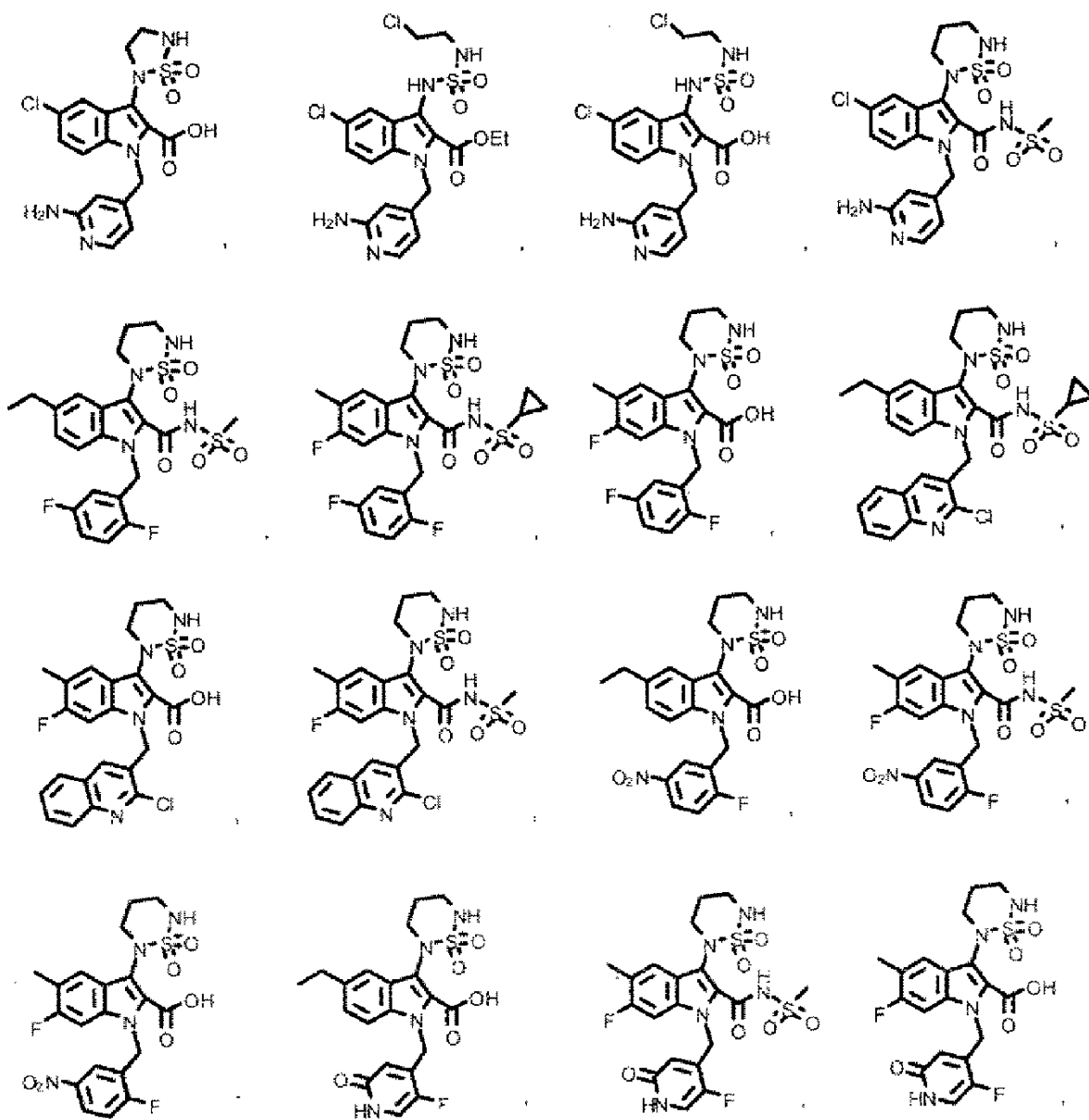


10

はピリジル基を表し、式中、環窒素原子は任意の置換されていない 5 つの環原子の位置で
あり得る、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはブ
ロドラッグ。

（項目 2 0）以下の構造：

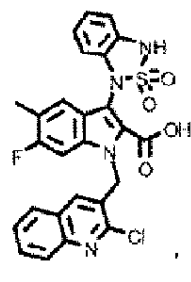
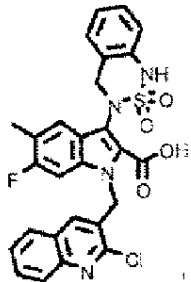
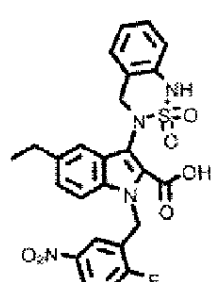
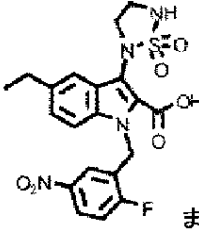
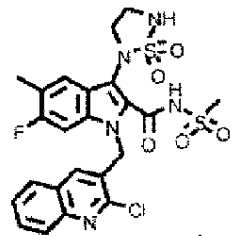
【化 1 9 8】



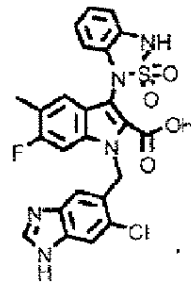
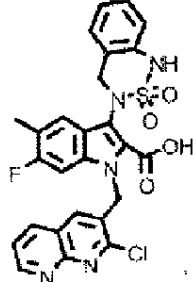
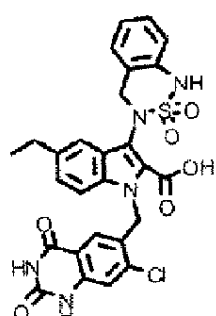
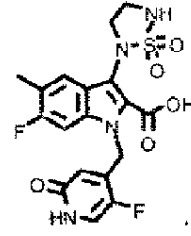
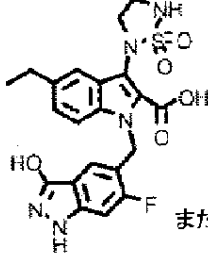
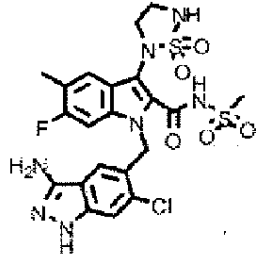
10

20

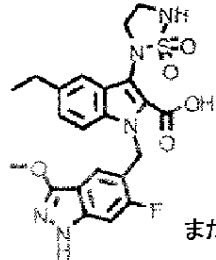
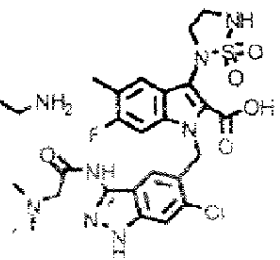
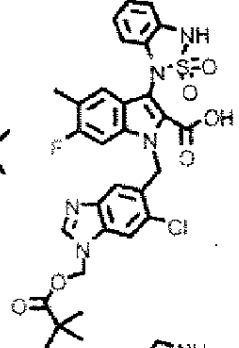
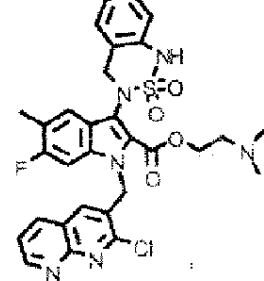
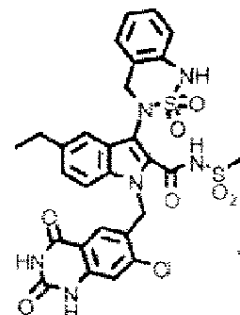
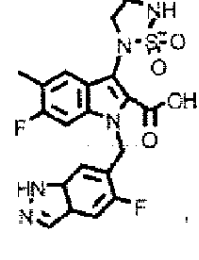
30

O=C(O)c1c(C(=O)Nc2ccccc2)c(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1N(S(=O)(=O)Nc3ccccc3)c1O=C(O)c1c2c(c[nH]1)ccc3ccccc23C4=CC=C(C=C4)N5C(=C6C(=CC(=CC=C6)N5)C(=O)N6)S(=O)(=O)N6

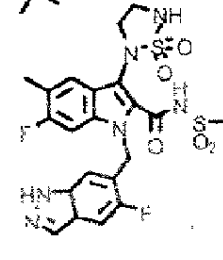
または

O=C(O)c1c2c(c3cc(F)ccc3n1C2c4cc(Cl)cc5c4n[nH]5)NCCN(S(=O)(=O)O)CC

または



または



を有する、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ。

(項目 2 1) 項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つ、および薬学的に受容可能なキャリアの少なくとも一つを含有する、組成物。

(項目 2 2) 項目 1 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つ、および薬学的に受容可能なキャリアの少なくとも一つを含有する、組成物。

(項目 2 3) 項目 2 1 に記載の組成物であって、少なくとも一つの追加の抗ウイルス剤をさらに含有し、ここで該追加の薬剤は、H C V ポリメラーゼインヒビター、インターフェロン、ウイルス複製インヒビター、アンチセンス剤、治療用ワクチン、ウイルスプロテアーゼインヒビター、ビリオン生産インヒビター、抗体治療剤(単クローン系または多クローン系)、およびRNA-依存ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、組成物。

10

(項目 2 4) 項目 2 2 に記載の組成物であって、少なくとも一つの追加の抗ウイルス剤をさらに含有し、ここで該追加の薬剤は、H C V ポリメラーゼインヒビター、インターフェロン、ウイルス複製インヒビター、アンチセンス剤、治療用ワクチン、ウイルスプロテアーゼインヒビター、ビリオン生産インヒビター、抗体治療剤(単クローン系または多クローン系)、およびRNA-依存ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、組成物。

20

(項目 2 5) 患者におけるウイルス感染を処置するための方法であって、該方法は、有効量の、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つを該患者に投与する工程を包含する、方法。

(項目 2 6) 患者におけるウイルス感染を処置するための方法であって、該方法は、有効量の、項目 1 1 に記載の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つを該患者に投与する工程を包含する、方法。

(項目 2 7) 項目 2 5 に記載の方法であって、該方法は、少なくとも一つの追加の抗ウイルス剤を前記患者に投与する工程をさらに包含し、ここで該追加の薬剤は、H C V ポリメラーゼインヒビター、インターフェロン、ウイルス複製インヒビター、アンチセンス剤、治療用ワクチン、ウイルスプロテアーゼインヒビター、ビリオン生産インヒビター、抗体治療剤(単クローン系または多クローン系)、およびRNA-依存ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、方法。

30

(項目 2 8) 項目 2 6 に記載の方法であって、該方法は、少なくとも一つの追加の抗ウイルス剤を前記患者に投与する工程をさらに包含し、ここで該追加の薬剤は、H C V ポリメラーゼインヒビター、インターフェロン、ウイルス複製インヒビター、アンチセンス剤、治療用ワクチン、ウイルスプロテアーゼインヒビター、ビリオン生産インヒビター、抗体治療剤(単クローン系または多クローン系)、およびRNA-依存ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤から選択される、方法。

40

【発明を実施するための形態】

【0033】

(発明の詳細な記述)

ある実施形態において、本発明は、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、少なくとも一つの3-アミノスルホニル置換インドール誘導体を含む薬学的組成物、および患者におけるウイルス感染を処置または予防するために3-アミノスルホニル置換インドール誘導体を用いる方法を提供する。

【0034】

(定義および略語)

本明細書中で用いられる用語は、それらの通常の意味を有し、そして、そのような用語

50

の意味は、それらの各々の出現において、独立である。それにもかかわらず、そして、そうではないと示唆されるときを除き、以下の定義は、本明細書および特許請求の範囲全てに適用される。化学名、一般名、および化学構造は、同じ構造を記載するために、相互に交換して用いられ得る。ある化合物が、化学構造および化学名の両方を用いて言及され、そして、その構造と名称の間にあいまいさが存在するとき、構造が優位を占める。そうではないと示されるときを除き、これらの定義は、その用語が単独で用いられるか、または他の用語と一緒に用いられるかに関わらず、適用される。したがって、「アルキル」という定義は「アルキル」に適用され、そして「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「アルコキシ」などの「アルキル」という部分にも適用される。

【0035】

本明細書中および本開示すべてで用いられるように、以下の用語は、そうではないと示されるときを除き、以下の意味を有すると理解されるものとする。

【0036】

「患者」はヒトまたはヒトではない哺乳動物である。一つの実施形態において、患者はヒトである。別の実施形態において、患者は、ヒトではない哺乳動物であり、サル、イヌ、ヒヒ、アカゲザル、マウス、ラット、ウマ、ネコ、またはウサギが挙げられるが、これらに限定されない。別の実施形態において、患者はコンパニオンアニマル（イヌ、ネコ、ウサギ、ウマ、またはフェレットが挙げられるが、これらに限定されない）である。一つの実施形態において、患者はイヌである。別の実施形態において、患者はネコである。

【0037】

本明細書中で用いられる、用語「アルキル」とは、脂肪族炭化水素基をいい、ここで、上記の脂肪族炭化水素基の水素原子の一つは、単結合で置き換えられる。アルキル基は、直鎖状または分枝状であり得、そして約1個～約20個の炭素原子を含み得る。一つの実施形態において、アルキル基は、約1個～約12個の炭素原子を含む。別の実施形態において、アルキル基は、約1個～約6個の炭素原子を含む。アルキル基の非制限的例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、およびネオヘキシルが挙げられる。アルキル基は非置換であり得、または、必要に応じて、一つ以上の置換基で置換され得、これらの置換基は、同じであっても、異なってもよく、それらの置換基各々は、ハロ、アルケニル、アルキニル、-O-アリール、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、ヒドロキシ、-O-アルキル、-O-ハロアルキル、-アルキレン-O-アルキル、アルキルチオ、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-NHC(O)-アルキル、-NHC(O)NH-アルキル、-NHHSO₂-アルキル、-NHHSO₂-アリール、-NHHSO₂-ヘテロアリール、-NH(シクロアルキル)、-OC(O)-アルキル、-OC(O)-アリール、-OC(O)-シクロアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH-アルキル、-C(O)OH、および-C(O)O-アルキルからなる群から独立に選択される。一つの実施形態において、アルキル基は、非置換である。別の実施形態において、アルキル基は、直鎖状のアルキル基である。別の実施形態において、アルキル基は、分枝状のアルキル基である。

【0038】

本明細書中で用いられる、用語「アルケニル」とは、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する脂肪族炭化水素基をいい、ここで、上記の脂肪族炭化水素基の水素原子の一つは、単結合で置き換えられる。アルケニル基は、直鎖状または分枝状であり得、そして約2個～約15個の炭素原子を含み得る。一つの実施形態において、アルケニル基は、約2個～約10個の炭素原子を含む。別の実施形態において、アルケニル基は、約2個～約6個の炭素原子を含む。例示的なアルケニル基の非制限的例としては、エテニル、プロペニル、*n*-ブテニル、3-メチルブター-2-エニル(3-methylbut-2-enyl)、*n*-ペンテニル、オクテニル、およびデセニルが挙げられる。アルケニル基は非置

10

20

30

40

50

換であり得、または、必要に応じて、一つ以上の置換基で置換され得、これらの置換基は、同一であり得るか、または、異なり得、それらの置換基各々は、ハロ、アルキル、アルキニル、 $-O-$ アリール、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、ヒドロキシ、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-アルキレン-O-$ アルキル、アルキルチオ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NH-$ アリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-NHC(O)-$ アルキル、 $-NHC(O)NH-$ アルキル、 $-NH-SO_2-$ アルキル、 $-NH-SO_2-$ アリール、 $-NH-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-OC(O)-$ アルキル、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ シクロアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、および $-C(O)O-$ アルキルからなる群から独立に選択される。一つの実施形態において、アルケニル基は、非置換である。別の実施形態において、アルケニル基は、直鎖状のアルケニル基である。別の実施形態において、アルケニル基は、分枝状のアルケニル基である。

10

【0039】

本明細書中で用いられる、用語「アルキニル」とは、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有する脂肪族炭化水素基をいい、ここで、上記の脂肪族炭化水素基の水素原子の一つは、単結合で置き換えられる。アルキニル基は、直鎖状または分枝状であり得、そして約2個～約15個の炭素原子を含み得る。一つの実施形態において、アルキニル基は、約2個～約10個の炭素原子を含む。別の実施形態において、アルキニル基は、約2個～約6個の炭素原子を含む。例示的なアルキニル基の非制限的例としては、エチニル、プロピニル、2-ブチニル、および3-メチルブチニルが挙げられる。アルキニル基は非置換であり得、または、必要に応じて、一つ以上の置換基で置換されることが可能であり、これらの置換基は、同じであっても、異なってもよく、それらの置換基各々は、ハロ、アルキル、アルケニル、 $-O-$ アリール、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、ヒドロキシ、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-アルキレン-O-$ アルキル、アルキルチオ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NH-$ アリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-NHC(O)-$ アルキル、 $-NHC(O)NH-$ アルキル、 $-NH-SO_2-$ アルキル、 $-NH-SO_2-$ アリール、 $-NH-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-OC(O)-$ アルキル、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ シクロアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、および $-C(O)O-$ アルキルからなる群から独立に選択される。一つの実施形態において、アルキニル基は、非置換である。別の実施形態において、アルケニル基は、直鎖状のアルキニル基である。別の実施形態において、アルキニル基は、分枝状のアルキニル基である。

20

30

【0040】

本明細書中で用いられる、用語「アルキレン」とは、上記で定義されるような、アルキル基をいい、ここで、上記アルキル基の一つの水素原子が、結合に置き換えられる。アルキレンの例示となる例としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ が挙げられるが、これらに限定されない。一つの実施形態において、アルキレン基は、直鎖状のアルキレン基である。別の実施形態において、アルキレン基は、分枝状のアルキレン基である。

40

【0041】

「アリール」とは、約6個～約14個の炭素原子を有する、芳香族単環式環系、または芳香族多環式環系を意味する。一つの実施形態において、アリール基は、約6個～約10個の環炭素原子を有する。アリール基は、必要に応じて、一つ以上の「環系置換基」（これらの置換基は、同じであっても、異なってもよく、そして本明細書中で下記に定義される）で置換され得る。例示的なアリール基の非制限的例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。一つの実施形態において、アリール基は、非置換である。別の実施形態において、アリール基は、フェニル基である。

50

【0042】

本明細書中で用いられる、用語「シクロアルキル」とは、約3個～約10個までの環炭素原子を有する、非芳香族単環式環系、または非芳香族多環式環系をいう。一つの実施形態において、シクロアルキルは約5個～約10個の環炭素原子を有する。別の実施形態において、シクロアルキルは約5個～約7個の環炭素原子を有する。例示的な単環式シクロアルキルの非制限的例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。例示的な多環式シクロアルキルの非制限的例としては、1-デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。シクロアルキル基は、必要に応じて、一つ以上の「環系置換基」で置換されることが可能であり、これらの環系置換基は、同じであっても、異なってもよく、そして、本明細書中で下記に定義される。一つの実施形態において、シクロアルキル基は、非置換である。

10

【0043】

本明細書中で用いられる、用語「シクロアルケニル」とは、約3個から約10個の環炭素原子を含む非芳香族単環式環系、または非芳香族多環式環系であって、そして少なくとも一つ環内に二重結合を有するものをいう。一つの実施形態において、シクロアルケニルは約5個～約10個の環炭素原子を含む。別の実施形態において、シクロアルケニルは5個または6個の環炭素原子を含む。例示的な単環式シクロアルケニルの非制限的例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプター-1, 3-ジエニルなどが挙げられる。シクロアルケニル基は、必要に応じて、一つ以上の「環系置換基」で置換されることが可能であり、これらの環系置換基は、同じであっても、異なってもよく、そして、本明細書中で下記に定義される。一つの実施形態において、シクロアルケニル基は非置換である。

20

【0044】

本明細書中で用いられる、用語「ハロ」は、-F、-Cl、-Br、または-Iを意味する。一つの実施形態において、ハロとは、-Cl、または-Fをいう。

【0045】

本明細書中で用いられる、用語「ハロアルキル」とは、上記で定義されるアルキル基をいい、ここで、上記アルキル基の一つ以上の水素原子は、ハロゲンで置き換えられている。一つの実施形態において、ハロアルキル基は1個～6個の炭素原子を有する。別の実施形態において、ハロアルキル基は、1個～3個のF原子で置換される。例示的なハロアルキル基の非制限的例としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、および $-CCl_3$ が挙げられる。

30

【0046】

本明細書中で用いられる、用語「ヒドロキシアルキル」とは、上記で定義されるアルキル基をいい、ここで、上記アルキル基の、一つ以上の水素原子は、-OH基で置き換えられている。一つの実施形態において、ヒドロキシアルキル基は1個～6個の炭素原子を有する。例示的なヒドロキシアルキル基の非制限的例としては、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、および $-CH(OH)CH_2CH_3$ が挙げられる。

【0047】

本明細書中で用いられる、用語「ヘテロアリール」とは、芳香族単環式環系、または多環式環系であって、約5個～約14個の環原子を含むものをいい、ここで、1個～4個の環原子は、独立にO、N、またはSであり、そして、残りの環原子は炭素原子である。一つの実施形態において、ヘテロアリール基は、5個～10個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリール基は、単環式であり、そして5個または6個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリール基は、単環式であり、そして5個または6個の環原子、および、少なくとも1個の環窒素原子を有する。ヘテロアリール基は、必要に応じて、一つ以上の「環系置換基」により置換されることが可能であり、これらの環系置換基は、同じであっても、異なってもよく、そして、本明細書中で下記に定義される。ヘテロアリール基は、環炭素原子を通して結合され、そして、ヘテロアリールの任意

40

50

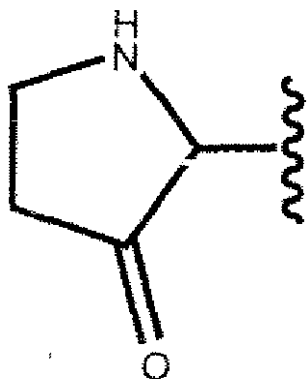
の窒素原子は、対応するN-オキシドへと、必要に応じて酸化され得る。用語「ヘテロアリアル」はまた、上記で定義されるヘテロアリアル基であり、ベンゼン環と縮合されたものを含む。例示的なヘテロアリアル基の非制限的例としては、ピリジル、ピラジニル、フランニル、チエニル、ピリミジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシインドリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。用語「ヘテロアリアル」とはまた、部分的に飽和なヘテロアリアル部分（例えば、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリルなど）をいう。一つの実施形態において、ヘテロアリアル基は6員環のヘテロアリアル基である。別の実施形態において、ヘテロアリアル基は、5員環のヘテロアリアル基である。

【0048】

本明細書中で用いられる、用語「ヘテロシクロアルキル」とは、3個～約10個の環原子を含む、非芳香族飽和単環式環系または非芳香族飽和多環式環系をいい、ここで、上記環系の1個～4個の環原子は、独立してO、S、またはNであり、そして残りの環原子は炭素原子である。一つの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、約5個～約10個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、5個または6個の環原子を有する。上記環系において、隣接した酸素原子および／または硫黄原子は存在しない。ヘテロシクロアルキル環中の任意の-NH基が、たとえば、-N(Boc)、-N(Cbz)、-N(Tos)基などで保護されて存在し得；そのような保護されたヘテロシクロアルキル基は、本発明の一部であるとみなされる。ヘテロシクロアルキル基は、必要に応じて、一つ以上の「環系置換基」により置換されることが可能であり、これらの置換基は、同じであっても、異なってもよく、そして、本明細書中で、下記に定義される。上記ヘテロシクロアルキルの窒素原子または硫黄原子は、必要に応じて、対応するN-オキシド、S-オキシド、またはS, S-ジオキシドへと酸化され得る。例示的な単環式ヘテロシクロアルキル環の非制限的例としては、ピペリジニル、ピロリジニル、ペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 4-ジオキサニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチオフェニル、ラクタム、ラクトンなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環炭素原子は、カルボニル基として官能基化され得る。そのようなヘテロシクロアルキル基の例示的な例は、ピロリドニル：

【0049】

【化13】



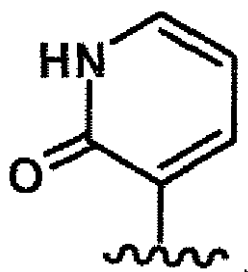
である。一つの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、6員環のヘテロシクロアルキル基である。別の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、5員環のヘテロシクロアルキル基である。

【0050】

本明細書中で用いられる、用語「ヘテロシクロアルケニル」は、上記で定義されるような、ヘテロシクロアルキル基をいい、ここで、上記のヘテロシクロアルキル基は、3個～10個の環原子、および環内に少なくとも一つの炭素-炭素二重結合または炭素-窒素二重結合を含む。一つの実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は、5個～10個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は、単環式であり、そして5個または6個の環原子を有する。ヘテロシクロアルケニル基は、必要に応じて、一つ以上の環系置換基により置換されることが可能であり、ここで、「環系置換基」は上記に定義される。ヘテロシクロアルケニルの窒素原子、または硫黄原子は、必要に応じて、対応するN-オキシド、S-オキシド、または、S，S-ジオキシドへと酸化され得る。例示的なヘテロシクロアルケニル基の非制限的例としては、1，2，3，4-テトラヒドロピリジニル、1，2-ジヒドロピリジニル、1，4-ジヒドロピリジニル、1，2，3，6-テトラヒドロピリジニル、1，4，5，6-テトラヒドロピリミジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ピリドニル（N-置換ピリドンを含む）、ジヒドロチアゾリル、3，4-ジヒドロ-2H-ピラニル、ジヒドロフラニル、フルオロジヒドロフラニル、7-オキサビシクロ[2，2，1]ヘプテニル、ジヒドロチオフエニル、ジヒドロチオピラニルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルケニル基の環炭素原子は、カルボニル基として官能基化され得る。そのようなヘテロシクロアルケニル基の例示的な例は、

【0051】

【化14】



である。一つの実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は、6員環のヘテロシクロアルケニル基である。別の実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は、5員環のヘテロシクロアルケニル基である。

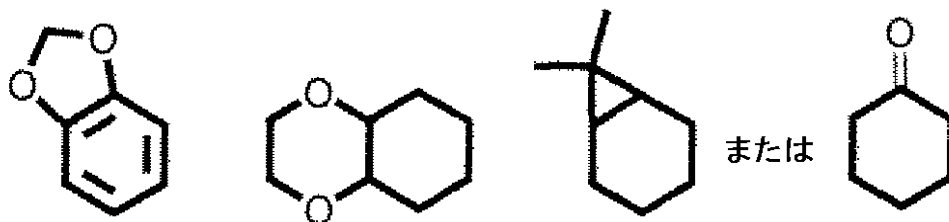
【0052】

本明細書中で用いられる、用語「環系置換基」とは、例えば、環系上で利用できる水素原子を置き換える、芳香族環系、または非芳香族環系に結合した置換基をいう。環系置換基は同じであっても、異なってもよく、それぞれ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、-O-アルキル、-O-ハロアルキル、-アルキレン-O-アルキル、-O-アリール、アラルコキシ、アシル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-OC(O)-アルキル、-OC(O)-アリール、-OC(O)-シクロアルキル、-C(=N-CN)-NH₂、-C(=NH)-NH₂、-C(=NH)-NH(アルキル)、-NY₁Y₂、-アルキレン-NY₁Y₂、-C(O)NY₁Y₂ および -SO₂NY₁Y₂（ここでY₁およびY₂は、同じであっても、異なってもよく、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、およびアラルキルからなる群から独立して選択される）からなる群から独立して選択される。「環

系置換基」は、（カルボニル基を形成するように）同じ炭素原子上の２個の利用可能な水素を同時に置き換えるか、または、環系上の二つの隣接した炭素原子上の２個の利用可能な水素原子（それぞれの炭素上に１個のH）を置き換える、単一部分をも意味する。そのような部分の例は、=O、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ などであり、これらは、例えば：

【0053】

【化15】



10

のような部分を形成する。

【0054】

本明細書で用いられる、用語「置換される」は、存在する状況下で明示された原子の通常の原子価を超えないとき、上記の明示された原子上の１個以上の水素原子が、指示された群から選択されたもので置き換えられること、および、上記の置換が安定な化合物をもたらすことを意味する。置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらすときに限り、許容される。「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度への単離、および有効な治療剤への処方耐えるのに十分頑丈である化合物を意味する。

20

【0055】

本明細書で用いられる、用語「必要に応じて、置換される」は、特定の基、ラジカルまたは部分による任意の置換を意味する。

【0056】

本明細書で化合物に対して用いられる、用語「精製された」「精製された形態において」「単離され、そして精製された形態において」とは、合成プロセス（例えば、反応混合物からの）または天然源、またはそれらの組み合わせから単離したあとの上記の化合物の物理状態をいう。したがって、化合物に対する「精製された」「精製された形態において」「単離され、そして精製された形態において」とは、本明細書中に記載されるか、または当業者にとって周知の精製プロセス、（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）から得られたあとで、本明細書中に記載されるか、または当業者にとって周知である標準的分析技術により評価可能となるのに十分な純度における上記化合物の物理状態をいう。

30

【0057】

本明細書中の本文、スキーム、実施例、および表において、不十分な原子価を有する任意の炭素およびヘテロ原子は、上記の原子価を充足するのに十分な数の水素原子を有すると想定されることはまた、注目されるべきである。

【0058】

化合物における官能基が「保護される」と称されるとき、このことは、上記の化合物が反応に付されたとき、上記の基が、保護された位置での望まない副反応を防ぐために修飾された形態であることを意味する。適切な保護基は、標準的な教科書（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in organic Synthesis（1991）、Wiley, New Yorkのような）に対する参照、および当業者により、認識される。

40

【0059】

任意の変数（例えば、アリール、ヘテロアリール、 R^{11} 、など）は、任意の構成要素において、または式（I）において、二回以上現われるとき、そうではないと示されるときを除いて、それぞれの出現での変数の定義は、他のどの出現での変数の定義から独立し

