

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5906253号
(P5906253)

(45) 発行日 平成28年4月20日 (2016. 4. 20)

(24) 登録日 平成28年3月25日 (2016. 3. 25)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 207/16 (2006. 01)	C O 7 D 207/16 C S P
C O 7 D 403/14 (2006. 01)	C O 7 D 403/14
A 6 1 P 31/14 (2006. 01)	A 6 1 P 31/14
A 6 1 K 31/4178 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4184 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4184

請求項の数 6 (全 270 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-544826 (P2013-544826)	(73) 特許権者	512212195 アッヴィ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、イリノイ・60064、 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ ード・1
(86) (22) 出願日	平成23年12月16日 (2011. 12. 16)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(65) 公表番号	特表2014-504296 (P2014-504296A)	(72) 発明者	クリューガー, アラン・シー アメリカ合衆国、イリノイ・60031、 ガーニー、プレジデンシャル・ドライブ・ 7260
(43) 公表日	平成26年2月20日 (2014. 2. 20)	(72) 発明者	ケイテイ, ウオーレン・エム アメリカ合衆国、イリノイ・60031、 ガーニー、ノブ・ヒル・レイン・152
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/065501		
(87) 国際公開番号	W02012/083170		
(87) 国際公開日	平成24年6月21日 (2012. 6. 21)		
審査請求日	平成26年12月15日 (2014. 12. 15)		
(31) 優先権主張番号	61/423, 906		
(32) 優先日	平成22年12月16日 (2010. 12. 16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

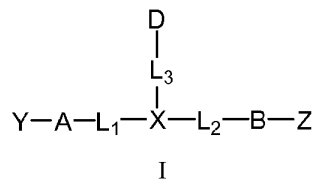
(54) 【発明の名称】 抗ウイルス性化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、

【化 1】



式中：

X は C₃ - C₈ シクロアルキルまたは C₅ - C₈ シクロアルケニルであり、ならびに 1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

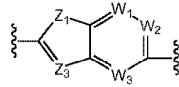
L₁ および L₂ はそれぞれ独立に結合；または、それぞれが出現ごとに独立に 1 つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている C₁ - C₆ アルキレン、C₂ - C₆ アルケニレンまたは C₂ - C₆ アルキニレンから選択され；

L₃ は結合または - L_S - K - L_S' - であり、K は、結合、- O -、- S -、- N (R_B) -、- C (O) -、- S (O)₂ -、- S (O) -、- OS (O) -、- OS (O)₂ -、- S (O)₂ O -、- S (O) O -、- C (O) O -、- OC (O) -、- OC (O) O -、- C (O) N (R_B) -、- N (R_B) C (O) -、- N (R_B) C (O)

O -、 - OC(O)N(R_B) -、 - N(R_B)S(O) -、 - N(R_B)S(O)₂ -
 、 - S(O)N(R_B) -、 - S(O)₂N(R_B) -、 - C(O)N(R_B)C(O)
 -、 - N(R_B)C(O)N(R_B') -、 - N(R_B)SO₂N(R_B') - または -
 N(R_B)S(O)N(R_B') - から選択され；

AはC₅ - C₆炭素環、5員から6員の複素環、

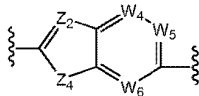
【化2】



10

または

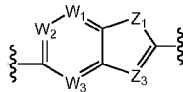
【化3】



から選択され、ならびに1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；

BはC₅ - C₆炭素環、5員から6員の複素環、

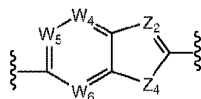
【化4】



20

または

【化5】



30

から選択され、ならびに1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；

Dは、C₅ - C₆炭素環または5員から6員の複素環から選択され、ならびに1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されているか；またはDはC₅ - C₆炭素環または5員から6員の複素環であり、ならびにJで置換されており、ならびに1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており、JはC₃ - C₆炭素環または3員から6員の複素環であり、ならびに1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；

Z₁は出現ごとに独立にO、S、NHまたはCH₂から選択され；

Z₂は出現ごとに独立にNまたはCHから選択され；

Z₃は出現ごとに独立にNまたはCHから選択され；

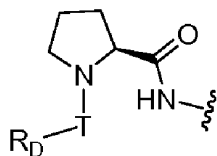
Z₄は出現ごとに独立にO、S、NHまたはCH₂から選択され；ならびに

W₁、W₂、W₃、W₄、W₅およびW₆はそれぞれ出現ごとに独立に、CHまたはNから選択され；

40

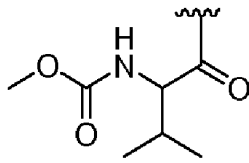
Yは

【化6】

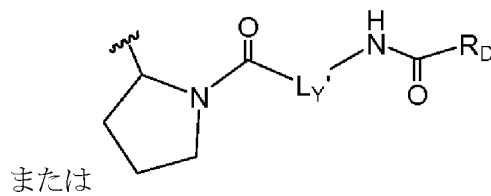
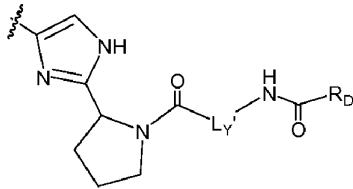


50

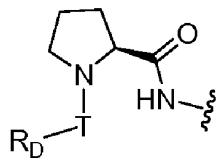
であり、式中、 $-T-R_D$ は、
【化7】



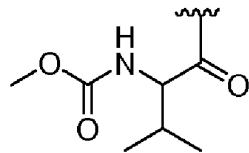
であり、
または
Yは
【化8】



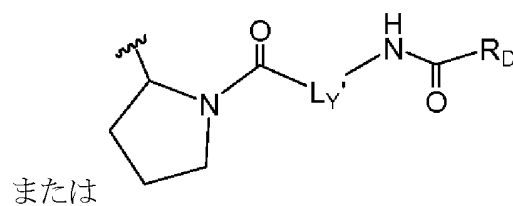
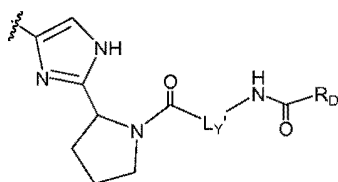
であり、
式中 L_Y は、 $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R_D は $-O - C_1 - C_6$ アルキルであり；
Zは
【化9】



であり、式中、 $-T-R_D$ は
【化10】



であり、
または
Zは
【化11】



であり、
式中 L_Y は、 $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R_D は $-O - C_1 - C_6$ アルキルであり；

10

20

30

40

50

R_A は出現ごとに独立にハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S - R_E$ から選択され、2つの隣接する R_A はそれらが結合している原子およびそれらが結合している原子の間の任意の原子と一緒にあって炭素環もしくは複素環を場合によって形成してよく；

R_B および R_B' はそれぞれ出現ごとに独立に、水素；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノまたは3員から12員の炭素環もしくは複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または3員から12員の炭素環もしくは複素環から選択され； R_B または R_B' の中の各3員から12員の炭素環もしくは複素環は、出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_E は、出現ごとに独立に

$-O - R_S$ 、 $-S - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OS(O) - R_S$ 、 $-OS(O)_2 - R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)S(O) - R_S'$ 、 $-S(O)N(R_S R_S')$ 、 $P(O)(OR_S)_2$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O) - R_S'$ ；または、

それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、

$C_3 - C_{12}$ 炭素環または3員から12員の複素環であって、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ または R_F から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており、ここで R_F はそれぞれが、出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3員から12員の複素環である、 $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3員から12員の複素環から選択され；

R_F は出現ごとに独立に、それぞれがO、SまたはNから選択される0、1、2、3、4もしくは5個のヘテロ原子を含み、ならびに1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 - C_{10}$ アルキニル；または $-(R_X - R_Y)_Q - (R_X - R_Y')$ (Q は0、1、2、3または4であり、ならびに各 R_X は独立にO、Sまたは $N(R_B)$ であり、各 R_Y は独立に、それぞれがハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンであり、各 R_Y' は独立に、それぞれがハロゲン、ヒド

10

20

30

40

50

ロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである)から選択され;

R_L は出現ごとに独立にハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ もしくは $-N(R_S)C(O)R_S'$; または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3員から12員の複素環から選択され;

L_S および L_S' はそれぞれ出現ごとに独立に、結合; またはそれぞれが出現ごとに独立に1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、または $C_2 - C_6$ アルキニレンから選択され;

R_S 、 R_S' および R_S'' はそれぞれ出現ごとに独立に、水素; または、

それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、3員から12員の炭素環もしくは複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル; または

$-(R_G - R_H)_n - (R_G - R_H')$ (各 n が独立に0、1、2、3または4であり; 各 R_G が独立にO、Sまたは $N(R_B)$ であり; 各 R_H が独立に、それぞれがハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノまたは3員から12員の炭素環もしくは複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンであり; ならびに各 R_H' が独立に、それぞれがハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノまたは3員から12員の炭素環もしくは複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである); または

3員から12員の炭素環もしくは複素環; から選択され、

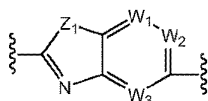
R_S 、 R_S' または R_S'' の中の各3員から12員の炭素環もしくは複素環は、出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている

化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

Aが $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環、

【化12】



10

20

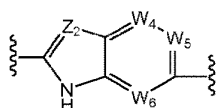
30

40

50

または

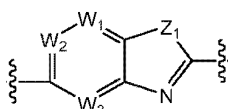
【化 1 3】



から選択され、ならびに1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

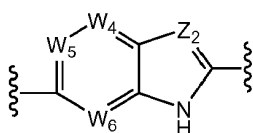
Bが $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環、

【化 1 4】



または

【化 1 5】



から選択され、ならびに1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

Dが、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環から選択され、ならびに1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されているか；またはDが $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、ならびにJで置換されており、ならびに1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、ならびに1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

Z_1 が出現ごとに独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され；

Z_2 が出現ごとに独立にNまたはCHから選択され；ならびに

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 および W_6 がそれぞれ出現ごとに独立に、CHまたはNから選択される

請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項3】

AおよびBがそれぞれ独立に $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、ならびにそれぞれ独立に1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；ならびに

Dが $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環から選択され、ならびに1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されているか；またはDが、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、ならびにJで置換されており、ならびに1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、ならびに1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている

請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項4】

化合物が：

ジメチル(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - メトキシフェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1 - (ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカルバメート；

ジメチル(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカルバメート；

10

20

30

40

50

ジメチル(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (4, 4' - (3 - (4 - メトキシフェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカルバメート;

ジメチル(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (4, 4' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカルバメート;

10

ジメチル(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカルバメート;

ジメチル(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - シクロヘキシルフェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカルバメート;

ジメチル(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (2 - (4 - tert - ブチルフェニル)シクロペンタ - 3 - エン - 1, 3 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン)ビス(アザンジイル)ビス(オキソメチレン))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカルバメート; および

20

ジメチル(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (2 - (4 - tert - ブチルフェニル)シクロペンタ - 1, 3 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン)ビス(アザンジイル)ビス(オキソメチレン))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカルバメートからなる群から選択される、化合物。

【請求項 5】

請求項 1 または 4 に記載の化合物または塩を含む医薬組成物。

30

【請求項 6】

請求項 1 または 4 に記載の化合物または塩および別の抗 HCV 剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国特許出願公開第 2010/0317568 号、同第 2011/0092415 号、同第 2011/0207699 号、2011 年 5 月 4 日出願の米国特許出願第 13/100,827 号および 2011 年 2 月 25 日出願の米国仮出願番号第 61/446,800 号の内容全体を参照により組み込む。

【0002】

40

本発明は、C 型肝炎ウイルス(「HCV」)の複製を阻害するのに有効な化合物に関する。本発明は、これらの化合物を含む組成物および HCV 感染症を治療するためのこれらの化合物の使用方法にも関する。

【背景技術】

【0003】

HCV は、フラビビリダエ(Flaviviridae)ファミリーのヘパシウイルス属(Hepacivirus genus)に属する RNA ウイルスである。外被 HCV ビリオンは、単一の中断されていないオープンリーディングフレーム中に、すべて公知のウイルス特異的タンパク質をコード化するポジティブ鎖 RNA ゲノムを含む。オープンリーディングフレームはおよそ 9500 個のヌクレオチドを含み、アミノ酸約 3000 個の

50

単一の大きなポリタンパク質をコードする。ポリタンパク質は、コアタンパク質、エンベロープタンパク質 E 1 および E 2、膜結合タンパク質 p 7 ならびに非構造タンパク質 NS 2、NS 3、NS 4 A、NS 4 B、NS 5 A および NS 5 B を含む。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

HCV 感染症は、肝硬変および肝細胞癌腫を含む進行性の肝臓病変に関係する。慢性 C 型肝炎は、リバビリンと併用してペグインターフェロン - で治療することができる。多くの使用者が副作用に苦しんでおり、身体からのウイルスの排除がしばしば不十分であるため、有効性および忍容性に実質的な限界が残る。したがって、HCV 感染症を治療するための新規な薬物の必要性がある。

10

【課題を解決するための手段】

【0005】

(要旨)

本発明は、式 I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F または I_G の化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする。これらの化合物および塩は HCV の複製を阻害することができ、したがって HCV 感染症の治療に有用である。

【0006】

本発明はまた、本発明の化合物または塩を含む組成物も特色とする。この組成物は、HCV ヘリカーゼ阻害剤、HCV ポリメラーゼ阻害剤、HCV プロテアーゼ阻害剤、HCV NS 5 A 阻害剤、CD 8 1 阻害剤、サイクロフィリン阻害剤または内部リボソーム侵入部位 (IRES) 阻害剤などの追加の治療剤も含むことができる。

20

【0007】

本発明はさらに、HCV 複製を阻害するための本発明の化合物または塩の使用方法を特色とする。この方法は、HCV ウイルスに感染した細胞を本発明の化合物または塩と接触させ、それによって細胞中での HCV ウイルスの複製を阻害するステップを含む。

【0008】

さらに、本発明は、HCV 感染症を治療するために本発明の化合物もしくは塩またはそれを含む組成物を使用する方法を特色とする。この方法は、本発明の化合物もしくは塩またはそれを含む医薬組成物を、それを必要とする患者に投与し、それによって患者における HCV ウイルスの血中濃度または組織内濃度を低下させるステップを含む。

30

【0009】

本発明はまた、HCV 感染症の治療用の医薬品の製造のための本発明の化合物または塩の使用も特色とする。

【0010】

さらに、本発明は、本発明の化合物または塩の製造方法を特色とする。

【0011】

本発明の他の特徴、目的および利点は、以下の詳細な説明で明らかである。しかし、本発明の好ましい実施形態を示しているが、その詳細な説明は例示のために過ぎず、限定されないことを理解すべきである。本発明の範囲内の様々な変更および改変は、その詳細な説明から当業者に明らかなものとなる。

40

【発明を実施するための形態】

【0012】

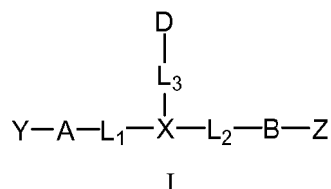
(詳細な説明)

【0013】

本発明は、式 I を有する化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする。

【0014】

【化1】



(式中：

XはC₃ - C₈シクロアルキルまたはC₅ - C₈シクロアルケニルであり、1つもしくは複数のR_AまたはR_Fで場合によって置換されており；

10

L₁およびL₂はそれぞれ独立に結合；または、それぞれが出現ごとに独立に1つもしくは複数のR_Lで場合によって置換されているC₁ - C₆アルキレン、C₂ - C₆アルケニレンまたはC₂ - C₆アルキニレンから選択され；

L₃は結合または - L_S - K - L_S' - であり、Kは、結合、- O -、- S -、- N (R_B) -、- C (O) -、- S (O)₂ -、- S (O) -、- OS (O) -、- OS (O)₂ -、- S (O)₂ O -、- S (O) O -、- C (O) O -、- OC (O) -、- OC (O) O -、- C (O) N (R_B) -、- N (R_B) C (O) -、- N (R_B) C (O) O -、- OC (O) N (R_B) -、- N (R_B) S (O) -、- N (R_B) S (O)₂ -、- S (O) N (R_B) -、- S (O)₂ N (R_B) -、- C (O) N (R_B) C (O) -、- N (R_B) C (O) N (R_B') -、- N (R_B) SO₂ N (R_B') - または - N (R_B) S (O) N (R_B') - から選択され；

20

AおよびBはそれぞれ独立にC₃ - C₁₂炭素環または3員から12員の複素環であり、それぞれ独立に1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；

DはC₃ - C₁₂炭素環または3員から12員の複素環であり、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されているか；またはDはC₃ - C₁₂炭素環または3員から12員の複素環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており、JはC₃ - C₁₂炭素環または3員から12員の複素環であり、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されているか；またはJは - SF₅であるか；またはDは水素またはR_Aであり；

Yは - T' - C (R₁ R₂) N (R₅) - T - R_D、- T' - C (R₃ R₄) C (R₆ R₇) - T - R_D、- L_K - T - R_D または - L_K - E から選択され；

30

R₁およびR₂はそれぞれ独立にR_Cであり、R₅はR_Bであるか；またはR₁はR_Cであり、R₂およびR₅はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている3員から12員の複素環を形成しており；

R₃、R₄、R₆およびR₇はそれぞれ独立にR_Cであるか；またはR₃およびR₆はそれぞれ独立にR_Cであり、R₄およびR₇はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている3員から12員の炭素環もしくは複素環を形成しており；

Zは - T' - C (R₈ R₉) N (R₁₂) - T - R_D、- T' - C (R₁₀ R₁₁) C (R₁₃ R₁₄) - T - R_D、- L_K - T - R_D または - L_K - E から選択され；

40

R₈およびR₉はそれぞれ独立にR_Cであり、R₁₂はR_Bであるか；またはR₈はR_Cであり、R₉およびR₁₂はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている3員から12員の複素環を形成しており；

R₁₀、R₁₁、R₁₃およびR₁₄はそれぞれ独立にR_Cであるか；またはR₁₀およびR₁₃はそれぞれ独立にR_Cであり、R₁₁およびR₁₄はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている3員から12員の炭素環もしくは複素環を形成しており；

TおよびT'はそれぞれ出現ごとに独立に、結合、- L_S -、- L_S - M - L_S' - または - L_S - M - L_S' - M' - L_S'' - から選択され、MおよびM'はそれぞれ出現ごとに独立に、結合、- O -、- S -、- N (R_B) -、- C (O) -、- S (O)₂ -、

50

- S (O) - 、 - O S (O) - 、 - O S (O)₂ - 、 - S (O)₂ O - 、 - S (O) O - 、 - C (O) O - 、 - O C (O) - 、 - O C (O) O - 、 - C (O) N (R_B) - 、 - N (R_B) C (O) - 、 - N (R_B) C (O) O - 、 - O C (O) N (R_B) - 、 - N (R_B) S (O) - 、 - N (R_B) S (O)₂ - 、 - S (O) N (R_B) - 、 - S (O)₂ N (R_B) - 、 - C (O) N (R_B) C (O) - 、 - N (R_B) C (O) N (R_B') - 、 - N (R_B) S O₂ N (R_B') - 、 - N (R_B) S (O) N (R_B') - 、 C₃ - C₁₂炭素環または3員から12員の複素環から選択され、前記C₃ - C₁₂炭素環および3員から12員の複素環はそれぞれ出現ごとに独立に、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；

L_Kは、出現ごとに独立に結合、- L_S - N (R_B) C (O) - L_S' - もしくは - L_S - C (O) N (R_B) - L_S' - ；または、それぞれが出現ごとに独立に1つもしくは複数のR_Lで場合によって置換されているC₁ - C₆アルキレン、C₂ - C₆アルケニレンもしくはC₂ - C₆アルキニレン；または、それぞれが出現ごとに独立に1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されているC₃ - C₁₂炭素環または3員から12員の複素環から選択され；

Eは出現ごとに独立にC₃ - C₁₂炭素環または3員から12員の複素環から選択され、出現ごとに独立に1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；

R_Dはそれぞれ出現ごとに独立に、水素またはR_Aから選択され；

R_Aは出現ごとに独立にハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは- L_S - R_Eから選択され、2つの隣接するR_Aはそれらが結合している原子およびそれらが結合している原子の間の任意の原子と一緒にになって炭素環もしくは複素環を場合によって形成してよく；

R_BおよびR_B'はそれぞれ出現ごとに独立に、水素；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されているC₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニルまたはC₂ - C₆アルキニル；または3員から6員の炭素環もしくは複素環から選択され；R_BまたはR_B'の中の各3員から6員の炭素環もしくは複素環は、出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₂ - C₆ハロアルケニルまたはC₂ - C₆ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_Cは、出現ごとに独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されているC₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニルまたはC₂ - C₆アルキニル；または3員から6員の炭素環もしくは複素環から選択され；R_C中の各3員から6員の炭素環もしくは複素環は、出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₂ - C₆ハロアルケニルまたはC₂ - C₆ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_Eは、出現ごとに独立に- O - R_S、- S - R_S、- C (O) R_S、- O C (O) R_S、- C (O) O R_S、- N (R_S R_S')、- S (O) R_S、- S O₂ R_S、- C (O) N (R_S R_S')、- N (R_S) C (O) R_S'、- N (R_S) C (O) N (R_S' R_S'')、- N (R_S) S O₂ R_S'、- S O₂ N (R_S R_S')、- N (R_S) S O₂ N (R_S' R_S'')、- N (R_S) S (O) N (R_S' R_S'')、- O S (O) - R_S、-

10

20

30

40

50

OS(O)₂-R_S、-S(O)₂OR_S、-S(O)OR_S、-OC(O)OR_S、-N(R_S)C(O)OR_S'、-OC(O)N(R_SR_S')、-N(R_S)S(O)-R_S'、-S(O)N(R_SR_S')、P(O)(OR_S)₂、-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されているC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニルまたはC₂-C₆アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₆ハロアルケニル、C₂-C₆ハロアルキニル、C(O)OR_Sまたは-N(R_SR_S')から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されているC₃-C₆炭素環または3員から6員の複素環から選択され；

R_Fは出現ごとに独立に、それぞれがO、SまたはNから選択される0、1、2、3、4もしくは5個のヘテロ原子を含み、1つもしくは複数のR_Lで場合によって置換されているC₁-C₁₀アルキル、C₂-C₁₀アルケニルまたはC₂-C₁₀アルキニル；または-(R_X-R_Y)_Q-(R_X-R_Y') (Qは0、1、2、3または4であり、各R_Xは独立にO、SまたはN(R_B)であり、各R_Yは独立に、それぞれがハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されているC₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレンまたはC₂-C₆アルキニレンであり、各R_Y'は独立に、それぞれがハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されているC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニルまたはC₂-C₆アルキニルである)から選択され；

R_Lは、出現ごとに独立にハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ、-O-R_S、-S-R_S、-C(O)R_S、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、-N(R_SR_S')、-S(O)R_S、-SO₂R_S、-C(O)N(R_SR_S')もしくは-N(R_S)C(O)R_S'；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₆ハロアルケニルまたはC₂-C₆ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されているC₃-C₆炭素環 3員から6員の複素環から選択され；2つの隣接するR_Lは、それらが結合している原子およびそれらが結合している原子の間の任意の原子と一緒に becoming 炭素環もしくは複素環を場合によって形成することができ；

L_S、L_S'およびL_S''はそれぞれ出現ごとに独立に、結合；またはそれぞれが出現ごとに1つもしくは複数のR_Lで独立に場合によって置換されているC₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレン、C₂-C₆アルキニレンから選択され；

R_S、R_S'およびR_S''はそれぞれ出現ごとに独立に、水素；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、-O-C₁-C₆アルキル、-O-C₁-C₆アルキレン-O-C₁-C₆アルキル、3員から6員の炭素環もしくは複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されているC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニルまたはC₂-C₆アルキニル；または3員から6員の炭素環もしくは複素環から選択され；R_S、R_S'またはR_S''の中の各3員から6員の炭素環もしくは複素環は、出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハ

10

20

30

40

50

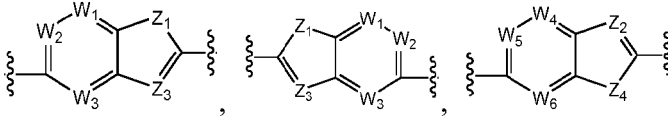
ロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。)

【0015】

A および B は好ましくは、 $C_5 - C_6$ 炭素環（例えば、フェニル）、5員から6員の複素環（例えば、ピリジニルまたはチアゾリル）または8員から12員の二環、例えば

【0016】

【化2】

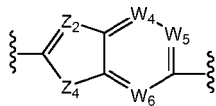


10

または

【0017】

【化3】



であり、 Z_1 は出現ごとに独立に O、S、NH または CH_2 から独立に選択され、 Z_2 は出現ごとに N または CH から選択され、 Z_3 は出現ごとに独立に N または CH から独立に選択され、 Z_4 は出現ごとに O、S、NH または CH_2 から選択され、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 および W_6 はそれぞれ出現ごとに独立に CH または N から選択される。A および B はそれぞれ独立に 1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。

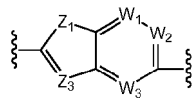
20

【0018】

より好ましくは、A は $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環、

【0019】

【化4】

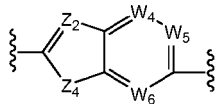


30

または

【0020】

【化5】

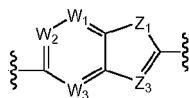


40

から選択され、1 つまたは複数の R_A で場合によって置換されており；B は $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環、

【0021】

【化6】

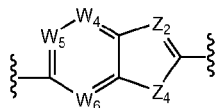


または

【0022】

50

【化7】



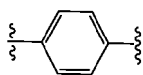
から選択され、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されており； Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 は上記定義通りである。好ましくは、 Z_3 はNであり、 Z_4 はNHである。例えば、Aは、

フェニル（例えば、

【0023】

10

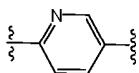
【化8】



）、ピリジニル（例えば、

【0024】

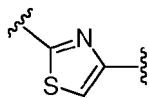
【化9】



）、チアゾリル（例えば、

【0025】

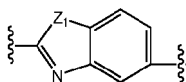
【化10】



）、

【0026】

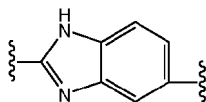
【化11】



（例えば、

【0027】

【化12】

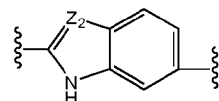


40

）または

【0028】

【化13】

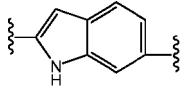


（例えば、

【0029】

50

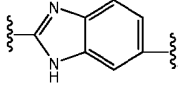
【化14】



または

【0030】

【化15】

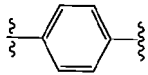


10

)から選択することができ、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されており；Bはフェニル（例えば、

【0031】

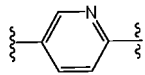
【化16】



)、ピリジニル（例えば、

【0032】

【化17】

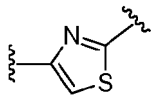


20

)、チアゾリル（例えば、

【0033】

【化18】

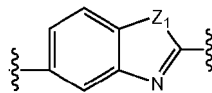


30

)、

【0034】

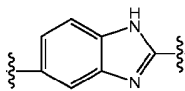
【化19】



(例えば、

【0035】

【化20】

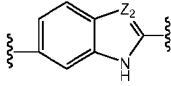


40

)または

【0036】

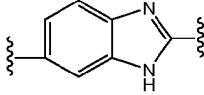
【化 2 1】



(例えば、

【0037】

【化 2 2】

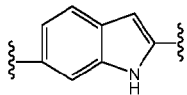


10

または

【0038】

【化 2 3】

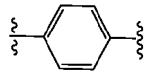


)から選択することができ、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。非常に好ましくは、AとBはどちらもフェニルである(例えば、AとBはどちらも

20

【0039】

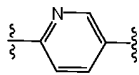
【化 2 4】



である。)。やはり非常に好ましくは、Aは

【0040】

【化 2 5】

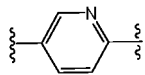


30

であり、Bは

【0041】

【化 2 6】

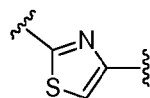


であるか、またはAは

【0042】

【化 2 7】

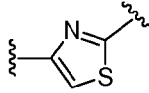
40



であり、Bは

【0043】

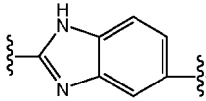
【化28】



であるか、またはAは

【0044】

【化29】

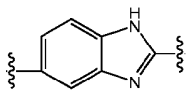


10

であり、Bは

【0045】

【化30】

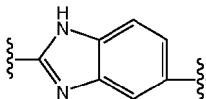


であるか、またはAは

【0046】

【化31】

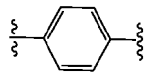
20



であり、Bは

【0047】

【化32】

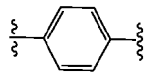


30

であるか、またはAは

【0048】

【化33】

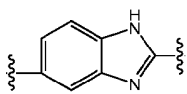


であり、Bは

【0049】

【化34】

40

であり；各AおよびBは1つまたは複数の R_A で独立に場合によって置換されている。

【0050】

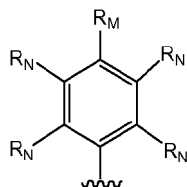
Dは好ましくは $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または6員から12員の二環から選択され、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Dはまた、好ましくは $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルから選択することもでき、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換され

50

ている。より好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環（例えば、フェニル）、5員から6員の複素環（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル）または6員から12員の二環（例えば、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）であり、1つもしくは複数の R_M で置換されており、 R_M はハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S - R_E$ である。やはり好ましくは、Dはフェニルであり、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、Dはフェニルであり、1つまたは複数の R_M で置換されており、 R_M は上記定義通りである。非常に好ましくは、Dは、

【0051】

【化35】

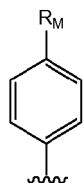


10

または

【0052】

【化36】



20

であり、 R_M は上記定義通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。1つまたは複数の R_N は、やはり好ましくはFなどのハロゲンであってもよい。

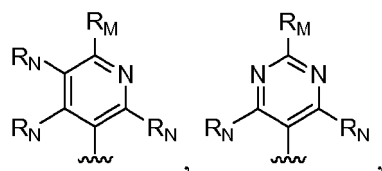
【0053】

Dはやはり好ましくは、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されたピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。より好ましくは、Dはピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルであり、1つまたは複数の R_M で置換されている。非常に好ましくは、Dは

30

【0054】

【化37】

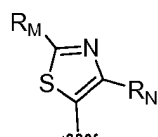


40

または

【0055】

【化38】



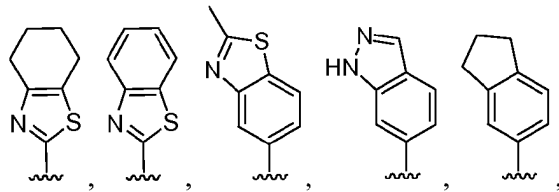
であり、 R_M は上記定義通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素

50

である。1つまたは複数の R_N は、やはり好ましくは F などのハロゲンであってもよい。D はやはり好ましくは、インダニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリルまたはインダゾリルであり、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、D は、インダニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリルまたはベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イルであり、1つまたは複数の R_M で置換されている。非常に好ましくは、D は

【0056】

【化39】

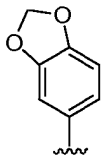


10

または

【0057】

【化40】



20

であり、1つまたは複数の R_M で場合によって置換されている。

【0058】

好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルもしくは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。より好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。非常に好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

30

40

【0059】

やはり好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソもしくはシアノであるか；または R_M は $-L_S - R_E$ であり、 L_S は結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R_E は $-N(R_S R_S')$ 、 $-O - R_S$ 、 $-C(O)R -$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ であり、 R_S および R_S' は、例えば、それぞれ、出現ごとに独立に(1)水素または(2)出現ごとに独

50

立に1つもしくは複数のハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは3員から6員の複素環で場合によって置換された C_1-C_6 アルキルから選択されてよい；または、 R_M は、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルであるか；または R_M はそれぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_3-C_6 炭素環または3員から6員の複素環である。より好ましくは、 R_M は、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード)、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシまたは、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、シアノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル、イソプロピル、tert-ブチル)、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルである。例えば、 R_M は、 CF_3 、 $-C(CF_3)_2-OH$ 、 $-C(CH_3)_2-CN$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2OH$ または $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ である。やはり好ましくは、 R_M は $-L_S-R_E$ であり、 L_S は結合であり、 R_E は $-N(R_S R_S')$ 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-SO_2R_S$ または $-SR_S$ である。例えば、 L_S が結合である場合、 R_E は $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ (例えば、 $-NMe_2$)； $-N(C_1-C_6アルキレン-O-C_1-C_6アルキル)_2$ (例えば、 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$)； $-N(C_1-C_6アルキル)(C_1-C_6アルキレン-O-C_1-C_6アルキル)$ (例えば、 $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$)； $-O-C_1-C_6アルキル$ (例えば、 $-O-Me$ 、 $-O-Et$ 、 $-O-イソプロピル$ 、 $-O-tert-ブチル$ 、 $-O-n-ヘキシル$)； $-O-C_1-C_6ハロアルキル$ (例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$)； $-O-C_1-C_6アルキレン-ピペリジン$ (例えば、 $-O-CH_2CH_2-1-ピペリジル$)； $-N(C_1-C_6アルキル)C(O)OC_1-C_6アルキル$ (例えば、 $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$)、 $-N(C_1-C_6アルキル)SO_2C_1-C_6アルキル$ (例えば、 $-N(CH_3)SO_2CH_3$)； $-SO_2C_1-C_6アルキル$ (例えば、 $-SO_2Me$)； $-SO_2C_1-C_6ハロアルキル$ (例えば、 $-SO_2CF_3$)；または $-S-C_1-C_6ハロアルキル$ (例えば、 SCF_3)である。やはり好ましくは、 R_M は $-L_S-R_E$ であり、 L_S は $C_1-C_6アルキレン$ (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$)であり、 R_E は $-O-R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ または $-P(O)(OR_S)_2$ である。例えば、 R_M は $-C_1-C_6アルキレン-O-R_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$)； $-C_1-C_6アルキレン-C(O)OR_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$)； $-C_1-C_6アルキレン-N(R_S)C(O)OR_S'$ (例えば、 $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$)；または $-C_1-C_6アルキレン-P(O)(OR_S)_2$ (例えば、 $-CH_2-P(O)(OEt)_2$)である。やはりより好ましくは、 R_M は、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_3-C_6 炭素環または3員から6員の複素環である。例えば、 R_M は、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパ-1-イル、シクロヘキシル)、フェニル、ヘテロシクリル(例えば、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-

10

20

30

40

50

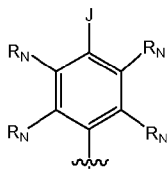
メトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、4 - メチルピペリジン - 1 - イル、3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、ピリジニル、ピリジン - 3 - イル、6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)である。非常に好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシ(例えば、tert - ブチル、 CF_3)から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0060】

より好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、前記 $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されており、Jは1つまたは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。やはり好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。やはり好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは6員から12員の二環(例えば、Jがそれを介してDと共有結合している窒素環原子を含む7員から12員の縮合、架橋またはスピロ二環)であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、Dはフェニルであり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。非常に好ましくは、Dは、

【0061】

【化41】



であり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはハロゲンであり、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもし

10

20

30

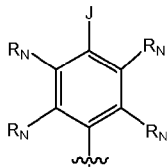
40

50

くは複数の R_A で場合によって置換されており、好ましくは、 J は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。やはり好ましくは、 D は

【0062】

【化42】



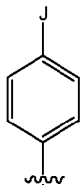
10

であり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはハロゲンであり、 J は $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、 J は1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。やはり好ましくは、 D は、

20

【0063】

【化43】



30

であり、 J は $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、 J はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。

【0064】

40

X は好ましくは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。 X は、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであってもよく；2つの隣接する X 上の R_A は、それらが結合している環原子と一緒にあって、場合によって5員から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。より好ましくは、 X はシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されており、2つの隣接する X 上の R_A はそれらが結合している環原子と一緒にあって場合によって5員から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。

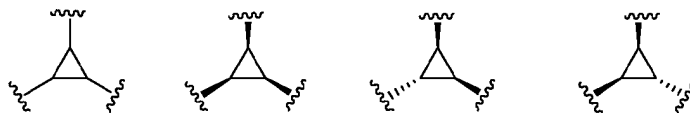
【0065】

50

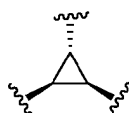
好ましいXの非限定的な例には以下のシクロプロピル環が含まれ、そのそれぞれは、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている；

【0066】

【化44】



10



20

。

示されているように、上記シクロプロピル環の位置のいずれかでの相対的立体構造は *cis* 型であっても *trans* 型であってもよい。シクロプロピルの位置のいずれかでの場合による置換基 R_A または R_F の立体構造は、シクロプロピル環上の他の任意の位置での任意の置換基に対して変化することができる。シクロプロピルと結合している具体的な置換基に応じて、任意の炭素での立体構造は (*R*) であっても (*S*) であってもよい。

【0067】

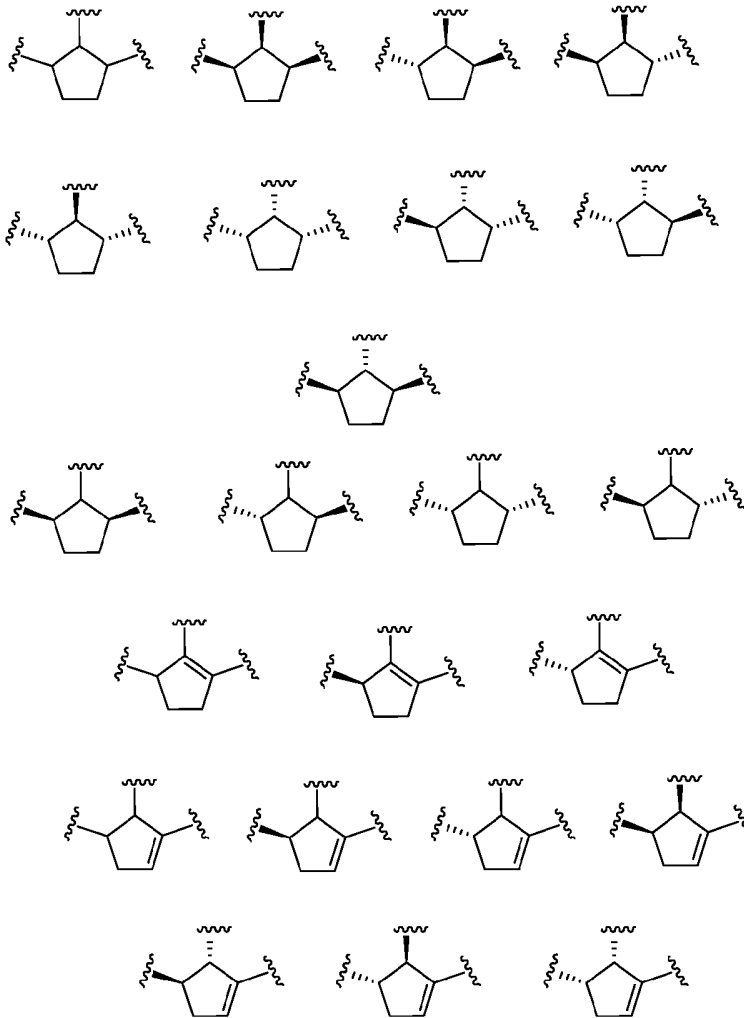
好ましいXの非限定的な例には、以下のシクロペンチルまたはシクロペンテニル環が含まれ、そのそれぞれは1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている

：

【0068】

30

【化45】



10

20

30

示されているように、上記シクロペンチル環の位置のいずれかでの相対立体構造は *cis* 型であっても *trans* 型であってもよい。シクロペンチルまたはシクロペンテニルの位置のいずれかでの R_A または R_F の場合による置換基の立体構造は、シクロプロピル環上の他の任意の位置での任意の置換基に対して変化することができる。シクロペンチルまたはシクロペンテニルと結合している具体的な置換基に応じて、任意の炭素での立体構造は (*R*) であっても (*S*) であってもよい。

【0069】

好ましくは、 R_F は $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 - C_{10}$ アルキニルであり、そのそれぞれは *O*、*S* または *N* から選択される 0、1、2、3、4 もしくは 5 個のヘテロ原子を含み、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている。やはり好ましくは、 R_F は $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 - C_{10}$ アルキニルであり、そのそれぞれは 0、1、2、3、4 もしくは 5 個の *O* を含み、1 つもしくは複数の R_L で独立に場合によって置換されている。やはり好ましくは、 R_F は $-(R_X - R_Y)_Q - (R_X - R_Y')$ であり、*Q* は 0、1、2、3 もしくは 4 であり；各 R_X は独立に *O*、*S* または *N* (R_B) であり；各 R_Y は独立に、それぞれがハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ ア

40

50

ルキニレンであり；各 R_Y は独立に、それぞれがハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。好ましくは、各 R_X は O である。より好ましくは、 X は1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されており、各 R_F は $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 - C_{10}$ アルキニルから独立に選択され、そのそれぞれは 0 、 1 、 2 または 3 個の O を含み、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている。やはり好ましくは、 X は1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されており、各 R_F は $-(O - C_1 - C_6 \text{ アルキレン})_Q - (O - C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ から独立に選択され、 Q は好ましくは 0 、 1 、 2 または 3 である。

10

【0070】

L_1 および L_2 は独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は好ましくは結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ から選択され、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。より好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ ）であり、1つもしくは複数の R_L で独立に場合によって置換されている。非常に好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ結合である。

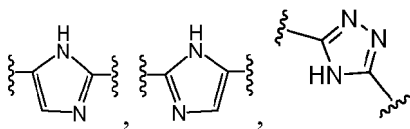
20

【0071】

Y は好ましくは、 $-L_5 - C(R_1 R_2)N(R_5) - T - R_D$ 、 $-L_5 - C(R_3 R_4)C(R_6 R_7) - T - R_D$ 、 $-G - C(R_1 R_2)N(R_5) - T - R_D$ 、 $-G - C(R_3 R_4)C(R_6 R_7) - T - R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5) - T - R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7) - T - R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_1 R_2)N(R_5) - T - R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7) - T - R_D$ 、 $-N(R_B)C(O) - L_5 - E$ または $-C(O)N(R_B) - L_5 - E$ から選択される。 G は $C_5 - C_6$ 炭素環または 5 員から 6 員の複素環、例えば

【0072】

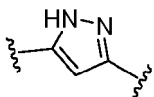
【化46】



または

【0073】

【化47】



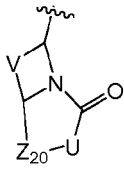
であり、1つもしくは複数の R_A （例えば、1つもしくは複数のクロロまたはブromo）で場合によって置換されている。 E は好ましくは 7 員から 12 員の二環（例えば

【0074】

30

40

【化48】

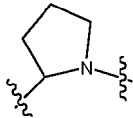


であり、Uは出現ごとに独立に $-(CH_2)-$ または $-(NH)-$ から選択され；Vおよび Z_{20} はそれぞれ独立に $C_1 - C_4$ アルキレン、 $C_2 - C_4$ アルケニレンまたは $C_2 - C_4$ アルキニレンから選択され、その中で少なくとも1個の炭素原子はO、SまたはNで独立に場合によって置き換えられていてよい。)であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A (これらに限定されないが、ヒドロキシ、ハロ (例えば、フルオロ)、 $C_1 - C_6$ アルキル (例えば、メチル) または $C_2 - C_6$ アルケニル (例えば、アリル) など) で場合によって置換された5員から6員の複素環または6員から12員の二環 (例えば、

10

【0075】

【化49】

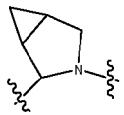


20

もしくは

【0076】

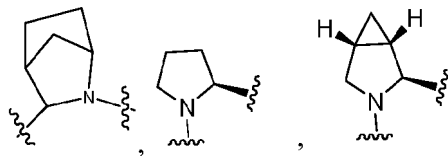
【化50】



、または

【0077】

【化51】

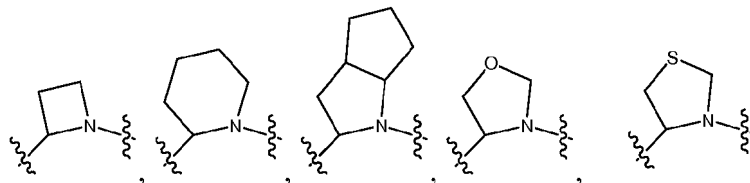


30

、または

【0078】

【化52】

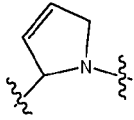


40

もしくは

【0079】

【化53】

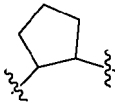


)を形成しており； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A （これらに限定されないが、ヒドロキシ、ハロ（例えば、フルオロ）、 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）または $C_2 - C_6$ アルケニル（例えば、アリル））で場合によって置換された5員から6員の炭素環/複素環または6員から12員の二環（例えば、

10

【0080】

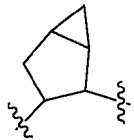
【化54】



または

【0081】

【化55】



)を形成している。

【0082】

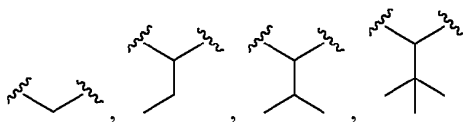
Yは $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ または $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_{Y'}-M'-R_D$ から選択することもでき、Mは好ましくは結合、 $-C(O)N(R_B)$ - または $-N(R_B)C(O)$ - であり、M'は好ましくは結合、 $-C(O)N(R_B)$ -、 $-N(R_B)C(O)$ -、 $-N(R_B)C(O)O$ -、 $N(R_B)C(O)N(R_B')$ -、 $-N(R_B)S(O)$ - または $-N(R_B)S(O)_2$ - であり、 $L_{Y'}$ は好ましくは1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキレンである。 $L_{Y'}$ は L_S である。 $L_{Y'}$ は、例えば $C_1 - C_6$ アルキレン、例えば、これらに限定されないが、

30

40

【0083】

【化56】



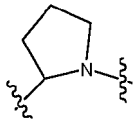
または

【0084】

$2) N(R_5) - C(O) - L_{Y'} - R_D$ 、 $- N(R_B) CO - C(R_1 R_2) N(R_5)$
 $- R_D$ 、 $- L_S - C(R_1 R_2) N(R_5) - C(O) - L_{Y'} - N(R_B) C(O)$
 $O - R_D$ 、 $- L_S - C(R_1 R_2) N(R_5) - C(O) - L_{Y'} - N(R_B) C(O)$
 $- R_D$ 、 $- L_S - C(R_1 R_2) N(R_5) - C(O) - L_{Y'} - N(R_B) S(O)_2$
 $- R_D$ 、 $- L_S - C(R_1 R_2) N(R_5) - C(O) - L_{Y'} - N(R_B R_B') - R$
 D 、 $- L_S - C(R_1 R_2) N(R_5) - C(O) - L_{Y'} - O - R_D$ 、 $- L_S - C(R$
 $1 R_2) N(R_5) - C(O) - L_{Y'} - R_D$ 、 $- L_S - C(R_1 R_2) N(R_5) - R$
 D 、 $- N(R_B) CO - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_{Y'} - N(R_B)$
 $C(O) O - R_D$ 、 $- N(R_B) CO - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_{Y}$
 $' - N(R_B) C(O) - R_D$ 、 $- N(R_B) CO - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C$ 10
 $(O) - L_{Y'} - N(R_B) S(O)_2 - R_D$ 、 $- N(R_B) CO - C(R_3 R_4) C($
 $R_6 R_7) - C(O) - L_{Y'} - N(R_B R_B') - R_D$ 、 $- N(R_B) CO - C(R_3$
 $R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_{Y'} - O - R_D$ 、 $- N(R_B) CO - C(R_3 R_4$
 $) C(R_6 R_7) - C(O) - L_{Y'} - R_D$ 、 $- N(R_B) CO - C(R_3 R_4) C(R$
 $6 R_7) - R_D$ 、 $- L_S - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_{Y'} - N(R_B$
 $) C(O) O - R_D$ 、 $- L_S - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_{Y'} - N($
 $R_B) C(O) - R_D$ 、 $- L_S - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_{Y'} - N$
 $(R_B) S(O)_2 - R_D$ 、 $- L_S - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_{Y}'$
 $- N(R_B R_B') - R_D$ 、 $- L_S - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_{Y}'$ 20
 $- O - R_D$ 、 $- L_S - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_{Y}' - R_D$ 、または
 $- L_S - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - R_D$ から選択され、 $L_{Y'}$ は好ましくは1つもし
 くは複数の R_L で場合によって置換された $C_1 - C_6$ アルキレンである。 R_1 は R_C であ
 ってよく、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複
 数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二
 環(例えば、