50

ている。

【0060】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本明細書中で意図される。プロドラッグの議論は、T. HiguchiとV. Stella, Pro-drugs as Novel Derivery Systems (1987)、A. C. S. Symposium Seriesの14、およびBioreversible Carries in Drug Design, (1987) Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press中で提供される。本明細書で用いられる、用語「プロドラッグ」とは、インビボで変換され、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、あるいは、その化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物、または溶媒和物を与える化合物（例えば、薬物前駆体）をいう。この変換は、例えば、血中での加水分解によるような、種々の機構により（例えば、代謝性プロセス、または化学プロセスにより）起こり得る。プロドラッグの使用の議論は、T. HiguchiとV. Stella, 「Pro-drugs as Novel Derivery Systems」、A. C. S. Symposium Seriesの14巻、およびBioreversible Carries in Drug Design, Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987により提供される。

10

【0061】

例えば、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、あるいは、その化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物、または溶媒和物が、カルボン酸官能基を含むとき、上記の酸基の水素原子を、例えば、(C₁~C₈) アルキル、(C₂~C₁₂) アルカノイルオキシメチル、4個~9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5個~10個の炭素原子を有する1-メチルー1-(アルカノイルオキシ)エチル、3個~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4個~7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5個~8個の炭素原子を有する1-メチルー1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3個~9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4個~10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、γ-ブチロラクトン-4-イル、(β-ジメチルアミノエチルのような)ジ-N, N-(C₁-C₂) アルキルアミノ(C₂-C₃) アルキル、カルバモイル-(C₁-C₂) アルキル、N, N-ジ(C₁-C₂) アルキルカルバモイル-(C₁-C₂) アルキル、および、ペリジノー、ピロリジノー、またはモルホリノ(C₂-C₃) アルキルなどのような基で置き換えることにより、形成されるエステルをプロドラッグは含み得る。

20

30

【0062】

同様に、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体が、アルコール官能基を含むとき、上記アルコール基の水素原子を、例えば、(C₁~C₆) アルカノイルオキシメチル、1-((C₁-C₆) アルカノイルオキシ)エチル、1-メチルー((C₁-C₆) アルカノイルオキシ)エチル、(C₁-C₆) アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C₁-C₆) アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C₁-C₆) アルカノイル、α-アミノ(C₁-C₄) アルカニル、アリアルアシル、およびα-アミノアシル、またはα-アミノアシル-α-アミノアシル（ここで、各々のα-アミノアシル基は、天然に存在するL-アミノ酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆) アルキル)₂、またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシル基の除去に由来するラジカル）などから、独立して選択される）のような基で置き換えることにより、プロドラッグは形成され得る。

40

【0063】

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体がアミン官能基を含むとき、上記アミン基における水素原子を、例えば、R-カルボニル、RO-カルボニル、NRR'-カルボニ

50

ル（ここで、RおよびR'それぞれは、独立して（C₁－C₁₀）アルキル、（C₃－C₇）シクロアルキル、ベンジルであるか、またはR－カルボニルは天然のα－アミノアシルもしくはα－アミノアシルである）、－C（OH）C（O）OY¹（ここで、Y¹はH、（C₁－C₆）アルキル、またはベンジルである）、－C（OY²）Y³（ここで、Y²は（C₁－C₄）アルキルであり、そしてY³は（C₁－C₆）アルキル、カルボキシ（C₁－C₆）アルキル、アミノ（C₁－C₄）アルキル、またはモノ－N－（C₁－C₆）アルキルアミノアルキル、もしくはジ－N，N－（C₁－C₆）アルキルアミノアルキルである）、－C（Y⁴）Y⁵（ここで、Y⁴はH、またはメチルであり、そしてY⁵はモノ－N－（C₁－C₆）アルキルアミノ、もしくはジ－N，N－（C₁－C₆）アルキルアミノ、モルホリノ、ピペリジン－1－イル、または、ピロリジン－1－イルである）などのような基で置き換えることにより、プロドラッグは形成され得る。

10

【0064】

一つ以上の本発明の化合物は、水、エタノールなどのような薬学的に受容可能な溶媒で溶媒和された形態および溶媒和されない形態で存在し得、そして、本発明は、溶媒和された形態、および溶媒和されない形態両方を含むことが意図される。「溶媒和物」は、本発明の化合物と、一個以上の溶媒分子との物理的会合物を意味する。この物理的会合物は、様々な程度の（水素結合を含む）イオン性結合および共有結合を必要とする。ある例において、上記溶媒和物は単離可能である（例えば、1個以上の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子中に組み込まれるとき）。「溶媒和物」は、溶液相の溶媒和物および単離可能な溶媒和物を含む。例示的な溶媒和物の非制限的例としては、エタノール和物、メタノール和物などが挙げられる。「水和物」は、上記溶媒分子がH₂Oである溶媒和物である。

20

【0065】

一つ以上の本発明の化合物は、必要に応じて、溶媒和物へと変換される。溶媒和物の調製は一般に公知である。従って、例えば、M. Cairar, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004)は、抗真菌性フルコナゾールの酢酸エチル中および水からの溶媒和物の調製を記載する。溶媒和物、ヘミ溶媒和物、水和物などの類似の調製は、E. C. van Tonderら、AAPS Pharm Sci Tech., 5(1), 項目12 (2004)；およびA. L. Binghamら、Chem. Commun., 603-604 (2001)により記載される。典型的かつ非制限的なプロセスは、本発明の化合物を、所望の量の所望の溶媒（有機溶媒、または水、またはそれらの溶媒和物）中に周囲温度より高い温度で溶解させ、そして、標準の方法により、その後単離される結晶を形成するのに十分な速度で、上記の溶液を冷却することを含む。例えばI. R. 分光法のような分析技術は、溶媒和物（または水和物）としての結晶中の溶媒（または水）の存在を示す。

30

【0066】

用語「有効量」または「治療上の有効量」は、ウイルス感染またはウイルス関連障害を処置または予防するのに効果的な、本発明の化合物または組成物の量を記載すると意図される。

【0067】

3－アミノスルホニル置換インドール誘導体への可逆な変換に耐え得るグルクロニド、および硫酸エステルのような代謝性結合体は、本発明に含まれる。

40

【0068】

3－アミノスルホニル置換インドール誘導体は塩を形成し得、そして、そのような塩は全て本発明の範囲に含まれる。本明細書中の3－アミノスルホニル置換インドール誘導体に対する参照は、そうではないと示されるときを除き、3－アミノスルホニル置換インドール誘導体の塩に対する参照を含むと理解される。本明細書中で使用される、用語「塩」とは、無機酸および／または有機酸を用いて形成される酸性塩、および無機塩基および／または有機塩基を用いて形成される塩基性塩を意味する。加えて、3－アミノスルホニル置換インドール誘導体が、（ピリジン、またはイミダゾールのような、ただし、これらに限定されない）塩基性部分および（カルボン酸のような、ただし、これに限定されない）

50

酸性部分両方を有するとき、双性イオン（「内部塩」）が形成され得、そして、本明細書で用いられる用語「塩」の範囲内に含まれる。他の塩もまた有用であるが、薬学的に受容可能な（すなわち、無毒、生理学的に受容可能な）塩が好ましい。式 I の化合物の塩は、例えば、上記の塩が析出するような媒体中または水性媒体中で、3-アミノスルホン置換インドール誘導体と（当量のような）量の酸または塩基とを反応させ、続いて凍結乾燥することにより、形成され得る。

【0069】

例示的な酸付加塩としては、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩「、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシラートとしても公知である）などが挙げられる。さらに、塩基性薬学的化合物から薬学的に有用な塩を形成するために適していると一般にみなされている酸は、例えば、P. Stahlら、Cammie G.（編）Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.（2002）Zurich: Wiley-VCH; S. Bergeら、Journal of Pharmaceutical Sciences（1977）66（1）1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics（1986）33 201-217; Andersonら、The Practice of Medical Chemistry（1996）, Academic Press, New York; により議論され、そしてThe Orange Book（Food & Drug Administration, Washington, D. C. そのウェブサイト上）において議論される。これらの開示は、これらに対する参照により、本明細書中で援用される。

【0070】

例示的な塩基性塩としては、アンモニウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、有機塩基（たとえば、ジシクロヘキシルアミン、t-ブチルアミン、コリンのような有機アミン）との塩、アルギニン、リジンなどのようなアミノ酸との塩が挙げられる。塩基性の窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル（例えば、メチル、エチルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物）、ジアルキル硫酸エステル（例えば、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、およびジブチル硫酸）、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリル、およびステアリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル）および他の試薬のような試薬を用いて、四級化（quaternized）され得る。

【0071】

上記のような酸性塩および塩基性塩は全て、本発明の範囲内である薬学的に受容可能な塩であることを意図され、そして本発明の目的に対して、酸性塩および塩基性塩は全て、対応する化合物の遊離形態と等価であるとみなされる。

【0072】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なエステルとしては、以下の群：（1）ヒドロキシ基をエステル化することにより得られるカルボン酸エステル（ここでエステル基のカルボン酸部位の非カルボニル部分は、直鎖状アルキルまたは分枝状アルキル（例えば、アセチル、n-プロピル、t-ブチル、またはn-ブチル）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、アリーロキシアルキル（例えば、フェノキシメチル）、アリール（例えば、必要に応じて、例えばハロゲン、C₁~4アルキルまたはC₁~4アルコキシまたはアミノで置換されたフェニル）から選択される）；（2）アルキルスルホンまたはアラルキルスルホン（例えば、メタンスルホン）のようなスルホン酸エステル；（3）アミノ酸エステル（例えば、L-バリルまたはL-イ

ソロイシル) ; (4) ホスホン酸エステルおよび (5) ーリン酸エステル、二リン酸エステルまたは三リン酸エステルが挙げられる。上記のリン酸エステルは、例えば、 $C_{1 \sim 20}$ アルコールもしくはその反応活性な誘導体により、または 2, 3-ジ ($C_{6 \sim 24}$) アシルグリセロールにより、さらにエステル化され得る。

【0073】

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は不斉中心またはキラル中心を含み得、そして、したがって異なる立体異性体の形態で存在し得る。3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の全ての立体異性体の形態および、それらの混合物 (ラセミ混合物を含む) は、本発明の一部を構成することが意図される。加えて、本発明は、全ての幾何異性体および位置異性体を包含する。例えば、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体が二重結合または縮合環を含むとき、シス体およびトランス体両方ならびに混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

10

【0074】

ジアステレオマー混合物は、それらの物理化学的差異に基づき、(例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶化のような) 当業者に周知の方法により、それらの個々のジアステレオマーへと分離されることが可能である。適切な光学活性化合物 (例えば、キラルアルコールまたは Mosher 酸塩化物のようなキラル補助基) と反応させることにより、上記のエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物へと変換し、そのジアステレオマーを分離し、そしてその個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーへと変換 (例えば、加水分解) することにより、エナンチオマーは分離されることが可能である。また、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の一部は、アトロプ異性体 (例えば、置換ビアリール) であり得、そして本発明の一部としてみなされる。エナンチオマーはまた、キラル HPLC カラムの使用により分離されることが可能である。

20

【0075】

結合としての実線

【0076】

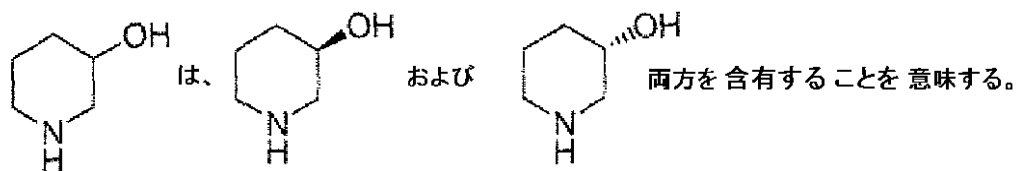
【化16-1】

は、一般に (R) - および (S) - の立体化学を含む可能な異性体のいずれか、または可能な異性体の混合物を示し、非制限的な例としては、例えば

30

【0077】

【化16-2】



が挙げられる。

【0078】

破線 (---) は、任意の結合を表す。

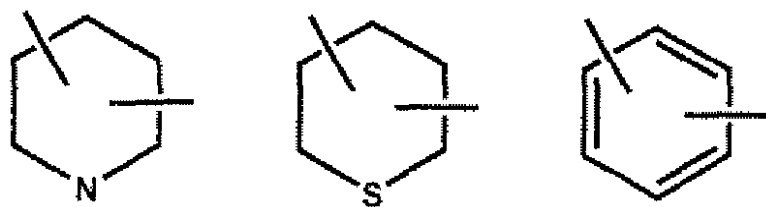
40

【0079】

例えば、以下

【0080】

【化 17】



のように環系内へと引かれた線は、明示された線（結合）が置換可能な環原子のいずれかに結合していることを示し、非制限的な例としては、炭素、窒素、および硫黄環原子が挙げられる。

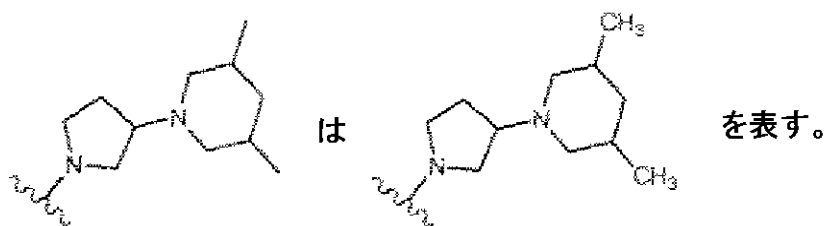
10

【0081】

当該分野で周知であるように、特定の原子から引かれ、その結合の末端に何の部分も明示されない結合は、メチル基が、上記の結合を介して上記の原子に結合していることを示す（そうではないと示唆される場合を除く）。例えば、

【0082】

【化 18】



20

本発明の化合物（それらの塩、溶媒和物、水和物、エステルならびに上記化合物のプロドラッグ、ならびにそのプロドラッグの塩、溶媒和物、およびエステルを含む）の、種々の置換基上の不斉炭素により存在し得る立体異性体のような全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）であって、エナンチオマー形態（不斉炭素が無くとも、存在し得る）、回転異性体形態、アトロプ異性体、およびジアステレオマー形態を含むものは、本発明の範囲内に企図され、位置異性体（例えば、4-ピリジルおよび3-ピリジルのような）も本発明の範囲内に企図される。例えば、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体が二重結合または縮合環を含むとき、シス体およびトランス体両方ならびに混合物は、本発明の範囲内に含められる。

30

【0083】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、本質的に他の異性体を含み得ないか、または、例えば、ラセミ体として混和され得るか、または、他の全ての立体異性体もしくは選択された他の立体異性体と混和され得る。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsにより定義されるS配座またはR配座を有し得る。用語「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、位置異性体、ラセミ体またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステル、およびプロドラッグに等しく適用されることが意図される。

40

【0084】

本発明はまた、本発明の同位体標識化合物を含み、一つ以上の原子が、天然に通常見出される原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子により置き換えられるという事実以外は、同位体標識化合物は、本明細書中に記載される化合物と同一である。そのような化合物は、治療用試薬、診断用試薬または研究用試薬として有用である。本発明の化合物へと含まれ得る同位体の例としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl のようなそれぞれ、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられる。

50

【0085】

特定の同位体標識 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体（例えば、 ^3H および ^{14}C により標識された誘導体）は、化合物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。三重水素同位体（すなわち、 ^3H ）および炭素-14 同位体（すなわち、 ^{14}C ）は、それらの調製の容易さおよび検出能のために特に好まれる。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）のような重い同位体による置換は、より優れた代謝安定性（例えば、インビボでの半減期の増加または必要投薬量の減少）に由来する特定の治療上の利点を提供し得、そして、したがって、ある状況において好まれ得る。本明細書中の下記のスキームおよび／または実施例で開示される手順に類似した手順（非同位体標識試薬を適切な同位体標識試薬に置き換えることによる）に従うことにより、同位体標識 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は一般に調製され得る。

10

【0086】

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の多形形態ならびに 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の塩、溶媒和物、水和物、エステル、およびプロドラッグの多形形態は、本発明に含められると意図される。

【0087】

以下の略語が下記において用いられ、そして以下の意味を有する：ATP はアデノシン-5'-三リン酸であり、BSA はウシ血清アルブミンであり、CDCl₃ は重クロロホルムであり；CTP はシチジン-5'-リン酸であり；DABCO は 1, 4-ジアザビスクロ[2. 2. 2] オクタンであり；dba はジベンジリデンアセトンであり；DME はジメトキシエタンであり；DMF は N, N-ジメチルホルムアミドであり；DMSO はジメチルスルホキシドであり；dppf は 1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンであり；DTT は 1, 4-ジチオトレイトールであり；EDCI は 1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミドであり；EDTA はエチレンジアミン四酢酸であり；Et₃N はトリエチルアミンであり；EtOAc は酢酸エチルであり；GTP はグアノシン-5'-三リン酸であり；HPLC は高速液体クロマトグラフィーであり；MeOH はメタノールであり；TBAF はテトラメチルアンモニウムフторリドであり；THF はテトラヒドロフランであり；TLC は薄層クロマトグラフィーであり；TMS はトリメチルシリルであり；そして UTP はウリジン-5'-三リン酸である。

20

【0088】

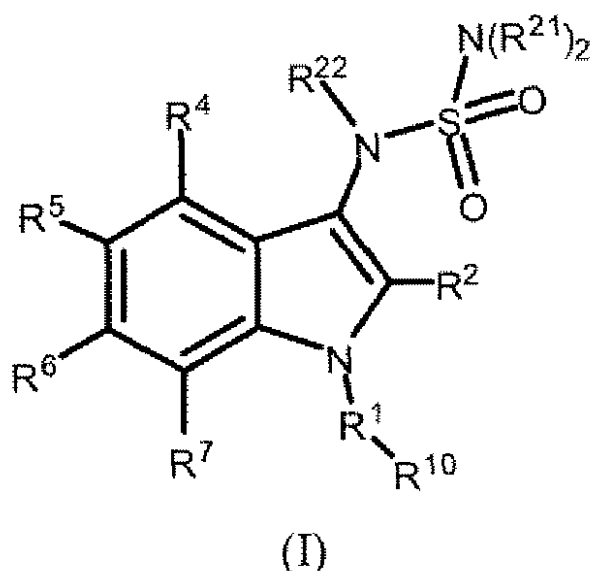
（式（I）の 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体）

本発明は式：

【0089】

30

【化 19】



10

を有する 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、およびプロドラッグを提供し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{21} および R^{22} は、式 (I) の化合物のために、上記で定義される。

20

【0090】

一つの実施形態において、 R^1 は結合である。

【0091】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ である。

【0092】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

【0093】

さらに別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

30

【0094】

さらなる別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

【0095】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

【0096】

さらなる実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

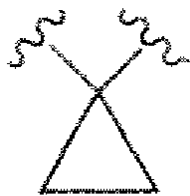
40

【0097】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

【0098】

【化 2 0】



である。

【0 0 9 9】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ である。

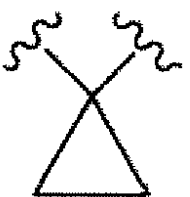
10

【0 1 0 0】

別の実施形態において、 R^1 は

【0 1 0 1】

【化 2 1】



である。

【0 1 0 2】

一つの実施形態において、 R^{10} はアリールである。

【0 1 0 3】

別の実施形態において、 R^{10} はHである。

【0 1 0 4】

別の実施形態において、 R^{10} はシクロアルキルである。

【0 1 0 5】

別の実施形態において、 R^{10} はシクロアルケニルである。

【0 1 0 6】

さらに別の実施形態において、 R^{10} はヘテロシクロアルケニルである。

30

【0 1 0 7】

別の実施形態において、 R^{10} はヘテロアリールである。

【0 1 0 8】

別の実施形態において、 R^{10} はヘテロシクロアルキルである。

【0 1 0 9】

別の実施形態において、 R^{10} はフェニルである。

【0 1 1 0】

別の実施形態において、 R^{10} はフェニルであって、このフェニルは1個～4個の基により置換され、これらの基は独立して：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH SO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O-$ ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択される。

40

【0 1 1 1】

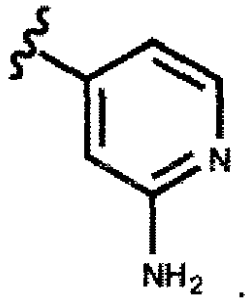
さらに別の実施形態において、 R^{10} はピリジルである。

【0 1 1 2】

さらなる実施形態において、 R^{10} は

【0 1 1 3】

【化 2 2】



10

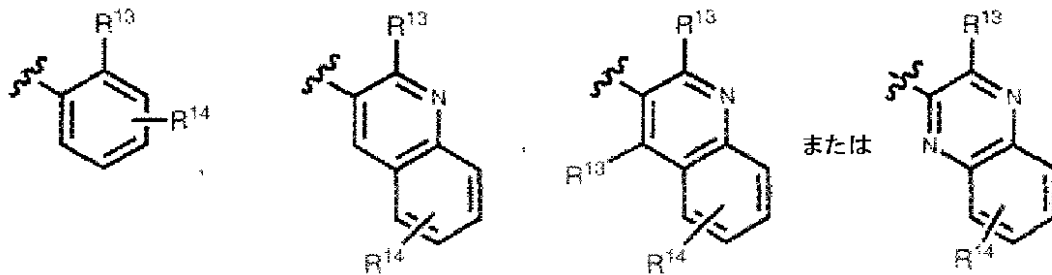
である。

【0 1 1 4】

別の実施形態において、 $-R^{10}$ は

【0 1 1 5】

【化 2 3】



20

であり、式中、Rは2個までの任意かつ付加的なフェニル置換基を表し、これらの置換基はそれぞれ独立して、ハロ、 $-O$ -アルキル、アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH-SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2NH$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールから選択される。

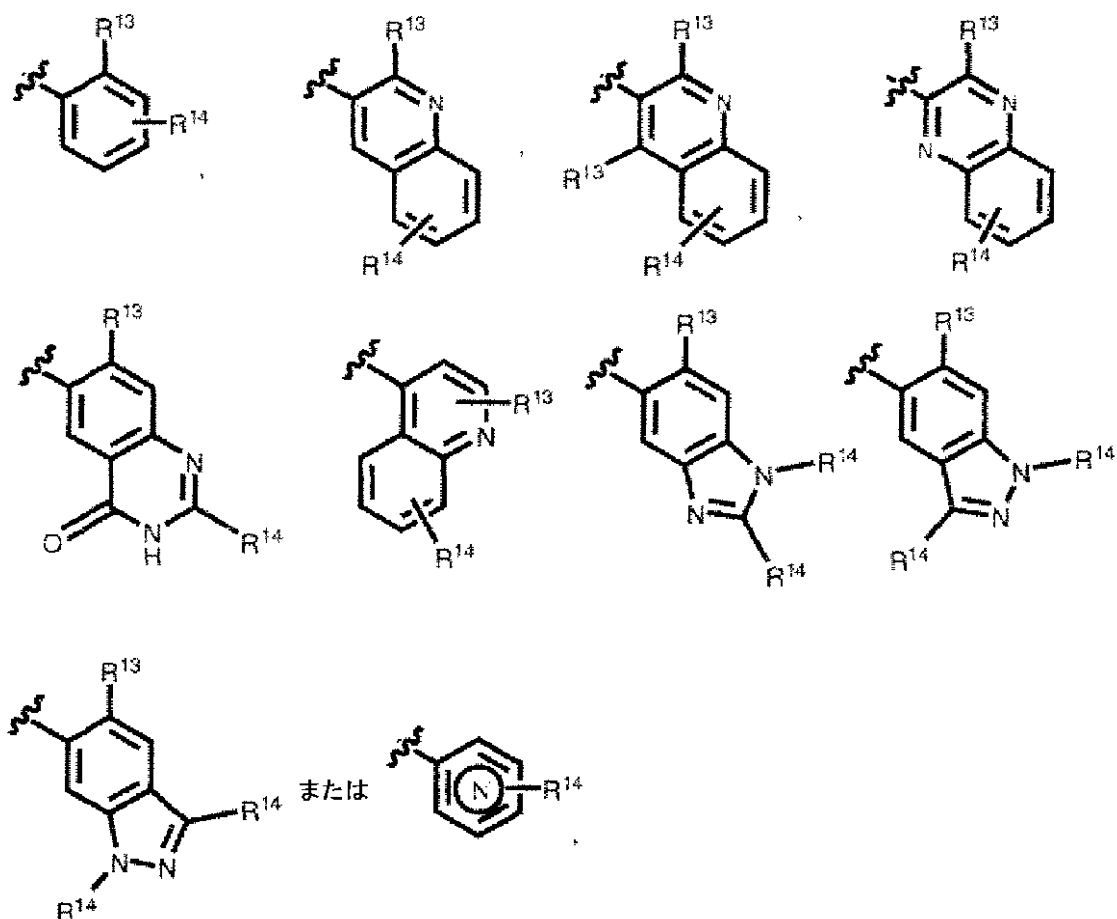
【0 1 1 6】

30

別の実施形態において、 R^{10} は

【0 1 1 7】

【化 2 4】



10

20

であり、式中、 R^{13} は F または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基はそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される。

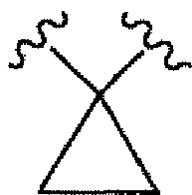
30

【0118】

さらに別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ または

【0119】

【化 2 5】

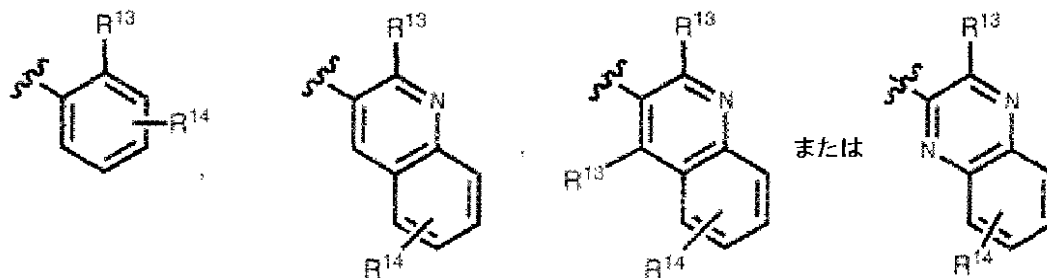


40

であり、そして R^{10} は

【0120】

【化 2 6】



であり、式中、 R^{13} はFまたはClであり、そして R^{14} は4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基はそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される。

10

【0121】

一つの実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はベンジルである。

【0122】

別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH SO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ から選択される。

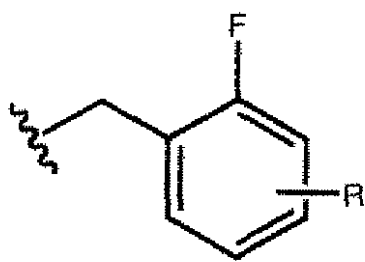
20

【0123】

さらに別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ は

【0124】

【化 2 7】



30

であり、式中、Rは2個までの任意かつ付加的なフェニル置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、ハロ、 $-O$ -アルキル、アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2NH$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される。

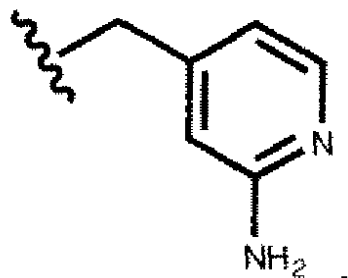
40

【0125】

別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ は

【0126】

【化 2 8】



10

である。

【0 1 2 7】

さらに別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はアルキルである。

【0 1 2 8】

さらなる別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は1個または2個のフッ素原子で置換される。

【0 1 2 9】

さらなる別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は1個または2個のメチル基で置換される。

【0 1 3 0】

20

さらなる別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は1個のフッ素原子および1個のメチル基で置換される。

【0 1 3 1】

別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はハロアルキルである。

【0 1 3 2】

さらなる実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ は $-CH_2-$ シクロアルキルである。

【0 1 3 3】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ または $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ である。

【0 1 3 4】

30

別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ である。

【0 1 3 5】

別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ である。

【0 1 3 6】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^{11})_2$ である。

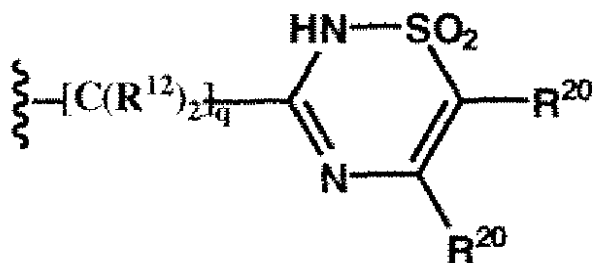
【0 1 3 7】

別の実施形態において、 R^2 は

40

【0 1 3 8】

【化 2 9】



50

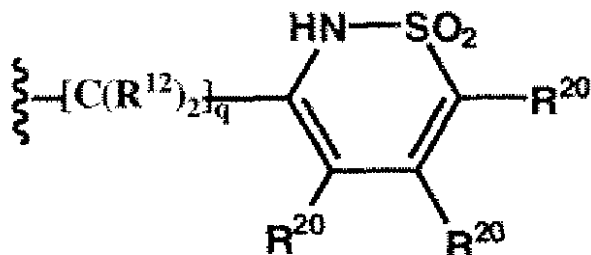
である。

【0139】

別の実施形態において、 R^2 は

【0140】

【化30】



10

である。

【0141】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ である。

【0142】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ である。

【0143】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} は $-[C(R^{12})_2]_q$ -アルキルである。 20

【0144】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} は $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリールである。

【0145】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} は $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキルである。

【0146】

さらなる実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} は $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキルである。 30

【0147】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} は $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリールである。

【0148】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} は $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキルである。

【0149】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} は $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキルである。

【0150】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} はアルキルである。 40

【0151】

さらなる別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} はアリールである。

【0152】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} はシクロアルキルである。

【0153】

さらなる実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、そして R^{11} 50

はヘテロシクロアルキルである。

【0154】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} はヘテロアリールである。

【0155】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} はハロアルキルである。

【0156】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} はヒドロシアルキルである。

10

【0157】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} は $[C(R^{12})_2]_q$ -フェニルである。

【0158】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} はベンジルである。

【0159】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} はナフチルである。

【0160】

20

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} は $-NH_2$ または $-N(CH_3)_2$ である。

【0161】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2CH_3$ である。

【0162】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2CH_2CH_3$ である。

【0163】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} はアルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルまたはヒドロシアルキルである。

30

【0164】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} はアルキル、シクロアルキル、またはアリールである。

【0165】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ であり、そして R^9 は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである。

【0166】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ であり、そして R^9 は H、アルキルまたはシクロアルキルである。

40

【0167】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} はメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、またはフェニルである。

【0168】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ であり、そして R^9 は H、メチル、エチル、またはシクロプロピルである。

【0169】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} はシクロプロピルである。

【0170】

50

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ であり、そして R^9 は H または メチル である。

【0171】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} は フェニル であり、ここで、このフェニルは必要に応じて3個までの基で置換され、これらの基は、独立して：アルキル、F、Cl、メチル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、メトキシ、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)O$ -アルキル、ヒドロキシ、 $-NHSO_2$ -アルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、チアゾリル、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2$ -フェニル、 $-NHSO_2$ -シクロプロピル、 $-NHSO_2$ -アルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)$ -アルキル、ピラゾリル、または $-OCH_2C(O)NH_2$ から選択される。 10

【0172】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり、そして R^{11} は シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル である。

【0173】

一つの実施形態において、 R^4 は H である。

【0174】

別の実施形態において、 R^4 は H または F である。

【0175】

別の実施形態において、 R^4 は F である。 20

【0176】

別の実施形態において、 R^5 は H である。

【0177】

別の実施形態において、 R^6 は H である。

【0178】

別の実施形態において、 R^6 は H または F である。

【0179】

別の実施形態において、 R^6 は F である。

【0180】

さらに別の実施形態において、 R^7 は H である。 30

【0181】

別の実施形態において、 R^4 および R^7 はそれぞれ H である。

【0182】

さらに別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれ H である。

【0183】

別の実施形態において、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ H である。

【0184】

さらなる実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれ H であり、そして R^5 は H 以外である。

【0185】

別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれ H であり、そして R^5 は ハロ である。 40

【0186】

別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれ H であり、そして R^5 は Cl である。

【0187】

さらに別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれ H であり、そして R^5 は アルキル である。

【0188】

別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれ H であり、そして R^5 は ハロ 50

である。

【0189】

別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれHであり、そして R^5 はメチルである。

【0190】

さらなる実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれHであり、そして R^5 はC1である。

【0191】

別の実施形態において、 R^4 および R^7 はそれぞれHであり、そして R^5 および R^6 はH以外である。

10

【0192】

別の実施形態において、 R^5 はH以外である。

【0193】

さらに別の実施形態において、 R^5 はアルキルである。

【0194】

さらなる別の実施形態において、 R^5 はハロである。

【0195】

別の実施形態において、 R^5 はC1である。

【0196】

さらに別の実施形態において、 R^5 はメチルである。

20

【0197】

別の実施形態において、 R^5 はエチルである。

【0198】

別の実施形態において、 R^6 はHである。

【0199】

別の実施形態において、 R^6 はH以外である。

【0200】

さらなる実施形態において、 R^6 はアルキルである。

【0201】

さらに別の実施形態において、 R^6 はハロである。

30

【0202】

さらなる別の実施形態において、 R^6 はメチルである。

【0203】

別の実施形態において、 R^6 はFである。

【0204】

別の実施形態において、 R^4 はHまたはFであり； R^5 はメチルまたはエチルであり； R^6 はHまたはFであり；そして R^7 はHである。

【0205】

一つの実施形態において、 R^{21} はハロアルキルである。

【0206】

別の実施形態において、 R^{21} はHである。

40

【0207】

別の実施形態において、 R^{21} はアルキルである。

【0208】

さらに別の実施形態において、 R^{21} はアリールである。

【0209】

別の実施形態において、 R^{21} はシクロアルキルである。

【0210】

別の実施形態において、 R^{21} はヘテロシクロアルキルである。

【0211】

50

さらに別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ はヘテロアリールである。

【0 2 1 2】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ はハロアルキルである。

【0 2 1 3】

さらなる実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_s-$ ハロ、ここで、 s は 1～6 までの範囲の整数である。

【0 2 1 4】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_2-$ ハロである。

【0 2 1 5】

さらに別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_3-$ ハロである。

10

【0 2 1 6】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-Alkylene-Cl$ である。

【0 2 1 7】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_s-Cl$ 、ここで、 s は 1～6 までの範囲の整数である。

【0 2 1 8】

さらに別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_2-Cl$ である。

【0 2 1 9】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_3-Cl$ である。

【0 2 2 0】

一つの実施形態において、 $R^{2\ 2}$ は H である。

20

【0 2 2 1】

別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はアルキルである。

【0 2 2 2】

さらに別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はアリールである。

【0 2 2 3】

別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はシクロアルキルである。

【0 2 2 4】

別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はヘテロシクロアルキルである。

【0 2 2 5】

さらに別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はヘテロアリールである。

30

【0 2 2 6】

別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はハロアルキルである。

【0 2 2 7】

一つの実施形態において、 $R^{2\ 1}$ はハロアルキルであり、そして $R^{2\ 2}$ は H である。

【0 2 2 8】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_s-$ ハロであり、ここで、 s は 1～6 までの範囲の整数であり、そして $R^{2\ 2}$ は H である。

【0 2 2 9】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_s-Cl$ であり、ここで、 s は 1～6 までの範囲の整数であり、そして $R^{2\ 2}$ は H である。

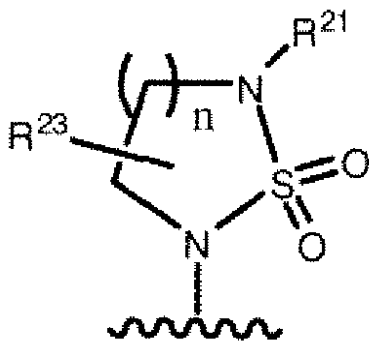
40

【0 2 3 0】

一つの実施形態において、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 2 3 1】

【化 3 1】



10

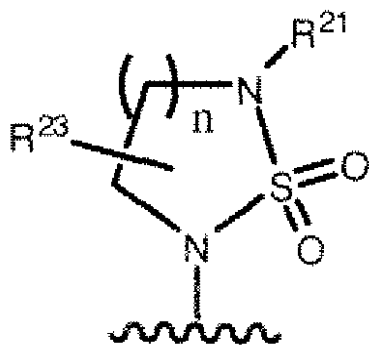
を有する基を形成する。

【0 2 3 2】

別の実施形態において、 R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 2 3 3】

【化 3 2】



20

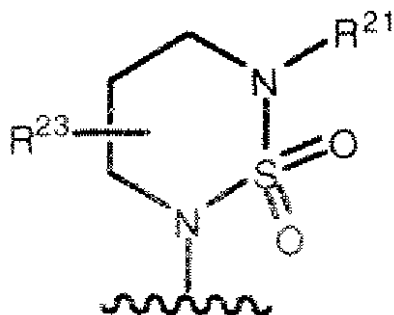
を有する基を形成する。

【0 2 3 4】

別の実施形態において、 R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 2 3 5】

【化 3 3】



40

を有する基を形成する。

【0 2 3 6】

一つの実施形態において、 R^{22} は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ または $-C(O)NH SO_2 N(R^9)_2$ であり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0 2 3 7】

50

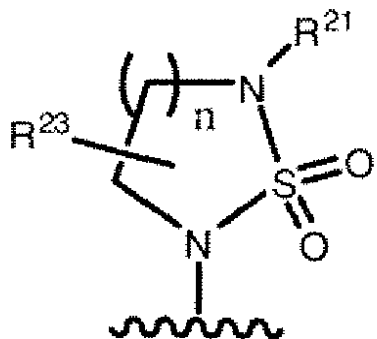
一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ または $-C(O)NH SO_2 N(R^9)_2$ であり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0238】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ または $-C(O)NH SO_2 N(R^9)_2$ であり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0239】

【化34】



10

を有する基を形成する。

【0240】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

20

【0241】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

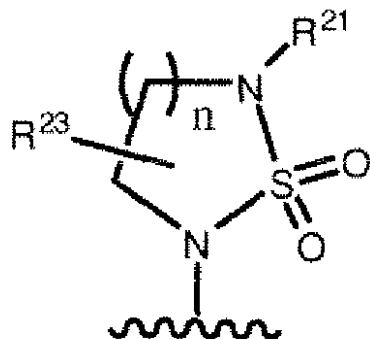
【0242】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり、 R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

30

【0243】

【化35】



40

を有する基を形成する。

【0244】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはハロアルキルであり； R^{22} はHであり；そして R^5 はH以外である。

【0245】

50

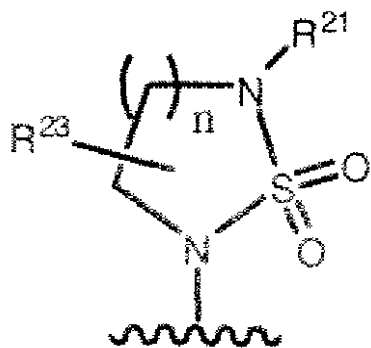
別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{21} はハロアルキルであり； R^{22} はHであり；そして R^5 はH以外である。

【0246】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0247】

【化36】



10

を有する基を形成し；そして R^5 はH以外である。

【0248】

一つの実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ または $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ であり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0249】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ または $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ であり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

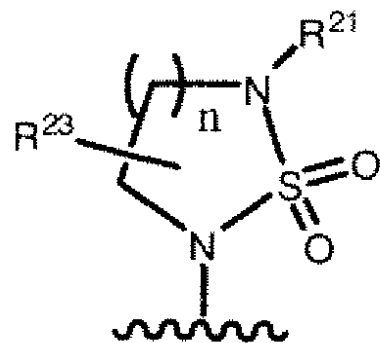
30

【0250】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ または $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ であり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0251】

【化37】



40

を有する基を形成する。

【0252】

一つの実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)$

50

$\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0253】

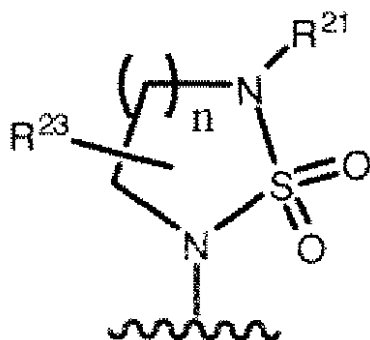
別の実施形態において、 R^1 は $-\text{[C(R}^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0254】

別の実施形態において、 R^1 は $-\text{[C(R}^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0255】

【化38】



を有する基を形成する。

【0256】

一つの実施形態において、 R^1 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または

【0257】

【化39】



であり； R^2 は $-\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0258】

別の実施形態において、 R^1 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または

【0259】

【化 4 0】



であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

10

【0 2 6 0】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

【0 2 6 1】

【化 4 1】

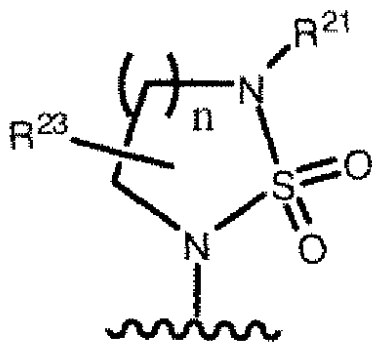


20

であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 2 6 2】

【化 4 2】



30

を有する基を形成する。

40

【0 2 6 3】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

【0 2 6 4】

【化 4 3】



であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

10

【0 2 6 5】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

【0 2 6 6】

【化 4 4】



20

であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0 2 6 7】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

30

【0 2 6 8】

【化 4 5】

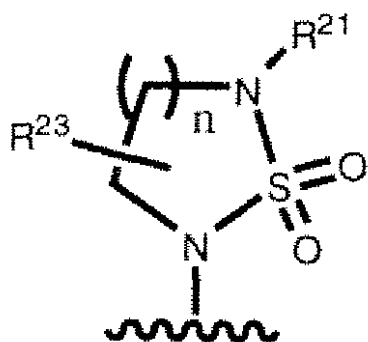


であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

40

【0 2 6 9】

【化 4 6】



10

を有する基を形成する。

【0 2 7 0】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

【0 2 7 1】

【化 4 7】

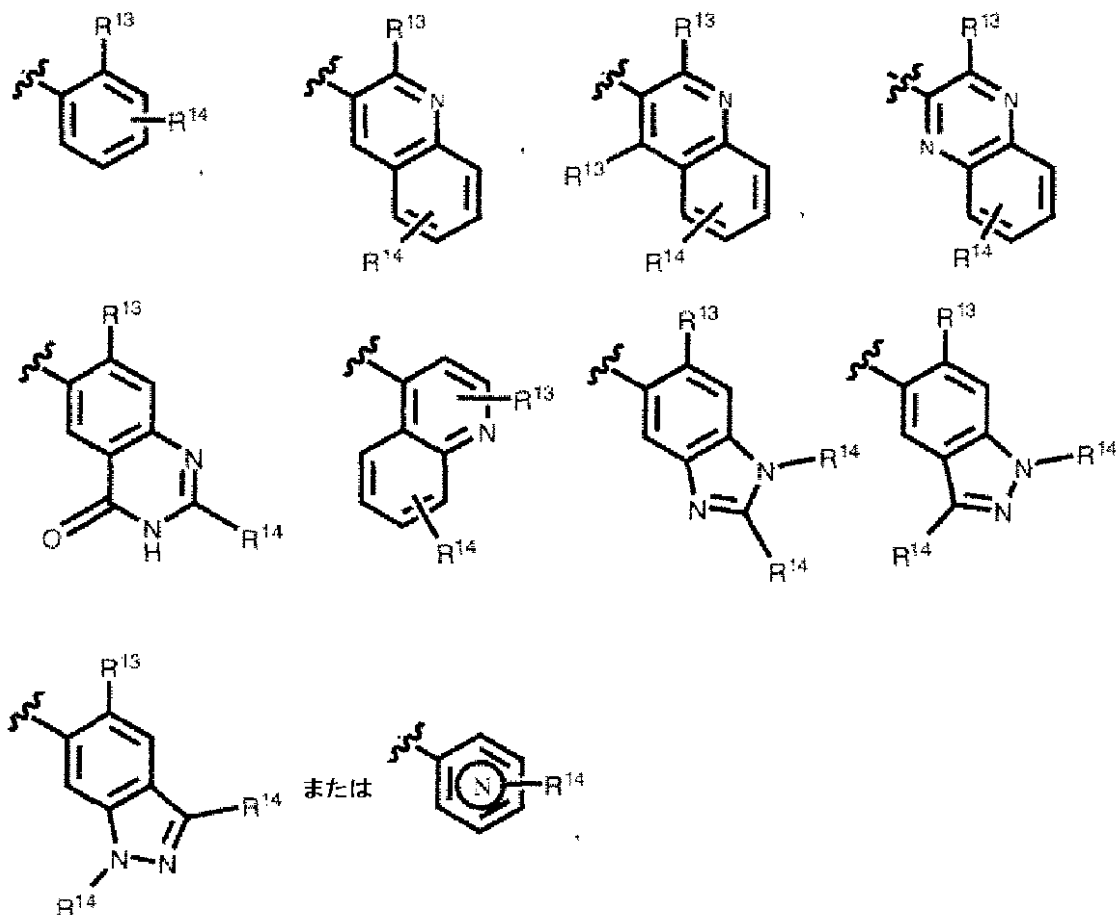


20

であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} は：

【0 2 7 2】

【化 4 8】



10

20

であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

30

【0273】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

【0274】

【化 4 9】

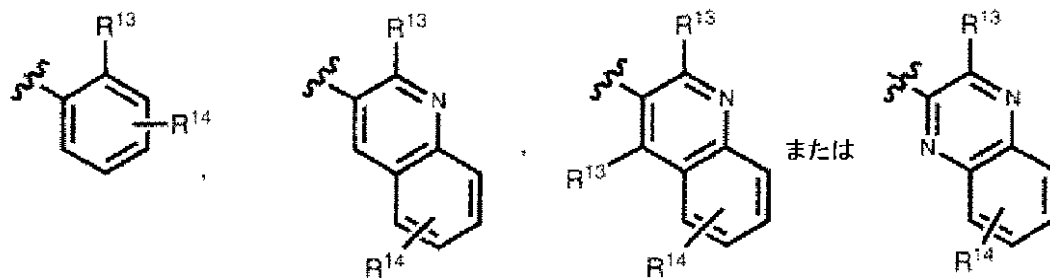


40

であり； R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} は：

【0275】

【化 5 0】



であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

10

【0276】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

20

【0277】

【化 5 1】

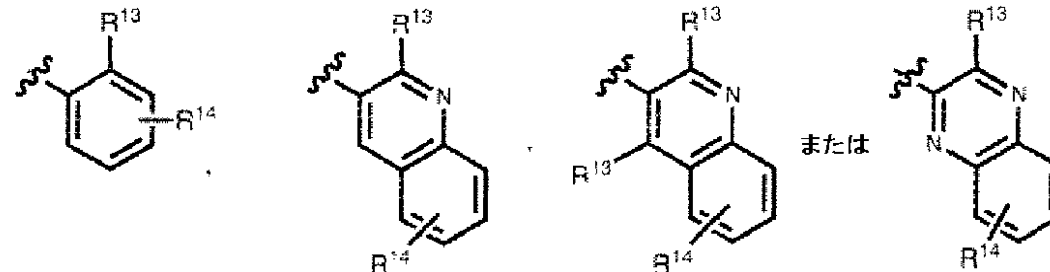


であり； R^2 は $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} は：

30

【0278】

【化 5 2】

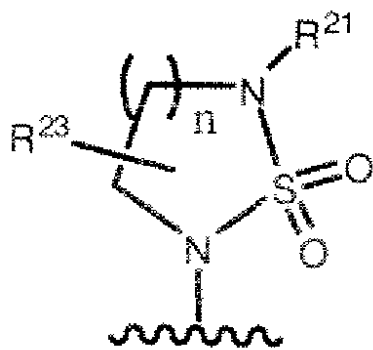


であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

40

【0279】

【化 5 3】



10

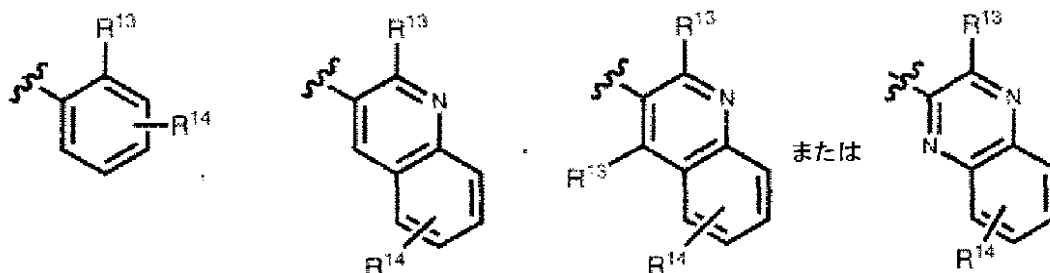
を有する基を形成する。

【0280】

一つの実施形態において、 R^1 は $-\text{CH}_2-$ であり； R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^1$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} は：

【0281】

【化 5 4】



20

であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ アルキル、 $-\text{S}-$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

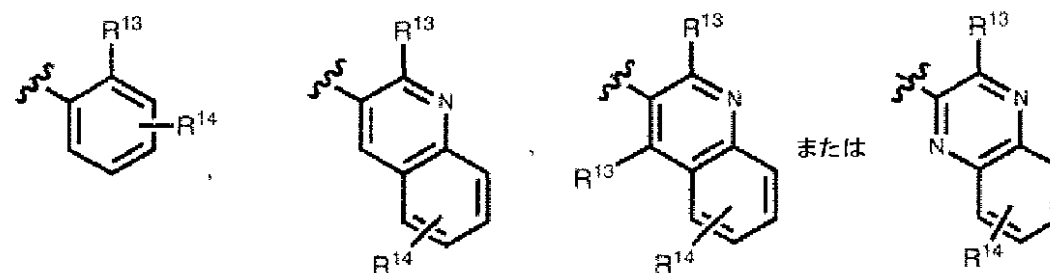
30

【0282】

別の実施形態において、 R^1 は $-\text{CH}_2-$ であり； R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^1$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} は：

【0283】

【化 5 5】



40

であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、

50

$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ アルキル、 $-\text{S}$ -アルキル、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

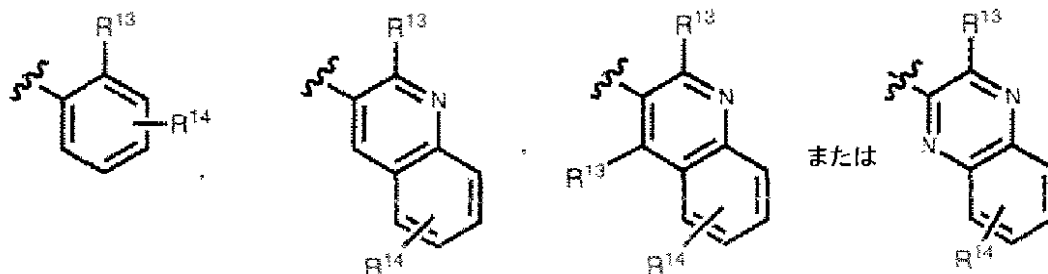
【0284】

別の実施形態において、 R^1 は $-\text{CH}_2-$ であり； R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} は：

【0285】

【化56】

10

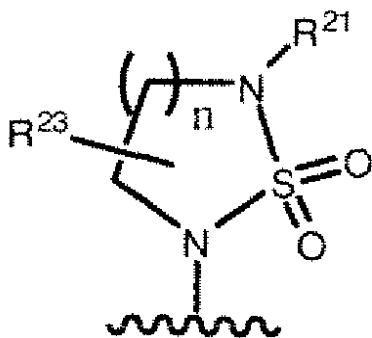


であり、式中、 R^{13} はH、F、BrまたはClであり、そして R^{14} は4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ アルキル、 $-\text{S}$ -アルキル、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

20

【0286】

【化57】



30

を有する基を形成する。

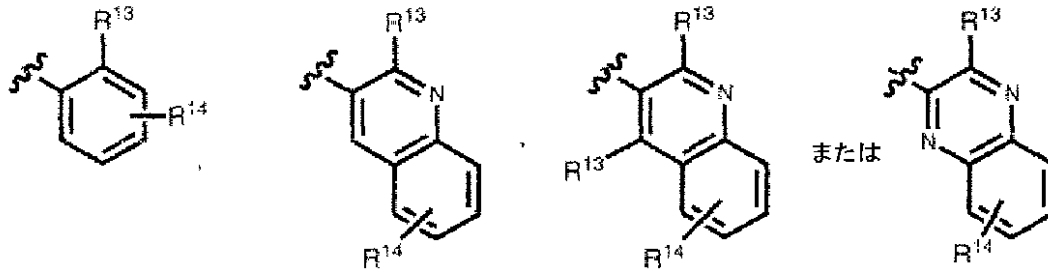
【0287】

一つの実施形態において、 $\text{R}^1 - \text{R}^{10}$ は

40

【0288】

【化 5 8】



であり； R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ であり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

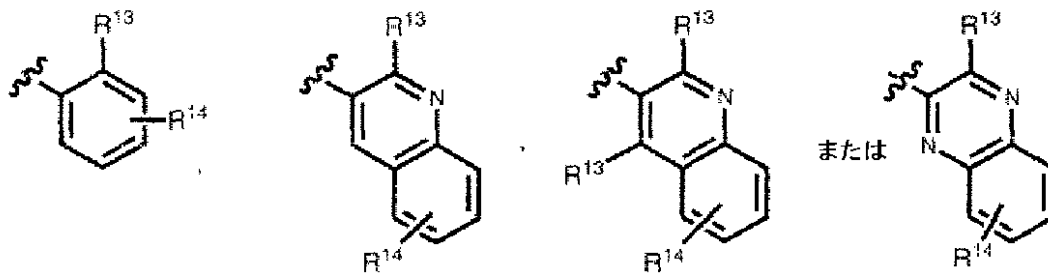
10

【0 2 8 9】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ は

【0 2 9 0】

【化 5 9】



20

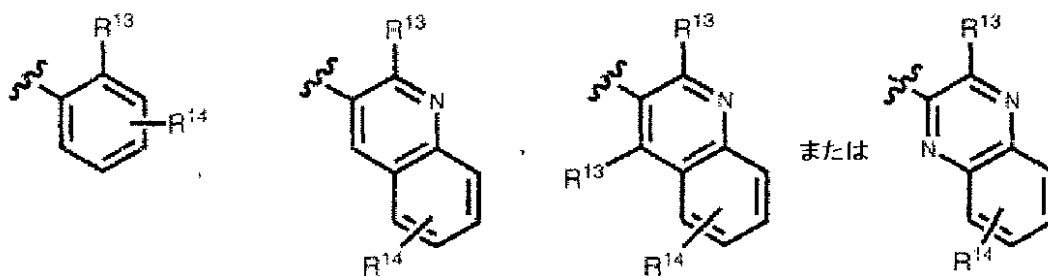
であり； R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ であり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0 2 9 1】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ は

【0 2 9 2】

【化 6 0】



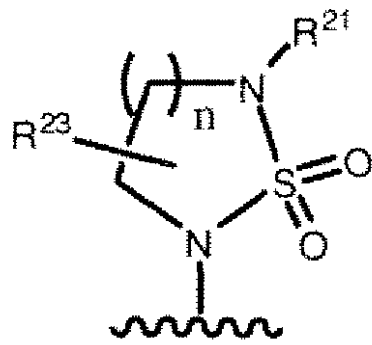
30

であり； R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ であり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

40

【0 2 9 3】

【化 6 1】



10

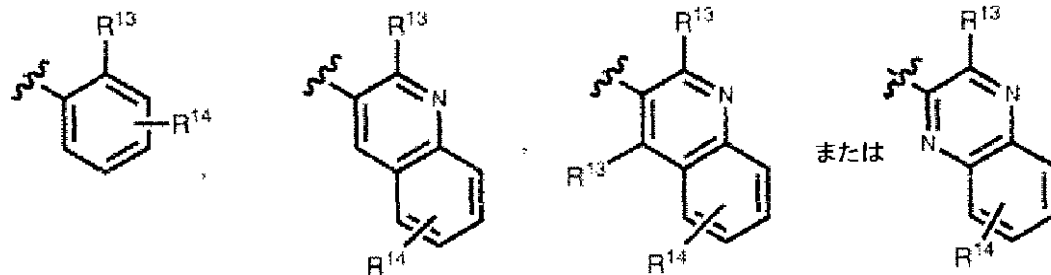
を有する基を形成する。

【0 2 9 4】

一つの実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ は

【0 2 9 5】

【化 6 2】



20

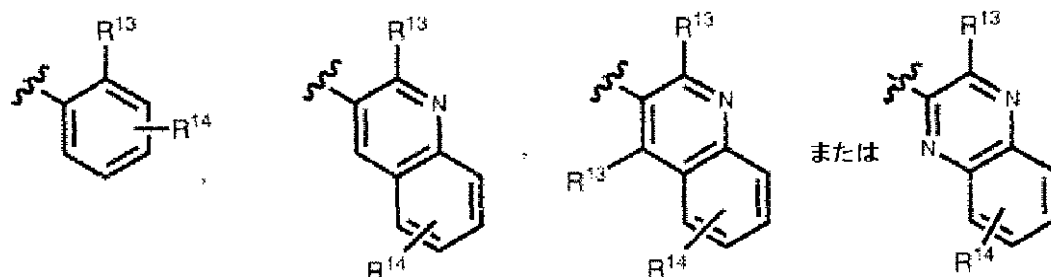
であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0 2 9 6】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ は

【0 2 9 7】

【化 6 3】



30

であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

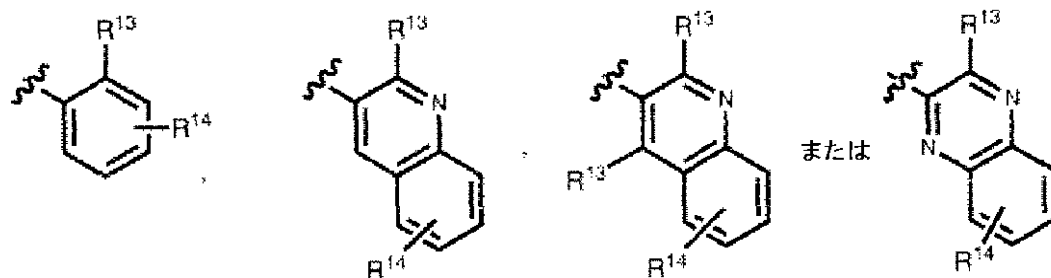
40

【0 2 9 8】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ は

【0 2 9 9】

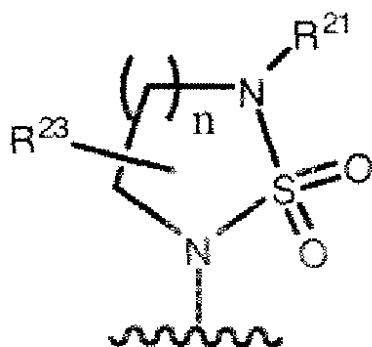
【化 6 4】



であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0300】

【化 6 5】



を有する基を形成する。

【0301】

一つの実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0302】

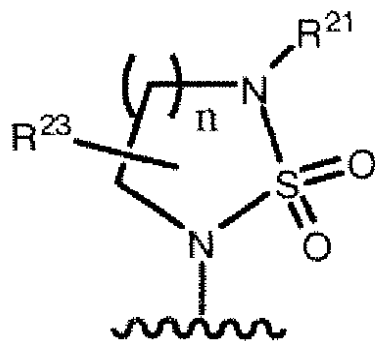
別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0303】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^{11} はアルキルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0304】