【0090】

【化62】

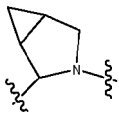


30

または

【0091】

【化63】

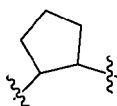


) を形成してよく； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であってよく、 R_4 および
 R_7 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によ
 って置換されている5員から6員の炭素環/複素環または6員から12員の二環(例えば

40

【0092】

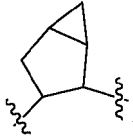
【化64】



または

【0093】

【化65】



)を形成してよい。

【0094】

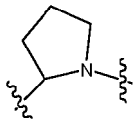
非常に好ましくは、Yは、 $-N(R_B'')CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ もしくは $-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ から選択されるかまたはYは $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ であり、 L_Y は1つもしくは複数の R_L で場合によって置換された C_1-C_6 アルキレンであり、 R_B'' はそれぞれ独立に R_B である。 R_B'' および R_1 はそれぞれ好ましくは水素または C_1-C_6 アルキルであり、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒に、好ましくは、1つもしくは複数の R_A (これらに限定されないが、ヒドロキシ、ハロ(例えば、フルオロ)、 C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル)または C_2-C_6 アルケニル(例えば、アリル)など)で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環(例えば、

10

【0095】

20

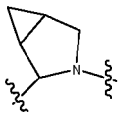
【化66】



または

【0096】

【化67】



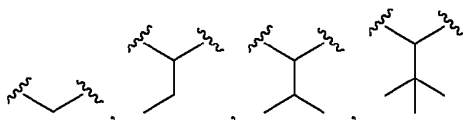
30

)を形成している。 L_Y はそれぞれ独立に L_S である。好ましくは、 L_Y は1つもしくは複数の R_L 、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_3-C_6 炭素環3員から6員の複素環で置換された C_1-C_6 アルキレンである。非常に好ましくは、 L_Y は C_1-C_6 アルキレン、例えば、これらに限定されないが、

40

【0097】

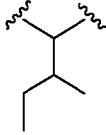
【化68】



または

【0098】

【化69】

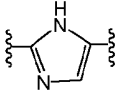


(基 L_Y 内の炭素での立体構造は (R) であっても (S) であってもよい。) であり、 L_Y は 1 つもしくは複数の R_L (例えば、1 つもしくは複数のフェニルまたはメトキシ) で場合によって置換されており、G は好ましくは

【0099】

10

【化70】

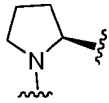


であり、 R_B は水素であり；

- C ($R_1 R_2$) N (R_5) - は

【0100】

【化71】



20

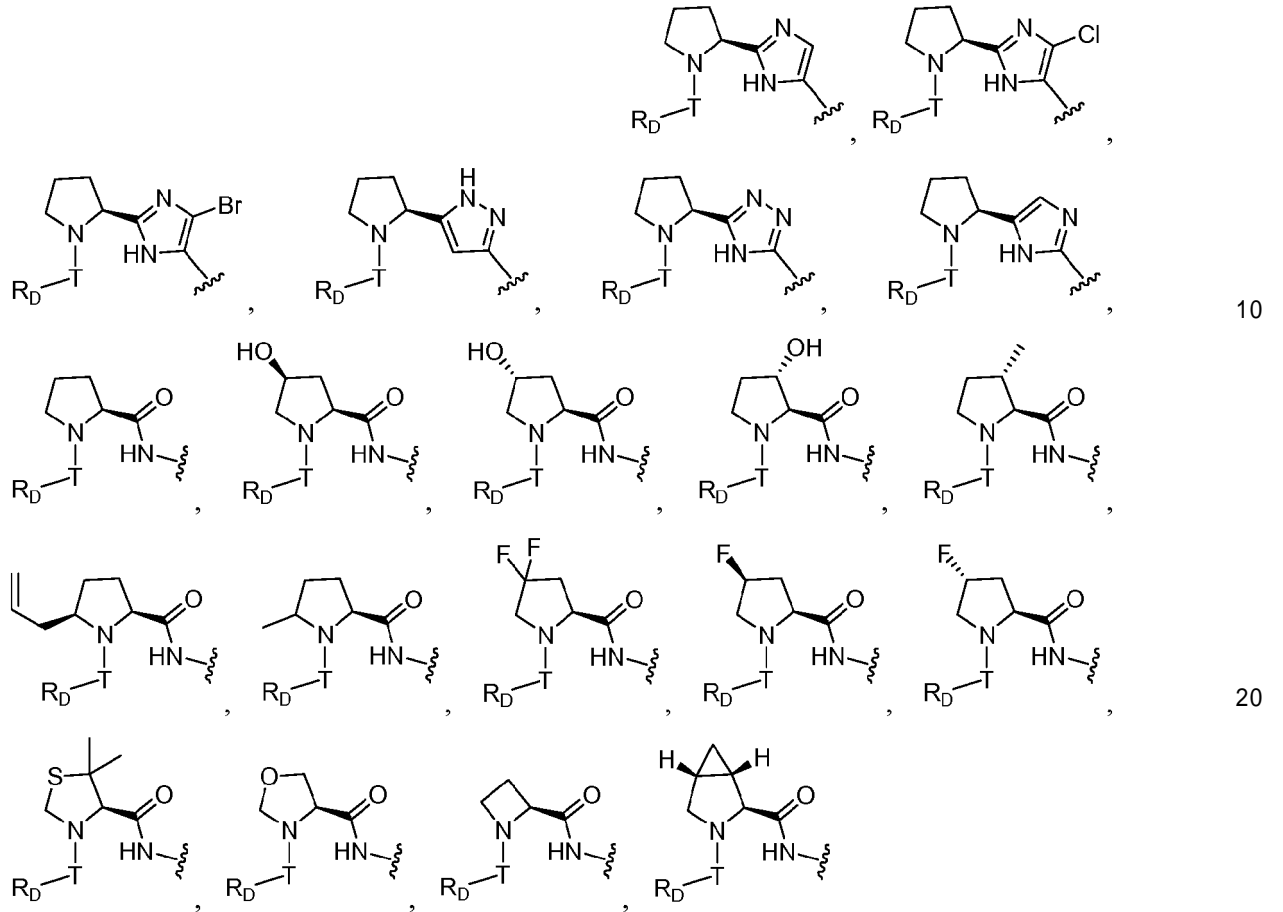
であり； L_S は結合であり； R_E はメトキシである。

【0101】

好ましい Y の非限定的な例には：

【0102】

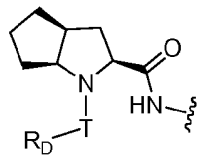
【化72】



または

【0103】

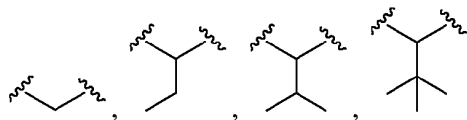
【化73】



が含まれ、TおよびR_Dは本明細書で定義する通りである。Tは例えば -L_S-M-L_S'-M'-L_S"- であってよく、L_Sは結合であり；MはC(O)であり；L_S'はC₁-C₆アルキレン、例えば、これらに限定されないが：

【0104】

【化74】



または

【0105】

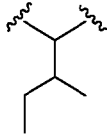
10

20

30

40

【化75】

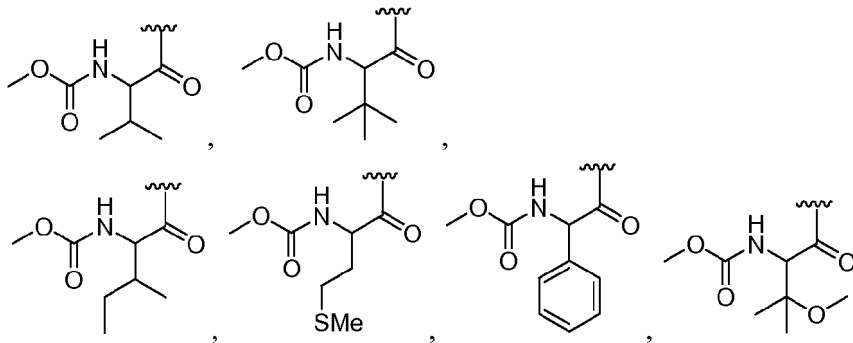


であり、 L_S' は1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されており； R_L は、これらに限定されないが、フェニルまたはメトキシなどの置換基であり； M' は $-NHCO-$ または $-NMeCO-$ であり； L_S'' は結合である。基 L_S' 内の炭素での任意の立体構造は (R) であっても (S) であってもよい。 R_D は例えばメトキシである。 $T-R_D$ には、これらに限定されないが：

10

【0106】

【化76】

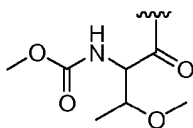


20

または

【0107】

【化77】

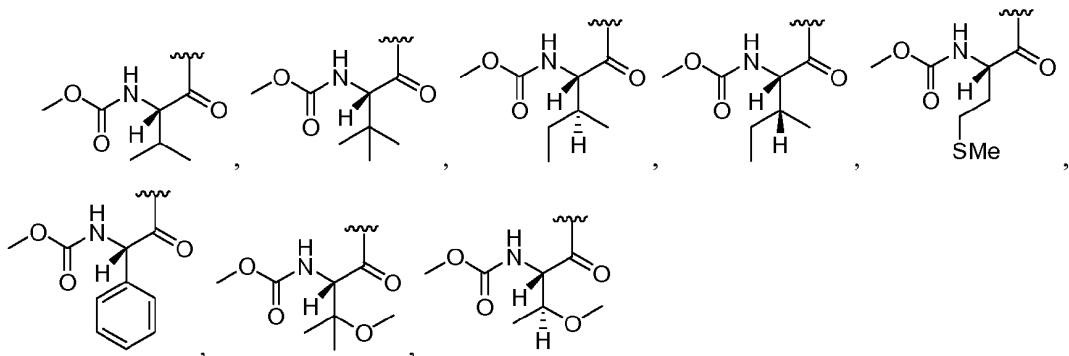


30

が含まれる。 $T-R_D$ は特定の立体化学的配置を含むこともでき；したがって、 $T-R_D$ は、これらに限定されないが：

【0108】

【化78】

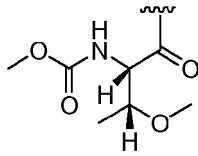


40

および

【0109】

【化79】



を含む。

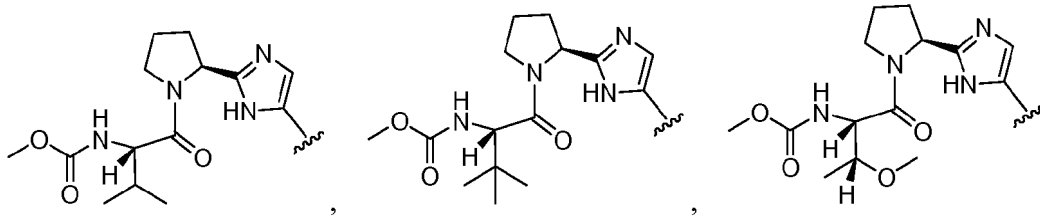
【0110】

好ましいYの非限定的な例には：

10

【0111】

【化80】

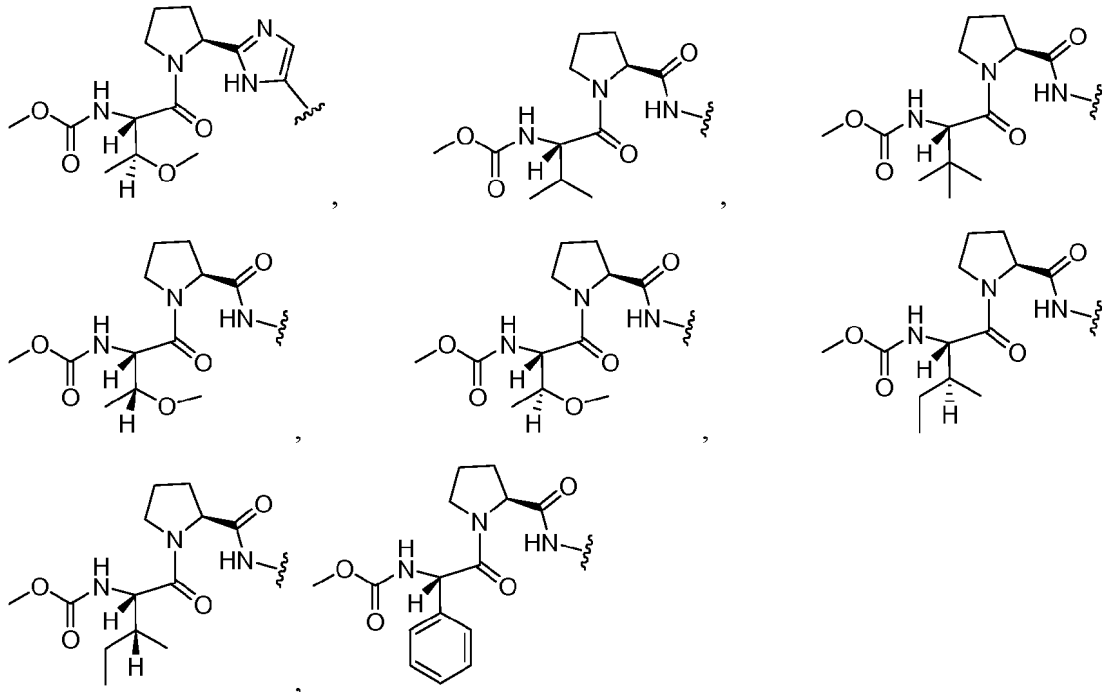


または

20

【0112】

【化81】



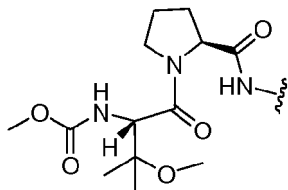
30

40

または

【0113】

【化82】



50

も含まれる。

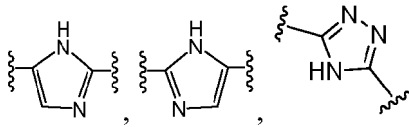
【0114】

Zは好ましくは、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S-E$ または $-C(O)N(R_B)-L_S-E$ から選択される。Gは C_5-C_6 炭素環または5員から6員の複素環、例えば

10

【0115】

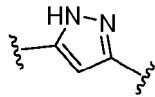
【化83】



または

【0116】

【化84】

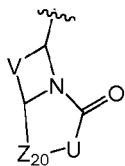


20

であり、1つもしくは複数の R_A （例えば、1つもしくは複数のクロロまたはブromo）で場合によって置換されている。Eは好ましくは8員から12員の二環（例えば

【0117】

【化85】



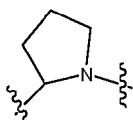
30

、ここでUは出現ごとに独立に $-(CH_2)-$ または $-(NH)-$ から選択され；Vおよび Z_{20} はそれぞれ独立に C_1-C_4 アルキレン、 C_2-C_4 アルケニレンまたは C_2-C_4 アルキニレンから選択され、その中で少なくとも1個の炭素原子はO、SまたはNで独立に場合によって置き換えられている。）であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A （例えば、これらに限定されないが、ヒドロキシ、ハロ（例えば、フルオロ）、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル）または C_2-C_6 アルケニル（例えば、アリル）など）で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環（例えば、

40

【0118】

【化86】

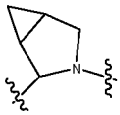


または

50

【 0 1 1 9 】

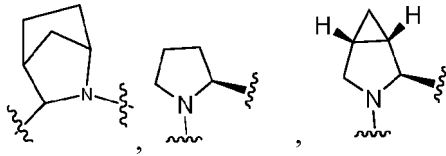
【 化 8 7 】



; または

【 0 1 2 0 】

【 化 8 8 】

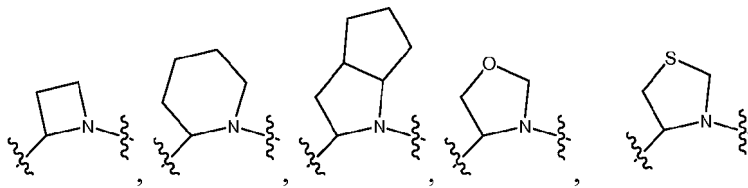


10

; または

【 0 1 2 1 】

【 化 8 9 】

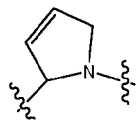


20

もしくは

【 0 1 2 2 】

【 化 9 0 】

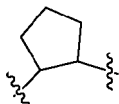


30

)を形成しており; R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A (これらに限定されないが、ヒドロキシ、ハロ(例えば、フルオロ)、 $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)または $C_2 - C_6$ アルケニル(例えば、アリル)など)で場合によって置換されている5員から6員の炭素環/複素環または6員から12員の二環(例えば、

【 0 1 2 3 】

【 化 9 1 】

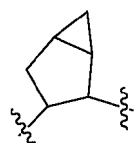


40

または

【 0 1 2 4 】

【 化 9 2 】



50

)を形成している。

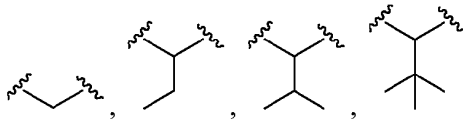
【0125】

Zは、 $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ または $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_{Y'}-M'-R_D$ から選択することもでき、Mは好ましくは結合、 $-C(O)N(R_B)$ -または $-N(R_B)C(O)-$ であり、M'は好ましくは結合、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $N(R_B)C(O)N(R_{B'})-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ または $-N(R_B)S(O)_2-$ であり、 $L_{Y'}$ は好ましくは1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている C_1-C_6 アルキレンである。 $L_{Y'}$ はそれぞれ独立に L_S である。 $L_{Y'}$ は例えば、 C_1-C_6 アルキレン、例えばこれらに限定されないが、

10

【0126】

【化93】

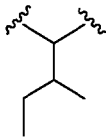


20

または

【0127】

【化94】

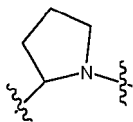


であり；場合による R_L は、これらに限定されないが、フェニル、 $-SMe$ またはメトキシなどの置換基である。基 $L_{Y'}$ 内の炭素での任意の立体構造は(R)であっても(S)であってもよい。より好ましくは、 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A (例えば、1つもしくは複数のヒドロキシ)で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環(例えば、

30

【0128】

【化95】

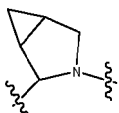


40

または

【0129】

【化96】



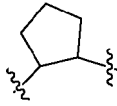
)を形成しており； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって

50

置換されている5員から6員の炭素環/複素環または6員から12員の二環(例えば、

【0130】

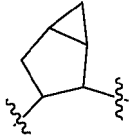
【化97】



または

【0131】

【化98】



10

)を形成している。

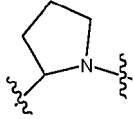
【0132】

やはり好ましくは、Zは $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-R_D$ 、または $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$ から選択され、 $L_{Y'}$ は好ましくは1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている C_1-C_6 アルキレンである。 R_8 は R_C であってよく、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環(例えば、

【0133】

50

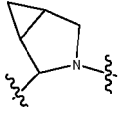
【化99】



または

【0134】

【化100】

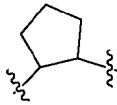


10

)を形成してよく； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であってよく、 R_{11} および R_{14} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の炭素環/複素環または6員から12員の二環（例えば、

【0135】

【化101】

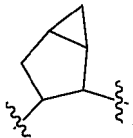


20

または

【0136】

【化102】



30

)を形成してよい。

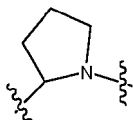
【0137】

非常に好ましくは、Zは $-N(R_B'')CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ または $-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ から選択される、またはZは $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ であり、 L_Y は1つもしくは複数の R_L で場合によって置換された C_1-C_6 アルキレンであり、 R_B'' はそれぞれ独立に R_B である。 R_B'' および R_8 はそれぞれ好ましくは水素または C_1-C_6 アルキルであり、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、好ましくは、1つもしくは複数の R_A （これらに限定されないが、ヒドロキシ、ハロ（例えば、フルオロ）、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル）または C_2-C_6 アルケニル（例えば、アリル）など）で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環（例えば、

40

【0138】

【化103】

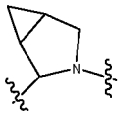


または

50

【 0 1 3 9 】

【 化 1 0 4 】

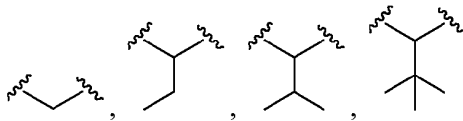


)を形成している。L_γはそれぞれ独立にL_δである。好ましくは、L_γは、1つもしくは複数のR_L、例えばハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₆ハロアルケニルまたはC₂-C₆ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されているC₃-C₆炭素環3員から6員の複素環で置換されたC₁-C₆アルキレンである。非常に好ましくは、L_γはC₁-C₆アルキレン、例えば、これらに限定されないが、

10

【 0 1 4 0 】

【 化 1 0 5 】

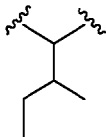


20

または

【 0 1 4 1 】

【 化 1 0 6 】

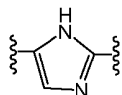


(基L_γ内の炭素での立体構造は(R)であっても(S)であってもよい。)であり；L_γは1つもしくは複数のR_L(例えば、1つもしくは複数のフェニルまたはメトキシ)で場合によって置換されており；Gは好ましくは

30

【 0 1 4 2 】

【 化 1 0 7 】

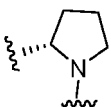


であり；R_B”は水素であり；-C(R₈R₉)N(R_{1 2})-は

【 0 1 4 3 】

【 化 1 0 8 】

40



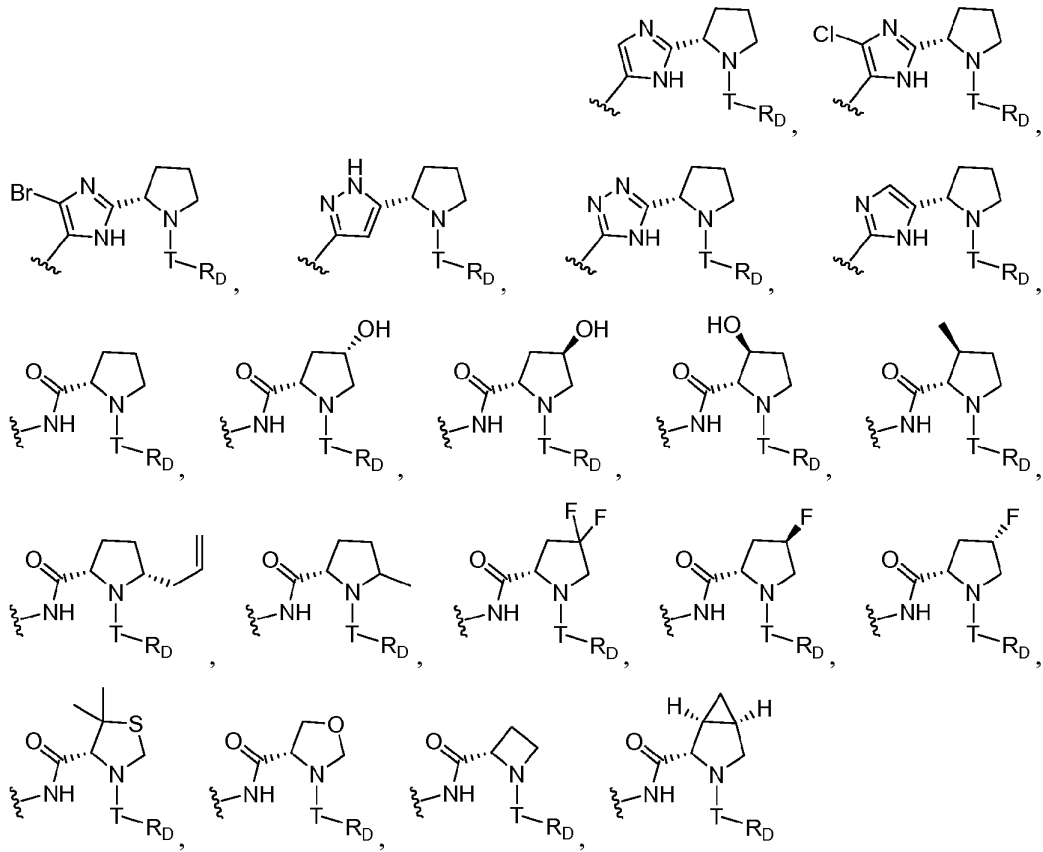
であり；L_δは結合であり；R_Eはメトキシである。

【 0 1 4 4 】

好ましいZの非限定的な例には：

【 0 1 4 5 】

【化109】



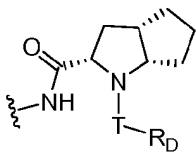
10

20

または

【0146】

【化110】

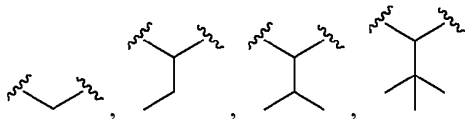


30

が含まれ、TおよびR_Dは本明細書で定義する通りである。Tは、例えば - L_S - M - L_S' - M' - L_S'' - であってよく、L_Sは結合であり；MはC(O)であり；L_S'はC₁ - C₆アルキレン、例えばこれらに限定されないが、

【0147】

【化111】

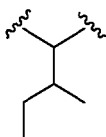


40

または

【0148】

【化112】



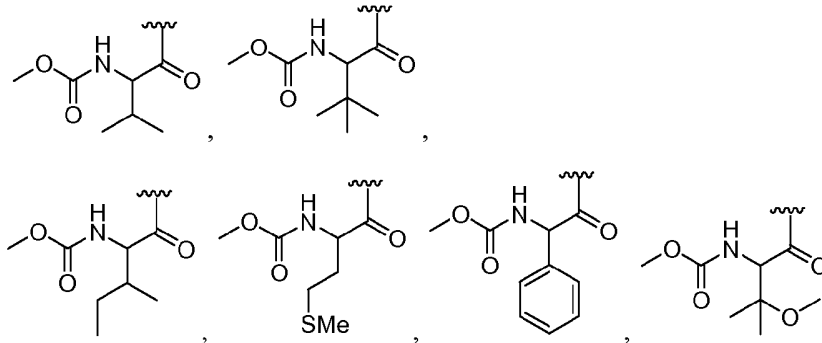
であり、L_S'は1つもしくは複数のR_Lで場合によって置換されており；場合によるR

50

L は、これらに限定されないが、フェニルまたはメトキシなどの置換基であり；M' は -NH C(O)- または -NMe C(O)- であり；L_S' は結合である。基 L_S' 内の炭素での任意の立体構造は (R) であっても (S) であってもよい。R_D は例えばメトキシである。T - R_D には、これらに限定されないが：

【0149】

【化113】

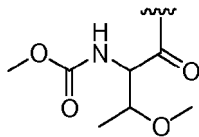


10

または

【0150】

【化114】

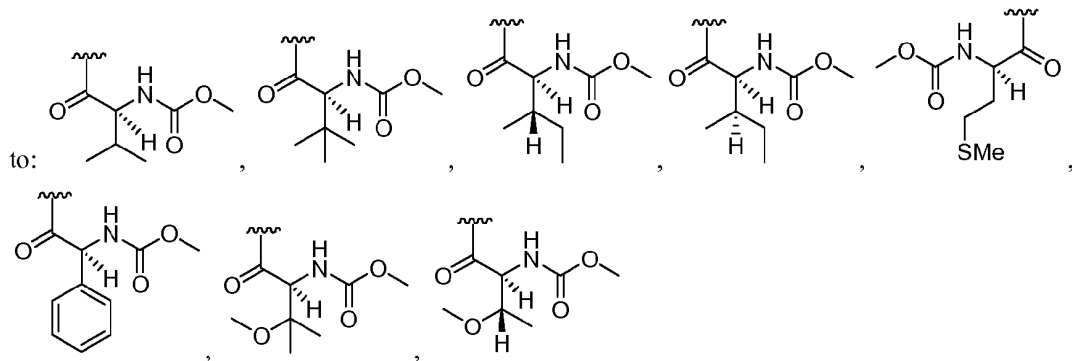


20

が含まれる。T - R_D は特定の立体化学的配置を含むこともでき、したがって T - R_D には、これらに限定されないが

【0151】

【化115】

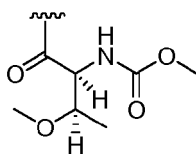


30

および

【0152】

【化116】



40

が含まれる。

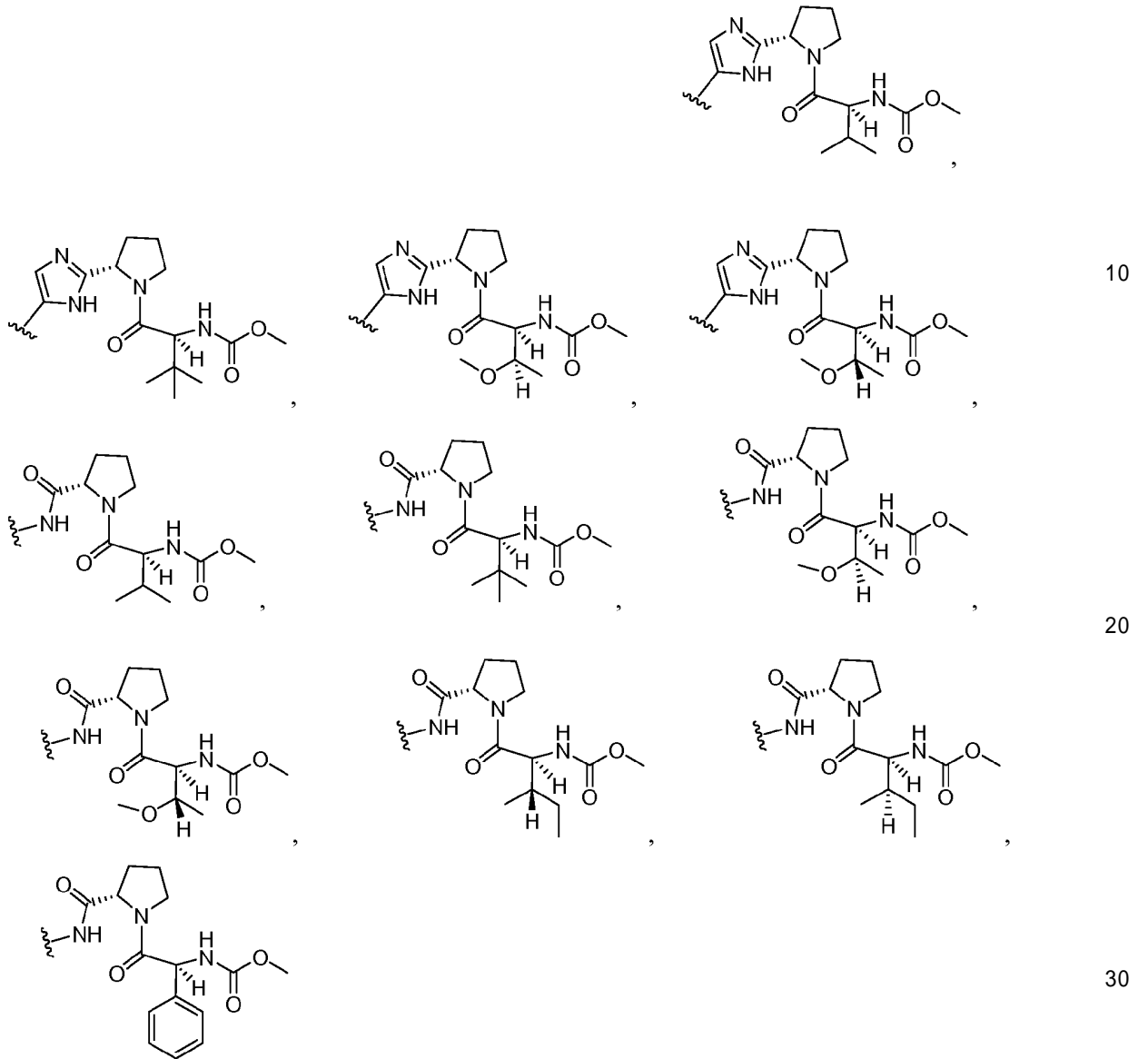
【0153】

好ましい Z の非限定的な例には：

【0154】

50

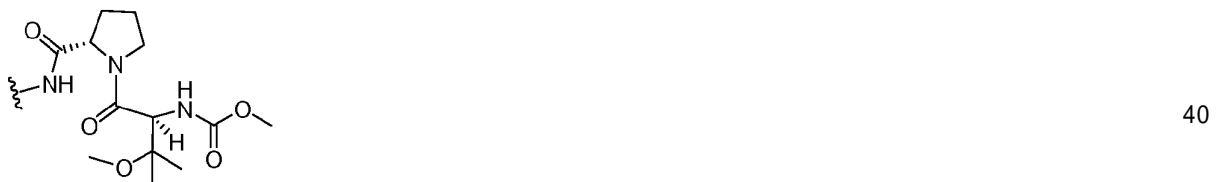
【化 1 1 7】



または

【 0 1 5 5 】

【化 1 1 8】



も含まれる。

【 0 1 5 6 】

Tは、これらに限定されないが、出現ごとに $-C(O)-L_S'$ 、 $-C(O)O-L_S'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''$ または $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''$ から独立に選択されてよい。好ましくは、Tは出現ごとに独立に $-C(O)-L_S'-M'-L_S''$ または $-N(R_B)C(O)$

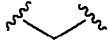
O) - L_S' - M' - L_S" - から選択される。より好ましくは、Tは出現ごとに独立に - C(O) - L_S' - N(R_B)C(O) - L_S" - または - C(O) - L_S' - N(R_B)C(O)O - L_S" - から選択される。

【0157】

Tは例えば、- L_S - M - L_S' - M' - L_S" - であってもよく、L_Sは結合であり；MはC(O)であり；L_S'はC₁ - C₆アルキレン（例えば、

【0158】

【化119】



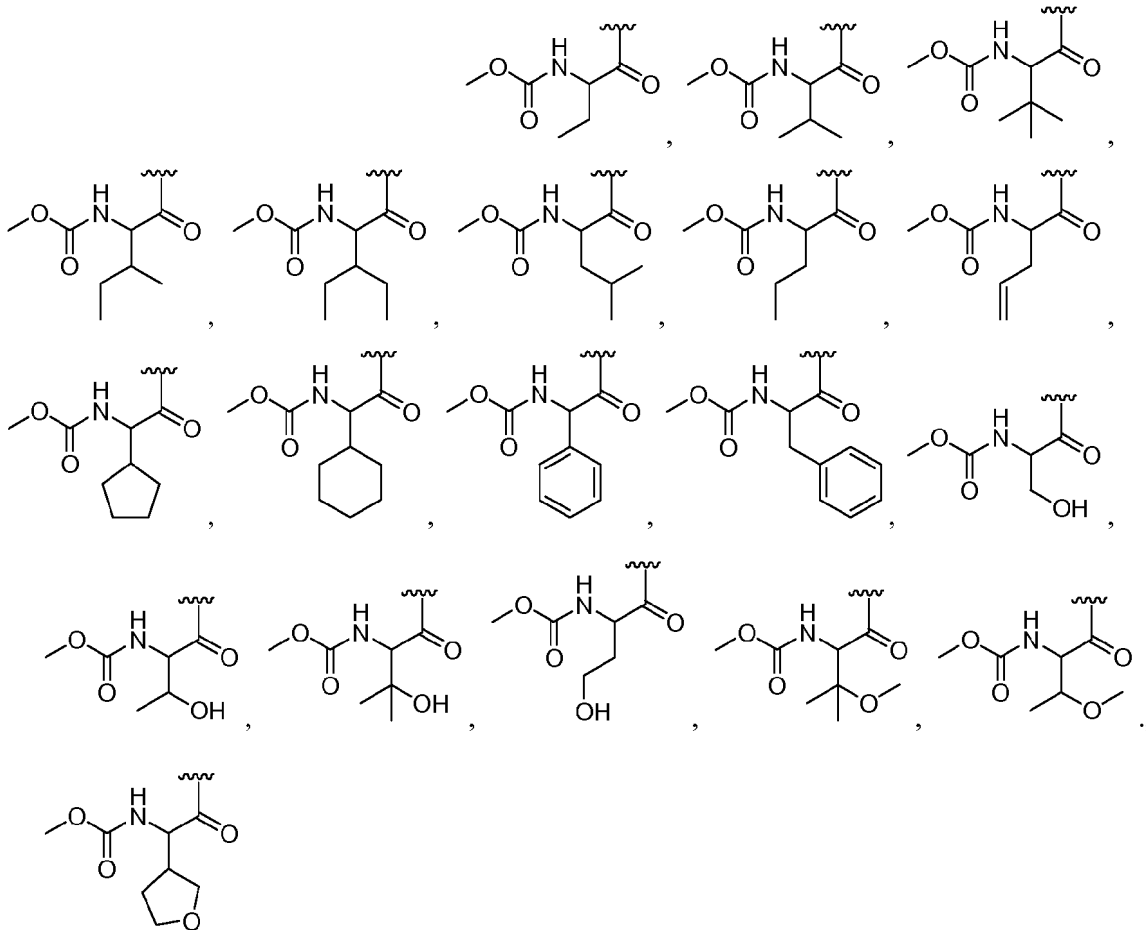
)であり、L_S'はR_Tで場合によって置換されており；場合によるR_Tは、- C₁ - C₆アルキル、- C₂ - C₆アルケニル、- C₁ - C₆アルキル - OH、- C₁ - C₆アルキル - O - C₁ - C₆アルキル、3員から6員の複素環（例えば、テトラヒドロフランル）またはC₃ - C₆カルボシクリル（例えば、フェニル、シクロヘキシル）から選択される置換基であり；M'は- NHC(O)-、- N(Ext)C(O)-または- N(Me)C(O)-であり；L_S"は結合である。R_Dは好ましくは水素、- C₁ - C₆アルキル（例えば、メチル）、- O - C₁ - C₆アルキル（例えば、メトキシ、tert-ブトキシ）、メトキシメチルまたは- N(C₁ - C₆アルキル)₂（例えば、- NMe₂）である。

【0159】

T - R_Dは、これらに限定されないが、

【0160】

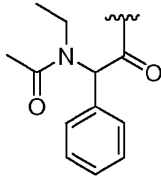
【化120】



または

【0161】

【化 1 2 1】



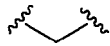
であってよく、基 T - R_D 内の炭素での立体構造は (R) であって (S) であってよい。

【0 1 6 2】

T はまた、これに限定されないが、-L_S-M-L_S'- であってよく、L_S は結合であり；M は C(O) であり；L_S' は C₁-C₆ アルキレン（例えば、

【0 1 6 3】

【化 1 2 2】



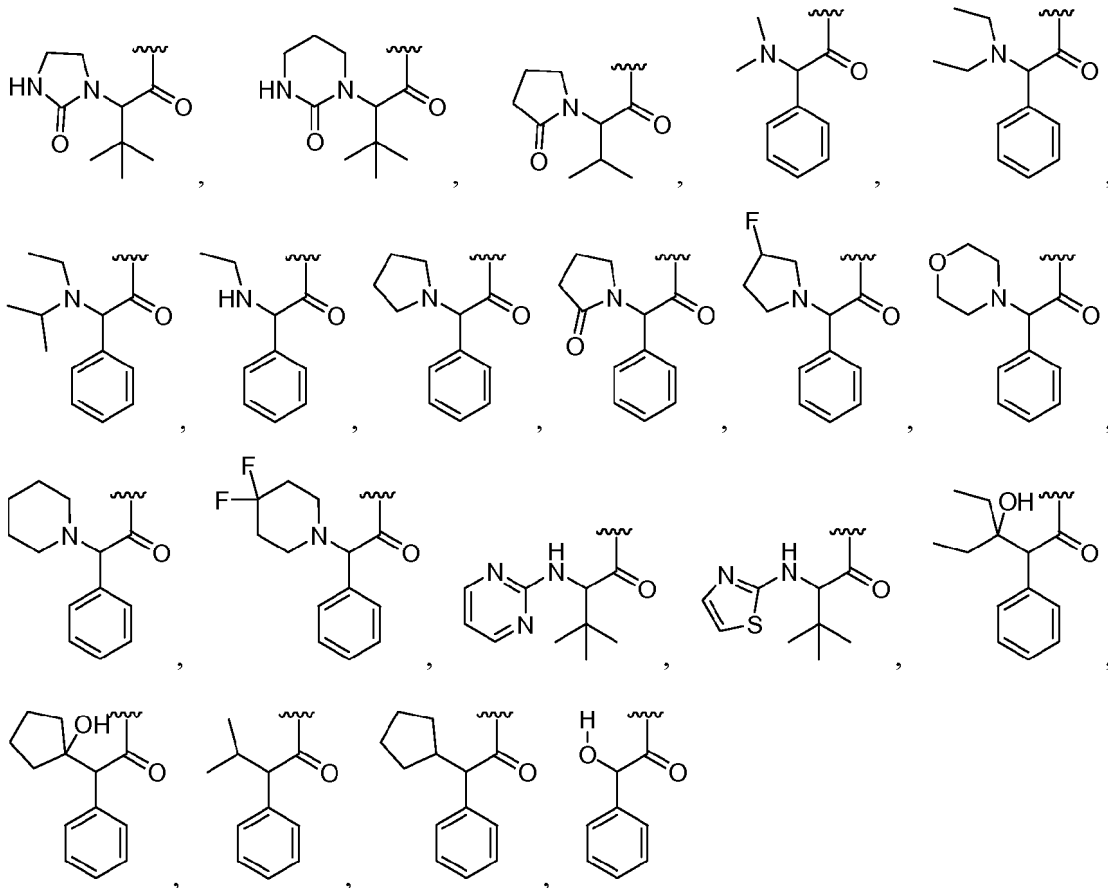
) であり、L_S' は R_T で場合によって置換されており；場合による R_T は、-C₁-C₆ アルキル、-C₁-C₆ アルキル-OH、-C₁-C₆ アルキル-O-C₁-C₆ アルキルまたは C₃-C₆ カルボシクリル（例えば、フェニル、シクロヘキシル）から選択される置換基である。R_D は例えば、-OH；-OC(O)Me；-NH(C₁-C₆ アルキル)（例えば、-NHMe、-NEt）；-N(C₁-C₆ アルキル)₂（例えば、-NMe₂、-NEt₂）；1 つもしくは複数のハロゲン、オキソで場合によって置換された 3 員から 10 員のヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル）；-OH で場合によって置換された C₃-C₁₀ 炭素環（例えば、シクロペンチル）；-OH で場合によって置換された -C₁-C₆ アルキル（例えば、イソプロピル、3-ペンチル）；または NHR_T であり、R_T は 3 員から 6 員のヘテロシクリル（例えば、チアゾリル、ピリミジニル）である。T - R_D には、これらに限定されないが：

【0 1 6 4】

10

20

【化123】



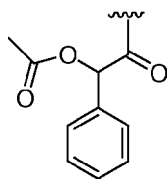
10

20

または

【0165】

【化124】



30

が含まれ、基 T - R_D 内の炭素での立体構造は (R) であっても (S) であってもよい。

【0166】

式 I の各化合物について、L_K は出現ごとに独立に結合； - L_S' - N(R_B)C(O) - L_S - ； - L_S' - C(O)N(R_B) - L_S - ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、R_T、- O - R_S、- S - R_S、- N(R_SR_S')、- OC(O)R_S、- C(O)OR_S、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C₁ - C₆ アルキレン、C₂ - C₆ アルケニレン、C₂ - C₆ アルキニレン、C₃ - C₁₀ 炭素環または 3 員から 10 員の複素環から選択されてもよく、L_S および L_S' は上記定義通りである。

40

【0167】

式 I ならびに下記に説明する式 I_A、I_C、I_D、I_E、I_F または I_G について、そこで説明されるあらゆる実施形態を含め、R_A は好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、

50

シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または R_F から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環；または、 $-L_A - O - R_S$ 、 $-L_A - S - R_S$ 、 $-L_A - C(O)R_S$ 、 $-L_A - OC(O)R_S$ 、 $-L_A - C(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - S(O)R_S$ 、 $-L_A - SO_2 R_S$ 、 $-L_A - C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A - SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - OS(O) - R_S$ 、 $-L_A - OS(O)_2 - R_S$ 、 $-L_A - S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A - S(O)OR_S$ 、 $-L_A - OC(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A - OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O) - R_S'$ 、 $-L_A - S(O)N(R_S R_S')$ または $-L_A - C(O)N(R_S)C(O) - R_S'$ であり、 L_A は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンである。

10

20

【0168】

より好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または R_F から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。

30

【0169】

非常に好ましくは、 R_A はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。

40

【0170】

L_S 、 L_S' および L_S'' は好ましくはそれぞれ出現ごとに独立に結合；または $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンもしくは $C_2 - C_6$ アルキニレンから選択される。

【0171】

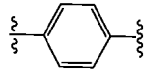
AおよびBは同じであっても異なってもよい。同様に、 L_1 および L_2 、またはYおよびZ、またはY-A-およびZ-B-、または-A-L₁-および-B-L₂-は同じであっても異なってもよい。いくつかの場合、Y-A-L₁-はZ-B-L₂-と同じである。他のいくつかの場合、Y-A-L₁-はZ-B-L₂-とは異なる。

【0172】

一実施形態では、AおよびBはそれぞれ独立に5員もしくは6員の炭素環もしくは複素

50

環（例えば、
【 0 1 7 3 】
【 化 1 2 5 】



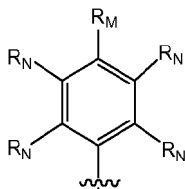
などのフェニル)であり、1つもしくは複数の R_A でそれぞれ独立に場合によって置換されている。 X は $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。 X の具体的な例は上述の通りである。好ましくは、 X はシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、 X はシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。 D は、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環（例えば、フェニル)であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されているか；または J で置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、 J は $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、 J は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または

10

20

【 0 1 7 4 】

【 化 1 2 6 】

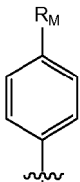


30

または

【 0 1 7 5 】

【 化 1 2 7 】

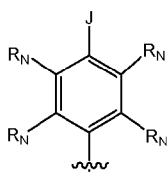


40

であり、 R_M および R_N は上記定義通りである。やはり好ましくは、 D は

【 0 1 7 6 】

【 化 1 2 8 】

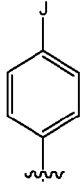


または

【 0 1 7 7 】

50

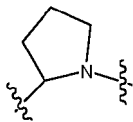
【化129】



であり、Jおよび R_N は上記定義通りである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。Yは $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環（例えば、

【0178】

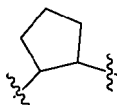
【化130】



)を形成しており； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環（例えば、

【0179】

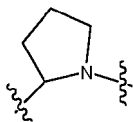
【化131】



)を形成している。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環（例えば、

【0180】

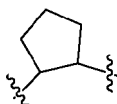
【化132】



)を形成しており； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環（例えば、

【0181】

【化133】



10

20

30

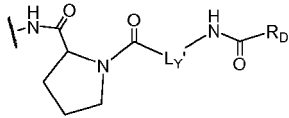
40

50

)を形成している。Tは好ましくは、出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)$ $C(O)-L_S''$ - または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''$ - から選択される。 L_Y' はそれぞれ独立に L_S' であり、好ましくはそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-CH_2-$)であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。Tは、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_Y'-L_S''$ -、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''$ -、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''$ - または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''$ - から選択されてもよい。いくつかの場合、YおよびZの少なくとも1つ、またはYとZの両方は独立に、

【0182】

【化134】



10

であり、 R_D の非限定的な例には、(1)それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 C_3-C_6 炭素環または3員から6員の複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル; または (2)それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_3-C_6 炭素環または3員から6員の複素環が含まれ; L_Y' の非限定的な例には、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ホスホノキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニルまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環で場合によって置換された C_1-C_6 アルキレンが含まれ、前記3員から6員の炭素環もしくは複素環はハロゲン、ヒドロキシ、メルカ