【化 6 6】



10

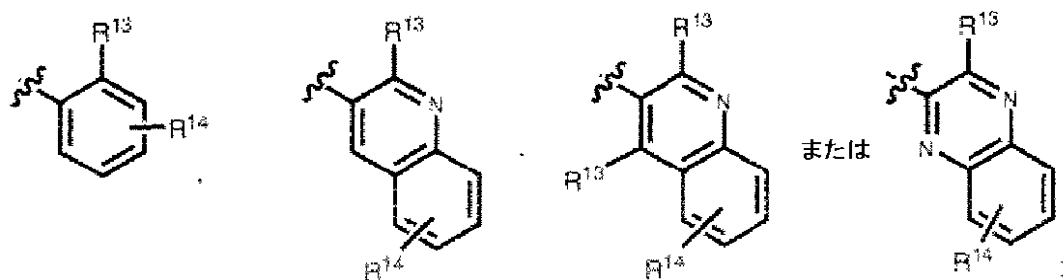
を有する基を形成する。

【0305】

一つの実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ は

【0306】

【化 6 7】



20

であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロから選択され； R^{11} はアルキルであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

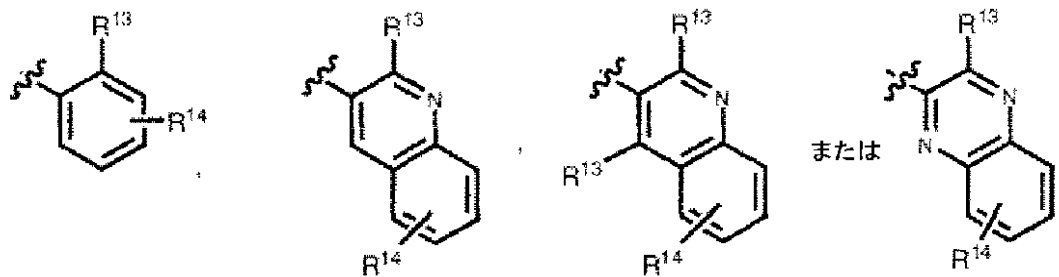
【0307】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ は

30

【0308】

【化 6 8】



40

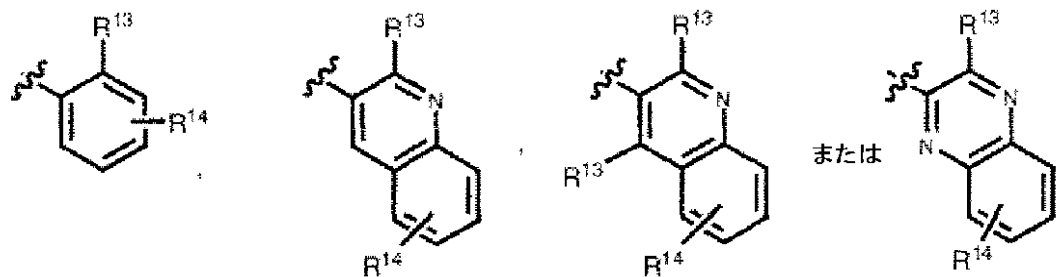
であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロから選択され； R^{11} はアルキルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0309】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ は

【0310】

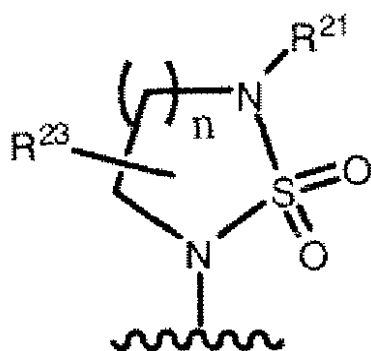
【化 6 9】



であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロから選択され； R^{11} はアルキルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0311】

【化 7 0】



を有する基を形成する。

【0312】

一つの実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロから選択され； R^{11} はアルキルであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0313】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロから選択され； R^{11} はアルキルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

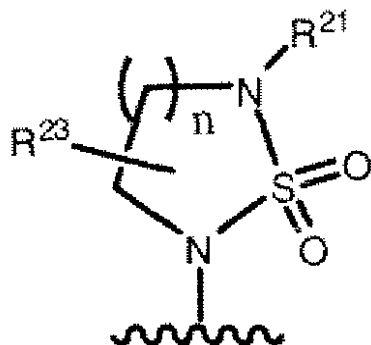
【0314】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C$

(O)NH₂ または $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q-\text{NH}_2$ から選択され；R² は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ であり；R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキルまたはハロから選択され；R¹¹ はアルキルであり；そして R²¹ および R²² および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0315】

【化71】



10

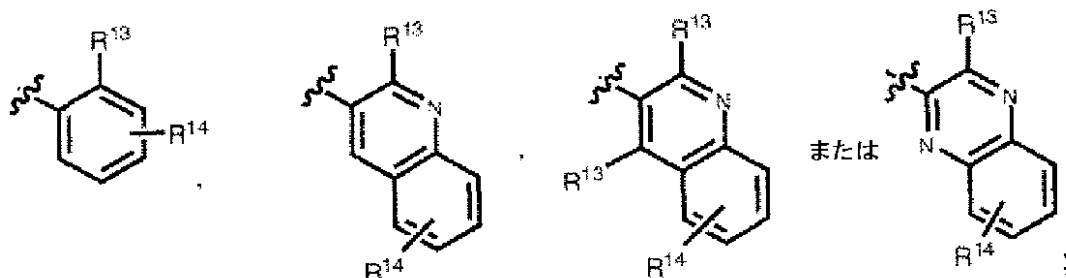
を有する基を形成する。

【0316】

一つの実施形態において、R¹ - R¹⁰ は

【0317】

【化72】



20

であり；R² は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ であり；R⁴、R⁶ および R⁷ は、それぞれ H であり；R⁵ は H、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキルまたはハロであり；R¹¹ はアルキルであり；R²¹ は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R²² は H である。

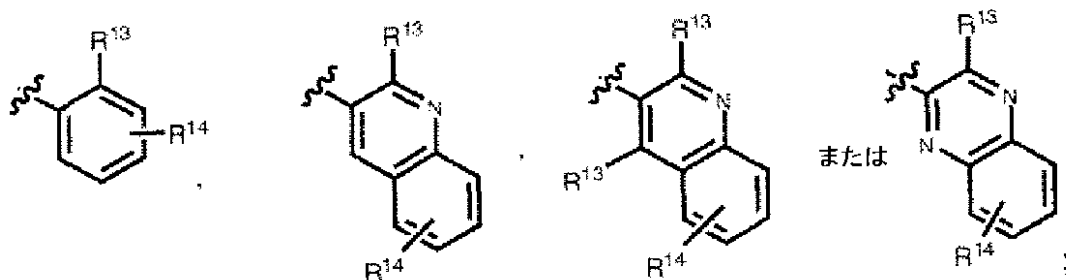
30

【0318】

別の実施形態において、R¹ - R¹⁰ は

【0319】

【化73】



40

であり；R² は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ であり；R⁴、R⁶ および R⁷ は、それぞれ H であり；R⁵ は H、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキルまたはハロであり；R¹¹ はアルキルであり；R²¹ はハロアルキルであり；そして R²² は H である。

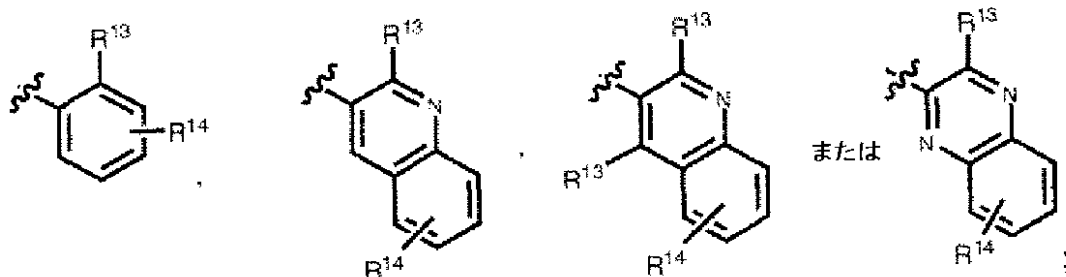
【0320】

別の実施形態において、R¹ - R¹⁰ は

50

【0321】

【化74】

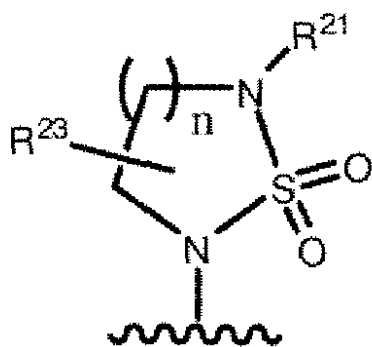


10

であり； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^4 、 R^6 および R^7 は、それぞれ H であり； R^5 は H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロであり； R^{11} はアルキルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0322】

【化75】



20

を有する基を形成する。

【0323】

一つの実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^4 、 R^6 および R^7 は、それぞれ H であり； R^5 は H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロであり； R^{11} はアルキルであり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

30

【0324】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり； R^4 、 R^6 および R^7 は、それぞれ H であり； R^5 は H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロであり； R^{11} はアルキルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

40

【0325】

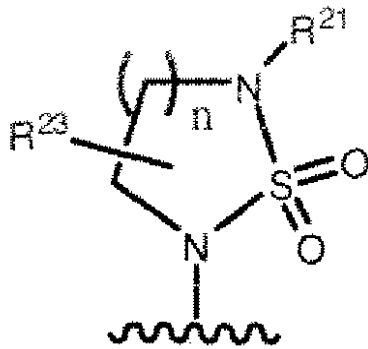
別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C$

50

$(R^{1\ 2})_2]_q - NHC(O)NH$ —アルキル、アルキル、ヒドロキシ、—CN、—C(O)NH₂または—[C(R^{1 2})₂]_q—NH₂から選択され；R²は—C(O)NH₂SO₂R^{1 1}であり；R⁴、R⁶およびR⁷は、それぞれHであり；R⁵はH、アルキル、—O—アルキルまたはハロであり；R^{1 1}はアルキルであり；そしてR^{2 1}およびR^{2 2}および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0326】

【化76】



10

を有する基を形成する。

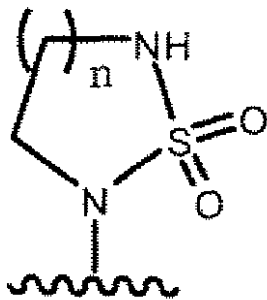
【0327】

一つの実施形態において、R^{2 1}およびR^{2 2}および、これら各々が結合している窒素原子が結合し、以下の式：

20

【0328】

【化77】



30

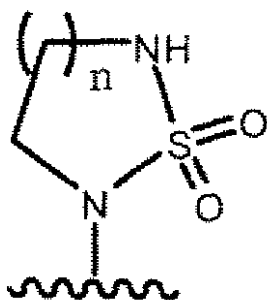
を有する基を形成する。

【0329】

別の実施形態において、R^{2 1}およびR^{2 2}および、これら各々が結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0330】

【化78】



40

を有する基を形成し、式中、nは1である。

【0331】

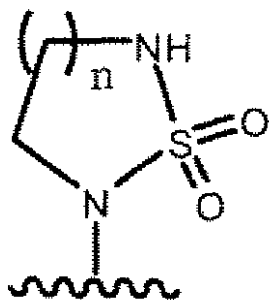
別の実施形態において、R^{2 1}およびR^{2 2}および、これら各々が結合している窒素原

50

子が結合し、以下の式：

【0332】

【化79】



10

を有する基を形成し、式中、 n は2である。

【0333】

一つの実施形態において、式(I)の化合物に対し、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{21} および R^{22} は、互いに独立して選択される。

【0334】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、精製された形態である。

【0335】

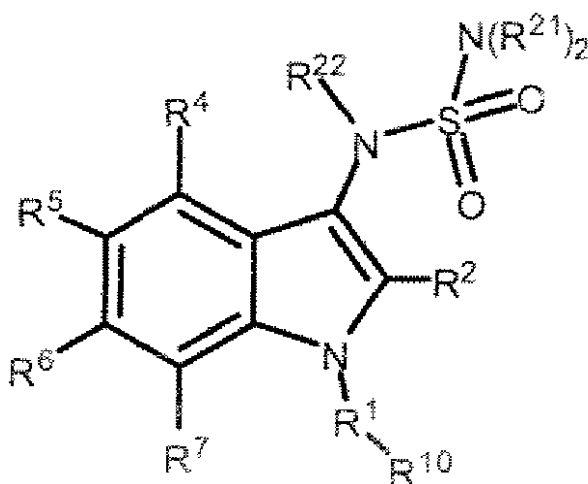
(式(II)の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体)

20

本発明はまた、式：

【0336】

【化80】



30

(II)

を有する3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、およびプロドラッグを提供し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{21} および R^{22} は、式(II)の化合物のために、上記で定義される。

40

【0337】

一つの実施形態において、 R^1 は結合である。

【0338】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ である。

【0339】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

50

【0340】

さらに別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r - N(R^9) - [C(R^{12})_2]_q -$ である。

【0341】

さらなる別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_q - CH=CH - [C(R^{12})_2]_q -$ である。

【0342】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_q - C \equiv C - [C(R^{12})_2]_q -$ である。

【0343】

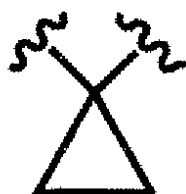
さらなる実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_q - SO_2 - [C(R^{12})_2]_q -$ である。

【0344】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2 -$ 、 $-CH_2CH_2 -$ 、 $-CH(CH_3) -$ または

【0345】

【化81】



である。

【0346】

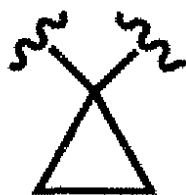
別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2 -$ である。

【0347】

別の実施形態において、 R^1 は

【0348】

【化82】



である。

【0349】

一つの実施形態において、 R^{10} はアリールである。

【0350】

別の実施形態において、 R^{10} はHである。

【0351】

別の実施形態において、 R^{10} はシクロアルキルである。

【0352】

別の実施形態において、 R^{10} はシクロアルケニルである。

【0353】

さらに別の実施形態において、 R^{10} はヘテロシクロアルケニルである。

【0354】

別の実施形態において、 R^{10} はヘテロアリールである。

【0355】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、 R^{10} はヘテロシクロアルキルである。

【0356】

別の実施形態において、 R^{10} はフェニルである。

【0357】

別の実施形態において、 R^{10} はフェニルであって、このフェニルは1個～4個の基により置換され、これらの基は独立して：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH SO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択される。

【0358】

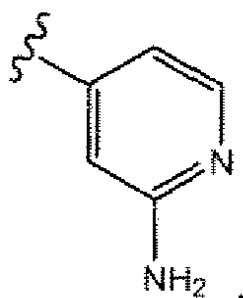
さらに別の実施形態において、 R^{10} はピリジルである。

【0359】

さらなる実施形態において、 R^{10} は

【0360】

【化83】



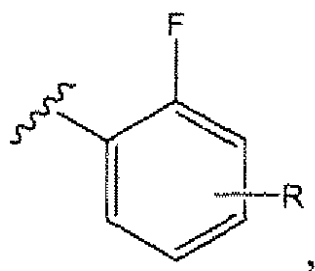
である。

【0361】

別の実施形態において、 $-R^{10}$ は

【0362】

【化84】



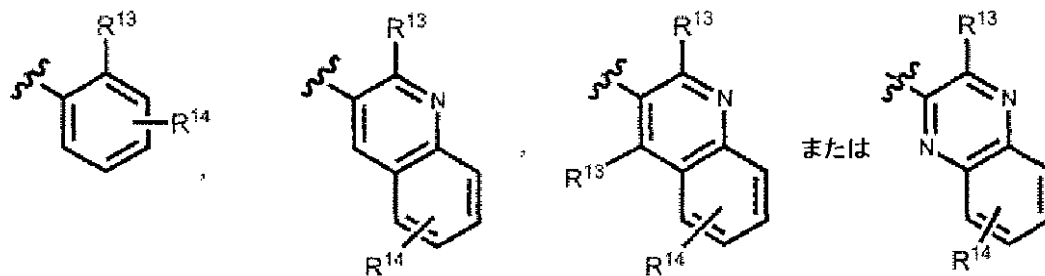
であり、式中、 R は2個までの任意かつ付加的なフェニル置換基を表し、これらの置換基はそれぞれ独立して、ハロ、 $-O$ -アルキル、アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2NH$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールから選択される。

【0363】

別の実施形態において、 R^{10} は

【0364】

【化 8 5】



であり、式中、 R^{13} は F または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基はそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される。

10

【0365】

さらに別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ または

【0366】

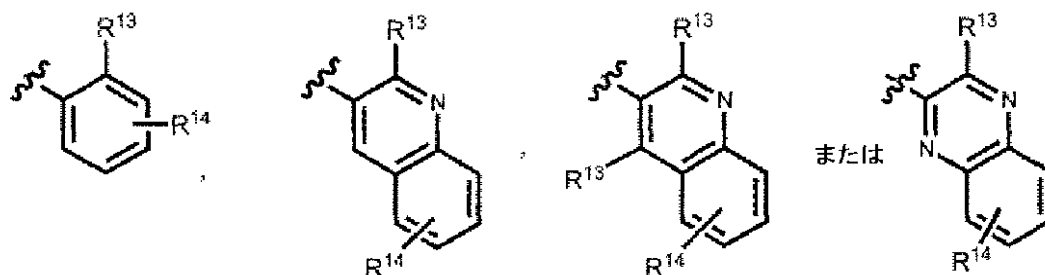
【化 8 6】



であり、そして R^{10} は：

【0367】

【化 8 7】



であり、式中、 R^{13} は F または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基はそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される。

30

40

【0368】

一つの実施形態において、 $-R^1 - R^{10}$ はベンジルである。

【0369】

別の実施形態において、 $-R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は 1 個～4 個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH SO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})$

50

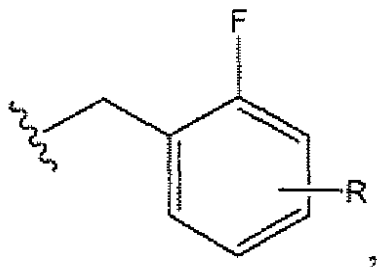
$2]_q - \text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{アルキル}$ 、 アルキル 、 ヒドロキシ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ または $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q - \text{NH}_2$ から選択される。

【0370】

さらに別の実施形態において、 $-\text{R}^1 - \text{R}^{10}$ は

【0371】

【化88】



10

であり、式中、 R は 2 個までの任意かつ付加的なフェニル置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、ハロ、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 アルキル 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{アルキル}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、およびヘテロアリールから選択される。

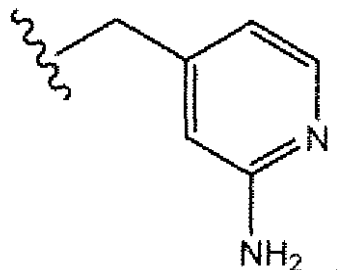
20

【0372】

別の実施形態において、 $-\text{R}^1 - \text{R}^{10}$ は

【0373】

【化89】



30

である。

【0374】

さらに別の実施形態において、 $-\text{R}^1 - \text{R}^{10}$ はアルキルである。

【0375】

さらなる別の実施形態において、 $-\text{R}^1 - \text{R}^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は 1 個または 2 個のフッ素原子で置換される。

【0376】

さらなる別の実施形態において、 $-\text{R}^1 - \text{R}^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は 1 個または 2 個のメチル基で置換される。

【0377】

さらなる別の実施形態において、 $-\text{R}^1 - \text{R}^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は 1 個のフッ素原子および 1 個のメチル基で置換される。

【0378】

別の実施形態において、 $-\text{R}^1 - \text{R}^{10}$ はハロアルキルである。

【0379】

さらなる実施形態において、 $-\text{R}^1 - \text{R}^{10}$ は $-\text{CH}_2-$ シクロアルキルである。

【0380】

50

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)R^9$ である。

【0381】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ である。

【0382】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OCH_2OR^9$ である。

【0383】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)N(R^9)_2$ である。

【0384】

さらなる別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q - C(O)OR^9$ である。

10

【0385】

別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q - C(O)N(R^9)_2$ である。

【0386】

さらなる実施形態において、 R^2 はアルキルである。

【0387】

別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q$ - アリールである。

【0388】

別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルキルである。

【0389】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q$ - シクロアルケニルである。

20

【0390】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルキルである。

【0391】

さらなる別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロアリールである。

【0392】

別の実施形態において、 R^2 は $-[C(R^{12})_2]_q$ - ヘテロシクロアルケニルである。

30

【0393】

さらなる実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)OCH_2OR^9$ である。

【0394】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ である。

【0395】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -シクロアルキル、 $-C(O)NH$ -アルキルまたは $-C(O)NH$ -シクロアルキルである。

40

【0396】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OH$ である。

【0397】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NHR^9$ である。

【0398】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NH_2$ である。

【0399】

さらに別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)OCH_2OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q - C(O)OR^9$ 、

50

$- [C(R^{12})_2]_q - C(O)N(R^9)_2$ 、または $- [C(R^{12})_2]_q -$ ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリール基は必要に応じて、4個までの置換基で置換されることが可能であり、これらの置換基は、同じであるか、または異なっており、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $- [C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - C(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - C(O)OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - OR^9$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NHC(O)R^8$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - NHSO_2R^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - S(O)_pR^{11}$ 、 $- [C(R^{12})_2]_q - SO_2N(R^9)_2$ および $- SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から選択される。

10

【0400】

一つの実施形態において、 R^4 はHである。

【0401】

別の実施形態において、 R^4 はHまたはFである。

【0402】

別の実施形態において、 R^4 はFである。

20

【0403】

別の実施形態において、 R^5 はHである。

【0404】

別の実施形態において、 R^6 はHである。

【0405】

別の実施形態において、 R^6 はHまたはFである。

【0406】

別の実施形態において、 R^6 はFである。

【0407】

さらに別の実施形態において、 R^7 はHである。

30

【0408】

別の実施形態において、 R^4 および R^7 はそれぞれHである。

【0409】

さらに別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれHである。

【0410】

別の実施形態において、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれHである。

【0411】

さらなる実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれHであり、そして R^5 はH以外である。

40

【0412】

別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれHであり、そして R^5 はハロである。

【0413】

別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれHであり、そして R^5 はClである。

【0414】

さらに別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれHであり、そして R^5 はアルキルである。

【0415】

別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれHであり、そして R^5 はハロ

50

である。

【0416】

別の実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれ H であり、そして R^5 はメチルである。

【0417】

さらなる実施形態において、 R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれ H であり、そして R^5 は C1 である。

【0418】

別の実施形態において、 R^4 および R^7 はそれぞれ H であり、そして R^5 および R^6 は H 以外である。

10

【0419】

別の実施形態において、 R^5 は H 以外である。

【0420】

さらに別の実施形態において、 R^5 はアルキルである。

【0421】

さらなる別の実施形態において、 R^5 はハロである。

【0422】

別の実施形態において、 R^5 は C1 である。

【0423】

さらに別の実施形態において、 R^5 はメチルである。

20

【0424】

別の実施形態において、 R^5 はエチルである。

【0425】

別の実施形態において、 R^6 は H である。

【0426】

別の実施形態において、 R^6 は H 以外である。

【0427】

さらなる実施形態において、 R^6 はアルキルである。

【0428】

さらに別の実施形態において、 R^6 はハロである。

30

【0429】

さらなる別の実施形態において、 R^6 はメチルである。

【0430】

別の実施形態において、 R^6 は F である。

【0431】

一つの実施形態において、 R^4 は H または F であり； R^5 はメチルまたはエチルであり； R^6 は H または F であり；そして R^7 は H である。

【0432】

一つの実施形態において、 R^{21} はハロアルキルである。

【0433】

別の実施形態において、 R^{21} は H である。

40

【0434】

別の実施形態において、 R^{21} はアルキルである。

【0435】

さらに別の実施形態において、 R^{21} はアリールである。

【0436】

別の実施形態において、 R^{21} はシクロアルキルである。

【0437】

別の実施形態において、 R^{21} はヘテロシクロアルキルである。

【0438】

50

さらに別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ はヘテロアリールである。

【0439】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ はハロアルキルである。

【0440】

さらなる実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_s-$ ハロ、ここで、 s は 1～6 までの範囲の整数である。

【0441】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_2-$ ハロである。

【0442】

さらに別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_3-$ ハロである。

10

【0443】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-C_1$ である。

【0444】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_s-C_1$ 、ここで、 s は 1～6 までの範囲の整数である。

【0445】

さらに別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_2-C_1$ である。

【0446】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_3-C_1$ である。

【0447】

一つの実施形態において、 $R^{2\ 2}$ は H である。

20

【0448】

別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はアルキルである。

【0449】

さらに別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はアリールである。

【0450】

別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はシクロアルキルである。

【0451】

別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はヘテロシクロアルキルである。

【0452】

さらに別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はヘテロアリールである。

30

【0453】

別の実施形態において、 $R^{2\ 2}$ はハロアルキルである。

【0454】

一つの実施形態において、 $R^{2\ 1}$ はハロアルキルであり、そして $R^{2\ 2}$ は H である。

【0455】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_s-$ ハロであり、ここで、 s は 1～6 までの範囲の整数であり、そして $R^{2\ 2}$ は H である。

【0456】

別の実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は $-(CH_2)_s-C_1$ であり、ここで、 s は 1～6 までの範囲の整数であり、そして $R^{2\ 2}$ は H である。

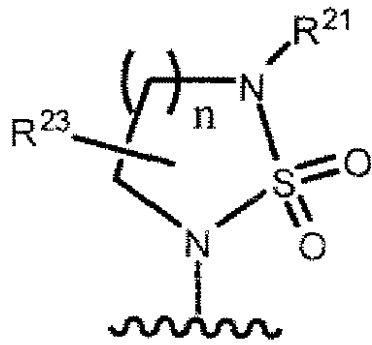
40

【0457】

一つの実施形態において、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0458】

【化 9 0】



10

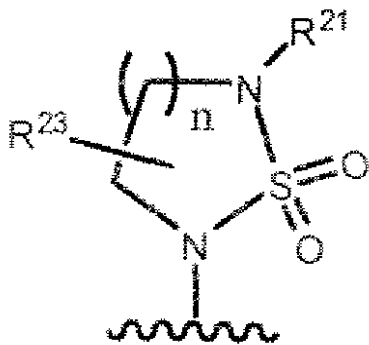
を有する基を形成する。

【0 4 5 9】

別の実施形態において、 R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 4 6 0】

【化 9 1】



20

を有する基を形成する。

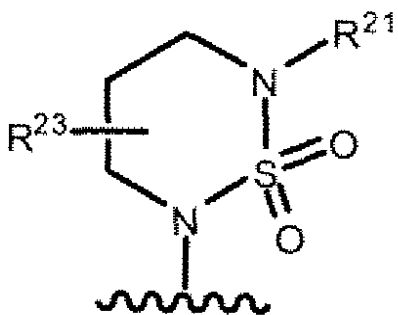
【0 4 6 1】

別の実施形態において、 R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

30

【0 4 6 2】

【化 9 2】



40

を有する基を形成する。

【0 4 6 3】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0 4 6 4】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であ

50

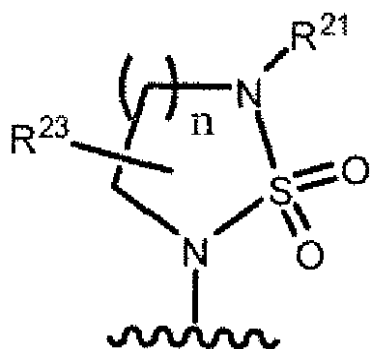
り； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0465】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0466】

【化93】



10

を有する基を形成する。

【0467】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

20

【0468】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

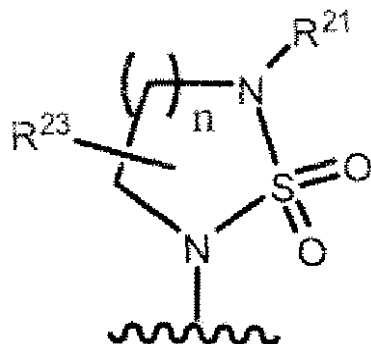
【0469】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

30

【0470】

【化94】



40

を有する基を形成する。

【0471】

一つの実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり； R^{22} は H であり；そして R^5 は H 以外である。

【0472】

50

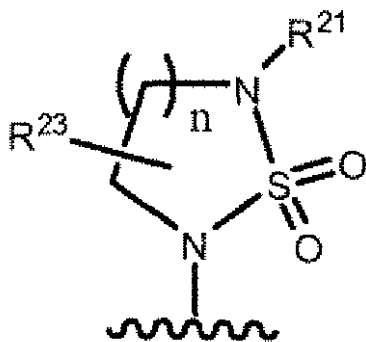
別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{21} はハロアルキルであり； R^{22} は H であり；そして R^5 は H 以外である。

【0473】

別の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0474】

【化95】



10

を有する基を形成し；そして R^5 は H 以外である。

20

【0475】

一つの実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0476】

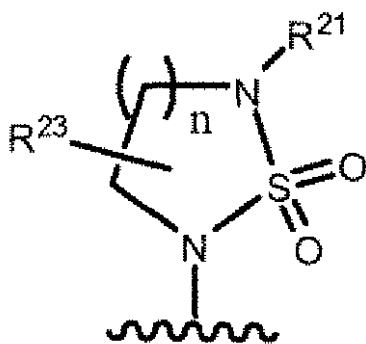
別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0477】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0478】

【化96】



40

を有する基を形成する。

【0479】

一つの実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、

50

キノリニルまたはキノキサリニルであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0480】

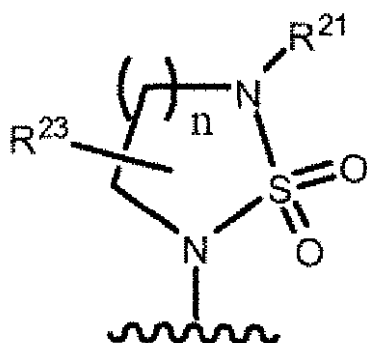
別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0481】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0482】

【化97】



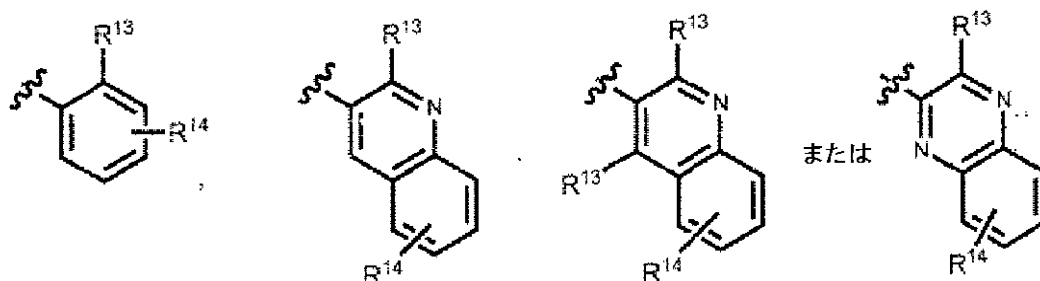
を有する基を形成する。

【0483】

一つの実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} は

【0484】

【化98】



であり、式中、 R^{13} はH、F、BrまたはClであり、そして R^{14} は4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NHSO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

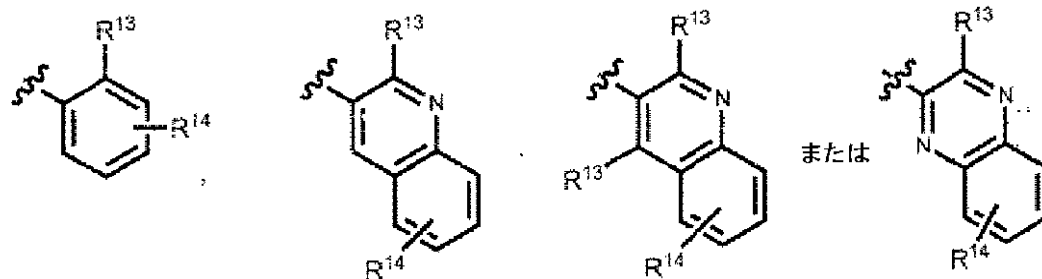
【0485】

別の実施形態において、 R^1 は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； R^2 は $-C(O)$

OR⁹ または -C(O)N(R⁹)₂ であり；R¹⁰ は

【0486】

【化99】



10

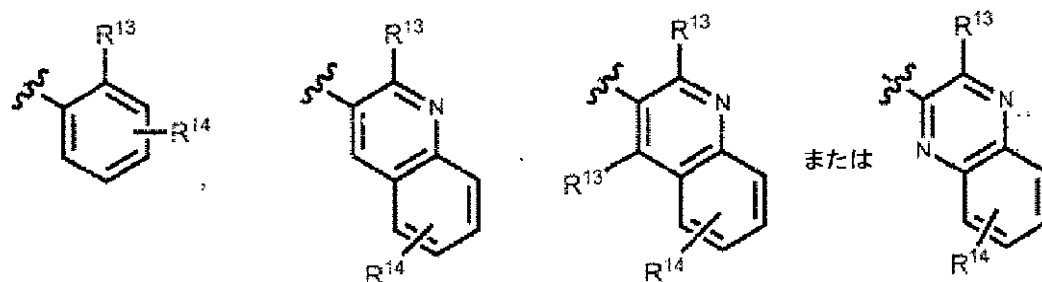
であり、式中、R¹³ はH、F、BrまたはClであり、そしてR¹⁴ は4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、CF₃、-CN、ハロ、-O-アルキル、-NHSO₂-アルキル、-NO₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH-アルキル、-C(O)OH、ヒドロキシ、-NH₂、-SO₂アルキル、-SO₂NHアルキル、-S-アルキル、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-SO₂NH₂、-NHC(O)-アルキル、-C(O)O-アルキル、-C(O)-ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；R²¹ はハロアルキルであり；そしてR²² はHである。

【0487】

別の実施形態において、R¹ は-[C(R¹²)₂]_r-であり；R² は-C(O)OR⁹ または-C(O)N(R⁹)₂ であり；R¹⁰ は

【0488】

【化100】



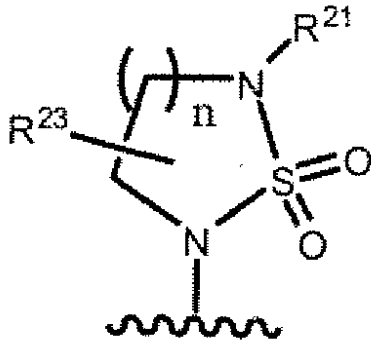
30

であり、式中、R¹³ はH、F、BrまたはClであり、そしてR¹⁴ は4個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、CF₃、-CN、ハロ、-O-アルキル、-NHSO₂-アルキル、-NO₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH-アルキル、-C(O)OH、ヒドロキシ、-NH₂、-SO₂アルキル、-SO₂NHアルキル、-S-アルキル、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-SO₂NH₂、-NHC(O)-アルキル、-C(O)O-アルキル、-C(O)-ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；そしてR²¹ およびR²² および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0489】

40

【化 1 0 1】



10

を有する基を形成する。

【0 4 9 0】

一つの実施形態において、 R^1 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または

【0 4 9 1】

【化 1 0 2】



20

であり； R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ であり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0 4 9 2】

別の実施形態において、 R^1 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または

30

【0 4 9 3】

【化 1 0 3】



であり； R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ であり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

40

【0 4 9 4】

別の実施形態において、 R^1 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または

【0 4 9 5】

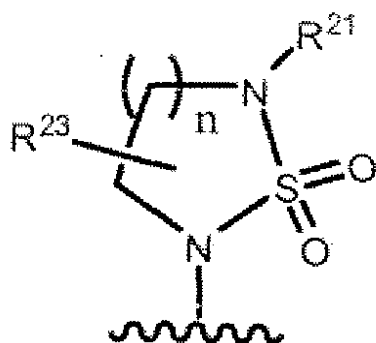
【化 1 0 4】



であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はアリー
ルまたはヘテロアリールであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合してい
る窒素原子が結合し、以下の式：

【0 4 9 6】

【化 1 0 5】



を有する基を形成する。

【0 4 9 7】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 又
または

【0 4 9 8】

【化 1 0 6】



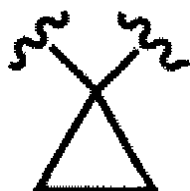
であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はフェニ
ル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり； R^{21} はH、アルキ
ル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアル
キルであり；そして R^{22} はHである。

【0 4 9 9】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 又
または

【0 5 0 0】

【化 1 0 7】



であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はフェニ

10

20

30

40

50

ル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり； $R^{2\ 1}$ はハロアルキルであり；そして $R^{2\ 2}$ はHである。

【0501】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

【0502】

【化108】

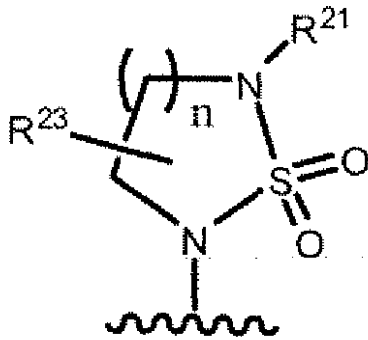


10

であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； $R^{1\ 0}$ はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり；そして $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0503】

【化109】



20

を有する基を形成する。

【0504】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

【0505】

【化110】

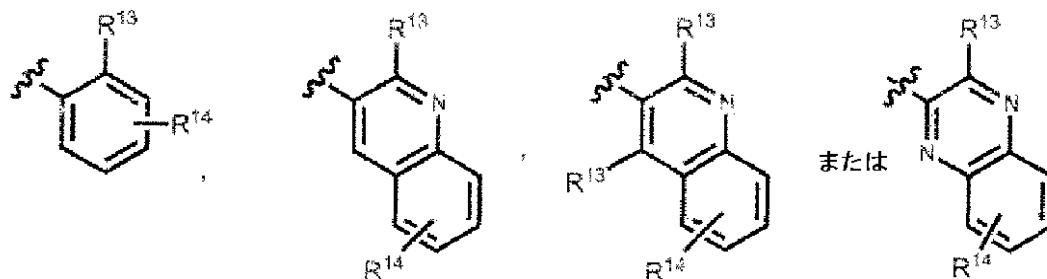


40

であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； $R^{1\ 0}$ は

【0506】

【化 1 1 1】



であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

10

【0507】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2 CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

20

【0508】

【化 1 1 2】

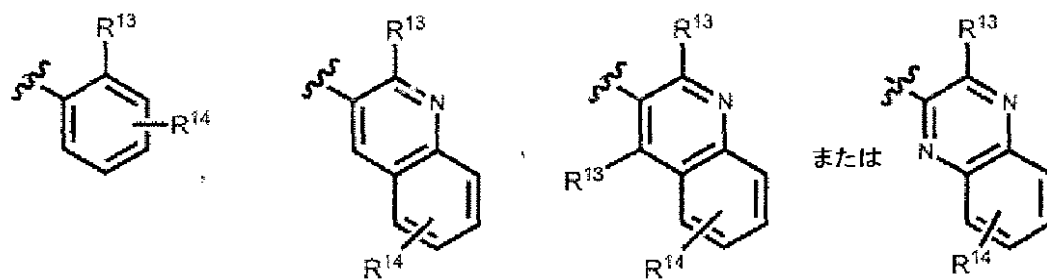


であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} は

30

【0509】

【化 1 1 3】



40

であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0510】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2 CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または

50

たは

【0511】

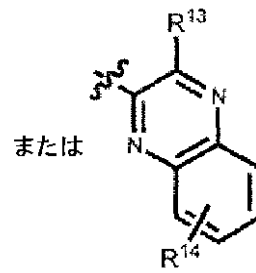
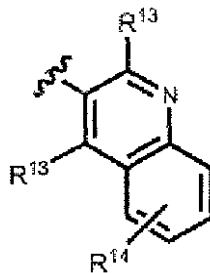
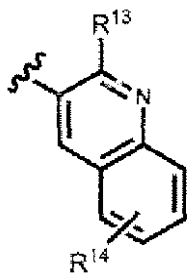
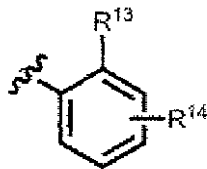
【化114】



であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} は

【0512】

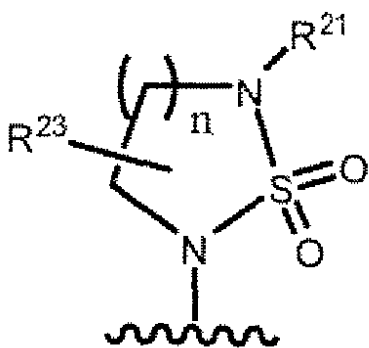
【化115】



であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0513】

【化116】



を有する基を形成する。

【0514】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0515】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はア

10

20

30

40

50

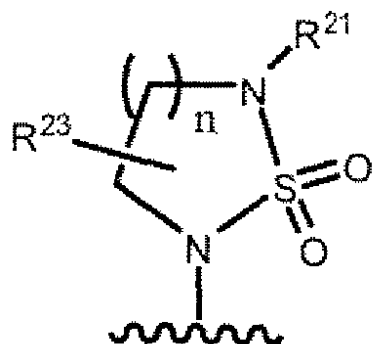
リールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0516】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0517】

【化117】



を有する基を形成する。

【0518】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0519】

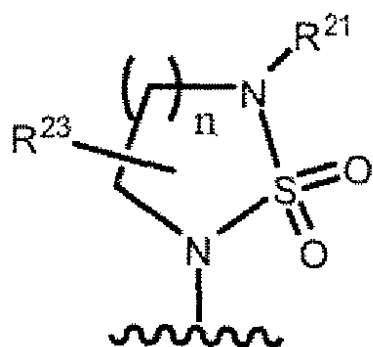
別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0520】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0521】

【化118】



を有する基を形成する。

【0522】

10

20

30

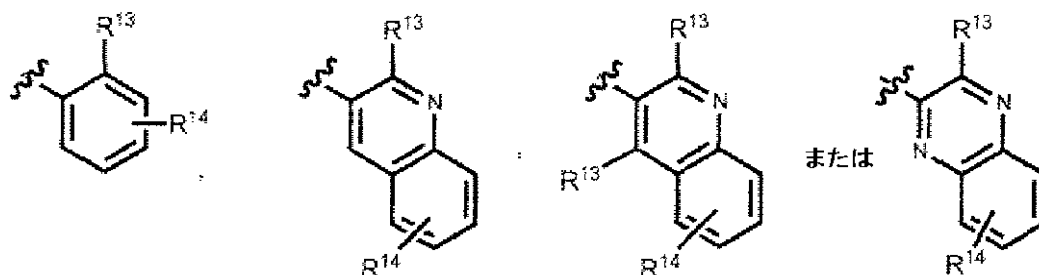
40

50

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} は：

【0523】

【化119】



10

であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

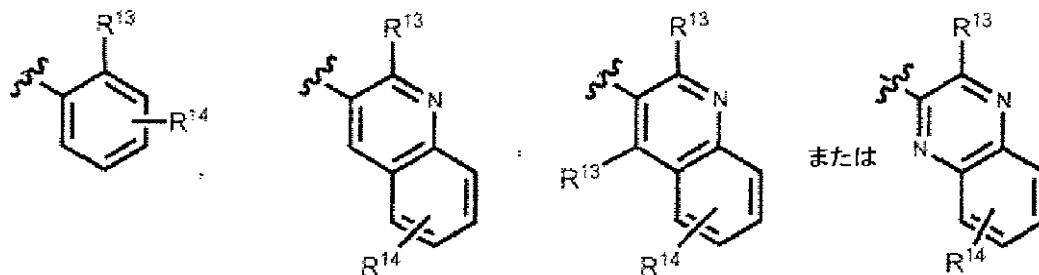
20

【0524】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} は：

【0525】

【化120】



30

であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

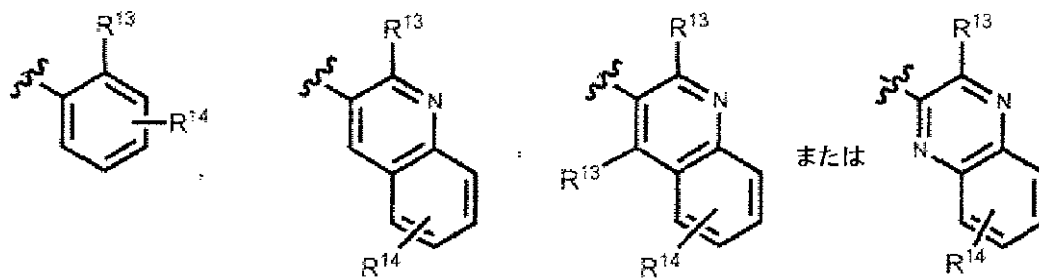
40

【0526】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{10} は：

【0527】

【化 1 2 1】



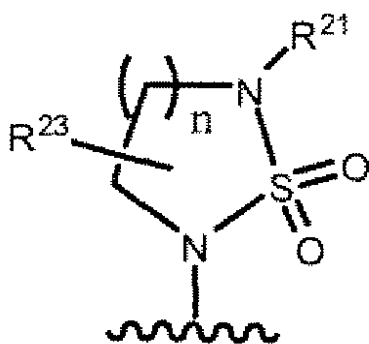
10

であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 5 2 8】

【化 1 2 2】

20



30

を有する基を形成する。

【0 5 2 9】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0 5 3 0】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

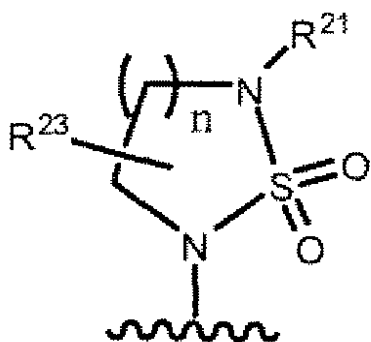
40

【0 5 3 1】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{11} はアルキルまたはシクロアルキルであり； R^{10} はアリールまたはヘテロアリールであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 5 3 2】

【化 1 2 3】



10

を有する基を形成する。

【0 5 3 3】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり； R^{21} は H、アルキル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0 5 3 4】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

20

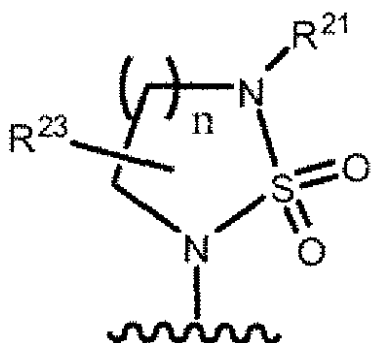
【0 5 3 5】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{10} はフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはキノキサリニルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 5 3 6】

【化 1 2 4】

30



40

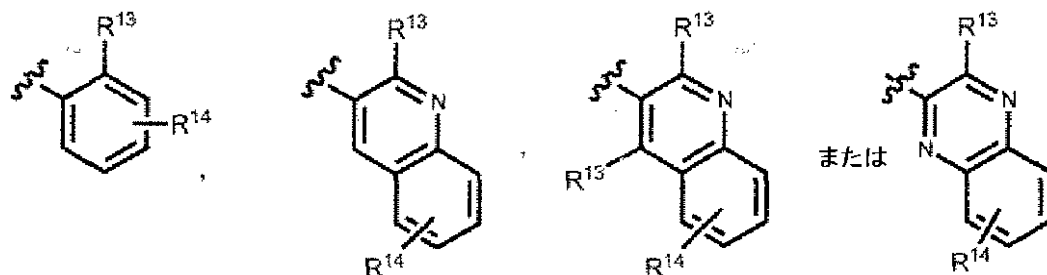
を有する基を形成する。

【0 5 3 7】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{10} は

【0 5 3 8】

【化 1 2 5】



であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

10

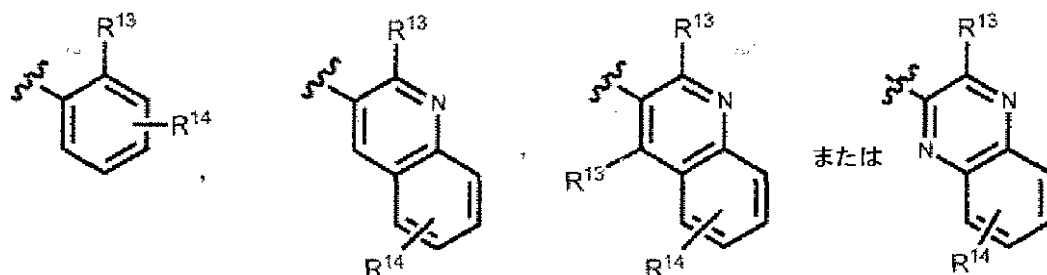
【0 5 3 9】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^1 は

20

【0 5 4 0】

【化 1 2 6】



30

であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

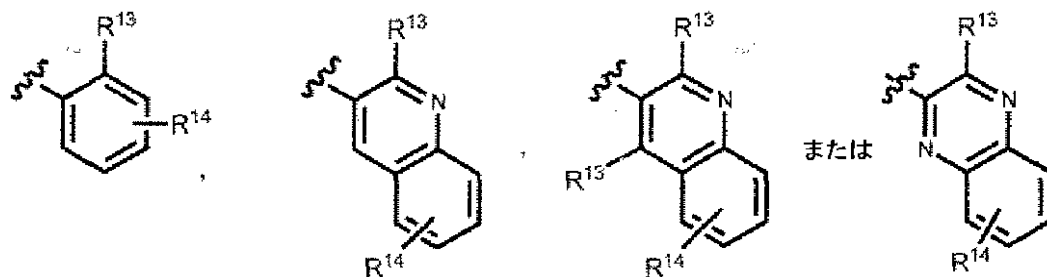
40

【0 5 4 1】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^1 は

【0 5 4 2】

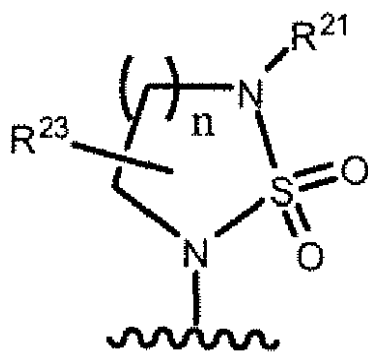
【化 1 2 7】



であり、式中、 R^{13} は H、F、Br または Cl であり、そして R^{14} は 4 個までの任意かつ付加的な置換基を表し、これらの置換基は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-CN$ 、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-NH SO_2$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2 NH$ アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHC(O)$ -アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 5 4 3】

【化 1 2 8】



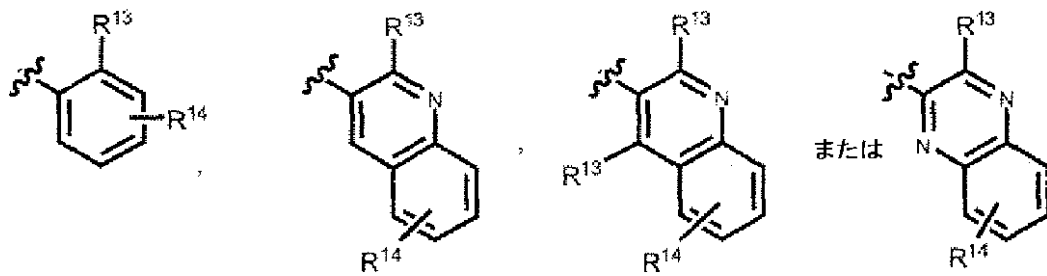
を有する基を形成する。

【0 5 4 4】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0 5 4 5】

【化 1 2 9】



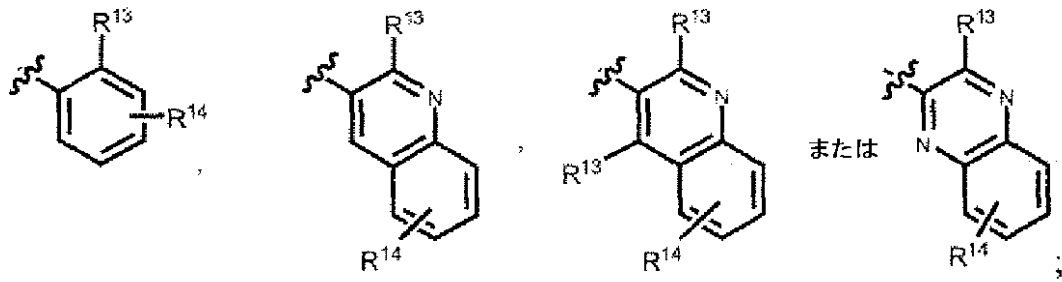
であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0 5 4 6】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0 5 4 7】

【化 1 3 0】



10

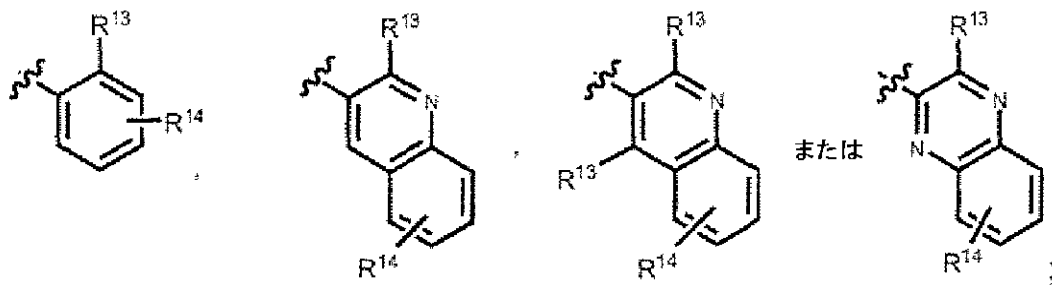
であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0 5 4 8】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0 5 4 9】

【化 1 3 1】

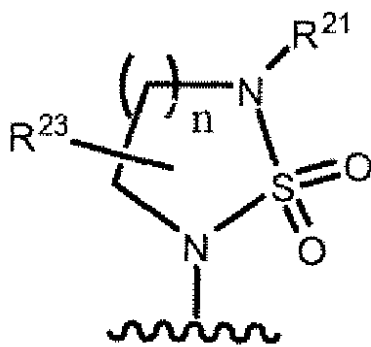


20

であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 5 5 0】

【化 1 3 2】



30

を有する基を形成する。

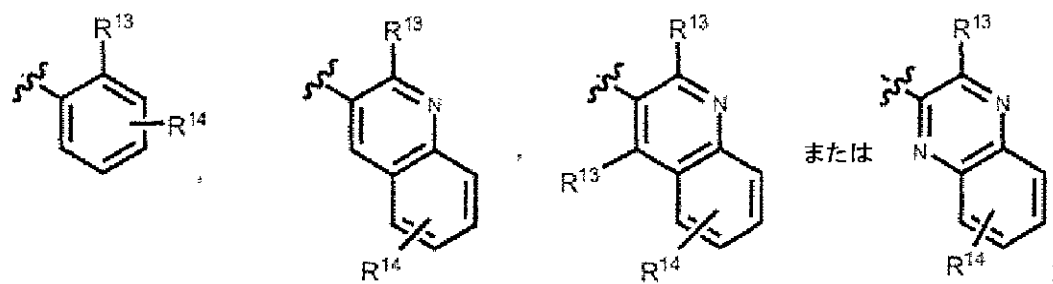
【0 5 5 1】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0 5 5 2】

40

【化 1 3 3】



10

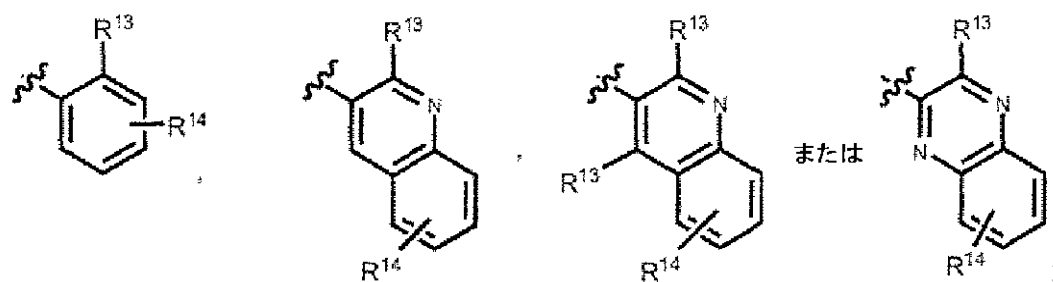
であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0 5 5 3】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0 5 5 4】

【化 1 3 4】



20

であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

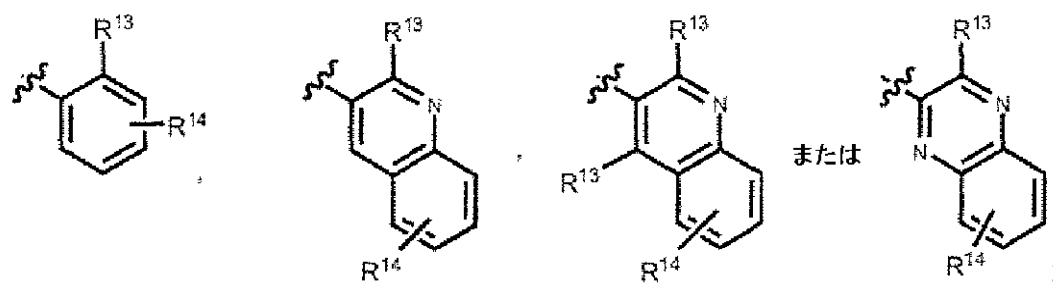
30

【0 5 5 5】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0 5 5 6】

【化 1 3 5】

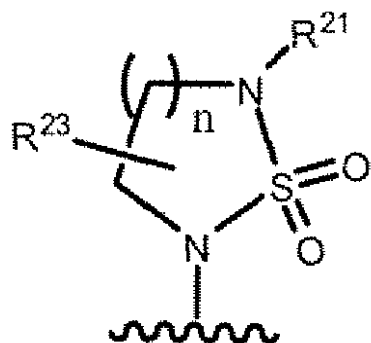


40

であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；各々の R^9 の出現は独立して H またはアルキルであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 5 5 7】

【化 1 3 6】



10

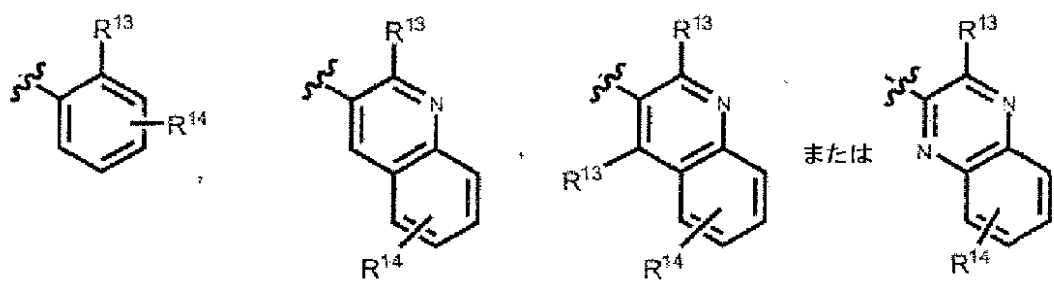
を有する基を形成する。

【0 5 5 8】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0 5 5 9】

【化 1 3 7】



20

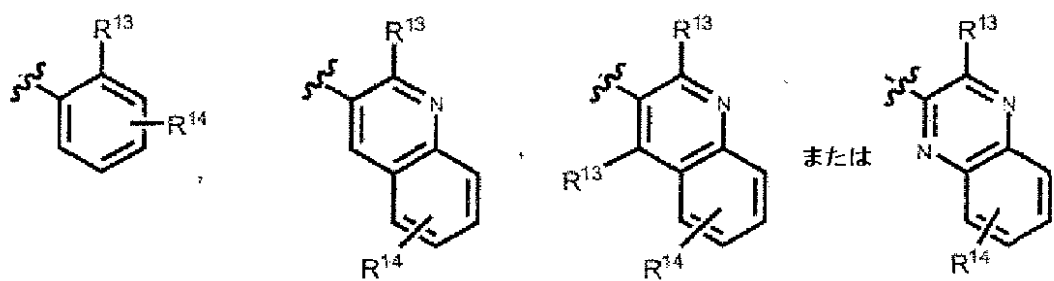
であり； R^2 は $-C(O)OH$ であり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0 5 6 0】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0 5 6 1】