20

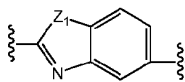
30

【0183】

他の実施形態では、Aは

【0184】

【化135】

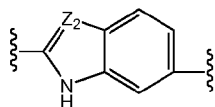


40

または

【0185】

【化136】

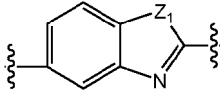


であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており; Bは

【0186】

50

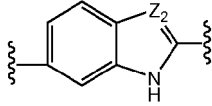
【化137】



または

【0187】

【化138】



10

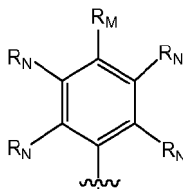
であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。 Z_1 は出現ごとに独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され； Z_2 は出現ごとに独立にNまたはCHから選択される。 X は $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。 X の具体的な例は上述の通りである。好ましくは、 X はシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、 X はシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されているか；またはJで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_{S'})$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

20

30

【0188】

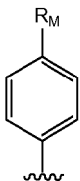
【化139】



または

【0189】

【化140】

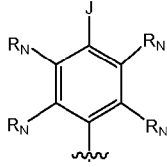


40

であり、 R_M および R_N は上記定義通りである。やはり好ましくは、Dは

【0190】

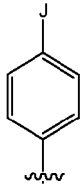
【化141】



または

【0191】

【化142】



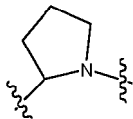
10

であり、Jおよび R_N は上記定義通りである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。Yは $-L_5 - C(R_1 R_2)N(R_5) - T - R_D$ または $-L_5 - C(R_3 R_4)C(R_6 R_7) - T - R_D$ であり、Zは $-L_5 - C(R_8 R_9)N(R_{12}) - T - R_D$ または $-L_5 - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - T - R_D$ である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環（例えば、

20

【0192】

【化143】

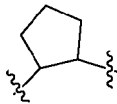


30

)を形成しており； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環（例えば、

【0193】

【化144】

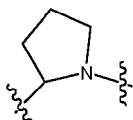


)を形成している。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環（例えば、

40

【0194】

【化145】



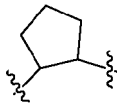
)を形成しており； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって

50

置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環（例えば、

【0195】

【化146】

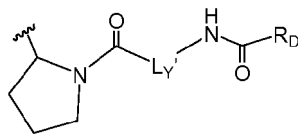


)を形成している。Tは好ましくは、出現ごとに $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}$ または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}$ から独立に選択される。 $L_{Y'}$ はそれぞれ独立に $L_{S'}$ であり、好ましくは独立に C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。Tは、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}$ または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}$ から選択されてもよい。いくつかの場合、YおよびZの少なくとも1つ、またはYとZの両方は独立に、

10

【0196】

【化147】



20

であり、 R_D の非限定的な例には、(1)それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_3-C_6 炭素環または3員から6員の複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル；または(2)それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_3-C_6 炭素環または3員から6員の複素環が含まれ； $L_{Y'}$ の非限定的な例には、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ホスホノキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニルまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環で場合によって置換された C_1-C_6 アルキレンが含まれ、前記3員から6員の炭素環もしくは複素環はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから

30

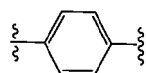
40

【0197】

さらに他の実施形態では、AおよびBはそれぞれ独立に5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環（例えば、AおよびBはそれぞれ独立にフェニル、例えば

【0198】

【化148】



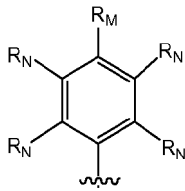
である。)であり、それぞれ独立に1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されてい

50

る。XはC₃ - C₈シクロアルキルまたはC₅ - C₈シクロアルケニルであり、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述の通りである。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数のR_AまたはR_Fで場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数のR_AまたはR_Fで場合によって置換されている。Dは、例えばC₅ - C₆炭素環または5員から6員の複素環（例えば、フェニル）であつてよく、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されているか；またはJで置換されており、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており、JはC₃ - C₆炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている。好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₂ - C₆ハロアルケニル、C₂ - C₆ハロアルキニル、C(O)OR_Sまたは-N(R_SR_S')から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されているC₃ - C₆炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、Jは1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

【0199】

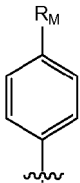
【化149】



または

【0200】

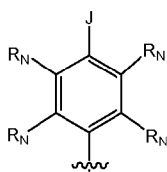
【化150】



であり、R_MおよびR_Nは上記定義通りである。やはり好ましくは、Dは

【0201】

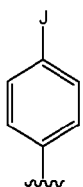
【化151】



または

【0202】

【化152】



10

20

30

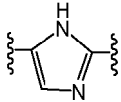
40

50

であり、Jおよび R_N は上記定義通りである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。Yは $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ であり、Gは独立に $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環、例えば

【0203】

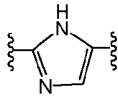
【化153】



または

【0204】

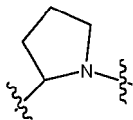
【化154】



であり、1つもしくは複数の R_A で独立に場合によって置換されている。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換された5員から6員の複素環式環（例えば、

【0205】

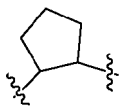
【化155】



)を形成しており； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環（例えば、

【0206】

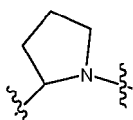
【化156】



)を形成している。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環（例えば、

【0207】

【化157】



)を形成しており； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環（例えば、

10

20

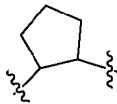
30

40

50

【0208】

【化158】

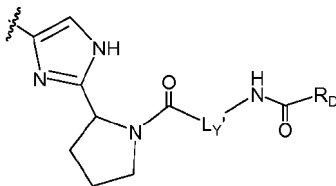


を形成している。Tは好ましくは、出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S'$ - または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S'$ - から選択される。 L_Y' はそれぞれ独立に L_S' であり、好ましくはそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン (例えば、 $-CH_2-$) であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。Tは、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_Y'-L_S'$ -、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S'$ -、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S'$ - または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S'$ - から選択されてもよい。いくつかの場合、YおよびZの少なくとも1つ、またはYとZの両方は独立に、

10

【0209】

【化159】

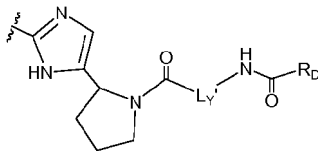


20

または

【0210】

【化160】



30

であり、 R_D の非限定的な例には、(1) それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_3-C_6 炭素環または3員から6員の複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル；または(2) それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_3-C_6 炭素環または3員から6員の複素環が含まれ； L_Y' の非限定的な例には、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ホスホノキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニルまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環で場合によって置換された C_1-C_6 アルキレンが含まれ、前記3員から6員の炭素環もしくは複素環はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。

40

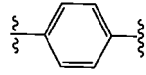
【0211】

50

さらに他の実施形態では、AおよびBはそれぞれ独立に5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環（例えば、AおよびBはそれぞれ独立にフェニル、例えば

【0212】

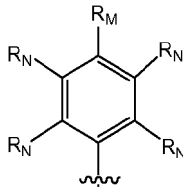
【化161】



である。)であり、それぞれ1つもしくは複数の R_A で独立に場合によって置換されている。Xは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述の通りである。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。Dは、例えば $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環（例えば、フェニル）であつてよく、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されているか；またはJで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

【0213】

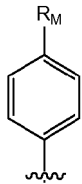
【化162】



または

【0214】

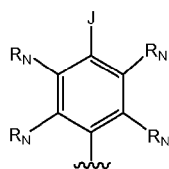
【化163】



であり、 R_M および R_N は上記定義通りである。やはり好ましくは、Dは

【0215】

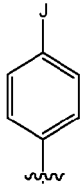
【化164】



または

【0216】

【化165】



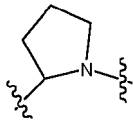
であり、Jおよび R_N は上記定義通りである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。Yは、 $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ であるか；またはYは $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環（例えば、

10

20

【0217】

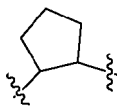
【化166】



を形成しており； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環（例えば、

【0218】

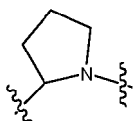
【化167】



)を形成している。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環（例えば、

【0219】

【化168】



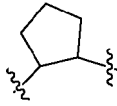
)を形成しており； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環（例えば、

【0220】

30

40

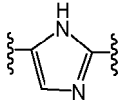
【化169】



)を形成している。Gは独立にC₅ - C₆炭素環または5員から6員の複素環、例えば

【0221】

【化170】

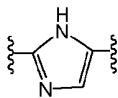


10

または

【0222】

【化171】

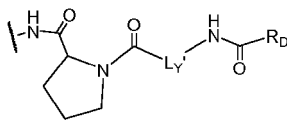


であり、1つもしくは複数のR_Aで独立に場合によって置換されている。Tは好ましくは、出現ごとに - C(O) - L_{Y'} - N(R_B)C(O) - L_S'' - または - C(O) - L_{Y'} - N(R_B)C(O)O - L_S'' - から独立に選択される。L_{Y'}はそれぞれ独立にL_S'であり、好ましくはそれぞれ独立にC₁ - C₆アルキレン(例えば、-CH₂-)であり、R_Lから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。Tは、これらに限定されないが、-C(O) - L_{Y'} - L_S'' -、-C(O) - L_{Y'} - O - L_S'' -、-C(O) - L_{Y'} - N(R_B) - L_S'' - または - C(O) - L_{Y'} - N(R_B)S(O)₂ - L_S'' - から選択されてもよい。いくつかの場合、Yは上述したような

20

【0223】

【化172】

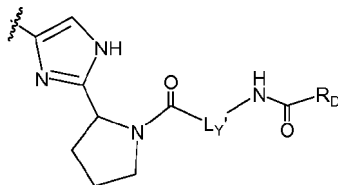


30

であり、Zは上述したような

【0224】

【化173】

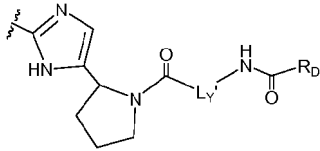


40

または

【0225】

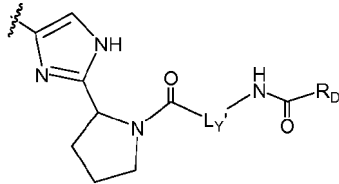
【化174】



である。他のいくつかの場合、Yは上述したような

【0226】

【化175】

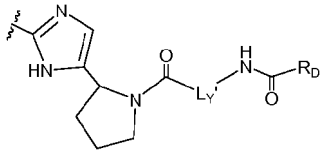


10

または

【0227】

【化176】

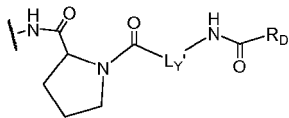


20

であり、Zは上述したような

【0228】

【化177】



30

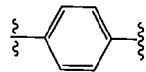
である。

【0229】

さらに他の実施形態では、Aは、5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環（例えば、フェニル、例えば

【0230】

【化178】

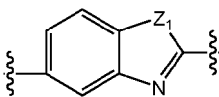


40

)であり、Bは

【0231】

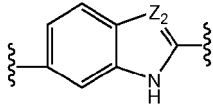
【化179】



または

【0232】

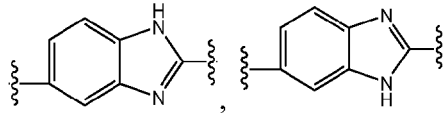
【化180】



(例えば、

【0233】

【化181】

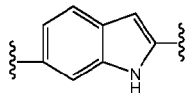


10

または

【0234】

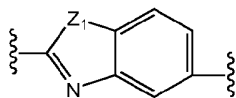
【化182】



)であるか；またはAは

【0235】

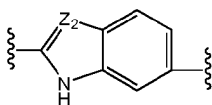
【化183】



または

【0236】

【化184】

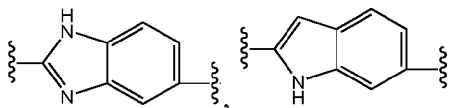


30

(例えば、

【0237】

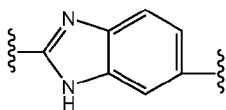
【化185】



または

【0238】

【化186】

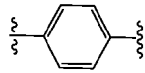


40

)であり、Bは5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環(例えば、フェニル、例えば

【0239】

【化 1 8 7】



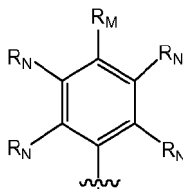
)である。AおよびBはそれぞれ独立に1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Z₁は出現ごとに独立にO、S、NHまたはCH₂から選択され；Z₂は出現ごとに独立にNまたはCHから選択される。XはC₃-C₈シクロアルキルまたはC₅-C₈シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述の通りである。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。Dは、C₅-C₆炭素環または5員から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されているか；またはJで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、JはC₃-C₆炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₆ハロアルケニル、C₂-C₆ハロアルキニル、C(O)OR_Sまたは-N(R_SR_S')から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されているC₃-C₆炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

10

20

【0 2 4 0】

【化 1 8 8】

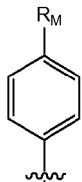


30

または

【0 2 4 1】

【化 1 8 9】

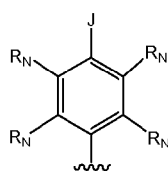


40

であり、 R_M および R_N は上記定義通りである。やはり好ましくは、Dは

【0 2 4 2】

【化 1 9 0】

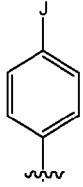


または

【0 2 4 3】

50

【化191】

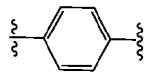


であり、Jおよび R_N は上記定義通りである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。Aが5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環（例えば、フェニル、例えば

10

【0244】

【化192】

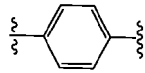


)である場合、Yは $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ 、 $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-L_5-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-L_5-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ である。Bが5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環（例えば、フェニル、例えば

20

【0245】

【化193】

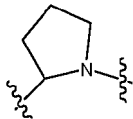


)である場合、Yは $-L_5-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-L_5-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換された5員から6員の複素環式環（例えば、

30

【0246】

【化194】

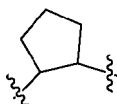


)を形成しており； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環（例えば、

40

【0247】

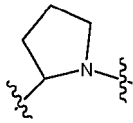
【化195】



50

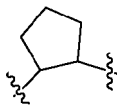
)を形成している。R₈はR_Cであり、R₉およびR₁₂はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている5員から6員の複素環式環(例えば、

【0248】
【化196】



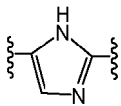
)を形成しており; R₁₀およびR₁₃はそれぞれ独立にR_Cであり、R₁₁およびR₁₄はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環(例えば、

【0249】
【化197】



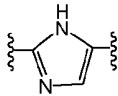
)を形成している。Gは独立にC₅-C₆炭素環または5員から6員の複素環、例えば

【0250】
【化198】



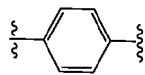
または

【0251】
【化199】



であり、1つもしくは複数のR_Aで独立に場合によって置換されている。Tは好ましくは、出現ごとに-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S"-または-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S"-から独立に選択される。L_{Y'}はそれぞれ独立にL_S'であり、好ましくはそれぞれ独立にC₁-C₆アルキレン(例えば、-CH₂-)であり、R_Lから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。Tは、これらに限定されないが、-C(O)-L_{Y'}-L_S"-、-C(O)-L_{Y'}-O-L_S"-、-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S"-または-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)₂-L_S"-から選択されてもよい。いくつかの場合、Aが5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環(例えば、フェニル、例えば

【0252】
【化200】



)である場合、Yは上述したような

【0253】

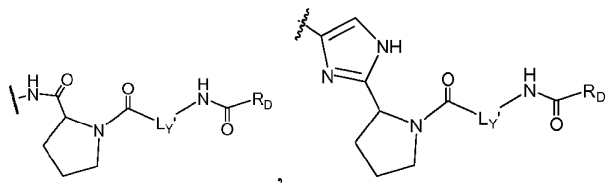
10

20

30

40

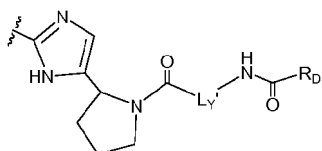
【化201】



または

【0254】

【化202】

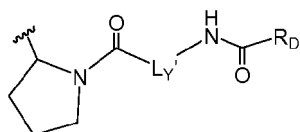


10

であり、Zは上述したような

【0255】

【化203】

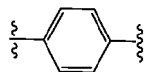


20

である。他のいくつかの場合、Bが5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環（例えば、フェニル、例えば

【0256】

【化204】

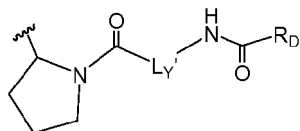


30

)である場合、Yは上述したような

【0257】

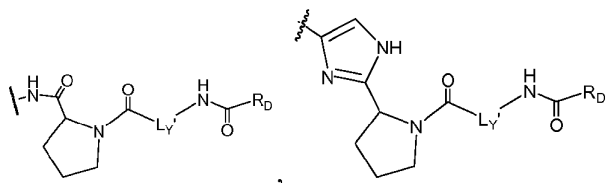
【化205】



であり、Zは上述したような

【0258】

【化206】

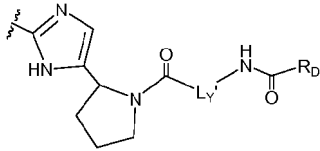


40

または

【0259】

【化207】



である。

【0260】

本発明は、本明細書で説明する（以下で説明する各実施形態を含む）ような式 I、I_A、I_B、I_C および I_D の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩も特色とする：こ

10

で、
D は C₃ - C₁₂ 炭素環または 3 員から 12 員の複素環であり、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されているか；または D は、J で置換されており、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている C₃ - C₁₂ 炭素環または 3 員から 12 員の複素環であり、J は C₃ - C₁₅ 炭素環または 3 員から 15 員の複素環（例えば、3 員から 6 員の単環、6 員から 12 員の縮合、架橋もしくはスピロ二環、縮合、架橋もしくはスピロ環を含む 10 員から 15 員の三環または 13 員から 15 員の炭素環もしくは複素環）であり、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されているか；または J は -SF₅ であるか；または D は水素または R_A であり；

R_E は出現ごとに独立に -OR_S、-SR_S、-C(O)R_S、-OC(O)R_S、
-C(O)OR_S、-N(R_SR_S'), -S(O)R_S、-SO₂R_S、-C(O)
N(R_SR_S'), -N(R_S)C(O)R_S', -N(R_S)C(O)N(R_S'R_S
"), -N(R_S)SO₂R_S', -SO₂N(R_SR_S'), -N(R_S)SO₂N(
R_S'R_S"), -N(R_S)S(O)N(R_S'R_S"), -OS(O)-R_S、-O
S(O)₂-R_S、-S(O)₂OR_S、-S(O)OR_S、-OC(O)OR_S、-N
(R_S)C(O)OR_S', -OC(O)N(R_SR_S'), -N(R_S)S(O)-R_S
'、-S(O)N(R_SR_S'), -P(O)(OR_S)₂、=C(R_SR_S') また
は -C(O)N(R_S)C(O)-R_S'；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場
合によって置換されている C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルまたは C₂ - C₆
アルキニル；または出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カル
ボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、トリ
メチルシリル、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C
1 - C₆ ハロアルキル、C₂ - C₆ ハロアルケニル、C₂ - C₆ ハロアルキニル、-O-
R_S、-S-R_S、-C(O)R_S、-C(O)OR_S または -N(R_SR_S') から選
択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C₃ - C₁₂ 炭素環ま
たは 3 員から 12 員の複素環（例えば、7 員から 12 員の炭素環もしくは複素環）から選
択される。

20

30

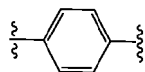
【0261】

一実施形態では、A および B はそれぞれ独立に 5 員もしくは 6 員の炭素環もしくは複素環（好ましくは、A および B はそれぞれ独立にフェニル、例えば

40

【0262】

【化208】



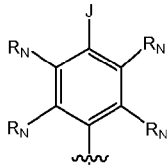
である。)であり、それぞれ、1 つもしくは複数の R_A で独立に場合によって置換されて
いる（好ましくは、A および B はそれぞれ独立に、F などの少なくとも 1 個のハロで置換
されている。)。X は C₃ - C₈ シクロアルキルまたは C₅ - C₈ シクロアルケニルであ

50

り、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述されている。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。Dは $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環、10員から15員の三環または13員から15員の炭素環/複素環であり、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、(1)ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_{S'})$ または(2)トリメチルシリル、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環または7員から12員の炭素環/複素環で置換されており；Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

【0263】

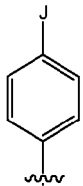
【化209】



または

【0264】

【化210】



であり、Jは上記定義通りであり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはFなどのハロである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。Yは $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5) - T - R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7) - T - R_D$ 、 $-G - C(R_1 R_2)N(R_5) - T - R_D$ または $-G - C(R_3 R_4)C(R_6 R_7) - T - R_D$ である。Zは $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12}) - T - R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - T - R_D$ 、 $-G - C(R_8 R_9)N(R_{12}) - T - R_D$ または $-G - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - T - R_D$ である。 R_1 は R_C であり； R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環（例えば、

【0265】

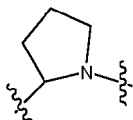
10

20

30

40

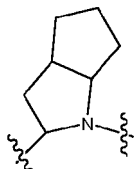
【化 2 1 1】



) または 6 員から 12 員の二環 (例えば、

【0 2 6 6】

【化 2 1 2】

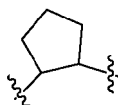


10

) を形成しており ; R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている 5 員から 6 員の炭素環式もしくは複素環式環 (例えば、

【0 2 6 7】

【化 2 1 3】

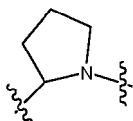


20

) または 6 員から 12 員の二環を形成している。 R_8 は R_C であり ; R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている 5 員から 6 員の複素環式環 (例えば、

【0 2 6 8】

【化 2 1 4】

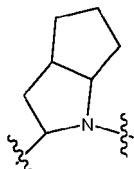


30

) または 6 員から 12 員の二環 (例えば、

【0 2 6 9】

【化 2 1 5】

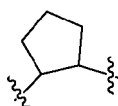


40

) を形成しており ; R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている 5 員から 6 員の炭素環式もしくは複素環式環 (例えば、

【0 2 7 0】

【化 2 1 6】

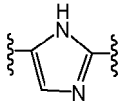


50

) または 6 員から 12 員の二環を形成している。G は独立に、C₅ - C₆ 炭素環または 5 員から 6 員の複素環、例えば

【0271】

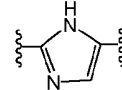
【化217】



または

【0272】

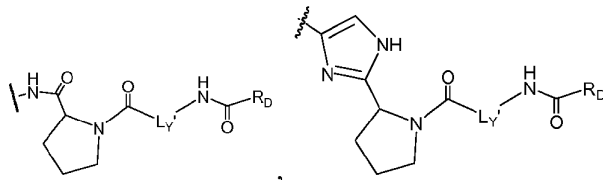
【化218】



であり、1 つもしくは複数の R_A で独立に場合によって置換されている。T は好ましくは、出現ごとに独立に -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S" - または -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S" - から選択される。L_Y' はそれぞれ独立に L_S' であり、好ましくはそれぞれ独立に C₁ - C₆ アルキレン (例えば、-CH₂-) であり、R_L から選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。T は、これらに限定されないが、-C(O)-L_Y'-L_S" -、-C(O)-L_Y'-O-L_S" -、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S" - または -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)₂-L_S" - から選択されてもよい。いくつかの場合、Y は上述したような

【0273】

【化219】

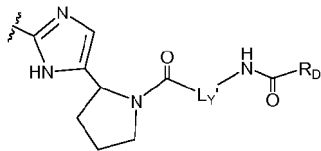


30

または

【0274】

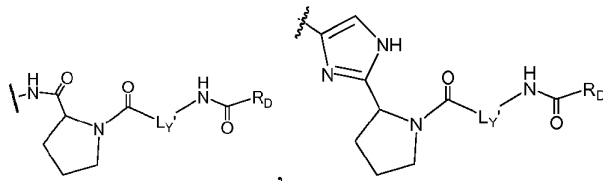
【化220】



であり、Z は上述したような

【0275】

【化221】



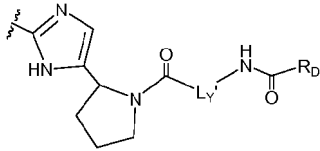
40

または

【0276】

50

【化 2 2 2】



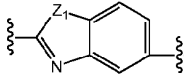
である。

【 0 2 7 7】

他の実施形態では、Aは

【 0 2 7 8】

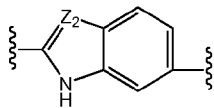
【化 2 2 3】



または

【 0 2 7 9】

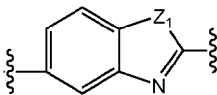
【化 2 2 4】



であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；Bは

【 0 2 8 0】

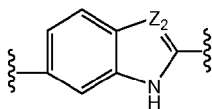
【化 2 2 5】



または

【 0 2 8 1】

【化 2 2 6】



であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。 Z_1 は出現ごとに独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され； Z_2 は出現ごとに独立にNまたはCHから選択される。好ましくは、AおよびBはそれぞれ独立に、Fなどの少なくとも1個のハロゲンで置換されている。Xは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述されている。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。Dは $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環、10員から15員の三環または13員から15員の炭素環/複素環であり、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、(1)ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 C_1

10

20

30

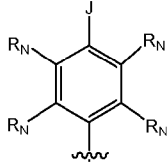
40

50

- C₆ ハロアルキル、C₂ - C₆ ハロアルケニル、C₂ - C₆ ハロアルキニル、- C(O)OR_S または - N(R_SR_S') または (2) トリメチルシリル、- O-R_S、- S-R_S、- C(O)R_S から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されているC₃ - C₆ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環または7員から12員の炭素環/複素環で置換されており; Jは1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

【0282】

【化227】

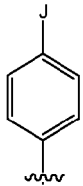


10

または

【0283】

【化228】

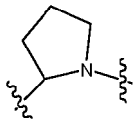


20

であり、Jは上記定義通りであり、各R_NはR_Dから独立に選択され、好ましくは水素またはFなどのハロである。L₁およびL₂はそれぞれ独立に結合またはC₁ - C₆ アルキレンであり、L₃は結合、C₁ - C₆ アルキレンまたは - C(O) - であり、L₁、L₂ およびL₃はそれぞれ独立に、1つもしくは複数のR_Lで場合によって置換されている。好ましくは、L₁、L₂ およびL₃は結合である。Yは - L_S - C(R₁R₂)N(R₅) - T - R_D または - L_S - C(R₃R₄)C(R₆R₇) - T - R_D である。Zは - L_S - C(R₈R₉)N(R₁₂) - T - R_D または - L_S - C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄) - T - R_D である。R₁はR_Cであり; R₂およびR₅はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている5員から6員の複素環式環(例えば、

【0284】

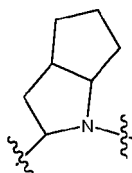
【化229】



)または6員から12員の二環(例えば、

【0285】

【化230】



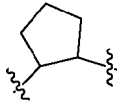
40

)を形成しており; R₃およびR₆はそれぞれ独立にR_Cであり、R₄およびR₇はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環(例えば、

50

【0286】

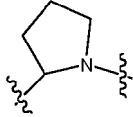
【化231】



)または6員から12員の二環を形成している。R₈はR_Cであり; R₉およびR₁₂はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている5員から6員の複素環式環(例えば、

【0287】

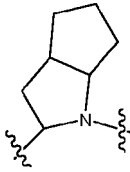
【化232】



)または6員から12員の二環(例えば、

【0288】

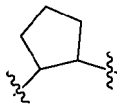
【化233】



)を形成しており; R₁₀およびR₁₃はそれぞれ独立にR_Cであり、R₁₁およびR₁₄はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている5員から6員の炭素環式もしくは複素環式環(例えば、

【0289】

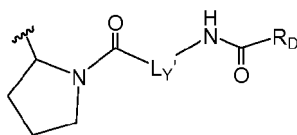
【化234】



)または6員から12員の二環を形成している。Tは好ましくは、出現ごとに独立に - C(O) - L_{Y'} - N(R_B)C(O) - L_{S''} - または - C(O) - L_{Y'} - N(R_B)C(O)O - L_{S''} - から選択される。L_{Y'}はそれぞれ独立にL_{S'}であり、好ましくはそれぞれ独立にC₁ - C₆アルキレン(例えば、-CH₂-)であり、R_Lから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。Tは、これらに限定されないが、-C(O) - L_{Y'} - L_{S''} -、-C(O) - L_{Y'} - O - L_{S''} -、-C(O) - L_{Y'} - N(R_B) - L_{S''} - または - C(O) - L_{Y'} - N(R_B)S(O)₂ - L_{S''} - から選択されてもよい。いくつかの場合、YおよびZは独立に、

【0290】

【化235】



または

【0291】

10

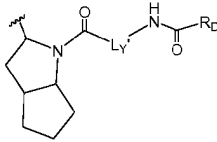
20

30

40

50

【化 2 3 6】



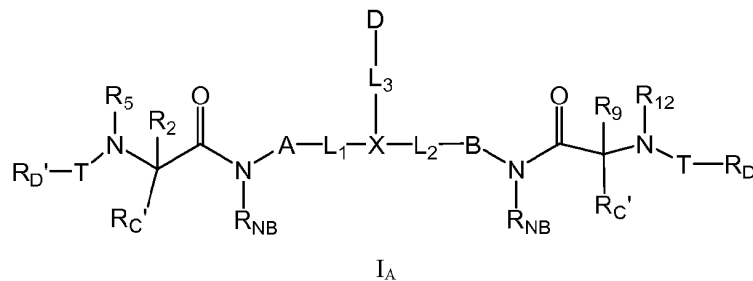
であり、 R_D の非限定的な例には、(1) それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $-O - C_1 - C_6$ アルキル、
 $-O - C_2 - C_6$ アルケニル、 $-O - C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または(2) それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環が含まれ； L_Y' の非限定的な例には、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ホスホノキシ、
 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-O - C_2 - C_6$ アルケニル、 $-O - C_2 - C_6$ アルキニルまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環で場合によって置換された $C_1 - C_6$ アルキレンが含まれ、前記3員から6員の炭素環もしくは複素環はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。

【0 2 9 2】

他の態様では、本発明は、式 I_A の化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする。

【0 2 9 3】

【化 2 3 7】

 I_A

式中：

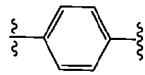
R_{NB} はそれぞれ独立に R_B から選択され；
 $R_{C'}$ はそれぞれ独立に R_C から選択され；
 $R_{D'}$ はそれぞれ独立に R_D から選択され；
 R_2 および R_5 は、それらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換された3員から12員の複素環を形成しており； R_9 および R_{12} は、それらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換された3員から12員の複素環を形成しており；
 A 、 B 、 D 、 X 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 T 、 R_A 、 R_B 、 R_C および R_D は式 I で上記に定義した通りである。

【0 2 9 4】

この態様では、 A および B は好ましくは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素

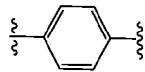
環から独立に選択され、それぞれ独立に1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、AおよびBの少なくとも1つはフェニル（例えば、

【0295】
【化238】



)であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。非常に好ましくは、AとBはどちらもそれぞれ独立にフェニル（例えば、

【0296】
【化239】

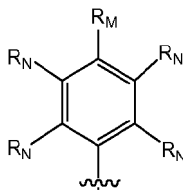


)であり、それぞれ独立に1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。

【0297】

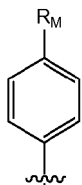
Dは好ましくは $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または8員から12員の二環から選択され、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Dはまた、好ましくは $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルから選択することもでき、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。より好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_M で置換されており、 R_M はハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S - R_E$ である。やはり好ましくは、Dはフェニルであり、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、Dはフェニルであり、1つまたは複数の R_M で置換されており、 R_M は上記定義通りである。非常に好ましくは、Dは、

【0298】
【化240】



または

【0299】
【化241】



であり、 R_M は上記定義通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。1つまたは複数の R_N は、やはり好ましくはFなどのハロゲンであってもよい。

【0300】

Dはやはり好ましくは、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されたピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。より好ましくは、Dはピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルであり、1つまたは複数の R_M で置換されている。非常に好ましくは、Dは

10

20

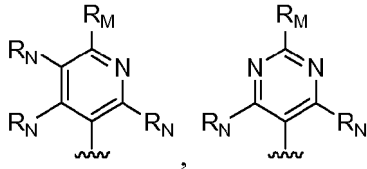
30

40

50

【 0 3 0 1 】

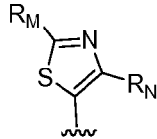
【 化 2 4 2 】



または

【 0 3 0 2 】

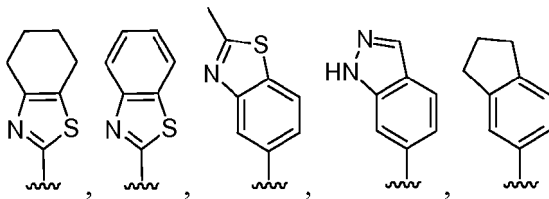
【 化 2 4 3 】



であり、 R_M は上記定義通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。1つまたは複数の R_N は、やはり好ましくはFなどのハロゲンであってもよい。Dはやはり好ましくは、インダニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリルまたはインダゾリルであり、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、Dは、インダニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリルまたはベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イルであり、1つまたは複数の R_M で置換されている。非常に好ましくは、Dは

【 0 3 0 3 】

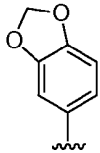
【 化 2 4 4 】



または

【 0 3 0 4 】

【 化 2 4 5 】



であり、1つまたは複数の R_M で場合によって置換されている。

【 0 3 0 5 】

好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルもしくは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アル

10

20

30

40

50

キニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。より好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。非常に好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0306】

やはり好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソもしくはシアノであるか；または R_M は $-L_S - R_E$ であり、 L_S は結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R_E は $-N(R_S R_S')$ 、 $-O - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ であり、 R_S および R_S' は、例えば、それぞれ、出現ごとに独立に(1)水素または(2)出現ごとに独立に1つもしくは複数のハロゲン、ヒドロキシ、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは3員から6員の複素環で場合によって置換された $C_1 - C_6$ アルキルから選択されてよい；または、 R_M は、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルであるか；または R_M はそれぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。より好ましくは、 R_M は、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード)、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシまたは、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、シアノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル、イソプロピル、tert-ブチル)、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。例えば、 R_M は、 CF_3 、 $-C(CF_3)_2 - OH$ 、 $-C(CH_3)_2 - CN$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 OH$ または $-C(CH_3)_2 - CH_2 NH_2$ である。やはり好ましくは、 R_M は $-L_S - R_E$ であり、 L_S は結合であり、 R_E は $-N(R_S R_S')$ 、 $-O - R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 R_S$ または $-SR_S$ である。例えば、 L_S が結合である場合、 R_E は $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ (例えば、 $-NMe_2$)； $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - O - C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ (例えば、 $-N(CH_2 CH_2 OMe)_2$)； $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - O - C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ (例えば、 $-N(CH_3)(CH_2 CH_2 OMe)$)； $-O - C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ (例えば、 $-O - Me$ 、 $-O - Et$ 、 $-O - \text{イソプロピル}$ 、 $-O - \text{tert-ブチル}$ 、 $-O - n - \text{ヘキシル}$)； $-O - C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ (例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2 CF_3$)； $-O - C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - \text{ピペリジン}$ (例えば、 $-O - CH_2 CH_2 - 1 - \text{ピペリジル}$)； $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})C(O)OC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ (例えば、 $-N(CH_3)C(O)O - CH_2 CH(CH_3)_2$)、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})SO_2 C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ (例えば、 $-N(CH_3)SO_2 CH_3$)； $-SO_2 C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ (例えば、 $-SO_2 Me$)； $-SO_2 C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ (例えば、 $-SO_2 CF_3$)；または $-S - C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ (例えば、 SCF_3)である。やはり好

10

20

30

40

50

ましくは、 R_M は $-L_S - R_E$ であり、 L_S は $C_1 - C_6$ アルキレン (例えば、 $-CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 -$) であり、 R_E は $-O - R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ または $-P(O)(OR_S)_2$ である。例えば、 R_M は $-C_1 - C_6$ アルキレン $-O - R_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 - OMe$) ; $-C_1 - C_6$ アルキレン $-C(O)OR_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2 - C(O)OMe$) ; $-C_1 - C_6$ アルキレン $-N(R_S)C(O)OR_S'$ (例えば、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 - NHC(O)OCH_3$) ; または $-C_1 - C_6$ アルキレン $-P(O)(OR_S)_2$ (例えば、 $-CH_2 - P(O)(OEt)_2$) である。やはりより好ましくは、 R_M は、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。例えば、 R_M は、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、2,2-ジシクロロ-1-メチルシクロプロパ-1-イル、シクロヘキシル)、フェニル、ヘテロシクリル (例えば、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピリジニル、ピリジン-3-イル、6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル) である。非常に好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシ (例えば、tert-ブチル、 CF_3) から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0307】

より好ましくは、 D は、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、 J で置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、 J は $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、 J は $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、前記 $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されており、 J は1つまたは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。やはり好ましくは、 D は、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、 J で置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、 J は $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、 J は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。やはり好ましくは、 D は、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、 J で置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、 J は6員から12員の二環 (例えば、 J がそれを介して D と共有結合している窒素環原子を含む7員から12員の縮合、架橋またはスピロ二環) であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、 D はフェニルであり、 J で置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換

10

20

30

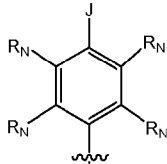
40

50

されており、JはC₃ - C₆炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₂ - C₆ハロアルケニル、C₂ - C₆ハロアルキニル、C(O)OR_Sまたは-N(R_SR_S')から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されているC₃ - C₆炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。非常に好ましくは、Dは、

【0308】

【化246】



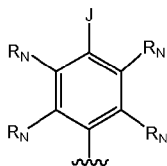
10

であり、各R_NはR_Dから独立に選択され、好ましくは水素またはハロゲンであり、JはC₃ - C₆炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₂ - C₆ハロアルケニル、C₂ - C₆ハロアルキニル、C(O)OR_Sまたは-N(R_SR_S')から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されているC₃ - C₆炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。やはり好ましくは、Dは

20

【0309】

【化247】



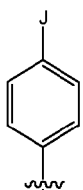
30

であり、各R_NはR_Dから独立に選択され、好ましくは水素またはハロゲンであり、JはC₃ - C₆炭素環または3員から6員の複素環であり、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₂ - C₆ハロアルケニル、C₂ - C₆ハロアルキニル、C(O)OR_Sまたは-N(R_SR_S')から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されているC₃ - C₆炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、Jは1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されていてもよい。やはり好ましくは、Dは、

40

【0310】

【化248】



であり、JはC₃ - C₆炭素環または3員から6員の複素環であり、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；好ましくは、Jはハロゲン、ヒドロキシ、メルカプ

50

ト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_{S'})$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。

【0311】

Xは好ましくは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。Xの非限定的な例は上述の通りである。

10

【0312】

L_1 および L_2 は好ましくは独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は好ましくは結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ から選択され、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ1つもしくは複数の R_L で独立に場合によって置換されている。より好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であり、それぞれ1つもしくは複数の R_L で独立に場合によって置換されている。非常に好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ結合である。

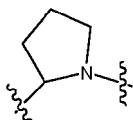
【0313】

20

R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒に、好ましくは、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環(例えば、

【0314】

【化249】

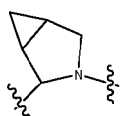


または

30

【0315】

【化250】



)を形成している。

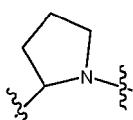
【0316】

R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、好ましくは、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環(例えば、

40

【0317】

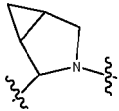
【化251】



または

【0318】

【化252】



)を形成している。

【0319】

- T - R_D' は、これらに限定されないが、出現ごとに独立に - C(O) - L_Y' - R_D'、 - C(O)O - L_Y' - R_D'、 - C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O) - L_S" - R_D'、 - C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O)O - L_S" - R_D'、 - N(R_B)C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O) - L_S" - R_D'、 - N(R_B)C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O)O - L_S" - R_D' または - N(R_B)C(O) - L_Y' - N(R_B) - L_S" - R_D' から選択されてよく、L_Y' はそれぞれ独立に L_S' であり、好ましくはそれぞれ独立に C₁ - C₆ アルキレン (例えば、 - CH₂ -) であり、R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。好ましくは、 - T - R_D' は出現ごとに独立に - C(O) - L_Y' - M' - L_S" - R_D' または - N(R_B)C(O) - L_Y' - M' - L_S" - R_D' から選択される。より好ましくは、 - T - R_D' は出現ごとに独立に - C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O) - L_S" - R_D' または - C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O)O - L_S" - R_D' から選択される。非常に好ましくは、 - T - R_D' は出現ごとに独立に - C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O) - R_D' または - C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O)O - R_D' から選択され、L_Y' は好ましくは、それぞれ独立に C₁ - C₆ アルキレン (例えば、 - CH₂ -) であり、R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。

【0320】

R_{NB} および R_C' は好ましくは水素であり、R_D' は好ましくは、出現ごとに独立に R_E から選択される。より好ましくは、R_D' は、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、C₃ - C₆ 炭素環または3員から6員の複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルまたは C₂ - C₆ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₂ - C₆ ハロアルケニルまたは C₂ - C₆ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C₃ - C₆ 炭素環または3員から6員の複素環から独立に選択される。

【0321】

R_A は好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルまたは C₂ - C₆ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₂ - C₆ ハロアルケニルまたは C₂ - C₆ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C₃ - C₆ 炭素環または3員から6員の複素環；または - L_A - O - R_S、 - L_A - S - R_S、 - L_A - C(O)R_S、 - L_A - OC(O)R_S、 - L_A - C(O)OR_S、 - L_A - N(R_SR_S')、 - L_A - S(O)R_S、 - L_A - SO₂R_S、 - L_A - C(O)N(R_SR_S')、 - L_A - N(R_S)C(O)R_S'、 - L_A - N(R_S)C(O)N(R_S'R_S

”)、 $-L_A - N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_A - SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - OS(O) - R_S$ 、 $-L_A - OS(O)_2 - R_S$ 、 $-L_A - S(O)_2OR_S$ 、 $-L_A - S(O)OR_S$ 、 $-L_A - OC(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A - OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O) - R_S'$ 、 $-L_A - S(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - C(O)N(R_S)C(O) - R_S'$ または $-L_A - P(O)(OR_S)_2$ であり、 L_A は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンである。

【0322】

より好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。

【0323】

非常に好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。

【0324】

L_S 、 L_S' および L_S'' は好ましくはそれぞれ出現ごとに独立に、結合；または $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンもしくは $C_2 - C_6$ アルキニレンから選択される。

【0325】

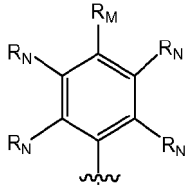
AおよびBは同じであっても異なってもよい。同様に、 L_1 および L_2 は同じであっても異なってもよい。

【0326】

この態様の1つの実施形態では、AおよびBはそれぞれ独立にフェニルであり、それぞれ独立に1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；Dはフェニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されているか；または、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

【0327】

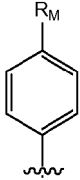
【化 2 5 3】



または

【 0 3 2 8 】

【化 2 5 4】

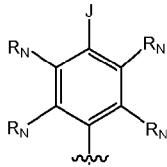


10

であり、 R_M および R_N は上記定義通りである。やはり好ましくは、 D は

【 0 3 2 9 】

【化 2 5 5】

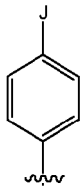


20

または

【 0 3 3 0 】

【化 2 5 6】



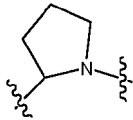
30

であり、 J および R_N は上記定義通りである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。 $-T-R_D'$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_Y' は $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており、 L_S'' は好ましくは結合である。 $-T-R_D'$ は、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択されてもよい。好ましくは、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている

40

【 0 3 3 1 】

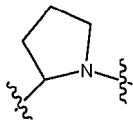
【化 2 5 7】



を形成しており； R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている

【0 3 3 2】

【化 2 5 8】



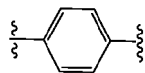
を形成している。 X は $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。 X の具体的な例は上述の通りである。好ましくは、 X はシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、 X はシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。

【0 3 3 3】

この態様の他の実施形態では、 A および B はそれぞれ独立にフェニル（例えば、

【0 3 3 4】

【化 2 5 9】



) であり、それぞれ独立に1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている（好ましくは、 A および B はそれぞれ独立に、 F などの少なくとも1個の八口で置換されている。）。 X は $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。 X の具体的な例は上述の通りである。好ましくは、 X はシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、 X はシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。 D はフェニルであり、 J で置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。 J は $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環、10員から15員の三環または13員から15員の炭素環/複素環であり、 J は1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、 J は、(1) ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_5$ または $-N(R_5R_5')$ 、または(2) トリメチルシリル、 $-O-R_5$ 、 $-S-R_5$ または $-C(O)R_5$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環または7員から12員の炭素環/複素環で置換されており； J は、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。好ましくは、 D は

【0 3 3 5】

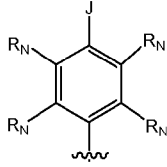
10

20

30

40

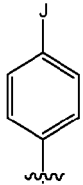
【化260】



または

【0336】

【化261】



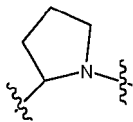
10

であり、Jは上記定義通りであり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはFなどのハロゲンである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。 $-T-R_D'$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_D'$ または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_D'$ から選択され、 $L_{Y'}$ は $C_1 - C_6$ アルキレン(例えば、 $-CH_2-$)であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており、 $L_{S''}$ は好ましくは結合である。 $-T-R_D'$ は、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}-R_D'$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}-R_D'$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}-R_D'$ または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-R_D'$ から選択されてもよい。 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環(例えば、

20

【0337】

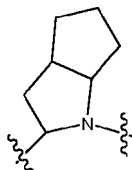
【化262】



)または6員から12員の二環(例えば、

【0338】

【化263】

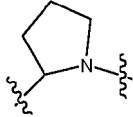


40

)を形成しており; R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環(例えば、

【0339】

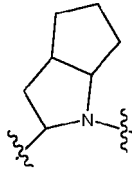
【化 2 6 4】



) または 6 員から 1 2 員の二環 (例えば、

【 0 3 4 0】

【化 2 6 5】



10

) を形成している。

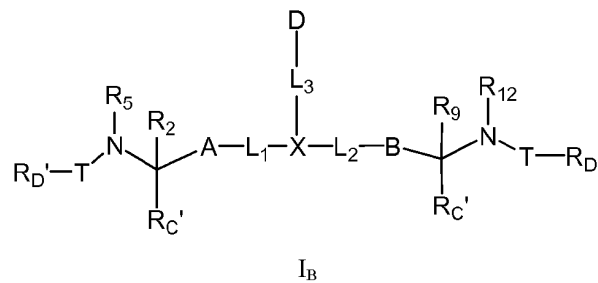
【 0 3 4 1】

さらに他の態様では、本発明は、式 I_B の化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする。

【 0 3 4 2】

【化 2 6 6】

20



式中：

R_C' はそれぞれ独立に R_C から選択され；

30

R_D' はそれぞれ独立に R_D から選択され；

R₂ および R₅ は、それらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換された 3 員から 1 2 員の複素環を形成しており；

R₉ および R₁₂ は、それらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換された 3 員から 1 2 員の複素環を形成しており；

A、B、D、X、L₁、L₂、L₃、T、R_A、R_C および R_D は式 I で上記に定義した通りである。

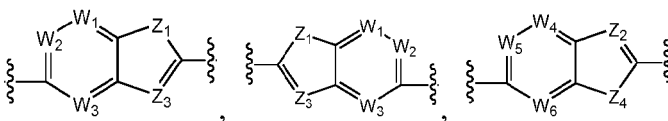
【 0 3 4 3】

この態様では、A および B は好ましくは、8 員から 1 2 員の二環、例えば

【 0 3 4 4】

40

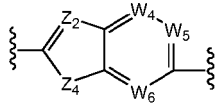
【化 2 6 7】



または

【 0 3 4 5】

【化268】



から独立に選択され、Z₁は出現ごとに独立にO、S、NHまたはCH₂から選択され、Z₂は出現ごとに独立にNまたはCHから選択され、Z₃は出現ごとに独立にNまたはCHから選択され、Z₄は出現ごとに独立にO、S、NHまたはCH₂から選択され、W₁、W₂、W₃、W₄、W₅およびW₆はそれぞれ出現ごとに独立にCHまたはNから選択される。AおよびBはそれぞれ独立に1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている。