【化 1 3 8】



30

であり； R^2 は $-C(O)OH$ であり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

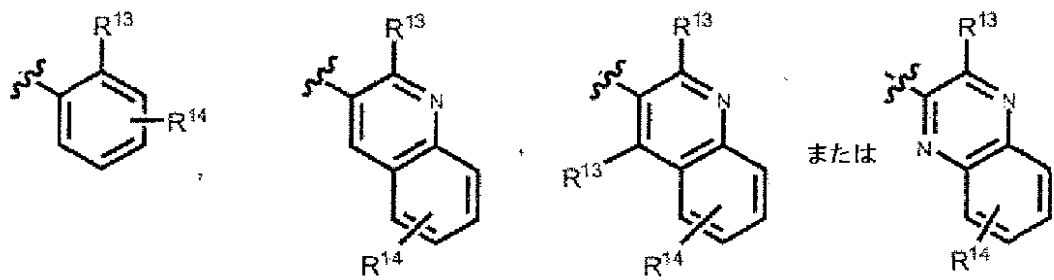
40

【0 5 6 2】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0 5 6 3】

【化 1 3 9】



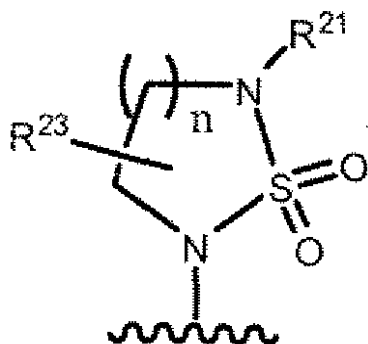
であり； R^2 は $-C(O)OH$ であり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合

10

している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 5 6 4】

【化 1 4 0】



20

を有する基を形成する。

【0 5 6 5】

一つの実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

30

【0 5 6 6】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

40

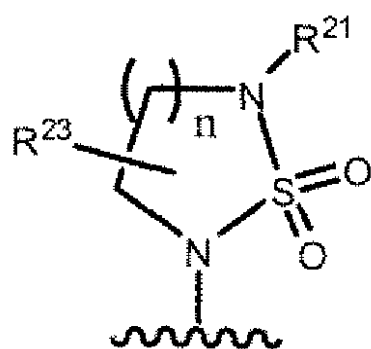
【0 5 6 7】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

50

【0568】

【化141】



10

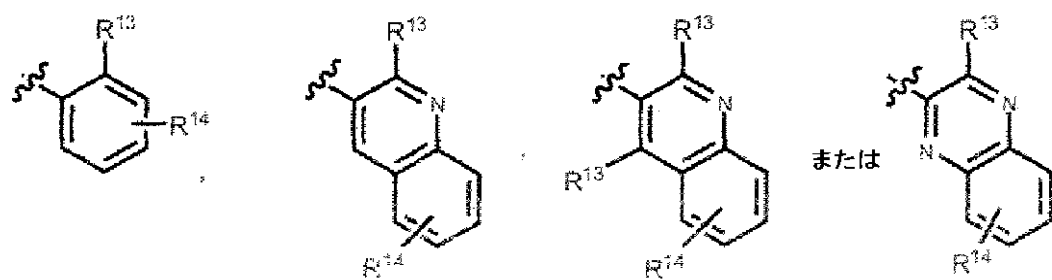
を有する基を形成する。

【0569】

一つの実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0570】

【化142】



20

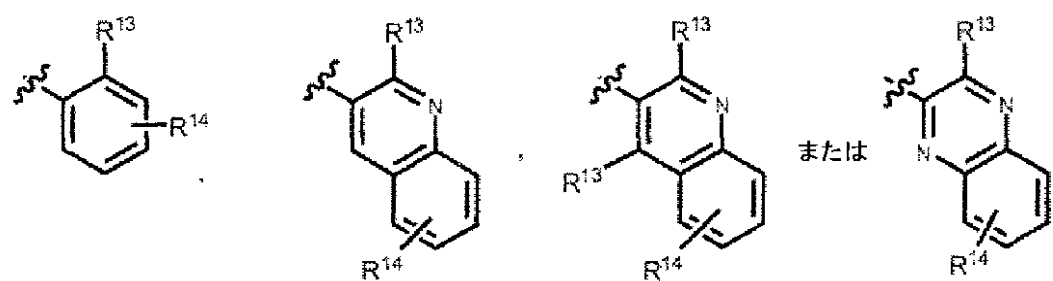
であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-O-$ アルキルまたはハロから選択され； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0571】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0572】

【化143】



40

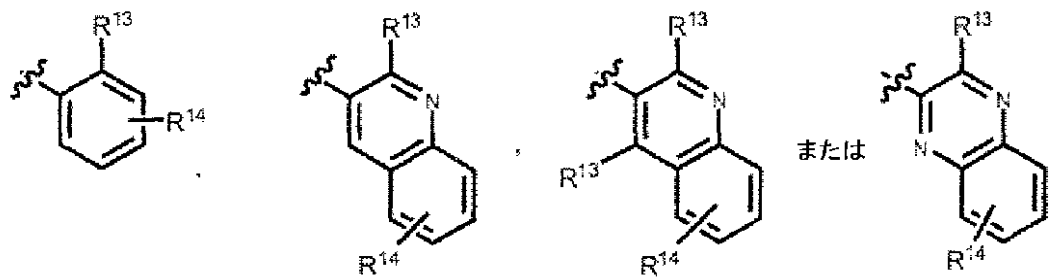
であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-O-$ アルキルまたはハロから選択され； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0573】

別の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-$ であり、そして R^{10} は

【0574】

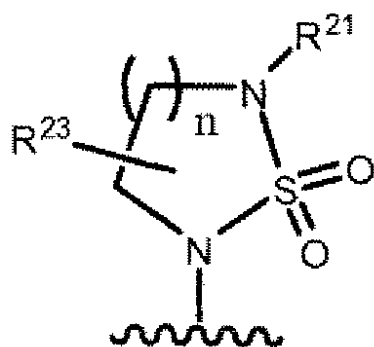
【化 1 4 4】



であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロから選択され；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 5 7 5】

【化 1 4 5】



を有する基を形成する。

【0 5 7 6】

一つの実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロから選択され； R^{21} はH、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

【0 5 7 7】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロから選択され； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} はHである。

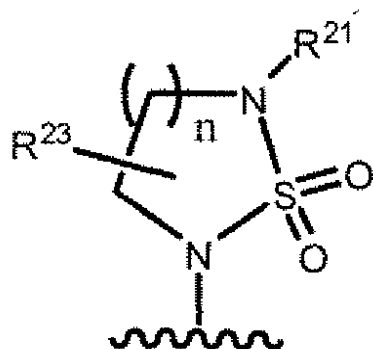
【0 5 7 8】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて1個～4個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C$

(O)NH₂ または $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q-\text{NH}_2$ から選択され；R² は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ であり；R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキルまたはハロから選択され；そして R²¹ および R²² および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0579】

【化146】



10

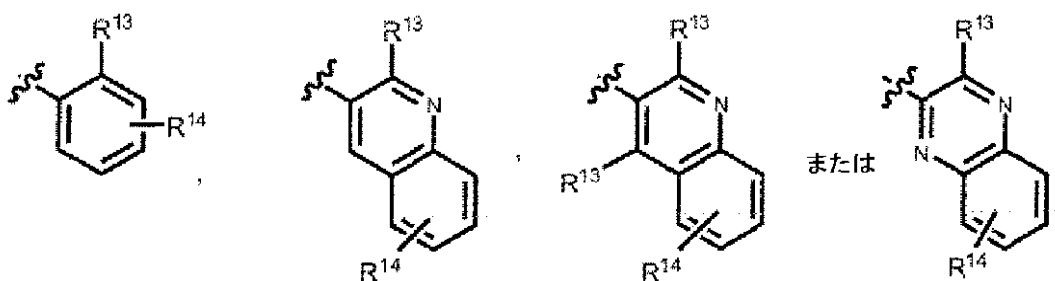
を有する基を形成する。

【0580】

一つの実施形態において、R¹ は $-\text{CH}_2-$ であり、そして R¹⁰ は

【0581】

【化147】



20

であり；R² は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ であり；R⁴、R⁶ および R⁷ は、それぞれ H であり；R⁵ は H、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキルまたはハロであり；R²¹ は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R²² は H である。

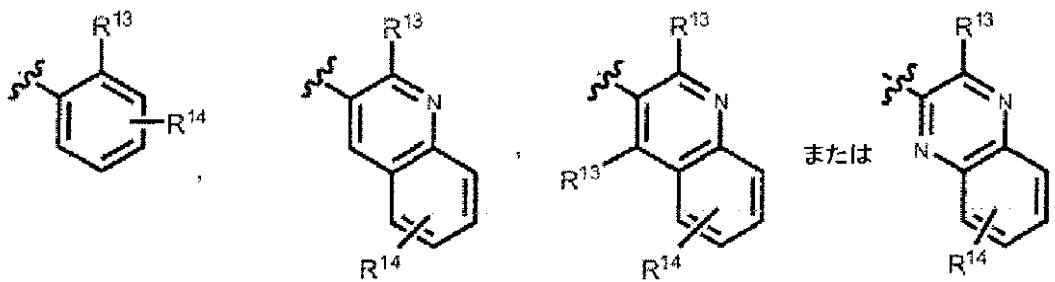
30

【0582】

別の実施形態において、R¹ は $-\text{CH}_2-$ であり、そして R¹⁰ は

【0583】

【化148】



40

であり；R⁴、R⁶ および R⁷ は、それぞれ H であり；R⁵ は H、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキルまたはハロであり；R²¹ はハロアルキルであり；そして R²² は H である。

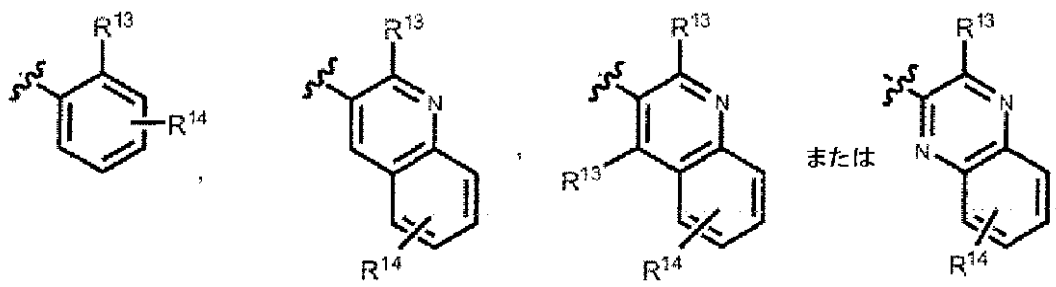
【0584】

別の実施形態において、R¹ は $-\text{CH}_2-$ であり、そして R¹⁰ は

【0585】

50

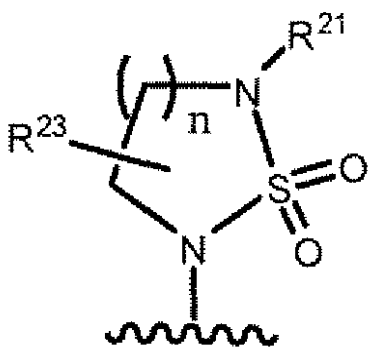
【化 1 4 9】



であり； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^4 、 R^6 および R^7 は、それぞれ H であり； R^5 は H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロであり；そして R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0 5 8 6】

【化 1 5 0】



を有する基を形成する。

【0 5 8 7】

一つの実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて 1 個～4 個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^4 、 R^6 および R^7 は、それぞれ H であり； R^5 は H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロであり； R^{21} は H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

【0 5 8 8】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて 1 個～4 個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ または $-[C(R^{12})_2]_q - NH_2$ から選択され； R^2 は $-C(O)OR^9$ または $-C(O)N(R^9)_2$ であり； R^4 、 R^6 および R^7 は、それぞれ H であり； R^5 は H、アルキル、 $-O$ -アルキルまたはハロであり； R^{21} はハロアルキルであり；そして R^{22} は H である。

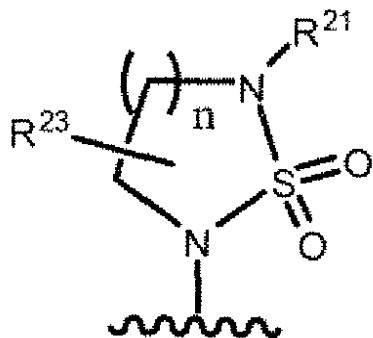
【0 5 8 9】

別の実施形態において、 $R^1 - R^{10}$ はベンジルであり、ここで、上記ベンジル基のフェニル部分は必要に応じて 1 個～4 個の基で置換され、これらの基は独立に：ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ -アルキル、ハロアルキル、メトキシ、 $-O$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q - NHC(O)NH$ -アルキル、アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C$

(O)NH₂ または $-\left[\text{C}(\text{R}^{12})_2\right]_q-\text{NH}_2$ から選択され；R² は $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ R⁹ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ であり；R⁴、R⁶ および R⁷ は、それぞれ H であり；R⁵ は H、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキル または ハロ であり；そして R²¹ および R²² および、これらが結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0590】

【化151】



10

を有する基を形成する。

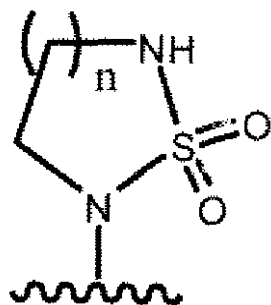
【0591】

一つの実施形態において、R²¹ および R²² および、これら各々が結合している窒素原子が結合し、以下の式：

20

【0592】

【化152】



30

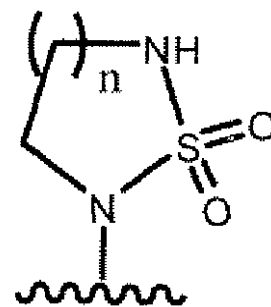
を有する基を形成する。

【0593】

別の実施形態において、R²¹ および R²² および、これら各々が結合している窒素原子が結合し、以下の式：

【0594】

【化153】



40

を有する基を形成し、式中、n は 1 である。

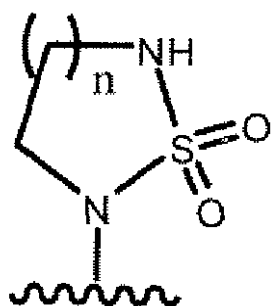
【0595】

別の実施形態において、R²¹ および R²² および、これら各々が結合している窒素原子が結合し、以下の式：

50

【0596】

【化154】



10

を有する基を形成し、式中、 n は2である。

【0597】

一つの実施形態において、式(I I)の化合物に対し、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{21} および R^{22} は、互いに独立して選択される。

【0598】

別の実施形態において、式(I I)の化合物は、精製された形態である。

【0599】

式(I)および式(I I)の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の非制限的な例示となる例は、下記の表に記載されている。

20

【0600】

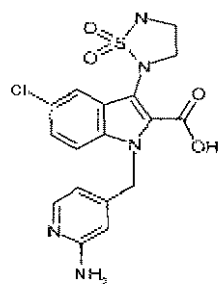
【化 1 5 5】

化合物番号

構造

MS(M+H)

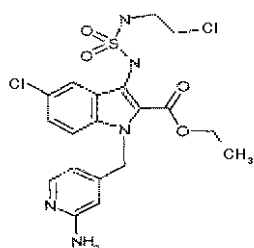
1



421

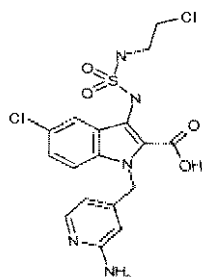
10

2



486

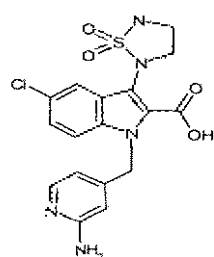
3



458.3

20

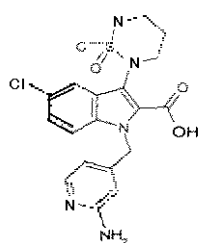
4



421.2

30

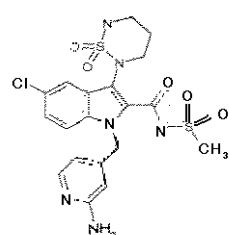
5



436.2

40

6



513.3

ならびに、これらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグ。

【0601】

50

(3-アミノスルホニル置換インドール誘導体を作製するための方法)

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体を作製するために有用な方法は下記の実施例中に記載されており、そしてスキーム1～スキーム7において一般化される。インドールの合成のための実用的な方法論は、G. R. HumphreyおよびJ. T. Kuetheにより、Chemical Reviews 106, 2875-2911, 2006中に総説されている。

【0602】

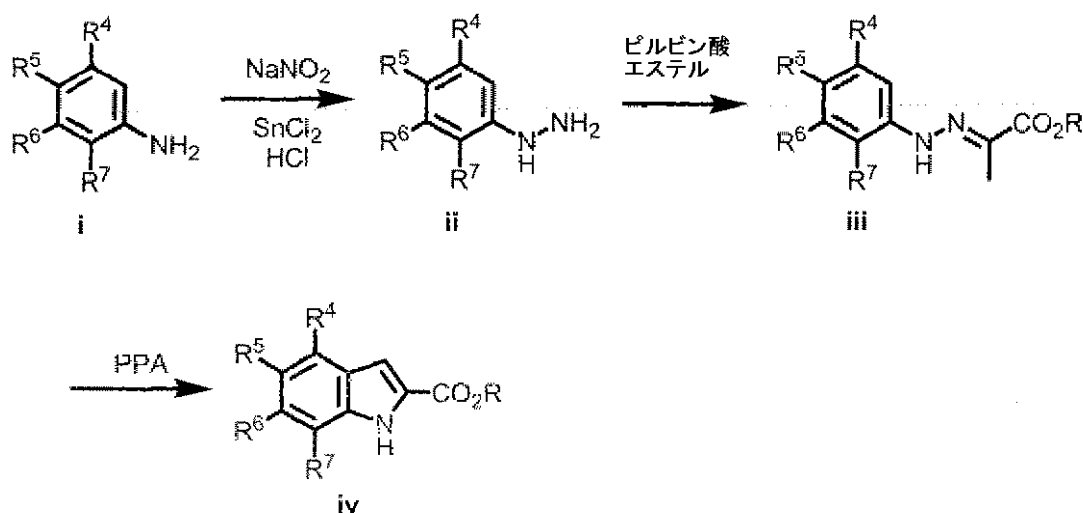
スキーム1は、式ivの化合物の調製のための方法を示し、この化合物は3-アミノスルホニル置換インドール誘導体を作製するために有用な中間体である。

【0603】

スキーム1

【0604】

【化156】



式中、 $\text{R}^4 \sim \text{R}^7$ は式(I)および式(II)の化合物に対して上記で定義され、そしてRはエチルである。

【0605】

式iのアニリン化合物は、有機合成の当業者にとって周知である種々のインドール合成(タイプiiおよびタイプiiiの中間体を経る、Fischerインドール合成が挙げられるが、これに限定されない)を用いて、式ivのインドール化合物へと変換することが可能であり、上記の方法はNazareら、Angew. Chem., 116:4626-4629(2004)において記述されている。

【0606】

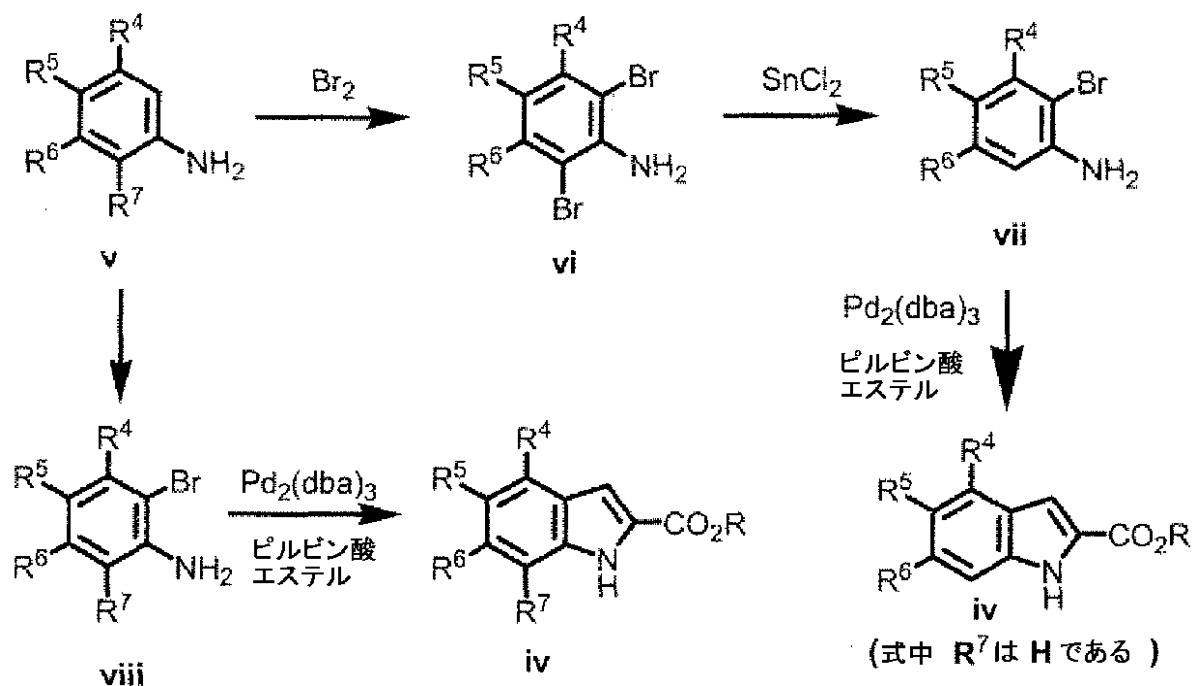
スキーム2は式ivの中間体化合物を作製するために有用な代替方法を示す。

【0607】

スキーム2

【0608】

【化 1 5 7】



式中、 $R^4 \sim R^7$ は式 (I) および式 (II) の化合物に対して上記で定義され、そして R はエチルである。

【0609】

式 v のベンゼン誘導体（ここで、 R^7 は H である）はジブロモ化され化合物 vi を与え得る。選択的脱臭素化反応は対応するモノブロモ類縁体 vii を与え、このモノブロモ類縁体はパラジウム触媒による環化条件下で所望の中間体 iv（ここで、 R^7 は H である）を与える。あるいは、式 v の化合物（ここで、 R^7 は H 以外である）は、モノブロモ化され化合物 viii を与え得る。次いで、化合物 viii はパラジウム触媒による環化条件下で所望の中間体 iv（ここで、 R^7 は H 以外である）を与え得る。

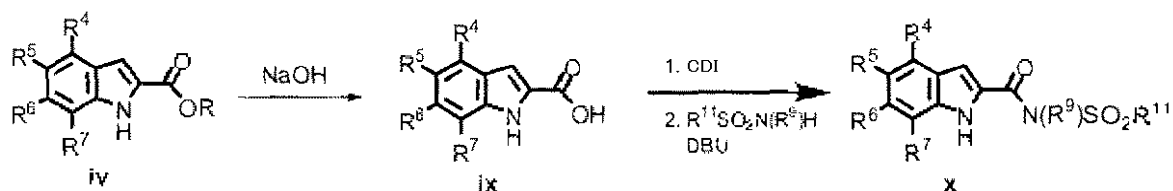
【0610】

スキーム 3 は、式 x の化合物の作製のために有用な方法を示し、この化合物は式 (I) の 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体（ここで、 R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{R}^{11}$ である）を作製するために有用な中間体である。

スキーム 3

【0611】

【化 1 5 8】



式中、 R^1 、 $R^4 \sim R^7$ 、 R^9 および R^{11} は式 (I) の 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体に対して上記で定義される。

【0612】

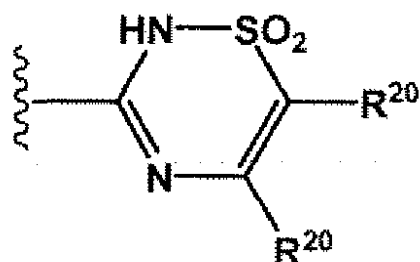
式 iv の 2-カルボキシインドール化合物は、水酸化ナトリウムのような水酸化物塩基を用いてけん化され、その対応する式 ix の 2- COOH 類縁体へと変換され得る。その後、式 ix の化合物は、カルボニルジイミダゾール (CDI) および 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (DBU) の存在下、式 $\text{R}^{11}\text{SO}_2\text{NH}(\text{R}^9)$ の化合物と結合され、式 x のアシルスルホンアミド化合物を与え得る。

【0613】

スキーム4は、式xiiの化合物の作製のために有用な方法を示し、この化合物は式(I)の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体(ここで、 R^2 は

【0614】

【化159】



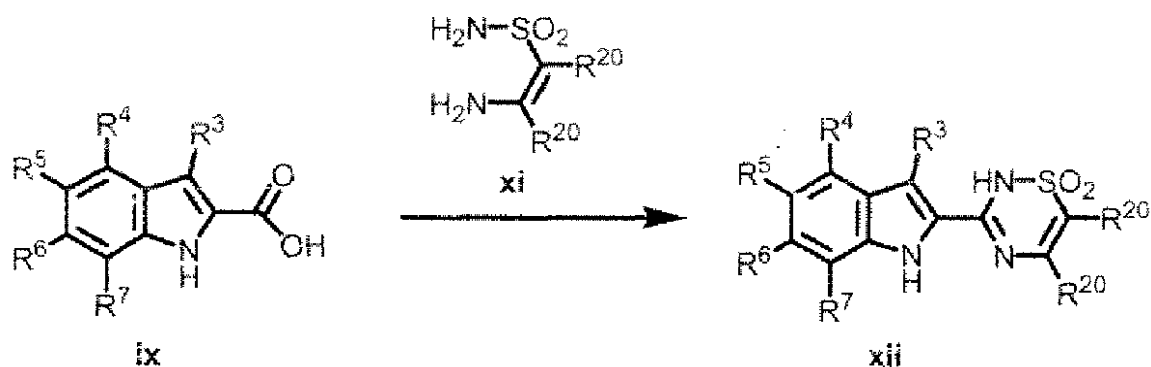
10

である)を作製するために有用な中間体である。

スキーム4

【0615】

【化160】



20

式中、 R^1 、 $R^4 \sim R^7$ および R^{20} は式(I)の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体に対して上記で定義される。

30

【0616】

式ixの2-カルボン酸インドール化合物は2-アミノスルホンアミドと反応させられ、式xiiの化合物を与え得る。

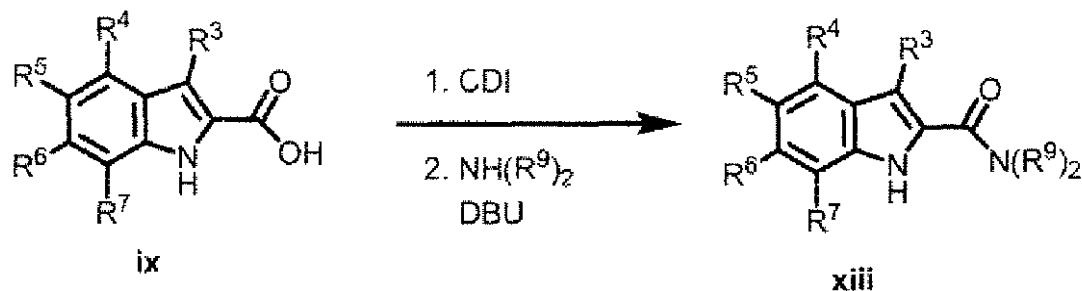
【0617】

スキーム5は、式xiiの化合物の作製のために有用な方法を示し、この化合物は式(II)の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体(ここで、 R^2 は $-C(O)N(R^9)_2$ である)を作製するために有用な中間体である。

スキーム5

【0618】

【化161】



40

式中、 R^1 、 R^3 、 $R^4 \sim R^7$ 、 R^9 および R^{10} は式(I)の化合物に対して上記で定義される。

50

【0619】

式Gの2-カルボキシインドール化合物は、カルボニルジイミダゾール（CDI）および1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）の存在下、式NH(R⁹)₂のアミンと結合され、式Jの化合物を与え得、式Jの化合物は式(II)の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体（ここで、R²は-C(O)N(R⁹)₂である）に対応する。