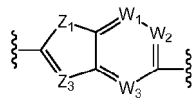
10

【0346】

より好ましくは、Aは

【0347】

【化269】

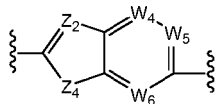


20

または

【0348】

【化270】

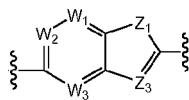


から選択され、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；Bは

【0349】

30

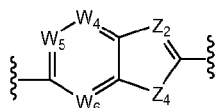
【化271】



または

【0350】

【化272】

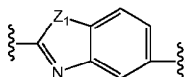


40

から選択され、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、W₁、W₂、W₃、W₄、W₅、W₆は上記定義通りである。好ましくは、Z₃はNであり、Z₄はNHである。例えば、Aは

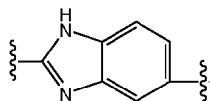
【0351】

【化273】

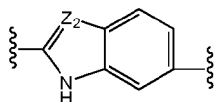


50

(例えば、
【0352】
【化274】

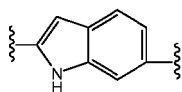


)または
【0353】
【化275】



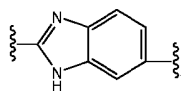
10

(例えば、
【0354】
【化276】



20

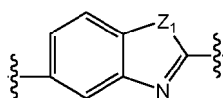
または
【0355】
【化277】



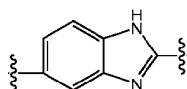
)から選択することができ、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；Bは、

【0356】
【化278】

30

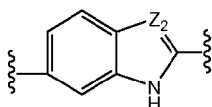


(例えば、
【0357】
【化279】



40

)または
【0358】
【化280】

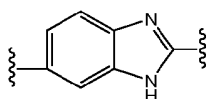


(例えば、

50

【 0 3 5 9 】

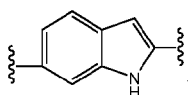
【 化 2 8 1 】



または

【 0 3 6 0 】

【 化 2 8 2 】



10

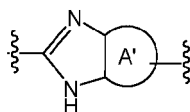
) から選択することができ、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。

【 0 3 6 1 】

やはり好ましくは、Aは、

【 0 3 6 2 】

【 化 2 8 3 】

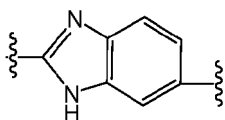


20

(例えば、

【 0 3 6 3 】

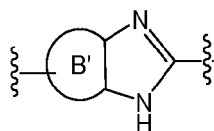
【 化 2 8 4 】



) であり、Bは、

【 0 3 6 4 】

【 化 2 8 5 】

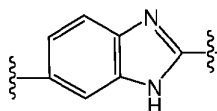


30

(例えば、

【 0 3 6 5 】

【 化 2 8 6 】



40

) であり、A' および B' は、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環から独立に選択され、A および B は、1つもしくは複数の R_A で独立に場合によって置換されている。

【 0 3 6 6 】

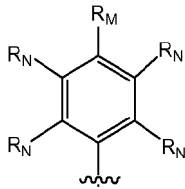
Dは好ましくは $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または6員から12員の二環から選択され、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Dはまた、好ましくは $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルから選択

50

することもでき、 R_L から選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。より好ましくは、 D は、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5 員から 6 員の複素環または 6 員から 12 員の二環であり、1 つもしくは複数の R_M で置換されており、 R_M はハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S - R_E$ である。やはり好ましくは、 D はフェニルであり、1 つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、 D はフェニルであり、1 つまたは複数の R_M で置換されており、 R_M は上記定義通りである。非常に好ましくは、 D は、

【0367】

【化287】

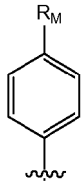


10

または

【0368】

【化288】



20

であり、 R_M は上記定義通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。1 つまたは複数の R_N は、やはり好ましくは F などのハロゲンであってもよい。

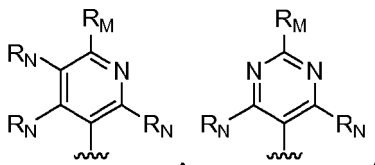
【0369】

D はやはり好ましくは、1 つまたは複数の R_A で場合によって置換されたピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。より好ましくは、 D はピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルであり、1 つまたは複数の R_M で置換されている。非常に好ましくは、 D は

30

【0370】

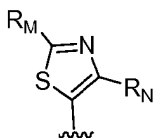
【化289】



または

【0371】

【化290】



40

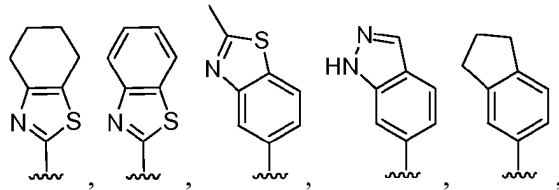
であり、 R_M は上記定義通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。1 つまたは複数の R_N は、やはり好ましくは F などのハロゲンであってもよい。 D はやはり好ましくは、インダニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル

50

、ベンゾ[*d*]チアゾリルまたはインダゾリルであり、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、*D*は、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[*d*]チアゾリル、ベンゾ[*d*]チアゾリル、インダゾリルまたはベンゾ[*d*][1,3]ジオキソール-5-イルであり、1つまたは複数の R_M で置換されている。非常に好ましくは、*D*は

【0372】

【化291】

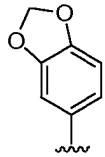


10

または

【0373】

【化292】



20

であり、1つまたは複数の R_M で場合によって置換されている。

【0374】

好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルもしくは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。より好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。非常に好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

30

40

【0375】

やはり好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソもしくはシアノであるか；または R_M は $-L_S - R_E$ であり、 L_S は結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R_E は $-N(R_S R_S')$ 、 $-O - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ であり、 R_S および R_S' は、例えば、それぞれ、出現ごとに独立に(1)水素または(2)出現ごとに1つもしくは複数のハロゲン、ヒドロキシ、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは3員から6員の複素環で場合によって置換された $C_1 - C_6$ アルキルから選択されてよい；または、

50

R_M は、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルであるか；または R_M はそれぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。より好ましくは、 R_M は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシまたは、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、シアノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、イソプロピル、tert-ブチル）、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。例えば、 R_M は、 CF_3 、 $-C(CF_3)_2 - OH$ 、 $-C(CH_3)_2 - CN$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH_2OH$ または $-C(CH_3)_2 - CH_2NH_2$ である。やはり好ましくは、 R_M は $-L_S - R_E$ であり、 L_S は結合であり、 R_E は $-N(R_S R_S')$ 、 $-O - R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-SO_2R_S$ または $-SR_S$ である。例えば、 L_S が結合である場合、 R_E は $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ （例えば、 $-NMe_2$ ）； $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - O - C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ （例えば、 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ ）； $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - O - C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ （例えば、 $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ ）； $-O - C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ （例えば、 $-O - Me$ 、 $-O - Et$ 、 $-O - \text{イソプロピル}$ 、 $-O - \text{tert-ブチル}$ 、 $-O - n - \text{ヘキシル}$ ）； $-O - C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ （例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ ）； $-O - C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - \text{ピペリジン}$ （例えば、 $-O - CH_2CH_2 - 1 - \text{ピペリジル}$ ）； $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})C(O)OC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ （例えば、 $-N(CH_3)C(O)O - CH_2CH(CH_3)_2$ ）、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})SO_2C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ （例えば、 $-N(CH_3)SO_2CH_3$ ）； $-SO_2C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ （例えば、 $-SO_2Me$ ）； $-SO_2C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ （例えば、 $-SO_2CF_3$ ）；または $-S - C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ （例えば、 SCF_3 ）である。やはり好ましくは、 R_M は $-L_S - R_E$ であり、 L_S は $C_1 - C_6 \text{ アルキレン}$ （例えば、 $-CH_2 -$ 、 $-C(CH_3)_2 -$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 -$ ）であり、 R_E は $-O - R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ または $-P(O)(OR_S)_2$ である。例えば、 R_M は $-C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - O - R_S$ （例えば、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 - OMe$ ）； $-C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - C(O)OR_S$ （例えば、 $-C(CH_3)_2 - C(O)OMe$ ）； $-C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - N(R_S)C(O)OR_S'$ （例えば、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 - NHC(O)OCH_3$ ）；または $-C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - P(O)(OR_S)_2$ （例えば、 $-CH_2 - P(O)(OEt)_2$ ）である。やはりより好ましくは、 R_M は、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。例えば、 R_M は、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパ-1-イル、シクロヘキシル）、フェニル、ヘテロシクリル（例えば、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフ

10

20

30

40

50

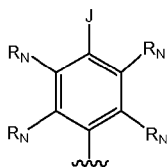
ルオロピペリジン - 1 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、ピリジニル、ピリジン - 3 - イル、6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)である。非常に好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシ(例えば、tert-ブチル、 CF_3)から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0376】

より好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、前記 $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されており、Jは1つまたは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。やはり好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。やはり好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは6員から12員の二環(例えば、Jがそれを介してDと共有結合している窒素環原子を含む7員から12員の縮合、架橋またはスピロ二環)であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、Dはフェニルであり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。非常に好ましくは、Dは、

【0377】

【化293】



であり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはハロゲンであり、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオ

10

20

30

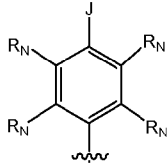
40

50

キソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。やはり好ましくは、Dは

【0378】

【化294】



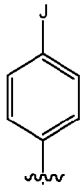
10

であり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはハロゲンであり、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。やはり好ましくは、Dは、

20

【0379】

【化295】



であり、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、Jはハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。

30

【0380】

Xは好ましくは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。好ましいXの非限定的な例は上記定義通りである。

40

【0381】

L_1 および L_2 は好ましくは独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は好ましくは結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ から選択され、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。より好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ ）であり、1つもしくは複数の R_L でそれぞれ独立に場合によって置換されている。非常に好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ結合である。

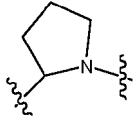
50

【0382】

R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、好ましくは、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環（例えば、

【0383】

【化296】

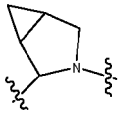


10

または

【0384】

【化297】

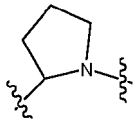


)を形成している。 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、好ましくは、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環（例えば、

20

【0385】

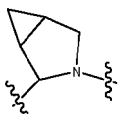
【化298】



または

【0386】

【化299】



30

)を形成している。

【0387】

- $T - R_D'$ は、これらに限定されないが、出現ごとに独立に - $C(O) - L_Y' - R_{D'}$ 、 - $C(O)O - L_Y' - R_{D'}$ 、 - $C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O) - L_{S''} - R_{D'}$ 、 - $C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O)O - L_{S''} - R_{D'}$ 、 - $N(R_B)C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O) - L_{S''} - R_{D'}$ 、 - $N(R_B)C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O)O - L_{S''} - R_{D'}$ または - $N(R_B)C(O) - L_Y' - N(R_B) - L_{S''} - R_{D'}$ から選択されてよく、 L_Y' はそれぞれ独立に $L_{S'}$ であり、好ましくはそれぞれ独立に $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、- CH_2 -）であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。好ましくは、- $T - R_D'$ は出現ごとに独立に - $C(O) - L_Y' - M' - L_{S''} - R_{D'}$ または - $N(R_B)C(O) - L_Y' - M' - L_{S''} - R_{D'}$ から選択される。より好ましくは、- $T - R_D'$ は出現ごとに独立に - $C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O) - L_{S''} - R_{D'}$ または - $C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O)O - L_{S''} - R_{D'}$ から選択される。非常に好ましくは、- $T - R_D'$ は出現ごとに独立に - $C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O) - R_{D'}$ または - $C(O) - L_Y' - N(R_B)C(O)O - R_{D'}$ から選択され、 L_Y' は好ましくは、それぞれ独立に $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、- CH_2 -）で

40

50

あり、 R_L から選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。

【0388】

R_C は好ましくは水素であり、 R_D は好ましくは、出現ごとに独立に R_E から選択される。より好ましくは、 R_D は出現ごとに独立に、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環から選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環から選択される。

10

【0389】

R_A は好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環；または $-L_A - O - R_S$ 、 $-L_A - S - R_S$ 、 $-L_A - C(O)R_S$ 、 $-L_A - OC(O)R_S$ 、 $-L_A - C(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - S(O)R_S$ 、 $-L_A - SO_2 R_S$ 、 $-L_A - C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A - SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - OS(O) - R_S$ 、 $-L_A - OS(O)_2 - R_S$ 、 $-L_A - S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A - S(O)OR_S$ 、 $-L_A - OC(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A - OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O) - R_S'$ 、 $-L_A - S(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - C(O)N(R_S)C(O) - R_S'$ または $-L_A - P(O)(OR_S)_2$ であり、 L_A は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンである。

20

30

【0390】

より好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環である。

40

【0391】

非常に好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ

50

、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。

【0392】

L_5 、 L_5' および L_5'' は好ましくはそれぞれ出現ごとに独立に、結合；または $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンもしくは $C_2 - C_6$ アルキニレンから選択される。

【0393】

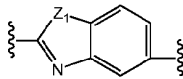
A および B は同じであっても異なってもよい。同様に、 L_1 および L_2 は同じであっても異なってもよい。

【0394】

この態様の1つの実施形態では、Aは

【0395】

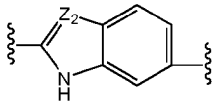
【化300】



または

【0396】

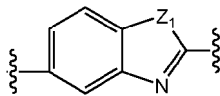
【化301】



であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；Bは

【0397】

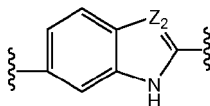
【化302】



または

【0398】

【化303】



であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；Dは $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている、またはJで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_5$ または $-N(R_5R_5')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環ま

10

20

30

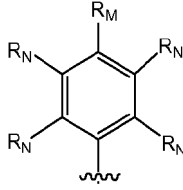
40

50

たは3員から6員の複素環で置換されており、Jは1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは、

【0399】

【化304】

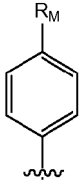


10

または

【0400】

【化305】

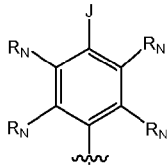


であり、R_MおよびR_Nは上記定義通りである。やはり好ましくは、Dは、

20

【0401】

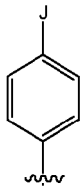
【化306】



または

【0402】

【化307】



30

であり、JおよびR_Nは上記定義通りである。Z₁は出現ごとに独立にO、S、NHまたはCH₂から選択され；Z₂は出現ごとに独立にNまたはCHから選択される。L₁およびL₂はそれぞれ独立に結合またはC₁-C₆アルキレンであり、L₃は結合、C₁-C₆アルキレンまたは-C(O)-であり、L₁、L₂およびL₃はそれぞれ独立に、1つもしくは複数のR_Lで場合によって置換されている。好ましくは、L₁、L₂およびL₃は結合である。-T-R_D'は出現ごとに独立に-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D'または-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D'から選択され、L_Y'はC₁-C₆アルキレン(例えば、-CH₂-)であり、R_Lから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており、L_S"は好ましくは結合である。-T-R_D'は、これらに限定されないが、-C(O)-L_Y'-L_S"-R_D'、-C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D'または-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)₂-L_S"-R_D'から選択されてもよい。XはC₃-C₈シクロアルキルまたはC₅-C₈シクロアルケニルであり、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述

40

50

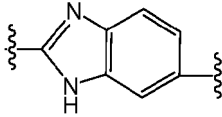
の通りである。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。

【0403】

この態様の他の実施形態では、Aは

【0404】

【化308】

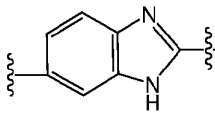


10

であり、1つもしくは複数の R_A （例えば、ハロゲン）で場合によって置換されており；
Bは

【0405】

【化309】



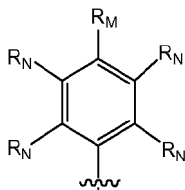
20

であり、1つもしくは複数の R_A （例えば、ハロゲン）で場合によって置換されており；
Dは $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている、またはJで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている
 $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

30

【0406】

【化310】

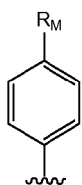


40

または

【0407】

【化311】

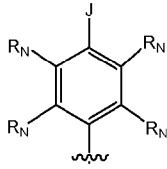


であり、 R_M および R_N は上記定義通りである。やはり好ましくは、Dは

50

【 0 4 0 8 】

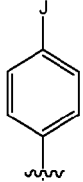
【 化 3 1 2 】



または

【 0 4 0 9 】

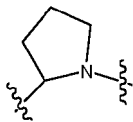
【 化 3 1 3 】



であり、Jおよび R_N は上記定義通りである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。 $-T-R_D'$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_D'$ または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_D'$ から選択され、 $L_{Y'}$ は $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており、 $L_{S''}$ は好ましくは結合である。 $-T-R_D'$ は、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}-R_D'$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}-R_D'$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}-R_D'$ または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-R_D'$ から選択されてもよい。 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒に、好ましくは、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環（例えば、

【 0 4 1 0 】

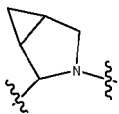
【 化 3 1 4 】



または

【 0 4 1 1 】

【 化 3 1 5 】



)を形成している。 R_9 および $R_{1,2}$ はそれらが結合している原子と一緒に、好ましくは、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環（例えば、

【 0 4 1 2 】

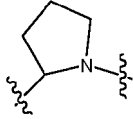
10

20

30

40

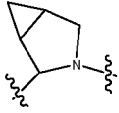
【化316】



または

【0413】

【化317】

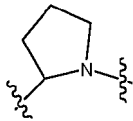


10

)を形成している。より好ましくは、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒に
 になって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている

【0414】

【化318】

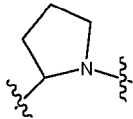


20

を形成しており； R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にになって、1つも
 しくは複数の R_A で場合によって置換されている

【0415】

【化319】



を形成している。Xは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであ
 り、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述の通
 りである。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルで
 あり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましく
 は、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換
 されている。

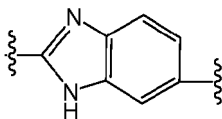
30

【0416】

この態様のさらに他の実施形態では、Aは

【0417】

【化320】

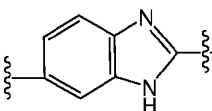


40

であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており（好ましくは、AはFな
 どの少なくとも1つのハロゲンで置換されている。）；Bは

【0418】

【化321】

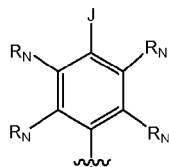


50

であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている（好ましくは、BはFなどの少なくとも1つのハロゲンで置換されている。）。Xは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述の通りである。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。Dはフェニルであり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環、10員から15員の三環または13員から15員の炭素環/複素環であり、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、(1)ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ 、または(2)トリメチルシリル、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ または $-C(O)R_S$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環または7員から12員の炭素環/複素環で置換されており；Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

【0419】

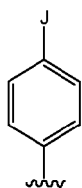
【化322】



または

【0420】

【化323】



であり、Jは上記定義通りであり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはFなどのハロゲンである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。 $-T-R_D'$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_Y' は $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており、 L_S'' は好ましくは結合である。 $-T-R_D'$ は、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択されてもよい。 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒に、好ましくは、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環（例えば、

【0421】

10

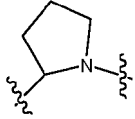
20

30

40

50

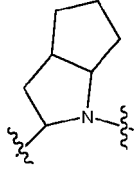
【化 3 2 4】



または

【0 4 2 2】

【化 3 2 5】

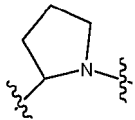


10

)を形成している。R₉およびR_{1 2}はそれらが結合している原子と一緒にあって、好ましくは、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環(例えば、

【0 4 2 3】

【化 3 2 6】

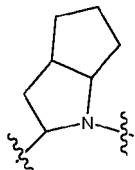


20

または

【0 4 2 4】

【化 3 2 7】

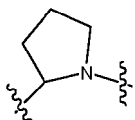


30

)を形成している。より好ましくは、R₂およびR₅はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている

【0 4 2 5】

【化 3 2 8】

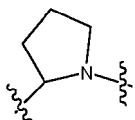


40

を形成しており; R₉およびR_{1 2}はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている

【0 4 2 6】

【化 3 2 9】



を形成している。

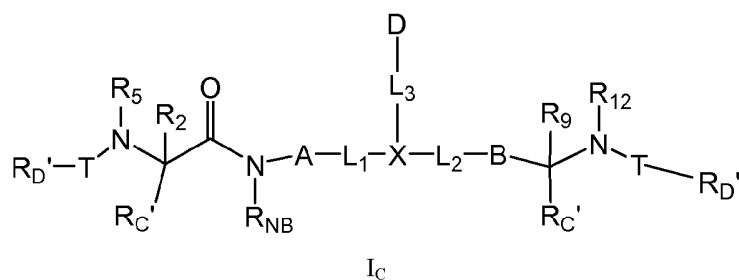
【0 4 2 7】

50

さらに他の態様では、本発明は、式 I_C の化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする。

【0428】

【化330】



10

式中：

R_{NB} は R_B であり；

R_{C'} はそれぞれ独立に R_C から選択され；

R_{D'} はそれぞれ独立に R_D から選択され；

R₂ および R₅ は、それらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換された3員から12員の複素環を形成しており；

R₉ および R₁₂ は、それらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換された3員から12員の複素環を形成しており；

A、B、D、X、L₁、L₂、L₃、T、R_A、R_B、R_C および R_D は式 I で上記に定義した通りである。

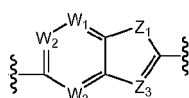
20

【0429】

この態様では、A は好ましくは、C₅-C₆ 炭素環または5員から6員の複素環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；B は好ましくは、8員から12員の二環（例えば、

【0430】

【化331】

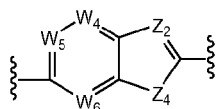


30

または

【0431】

【化332】



) であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Z₁ は O、S、NH または CH₂ であり；Z₂ は N または CH であり；Z₃ は N または CH であり；Z₄ は O、S、NH または CH₂ であり；W₁、W₂、W₃、W₄、W₅ および W₆ はそれぞれ独立に CH または N から選択される。

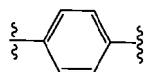
40

【0432】

より好ましくは、A はフェニル（例えば、

【0433】

【化333】

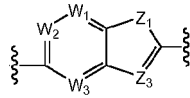


50

)であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；Bは

【0434】

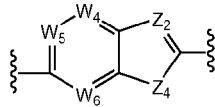
【化334】



または

【0435】

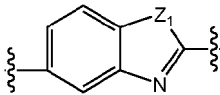
【化335】



であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており； Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 は上記定義通りである。好ましくは、 Z_3 はNであり、 Z_4 はNHである。例えば、Bは、

【0436】

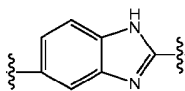
【化336】



(例えば、

【0437】

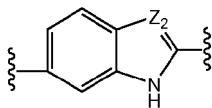
【化337】



)または

【0438】

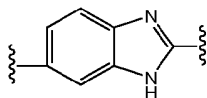
【化338】



(例えば、

【0439】

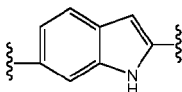
【化339】



または

【0440】

【化340】



10

20

30

40

50

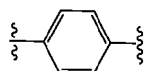
)であってよく、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。

【0441】

やはり好ましくは、Aは $C_5 - C_6$ 炭素環(例えば、フェニル、例えば

【0442】

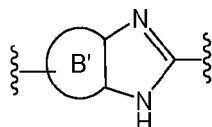
【化341】



)または5員から6員の複素環であり; Bは

【0443】

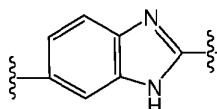
【化342】



(例えば、

【0444】

【化343】



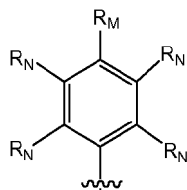
)であり、 B' は $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環から選択される。AおよびBは独立に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。

【0445】

Dは好ましくは $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または6員から12員の二環から選択され、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Dはまた、好ましくは $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルから選択することもでき、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。より好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_M で置換されており、 R_M はハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S - R_E$ である。やはり好ましくは、Dはフェニルであり、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、Dはフェニルであり、1つまたは複数の R_M で置換されており、 R_M は上記定義通りである。非常に好ましくは、Dは、

【0446】

【化344】



または

【0447】

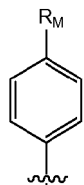
10

20

30

40

【化 3 4 5】



であり、 R_M は上記定義通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。1つまたは複数の R_N は、やはり好ましくはFなどのハロゲンであってもよい。

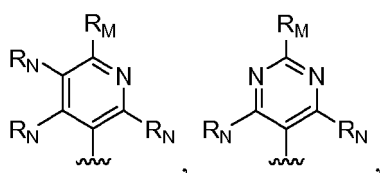
【0 4 4 8】

10

D はやはり好ましくは、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されたピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。より好ましくは、D はピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルであり、1つまたは複数の R_M で置換されている。非常に好ましくは、D は

【0 4 4 9】

【化 3 4 6】

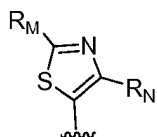


20

または

【0 4 5 0】

【化 3 4 7】



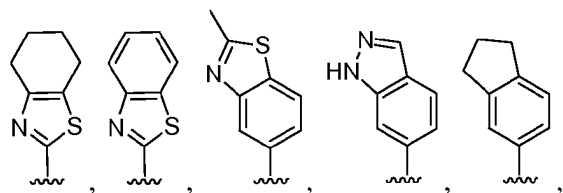
30

であり、 R_M は上記定義通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。1つまたは複数の R_N は、やはり好ましくはFなどのハロゲンであってもよい。D はやはり好ましくは、インダニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリルまたはインダゾリルであり、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、D は、インダニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリルまたはベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イルであり、1つまたは複数の R_M で置換されている。非常に好ましくは、D は

【0 4 5 1】

【化 3 4 8】

40



または

【0 4 5 2】

$3) 2 - \text{OH}$ 、 $- \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CN}$ 、 $- \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2\text{OH}$ または $- \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2\text{NH}_2$ である。やはり好ましくは、 R_M は $- \text{L}_S - R_E$ であり、 L_S は結合であり、 R_E は $- \text{N}(\text{R}_S \text{R}_S')$ 、 $- \text{O} - \text{R}_S$ 、 $- \text{N}(\text{R}_S) \text{C}(\text{O}) \text{OR}_S'$ 、 $- \text{N}(\text{R}_S) \text{SO}_2 \text{R}_S'$ 、 $- \text{SO}_2 \text{R}_S$ または $- \text{SR}_S$ である。例えば、 L_S が結合である場合、 R_E は $- \text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ (例えば、 $- \text{NMe}_2$) ; $- \text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキレン} - \text{O} - \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ (例えば、 $- \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$) ; $- \text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキレン} - \text{O} - \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})$ (例えば、 $- \text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})$) ; $- \text{O} - \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $- \text{O} - \text{Me}$ 、 $- \text{O} - \text{Et}$ 、 $- \text{O} - \text{イソプロピル}$ 、 $- \text{O} - \text{tert} - \text{ブチル}$ 、 $- \text{O} - n - \text{ヘキシル}$) ; $- \text{O} - \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ハロアルキル}$ (例えば、 $- \text{OCF}_3$ 、 $- \text{OCH}_2\text{CF}_3$) ; $- \text{O} - \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキレン} - \text{ピペリジン}$ (例えば、 $- \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - 1 - \text{ピペリジン}$) ; $- \text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}) \text{C}(\text{O}) \text{OC}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $- \text{N}(\text{CH}_3) \text{C}(\text{O}) \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 $- \text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}) \text{SO}_2 \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $- \text{N}(\text{CH}_3) \text{SO}_2 \text{CH}_3$) ; $- \text{SO}_2 \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $- \text{SO}_2 \text{Me}$) ; $- \text{SO}_2 \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ハロアルキル}$ (例えば、 $- \text{SO}_2 \text{CF}_3$) ; または $- \text{S} - \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ハロアルキル}$ (例えば、 SCF_3) である。やはり好ましくは、 R_M は $- \text{L}_S - R_E$ であり、 L_S は $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキレン}$ (例えば、 $- \text{CH}_2 -$ 、 $- \text{C}(\text{CH}_3)_2 -$ 、 $- \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 -$) であり、 R_E は $- \text{O} - \text{R}_S$ 、 $- \text{C}(\text{O}) \text{OR}_S$ 、 $- \text{N}(\text{R}_S) \text{C}(\text{O}) \text{OR}_S'$ または $- \text{P}(\text{O})(\text{OR}_S)_2$ である。例えば、 R_M は $- \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキレン} - \text{O} - \text{R}_S$ (例えば、 $- \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{OMe}$) ; $- \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキレン} - \text{C}(\text{O}) \text{OR}_S$ (例えば、 $- \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{C}(\text{O}) \text{OMe}$) ; $- \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキレン} - \text{N}(\text{R}_S) \text{C}(\text{O}) \text{OR}_S'$ (例えば、 $- \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 \text{NHC}(\text{O}) \text{OCH}_3$) ; または $- \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキレン} - \text{P}(\text{O})(\text{OR}_S)_2$ (例えば、 $- \text{CH}_2 - \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$) である。やはりより好ましくは、 R_M は、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6 \text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6 \text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6 \text{ハロアルケニル}$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6 \text{ハロアルキニル}$ 、 $- \text{C}(\text{O}) \text{OR}_S$ または $- \text{N}(\text{R}_S \text{R}_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。例えば、 R_M は、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパ-1-イル、シクロヘキシル)、フェニル、ヘテロシクリル (例えば、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピリジニル、ピリジン-3-イル、6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル) である。非常に好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシ (例えば、tert-ブチル、 CF_3) から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}$ である。

【0455】

より好ましくは、 D は、 $\text{C}_5 - \text{C}_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、 J で置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、 J は $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、 J は $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、前記 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 炭素環または3員から6員の複素環は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6 \text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6 \text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6 \text{ハロアルケニル}$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6 \text{ハロアルキニル}$ 、 $\text{C}(\text{O}) \text{OR}_S$ または $- \text{N}(\text{R}_S \text{R}_S')$

10

20

30

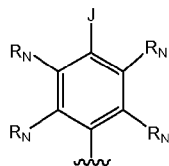
40

50

)から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されており、Jは1つまたは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。やはり好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。やはり好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは6員から12員の二環（例えば、Jがそれを介してDと共有結合している窒素環原子を含む7員から12員の縮合、架橋またはスピロ二環）であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、Dはフェニルであり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。非常に好ましくは、Dは、

【0456】

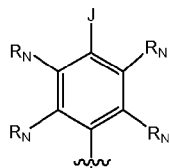
【化350】



であり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはハロゲンであり、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。やはり好ましくは、Dは

【0457】

【化351】

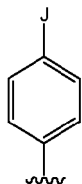


であり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはハロゲンであり、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミ

ル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_{S'})$ から選択される 1 つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環で置換されており、 J は 1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。やはり好ましくは、 D は、

【0458】

【化352】



10

であり、 J は $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環であり、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、 J はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_{S'})$ から選択される 1 つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環で少なくとも置換されている。

20

【0459】

X は好ましくは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、 X はシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1 つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。 X の非限定的な例は上記定義通りである。

【0460】

L_1 および L_2 は好ましくは独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は好ましくは結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ から選択され、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1 つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。より好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ ）であり、1 つもしくは複数の R_L で独立に場合によって置換されている。非常に好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ結合である。 L_1 および L_2 は同じであっても異なってもよい。

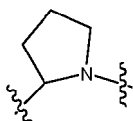
30

【0461】

R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、好ましくは、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている 5 員から 6 員の複素環または 6 員から 12 員の二環（例えば、

【0462】

【化353】

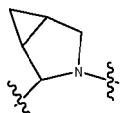


または

【0463】

40

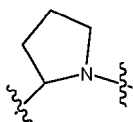
【化354】



)を形成している。R₉およびR₁₂はそれらが結合している原子と一緒にあって、好ましくは、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環(例えば、

【0464】

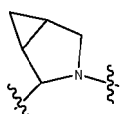
【化355】



または

【0465】

【化356】



)を形成している。

【0466】

-T-R_D'は、これらに限定されないが、出現ごとに独立に-C(O)-L_Y'-R_D'、-C(O)O-L_Y'-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'、-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'、-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'または-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'から選択されてよく、L_Y'はそれぞれ独立にL_S'であり、好ましくはそれぞれ独立にC₁-C₆アルキレン(例えば、-CH₂-)であり、R_Lから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。好ましくは、-T-R_D'は出現ごとに独立に-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'または-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'から選択される。より好ましくは、-T-R_D'は出現ごとに独立に-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'または-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'から選択される。非常に好ましくは、-T-R_D'は出現ごとに独立に-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'または-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'から選択され、L_Y'は好ましくは、それぞれ独立にC₁-C₆アルキレン(例えば、-CH₂-)であり、R_Lから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。

【0467】

R_{NB}およびR_C'は好ましくは水素であり、R_D'は好ましくは、出現ごとに独立にR_Eから選択される。より好ましくは、R_D'は出現ごとに独立に、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、C₃-C₆炭素環または3員から6員の複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されているC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニルまたはC₂-C₆アルキニル;または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₆ハロアルケニルまたはC₂-C₆ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換

10

20

30

40

50

基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環から選択される。

【0468】

R_A は好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとにハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環；または $-L_A - O - R_S$ 、 $-L_A - S - R_S$ 、 $-L_A - C(O)R_S$ 、 $-L_A - OC(O)R_S$ 、 $-L_A - C(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - S(O)R_S$ 、 $-L_A - SO_2 R_S$ 、 $-L_A - C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A - SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - OS(O) - R_S$ 、 $-L_A - OS(O)_2 - R_S$ 、 $-L_A - S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A - S(O)OR_S$ 、 $-L_A - OC(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A - OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O) - R_S'$ 、 $-L_A - S(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - C(O)N(R_S)C(O) - R_S'$ または $-L_A - P(O)(OR_S)_2$ であり、 L_A は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンである。

10

20

【0469】

より好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環である。

30

【0470】

非常に好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。

40

【0471】

L_S 、 L_S' および L_S'' は好ましくはそれぞれ出現ごとに独立に、結合；または $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンもしくは $C_2 - C_6$ アルキニレンから選択される。

【0472】

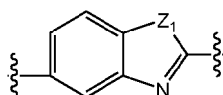
この態様の 1 つの実施形態では、 A はフェニルであり、1 つもしくは複数の R_A で場合

50

によって置換されており；Bは

【0473】

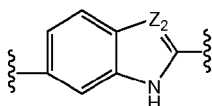
【化357】



または

【0474】

【化358】

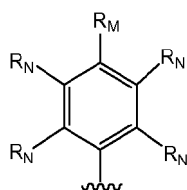


であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、 Z_1 はO、S、NHまたは CH_2 であり； Z_2 はNまたはCHである。Dは $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている、またはJで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されてい

もよい。好ましくは、Dは

【0475】

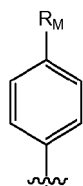
【化359】



または

【0476】

【化360】



であり、 R_M および R_N は上記定義通りである。やはり好ましくは、Dは

【0477】

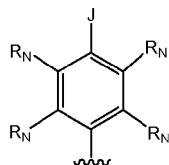
10

20

30

40

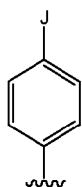
【化361】



または

【0478】

【化362】



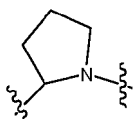
10

であり、Jおよび R_N は上記定義通りである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。 $-T-R_D'$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_Y' は $C_1 - C_6$ アルキレン(例えば、 $-CH_2-$)であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており、 L_S'' は好ましくは結合である。 $-T-R_D'$ は、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択されてもよい。好ましくは、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている

20

【0479】

【化363】

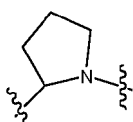


30

を形成しており； R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている

【0480】

【化364】



40

を形成している。Xは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述の通りである。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。

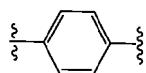
【0481】

この態様の他の実施形態では、Aはフェニル(例えば、

50

【 0 4 8 2 】

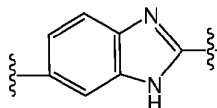
【 化 3 6 5 】



) であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており (好ましくは、AはFなどの少なくとも1つのハロゲンで置換されている。) ; Bは

【 0 4 8 3 】

【 化 3 6 6 】



10

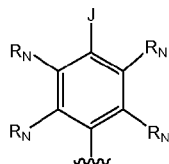
であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている (好ましくは、BはFなどの少なくとも1つのハロゲンで置換されている。) 。Xは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述の通りである。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。Dはフェニルであり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環、10員から15員の三環または13員から15員の炭素環/複素環であり、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、(1) ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ 、または(2) トリメチルシリル、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ または $-C(O)R_S$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環または7員から12員の炭素環/複素環で置換されており ; Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

20

30

【 0 4 8 4 】

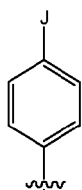
【 化 3 6 7 】



または

【 0 4 8 5 】

【 化 3 6 8 】



40

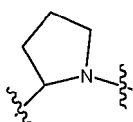
であり、Jは上記定義通りであり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはFなどのハロである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキ

50

レンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。 $-T-R_D'$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_Y' は $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており、 L_S'' は好ましくは結合である。 $-T-R_D'$ は、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択されてもよい。好ましくは、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環（例えば、

【0486】

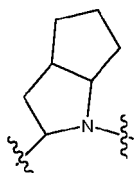
【化369】



) または 6員から12員の二環（例えば、

【0487】

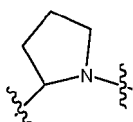
【化370】



) を形成しており； R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環式環（例えば、

【0488】

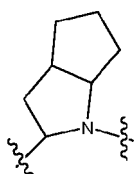
【化371】



) または 6員から12員の二環（例えば、

【0489】

【化372】



) を形成している。

【0490】

さらに他の態様では、本発明は、式 I_D の化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする。

【0491】

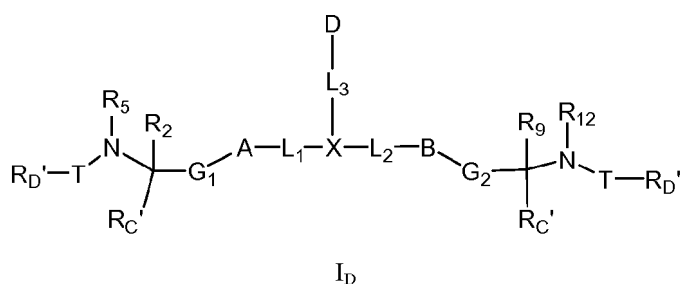
10

20

30

40

【化373】



10

式中：

G_1 および G_2 はそれぞれ独立に $C_5 - C_6$ 炭素環または 5 員から 6 員の複素環から選択され、それぞれ独立に 1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

$R_{C'}$ はそれぞれ独立に R_C から選択され；

$R_{D'}$ はそれぞれ独立に R_D から選択され；

R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている 3 員から 12 員の複素環を形成しており；

R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている 3 員から 12 員の複素環を形成しており；

A 、 B 、 D 、 X 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 T 、 R_A 、 R_C および R_D は式 I で上記に定義した通りである。

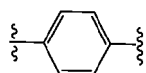
20

【0492】

この態様では、 A および B は好ましくは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または 5 員から 6 員の複素環から独立に選択され、それぞれ独立に 1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、 A および B の少なくとも 1 つはフェニル（例えば、

【0493】

【化374】



30

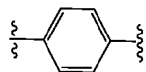
) であり、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。

【0494】

非常に好ましくは、 A と B はどちらもそれぞれ独立にフェニル（例えば

【0495】

【化375】



) であり、それぞれ独立に 1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。

【0496】

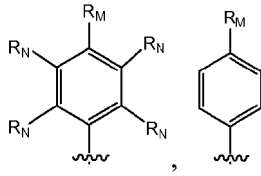
40

D は好ましくは $C_5 - C_6$ 炭素環、5 員から 6 員の複素環または 8 員から 12 員の二環から選択され、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。 D はまた、好ましくは $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルから選択することもでき、1 つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。より好ましくは、 D は、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5 員から 6 員の複素環または 6 員から 12 員の二環であり、1 つもしくは複数の R_M で置換されており、 R_M はハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S - R_E$ である。やはり好ましくは、 D はフェニルであり、1 つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、 D はフェニルであり、1 つまたは複数の R_M で置換されており、 R_M は上記定義通りである。非常に好ましくは、 D は、

50

【 0 4 9 7 】

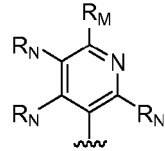
【 化 3 7 6 】



または

【 0 4 9 8 】

【 化 3 7 7 】



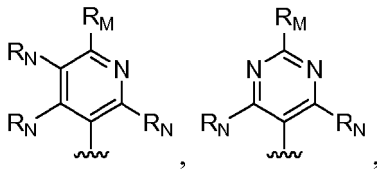
であり、 R_M は上記定義通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。1つまたは複数の R_N は、やはり好ましくはFなどのハロゲンであってもよい。

【 0 4 9 9 】

D はやはり好ましくは、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されたピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。より好ましくは、D はピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルであり、1つまたは複数の R_M で置換されている。非常に好ましくは、D は

【 0 5 0 0 】

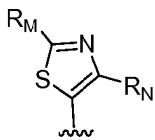
【 化 3 7 8 】



または

【 0 5 0 1 】

【 化 3 7 9 】



であり、 R_M は上記定義通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。1つまたは複数の R_N は、やはり好ましくはFなどのハロゲンであってもよい。D はやはり好ましくは、インダニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリルまたはインダゾリルであり、1つまたは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、D は、インダニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリルまたはベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルであり、1つまたは複数の R_M で置換されている。非常に好ましくは、D は

【 0 5 0 2 】

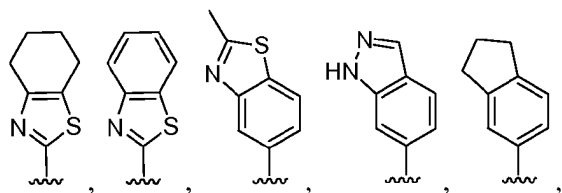
10

20

30

40

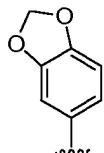
【化380】



または

【0503】

【化381】



であり、1つまたは複数の R_M で場合によって置換されている。

【0504】

好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルもしくは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。より好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。非常に好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0505】

やはり好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソもしくはシアノであるか；または R_M は $-L_S - R_E$ であり、 L_S は結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R_E は $-N(R_S R_S')$ 、 $-O - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ であり、 R_S および R_S' は、例えば、それぞれ、出現ごとに独立に(1)水素または(2)出現ごとに1つもしくは複数のハロゲン、ヒドロキシ、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは3員から6員の複素環で場合によって置換された $C_1 - C_6$ アルキルから選択されてよい；または、 R_M は、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルであるか；または R_M はそれぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル

10

20

30

40

50

、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。より好ましくは、 R_M は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシまたは、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、シアノまたはカルボキシから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、イソプロピル、tert-ブチル）、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。例えば、 R_M は、 CF_3 、 $-C(CF_3)_2 - OH$ 、 $-C(CH_3)_2 - CN$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH_2OH$ または $-C(CH_3)_2 - CH_2NH_2$ である。やはり好ましくは、 R_M は $-L_S - R_E$ であり、 L_S は結合であり、 R_E は $-N(R_S R_S')$ 、 $-O - R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-SO_2R_S$ または $-SR_S$ である。例えば、 L_S が結合である場合、 R_E は $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ （例えば、 $-NMe_2$ ）； $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - O - C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ （例えば、 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ ）； $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - O - C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ （例えば、 $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ ）； $-O - C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ （例えば、 $-O - Me$ 、 $-O - Et$ 、 $-O - \text{イソプロピル}$ 、 $-O - \text{tert-ブチル}$ 、 $-O - n\text{-ヘキシル}$ ）； $-O - C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ （例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ ）； $-O - C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - \text{ピペリジン}$ （例えば、 $-O - CH_2CH_2 - 1 - \text{ピペリジン}$ ）； $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})C(O)OC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ （例えば、 $-N(CH_3)C(O)O - CH_2CH(CH_3)_2$ ）、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})SO_2C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ （例えば、 $-N(CH_3)SO_2CH_3$ ）； $-SO_2C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ （例えば、 $-SO_2Me$ ）； $-SO_2C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ （例えば、 $-SO_2CF_3$ ）；または $-S - C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ （例えば、 SCF_3 ）である。やはり好ましくは、 R_M は $-L_S - R_E$ であり、 L_S は $C_1 - C_6 \text{ アルキレン}$ （例えば、 $-CH_2 -$ 、 $-C(CH_3)_2 -$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 -$ ）であり、 R_E は $-O - R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ または $-P(O)(OR_S)_2$ である。例えば、 R_M は $-C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - O - R_S$ （例えば、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 - OMe$ ）； $-C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - C(O)OR_S$ （例えば、 $-C(CH_3)_2 - C(O)OMe$ ）； $-C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - N(R_S)C(O)OR_S'$ （例えば、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 - NHC(O)OCH_3$ ）；または $-C_1 - C_6 \text{ アルキレン} - P(O)(OR_S)_2$ （例えば、 $-CH_2 - P(O)(OEt)_2$ ）である。やはりより好ましくは、 R_M は、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。例えば、 R_M は、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパ-1-イル、シクロヘキシル）、フェニル、ヘテロシクリル（例えば、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピリジニル、ピリジン-3-イル、6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル）である。非常に好ましくは、 R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシ（例えば、tert-ブチル、 CF_3 ）から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0506】

10

20

30

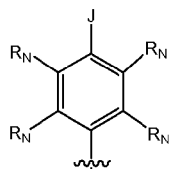
40

50

より好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、前記 $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されており、Jは1つまたは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。やはり好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。やはり好ましくは、Dは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または5員から6員の複素環であり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは6員から12員の二環（例えば、Jがそれを介してDと共有結合している窒素環原子を含む7員から12員の縮合、架橋またはスピロ二環）であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、Dはフェニルであり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。非常に好ましくは、Dは、

【0507】

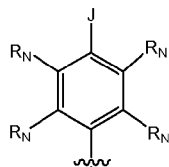
【化382】



であり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはハロゲンであり、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。やはり好ましくは、Dは

【0508】

【化383】

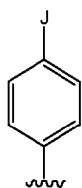


であり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはハロゲンであり、 J は $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で置換されており、 J は1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。やはり好ましくは、 D は、

10

【0509】

【化384】



であり、 J は $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；好ましくは、 J はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環で少なくとも置換されている。

20

30

【0510】

X は好ましくは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。より好ましくは、 X はシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。 X の非限定的な例は上記定義通りである。

【0511】

L_1 および L_2 は好ましくは独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は好ましくは結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ から選択され、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。より好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ ）であり、1つもしくは複数の R_L でそれぞれ独立に場合によって置換されている。非常に好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ結合である。

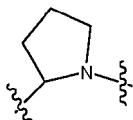
40

【0512】

R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、好ましくは、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環（例えば、

【0513】

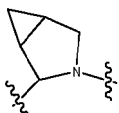
【化 3 8 5】



または

【0 5 1 4】

【化 3 8 6】



10

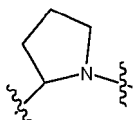
)を形成している。

【0 5 1 5】

R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、好ましくは、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている5員から6員の複素環または6員から12員の二環(例えば、

【0 5 1 6】

【化 3 8 7】

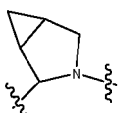


20

または

【0 5 1 7】

【化 3 8 8】



30

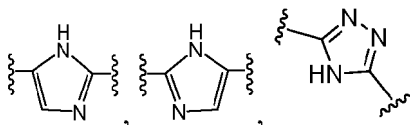
)を形成している。

【0 5 1 8】

G_1 および G_2 は好ましくは、それぞれ独立に

【0 5 1 9】

【化 3 8 9】

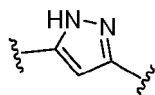


40

または

【0 5 2 0】

【化 3 9 0】

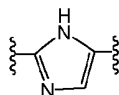


から選択され、それぞれ独立に、1つもしくは複数の R_A (例えば、1つもしくは複数のクロロまたはブromo)で場合によって置換されている。より好ましくは、 G_1 は

【0 5 2 1】

50

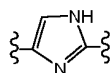
【化391】



(その任意の互変異性体を含む)であり、 G_2 は

【0522】

【化392】



(その任意の互変異性体を含む。)であり、各 G_1 および G_2 は1つもしくは複数の R_A (例えば、1つもしくは複数のクロロまたはプロモ)で独立に場合によって置換されている。

【0523】

$-T-R_D'$ は、これらに限定されないが、出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ から選択されてよく、 L_Y' はそれぞれ独立に L_S' であり、好ましくはそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-CH_2-$)であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。好ましくは、 $-T-R_D'$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ から選択される。より好ましくは、 $-T-R_D'$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択される。非常に好ましくは、 $-T-R_D'$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ から選択され、 L_Y' は好ましくは、それぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-CH_2-$)であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。

【0524】

R_C' は好ましくは水素であり、 R_D' は好ましくは、出現ごとに独立に R_E から選択される。より好ましくは、 R_D' は出現ごとに独立に、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_3-C_6 炭素環または3員から6員の複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル;または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_3-C_6 炭素環または3員から6員の複素環から選択される。

【0525】

R_A は好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ;または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル;または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ

10

20

30

40

50

、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環；または $-L_A - O - R_S$ 、 $-L_A - S - R_S$ 、 $-L_A - C(O)R_S$ 、 $-L_A - OC(O)R_S$ 、 $-L_A - C(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - S(O)R_S$ 、 $-L_A - SO_2 R_S$ 、 $-L_A - C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A - SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A - OS(O) - R_S$ 、 $-L_A - OS(O)_2 - R_S$ 、 $-L_A - S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A - S(O)OR_S$ 、 $-L_A - OC(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A - OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O) - R_S'$ 、 $-L_A - S(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A - C(O)N(R_S)C(O) - R_S'$ または $-L_A - P(O)(OR_S)_2$ であり、 L_A は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンである。

【0526】

より好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。

【0527】

非常に好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルである。

【0528】

L_S 、 L_S' および L_S'' は好ましくはそれぞれ出現ごとに独立に、結合；または $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンもしくは $C_2 - C_6$ アルキニレンから選択される。

【0529】

AおよびBは同じであっても異なってもよい。同様に、 L_1 および L_2 は同じであっても異なってもよい。

【0530】

この態様の1つの実施形態では、AおよびBはそれぞれ独立にフェニルであり、それぞれ独立に1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；Dはフェニルであり、1つもしくは複数の R_A で独立に場合によって置換されている、またはJで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環または6員から12員の二環であり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハ

10

20

30

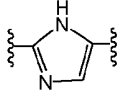
40

50

ロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_{S'})$ から選択される 1 つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 員から 6 員の複素環で置換されており、 J は 1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよく； G_1 は

【0531】

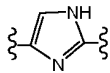
【化393】



であり、 G_2 は

【0532】

【化394】

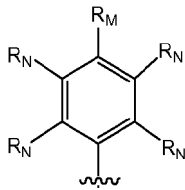


であり、各 G_1 および G_2 は 1 つもしくは複数の R_A (例えば、1 つもしくは複数のクロロまたはプロモ) で独立に場合によって置換されている。

好ましくは、 D は

【0533】

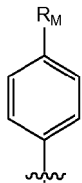
【化395】



または

【0534】

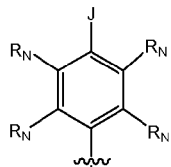
【化396】



であり、 R_M および R_N は上記定義通りである。やはり好ましくは、 D は

【0535】

【化397】



または

【0536】

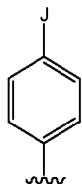
10

20

30

40

【化398】



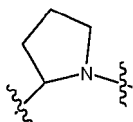
であり、Jおよび R_N は上記定義通りである。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。 $-T-R_D'$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_Y' は $C_1 - C_6$ アルキレン(例えば、 $-CH_2-$)であり、 R_L から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており、 L_S'' は好ましくは結合である。 $-T-R_D'$ は、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択されてもよい。好ましくは、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている

10

20

【0537】

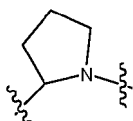
【化399】



を形成しており； R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている

【0538】

【化400】



を形成している。Xは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述の通りである。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。

30

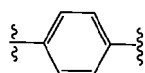
40

【0539】

この態様の他の実施形態では、AおよびBはそれぞれ独立にフェニル(例えば、

【0540】

【化401】



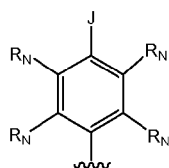
)であり、それぞれ独立に1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている(好ましくは、AおよびBはそれぞれ独立にFなどの少なくとも1つのハロゲンで置換されている。)。Xは $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルケニルであり、1つ

50

もしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Xの具体的な例は上述の通りである。好ましくは、Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。より好ましくは、Xはシクロプロピルであり、1つもしくは複数の R_A または R_F で場合によって置換されている。Dはフェニルであり、Jで置換されており、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。Jは $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環、10員から15員の三環または13員から15員の炭素環/複素環であり、Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。好ましくは、Jは、(1)ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_{S'})$ 、または(2)トリメチルシリル、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ または $-C(O)R_S$ から選択される1つもしくは複数の置換基で独立に場合によって置換されている $C_3 - C_6$ 炭素環、3員から6員の複素環、6員から12員の二環または7員から12員の炭素環/複素環で置換されており；Jは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されていてもよい。好ましくは、Dは

【0541】

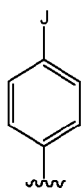
【化402】



または

【0542】

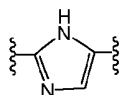
【化403】



であり、Jは上記定義通りであり、各 R_N は R_D から独立に選択され、好ましくは水素またはFなどのハロである。 G_1 は

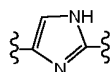
【0543】

【化404】

であり、 G_2 は

【0544】

【化405】



であり、各 G_1 および G_2 は1つもしくは複数の R_A (例えば、1つもしくは複数のクロロまたはプロモ) で独立に場合によって置換されている。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 L_3 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されている。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。- T -

10

20

30

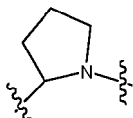
40

50

$R_{D'}$ は出現ごとに独立に $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_{D'}$ または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_{D'}$ から選択され、 $L_{Y'}$ は C_1-C_6 アルキレン (例えば、 $-CH_2-$) であり、 R_L から選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており、 $L_{S''}$ は好ましくは結合である。 $-T-R_{D'}$ は、これらに限定されないが、 $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}-R_{D'}$ または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-R_{D'}$ から選択されてもよい。好ましくは、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている 5 員から 6 員の複素環式環 (例えば、

【0545】

【化406】

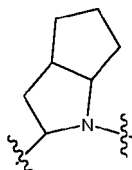


10

) または 6 員から 12 員の二環 (例えば、

【0546】

【化407】

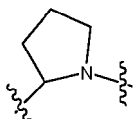


20

) を形成しており; R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている 5 員から 6 員の複素環式環 (例えば、

【0547】

【化408】

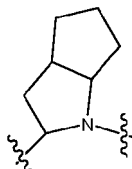


30

) または 6 員から 12 員の二環 (例えば、

【0548】

【化409】



40

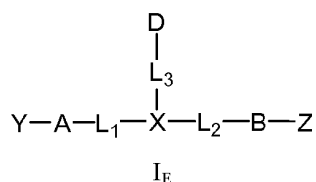
) を形成している。

【0549】

他の態様では、本発明は、式 I_E を有する化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする。

【0550】

【化410】



式中、

XはC₃ - C₈シクロアルキルまたはC₅ - C₈シクロアルケニルであり、1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；

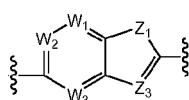
L₁およびL₂はそれぞれ独立に結合または出現ごとに独立に1つもしくは複数のハロ、ヒドロキシ、-O-C₁-C₆アルキルまたは-O-C₁-C₆ハロアルキルで場合によって置換されているC₁-C₆アルキレンから選択され；

L₃は結合またはC₁-C₆アルキレンであり；

AおよびBはそれぞれ独立にフェニル、ピリジニル、チアゾリルまたは

【0551】

【化411】



であり、Z₁は出現ごとに独立にO、S、NHまたはCH₂から選択され、Z₃は出現ごとに独立にNまたはCHから選択され、W₁、W₂およびW₃はそれぞれ出現ごとに独立にCHまたはNから選択され；AおよびBはそれぞれ独立に1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている。

【0552】

Dは、それぞれが1つもしくは複数のR_Mで場合によって置換されているC₆-C₁₀炭素環または5員から12員の複素環であり；

Yは-T'-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_Dであり；

Zは-T'-C(R₈R₉)N(R₁₂)-T-R_Dであり；

R₁は水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキルまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環であり、それぞれの前記3員から6員の炭素環もしくは複素環は、出現ごとに独立にハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-O-C₁-C₆アルキルまたは-O-C₁-C₆ハロアルキルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており；

R₂およびR₅はそれぞれ独立に水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキルまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環であり、それぞれの前記3員から6員の炭素環もしくは複素環は出現ごとに独立にハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-O-C₁-C₆アルキルまたは-O-C₁-C₆ハロアルキルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されているか；またはR₂およびR₅はそれらが結合している原子と一緒に、1つもしくは複数のR_A(例えば、1、2、3または4個のR_A)で場合によって置換されている3員から12員の複素環を形成しており；

R₈は水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキルまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環であり、それぞれの前記3員から6員の炭素環もしくは複素環は出現ごとに独立にハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-O-C₁-C₆アルキルまたは-O-C₁-C₆ハロアルキルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており；

R₉およびR₁₂はそれぞれ独立に水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキルまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環であり、それぞれの前記3員から6員の炭素環もしくは複素環は、出現ごとに独立にハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハ

10

20

30

40

50

ロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されているか；または R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R_A （例えば、1、2、3または4個の R_A ）で場合によって置換されている3員から12員の複素環を形成しており；

T は出現ごとに独立に結合または $-C(O)-L_S'$ から選択され；

T' は出現ごとに独立に結合、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ または3員から12員の複素環から選択され、前記3員から12員の複素環は出現ごとに独立に1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

R_D はそれぞれ出現ごとに独立に、水素または R_A から選択され；

R_A は出現ごとに独立にハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S-R_E$ から選択され；

R_B および $R_{B'}$ はそれぞれ出現ごとに独立に、水素；または出現ごとに独立にハロゲンまたは3員から6員の炭素環もしくは複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_1-C_6 アルキル；または3員から6員の炭素環もしくは複素環から選択され； R_B または $R_{B'}$ の中の各3員から6員の炭素環もしくは複素環は、出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_E は、出現ごとに独立に $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-S(O)N(R_S R_S')$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ または $=C(R_S R_S')$ ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_3-C_{12} 炭素環または3員から12員の複素環から選択され；

R_L は、出現ごとに独立にハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ または $N(R_S)C(O)R_S'$ ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている C_3-C_{12} 炭素環または3員から12員の複素環から選択され；

L_S は、出現ごとに独立に結合；またはハロゲンでそれぞれ独立に場合によって置換されている C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンもしくは C_2-C_6 アルキニレンから選択され；

L_S' は出現ごとに独立に結合；または、それぞれが出現ごとに独立に1つもしくは複

10

20

30

40

50

数の R_L で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンから選択され；

R_S 、 $R_{S'}$ および $R_{S''}$ はそれぞれ出現ごとに独立に、水素；それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルまたは3員から12員の炭素環もしくは複素環から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または3員から12員の炭素環もしくは複素環から選択され； R_S 、 $R_{S'}$ または $R_{S''}$ の中の各3員から12員の炭素環もしくは複素環は、出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_M は出現ごとに独立に：

ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ、 SF_5 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-O-R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-OC(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-S(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-SR_S$ 、 $-Si(R_S)_3$ または $-P(O)(OR_S)_2$ ；

それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-O-R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-OC(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-S(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-SR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または

G_2 (G_2 は、それぞれが出現ごとに独立に1つもしくは複数の R_{G_2} で場合によって置換されている $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3員から12員の複素環であり、各 R_{G_2} はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-O-R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ または $-L_4 - G_3$ から独立に選択される。)

から選択され；

L_4 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B')$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_B')$ または $-N(R_B)S(O)N(R_B')$ であり；

G_3 は $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3員から12員の複素環であり、1つもしくは複数の R_{G_3} で場合によって置換されており；

R_{G_3} はそれぞれ出現ごとに独立に、ハロゲン、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C(O)C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 - C_6$ アルキル、 $-O-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ 炭素環または3員から6員の複素環である。

10

20

30

40

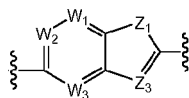
50

【 0 5 5 3 】

式 I_E の化合物について上述したように、A および B はそれぞれフェニル、ピリジニル、チアゾリルまたは

【 0 5 5 4 】

【 化 4 1 2 】



であり、Z₁ は出現ごとに独立に O、S、NH または CH₂ から選択され、Z₃ は出現ごとに独立に N または CH から選択され、W₁、W₂ および W₃ はそれぞれ出現ごとに独立に CH または N から選択され；A および B はそれぞれ独立に 1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。

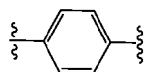
10

【 0 5 5 5 】

好ましくは、A はフェニル（例えば、

【 0 5 5 6 】

【 化 4 1 3 】

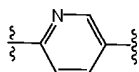


20

)、ピリジニル（例えば、

【 0 5 5 7 】

【 化 4 1 4 】



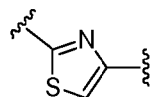
)

チアゾリル（例えば、

【 0 5 5 8 】

【 化 4 1 5 】

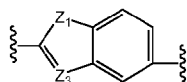
30



) または

【 0 5 5 9 】

【 化 4 1 6 】

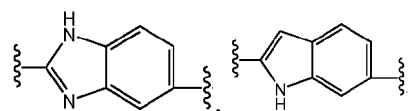


40

(例えば、

【 0 5 6 0 】

【 化 4 1 7 】



) から選択され、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。

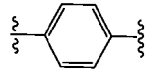
【 0 5 6 1 】

好ましくは、B はフェニル（例えば、

50

【 0 5 6 2 】

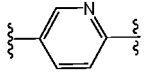
【 化 4 1 8 】



)、ピリジニル (例えば、

【 0 5 6 3 】

【 化 4 1 9 】

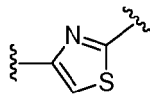


10

)、チアゾリル (例えば、

【 0 5 6 4 】

【 化 4 2 0 】

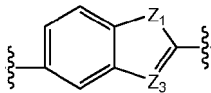


) または

【 0 5 6 5 】

【 化 4 2 1 】

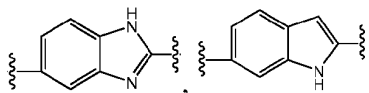
20



(例えば、

【 0 5 6 6 】

【 化 4 2 2 】



30

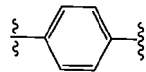
) から選択され、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている。

【 0 5 6 7 】

非常に好ましくは、AとBはどちらもフェニル (例えば、AとBはどちらも

【 0 5 6 8 】

【 化 4 2 3 】

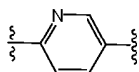


40

である。) であるか ; または A は

【 0 5 6 9 】

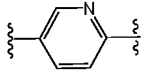
【 化 4 2 4 】



であり、B は

【 0 5 7 0 】

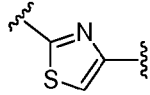
【化 4 2 5】



であるか；または A は

【 0 5 7 1】

【化 4 2 6】

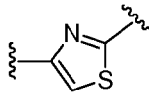


10

であり、B は

【 0 5 7 2】

【化 4 2 7】

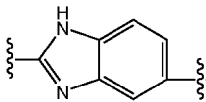


であるか；または A は

【 0 5 7 3】

【化 4 2 8】

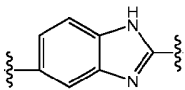
20



であり、B は

【 0 5 7 4】

【化 4 2 9】

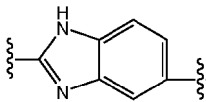


30

であるか；または A は

【 0 5 7 5】

【化 4 3 0】

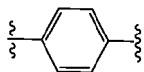


であり、B は

【 0 5 7 6】

【化 4 3 1】

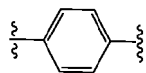
40



であるか；または A は

【 0 5 7 7】

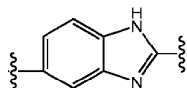
【化432】



であり、Bは

【0578】

【化433】



10

であり；各AおよびBは1つもしくは複数のR_Aで独立に場合によって置換されている。

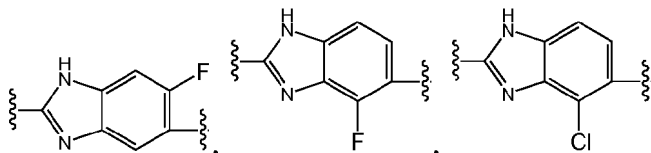
【0579】

本発明のこの態様の特定の実施形態では、AおよびBは1つもしくは複数のR_Aで置換されており、各R_Aは、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、L_S-R_E（L_Sは結合であり、R_Eは-C₁-C₆アルキル（例えば、メチル）、-O-R_S（例えば、-O-C₁-C₆アルキル、-OCH₃）または1つもしくは複数のハロゲン（例えば、-CF₃）で場合によって置換された-C₁-C₆アルキルである。）、またはL_S-R_E（L_SはC₁-C₆アルキレンであり、R_Eは-O-R_S（例えば、-C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル、-CH₂OCH₃）である。）から独立に選択される。例え

20

【0580】

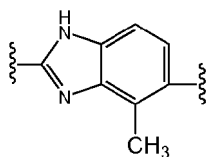
【化434】



または

【0581】

【化435】

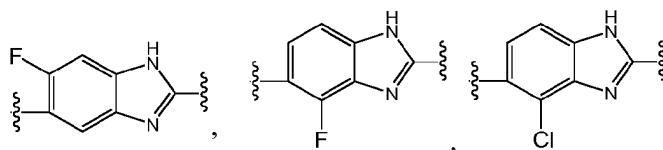


30

であり、Bは上記定義通りである。特定の他の実施形態では、Bは

【0582】

【化436】

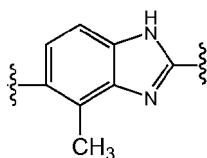


40

または

【0583】

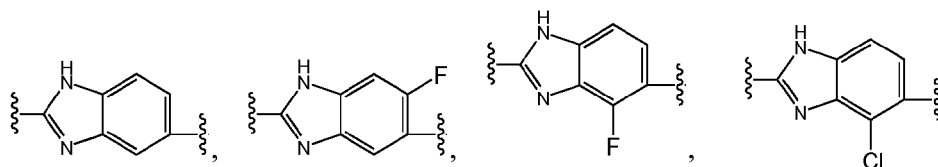
【化 4 3 7】



であり、Aは上記定義通りである。さらに他の実施形態では、Aは

【0 5 8 4】

【化 4 3 8】

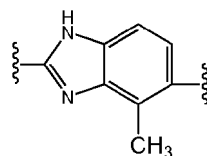


10

または

【0 5 8 5】

【化 4 3 9】

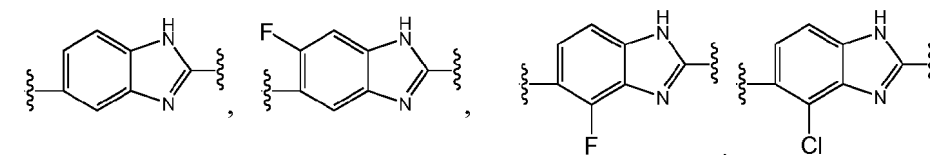


20

であり、Bは

【0 5 8 6】

【化 4 4 0】

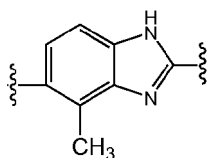


30

または

【0 5 8 7】

【化 4 4 1】



40

である。

【0 5 8 8】

式 I_E の化合物について上述したように、Dは、1つもしくは複数の R_M で場合によって置換されている C₆ - C₁₀ 炭素環または3員から12員の複素環である。好ましくは、Dは、C₆ - C₁₀ アリール（例えば、フェニル、ナフチル、インダニル）または5員から10員のヘテロアリール（ピリジニル、チアゾリル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] チアゾリル、ベンゾ [d] チアゾリル、インダゾリル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル）であり、Dは1つもしくは複数の R_M で置換されている。例えば、特定の実施形態では、Dは好ましくは、1つもしくは複数の R_M で置換されたフェニルであり、各 R_M は独立に、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブromo）； C₁

50

- C₆ アルキル (例えば、tert-ブチル) ; 1つもしくは複数のハロゲン (例えば、CF₃) で置換された C₁ - C₆ アルキル ; - O - R_S、例えば - O - C₁ - C₆ アルキル (例えば、- O - CH₂CH₃) ; または出現ごとに1つもしくは複数のハロゲンで置換されている - O - C₁ - C₆ アルキル (例えば、- O - CF₃、- O - CH₂CHF₂) または - O - C₁ - C₆ アルキル (例えば、- O - CH₂CH₂OCH₃) ; 3員から12員の複素環 (例えば、3-エチルオキサタン-3-イル、1,3-ジオキサラン-4-イル) で置換された - O - R_S (例えば、- O - C₁ - C₆ アルキル、例えば - O - CH₂) ; R_S が場合によって置換された3員から12員の炭素環もしくは複素環 (例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、1,3-ジオキサン-5-イル) である - O - R_S ; R_S および R_S' がそれぞれ独立に C₁ - C₆ アルキルである - N(R_S)C(O)R_S' (例えば、- N(t-Bu)C(O)Me) ; SF₅ ; R_S が C₁ - C₆ アルキルである - SO₂R_S (例えば、- SO₂Me) ; または C₃ - C₁₂ 炭素環 (例えば、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル) である。

【0589】

本発明のこの態様の特定の実施形態では、Dは好ましくはフェニルまたはピリジルであり、1つのR_MがG₂である1つもしくは複数のR_Mで置換されている。Dがフェニルまたはピリジルである特定の実施形態では、DはG₂で置換されており、G₂は3員から12員の複素環 (例えば、ピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキサゾリル) であり、1つもしくは複数のハロゲン (例えば、フルオロ、クロロ)、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、C₁ - C₆ アルキル (例えば、メチル)、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ ハロアルキル (例えば、CF₃)、C₂ - C₆ ハロアルケニル、C₂ - C₆ ハロアルキニル、- O - C₁ - C₆ アルキル (例えば、- O - CH₃)、- C(O)OR_S (例えば、- C(O)OCH₃)、- C(O)R_S (例えば、- C(O)CH₃) または - N(R_SR_S') で場合によって置換されており ; Dは、1つもしくは複数のR_Mで場合によってさらに置換されており、R_Mはハロゲン (例えば、フルオロ、クロロ)、C₁ - C₆ アルキル (例えば、メチル)、C₁ - C₆ ハロアルキル (例えば、CF₃) または - O - C₁ - C₆ アルキル (例えば、- O - CH₃) である。特定の他の実施形態では、Dはフェニルまたはピリジルであり、G₂は例えば、L₄ - G₃で置換されており、1つもしくは複数のR_{G2}で場合によって置換されている単環式3員から8員の炭素環または単環式4員から8員の複素環であり、L₄、G₃およびR_{G2}は本明細書で定義する通りである。L₄は、例えば結合、C₁ - C₆ アルキレン (例えば、- CH₂-、- CH₂CH₂-、- CH₂CH₂CH₂-等)、- O- または - S(O)₂- である。G₃は、例えば1つもしくは複数のR_{G3}で場合によって置換されたC₃ - C₁₂ 炭素環である。R_{G2} および R_{G3} はそれぞれ出現ごとに独立に、ハロゲン、- C(O)C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ ハロアルキル、- O - C₁ - C₆ アルキルまたは - O - C₁ - C₆ ハロアルキルである。特定の実施形態では、G₂は

【0590】

【化442】



であり、

【0591】

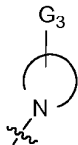
【化443】



は、窒素原子を介して親分子部分と結合しており、1つまたは2つの $L_4 - G_3$ で置換されており、1つまたは複数の R_{G_2} で場合によって置換されている単環式4員から8員の窒素含有複素環（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル）である。したがって、特定の実施形態では、 L_4 は結合であり、 G_2 は

【0592】

【化444】

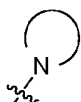


10

であり、

【0593】

【化445】



は R_{G_2} で場合によって置換されており、 G_3 は R_{G_3} で場合によって置換されている。したがって、

【0594】

【化446】



20

は、例えば3-フェニルアゼチジン-1-イル、3-フェニルピロリジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-フェニルピペリジン-1-イル、4-フェニル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル、4,4-ジフェニルピペリジン-1-イル、4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-イル、4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イルまたは3-フェニルピペリジン-1-イルであってよく、Dは、さらに1つもしくは複数の R_M （例えば、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ）で場合によって置換されていてよい。

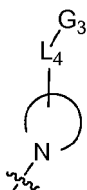
30

【0595】

本発明のこの態様の特定の他の実施形態では、 L_4 は $C_1 - C_6$ アルキレン、 $-O-$ または $-S(O)_2-$ であり、 G_2 は

【0596】

【化447】

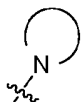


40

であり、

【0597】

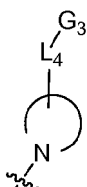
【化 4 4 8】



は上記定義通りであり、 R_{G_2} で場合によって置換されており、 G_3 は上記定義通りであり、 R_{G_3} で場合によって置換されている。したがって、

【0 5 9 8】

【化 4 4 9】



10

は、例えば 4 - トシルピペラジン - 1 - イル、4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル、3 - フェノキシピロリジン - 1 - イル、4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル、4 - フェネチルピペリジン - 1 - イルまたは 3 - フェニルプロピル) ピペリジン - 1 - イルであってよい。

20

【0 5 9 9】

本発明のこの態様の特定の他の実施形態では、D はフェニルまたはピリジルであり、D は G_2 で置換されており、 G_2 は $L_4 - G_3$ および 1 つもしくは複数の R_{G_2} で場合によって置換されたスピロ、架橋もしくは縮合二環式炭素環もしくは複素環であり、D は 1 つもしくは複数の R_M で場合によって置換されており、 L_4 、 G_3 および R_{G_2} は本明細書で定義する通りである。特定の実施形態では、 G_2 は

【0 6 0 0】

【化 4 5 0】



30

であり、

【0 6 0 1】

【化 4 5 1】



は、窒素原子を介して親分子部分と結合しており、 G_3 および 1 つもしくは複数の R_{G_2} で場合によって置換されているスピロ、架橋または縮合二環式窒素含有複素環（例えば、3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル、2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 2 - イル、6 - アザスピロ [2 . 5] オクタ - 6 - イル、オクタヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル、3 - アザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル、1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) である。したがって、 G_2 は、3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル、2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 2 - イル、6 - アザスピロ [2 . 5] オクタ - 6 - イル、オクタヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル、3 - アザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル、1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イルまたは 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 イルであり； L_4 は結合で

40

50

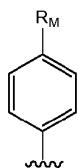
あり、Dは1つもしくは複数の R_M （例えば、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ）で場合によって置換されている。

【0602】

本発明のこの態様の特定の実施形態では、Dは

【0603】

【化452】

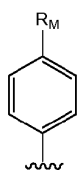


10

であり、 R_M は式I_Eの関連で上記に定義した通りであり、Dは1つもしくは複数の追加の R_M で場合によって置換されている。例えば、Dが

【0604】

【化453】



20

である場合、 R_M は、フルオロ、クロロ、*tert*-ブチル、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2CHF_2$ 、 $-O-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-O-CH_2-(3-エチルオキサタン-3-イル)$ 、 $-O-CH_2-(1,3-ジオキサラン-4-イル)$ 、 $-O-$ シクロペンチル、 $-O-$ シクロヘキシル、 $-O-$ フェニル、 $-O-(1,3-ジオキササン-5-イル)$ 、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、 SF_5 、 $-SO_2Me$ または $-N(t-Bu)C(O)Me$ であってよく、Dは、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）および C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される1つもしくは複数の追加の R_M で場合によって置換されていてよい。

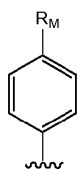
30

【0605】

特定の実施形態では、Dは

【0606】

【化454】



40

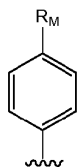
であり、 R_M はフルオロ、クロロ、*tert*-ブチル、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2CHF_2$ 、 $-O-CH_2CH_2OCH_3$ 、 SF_5 、 $-SO_2Me$ または $-N(t-Bu)C(O)Me$ であり、Dは、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）および C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される1つもしくは複数の追加の R_M で場合によって置換されている。

【0607】

特定の実施形態では、Dは

【0608】

【化 4 5 5】



であり、 R_M はシクロプロピル、シクロヘキシルまたはフェニルであり、 D は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）および $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される 1 つもしくは複数の追加の R_M で場合によって置換されている。

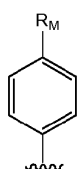
10

【0 6 0 9】

特定の実施形態では、 D は

【0 6 1 0】

【化 4 5 6】



であり、 R_M は $-O-CH_2-$ (3-エチルオキシタン-3-イル)、 $-O-CH_2-$ (1,3-ジオキソラン-4-イル)、 $-O-$ シクロペンチル、 $-O-$ シクロヘキシル、 $-O-$ フェニルまたは $-O-$ (1,3-ジオキサン-5-イル) であり、 D は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）および $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される 1 つもしくは複数の追加の R_M で場合によって置換されている。

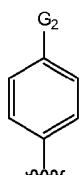
20

【0 6 1 1】

特定の実施形態では、 D は

【0 6 1 2】

【化 4 5 7】



であり、 G_2 は、ピリジニル（例えば、ピリジン-2-イル）、ピペリジン-1-イル、4,4-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、2,6-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(プロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-フルオロピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、4-tert-ブチルピペリジン-1-イル、2-オキソピペリジン-1-イル、3,3-ジメチルアゼチジン-1-イルまたはオキサゾリル（例えば、1,3-オキサゾール-2-イル）であり、 D は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）および $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される 1 つもしくは複数の追加の R_M で場合によって置換されている。

30

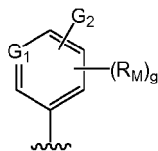
40

【0 6 1 3】

本発明のこの態様の他の実施形態では、 D は

【0 6 1 4】

【化458】

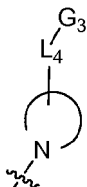


であり、 G_1 は N、C - H または C - R_M であり； G_2 は

【0615】

【化459】

10

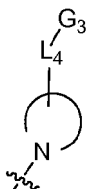


であり、

【0616】

【化460】

20



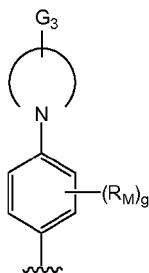
は、窒素原子を介して親分子部分と結合しており、 $L_4 - G_3$ で置換され1つもしくは複数の R_{G_2} で場合によって置換されている単環式4員から8員の窒素含有複素環（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル）であり； L_4 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $-O-$ または $-S(O)_2-$ であり； G_3 はアリアル（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）または複素環（例えば、チエニル）であり、各 G_3 は1つもしくは複数の R_{G_3} で場合によって置換されており； R_{G_2} および R_{G_3} は出現ごとにそれぞれ独立にハロゲン、 $-C(O)C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキルであり； g は0、1、2または3であり； R_M は式 I_E の関連で上記に定義した通りである。この実施形態による化合物の1つ群において、 D は

30

【0617】

【化461】

40



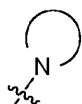
であり、 G_3 は1つまたは2つの R_{G_3} で場合によって置換されたフェニルであり； g は0、1または2であり； R_M はそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、

50

トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

【0618】

【化462】

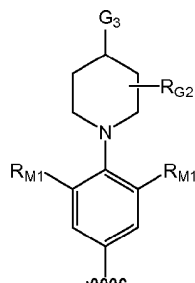


および R_{G3} は上記定義通りである。この実施形態の化合物の他の下位群において、Dは

【0619】

【化463】

10

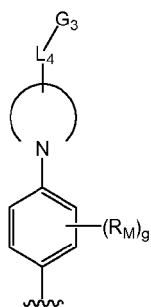


であり、 G_3 は1つまたは2つの R_{G3} で場合によって置換されたフェニルであり； R_{M1} はそれぞれ独立に水素、フルオロ、クロロまたはメチルであり； R_{G2} は本明細書で説明されるような、場合による置換基である。この実施形態による化合物の他の群において、Dは

【0620】

【化464】

20



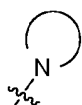
であり、 L_4 は $C_1 - C_6$ アルキレン、 $-O-$ または $-S(O)_2-$ であり； G_3 は1つまたは2つの R_{G3} で場合によって置換されたフェニルであり； g は0、1または2であり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

【0621】

【化465】

30

40



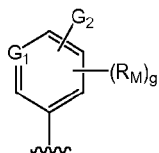
および R_{G3} は上記定義通りである。

【0622】

本発明のこの態様のさらに他の実施形態では、Dは

【0623】

【化466】



であり、 G_1 は N、C-H または C- R_M であり； G_2 は

【0624】

【化467】



であり、

【0625】

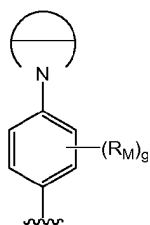
【化468】



は、窒素原子を介して親分子部分と結合しており、 $L_4 - G_3$ および 1 つもしくは複数の R_{G_2} で場合によって置換されているスピロ、架橋または縮合二環式窒素含有複素環（例えば、3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル、6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル、オクタヒドロ-2H-イソインドール-2-イル、3-アザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル）であり； L_4 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $-O-$ または $-S(O)_2-$ であり； G_3 はアリール（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）または複素環（例えば、チエニル）であり、各 G_3 は 1 つもしくは複数の R_{G_3} で場合によって置換されており； R_{G_2} および R_{G_3} はそれぞれ出現ごとに独立にハロゲン、 $-C(O)C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキルであり； g は 0、1、2 または 3 であり； R_M は式 I_E の関連で上記に定義した通りである。この実施形態による化合物の 1 つ群において、D は

【0626】

【化469】



であり、 g は 0、1 または 2 であり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

【0627】

10

20

30

40

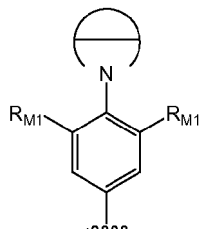
【化 4 7 0】



は上記定義通りである。化合物の他の下位群では、Dは

【0 6 2 8】

【化 4 7 1】



10

であり、 R_{M1} はそれぞれ独立に水素、フルオロ、クロロまたはメチルであり、

【0 6 2 9】

【化 4 7 2】



20

は上記定義通りである（例えば、3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル、オクタヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 イル、2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 2 - イル、6 - アザスピロ [2 . 5] オクタ - 6 - イル、3 - アザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル、1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル）。

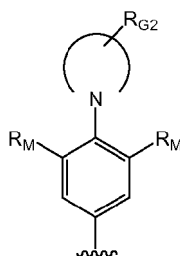
【0 6 3 0】

本発明のこの態様のさらに他の実施形態では、Dは

【0 6 3 1】

30

【化 4 7 3】

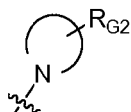


であり、

【0 6 3 2】

40

【化 4 7 4】



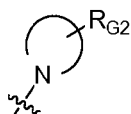
は、1つもしくは複数の R_{G2} で置換された単環式 4 員から 8 員の窒素含有複素環（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル）であり、 R_{G2} は出現ごとにそれぞれ独立にハロゲン、 $-C(O)C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキルであり；

50

R_M はそれぞれ独立にハロゲン、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキルである。この実施形態による化合物の 1 つ群において、

【0633】

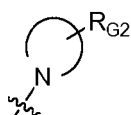
【化475】



は 1 つまたは 2 つの R_{G2} で置換されたアゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、 R_{G2} は出現ごとにそれぞれ独立にメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルであり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロまたはメチルである。例えば、

【0634】

【化476】



は 4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル、4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル、2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(プロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-フルオロピペリジン-1-イル、3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、4-tert-ブチルピペリジン-1-イル、2-オキソピペリジン-1-イルまたは 3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イルである。

【0635】

本発明のこの態様の特定の好ましい実施形態では、 X はシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており； L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ結合である。他の実施形態では、 X はシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、 L_1 および L_2 はそれぞれメチレン（すなわち、 $-CH_2-$ ）であり、 L_3 は結合である。

【0636】

式 I_E の化合物において、 Y は $-T' - C(R_1 R_2) N(R_5) - T - R_D$ であり、 Z は $-T' - C(R_8 R_9) N(R_{12}) - T - R_D$ であり； T' 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 T および R_D は本明細書で定義する通りである。

【0637】

好ましくは、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_8 、 R_9 および R_{12} はそれぞれ独立に水素； $C_1 - C_6$ アルキル；または 3 員から 6 員の炭素環もしくは複素環であり、各 3 員から 6 員の炭素環もしくは複素環が出現ごとに独立にハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルから選択される 1 つもしくは複数の置換基で場合によって置換されており； R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、場合によって、0、1、2、3 または 4 個の R_A で置換された 3 員から 12 員の複素環を形成しており、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、場合によって、0、1、2、3 または 4 個の R_A で置換された 3 員から 12 員の複素環を形成しており、 R_A は本明細書で定義する通りである。

【0638】

本発明のこの態様の特定の実施形態では、 R_1 は水素であり、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、0、1、2、3 または 4 個の R_A で置換された 3 員から 12 員の複素環（例えば、

【0639】

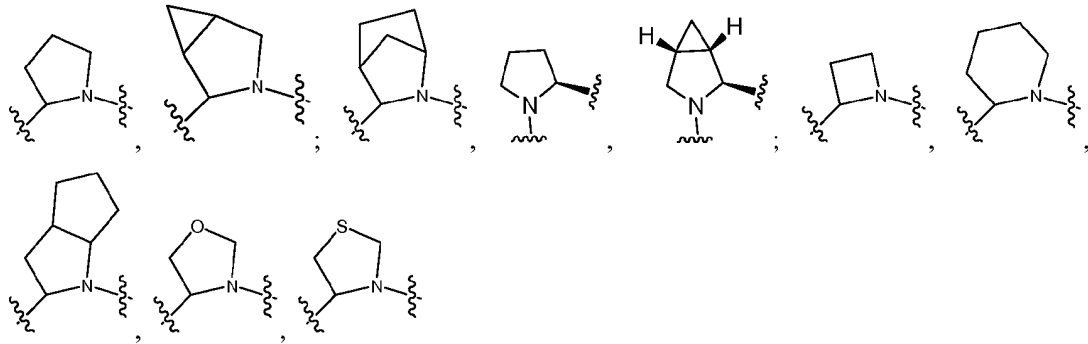
10

20

30

40

【化477】

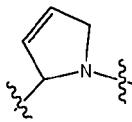


10

または

【0640】

【化478】

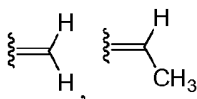


)を形成しており、 R_A はハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ);シアノ; L_S が単結合であり、 R_E が $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル)、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メトキシ)または $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキル(例えば、トリフルオロメトキシ)である $L_S - R_E$;または L_S が二重結合であり、 R_E が $=C(R_S R_{S'})$ (例えば、

20

【0641】

【化479】

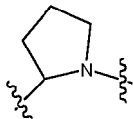


30

)である $L_S - R_E$ である。好ましい実施形態では、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、0または1個の R_A で置換されたピロリジン環(すなわち、

【0642】

【化480】

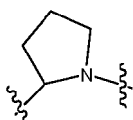


)を形成しており、 R_A はフルオロ、メトキシ、メチル、エチルまたはシアノである。好ましい他の実施形態では、 R_2 および R_5 はそれらが結合している原子と一緒にあって、ピロリジン環(すなわち、

40

【0643】

【化481】



)を形成している。

【0644】

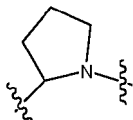
本発明のこの態様の特定の他の実施形態では、 R_8 は水素であり、 R_9 および $R_{1,2}$ は

50

それらが結合している原子と一緒に、0、1、2、3または4個の R_A で置換された3員から12員の複素環（例えば、

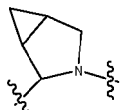
【0645】

【化482】



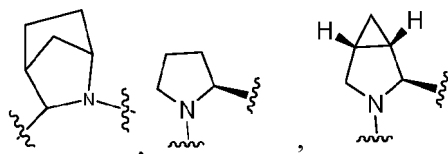
、
【0646】

【化483】



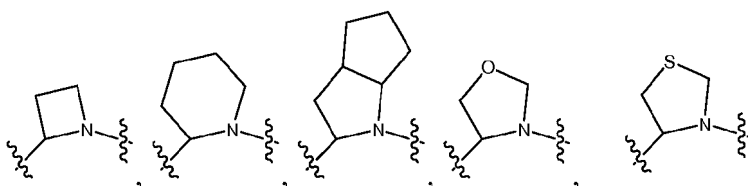
、
【0647】

【化484】



、
【0648】

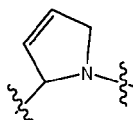
【化485】



または

【0649】

【化486】



を形成しており、 R_A は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）；シアノ； L_S が単結合であり、 R_E が $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル）、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メトキシ）または $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）である $L_S - R_E$ ；または L_S が二重結合であり、 R_E が $=C(R_S R_{S'})$ （例えば、

【0650】

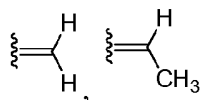
10

20

30

40

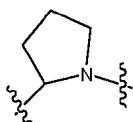
【化487】



)である $L_S - R_E$ である。好ましい実施形態では、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、0 または 1 個の R_A で置換されたピロリジン環 (すなわち、

【0651】

【化488】

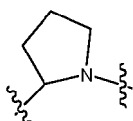


10

)を形成しており、 R_A はフルオロ、メトキシ、メチル、エチルまたはシアノである。好ましい他の実施形態では、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一緒に、ピロリジン環 (すなわち、

【0652】

【化489】



20

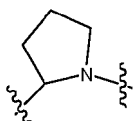
)を形成している。

【0653】

本明細書で用いられるように、 R_2 と R_5 または R_9 と R_{12} を結合することによって形成される任意の環の中のキラル炭素は (R) 型立体構造をもっても (S) 型立体構造をもってもよい。 R_2 と R_5 かまたは R_9 と R_{12} から形成されるピロリジン環 (すなわち、

【0654】

【化490】

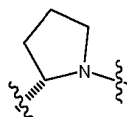


30

)は好ましくは (S) 型立体構造 (すなわち、

【0655】

【化491】



40

)を有する。

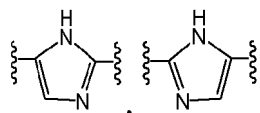
【0656】

本発明のこの態様では、 T' は出現ごとに結合、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ または 3 員から 12 員の複素環から独立に選択され、前記 3 員から 12 員の複素環はそれぞれ出現ごとに独立に、1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており、 R_A および R_B は本明細書で定義する通りである。特に、 T' が $-C(O)N(R_B)-$ である場合、 R_B は水素 (すなわち、 T' は $-C(O)N(H)-$ である。) であってよい。特定の実施形態では、 T' は出現ごとに 1 つもしくは複数の R_A で場合によって置換されたイミダゾリル (すなわち、

50

【0657】

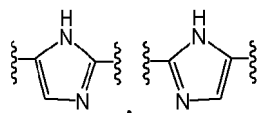
【化492】



)であり、 R_A はハロゲン (例えば、フルオロ、クロロ)、 $C_1 - C_6$ アルキル (例えば、メチル、エチル) または $C_1 - C_6$ ハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル) である。特定の実施形態では、 T' はイミダゾリル (すなわち、

【0658】

【化493】



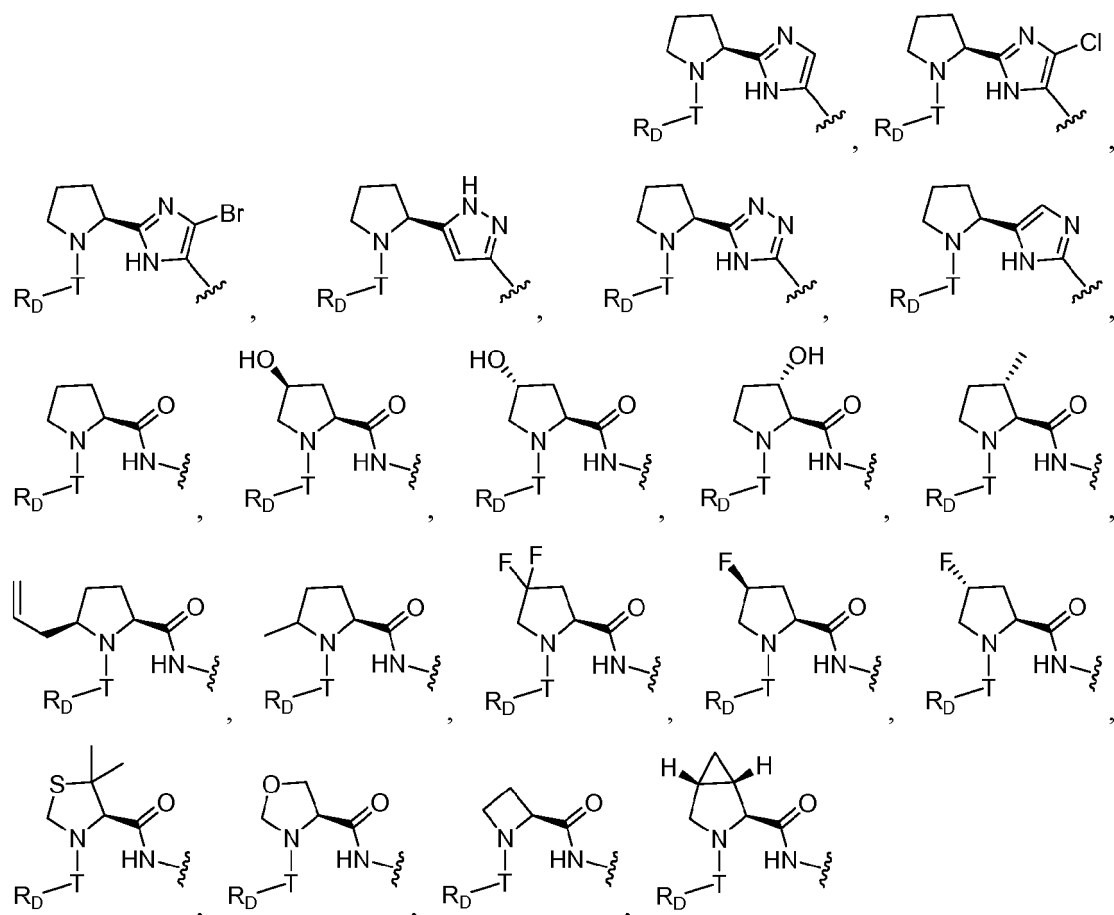
)である。

【0659】

本発明のこの態様はAとY、およびBとZの特定の組合せを考慮する。Aが $C_5 - C_6$ 炭素環 (例えば、フェニル) または5員から6員の複素環 (例えば、ピリジニルまたはチアゾリル) である場合の好ましいY、およびBが $C_5 - C_6$ 炭素環 (例えば、フェニル) または5員から6員の複素環 (例えば、ピリジニルまたはチアゾリル) である場合の好ましいZの非限定的な例には：

【0660】

【化494】



または

10

20

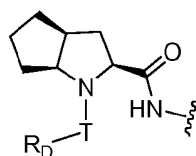
30

40

50

【 0 6 6 1 】

【 化 4 9 5 】



が含まれ、TおよびR_Dは本明細書で定義する通りである。

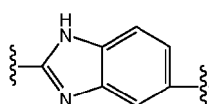
【 0 6 6 2 】

10

本発明のこの態様の特定の実施形態では、Aは本明細書で説明するような1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている

【 0 6 6 3 】

【 化 4 9 6 】

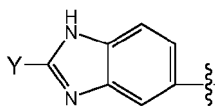


であるか、またはY - Aは

【 0 6 6 4 】

20

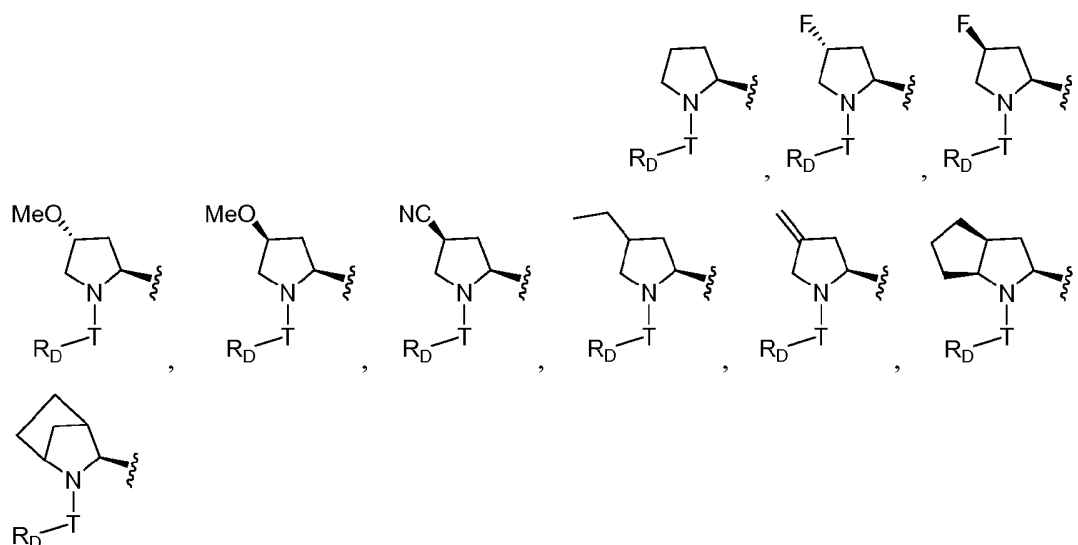
【 化 4 9 7 】



であり、T'が結合である好ましいYの非限定的な例には：

【 0 6 6 5 】

【 化 4 9 8 】



30

40

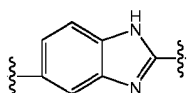
が含まれ、TおよびR_Dは本明細書で定義する通りである。

【 0 6 6 6 】

本発明のこの態様の特定の実施形態では、Bは本明細書で説明するような1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている

【 0 6 6 7 】

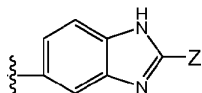
【化499】



であるか、または B - Z は

【0668】

【化500】

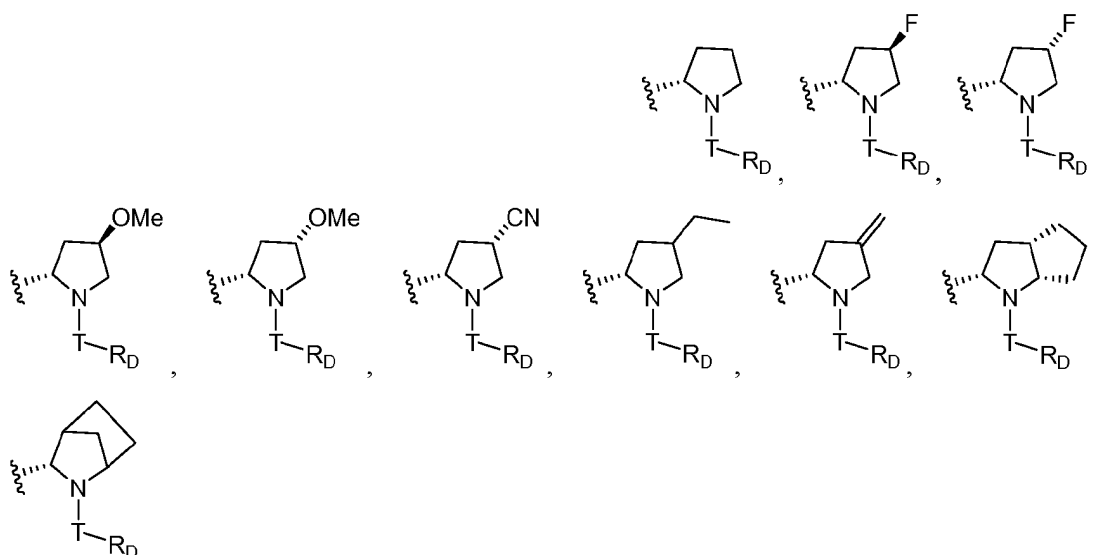


10

であり、T' が結合である好ましい Z の非限定的な例には：T および R_D が本明細書で定義する通りである

【0669】

【化501】



20

30

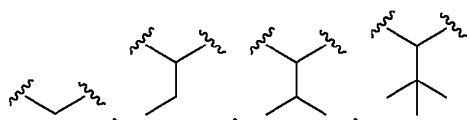
が含まれる。

【0670】

T は出現ごとに独立に結合または - C(O) - L_S' - であり、L_S' は本明細書で定義する通りである。L_S' には、これらに限定されないが、

【0671】

【化502】

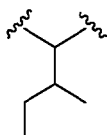


40

または

【0672】

【化503】



が含まれ、L_S' は1つもしくは複数の R_L で場合によって置換されており；R_L は、こ

50

れらに限定されないが、炭素環（例えば、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、フェニル）、メトキシまたは複素環（例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル）などの置換基である。

【0673】

R_D は水素、または R_A が本明細書で定義する通りである R_A である。したがって R_D には、これらに限定されないが、 R_A が $L_S - R_E$ であり、 L_S および R_E が本明細書で定義する通りである R_A が含まれる。したがって R_D には、これらに限定されないが、 $L_S - R_E$ (L_S は結合であり、 R_E は $-N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ または $-N(R_S)S(O) - R_S'$; または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニルまたは $C_1 - C_6$ ハロアルキルから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3員から12員の複素環である。) が含まれる。

10

【0674】

本発明のこの態様の1つの実施形態では、 R_D は、 L_S が結合であり、 R_E が、 R_S および R_S' が本明細書で定義する通りである $-N(R_S)C(O)OR_S'$ または3員から12員の複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、アゼパニル）である $L_S - R_E$ である。例えば、 R_D は好ましくは、 L_S が結合であり R_E が $-N(H)C(O)OMe$ である $L_S - R_E$ である。

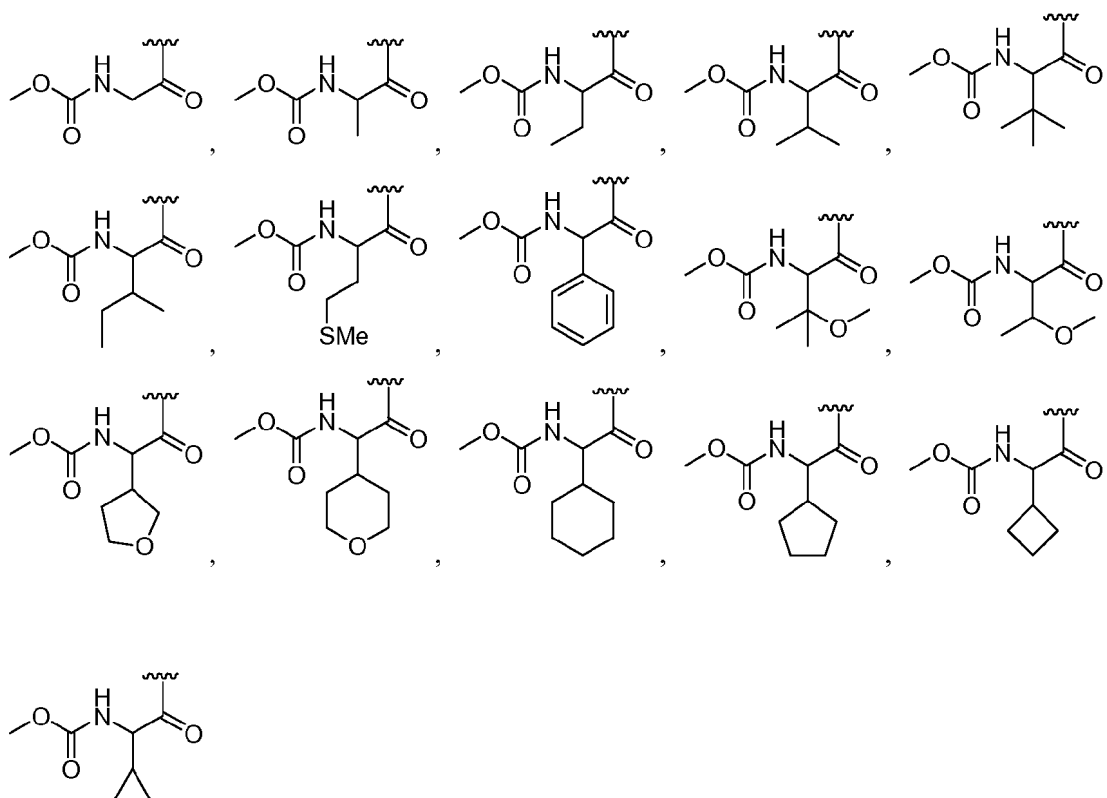
20

【0675】

したがって、上記説明によれば、 $T - R_D$ には、これらに限定されないが：

【0676】

【化504】



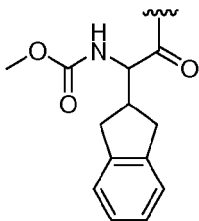
30

40

および

【0677】

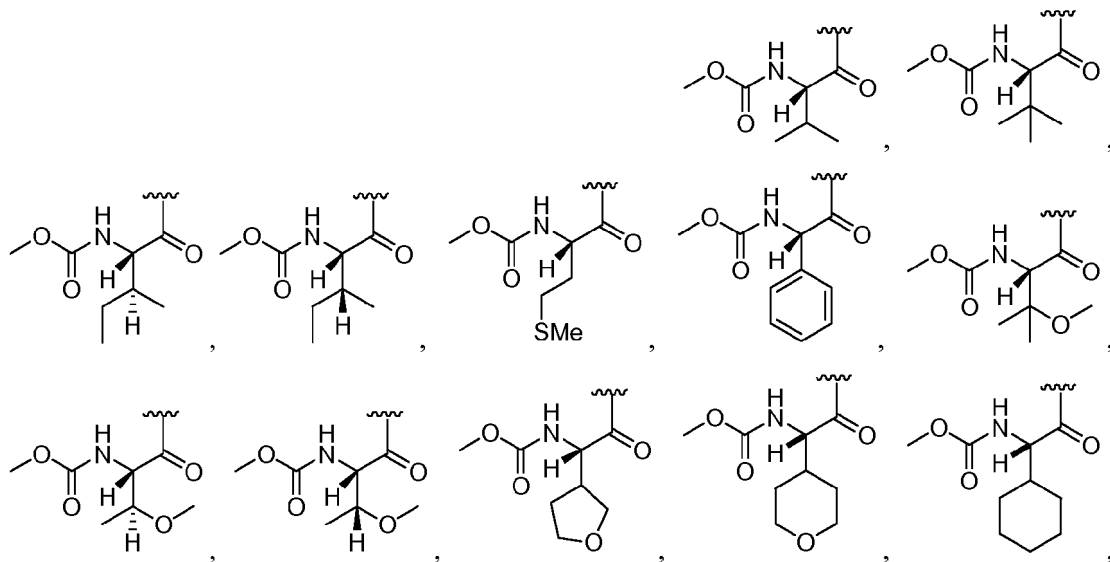
【化505】



が含まれる。T - R_D は特定の立体化学的配置を含むこともでき；したがって、T - R_D には、これらに限定されないが： 10

【0678】

【化506】



20

等が含まれる。

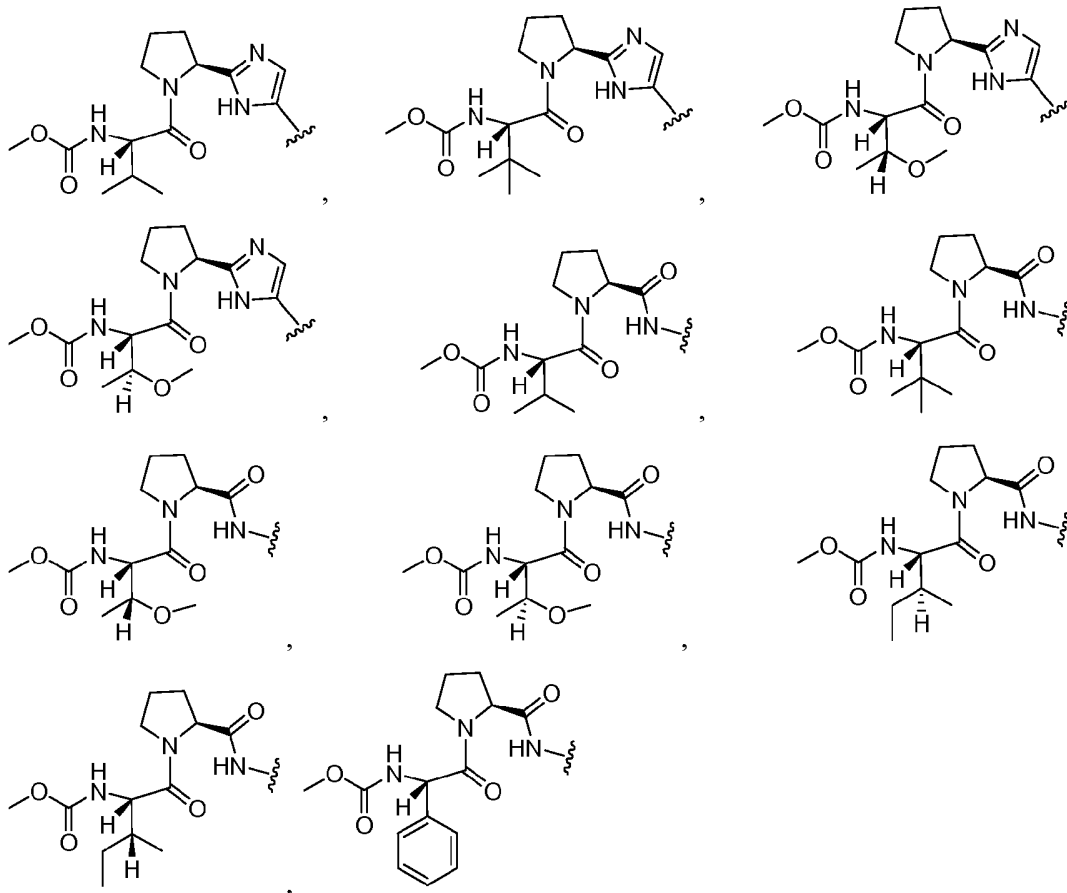
30

【0679】

本発明のこの態様によれば、AがC₅ - C₆炭素環（例えば、フェニル）または5員から6員の複素環（例えば、ピリジニルまたはチアゾリル）である好ましいY、およびBがC₅ - C₆炭素環（例えば、フェニル）または5員から6員の複素環（例えば、ピリジニルまたはチアゾリル）である好ましいZの非限定的な例には：

【0680】

【化507】



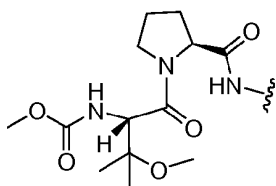
10

20

および

【0681】

【化508】



30

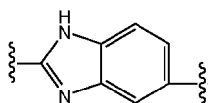
が含まれる。

【0682】

Aが、本明細書で説明するような1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されている

【0683】

【化509】

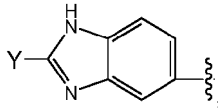


40

であり、Y - Aが

【0684】

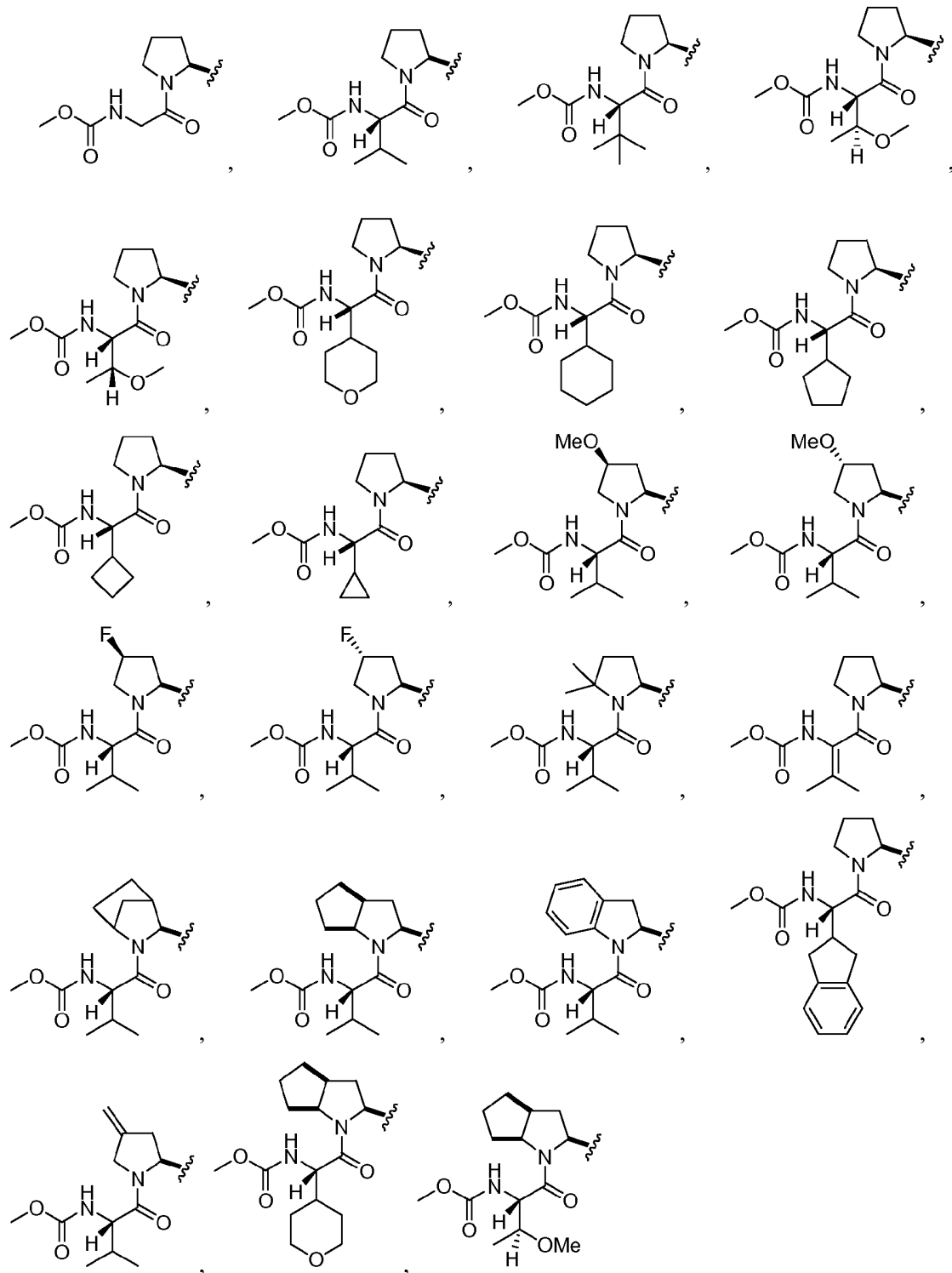
【化510】



である好ましいYの非限定的な例には；

【0685】

【化511】



10

20

30

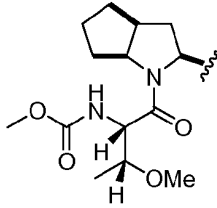
40

50

および

【0686】

【化512】



10

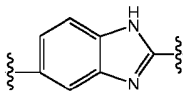
が含まれる。

【0687】

Bが、本明細書で説明するような1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されている

【0688】

【化513】

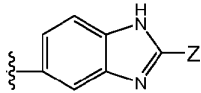


20

であり、B - Zが

【0689】

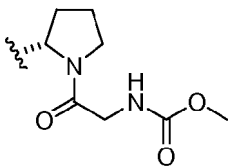
【化514】



である好ましいZの非限定的な例には；

【0690】

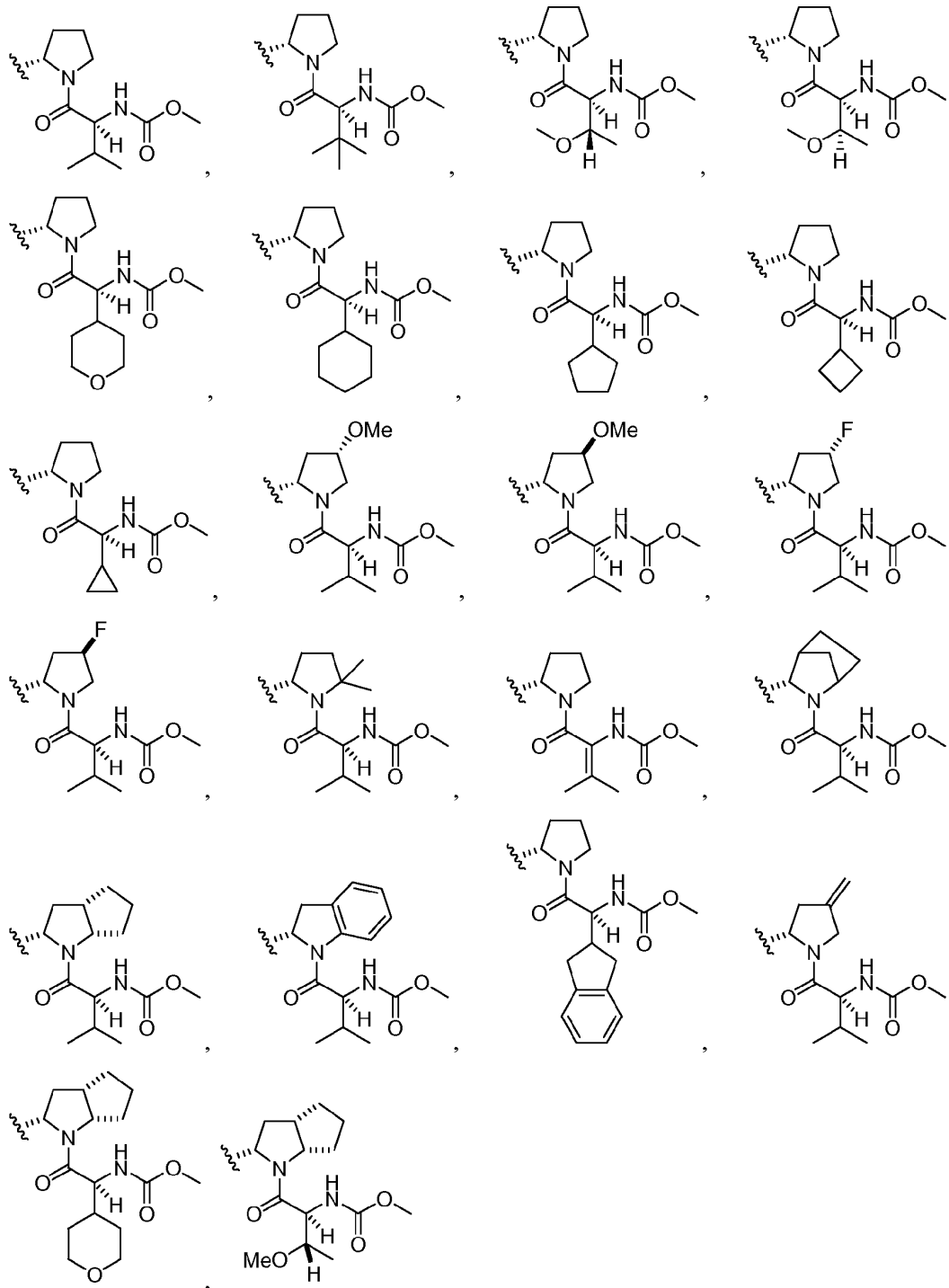
【化515】



【0691】

30

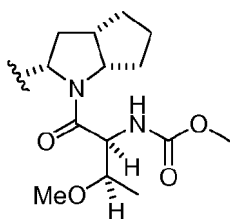
【化516】



および

【0692】

【化517】



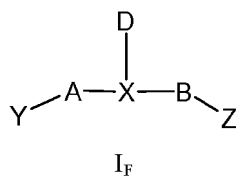
が含まれる。

【0693】

さらに他の態様では、本発明は式 I_F の化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする：

【0694】

【化518】



10

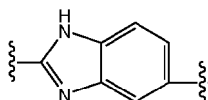
式中：

Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

Aは

【0695】

【化519】



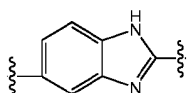
20

であり、Aは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

Bは

【0696】

【化520】

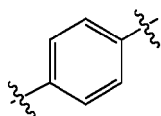


30

または

【0697】

【化521】



であり、Bは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

Y、Z、R_A および D は上記に定義した通りである（例えば、式 I、I_A、I_B、I_C、I_D または I_E について説明したような、好ましくは式 I_E について説明したような Y、Z、R_A および D）。

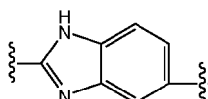
40

【0698】

本発明のこの態様の1つの実施形態では、Aは

【0699】

【化522】

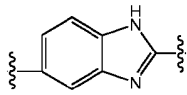


50

であり、Aは1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；Bは

【0700】

【化523】

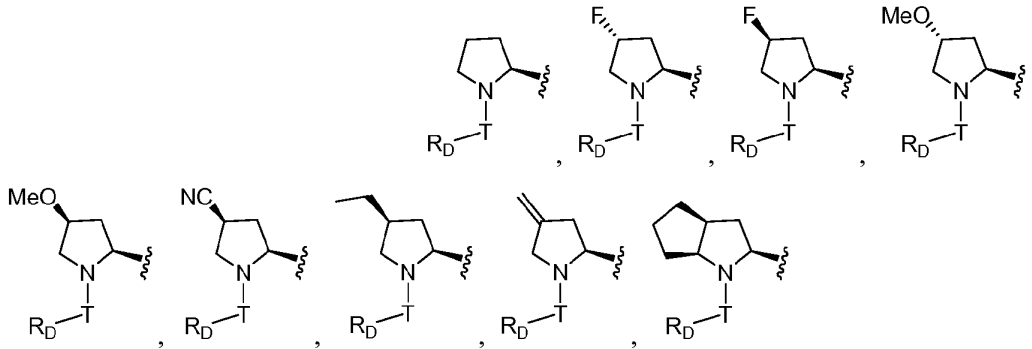


であり、Bは1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；Yは

【0701】

【化524】

10

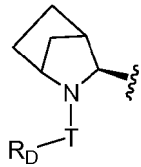


20

または

【0702】

【化525】

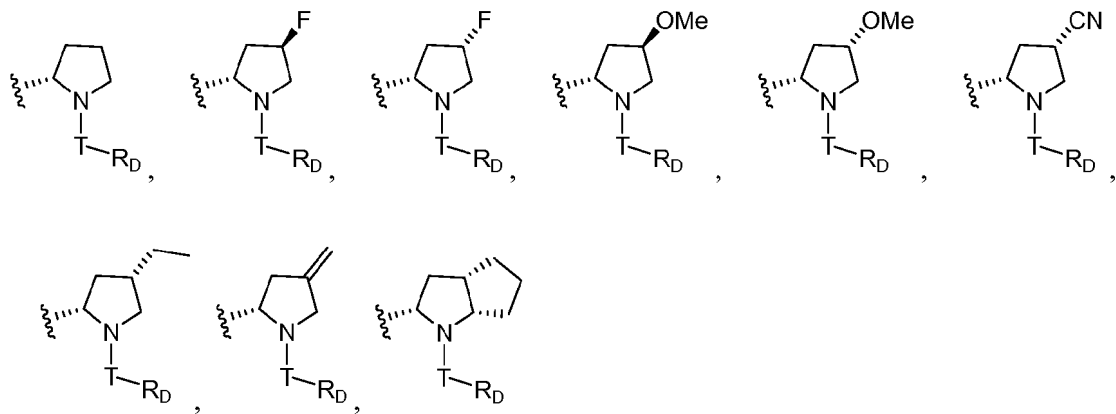


30

であり、Zは

【0703】

【化526】

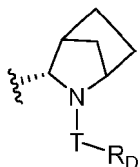


40

または

【0704】

【化527】



であり；D、 R_A 、Tおよび R_D は上記に定義した通りである（例えば、式I、 I_A 、 I_B 、 I_C 、 I_D または I_E について説明したような、好ましくは式 I_E について説明したような）。

10

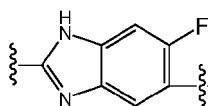
【0705】

本発明のこの態様による他の実施形態では、AまたはBは： R_A （ R_A はそれぞれ独立にハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）である。）； $L_S - R_E$ （ L_S は単結合であり、 R_E は $-C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）、 $-O - R_S$ （例えば、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-OCH_3$ ）または1つもしくは複数のハロゲンで場合によって置換された $-C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-CF_3$ である。）；または $L_S - R_E$ （ L_S は $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R_E は $-O - R_S$ （例えば、 $-C_1 - C_6$ アルキル $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-CH_2OCH_3$ ）である。）から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている。この実施形態は、AとBがどちらも1個の R_A で置換されている化合物；AとBがどちらもゼロ個の R_A で置換されている化合物；Aが1個の R_A で置換されており、Bがゼロ個の R_A で置換されている化合物；およびAがゼロ個の R_A で置換されており、Bが1個の R_A で置換されている化合物を含む。好ましくは、Aは

20

【0706】

【化528】

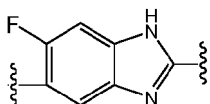


であり、Bは

30

【0707】

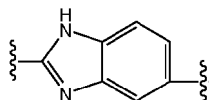
【化529】



であるか、またはAは

【0708】

【化530】

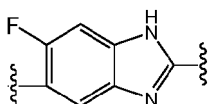


40

であり、Bは

【0709】

【化531】

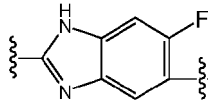


50

であるか、または A は

【 0 7 1 0 】

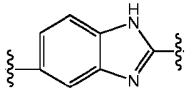
【 化 5 3 2 】



であり、B は

【 0 7 1 1 】

【 化 5 3 3 】

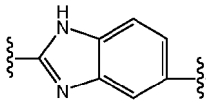


10

であるか、または A は

【 0 7 1 2 】

【 化 5 3 4 】

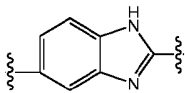


20

であり、B は

【 0 7 1 3 】

【 化 5 3 5 】



である。

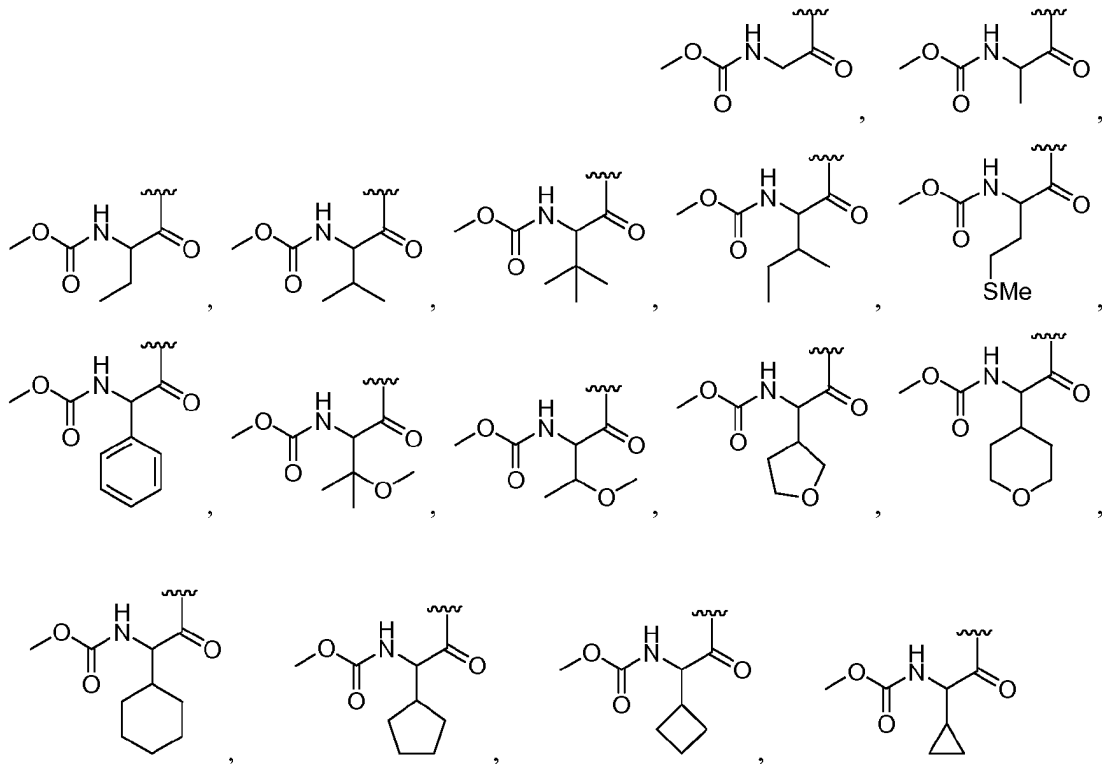
【 0 7 1 4 】

本発明のこの態様の他の実施形態では、T - R_D は出現ごとに独立に、

【 0 7 1 5 】

30

【化536】



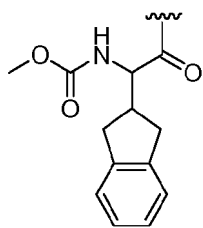
10

20

および

【0716】

【化537】

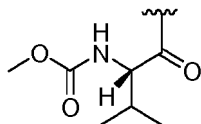


30

からなる群から選択され；(S)型立体構造(例えば、

【0717】

【化538】



40

)を有する化合物が好ましく、ここでDは上記定義通りである。

【0718】

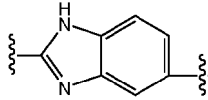
他の実施形態では、本発明のこの態様は、式I_Fの化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする：

式中、

Aは

【0719】

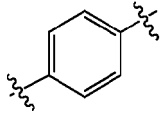
【化539】



であり、Aは1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；Bは

【0720】

【化540】

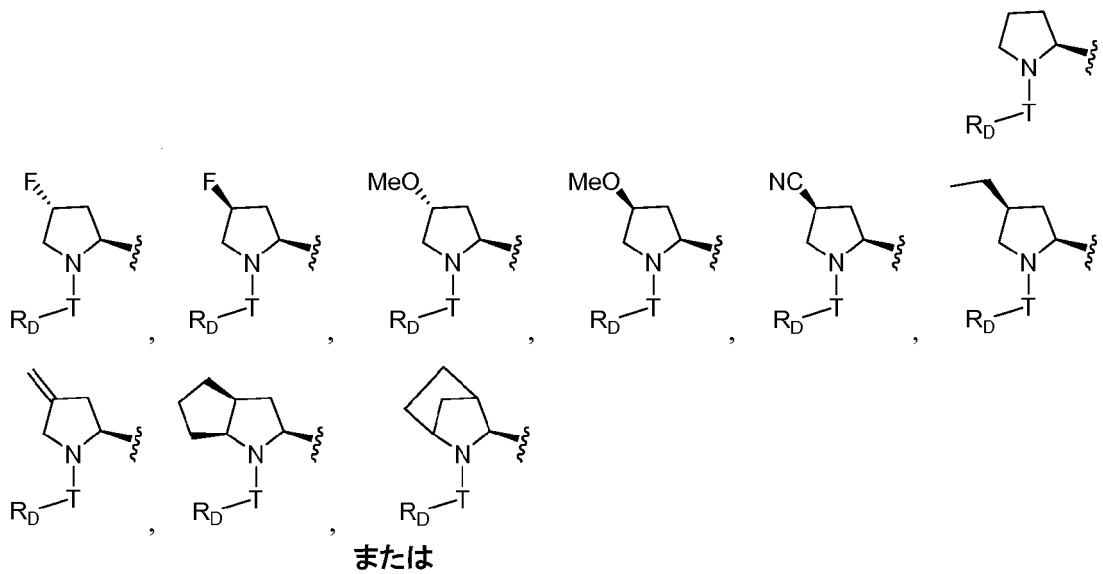


10

であり、Bは1つもしくは複数のR_Aで場合によって置換されており；Yは

【0721】

【化541】



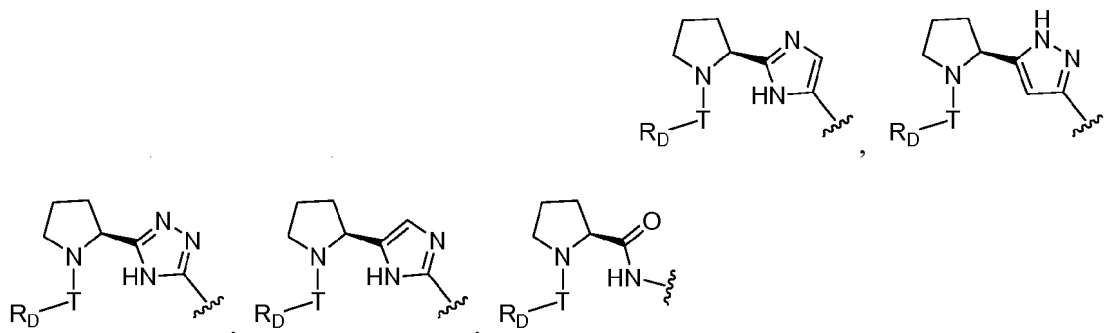
20

30

であり；Zは

【0722】

【化542】

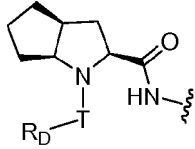


40

または

【0723】

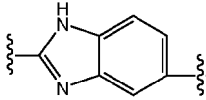
【化543】



であり；D、R_A、TおよびR_Dは上記定義通りである。この実施形態による特定の低位群には、Aが

【0724】

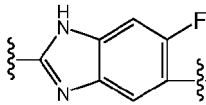
【化544】



または

【0725】

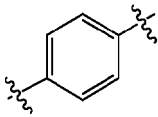
【化545】



であり；Bが

【0726】

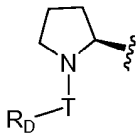
【化546】



であり；Yが

【0727】

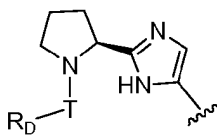
【化547】



であり；Zが

【0728】

【化548】



または

【0729】

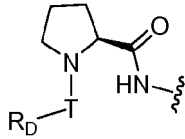
10

20

30

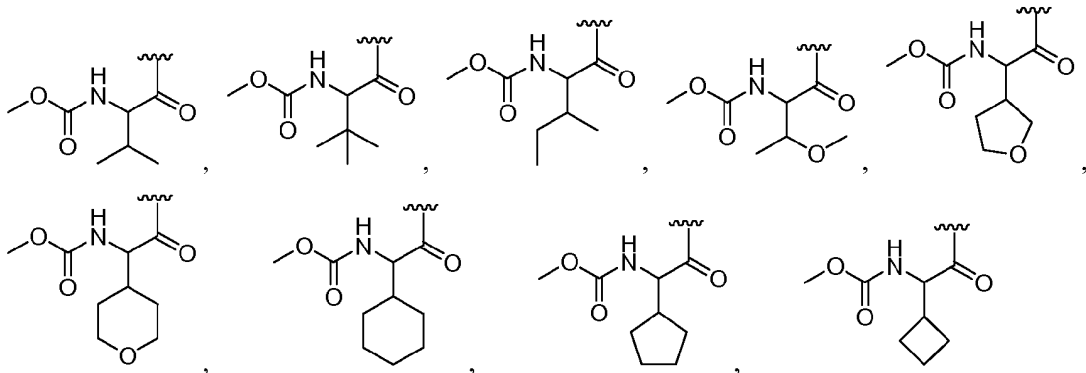
40

【化549】

であり；T - R_D がそれぞれ独立に

【0730】

【化550】

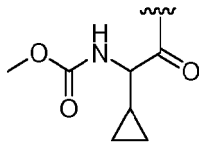


10

または

【0731】

【化551】



であり；Dが上記定義通りである化合物が含まれる。

【0732】

さらに他の実施形態では、本発明のこの態様は式I_Fの化合物および薬学的に許容され
るその塩を特色とする：

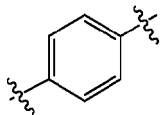
30

式中、

AおよびBはそれぞれ

【0733】

【化552】

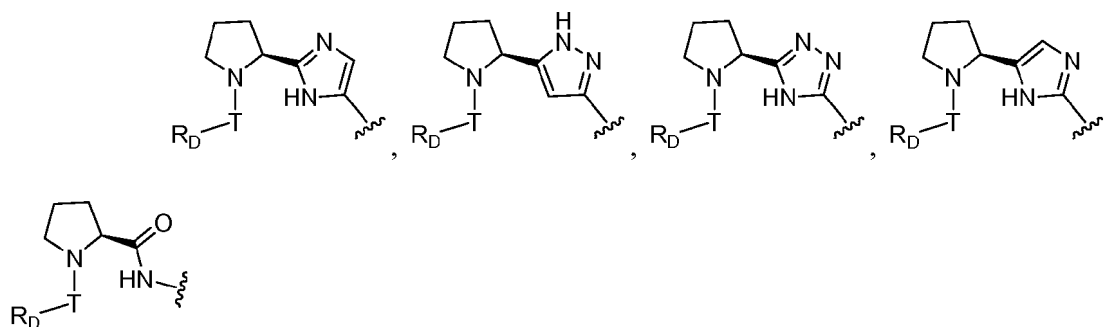


であり；YおよびZはそれぞれ独立に

【0734】

40

【化553】

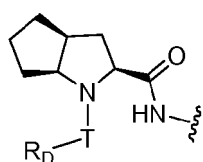


10

または

【0735】

【化554】

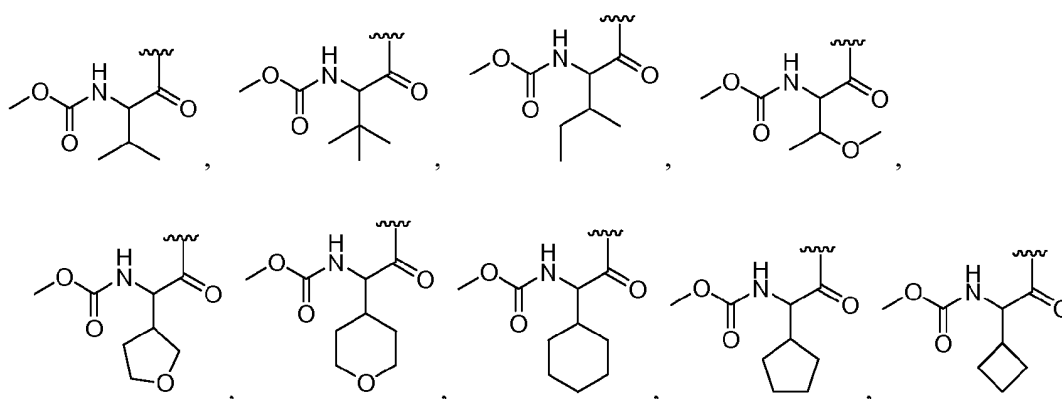


20

であり；D、TおよびR_Dは上記定義通りである。この実施形態による特定の低位群には、T-R_Dがそれぞれ独立に

【0736】

【化555】

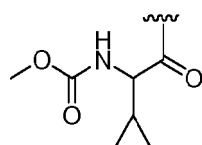


30

または

【0737】

【化556】



40

から選択され；Dが上記定義通りである化合物が含まれる。

【0738】

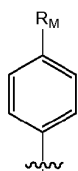
式I_Fの本発明のこの態様の上記実施形態および説明のそれぞれによるものは、Dについて特定の値を有する化合物の群および低位群である。上記実施形態のそれぞれに含まれるものは、Dについて以下の特定の値を有する化合物の群および低位群である：

式I_Fによる化合物の特定の群ならびに本発明のこの態様の上記実施形態および説明において、Dは

50

【 0 7 3 9 】

【 化 5 5 7 】



であり、 R_M はフルオロ、クロロ、*tert*-ブチル、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2CHF_2$ 、 $-O-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-O-CH_2-(3-エチルオキサタン-3-イル)$ 、 $-O-CH_2-(1,3-ジオキサラン-4-イル)$ 、 $-O$ -シクロペンチル、 $-O$ -シクロヘキシル、 $-O$ -フェニル、 $-O-(1,3-ジオキサン-5-イル)$ 、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、 SF_5 、 $-SO_2Me$ または $-N(t-Bu)C(O)Me$ であり、 D は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）または C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される1つもしくは複数の追加の R_M で場合によって置換されている。

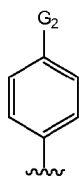
10

【 0 7 4 0 】

本発明のこの態様の式 I_F による化合物の他の群ならびに上記実施形態および説明において、 D は

【 0 7 4 1 】

【 化 5 5 8 】

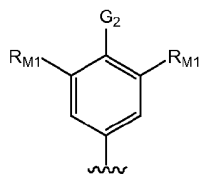


であり、 G_2 は、ピリジニル（例えば、ピリジン-2-イル）、ピペリジン-1-イル、4,4-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、2,6-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(プロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-フルオロピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、4-*tert*-ブチルピペリジン-1-イル、2-オキソピペリジン-1-イル、3,3-ジメチルアゼチジン-1-イルまたはオキサゾリル（例えば、1,3-オキサゾール-2-イル）であり、 D は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）または C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される1つもしくは複数の追加の R_M で場合によって置換されている。特にこれらの群によるものは、 D が

30

【 0 7 4 2 】

【 化 5 5 9 】



であり、 G_2 が、ピペリジン-1-イル、4,4-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、2,6-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(プロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-フルオロピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、4-*tert*-ブチルピペリジン-1-イル、2-

40

50

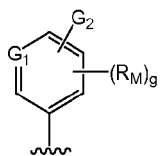
オキソピペリジン - 1 - イルまたは 3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イルであり ; R_M ₁ がそれぞれ独立に水素、フルオロ、クロロまたはメチルである化合物である。

【 0 7 4 3 】

本発明のこの態様の式 I_F による化合物の他の群ならびに上記実施形態および説明において、D は

【 0 7 4 4 】

【 化 5 6 0 】

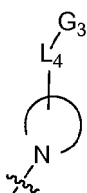


10

であり、 G_1 は N、C - H または C - R_M であり ; G_2 は

【 0 7 4 5 】

【 化 5 6 1 】

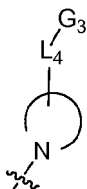


20

であり、

【 0 7 4 6 】

【 化 5 6 2 】

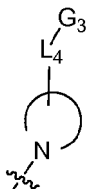


30

、 R_M および g は上記定義通りである。特にこれらの群によれば、 R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり ; g は 0、1 または 2 であり ;

【 0 7 4 7 】

【 化 5 6 3 】

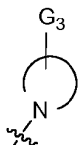


40

は上記定義通りである。他の下位群では、 L_4 は結合であり ; G_2 は

【 0 7 4 8 】

【化 5 6 4】



であり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； g は 0、1 または 2 である。特定の下位群では、

【0 7 4 9】

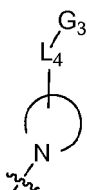
【化 5 6 5】



は、3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル、3 - フェニルピロリジン - 1 - イル、4 - フェニルピペラジン - 1 - イル、4 - フェニルピペリジン - 1 - イル、4 - フェニル - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル、4, 4 - ジフェニルピペリジン - 1 - イル、4 - アセチル - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル、4 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル、4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イルまたは 3 - フェニルピペリジン - 1 - イルであり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； g は 0、1 または 2 である。他の下位群では、 L_4 は $C_1 - C_6$ アルキレン、 $-O-$ または $-S(O)_2-$ であり； G_2 は

【0 7 5 0】

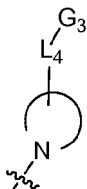
【化 5 6 6】



であり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； g は 0、1 または 2 である。特定の下位群では、

【0 7 5 1】

【化 5 6 7】



は、4 - トシルピペラジン - 1 イル、4 - フェノキシピペリジン - 1 イル、3 - フェノキシピロリジン - 1 イル、4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル、4 - フェネチルピペリジン - 1 - イルまたは 3 - フェニルプロピル) ピペリジン - 1 - イルであり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； g は 0、1 または 2 である。化合物の他の下位群では、 D は

【0 7 5 2】

10

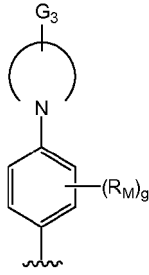
20

30

40

50

【化568】



10

であり、 G_3 は1つまたは2つの R_{G_3} で場合によって置換されたフェニルであり； g は0、1または2であり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