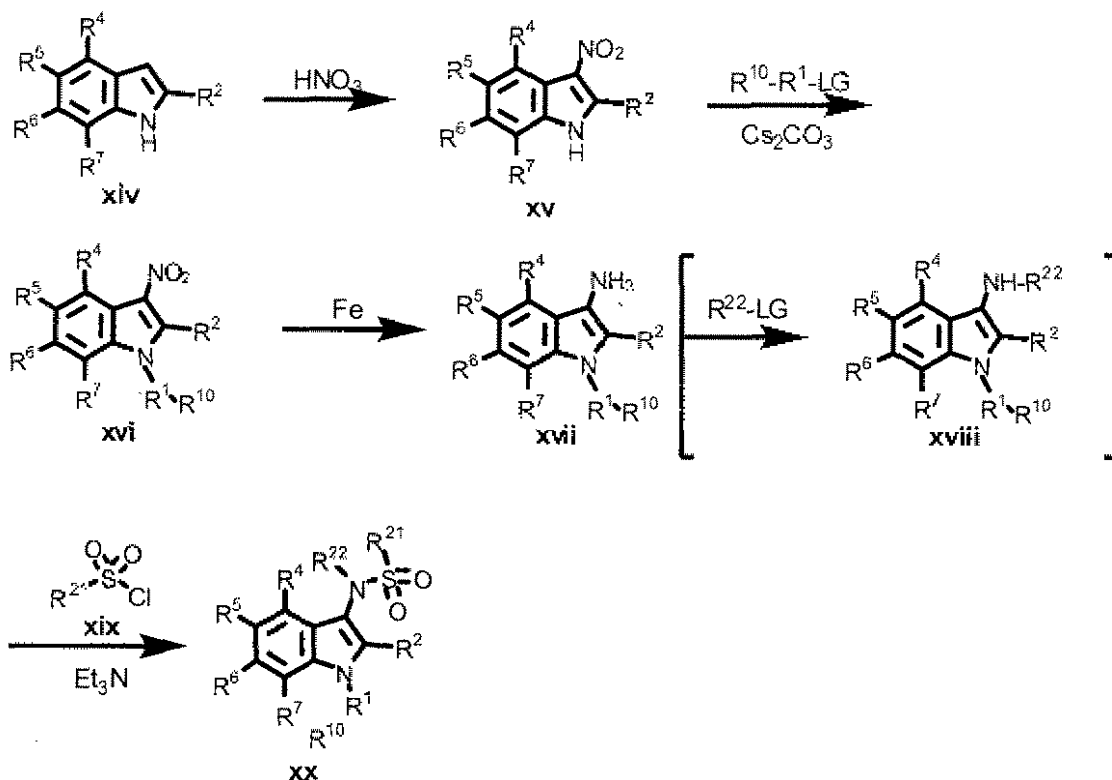
【0620】

スキーム6は、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体を作製するために有用な方法を示す。

スキーム6

【0621】

【化162】



式中、R¹、R²、R⁴～R⁷、R¹⁰、R²¹およびR²²は式(I)および式(II)の化合物に対して上記で定義され、そしてLGは、Cl、Br、I、-O-メシル、-O-トシル、-O-トリフリルのような脱離基である。

【0622】

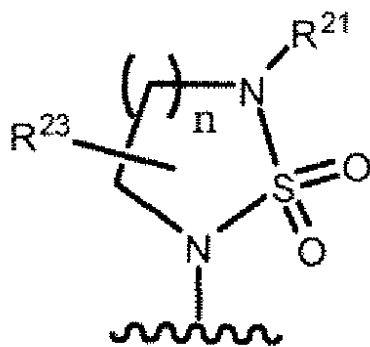
式xivのインドール化合物（反応後に損なわれずかつ必要に応じて保護された基R²を有する）は硝酸を用いてニトロ化され、式xvの3-ニトロインドール化合物を与え得る。その後、式xvの化合物は、炭酸セシウムのような非求核的な塩基の存在下、式R²-R¹-LGの化合物と反応させられ、-R¹-R¹⁰基を導入し、そして式xviの化合物を提供し得る。式xviの化合物のニトロ基は鉄を用いて還元され、式xviiの3-アミノインドール化合物を与え得る。式xviiの化合物は必要に応じて誘導化され、式xviiiの化合物と式R²²-LGの化合物とを非求核的な塩基の存在下反応させることにより、この段階で基R²²を導入し、式xviiiの化合物（ここで、R²²はH以外である）を提供し得る。式xviiiまたは式xviiiの化合物は、その後、式xixの化合物と反応させられ、式xxの化合物を与え得、この式xxの化合物は3-アミノスルホニル置換インドール誘導体（ここで、R²¹およびR²²は結合せず、複素環式環を形成しない）に対応する。

【0623】

スキーム7は、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体（ここで、 R^{21} および R^{22} および、これらが結合している窒素原子は結合し、以下の式：

【0624】

【化163】



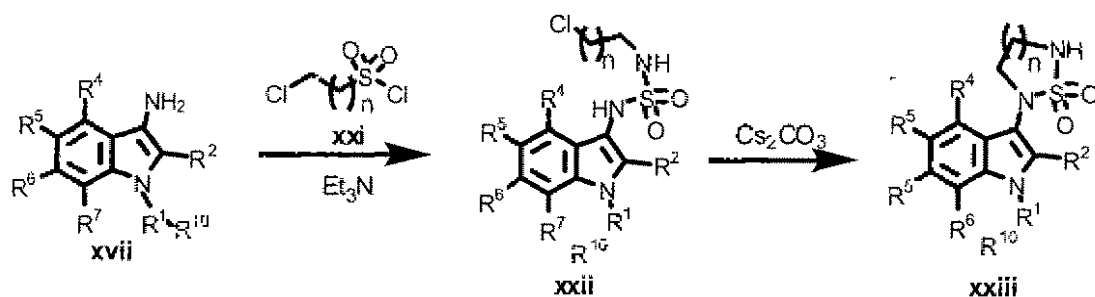
10

を有する基を形成する）を作製するために有用な方法を示す。

スキーム7

【0625】

【化164】



20

式中、 R^1 、 R^2 、 $R^4 \sim R^7$ および R^{10} は式 (I) および式 (II) の化合物に対して上記で定義され、そして n は 1 ~ 3 である。

【0626】

30

式 xvii の化合物は、トリエチルアミンのような非求核的な塩基の存在下、式 xxi の化合物と反応させられ、式 xxii の化合物を与え得る。式 xxii の化合物は、その後、炭酸セシウムのような塩基の処置により環化され、式 xxiii の化合物を与え得、式 xxiii の化合物は、(R^{21} および R^{22} および、これら各々が結合している窒素原子が結合して複素環式環を形成する) 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体に対応する。

【0627】

スキーム1～スキーム7において記載される出発原料および試薬は、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) および Acros Organics Co. (Fair Lawn, NJ) のような商業的供給者から入手可能であるか、または有機合成の当業者にとって周知である方法を用いて調製可能であるかのいずれかである。

40

【0628】

当業者は、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の合成が、特定の官能基の保護（すなわち、特定の反応条件に対する化学的適合性という目的に対しての誘導化）を必要とし得ることを認識する。3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の種々の官能基に対しての適切な保護基ならびにそれらの保護基の導入および除去のための方法は、Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, (1999) 中に見出され得る。

【0629】

50

当業者は、付属の置換基の選択に依存して、ある経路が最適となることを認識する。さらに、当業者は、いくつかの事例において、工程の順序を調整して、官能基不適合性を回避しなければならないことを認識する。当業者は、より収束的な経路（すなわち、直線的ではないか、または分子の特定部分を予め構築すること）は、目的分子の構築のより効率的な方法であることを認識する。3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の調製のために適した方法は上記のスキーム1～スキーム7に記載される。

【0630】

スキーム1～スキーム7に記載される方法を用いて調製される出発原料および中間体は、単離され得、そして、望むならば、慣用的な技術（ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどが挙げられるが、これらに限定されない）を用いて精製され得る。このような物質は、慣用的な手段（物理定数およびスペクトルデータが挙げられる）を用いて特徴付けられ得る。

【実施例】

【0631】

一般的な方法

市販の溶媒、試薬、および中間体は、受け取ったままで使用した。市販でない試薬および中間体は、下記に記載される様式で調製した。¹H NMRスペクトルはBruker Avance 500 (500 MHz) で得、そして、括弧内に示されるプロトンの数、多重度、およびヘルツでのカップリング定数とともに、Me₄Siからの低場ppmで報告した。API-100 LC/MSデータが示されるとき、分析はApplied Biosystems 質量分析計およびShimadzu SCL-10A LCカラム (Altech プラチナ C18、3ミクロン、33mm×7mm 内径；勾配流：0分-10%CH₃CN、5分-95%CH₃CN、5分～7分-95%CH₃CN、7分-終了)を用いて行った。保持時間および観測された親イオンを示した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Biotage, Incの予めパックされた順相シリカまたはFisher Scientificのバルクシリカを用いて行った。

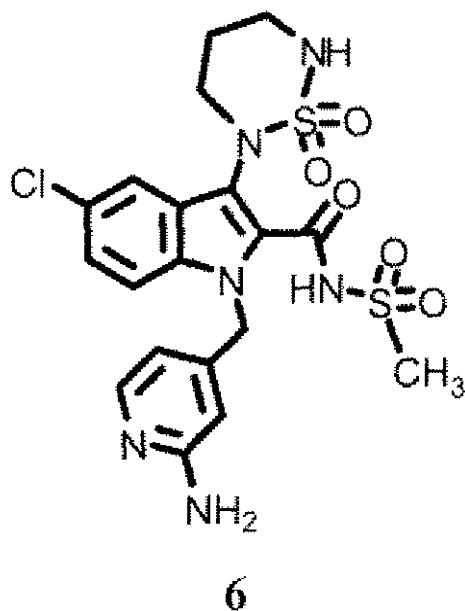
【0632】

(実施例1)

化合物6の調製

【0633】

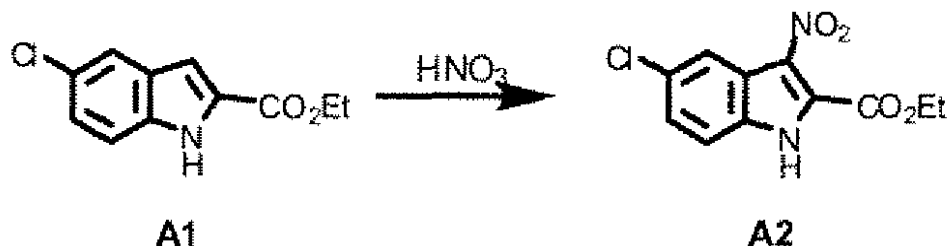
【化165】



工程1：化合物A2の合成：

【0634】

【化 1 6 6】



無水酢酸（200 mL、氷浴中で0℃に冷却）に発煙硝酸（30 mL）を滴下した。得られた冷溶液に化合物A1（5.00 g、22.4 mmol）を加え、そして得られた混合物を0℃で2.5時間攪拌した。この反応混合物を、氷（860 g）と重炭酸ナトリウム（50 g）の混合物中へと注ぎ、そして得られた懸濁液を酢酸エチル（3×1 L）で抽出した。分離した有機層を合わせ、プラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（5%～100% EtOAc／ヘキサン）を用いて精製し、化合物A2を得た（1.50 g、25%収率）。

10

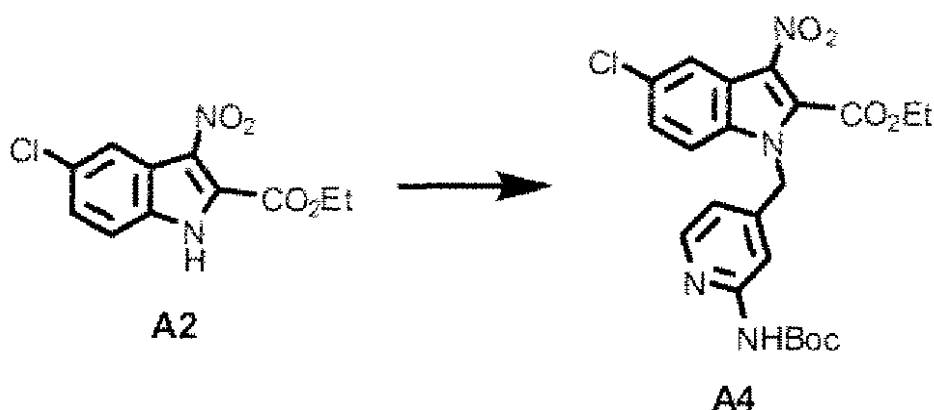
【0 6 3 5】

工程2：化合物A4の合成：

【0 6 3 6】

20

【化 1 6 7 - 1】



30

化合物A2（1.0 g、3.7 mmol）のDMF（50 mL）溶液に、（4-ブロモメチルーピリジン-2-イル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（1.3 g、4.5 mmol）を加え、続いて、炭酸セシウム（3.0 g、9.3 mmol）を加えた。得られた反応物を室温で5時間攪拌し、その後、酢酸エチル（100 mL）および水（100 mL）をこの反応混合物に加え、そして層を分離した。この水層をさらに酢酸エチル（100 mL）で抽出し、そして合わせた有機層を、水（2×200 mL）およびプライン（200 mL）で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（5%～50% EtOAc／ヘキサン）を用いて精製し、化合物A4を得た（0.68 g、38%収率）。 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_6$ に対するM.S.の実測値：475.3 (M+H)⁺；375.2 (M-Boc+H)⁺。

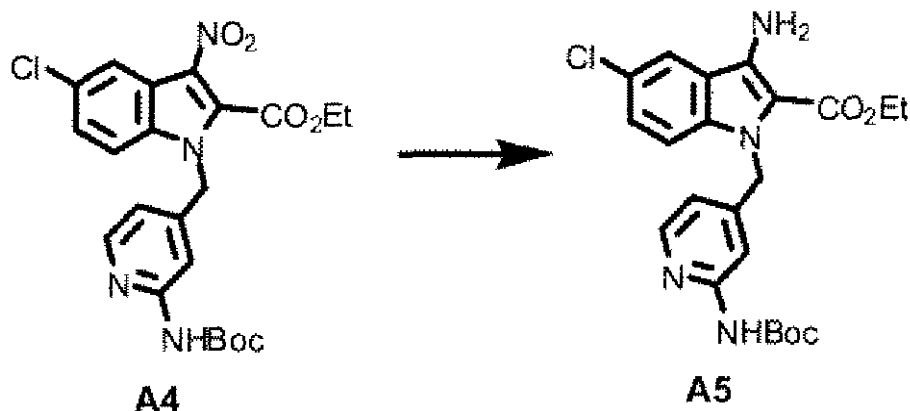
40

【0 6 3 7】

工程3：化合物A5の合成：

【0 6 3 8】

【化 1 6 8】



10

化合物 A 4 (0.55 g、1.16 mmol) の無水エタノール (60 mL) 中の溶液に、塩化カルシウム (60 mg、0.52 mmol)、水 (10 mL) および鉄粉 (600 mg、10.4 mmol) を室温で加えた。得られた反応物を還流するまで加熱し、そしてその温度で 4 時間撹拌した。その混合物をセライトのパッドを通してろ過し、そしてパッドを温エタノール (100 mL) でリンスした。そのろ液を減圧下で濃縮し、化合物 A 5 を得た。化合物 A 5 はさらに精製せず用いた。

【0 6 3 9】

20

工程 4：化合物 A 6 の合成：

【0 6 4 0】

【化 1 6 9】



3-クロロ-1-アミノプロパン塩酸塩 (5.00 g、38.5 mmol) の無水アセトニトリル (100 mL) 中の撹拌した溶液に、塩化スルフルル (18.7 mL、0.231 mol) を室温で加えた。得られた反応物を還流するまで加熱し、そしてその温度で 18 時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をジエチルエーテル (200 mL) で希釈した。得られた沈殿をセライトのパッドを通してろ過し、このセライトのパッドを追加のジエチルエーテル (100 mL) で洗浄し、そして合わせた有機溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を 100 mL の無水ジエチルエーテルに溶解させ、化合物 A 6 の 0.326 M 溶液を作製した。この溶液を冷凍庫で保存し、そしてさらに精製せず用いた。

30

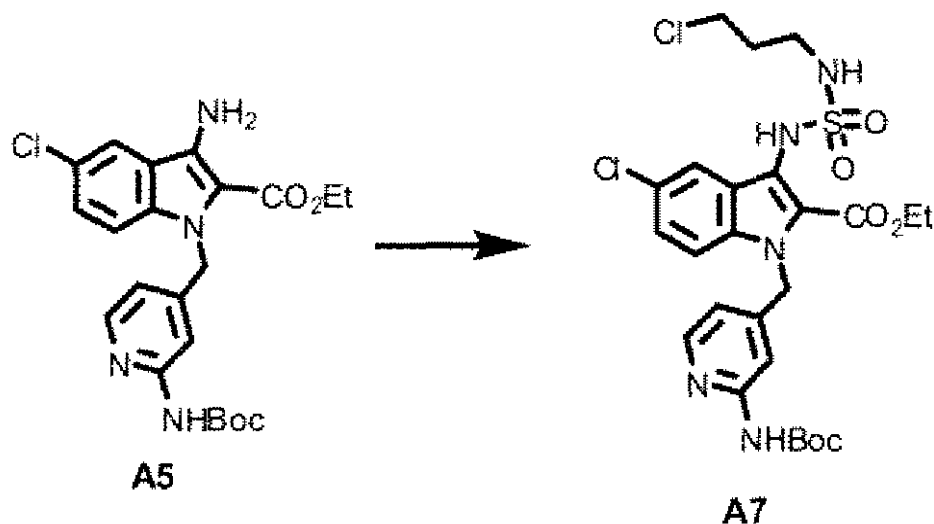
【0 6 4 1】

工程 5：化合物 A 7 の合成：

【0 6 4 2】

40

【化 1 7 0】



10

化合物 A 5 (100 mg、0.225 mmol) の溶液を、室温でテトラヒドロフラン (10 mL) 中に溶解させ、そして得られた溶液を窒素雰囲気下に置いた。トリエチルアミン (0.060 mL、0.45 mmol) を上記の反応フラスコに加え、そして得られた溶液を -78°C に冷却した。その後、化合物 A 6 の溶液 (1.38 mL、0.326 M、0.450 mmol) を滴下し、そして添加が完了した後、その反応混合物を室温まで加温し、その後さらに 4 時間撹拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、そして得られた溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えた。層を分離した後、水層を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (5% ~ 60% EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、化合物 A 7 を得た (110 mg、82% 収率)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ に対する M. S. の実測値: 600.3 (M+H)⁺。

20

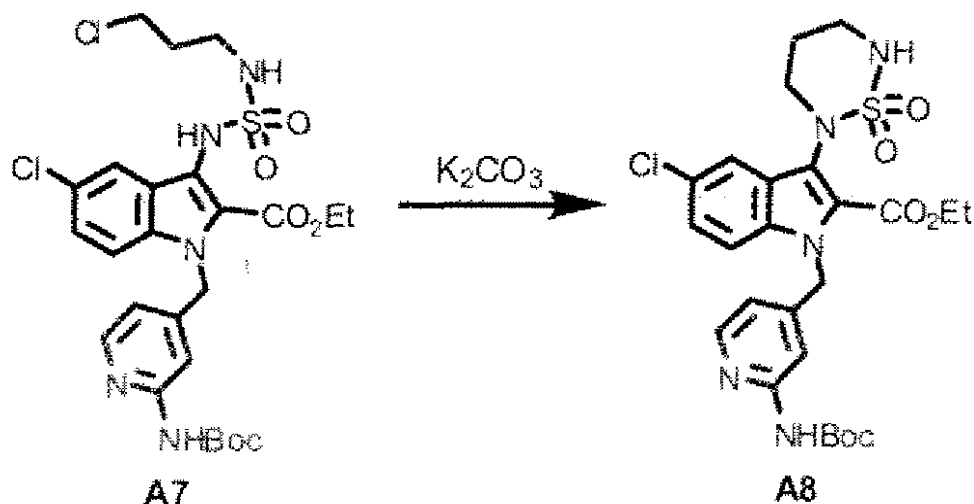
【0 6 4 3】

工程 6: 化合物 A 8 の合成:

30

【0 6 4 4】

【化 1 7 1】



40

化合物 A 7 (110 mg、0.183 mmol) の DMSO (3 mL) 中の溶液に炭酸カリウム (26 mg、0.188 mmol) を加えた。得られた反応物を室温で 1.5 時間撹拌し、その後、その反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。得られた溶

50

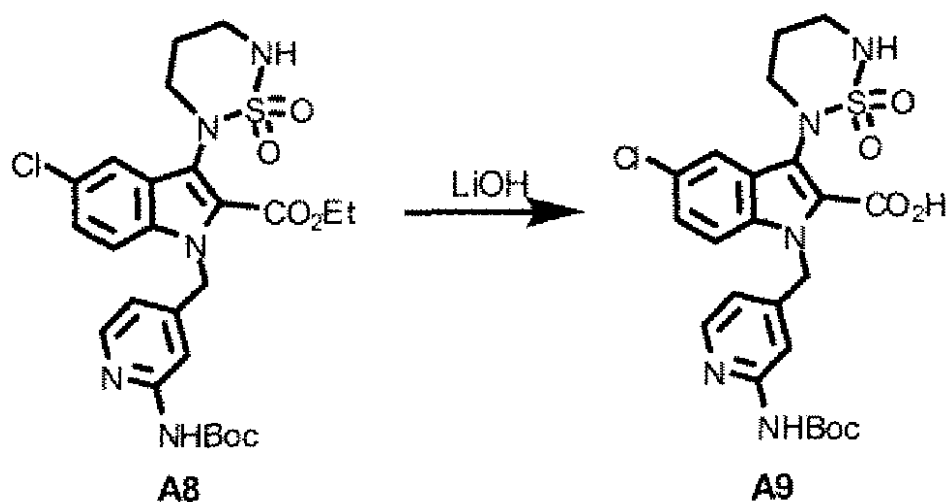
液を水（ $3 \times 80 \text{ mL}$ ）で洗浄し、そしてその有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ $10\% \sim 80\% \text{ EtOAc} / \text{ヘキサン}$ ）を用いて精製し、化合物 A 8 を得た（ 90 mg 、 87% 収率）。 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ に対する M. S. の実測値： $564.3 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

【0645】

工程 7：化合物 A 9 の合成：

【0646】

【化172】



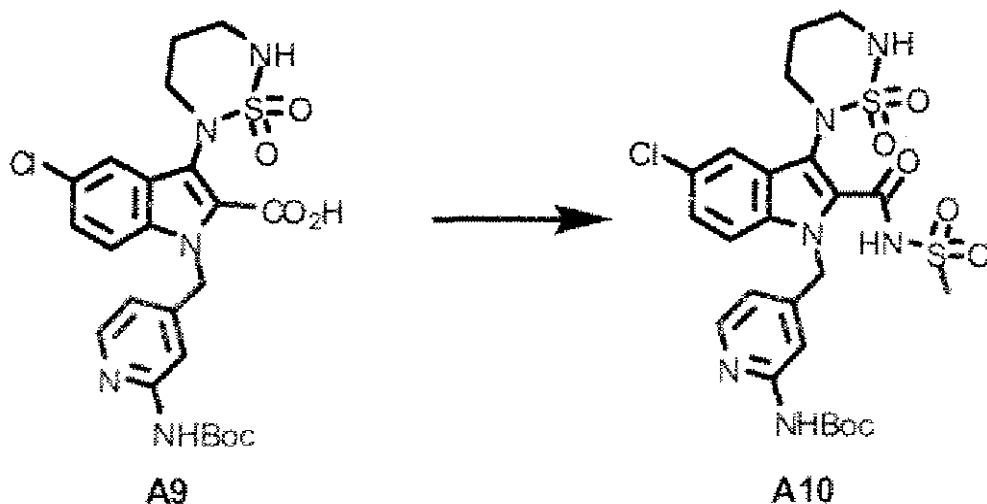
化合物 A 8（ 90 mg 、 0.160 mmol ）の THF（ 2.0 mL ）中の溶液に、水酸化リチウム（ 9 mg 、 0.21 mmol ）の水（ 1.0 mL ）中の溶液を加えた。得られた反応物を室温で 3 時間攪拌し、その後、水性 HCl（ 1 N 、 0.7 mL ）を添加することにより酸性化した。得られた酸性溶液を酢酸エチル（ 20 mL ）および水（ 20 mL ）を用いて希釈し、そして分液漏斗へと移した。その有機層を集め、そして水層を酢酸エチル（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮し、化合物 A 9 を得た（ 83 mg 、 97% 収率）。化合物 A 9 はさらに精製せずに用いた。 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ に対する M. S. の実測値： $536.3 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

【0647】

工程 8：化合物 A 10 の合成：

【0648】

【化 1 7 3】



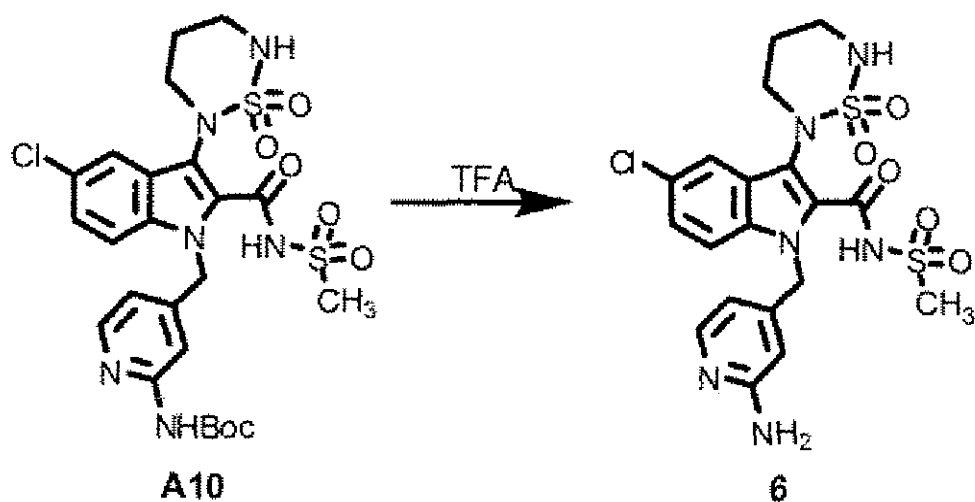
化合物 A 9 (75 mg、0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液に、カルボニルジイミダゾール (30 mg、0.17 mmol) を加えた。得られた反応物を還流するまで加熱し、そしてその温度で 1 時間撹拌した。その後、この反応混合物を室温まで冷却し、そしてメタンスルホンアミド (30 mg、0.28 mmol) および 1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー-7-エン (42 μ L、0.28 mmol) を連続して加えた。得られた反応物を、室温で 18 時間撹拌し、その後酢酸エチル (50 mL)、水 (30 mL) および 5% 水性リン酸 (5 mL) で希釈した。得られた溶液を分液漏斗へと移し、そして有機層を集めた。その水層を酢酸エチル (2 $\times$ 20 mL) で抽出し、そして合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (40% ~ 90% アセトン/ヘキサン) を用いて精製し、化合物 A 10 を得た (40 mg、47% 収率)。C₂₄H₂₉ClN₆O₇S₂ に対する M. S. の実測値: 613.3 (M+H)⁺。

【0 6 4 9】

工程 9: 化合物 6 の合成:

【0 6 5 0】

【化 1 7 4】



化合物 A 10 (20 mg、0.0326 mmol) をトリフルオロ酢酸 (TFA) (2 mL) 中に溶解させ、そして得られた反応物を室温で 1 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (5% ~ 100% メタノール/ジクロロメタン) を用いて精製し、化合物 6 を得

た (12.6 mg、75%収率)。C₁₉H₂₁ClN₆O₅S₂ に対する M. S. の実測値: 513.3 (M+H)⁺。

【0651】

(実施例2)

HCV NS5B ポリメラーゼ阻害アッセイ

D-RNA または DCoH として知られる、インビトロで転写されるヘテロポリメリック (heteropolymeric) RNA は、HCV NS5B ポリメラーゼに対する有効なテンプレートであることが示されている (S. -E. Behrens ら、EMBO J. 15:12-22 (1996); WO96/37619)。DCoH75 と称される、化学的に合成される 75 量体バージョン (その配列が D-RNA の 3'-末端と適合する)、および DCoH75 の 3'-シチジン末端がジデオキシシチジンと置き換えられる、DCoH75ddc を、Ferrari ら 12th International Symposium on HCV and Related Viruses, P-306 (2005) 中に記述されるように、NS5B 酵素活性をアッセイするために用いた。可溶性 C-末端の 21-アミノ酸が切断される、NS5B 酵素形態 (NS5B CT21) を形成し、そして Ferrari ら、J. Virol. 73:1649-1654 (1999) 中に記述されるように、C-末端をポリヒスチジンで標識した融合タンパク質として、Escherichia coli から精製した。代表的なアッセイは 20mM Hepes pH 7.3、10mM MgCl₂、60mM NaCl、100μg/ml BSA、20 単位/ml RNasin、7.5mM DTT、0.1μM ATP/GTP/UTP、0.026μM CTP、0.25mM GAU、0.03μM RNA テンプレート、20μCi/ml [³³P]-CTP、2% DMSO、および 30nM または 150nM の NS5B 酵素を含んだ。反応を 22℃ で 2 時間インキュベートし、その後 150mM の EDTA を加えることにより停止し、0.5M 二塩基性リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.0) 中の DE81 ろ過プレートにおいて洗浄し、そしてシンチレーションカクテルを加えた後 Packard TopCount を用いて数えた。ポリヌクレオチドの合成を、放射性標識された CTP の組み込みによりモニターした。ポリメラーゼ活性における 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の効果を、種々の濃度の 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体 (代表的には、10 連続の 2 倍希釈) をアッセイ混合物中に加えることにより、評価した。インドール誘導体の開始の濃度は、200μM ~ 1μM の範囲であった。これらのインヒビターの IC₅₀ 値 (ポリメラーゼ活性の 50% 阻害を提供する化合物濃度として定義される) を、cpm データを Hill の式

$$Y = 100 / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * HillSlope)})$$

(式中、X は化合物濃度の対数であり、そして Y は阻害の % である)