【0753】

【化569】



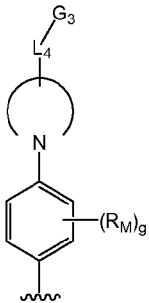
および R_{G_3} は上記定義通りである。化合物の他の群では、

20

Dは

【0754】

【化570】



30

であり、 L_4 は $C_1 - C_6$ アルキレン、 $-O-$ または $-S(O)_2-$ であり； G_3 は1つまたは2つの R_{G_3} で場合によって置換されたフェニルであり； g は0、1または2であり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

【0755】

【化571】

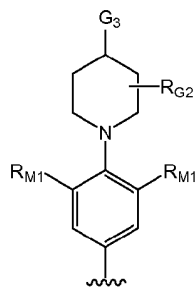


40

および R_{G_3} は上記定義通りである。化合物の他の下位群では、Dは

【0756】

【化572】



であり、 G_3 は、上記で定義したような1つまたは2つの R_{G_3} で場合によって置換されたフェニルであり； R_{M1} はそれぞれ独立に水素、フルオロ、クロロまたはメチルであり； R_{G2} は、 $-C(O)C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルおよび $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される上述のような、場合による置換基である。

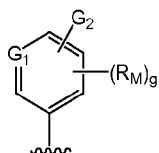
10

【0757】

本発明のこの態様の式I_Fによる化合物の他の群ならびに上記実施形態および説明において、Dは

【0758】

【化573】



であり、 G_1 はN、C-HまたはC- R_M であり； G_2 は

【0759】

【化574】



であり、

【0760】

【化575】



、 R_M およびgは上記定義通りである。特にこれらの下位群によれば、 R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；gは0、1または2であり；

40

【0761】

【化576】



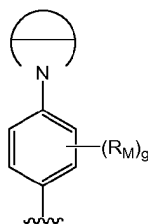
は、3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル、6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル、オクタヒドロ-2H

50

- イソインドール - 2 - イル、3 - アザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル、1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イルまたは 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルである。化合物の他の下位群では、D は

【 0 7 6 2 】

【 化 5 7 7 】



10

であり；g は 0、1 または 2 であり；R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

【 0 7 6 3 】

【 化 5 7 8 】

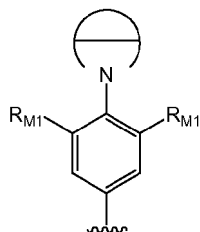


20

は上記定義通りである。化合物の他の下位群では、D は

【 0 7 6 4 】

【 化 5 7 9 】



30

であり；R_M はそれぞれ独立に水素、フルオロ、クロロまたはメチルであり、

【 0 7 6 5 】

【 化 5 8 0 】



は上記定義通りである（例えば、3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル、オクタヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル、2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 2 - イル、6 - アザスピロ [2 . 5] オクタ - 6 - イル、3 - アザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル、1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル）。

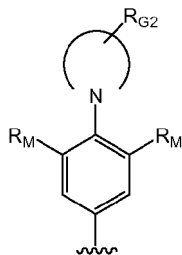
【 0 7 6 6 】

本発明のこの態様の式 I_F による化合物の他の群ならびに上記実施形態および説明において、D は

【 0 7 6 7 】

40

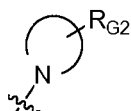
【化581】



であり、

【0768】

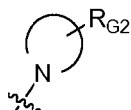
【化582】



は1つもしくは複数の R_{G2} で置換されている単環式4員から8員の窒素含有複素環（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル）であり、 R_{G2} は出現ごとにそれぞれ独立にハロゲン、 $-C(O)C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルであり； R_M はそれぞれ独立にハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルである。上記実施形態による化合物の各群では、

【0769】

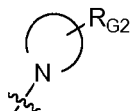
【化583】



は、1つもしくは2つの R_{G2} で置換されているアゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、 R_{G2} は出現ごとにそれぞれメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルであり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロまたはメチルである。例えば、

【0770】

【化584】



は4,4-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、2,6-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(プロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-フルオロピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、4-tert-ブチルピペリジン-1-イル、2-オキソピペリジン-1-イルまたは3,3-ジメチルアゼチジン-1-イルである。

【0771】

さらに他の態様では、本発明は、式 I_G の化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする；

【0772】

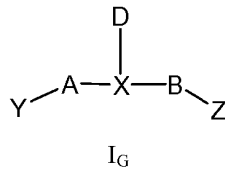
10

20

30

40

【化585】



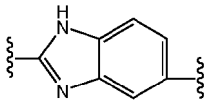
式中：

Xはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロペンテニルであり、1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

Aは

【0773】

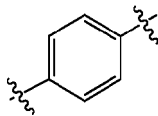
【化586】



または

【0774】

【化587】

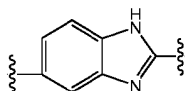


であり、Aは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

Bは

【0775】

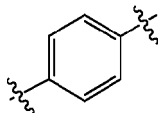
【化588】



または

【0776】

【化589】



であり、Bは1つもしくは複数の R_A で場合によって置換されており；

Y、Z、 R_A およびDは上記に定義した通りである（例えば、式I、 I_A 、 I_B 、 I_C 、 I_D 、 I_E または I_F について説明したような、好ましくは式 I_E について説明したような）。

【0777】

一実施形態では、本発明のこの態様は、式 I_G の化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする：式中：Aは

【0778】

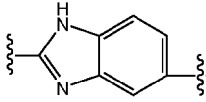
10

20

30

40

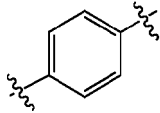
【化590】



または

【0779】

【化591】

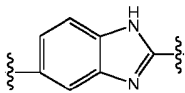


10

であり、Aは1つの R_A で場合によって置換されており；Bは

【0780】

【化592】

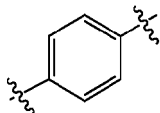


20

または

【0781】

【化593】

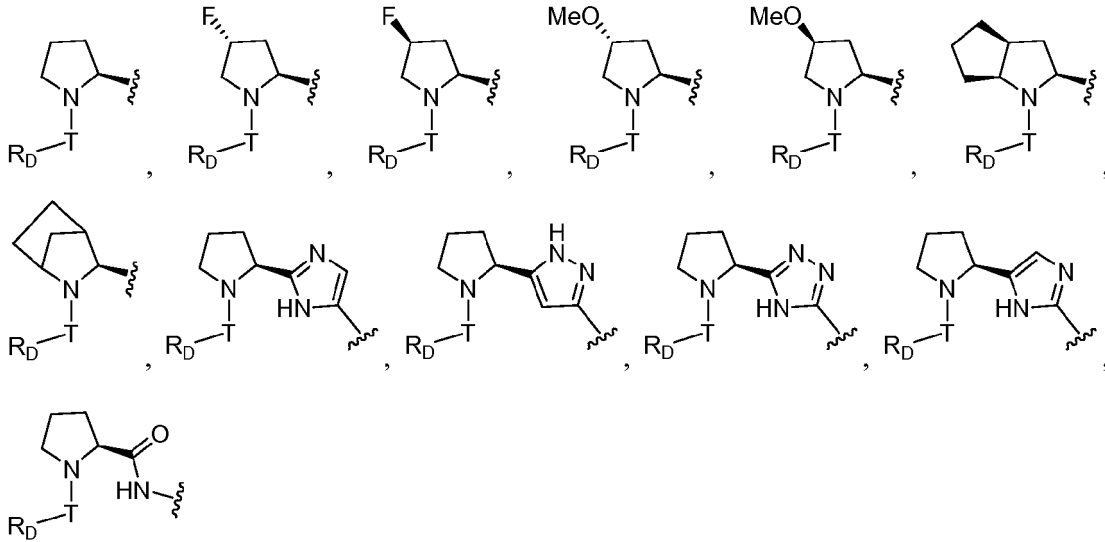


であり、Bは1つの R_A で場合によって置換されており； R_A は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）； $L_S - R_E$ （ L_S は単結合であり、 R_E は1つもしくは複数のハロゲン（例えば、 $-CF_3$ ）で場合によって置換されている $-C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）、 $-O - R_S$ （例えば、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-OCH_3$ ）または $-C_1 - C_6$ アルキルである。）；または $L_S - R_E$ （ L_S は $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R_E は $-O - R_S$ （例えば、 $-C_1 - C_6$ アルキル $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-CH_2OCH_3$ ）である。）であり；YおよびZはそれぞれ独立に

【0782】

30

【化594】

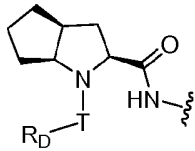


10

または

【0783】

【化595】

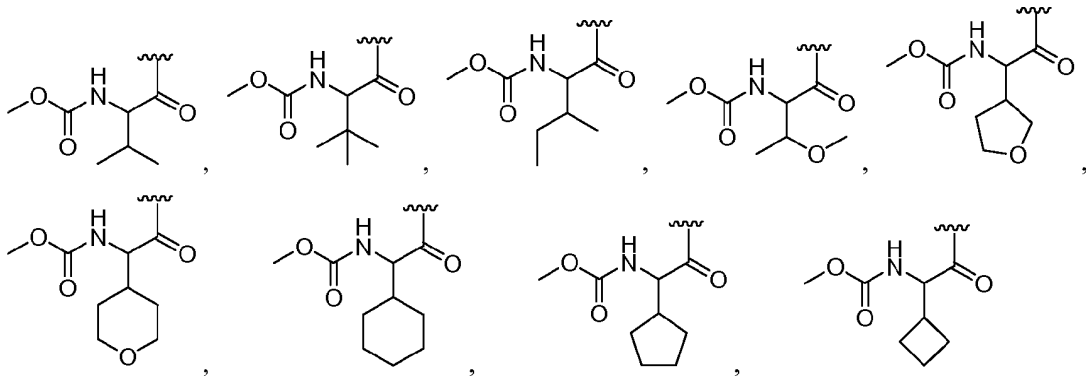


20

であり；T - R_D はそれぞれ独立に

【0784】

【化596】

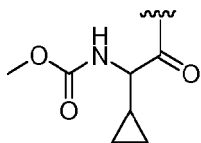


30

または

【0785】

【化597】



40

であり、Dは上記定義通りである。

【0786】

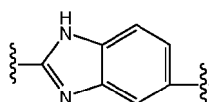
他の実施形態では、本発明のこの態様は、式 I_G の化合物および薬学的に許容されるその塩を特色とする：

式中：Aは

50

【 0 7 8 7 】

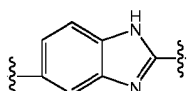
【 化 5 9 8 】



であり、Aは1つの R_A で場合によって置換されており；Bは

【 0 7 8 8 】

【 化 5 9 9 】



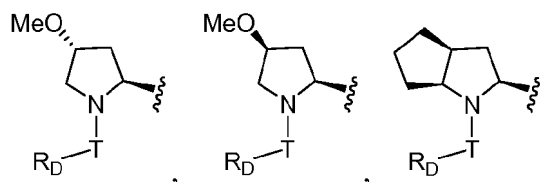
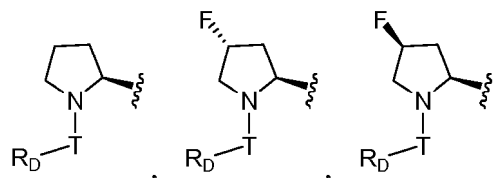
10

であり、Bは1つの R_A で場合によって置換されており； R_A は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）； $L_S - R_E$ （ L_S は単結合であり、 R_E は1つもしくは複数のハロゲン（例えば、 $-CF_3$ ）で場合によって置換されている $-C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）、 $-O - R_S$ （例えば、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-OCH_3$ ）または $-C_1 - C_6$ アルキルである。）；または $L_S - R_E$ （ L_S は $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R_E は $-O - R_S$ （例えば、 $-C_1 - C_6$ アルキル $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-CH_2OCH_3$ ）である。）であり；YおよびZはそれぞれ独立に

20

【 0 7 8 9 】

【 化 6 0 0 】

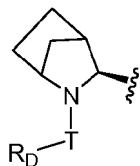


30

または

【 0 7 9 0 】

【 化 6 0 1 】

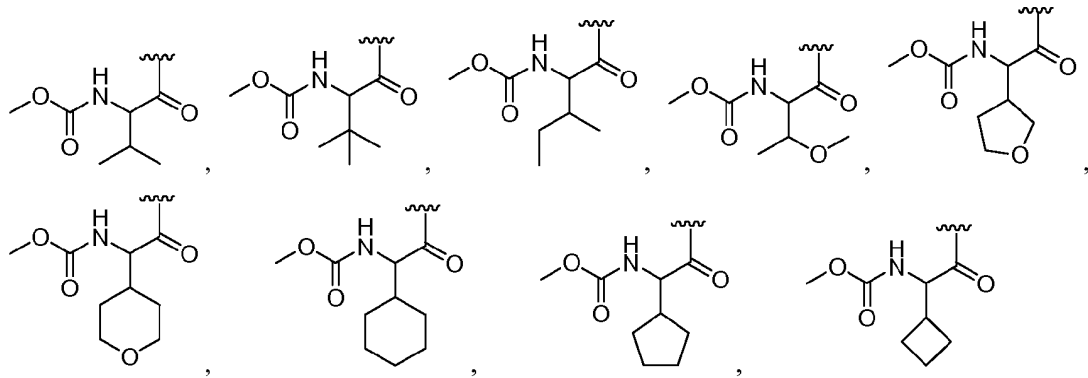


40

であり、T - R_D はそれぞれ独立に

【 0 7 9 1 】

【化602】

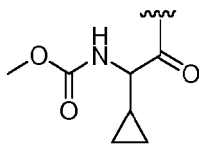


10

または

【0792】

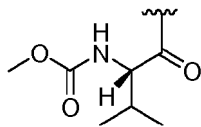
【化603】



であり、(S)型立体構造を有する化合物(例えば、

【0793】

【化604】



20

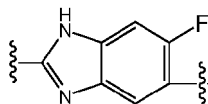
)

が特に考慮され; Dは上記定義通りである。この下位群には、AとBがどちらも1個の R_A で置換されている化合物; AとBがどちらもゼロ個の R_A で置換されている化合物; Aが1個の R_A で置換されており、Bがゼロ個の R_A で置換されている化合物; およびAがゼロ個の R_A で置換されており、Bが1個の R_A で置換されている化合物が含まれる。特に、この下位群によるものには、Aが

30

【0794】

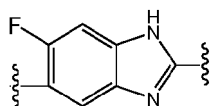
【化605】



であり、Bが

【0795】

【化606】

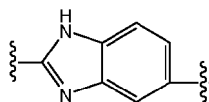


40

であるか、またはAが

【0796】

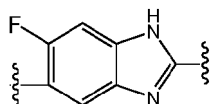
【化607】



であり、Bが

【0797】

【化608】

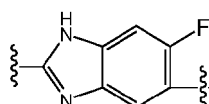


10

であるか、またはAが

【0798】

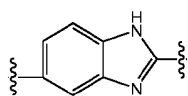
【化609】



であり、Bが

【0799】

【化610】

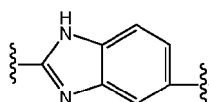


20

であるか、またはAが

【0800】

【化611】

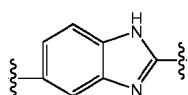


30

であり、Bが

【0801】

【化612】



40

である化合物が含まれる。

【0802】

式I_Gの本発明のこの態様の上記実施形態および説明のそれぞれによるものは、Dについて特定の値を有する化合物の群および下位群である。上記実施形態のそれぞれに含まれるものは、Dについて以下の特定の値を有する化合物の群および下位群である：

本発明のこの態様による化合物の群には、DがC₆-C₁₀アリール（例えば、フェニル、ナフチル、インダニル）または5員から10員のヘテロアリール（ピリジニル、チアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル）であり、Dが1つもしくは複数のR_Mで置換されている化合物が含まれる。この態様およびこれらの実施形

50

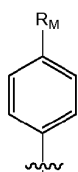
態による特定の低位群には、 R_M がハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ）； $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、*tert*-ブチル）；1つもしくは複数のハロゲン（例えば、 CF_3 ）で置換された $C_1 - C_6$ アルキル； $-O - C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-O - CH_2CH_3$ ）；1つもしくは複数のハロゲンで出現ごとに置換された $-O - C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-O - CF_3$ 、 $-O - CH_2CHF_2$ ）または $-O - C_1 - C_6$ アルキル（ $-O - CH_2CH_2OCH_3$ ）；場合により置換された3員から12員の複素環（例えば、3-エチルオキサタン-3-イル、1,3-ジオキサラン-4-イル）で置換された $-O - C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-O - CH_2$ ）； R_S が場合により置換された3員から12員の炭素環もしくは複素環（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、1,3-ジオキサン-5-イル）である $-O - R_S$ ； R_S および $R_{S'}$ がそれぞれ独立に $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-N(t-Bu)C(O)Me$ ）である $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ ； SF_5 ； R_S が $C_1 - C_6$ アルキルである $-SO_2R_S$ （例えば、 $-SO_2Me$ ）；または $C_3 - C_{12}$ 炭素環（例えば、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル）である化合物が含まれる。この実施形態による他の低位群には、 D が、 G_2 で置換され1つもしくは複数の R_M で場合により置換されているフェニルであり、 G_2 が3員から12員の複素環（例えば、ピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキサゾリル）であり、その複素環がハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、 CF_3 ）、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-O - CH_3$ ）、 $-C(O)OR_S$ （例えば、 $-C(O)OCH_3$ ）、 $-C(O)R_S$ （例えば、 $-C(O)CH_3$ ）、 $-N(R_S R_{S'})$ または $L_4 - G_3$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合により置換されており； R_M がハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、アルキル（例えば、メチル）、ハロアルキル（例えば、 CF_3 ）または $-O - C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-O - CH_3$ ）であり； L_4 、 G_3 、 R_S および $R_{S'}$ が上記定義通りである化合物が含まれる。

【0803】

本発明のこの態様の式 I_G による化合物の特定の群ならびに上記実施形態および説明において、 D は

【0804】

【化613】



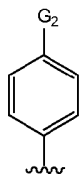
であり、 R_M はフルオロ、クロロ、*tert*-ブチル、 $-O - CH_2CH_3$ 、 $-O - CF_3$ 、 $-O - CH_2CHF_2$ 、 $-O - CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-O - CH_2 - (3 - \text{エチルオキサタン} - 3 - \text{イル})$ 、 $-O - CH_2 - (1, 3 - \text{ジオキサラン} - 4 - \text{イル})$ 、 $-O - \text{シクロペンチル}$ 、 $-O - \text{シクロヘキシル}$ 、 $-O - \text{フェニル}$ 、 $-O - (1, 3 - \text{ジオキサン} - 5 - \text{イル})$ 、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、 SF_5 、 $-SO_2Me$ または $-N(t-Bu)C(O)Me$ であり、 D は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）または $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される1つもしくは複数の追加の R_M で場合によって置換されている。

【0805】

本発明のこの態様の式 I_G による化合物の他の群ならびに上記実施形態および説明において、 D は

【0806】

【化 6 1 4】

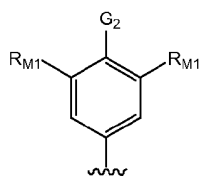


であり、 G_2 は、ピリジニル（例えば、ピリジン - 2 - イル）、ピペリジン - 1 - イル、4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4 - (プロパン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - イル、4 - フルオロピペリジン - 1 - イル、3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル、4 - メチルピペリジン - 1 - イル、4 - tert - ブチルピペリジン - 1 - イル、2 - オキソピペリジン - 1 - イル、3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イルまたはオキサゾリル（例えば、1, 3 - オキサゾール - 2 - イル）であり、D は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）または $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される1つもしくは複数の追加の R_M で場合によって置換されている。特にこれらの群によるものは、D が

10

【0807】

【化 6 1 5】



20

であり； G_2 がピペリジン - 1 - イル、4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4 - (プロパン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - イル、4 - フルオロピペリジン - 1 - イル、3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル、4 - メチルピペリジン - 1 - イル、4 - tert - ブチルピペリジン - 1 - イル、2 - オキソピペリジン - 1 - イルまたは3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イルであり； R_{M1} がそれぞれ独立に水素、フルオロ、クロロまたはメチルである化合物である。

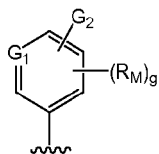
30

【0808】

本発明のこの態様の式 I_G による化合物の他の群ならびに上記実施形態および説明において、D は

【0809】

【化 6 1 6】

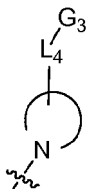


40

であり、 G_1 は N、C - H または C - R_M であり； G_2 は

【0810】

【化 6 1 7】

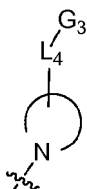


であり、

【 0 8 1 1】

10

【化 6 1 8】



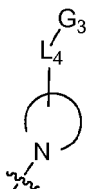
、 R_M および g は上記定義通りである。特にこれらの群によれば、 R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシ

20

であり； g は 0、1 または 2 であり；

【 0 8 1 2】

【化 6 1 9】

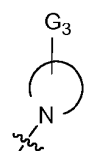


30

は上記定義通りである。他の下位群では、 L_4 は結合であり； G_2 は

【 0 8 1 3】

【化 6 2 0】

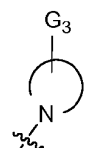


であり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； g は 0、1 または 2 である。特定の下位群では、

40

【 0 8 1 4】

【化 6 2 1】



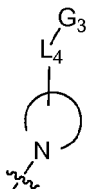
は、3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル、3 - フェニルピロリジン - 1 - イル、4 - フェニルピペラジン - 1 - イル、4 - フェニルピペリジン - 1 - イル、4 - フェニル - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル、4, 4 - ジフェニルピペリジン - 1 - イル、4

50

- アセチル - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル、4 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル、4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イルまたは3 - フェニルピペリジン - 1 - イルであり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； g は0、1または2である。他の下位群では、 L_4 は $C_1 - C_6$ アルキレン、 $-O-$ または $-S(O)_2-$ であり； G_2 は

【0815】

【化622】

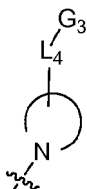


10

であり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； g は0、1または2である。特定の下位群では、

【0816】

【化623】

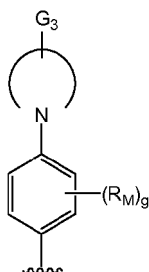


20

は、4 - トシルピペラジン - 1 イル、4 - フェノキシピペリジン - 1 イル、3 - フェノキシピロリジン - 1 イル、4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル、4 - フェネチルピペリジン - 1 - イルまたは3 - フェニルプロピル) ピペリジン - 1 - イルであり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； g は0、1または2である。化合物の他の下位群では、 D は

【0817】

【化624】



40

であり、 G_3 は1つまたは2つの R_{G_3} で場合によって置換されたフェニルであり； g は0、1または2であり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

【0818】

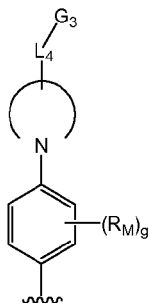
【化625】



および R_{G3} は上記定義通りである。化合物の他の群では、Dは

【0819】

【化626】



10

であり、 L_4 は $C_1 - C_6$ アルキレン、 $-O-$ または $-S(O)_2-$ であり； G_3 は1つまたは2つの R_{G3} で場合によって置換されたフェニルであり； g は0、1または2であり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

20

【0820】

【化627】

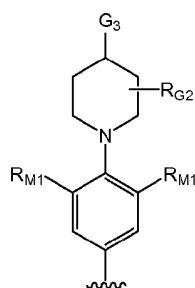


および R_{G3} は上記定義通りである。化合物の他の下位群では、Dは

【0821】

30

【化628】



40

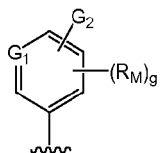
であり、 G_3 は上記で定義されるような1つもしくは2つの R_{G3} で場合によって置換されたフェニルであり； R_{M1} はそれぞれ独立に水素、フルオロ、クロロまたはメチルであり； R_{G2} は、 $-C(O)C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルおよび $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される上記に定義したような、場合による置換基である。

【0822】

本発明のこの態様の式 I_G による化合物の他の群ならびに上記実施形態および説明において、Dは

【0823】

【化629】



であり、G₁はN、C-HまたはC-R_Mであり；G₂は

【0824】

【化630】



であり、

【0825】

【化631】



、R_Mおよびgは上記定義通りである。特にこれらの下位群によれば、R_Mはそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；gは0、1または2であり；

【0826】

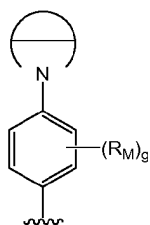
【化632】



は、3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル、6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル、オクタヒドロ-2H-イソインドール-2-イル、3-アザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルまたは1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イルである。化合物の他の下位群では、Dは

【0827】

【化633】



であり；gは0、1または2であり；R_Mはそれぞれ独立にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

【0828】

10

20

30

40

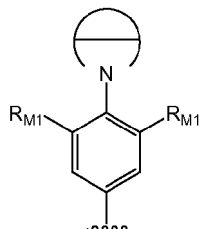
【化 6 3 4】



は上記定義通りである。化合物の他の下位群では、Dは

【0 8 2 9】

【化 6 3 5】



10

であり、 R_{M1} はそれぞれ独立に水素、フルオロ、クロロまたはメチルであり、

【0 8 3 0】

【化 6 3 6】



20

は上記定義通りである（例えば、3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル、オクタヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル、2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 2 - イル、6 - アザスピロ [2 . 5] オクタ - 6 - イル、3 - アザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル、1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル）。

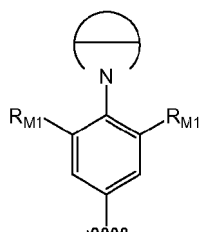
【0 8 3 1】

本発明のこの態様の式 I_G による化合物の他の群ならびに上記実施形態および説明において、Dは

30

【0 8 3 2】

【化 6 3 7】

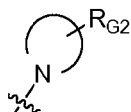


であり、

40

【0 8 3 3】

【化 6 3 8】



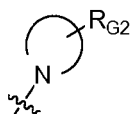
は、1つもしくは複数の R_{G2} で置換された単環式 4 員から 8 員の窒素含有複素環（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル）であり、 R_{G2} は、出現ごとにそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-C(O)C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルであ

50

り； R_M はそれぞれ独立にハロゲン、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキルである。上記実施形態による化合物の各群において、

【0834】

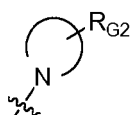
【化639】



は1つまたは2つの R_{G2} で置換されたアゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、 R_{G2} は出現ごとにそれぞれメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルであり； R_M はそれぞれ独立にフルオロ、クロロまたはメチルである。例えば、

【0835】

【化640】



は、4,4-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、2,6-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(プロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-フルオロピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、4-tert-ブチルピペリジン-1-イル、2-オキソピペリジン-1-イルまたは3,3-ジメチルアゼチジン-1-イルである。

【0836】

本発明は、本明細書で説明するような式 I_E 、 I_F および I_G の化合物（以下で説明する各実施形態を含む。）および薬学的に許容されるその塩も特色とする。ここで：

R_E は出現ごとに独立に $-O - R_S$ 、 $-S - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OS(O) - R_S$ 、 $-OS(O)_2 - R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)S(O) - R_S'$ 、 $-S(O)N(R_S R_S')$ 、 $-P(O)(OR_S)_2$ 、 $=C(R_S R_S')$ または $-C(O)N(R_S)C(O) - R_S'$ ；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル；または、それぞれが出現ごとに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、トリメチルシリル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-O - R_S$ 、 $-S - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S')$ から選択される1つもしくは複数の置換基で場合によって置換されている $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3員から12員の複素環から選択される。

【0837】

本発明の化合物は塩の形態で使用することができる。具体的な化合物に応じて、化合物の塩は、特定の条件下での高い薬剤安定性または水もしくは油への所望の溶解性などのそ

10

20

30

40

50

の塩の物理的特性の1つまたは複数のために有益である可能性がある。いくつかの場合、化合物の塩は、化合物の単離または精製のために有用である可能性がある。

【0838】

患者に塩を投与しようとする場合、その塩は好ましくは薬学的に許容されるものである。薬学的に許容される塩には、これらに限定されないが、酸付加塩、塩基付加塩およびアルカリ金属塩が含まれる。

【0839】

薬学的に許容される酸付加塩は無機または有機酸から調製することができる。適切な無機酸の例には、これらに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸が含まれる。適切な有機酸の例には、これらに限定されないが、脂肪族、脂環式、芳香族、アラリファティック、ヘテロシクリル、カルボン酸およびスルホン酸の部類の有機酸が含まれる。適切な有機酸の具体的な例には、アセテート、トリフルオロアセテート、ホーマート、プロピオネート、スクシネート、グリコレート、グルコネート、ジグルコネート、ラクテート、マレート、酒石酸、シトレート、アスコルベート、グルクロネート、マレエート、フマレート、ピルベート、アスパルテート、グルタメート、ベンゾエート、アントラニル酸、メシレート、ステアレート、サリシレート、p-ヒドロキシベンゾエート、フェニルアセテート、マンデレート、エボネート(パモエート)、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、パントテネート、トルエンスルホネート、2-ヒドロキシエタンスルホネート、スルファニレート、シクロヘキシルアミノスルホネート、アルギン酸、b-ヒドロキシ酪酸、ガラクトレート、ガラクトツロネート、アジペート、アルギネート、ピサルフェート、ブチレート、カンフォレート、カンファースルホネート、シクロペンタンプロピオネート、ドデシルサルフェート、グリコヘプタノエート、グリセロホスフェート、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ニコチネート、2-ナフタレンスルホネート、オキサレート、パルモエート、ペクチネート、ペルサルフェート、3-フェニルプロピオネート、ピクレート、ピバレート、チオシアネート、トシレートおよびウンデカノエートが含まれる。

【0840】

薬学的に許容される塩基付加塩には、これらに限定されないが、金属塩および有機塩が含まれる。適切な金属塩の非限定的な例には、アルカリ金属(Ia族)塩、アルカリ土類金属(IIa族)塩および他の薬学的に許容される金属塩が含まれる。そうした塩は、これらに限定されないが、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムまたは亜鉛から作製することができる。適切な有機塩の非限定的な例は、トロメタミン、ジエチルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)およびプロカインなどの第三アミンおよび第四アミンから作製することができる。塩基性窒素含有基は、アルキルハライド(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルのクロリド/プロミド/アイオダイド)、ジアルキルサルフェート(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルサルフェート)、アラルキルハライド(例えば、ベンジルおよびフェネチルプロミド)その他の薬剤で四級化することができる。

【0841】

本発明の化合物または塩は、例えば水(すなわち、水和物)または有機溶媒(例えば、メタノール、エタノールまたはアセトニトリルとでそれぞれ形成されるメタノレート、エタノレートまたはアセトニトリレート)との溶媒和物の形態で存在することができる。

【0842】

本発明の化合物または塩は、プロドラッグの形態で使用することもできる。いくつかのプロドラッグは、本発明の化合物上の酸基から誘導される脂肪族または芳香族エステルである。その他は、本発明の化合物上のヒドロキシルまたはアミノ基の脂肪族または芳香族エステルである。ヒドロキシル基のホスフェートプロドラッグは好ましいプロドラッグである。

10

20

30

40

50

【 0 8 4 3 】

本発明の化合物は、キラル中心として公知の非対称に置換された炭素原子を含むことができる。これらの化合物は、これらに限定されないが、単一の立体異性体（例えば、単一の鏡像異性体または単一のジアステレオマー）、立体異性体の混合物（例えば、鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物）またはラセミ混合物として存在することができる。本明細書で単一の立体異性体として特定される化合物は、他の立体異性体を実質的に含まない（例えば、他の鏡像異性体またはジアステレオマーを実質的に含まない。）形態で存在する化合物を記述することを意味する。「を実質的に含まない」ということは、組成物中の化合物の少なくとも80%が記述された立体異性体であること；好ましくは、組成物中の化合物の少なくとも90%が記述された立体異性体であること；より好ましくは、組成物中の化合物の少なくとも95%、96%、97%、98%または99%が記述された立体異性体であることを意味する。化合物の化学構造においてキラル炭素の立体構造が指定されていない場合、その化学構造は、キラル中心のいずれの立体異性体も含む化合物を包含するものとする。

10

【 0 8 4 4 】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、当業界で公知の様々な方法を用いて調製することができる。これらの方法には、これらに限定されないが、立体特異的合成、ジアステレオマーのクロマトグラフ分離、鏡像異性体のクロマトグラフ分割、鏡像異性体混合物中の鏡像異性体のジアステレオマーへの転換、続くそのジアステレオマーのクロマトグラフ的分離および個々の鏡像異性体の再生ならびに酵素的分割が含まれる。

20

【 0 8 4 5 】

立体特異的合成は一般に、適切な光学的に純粋な（鏡像異性的に純粋な）または実質的に光学的に純粋な物質およびラセミ化またはキラル中心での立体構造の転換を引き起こさない合成反応の使用を伴う。例えば、当業者に理解されているようなクロマトグラフ技術によって、合成反応により得られたラセミ混合物を含む化合物の立体異性体の混合物を分離することができる。鏡像異性体のクロマトグラフ分割は、その多くが市販されているキラルクロマトグラフィー樹脂を用いて実施することができる。非限定的な例では、ラセミ化合物を溶液中に入れ、キラル固定相を備えたカラムにロードする。次いで鏡像異性体をHPLCで分離することができる。

【 0 8 4 6 】

鏡像異性体の分割は、キラル補助剤と反応させて、混合物中の鏡像異性体をジアステレオマーに転換させることによって実施することもできる。得られるジアステレオマーは、カラムクロマトグラフィーまたは結晶化/再結晶化により分離することができる。この技術は、分離しようとする化合物がキラル補助剤と塩または共有結合を形成することになるカルボキシル、アミノまたはヒドロキシル基を含む場合に有用である。適切なキラル補助剤の非限定的な例には、キラル的に純粋なアミノ酸、有機カルボン酸または有機スルホン酸が含まれる。クロマトグラフィーによりジアステレオマーが分離されたら、個々の鏡像異性体を再生することができる。しばしば、キラル補助剤は回収して再度使用することができる。

30

【 0 8 4 7 】

エステラーゼ、ホスファターゼまたはリパーゼなどの酵素は、鏡像異性体混合物中の鏡像異性体の誘導体の分割に有用であり得る。例えば、分離しようとする化合物中のカルボキシル基のエステル誘導体を、混合物中の鏡像異性体の1つだけを選択的に加水分解する酵素で処理することができる。次いで得られた鏡像異性体的に純粋な酸を、加水分解されていないエステルから分離することができる。

40

【 0 8 4 8 】

あるいは、混合物中の鏡像異性体の塩を、アルカロイドまたはフェネチルアミンなどの適切な光学的に純粋な塩基でのカルボン酸の処理、続く鏡像異性体的に純粋な塩の沈澱または結晶化/再結晶化を含む当業界で公知の適切な任意の方法を用いて調製することができる。ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物の分割/分離に適した方法は、E N A N T

50

IOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacquesら、1981、John Wiley and Sons、New York、NY)に見ることができる。

【0849】

本発明の化合物は1つまたは複数の不飽和炭素-炭素二重結合を含むことができる。cis(Z)型異性体およびtrans(E)型異性体およびその混合物などのすべての二重結合異性体は、別段の指定のない限り、参照される化合物の範囲内に包含されるものとする。さらに、化合物が種々の互変異性形態で存在する場合、参照される化合物はいずれか1つの特定の互変異性体に限定されず、すべての互変異性形態を包含するものとする。

【0850】

本発明のある種の化合物は、分離できる異なる安定な立体配座形態で存在することができる。例えば立体障害または環ひずみによる非対称単結合周りの束縛回転に起因するねじれ非対称は、異なる配座異性体を分離可能にすることができる。本発明は、これらの化合物の各立体配座異性体およびその混合物を包含する。

【0851】

本発明のある種の化合物は、両性イオン形態で存在することもでき、本発明は、これらの化合物の各両性イオン形態およびその混合物を包含する。

【0852】

本発明の化合物は、本明細書では一般に標準的な命名法を用いて記述される。非対称中心を有する参照化合物について、別段の指定のない限り、その化合物の立体異性体およびその混合物のすべてが本発明に包含されることを理解すべきである。立体異性体の非限定的な例には、鏡像異性体、ジアステレオマーおよびcis-trans型異性体が含まれる。参照される化合物が種々の互変異性形態で存在する場合、その化合物はすべての互変異性形態を包含するものとする。具体的な化合物は、本明細書では変数(例えば、A、B、D、X、L₁、L₂、L₃、Y、Z、T、R_AまたはR_B)を含む一般式を用いて記述される。別段の指定のない限り、そうした式中の各変数は、他の任意の変数とは独立に定義され、式中で2回以上出現する任意の変数は出現ごとに独立に定義される。部分が、ある群から「独立に」選択されると記載されている場合、各部分は互いに独立に選択される。したがって、各部分は、他の1つまたは複数の部分と同じであっても異なってもよい。

【0853】

ヒドロカルビル部分中の炭素原子の数は接頭辞「C_x-C_y」で表すことができる。ここで、xはその部分の中での炭素原子の最小数であり、yはその炭素原子の最大数である。したがって、例えば、「C₁-C₆アルキル」は1-6個の炭素原子を含むアルキル置換基を指す。さらに例示すると、C₃-C₆シクロアルキルは、3-6個の炭素環原子を含む飽和ヒドロカルビル環を意味する。複数の成分の置換基に付けられた接頭辞は、その接頭辞のすぐ後に続く第1の成分だけに適用される。例示すると、「カルボシクリルアルキル」という用語は2つの成分：カルボシクリルとアルキルを含む。したがって、例えばC₃-C₆カルボシクリルC₁-C₆アルキルは、C₁-C₆アルキル基を介して親分子部分に付加されているC₃-C₆カルボシクリルを指す。

【0854】

別段の指定のない限り、ある連結要素が、示された化学構造中の他の2つの要素と連結されている場合、その連結要素の最も左に記載された成分は示された構造中の左側の要素と結合しており、連結要素の最も右に記載された成分は示された構造中の右側の要素と結合している。例示すると、化学構造が-L_S-M-L_S'-であり、Mが-N(R_B)S(O)-である場合、その化学構造は-L_S-N(R_B)S(O)-L_S'-である。

【0855】

示された構造中の連結要素が結合である場合、その連結要素の左にある要素は、共有結合を介して連結要素の右にある要素と直接結合している。例えば、化学構造が-L_S-M-L_S'-と表され、Mが結合として選択される場合、その化学構造は-L_S-L_S'-

10

20

30

40

50

となる。示された構造中の2つ以上の隣接連結要素が結合である場合、これらの連結要素の左にある要素は、共有結合を介してこれらの連結要素の右にある要素と直接結合している。例えば、化学構造が $-L_S - M - L_{S'} - M' - L_{S''} -$ と表され、 M および $L_{S'}$ が結合として選択される場合、その化学構造は $-L_S - M' - L_{S''} -$ となる。同様に、化学構造が $-L_S - M - L_{S'} - M' - L_{S''} -$ と表され、 M 、 $L_{S'}$ および M' が結合である場合、その化学構造は $-L_S - L_{S''} -$ となる。

【0856】

ある化学式をある部分を説明するために使用する場合、ダッシュは、自由原子価を有する部分 (moiety) の一部分 (portion) を表す。

【0857】

ある部分が「場合によって置換されている」と記載されている場合、その部分は置換されていても置換されていない場合、特定の数までの非水素基で場合によって置換されていると記載されている場合、その部分は置換されていなくても、またはその特定の数までの非水素基またはその部分上の置換可能な位置の最大数までのどちらか少ない方まで置換されていてもよい。したがって、例えば、ある部分が最大で3個の非水素基で場合によって置換された複素環と記載されている場合、2つ以下の置換可能位置を有する任意の複素環は、その複素環が置換可能位置を有しているのと同じ数だけの非水素基で場合によって置換されていることになる。例示すると、テトラゾリル (これは置換可能位置を1つだけしかもたない。) は、最大で1個の非水素基で場合によって置換されていることになる。さらに例示すると、あるアミノ窒素が最大で2個の非水素基で場合によって置換されていると記載されている場合、第一アミノ窒素は最大で2個の非水素基で場合によって置換されていることになり、他方、第二アミノ窒素は最大で1個だけの非水素基で場合によって置換されていることになる。

【0858】

「アルケニル」という用語は、1つもしくは複数の二重結合を含む直鎖状または分枝状ヒドロカルビル鎖を意味する。各炭素-炭素二重結合は、二重結合炭素上で置換された基に対して、アルケニル部分内で *cis* 型配置を有していても *trans* 型配置を有していてもよい。アルケニル基の非限定的な例には、エテニル (ビニル)、2-プロペニル、3-プロペニル、1,4-ペンタジエニル、1,4-ブタジエニル、1-ブテニル、2-ブテニルおよび3-ブテニルが含まれる。

【0859】

「アルケニレン」という用語は、直鎖状であっても分枝状であってもよく、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む二価不飽和ヒドロカルビル鎖を指す。アルケニレン基の非限定的な例には、 $-C(H)=C(H)-$ 、 $-C(H)=C(H)-CH_2-$ 、 $-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-$ 、 $-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-$ および $-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-$ が含まれる。

【0860】

「アルキル」という用語は、直鎖状または分枝状飽和ヒドロカルビル鎖を意味する。アルキル基の非限定的な例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソ-アミルおよびヘキシルが含まれる。

【0861】

「アルキレン」という用語は、直鎖状であっても分枝状であってもよい二価飽和ヒドロカルビル鎖を表す。アルキレンの代表的な例には、これらに限定されないが、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ が含まれる。

【0862】

「アルキニル」という用語は、1つもしくは複数の三重結合を含む直鎖状または分枝状ヒドロカルビル鎖を意味する。アルキニルの非限定的な例には、エチニル、1-プロピニ

10

20

30

40

50

ル、2 - プロピニル、3 - プロピニル、デシニル、1 - ブチニル、2 - ブチニルおよび3 - ブチニルが含まれる。

【0863】

「アルキニレン」という用語は、直鎖状であっても分枝状であってもよく、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する二価不飽和炭化水素基を指す。代表的なアルキニレン基の例には、例えば - C ≡ C -、- C ≡ C - CH₂ -、- C ≡ C - CH₂ - CH₂ -、- CH₂ - C ≡ C - CH₂ -、- C ≡ C - CH(CH₃) - および - CH₂ - C ≡ C - CH(CH₂CH₃) - が含まれる。

【0864】

「炭素環」、「炭素環(の)」または「カルボシクリル」という用語は、ゼロ個のヘテロ原子の環原子を含む、飽和した(例えば、「シクロアルキル」)、部分的に飽和した(例えば、「シクロアルケニル」または「シクロアルキニル」)または完全に不飽和の(例えば、「アリール」)環系を指す。「環原子」または「環員」は、一緒に結合して1つまたは複数の環を形成する原子である。カルボシクリルは、これらに限定されないが、単環、2個の縮合環または架橋もしくはスピロ環であってよい。置換カルボシクリルは *cis* 型配置を有していても *trans* 型配置を有していてもよい。カルボシクリル基の代表的な例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、アダマンチル、デカヒドロ - ナフタレニル、オクタヒドロ - インデニル、シクロヘキセニル、フェニル、ナフチル、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフチル、インデニル、イソインデニル、デカリニルおよびノルピナニル(*norpinanyl*)が含まれる。炭素環基は、置換可能な任意の炭素環原子を介して親分子部分と結合してよい。炭素環基が、示された化学構造において他の2つの要素と連結する二価部分(例えば式I中のA)である場合、その炭素環基は、2つの任意の置換可能な環原子を介して他の2つの要素と結合してよい。同様に、炭素環基が、示された化学構造において他の3つの要素と連結する三価部分(例えば式I中のX)である場合、その炭素環基は、それぞれ3つの任意の置換可能な環原子を介して他の3つの要素と結合してよい。

【0865】

「カルボシクリルアルキル」という用語は、アルキレン基を介して親分子部分に付加されているカルボシクリル基を指す。例えば、C₃ - C₆カルボシクリルC₁ - C₆アルキルは、C₁ - C₆アルキレンを介して親分子部分に付加されているC₃ - C₆カルボシクリル基を指す。

【0866】

「シクロアルケニル」という用語は、ゼロ個のヘテロ原子環員を有する非芳香族、部分不飽和カルボシクリル部分を指す。シクロアルケニル基の代表的な例には、これらに限定されないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびオクタヒドロナフタレニルが含まれる。

【0867】

「シクロアルキル」という用語は、ゼロ個のヘテロ原子環員を含む飽和カルボシクリル基を指す。シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、デカリニルおよびノルピナニルが含まれる。

【0868】

接頭辞「ハロ」は、接頭辞がそれに付けられている置換基が、1つもしくは複数の独立に選択されるハロゲン基で置換されていることを示す。例えば、「C₁ - C₆ハロアルキル」は、1個または複数の水素原子が、独立に選択されるハロゲン基で置き換えられているC₁ - C₆アルキル置換基を意味する。C₁ - C₆ハロアルキルの非限定的な例には、クロロメチル、1 - プロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよび1, 1, 1 - トリフルオロエチルが含まれる。置換基が2つ以上のハロゲン基

10

20

30

40

50

で置換されている場合、それらのハロゲン基は同じであっても異なってもよい（別段の記述がない限り）ことを理解すべきである。

【0869】

「複素環」、「ヘテロシクロ」または「ヘテロシクリル」という用語は、その環原子の少なくとも1つがヘテロ原子（すなわち、窒素、酸素または硫黄）であり、残りの環原子が炭素、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される飽和（例えば、「ヘテロシクロアルキル」）、部分不飽和（例えば、「ヘテロシクロアルケニル」または「ヘテロシクロアルキニル」）または完全不飽和（例えば、「ヘテロアリール」）環系を指す。複素環は、これらに限定されないが、単環、2個の縮合環または架橋もしくはスピロ環であってよい。複素環基は、その基の中の置換可能な任意の炭素または窒素原子を介して親分子部分と連結されていてよい。複素環基が、示された化学構造において他の2つの要素と連結する二価部分（例えば式I中のA）である場合、その複素環基は、2つの任意の置換可能な環原子を介して他の2つの要素と結合していてよい。同様に、複素環基が、示された化学構造において他の3つの要素と連結する三価部分（例えば式I中のX）である場合、その複素環基は、それぞれ3つの任意の置換可能な環原子を介して他の3つの要素と結合していてよい。

【0870】

ヘテロシクリルは、これに限定されないが、単環を含む単環であってよい。単環の非限定的な例には、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、イソピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチオリル、オキサチオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チオジアゾリル、オキサチアゾリル、オキサジアゾリル（1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル（「アゾキシミル」としても公知である。）、1, 2, 5 - オキサジアゾリル（「フラザニル」としても公知である。）および1, 3, 4 - オキサジアゾリルを含む。）、オキサトリアゾリル（1, 2, 3, 4 - オキサトリアゾリルおよび1, 2, 3, 5 - オキサトリアゾリルを含む。）、ジオキサゾリル（1, 2, 3 - ジオキサゾリル、1, 2, 4 - ジオキサゾリル、1, 3, 2 - ジオキサゾリルおよび1, 3, 4 - ジオキサゾリルを含む。）、オキサチオラニル、ピラニル（1, 2 - ピラニルおよび1, 4 - ピラニルを含む。）、ジヒドロピラニル、ピリジニル、ピペリジニル、ジアジニル（ピリダジニル（「1, 2 - ジアジニル」としても公知である。）、ピリミジニル（「1, 3 - ジアジニル」としても公知である。）およびピラジニル（「1, 4 - ジアジニル」としても公知である。）を含む。）、ピペラジニル、トリアジニル（s - トリアジニル（「1, 3, 5 - トリアジニル」としても公知である。）、a s - トリアジニル（1, 2, 4 - トリアジニルとしても公知である。）およびv - トリアジニル（「1, 2, 3 - トリアジニル」としても公知である。）を含む。）、オキサジニル（1, 2, 3 - オキサジニル、1, 3, 2 - オキサジニル、1, 3, 6 - オキサジニル（「ペントオキサゾリル」としても公知である。）、1, 2, 6 - オキサジニルおよび1, 4 - オキサジニルを含む。）、イソオキサジニル（o - イソオキサジニルおよびp - イソオキサジニルを含む。）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサチアジニル（1, 2, 5 - オキサチアジニルまたは1, 2, 6 - オキサチアジニルを含む。）、オキサジアジニル（1, 4, 2 - オキサジアジニルおよび1, 3, 5, 2 - オキサジアジニルを含む。）、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル（oxepiny l）、チエピニル（thiepy n y l）、チオモルホリニルならびにジアゼピニルが含まれる。