にフィットすることにより、決定した。Ferrari ら 12th International Symposium on HCV and Related Viruses, P-306 (2005) は、このアッセイの手順を詳細に記述した。記述されるような、このアッセイは例示的なものであり、そして本発明の範囲を制限することが意図されないことが留意されるべきである。当業者は、改変 (RNA テンプレート、プライマー、ヌクレオチド、NS5B ポリメラーゼ形態、緩衝組成物を含むが、これらに限定されない) がなされ、本発明中に記載される化合物および組成物の有効性と同じ結果をもたらす同様のアッセイが開発され得ることを理解し得る。

【0652】

本発明の選択された 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の NS5B ポリメラーゼ阻害のデータを、上記の方法を用いて得、そして約 0.001μM ~ 約 25μM の範囲の IC₅₀ 値を計算した。

【0653】

(実施例3)

細胞ベースの HCV レプリコンアッセイ

本発明の 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の細胞ベースの抗-HCV 活性を測定するために、96 ウェルのコラーゲン I で被覆された Nunc プレート中に、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体存在下、5000 細胞/ウェルでレプリコン細胞を入れた。種々の濃度の 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体（代表的には、10 連続の 2 倍希釈）を、その後、このアッセイ混合物（試料化合物の開始の濃度は 250 μ M ~ 1 μ M の範囲である）に加えた。DMSO のアッセイ媒体中の最終濃度は約 0.5 % であり、そしてウシ胎仔血清の最終濃度は約 5 % である。1x 細胞溶解緩衝液（Ambion カタログ番号 8721）を加えることにより、3 日目に細胞を取り出す。そのレプリコンの RNA レベルは、リアルタイム（real time）PCR（Taqman アッセイ）を用いて測定する。アンプリコン（amplicon）は 5 B に位置する。PCR プライマーは：

5 B. 2 F, ATGGACAGGCGCCCTGA ;

5 B. 2 R, TTGATGGGCAGCTTGTTTC であり；

プローブ配列は FAM でラベルされた CACGCCATGCGCTGCGG である。GAPDH RNA を内因性の対照として用い、そして製造者（PE Applied Biosystem）により推奨されるプライマーおよび VIC でラベルされたプローブを用いて、NS5B（多重 PCR）として同じ反応において増幅する。リアルタイム RT-PCR 反応を、ABI PRISM 7900HT 配列検出システム（Sequence Detection System）で、以下のプログラム：48 °C で 30 分、95 °C で 10 分、95 °C で 15 秒、60 °C で 1 分を 40 回、を用いて実行し得る。 Δ CT 値（CT_{5B} - CT_{GAPDH}）を、その後、試料化合物の濃度に対してプロットし、そして投薬量-応答シグモイドモデルに XLFit4（MDL）を用いてフィットした。EC₅₀ は、投影されたベースラインより上で、 Δ CT = 1 に達するのに必要なインヒビターの濃度として定義され；EC₉₀ はベースラインより上で、 Δ CT = 3.2 に達するのに必要な濃度である。あるいは、レプリコン RNA の絶対量を定量するために、レプリコン RNA の連続して希釈された T7 転写物を Taqman アッセイに含めることにより、規格化曲線を確立し得る。Taqman 試薬は PE Applied Biosystem より入手可能である。このようなアッセイの手順は、例えば、Malcolmら Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50:1013-1020 (2006) 中に詳細に記述される。

【0654】

（3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の使用）

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は、患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を、ちりょう処置または予防するためのヒト用薬剤および獣医学の薬剤において有用である。本発明にしたがって、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体はウイルス感染またはウイルス関連障害の、処置または予防を必要とする患者に投与され得る。

【0655】

したがって、一つの実施形態において、本発明は、患者におけるウイルス感染を処置するための方法を提供し、この方法は、有効量の、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つを患者に投与する工程を包含する。別の実施形態において、本発明は、患者におけるウイルス関連障害を処置するための方法を提供し、この方法は有効量の、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つを患者に投与する工程を包含する。

【0656】

（ウイルス感染の処置または予防）

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体はウイルス感染を処置または予防するために用いられ得る。一つの実施形態において、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体

10

20

30

40

50

はウイルスの複製のインヒビターであり得る。特定の実施形態において、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体はHCV複製のインヒビターであり得る。したがって、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は、HCVポリメラーゼのようなウイルスの活性に関連するウイルス性疾患およびウイルス性障害を処置するために有用である。

【0657】

本発明の方法を用いて処置または予防され得るウイルス感染の例としては、A型肝炎感染、B型肝炎感染、およびC型肝炎感染が挙げられるが、これらに限定されない。

【0658】

一つの実施形態において、上述のウイルス感染はC型肝炎感染である。

【0659】

一つの実施形態において、上述のC型肝炎感染は急性C型肝炎感染である。別の実施形態において、上述のC型肝炎感染は慢性C型肝炎感染である。

【0660】

本発明の組成物および組み合わせは、任意のHCV遺伝子型に関連する感染に罹患する患者を処置するために有用であり得る。HCV型およびHCV亜型は、それらの抗原性、ウイルス血症のレベル、生産される疾患の重篤度、およびHollandら、Pathology, 30(2):192-195(1998)中に記載されるようなインターフェロン療法に対する応答において異なり得る。Simmondsら、J Gen Virol, 74(Pt11):2391-2399(1993)中に記載される用語法が広く用いられ、そして6つの主要な遺伝子型(1~6、二つ以上の亜型(1a、1b)を伴う)へと単離物を類別する。さらなる遺伝子型7~10および11が提案されたが、この類別の元となる系統学的な基準が疑問視されており、したがって7型、8型、9型、および11型単離物は6型として再特定され、そして10型単離物は3型と再特定された(Lamballerieら、J Gen Virol, 78(Pt1):45-51(1997)を参照のこと)。NS-5領域で配列が決められるとき、主要な遺伝子型は55%と72%との間(平均64.5%)の配列の類似性を有すると定義されており、そして亜型は、型の範囲内で75%~86%の類似性(平均80%)を有すると定義されている(Simmondsら、J Gen Virol, 75(Pt5):1053-1061(1994)を参照のこと)。

【0661】

(ウイルス関連障害の処置または予防)

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体はウイルス関連障害を処置または予防するために用いられることが可能である。したがって、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は、肝炎または肝硬変のようなウイルスの活性に関連する障害を処置するために有用である。ウイルス関連障害としては、RNA-依存ポリメラーゼ関連障害およびHCV感染に関連する障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0662】

(RNA-依存ポリメラーゼ関連障害の処置または予防)

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は、患者におけるRNA-依存ポリメラーゼ(RdRp)関連障害を処置または予防するために有用である。このような障害としては、感染のウイルスがRdRp酵素を含有するウイルス感染が挙げられる。

【0663】

したがって、一つの実施形態において、本発明は、患者におけるRNA-依存ポリメラーゼ関連障害を処置するための方法を提供し、この方法は有効量の、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つを患者に投与する工程を包含する。

【0664】

(HCV感染に関連する障害の処置または予防)

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体はまた、HCV感染に関連する障害を処置または予防するために有用であり得る。そのような障害の例としては、肝硬変、門脈圧亢

10

20

30

40

50

進症、腹水、骨痛、静脈瘤、黄疸、肝性脳障害、甲状腺炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、クリオグロブリン血症、糸球体腎炎、乾燥症候群、血小板減少症、扁平苔癬、および真性糖尿病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0665】

したがって、一つの実施形態において、本発明は、患者におけるHCVに関連する障害を処置するための方法を提供し、この方法は治療有効量の、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つを患者に投与する工程を包含する。

【0666】

(併用治療剤)

別の実施形態において、本発明のウイルス感染を処置または予防するための方法は3-アミノスルホニル置換インドール誘導体ではない一つ以上の追加の治療剤の投与をさらに含み得る。

【0667】

一つの実施形態において、上述の追加の治療剤は抗ウイルス剤である。

【0668】

別の実施形態において、上述の追加の治療剤は、免疫抑制剤のような免疫調節剤である。

【0669】

したがって、一つの実施形態において、本発明は、患者におけるウイルス感染を処置するための方法を提供し、この方法は：(i) 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つ、および(ii) 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体以外の他の抗ウイルス剤の少なくとも一つ、を患者に投与する工程を包含し、ここで投与される量はウイルス感染を処置または予防するために、ともに効果的である。

【0670】

本発明の併用治療剤が患者に投与されるとき、併用治療剤の中の治療剤、または治療剤を含有する薬学的組成物もしくは組成物は、任意の順序（例えば、連続、同時に、一緒に、一斉になどのように）で投与され得る。上述の併用治療剤の種々の活性物の量は、異なる量（異なる投薬量）であってもよく、または同じ量（同じ投薬量）であってもよい。したがって、非限定的な例の目的として、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体および追加の治療剤は単一の単位用量（例えば、カプセル、タブレットなど）における固定量（投薬量）で存在し得る。このような、固定量の、二つの異なる活性な化合物を含有する単一の単位用量の商業的な例はVYTORIN（登録商標）（Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, New Jerseyより入手可能）である。

【0671】

一つの実施形態において、少なくとも一つの3-アミノスルホニル置換インドール誘導体が、追加の抗ウイルス剤が、その予防の効果または治療の効果を及ぼす間に投与されるか、またはその逆である。

【0672】

別の実施形態において、少なくとも一つの3-アミノスルホニル置換インドール誘導体および追加の抗ウイルス剤が、これらの薬剤がウイルス感染を処置するための単一の治療剤として用いられるときに、通常使用されるときに用いられる投薬量で投与される。

【0673】

別の実施形態において、少なくとも一つの3-アミノスルホニル置換インドール誘導体および追加の抗ウイルス剤が、これらの薬剤がウイルス感染を治療するための単一の治療剤として用いられるときに、通常使用されるときに用いられる投薬量より少ない量で投与される。

【0674】

10

20

30

40

50

さらなる別の実施形態において、少なくとも一つの３-アミノスルホニル置換インドール誘導体および追加の抗ウイルス剤が、相乗効果的に作用し、そしてこれらの薬剤がウイルス感染を処置するための単一の治療剤として用いられるときに、通常使用されるときに用いられる投薬量より少ない量で投与される。

【0675】

一つの実施形態において、少なくとも一つの３-アミノスルホニル置換インドール誘導体および追加の抗ウイルス剤が、同一の組成物中に存在する。一つの実施形態において、この組成物は経口投与に適している。別の実施形態において、上述の組成物は静脈内投与に適している。

【0676】

本発明の併用治療法を用いて処置または予防され得るウイルス感染およびウイルス関連障害としては、上に列挙したものが挙げられるが、それらに限定されない。

【0677】

一つの実施形態において、上述のウイルス感染はHCV感染である。

【0678】

少なくとも一つの３-アミノスルホニル置換インドール誘導体および追加の抗ウイルス剤は、付加的にまたは相乗効果的に作用し得る。相乗効果的な併用は、一つ以上の薬剤の減少した投薬量の使用および／または併用治療剤の一つ以上の薬剤のより少ない頻度での投与を可能にし得る。一つ以上の薬剤の、より少ない投薬量およびより少ない頻度での投与は治療剤の有効性を損なうことなく、治療剤の毒性を低下させ得る。

【0679】

一つの実施形態において、少なくとも一つの３-アミノスルホニル置換インドール誘導体および追加の抗ウイルス剤の投与は、これらの治療剤に対するウイルス感染の耐性を抑制し得る。

【0680】

本発明の組成物および方法において有用な他の治療剤の非制限的な例としては、HCVポリメラーゼインヒビター、インターフェロン、ウイルス複製インヒビター、アンチセンス剤、治療用ワクチン、ウイルスプロテアーゼインヒビター、ビリオン生産インヒビター、抗体治療剤（単クローン系または多クローン系）、およびRNA-依存ポリメラーゼ関連障害を処置するために有用な任意の薬剤が挙げられる。

【0681】

一つの実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤はウイルスプロテアーゼインヒビターである。

【0682】

別の実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤はHCVプロテアーゼインヒビターである。

【0683】

別の実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤はインターフェロンである。

【0684】

さらなる別の実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤はウイルス複製インヒビターである。

【0685】

別の実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤はアンチセンス剤である。

【0686】

別の実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤は治療用ワクチンである。

【0687】

さらなる実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤はビリオン生産インヒビターである。

【0688】

別の実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤は抗体治療剤である。

【0689】

別の実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤はプロテアーゼインヒビターおよびポリメラーゼインヒビターを含む。

【0690】

さらなる別の実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤はプロテアーゼインヒビターおよび免疫抑制剤を含む。

【0691】

さらに別の実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤はポリメラーゼインヒビターおよび免疫抑制剤を含む。

【0692】

さらなる実施形態において、上述の他の抗ウイルス剤はプロテアーゼインヒビター、ポリメラーゼインヒビターおよび免疫抑制剤を含む。

【0693】

別の実施形態において、上述の他の治療剤は、リバビリンである。

【0694】

本発明の方法および組成物において有用であるHCVポリメラーゼインヒビターとしては、VP-19744 (Wyeth/ViroPharma)、HCV-796 (Wyeth/ViroPharma)、NM-283 (Idenix/Novartis)、R-1626 (Roche)、MK-0608 (Merck)、A848837 (Abbott)、GSK-71185 (Glaxo SmithKline)、XTL-2125 (XTL Biopharmaceuticals)、およびNiら、Current Opinion in Drug Discovery and Development, 7(4):446(2004); Tanら、Nature Reviews, 1:867(2002); およびBeaulieuら、Current Opinion in Investigational Drugs, 5:838(2004)中に開示されたHCVポリメラーゼインヒビターが挙げられるが、これらに限定されない。

【0695】

本発明の方法および組成物において有用であるインターフェロンとしては、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン α con-1およびPEG-インターフェロン α 結合体が挙げられるが、これらに限定されない。「PEG-インターフェロン α 結合体」はPEG分子に共有結合したインターフェロン α 分子である。例示的なPEG-インターフェロン α 結合体としては、PEG化されたインターフェロン α -2a (例えば、PegasysTMという商標名のもと販売されるような)の形態におけるインターフェロン α -2a (RoferonTM、Hoffmann-La Roche、Nutley、New Jersey)、PEG化されたインターフェロン α -2b (例えば、PEG-IntronTMという商標名のもと販売されるような)の形態におけるインターフェロン α -2b (IntronTM、Schering-Plough Corporationから)、インターフェロン α -2c (Berofor AlphaTM、Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)、インターフェロン α 融合ポリペプチドまたは天然由来のインターフェロン α のコンセンサス配列の決定により定義されるコンセンサスインターフェロン (InfergenTM Amgen、Thousand Oaks、California)が挙げられる。

【0696】

本発明の方法および組成物において有用である抗体治療剤としては、IL-10に特異的な抗体 (米国特許出願公開第2005/0101770号に開示されるような抗体治療剤)、ヒト化12G8、ヒトIL-10に対するヒト化単クローン系抗体、ヒト化12G8軽鎖および重鎖 (受託番号PTA-5923および受託番号PTA-5922としてそれぞれ、American Type Culture Collection (ATCC)に寄託されている)をコードする核酸を含有するプラスミドなどが挙げられるが、

10

20

30

40

50

これらに限定されない。本発明の方法および組成物において有用であるウイルスプロテアーゼインヒビターとしては、NS3セリンプロテアーゼインヒビター（米国特許第7, 012, 066号、同第6, 914, 122号、同第6, 911, 428号、同第6, 846, 802号同、第6, 838, 475号、同第6, 800, 434号、同第5, 017, 380号、同第4, 933, 443号、同第4, 812, 561号、および同第4, 634, 697号；ならびに米国特許出願公開第2002/0160962号、同第2005/0176648号および同第2005/0249702号に開示されるNS3セリンプロテアーゼインヒビターが挙げられるが、これらに限定されない）、HCVプロテアーゼインヒビター（例えば、SCH503034（Schering-Plough）、VX-950（Vertex）、GS-9132（Gilead/Achillion）、ITMN-191（InterMune/Roche））、アンブレナビル（amprenavir）、アタザナビル、フォセンプレナビル（fosemprenavir）、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル（tipranavir）、およびTMC114が挙げられるが、これらに限定されない。

【0697】

本発明の方法および組成物において有用であるウイルス複製インヒビターとしては、NS3ヘリカーゼインヒビター、NS5Aインヒビター、リバブリン、ビラミジン（viramidine）、A-831（Arrow Therapeutics）；アンチセンス剤または治療用ワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0698】

一つの実施形態において、本発明の方法および組成物において有用であるウイルス複製インヒビターとしては、NS3ヘリカーゼインヒビター、またはNS5Aインヒビターが挙げられるが、これらに限定されない。

【0699】

本発明の方法において有用であるプロテアーゼインヒビターの例としては、HCVプロテアーゼインヒビターおよびNS-3セリンプロテアーゼインヒビターが挙げられるが、これらに限定されない。

【0700】

本発明の方法において有用なHCVプロテアーゼインヒビターの例としては、Landroら、Biochemistry, 36(31):9340-9348(1997)；Ingallinellaら、Biochemistry, 37(25):8906-8914(1998)；Llinas-Brunetら、Bioorg Med Chem Lett, 8(13):1713-1718(1998)；Martinら、Biochemistry, 37(33):11459-11468(1998)；Dimasiraら、J Virol, 71(10):7461-7469(1997)；Martinら、Protein Eng, 10(5):607-614(1997)；Elzoukiriら、J Hepat, 27(1):42-48(1997)；Bio World Today, 9(217):4(1998年11月10日)；ならびに国際公開第98/14181号、同第98/17679号、同第98/17679号、同第98/22496号、および同第99/07734号に開示されるHCVプロテアーゼインヒビターが挙げられるが、これらに限定されない。

【0701】

本発明の方法において有用であるプロテアーゼインヒビターのさらなる例としては、挙げられるが、これらに限定されない。

【0702】

本発明の方法において有用である他の治療剤の追加の例としては、LevovirinTM（ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California）、VP 50406TM（Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania）、ISIS 14803TM（ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California）、Hep

tazymeTM (Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado)、VX-950TM (Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts)、ThymosinTM (SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California)、MaxamineTM (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California)、NKB-122 (JenKen Bioscience Inc., North Carolina)、ミコフェノール酸モフェチル (Hoffmann-La Roche, Nutley, New Jersey) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0703】

ウイルス感染の処置または予防のための本発明の併用治療剤において用いられる他の治療剤の投薬量および投薬レジメンは、挿入された包装にある認可された投薬量および投薬レジメン；患者の年齢、性別、および一般的な健康状態；ウイルス感染または関連する疾患もしくは障害の種類および重篤度；を考慮し、診察する臨床医により決定され得る。組み合わせて投与されるとき、上記に列挙された疾患または状態を処置するための3-アミノスルホニル置換インドール誘導体および他の薬剤は同時に（すなわち、同一の組成物で、または別個の組成物で、他のもののすぐ後に）投与されてもよく、または連続して投与されてもよい。組み合わせたものの成分が、異なる投薬スケジュールで与えられるとき（例えば、ある成分が1日に1回投与され、そして別の成分が6時間ごとに投与されるとき）、または好ましい薬学的組成物が異なるとき（例えば、一つが錠剤であり、そして一つがカプセル剤であるとき）、同時に投与することは部分的には有用である。したがって、別個の投薬形態を含有するキットは有利である。

【0704】

一般に、併用治療剤として投与されるとき、少なくとも一つの3-アミノスルホニル置換インドール誘導体および追加の抗ウイルス剤の1日の投薬量の総量は、1日あたり約0.1mg～約2000mgの範囲であり得るが、治療の標的、患者および投与の経路に依存して変更が必然的に起こる。一つの実施形態において、投薬量は約10mg/日～約500mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。別の実施形態において、投薬量は約1mg/日～約200mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。さらに別の実施形態において、投薬量は約1mg/日～約100mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。さらなる別の実施形態において、投薬量は約1mg/日～約50mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。さらなる実施形態において、投薬量は約1mg/日～約20mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。別の実施形態において、投薬量は約500mg/日～約1500mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。さらに別の実施形態において、投薬量は約500mg/日～約1000mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。さらなる別の実施形態において、投薬量は約100mg/日～約500mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。

【0705】

一つの実施形態において、上述の他の治療剤がINTRON-Aインターフェロンα2b (Schering-Plough Corpから市販される) であるとき、この薬剤は最初の処置のために、3MIU (12mcg) / 0.5mL / TIWで24週間または48週間、皮下注射により投与される。

【0706】

別の実施形態において、上述の他の治療剤がPEG化されたPEG-INTRONインターフェロンα2b (Schering-Plough Corpから市販される) であるとき、この薬剤は40mcg/週～150mcg/週の範囲内で、1.5mcg/kg/週で少なくとも24週間、皮下注射により投与される。

【0707】

別の実施形態において、上述の他の治療剤がROFERON-Aインターフェロン α 2a (Hoffmann-La Rocheから市販される)であるとき、この薬剤は、3MIU (11.1mcg/mL) / TIWで少なくとも48週間～52週間、または代替的に6MIU / TIWで12週間、引き続き3MIU / TIWで36週間、皮下注射または筋肉内注射により投与される。

【0708】

さらに別の実施形態において、上述の他の治療剤がPEG化されたPEGASUSインターフェロン α 2a (Hoffmann-La Rocheから市販される)であるとき、この薬剤は、1週間に1回、180mcg / mLまたは180mcg / 0.5mLで、少なくとも24週間、皮下注射により投与される。

10

【0709】

さらなる別の実施形態において、上述の他の治療剤がINFERGENインターフェロン α con-1 (Amgenより市販される)であるとき、この薬剤は、最初の処置のために9mcg / TIWで24週間、皮下注射により投与され、そして無反応の処置または再発の処置のために、15mcg / TIWまでで24週間、皮下注射により投与される。

【0710】

さらなる実施形態において、上述の他の治療剤がRibavirin (Schering-PloughからREBETOLリバビリンとして市販され、またはHoffmann-La RocheからCOPEGUSリバビリンとして市販される)であるとき、この薬剤は、約600mg / 日～約1400mg / 日である1日の投薬量で少なくとも24週間投与される。

20

【0711】

(組成物および投与)

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は、その活性により、獣医学的な医薬またはヒト用医薬として有用である。上述に記載されるように、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は、処置または予防を必要とする患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を処置または予防するために有用である。

【0712】

患者に投与されるとき、IDは薬学的に受容可能なキャリアまたはビヒクルを含有する組成物の成分として投与され得る。本発明は、有効量の、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体のうちの少なくとも一つ、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物を提供する。本発明の薬学的組成物および方法において、意図される投与の形態、すなわち、経口用錠剤、カプセル剤 (固体充填、半固体充填または液体充填のいずれか)、構成のための散剤、経口用ゲル剤、エリキシル剤、分散可能な顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤などに関連して、そして慣用的な薬学的な実施に一致して、適切に選択される適切なキャリア物質との付加混合物として、活性成分が代表的に投与される。例えば、錠剤またはカプセル剤の形態における経口投与のために、活性な薬物成分は、任意の経口的に無毒な薬学的に受容可能で不活性なキャリア (例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、マンニトール、エチルアルコール (液体形態) など) と合わされ得る。固体形態調製物としては、散剤、錠剤、分散可能な顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が挙げられる。散剤および錠剤は、約5%～約95%の本発明の組成物からなり得る。錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適した固体の投薬形態として用いられ得る。

30

40

【0713】

さらに、望まれるか、または必要とされるときに、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤もまた、上記の混合物に組み入れられ得る。適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然の糖、トウモロコシ甘味料、アラビアゴムのよう天然ゴムおよび合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよ

50

びロウが挙げられる。上記の投薬形態における使用のために言及され得る滑沢剤の中には、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどがある。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、ガーゴムなどが挙げられる。適切ならば、甘味料、および、香味料、および保存料が含有され得る。

【0714】

液体形態調製物としては溶液、エマルジョンおよび乳剤が挙げられ、そして非経口注射のための水溶液または水-プロピレングリコール溶液も挙げられ得る。

【0715】

液体形態調製物としては、鼻内投与のための液剤もまた挙げられ得る。

【0716】

吸入に適したエアゾール剤調製物としては、液剤および散剤形態中の固体が挙げられ得、これらは不活性な圧縮ガスのような薬学的に受容可能なキャリアとの組み合わせであり得る。

【0717】

固体形態調製物としては、使用の少し前に、経口投与または非経口投与いずれかのための液体形態調製物へと変換されることが意図される固体形態調製物も挙げられ得る。そのような液体形態としては、液剤、懸濁剤および乳剤が挙げられる。

【0718】

坐剤を調製するために、脂肪酸グリセリドまたはカカオバターの混合物のような低融点のロウが初めに融かされ、そして攪拌することにより、活性成分が溶融物中で均一に分散される。その後、溶融した均一の混合物を手ごろなサイズの型に注ぎ、冷やし、それにより固化する。

【0719】

本発明の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体はまた、経皮的に送達可能であり得る。経皮用の組成物はクリーム、ローション剤、エアゾール剤および／または乳剤の形態をとり得、そして経皮パッチのマトリックスに含められ得るか、または上記の目的のために当該分野で慣用的であるレザバーに含められ得る。

【0720】

さらに、本発明の組成物は、徐放性形態として処方され、一つ以上の成分または活性成分のいずれかの、速度を制御した放出を提供し、治療の効果（すなわち、抗炎症活性など）を最適化し得る。徐放のために適した投薬形態としては、錠剤の形態に成形され、そして異なる崩壊速度の層または活性成分を染み込ませた制御放出ポリマーマトリックスを含む層状錠剤あるいはそのような活性成分を染み込ませた多孔性ポリマーマトリックスまたは包まれた多孔性ポリマーマトリックスを含有するカプセル剤が挙げられる。

【0721】

一つの実施形態において、一つ以上の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は経口で投与される。

【0722】

別の実施形態において、一つ以上の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は静脈内で投与される。

【0723】

別の実施形態において、一つ以上の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は局所的に投与される。

【0724】

さらなる別の実施形態において、一つ以上の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体は舌下で投与される。

【0725】

一つの実施形態において、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の少なくとも一つを含有する薬学的調製物は、単位用量の形態である。そのような形態において、上記の調製物は、適切な量（例えば、所望の目的を達成するための有効量）の活性成分を含有す

10

20

30

40

50

る単位用量へとさらに分割される。

【0726】

組成物は慣用的な混合法、顆粒化法、または被覆法それぞれによって調製され得、そして本発明の組成物は、一つの実施形態において、重量または体積で約0.1%～約99%の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体を含有し得る。種々の実施形態において、本発明の組成物は、一つの実施形態において、重量または体積で約1%～約70%の、または約5%～約60%の、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体を含有し得る。

【0727】

調製物の単位用量中の3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の量は、変化してもよく、または約0.1mg～約2000mgに調節されてもよい。種々の実施形態において、上記の量は、約1mg～約2000mg、約100mg～約200mg、500mg～約2000mg、100mg～約1000mg、および1mg～約500mgである。

【0728】

簡便性のために、望むならば、1日の投薬量の総量は分割され得、そしてその日のうちに分けて投与され得る。一つの実施形態において、1日の投薬量は、1度に投与される。別の実施形態において、1日の投薬量の総量は24時間かけて2分割された投薬量で投与される。別の実施形態において、1日の投薬量の総量は24時間かけて3分割された投薬量で投与される。さらなる別の実施形態において、1日の投薬量の総量は24時間かけて4分割された投薬量で投与される。

【0729】

3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の投与の量または頻度は、患者の年齢、状態および大きさ、ならびに処置される症状の重篤度のような因子を考慮して、診察する臨床医の判断に従い、調節される。一般に、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体の1日の投薬量の総量は、1日あたり約0.1mg～約2000mgの範囲であるが、治療の標的、患者および投与の経路に依存して、変更が必然的に起こり得る。一つの実施形態において、投薬量は約1mg/日～約200mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。別の実施形態において、投薬量は約10mg/日～約2000mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。別の実施形態において、投薬量は約100mg/日～約2000mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。さらなる別の実施形態において、投薬量は約500mg/日～約2000mg/日であり、単一の投薬量または2分割～4分割した投薬量で投与される。

【0730】

本発明の組成物は、本明細書中で上記に列挙されるものから選択される、追加の治療剤の1つ以上をさらに含み得る。したがって、一つの実施形態において、本発明は、以下：

(i) 3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つ；

(ii) 一つ以上の、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体ではない追加の治療剤；および

(iii) 薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物であって、組成物中の量が、ウイルス感染またはウイルス関連障害を処置するために、ともに有効である、組成物を提供する。

【0731】

(キット)

一つの局面において、本発明は、治療有効量の、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体、または上記の化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つ、および薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクルもしくは賦形剤を含有するキットを提供する。

【0732】

別の局面において、本発明は、一定量の、3-アミノスルホニル置換インドール誘導体

、または上記の化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも一つ、および一定量の、上記に列挙される追加の治療剤の少なくとも一つを含有するキットを提供し、ここで一定量の、二つ以上の有効成分は所望の治療効果をもたらす。

【0733】

本発明は、本発明のいくつかの局面の例示として意図される実施例中に開示された特定の実施形態により限定されない、そして実用的に同等である任意の実施形態は、本発明の範囲内である。実際に、本明細書中に示され、そして記述された発明に付け加えられる、本発明の種々の改変は、当業者には明白になり、そして添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

10

【0734】

多くの引用文献が本明細書中で引用されており、それらの全体の開示は参照により本明細書中で援用される。

【配列表】

0005416708000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K	31/549 (2006.01)	A 6 1 K 31/549
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/14
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14

- (72)発明者 チェン, ケビン エックス.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08820, エジソン, グロリア アベニュー 9
- (72)発明者 ローセンブラム, ステュアート ビー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07052, ウェスト オレンジ, ステイーブン テラス 16
- (72)発明者 スジョロージュ, エフ. ジョージ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07059, ウォーレン, ソフトウッド ウェイ 11
- (72)発明者 コズロウスキー, ジョセフ エー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08540, プリンストン, ステュアート ロード 1066

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 独国特許出願公開第19642532 (DE, A1)
国際公開第2006/019831 (WO, A1)
国際公開第2007/084413 (WO, A1)
国際公開第2007/084435 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/, 417/, 471/
A61K 31/
REGISTRY/CAPLUS (STN)