【0871】

ヘテロシクリルはまた、これらに限定されないが、2個の縮合環を含む二環、例えばナフチリジニル（[1, 8]ナフチリジニルおよび[1, 6]ナフチリジニルを含む。）、チアゾールピリミジニル、チエノピリミジニル、ピリミドピリミジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、インドリジニル、ピリジニル、ピラノピロリル、4H - キ

10

20

30

40

50

ノリジニル、プリニル、ピリドピリジニル（ピリド〔3, 4-b〕-ピリジニル、ピリド〔3, 2-b〕-ピリジニルおよびピリド〔4, 3-b〕-ピリジニルを含む。）、ピリドピリミジンおよびプテリジニルであってもよい。縮合環複素環の非限定的な他の例には、ベンゾ縮合ヘテロシクリル、例えばインドリル、イソインドリル、インドレニル（「プソイドインドリル」としても公知である。）、イソインダゾリル（「ベンズピラゾリル」またはインダゾリルとしても公知である。）、ベンザジニル（キノリニル（「1-ベンザジニル」としても公知である。）およびイソキノリニル（「2-ベンザジニル」としても公知である。）を含む。）、ベンズイミダゾリル、フタラジニル、キノキサリニル、ベンゾジアジニル（シンノリニル（「1, 2-ベンゾジアジニル」としても公知である。）およびキナゾリニル（「1, 3-ベンゾジアジニル」としても公知である。）を含む。）、ベンゾピラニル（「クロメニル」および「イソクロメニル」を含む。）、ベンゾチオピラニル（「チオクロメニル」としても公知である。）、ベンズオキサゾリル、インドオキサジニル（「ベンズイソオキサゾリル」としても公知である。）、アンスラニリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル（「クマロニル」としても公知である。）、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル（「ベンゾチオフェニル」、「チオナフテニル」および「ベンゾチオフラニル」としても公知である。）、イソベンゾチエニル（「イソベンゾチオフェニル」、「イソチオナフテニル」および「イソベンゾチオフラニル」としても公知である。）、ベンゾチアゾリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔d〕チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジニル（1, 3, 2-ベンゾオキサジニル、1, 4, 2-ベンゾオキサジニル、2, 3, 1-ベンゾオキサジニルおよび3, 1, 4-ベンゾオキサジニルを含む。）、ベンズイソオキサジニル（1, 2-ベンズイソオキサジニルおよび1, 4-ベンズイソオキサジニルを含む。）ならびにテトラヒドロイソキノリニルが含まれる。

【0872】

ヘテロシクリルは、これらに限定されないが、スピロ環系、例えば1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ〔4.5〕デカニルであってもよい。

【0873】

ヘテロシクリルは、環員として1個または複数の硫黄原子を含むことができ；いくつかの場合、その硫黄原子は酸化されてSOまたはSO₂となっている。ヘテロシクリル中の窒素ヘテロ原子は四級化されていてもいなくてもよく、酸化されてNオキシドになっていてもいなくてもよい。さらに、窒素ヘテロ原子はN保護されていてもいなくてもよい。

【0874】

化学式中の

【0875】

【化641】

=====

は単結合または二重結合を指す。

【0876】

「薬学的に許容される」という用語は、その修飾された名詞が、医薬品としてまたは医薬品の一部として使用するのに適していることを意味する形容詞として使用される。

【0877】

「治療有効量」という用語は、意味のある患者利益、例えばウイルス量の減少を示すのに十分である各活性物質の全量を指す。

【0878】

「プロドラッグ」という用語は、化学的または代謝的に開裂可能な基を有しており、加溶媒分解または生理学的条件下で、インビボで薬剤として活性な本発明の化合物になる本発明の化合物の誘導体を指す。化合物のプロドラッグは、その化合物の官能基（アミノ、ヒドロキシまたはカルボキシ基など）の反応によって、慣用的方法で形成させることがで

10

20

30

40

50

きる。プロドラッグはしばしば、哺乳動物において、溶解性、組織適合性または遅延放出という利点を提供する (Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS、7-9、21-24頁、Elsevier, Amsterdam 1985を参照されたい。)。プロドラッグには、例えば親酸性化合物の適切なアルコールとの反応によって調製されるエステル、または親酸性化合物の適切なアミンとの反応によって調製されるアミドなどの当業界の実務者に周知の酸誘導体が含まれる。プロドラッグの例には、これらに限定されないが、本発明の化合物中のアルコールまたはアミン官能基のアセテート、ホーマート、ベンゾエートまたは他のアシル化誘導体が含まれる。

【0879】

「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と有機かまたは無機である1つまたは複数の溶媒分子の物理的結合を指す。この物理的結合は、しばしば、水素結合を含む。特定の場合、例えば1つまたは複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に取り込まれている場合、溶媒和物は単離可能となる。「溶媒和物」は溶液相と分離可能な溶媒和物の両方を包含する。例示的な溶媒和物には、これらに限定されないが、水和物、エタノレートおよびメタノレートが含まれる。

【0880】

「N保護基」または「N保護された」という用語は、望ましくない反応に対してアミノ基を保護することができる基を指す。一般的に使用されるN保護基はGreene and Wuts、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (3rd ed., John Wiley & Sons, NY (1999)に記載されている。N保護基の非限定的な例には、アシル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタルル、o-ニトロフェノキシアセチル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイルまたは4-ニトロベンゾイル；スルホニル基、例えばベンゼンスルホニルまたはp-トルエンスルホニル；スルフェニル基、例えばフェニルスルフェニル(フェニル-S-)またはトリフェニルメチルスルフェニル(トリチル-S-)；スルフィニル基、例えばp-メチルスルフェニル(p-メチルスルフェニル-S(O)-)またはt-ブチルスルフィニル(t-Bu-S(O)-)；カルバメート形成基、例えばベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ピフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロ-エトキシ-カルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロ-フェノキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、またはフェニルチオカルボニル；アルキル基、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、トリフェニルメチルまたはベンジルオキシメチル；p-メトキシフェニル；およびシリル基、例えばトリメチルシリルが含まれる。好ましいN保護基には、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)およびベンジルオキシカルボニル(Cbz)が含まれる。

【0881】

以下のスキーム、中間体および実施例の説明において使用する略語は：Acはアセチル；aqまたはaq.は水性；Bocはt-ブトキシカルボニル；Buはブチル；n-Buすなわちn-ブチル；t-Buまたはtert-ブチルすなわち第三ブチル；Cbzはベ

10

20

30

40

50

ンジルオキシカルボニル；DCIは脱離化学イオン化；DEPBTは3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン；DMEは1,2-ジメトキシエタン；DMFはN,N-ジメチルホルムアミド；DMSOはジメチルスルホキシド；dppfは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン；EDC、EDACまたはEDCIはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩；ESIはエレクトロスプレーイオン化；Etはエチル；EtOAcは酢酸エチル；EtOHはエタノール；Et₂Oはジエチルエーテル；Eqまたはequivは当量；Fmocは9-フルオレニルメトキシカルボニル；HATUはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート；HMDSはヘキサメチルジシラザン；HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；HPLCは高速液体クロマトグラフィー；LCMSは液体クロマトグラフィー/質量分析；Meはメチル；MeOHはメタノール；NBSはN-ブロモスクシンイミド；OAcはアセテート；OTfはトリフラートまたはトリフルオロメタンスルホネート；PA-Phは1,3,5,7-テトラメチル-2,4,8-トリオキサ-6-フェニル-6-ホスファアダマンタン；Phはフェニル；psiまたはpsigはポンド/平方インチ(気体)；PyBOP(登録商標)は(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；SEMは2-(トリメチルシリル)エトキシメチル；T3Pはプロパンホスホン酸無水物；Tfはトリフルオロスルホニル；TFAはトリフルオロ酢酸；THFはテトラヒドロフラン；Trocは2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル；v/vは体積/体積；wt%は重量パーセント；およびw/vは重量/体積を表す。

【0882】

他の非限定的な例として、本発明の化合物は、スキームIに示すようにして調製することができる。ジアミン(I-1)を、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはジメチルスルホキシドなどの溶媒中、ヒューニツヒ塩基、ピリジン、2,6-ルチジン、4-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンなどのアミン塩基を追加するかしないかで、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール[EDAC/HOBt]、(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート[PyBOP(登録商標)]、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート[HATU]または3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン[DEPBT]などのペプチドカップリング試薬の存在下で、適切に保護されたプロリン酸[t-ブトキシカルボニル(Boc)]を示しているが、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)または9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)が置換されていてもよい]と反応して(I-2)を生成させることができる。テトラヒドロフラン、ジオキササンまたはジクロロメタンなどの有機溶媒中での式(I-3)のアルデヒドとトリ-n-ブチルスズなどのトリアルキルスズのアニオンとの反応、続くメチルクロロホーマートなどのクロロホーマートとの反応(ここで、R_pはアルキル(メチル、エチル等)、ベンジル(例えば、ベンジル、4-メトキシベンキシル等)、トリアルキルシリル(例えば、トリイソプロピルシリル)などの非電子求引性置換基であり；R'はアルキル基であり；R_Aはアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり、nは0、1、2、3または4である。)は式(I-4)の化合物をもたらすことができる。アルケン(I-2)を、ジクロロメタンまたはトルエンなどの有機溶媒中、トルエンスルホン酸などの適切な酸またはボロントリフルオリドエテレートなどの他の試薬の存在下で、1-5当量またはそれ以上の式(I-4)の化合物と反応して式(I-5)のシクロプロパン化合物を生成させることができる[Sugawara, M.ら、J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 11986頁]。(I-6)を得るためのt-ブトキシカルボニル(Boc)保護基の取り外しは、トリフルオロ酢酸、HClまたはギ酸などの酸で処理することによって実施するこ

10

20

30

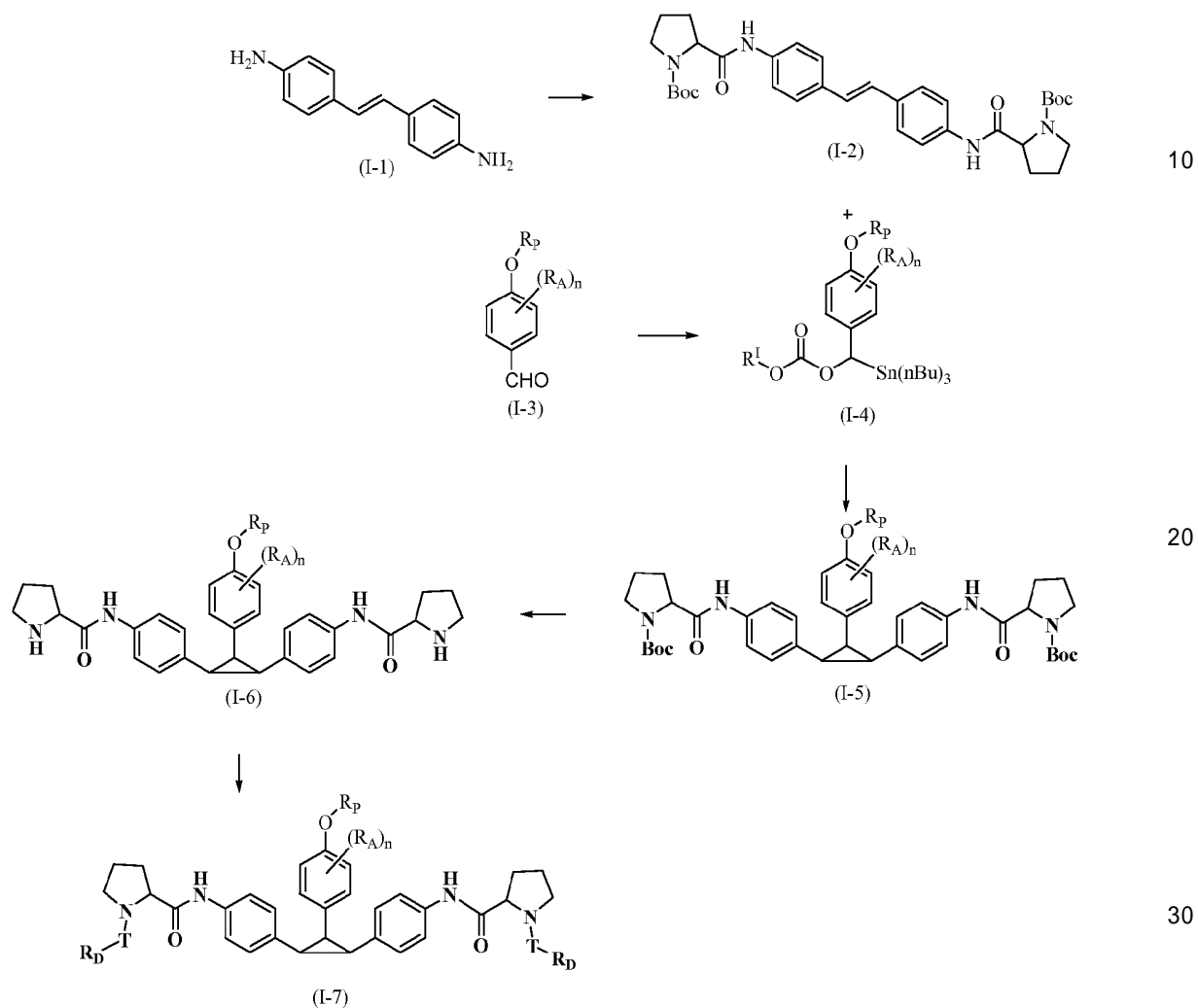
40

50

とができる。TおよびR_Dが上記した通りである本発明の化合物(I-7)は、標準的なペプチドカップリング試薬および上述した条件を用いて、(I-6)を最適の酸とカップリングさせることによって調製することができる。

【0883】

【化642】



スキームI

【0884】

R_AおよびR_pがスキームIにて定義されている通りであり、R_DおよびTが上記した通りである、1、2、3または4個の基R_Aで場合によって置換されている本発明のある種の化合物(II-7)は、スキームIIに図示した一般的方法に従って調製できる。

【0885】

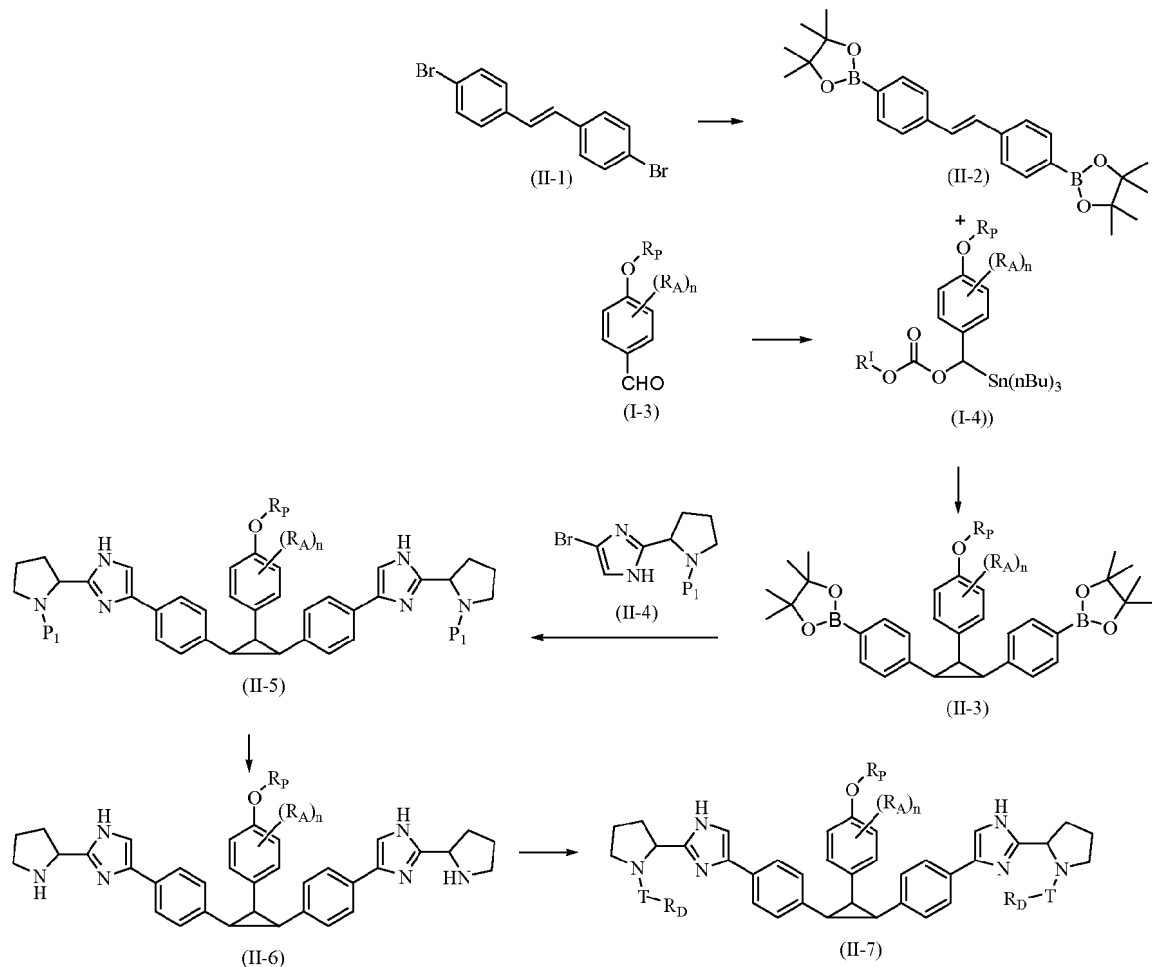
10

20

30

40

【化 6 4 3】



スキームII

【0886】

ジプロモスチルベン (II-1) を、約 80 から約 120 の温度で、トルエンなどであるがこれに限定されない溶媒中、酢酸カリウムと共にビス(ピナコレート)ジボロンと反応させて、アルケン (II-2) を得ることができる。アルケン (II-2) を、トルエンスルホン酸などの適切な酸または三フッ化ホウ素エーテレートなどの他の試薬の存在下、ジクロロメタンまたはトルエンなどの有機溶媒中で、1 から 5 当量またはそれ以上の式 (1-4) の化合物と反応させて、式 (II-3) のシクロプロパン化合物を得ることができる。シクロプロパン化合物 (II-3) を、鈴木反応条件を用い、 P_1 が窒素保護基であるブロモイミダゾール (II-4) と反応させて、フェニルイミダゾール (II-5) を得ることができる。鈴木反応を媒介するのに効果的である様々な反応条件は当業者に周知である。特に、(II-5) を生成するための (II-3) と (II-4) との反応は、トルエンと水との混合物中で、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) [Pd(dppf)Cl₂] 触媒および炭酸カリウムを用いて、約 100 に加熱して行うことができる。(II-6) を得るための保護基の除去は、当業者に知られており、使用した特定の保護基に依存する方法を用いて達成することができる。T および R_D が上記した通りである本発明の化合物 (II-7) は、標準のペプチドカップリング試薬および上記した条件を用いて、(II-6) と適切に官能化されたアミノ酸誘導体とをカップリングすることによりを調製できる。

【0887】

P_1 が上記した通りの窒素保護基である一般式 (II-4) の中間体は、スキーム II

10

20

30

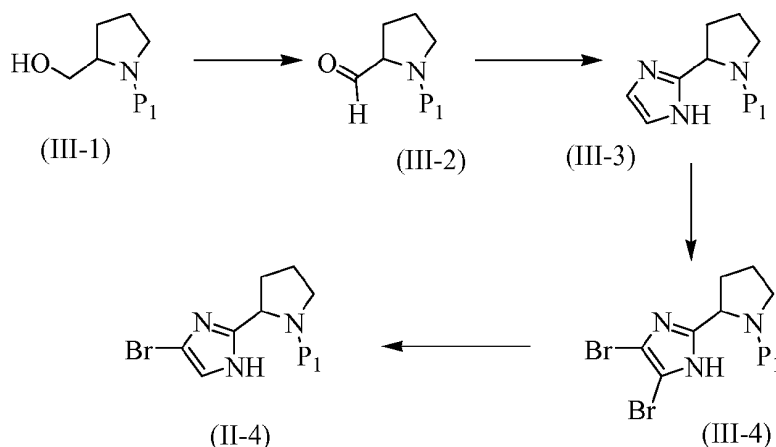
40

50

Iにおける一般的方法を用いて調製できる。

【0888】

【化644】



スキームIII

【0889】

例えば、重炭酸ナトリウムの存在下、ジクロロメタンなどであるがこれに限定されない溶媒中、アルコール(III-1)とデス-マーチンペルヨージンとを反応させるなどの周知の方法を用いて、アルコール(III-1)をアルデヒド(III-2)に酸化することができる。化合物(III-2)を、メタノール/水中でグリオキサールおよび水酸化アンモニウムと反応させて、(III-3)を得ることができる。次に、化合物(III-3)を、ジクロロメタンなどであるがこれに限定されない溶媒中、0 から室温の温度で、N-ブロモスクシンイミドを用いてブrom化して、(III-4)を得ることができる。化合物(III-4)を、ジオキサソランと水との混合物中、加熱還流しながら、亜硫酸ナトリウム(Na_2SO_3)と反応させることによりモノ脱ブrom化して、中間体(II-4)を得ることができる。中間体(II-4)について特定の立体化学は指定されていないが、前述の化学的方法を用いて、(II-4)をラセミ体または単一のエナンチオマー(RまたはS立体化学)として調製できる。出発物質アルコール(III-1)の(R)または(S)立体化学を選択することにより、最終化合物の対応する炭素で単一の絶対立体化学を有する本発明の化合物が導かれる。

【0890】

一般構造式(VI-2)のベンゾイミダゾール誘導体は、スキームIV-VIに要約した合成順序により調製できる。スキームIVに示すように、必要なスチルベン誘導体(IV-6)は、重炭酸ナトリウム水溶液などであるがこれに限定されない適切な塩基の存在下で、臭化物(IV-1)を二炭酸ジ-tert-ブチルジで処理してビス-t-ブチルシカルボニル保護(IV-2)を得ることから開始して調製できる。臭化物(IV-2)を、菌頭条件下、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドなどの適切なパラジウム触媒を用い、ヨウ化銅(I)などであるがこれに限定されない銅塩およびトリエチルアミンまたはジイソプロピルアミンなどの適切なアミン塩基の存在下、トリメチルシリルアセチレンなどのアセチレン誘導体と反応させる。次いで、このように得られたアセチレン(IV-3)を、炭酸カリウムもしくは水酸化カリウムなどの適切なアルコール中の塩基で処理することによりまたはテトラブチルアンモニウムフルオリドの形態でのフッ素イオンで処理することにより脱保護して、アセチレン誘導体(IV-4)を得る。(IV-4)をジイソピノカンフェイルボランでハイドロボレーションし、続いて、得られたトリアルキルボランをアセトアルデヒドなどのアルデヒドと反応させ、ジアルキルボラートを水中で加水分解することにより、ボロネート(IV-5)を調製して、ボロン酸(IV-5)を得る。次いで、スチルベン(IV-6)は、リン酸三カリウム、炭酸カ

10

20

30

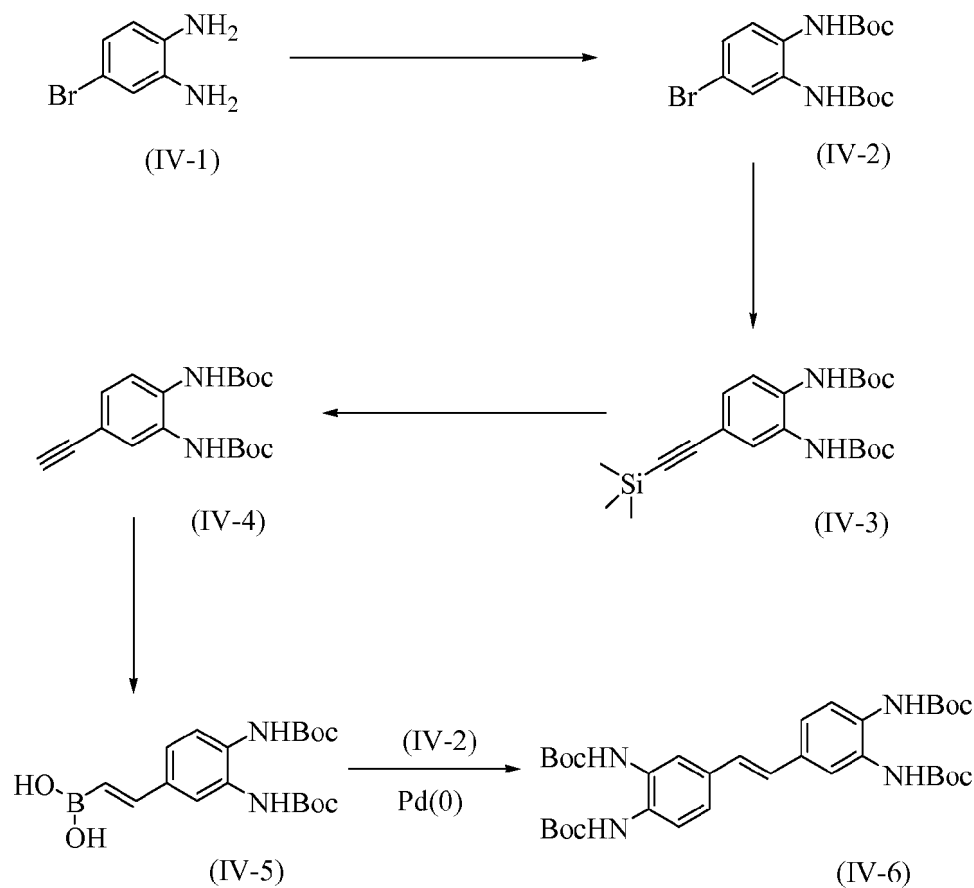
40

50

リウムなどの水性塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどの適切な溶媒中、ホスフィンリガンドと共に、好ましくはCyttec（登録商標）フェニルホスファアダマンチルリガンド（PA-Ph）（Adjabeng, J.ら、Org. Lett. 2003年、5巻、953頁；Adjabeng, J.ら、J. Org. Chem. 2004年、69巻、5082頁）と共に、パラジウム（II）塩またはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）などのパラジウム（0）源のいずれかにより触媒される、ボロン酸（IV-5）と臭化物（IV-2）との鈴木-宮浦カップリングから得ることができる。

【0891】

【化645】



【0892】

次いで、スキームVに示すように、スチルベン（IV-6）を、三フッ化ホウ素エーテレートなどのLewis酸の存在下、トルエンまたはジクロロメタン（またはこれらの混合物）などの溶媒中で、スタナン（I-4）と反応させて、シクロプロパン誘導体（V-1）を得ることができる。シクロプロパン誘導体（V-1）は、スキームVおよびVIに要約した変換の順序により、ベンゾイミダゾール環系に変換できる。当業者に知られているいくつかの酸性条件で（V-1）を処理することにより、テトラアミン（V-2）を得る。テトラアミン（V-2）は、好ましくは、ジイソプロピルエチルアミンもしくはN-メチルモルホリンなどのアミン塩基の存在下でカップリング剤であるO-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）を用いて、または当業者に知られている他のカップリング剤を用いて、2当量の適切に保護されたプロリン酸（t-ブトキシカルボニル（Boc）が示されており、ベンジルオキシカルボニルまたは9-フルオレニルメトキシカルボニルなどの他の保護基も有用である。）とカップリングさせて、2種の位置異性体のアニリド（V-3

10

20

30

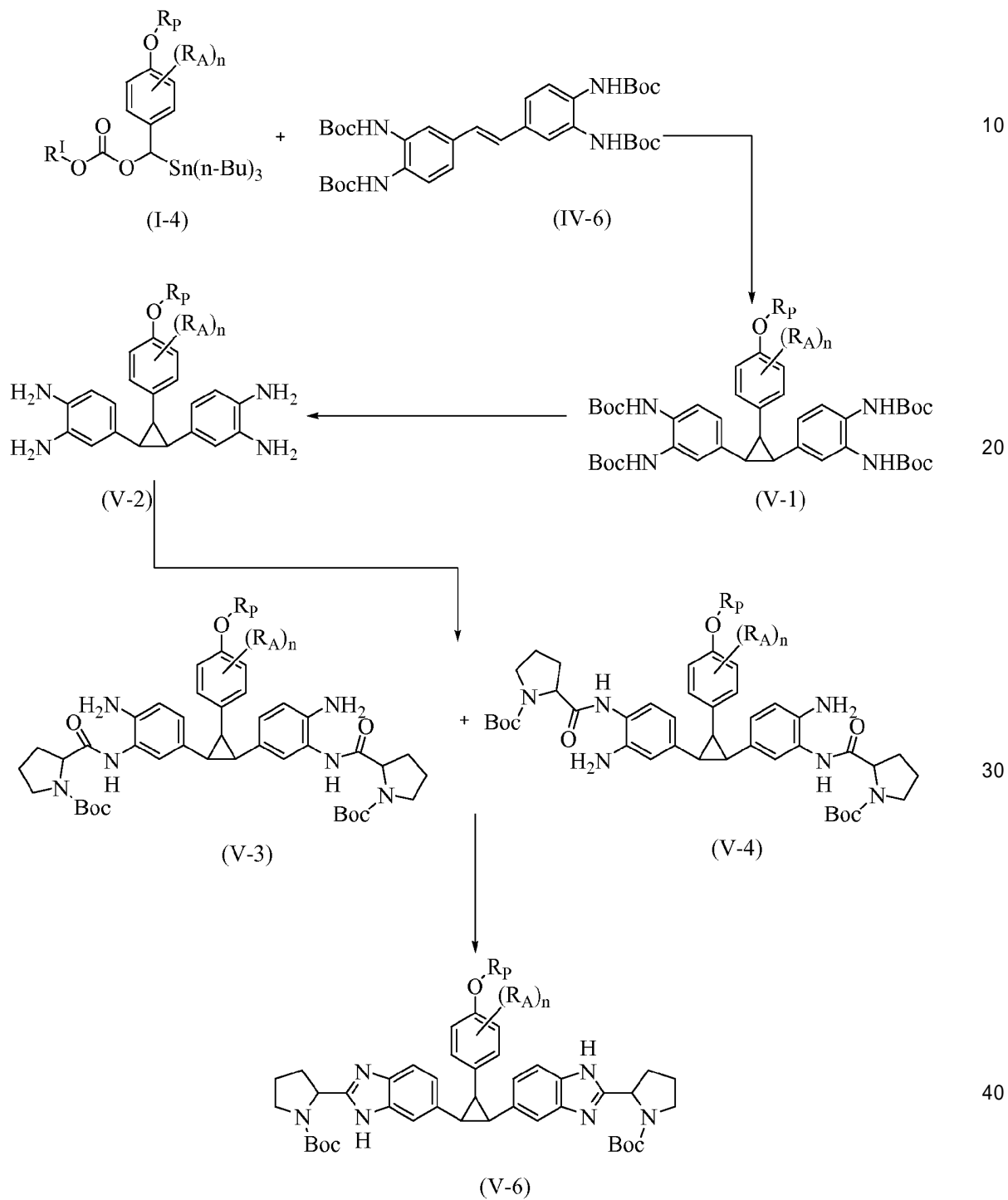
40

50

) および (V - 4) を得ることができる。位置異性体のアニリドは分離せず、トルエンまたはテトラヒドロフラン (またはこれらの混合物) 中、50 - 85 の範囲の温度で、5 - 10 当量の氷酢酸で処理することにより (V - 6) に直接環化する。

【 0 8 9 3 】

【 化 6 4 6 】



スキームV

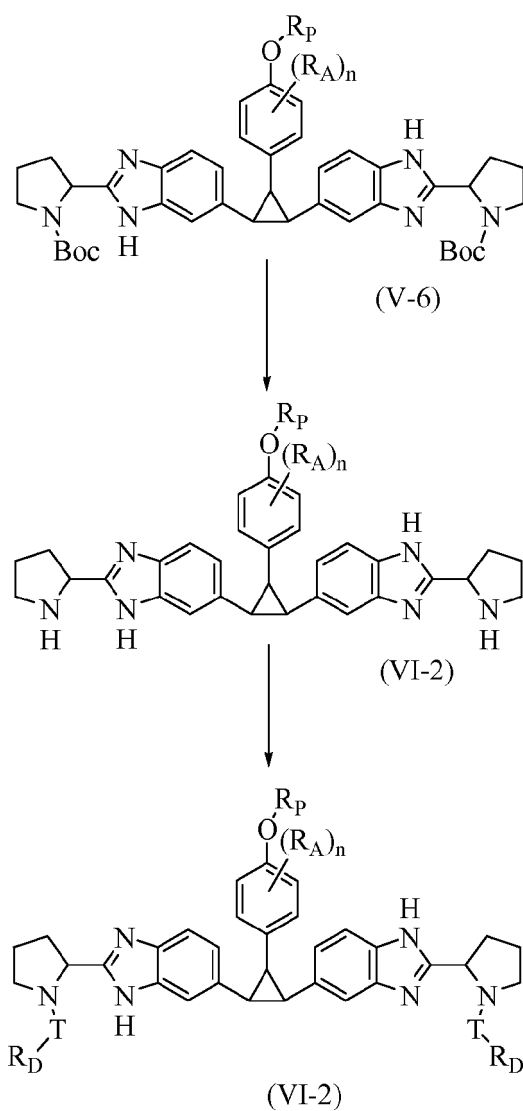
【 0 8 9 4 】

ベンゾイミダゾール (V - 6) は、スキーム V I に示した変換の順序により、本発明の代表的な化合物に変換できる。示すように、(V - 6) を適切な酸で処理することにより 2 つの t - ブトキシカルボニル (B o c) 保護基を除去して、ジアミン (V I - 1) を得

る。次いでジアミン(VI-1)を、当業者に知られているアミノ酸カップリング方法を使用することにより、2当量の適切に官能化されたアミノ酸誘導体とカップリングして、 R_A および R_P がスキームIにて定義されている通りであり、 n 、 R_D および T が上記で定義されている通りである、最終のベンゾイミダゾール誘導体(VI-2)を得ることができる。

【0895】

【化647】



スキームVI

【0896】

さらなる本発明の化合物は、スキームVIIに概説した方法に従って調製できる。Rがベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、メチル、トリイソプロピルシリルなどの基である化合物(VII-1)は、フェノール性酸素からこれらの基を除去するために公知の標準条件を用いて、化合物(VII-2)に変換できる。例えば、Rがベンジルまたはメチルである場合、(VII-1)は、 BBr_3 で処理することにより(VII-2)に変換できる。Rがトリイソプロピルシリルである場合、(VII-1)は、フッ化物源と反応させることにより(VII-2)に変換できる。化合物(VII-2)は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などのトリフレート源と反応させることにより化合物(VII-3)に変換できる。化合物(VII-3)は、周知である鈴木、蕪頭またはブッフバルト反応などの芳香族トリフレートの有機変換を用いて、さらなる本発明の化合物に変換できる。鈴木反応を用いて、(VII-3)を、1-シクロヘキセン

10

20

30

40

50

- イル - ボロン酸ピナコールエステルまたは他のボロン酸 / エステルなどであるがこれらに限定されない、適切なボロン酸またはエステルである $R_{100}B(OR')_2$ (式中、 R' は水素、アルキルであるか、または、酸素原子およびそれらが結合している隣接するホウ素原子と一緒にあってジオキサボロランもしくはジオキサボリナンを形成している。) と、パラジウム源およびホスフィンリガンド (例えば、 $PdCl_2[dppf]_2$) ならびに塩基 (例えば、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、重炭酸ナトリウム) の存在下、DME および水などであるがこれらに限定されない溶媒中、約 80 から約 100 の温度で反応させることにより、 R_{100} がアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルケニルなどの基である化合物 (VII-4) に変換できる。アルケンボロン酸 / エステルまたはシクロアルケニルボロン酸 / エステルを用いる鈴木反応から誘導され、 R_{100} 基にアルケンをもつ化合物 (VII-4) は、 R_{100} に存在するアルケンを反応させることにより (例えば、触媒的水素化による還元)、本発明の化合物をさらに調製できる。鈴木反応を媒介するのに効果的である様々な反応条件は当業者に周知である。芳香族、ヘテロ芳香族もしくはヘテロ環式ボロネートまたはボロン酸などの鈴木反応に利用される他の基質より、 R_{100} にヘテロアリール、ヘテロ環式またはアリール基をもつ化合物 (VII-4) を得ることができる。適切に置換されたアミンをブッフバルト型反応にてトリフレート (VII-3) と結合させて、化合物 (VII-5) (式中、 R_{101} および R_{102} は、各々アルキルであるまたはこれらが結合している窒素原子と一緒にされてヘテロシクロアルキルを形成している。) を得ることができる。この変換に効果がある適切な条件は、以下の参考文献に見ることができる: Wolfe および Buchwald, *J. Org. Chem.* 1997 年、1264 - 1267 頁; Louie ら、*J. Org. Chem.* 1997 年、1268 - 1273 頁; Peng, T., Yang, D., *Organic Lett.* 2010 年、12 巻、496 - 499 頁; Hartwig, J. F. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E. 編、Wiley-Interscience: New York、2002 年、1051 - 1096 頁; Muci, A. R., Buchwald, S. L., *Top. Curr. Chem.* 2002 年、219 巻、131 - 209 頁; Jiang, L., Buchwald, S. L., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; De Meijere, A., Diederich, F. 編、Wiley-VCH: New York、2004 年、699 - 760 頁 およびこれらに引用されている参考文献。さらに、置換されたアルキンを菌頭反応で (VII-3) とカップリングさせて、 R_{103} がアリールまたはヘテロアリールである化合物 (VII-6) を得ることができる。

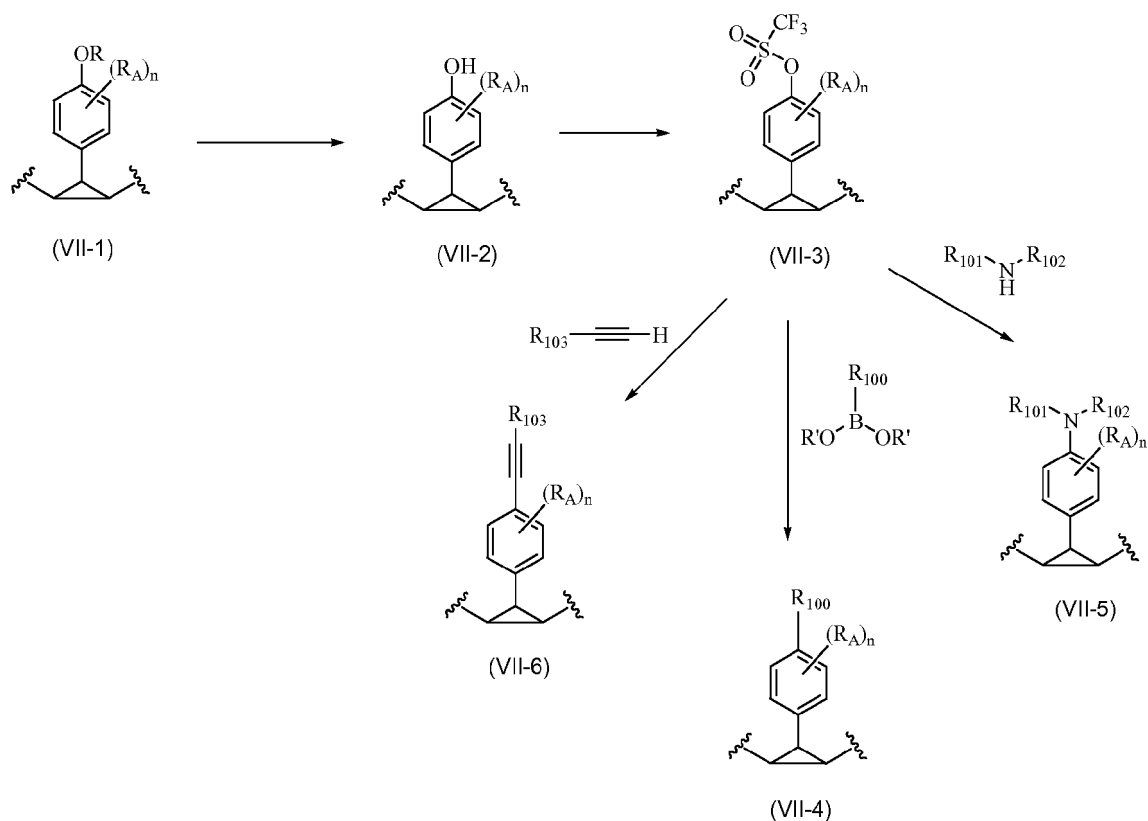
【0897】

10

20

30

【化648】



10

20

スキームVII

【0898】

スキームVII I Iに概説した方法に従い、さらなる本発明の化合物を調製できる。J. Org. Chem. 2002年、5993-6000頁に記載されている通りに、化合物(VII I I - 1)を化合物(VII I I - 2)に変換できる。化合物(VII I I - 2)は、J. Org. Chem. 2002年、5993-6000頁に記載されている条件または
 30 当業界で一般的に知られている条件などの条件を用いる、適切なボロン酸またはエステルとの鈴木反応により、化合物(VII I I - 3)に変換できる。アリールもしくはヘテロアリールボロン酸またはエステルのいずれかを使用できる(フェニルボロン酸との反応の生成物をスキームVII I Iに示す。)。J. Org. Chem. 2002年、5993-6000頁にさらに記載されている通り、化合物(VII I I - 3)は、 PBr_3 と反応させることにより化合物(VII I I - 4)に変換できる。化合物(VII I I - 4)は、鈴木反応条件(例えば、J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1994年)2305-2306頁; Org. Lett. (1999年)1839-1842頁参照)を用いて、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニルボロン酸またはtert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル
 40)フェニルカルバメートと反応させることにより、化合物(VII I I - 5)に変換できる。化合物(VII I I - 5)は、Aust. J. Chem. (1997年)149-152頁; J. Med. Chem. (1976年)414-419頁(417頁の表I I Iの一番下を参照); ならびにOrg. Lett. (2009年)5450-5453頁および補足情報においてエノン還元として記載されている通りの PtO_2 またはPd/Cを用いる触媒的水素化により、化合物(VII I I - 6)に変換できる。化合物(VII I I - 6)は、以下の参考文献: Ang. Chem. Int. Ed. Eng. (2005年)403-406頁および補足情報; J. Med. Chem. (2008年)8077-8087頁(スキーム2ステップiv参照)および補足情報に示されている通りに、塩基(例えば、NaH、LiHMDS、KHMDS)で処理し、続いて $(Tf)_2NPh$ と反応させる
 50

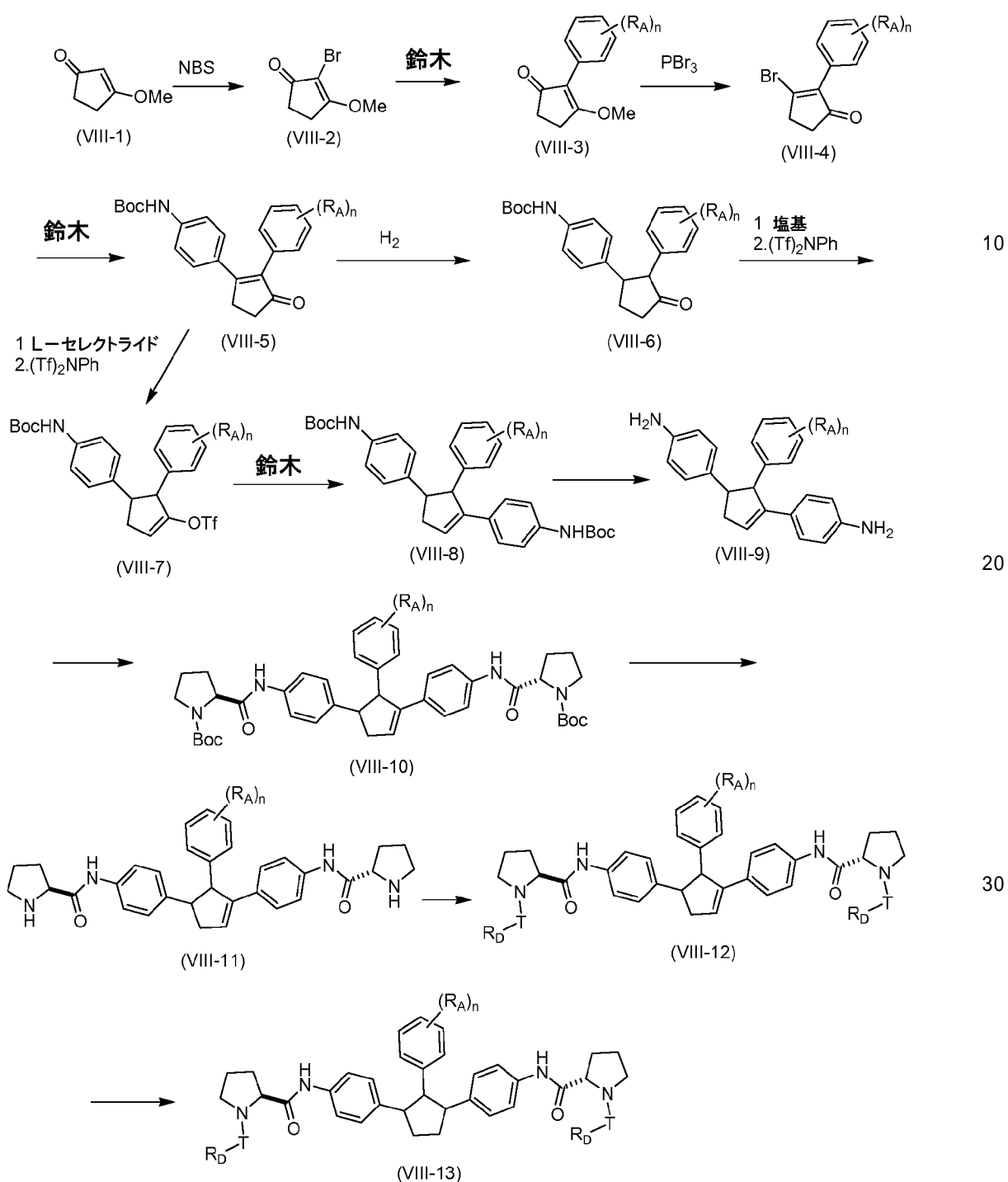
ことにより、化合物(VIII-7)に変換できる。その代わりに、化合物(VIII-5)は、以下の参考文献: J. Org. Chem. (2007年) 4616頁および補足情報、S33頁参照; WO2007144174、25頁も参照; <http://en.wikipedia.org/wiki/L-selectride>も参照、に記載されている通りに、L-セレクトライドまたはナトリウムセレクトライドを用いて還元し、続いて(Tf)₂NPhまたはComins試薬を用いてインサイツで形成したエノレートをトラップすることにより、化合物(VIII-7)に直接変換できる。化合物(VIII-7)は、上記した通りにまたは当業界で一般的に知られている通りに、適切なボロン酸またはエステルを用いる鈴木反応により、化合物(VIII-8)に変換できる。化合物(VIII-8)は、TFA/CH₂Cl₂またはジオキサン中HClなどの標準条件を用いるBoc除去により、化合物(VIII-9)に変換できる。化合物(VIII-9)は、THF、DMF、ジクロロメタンまたはDMSOなどの溶媒中、N-メチルモルホリン、ヒューニッヒ塩基、ピリジン、2,6-ルチジンまたはトリエチルアミンなどのアミン塩基を加えてまたは加えずに、ペプチドカップリング試薬(例えば、EDAC/HOBT、PyBOP(登録商標)、HATU、T3PまたはDEPBT)を使用するなどの標準のアミン結合形成技法を用いて、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸と反応させることにより、化合物(VIII-10)に変換できる。化合物(VIII-10)は、上記で言及したBoc除去条件を用いて、化合物(VIII-11)に変換できる。化合物(VIII-11)は、上記で言及した標準のアミン結合形成条件を用いて、2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸、2-(メトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸、2-シクロヘキシル-2-(メトキシカルボニルアミノ)酢酸、2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸などであるがこれらに限定されない適切なカルボン酸と反応させることにより、化合物(VIII-12)に変換できる。化合物(VIII-12)は、1-4気圧の水素下、典型的な有機溶媒(例えば、酢酸エチル、メタノールなど)中、PtO₂またはPd/Cなどの触媒を用いる触媒的水素化により、化合物(VIII-13)に変換できる。

【0899】

10

20

【化649】



スキームVIII

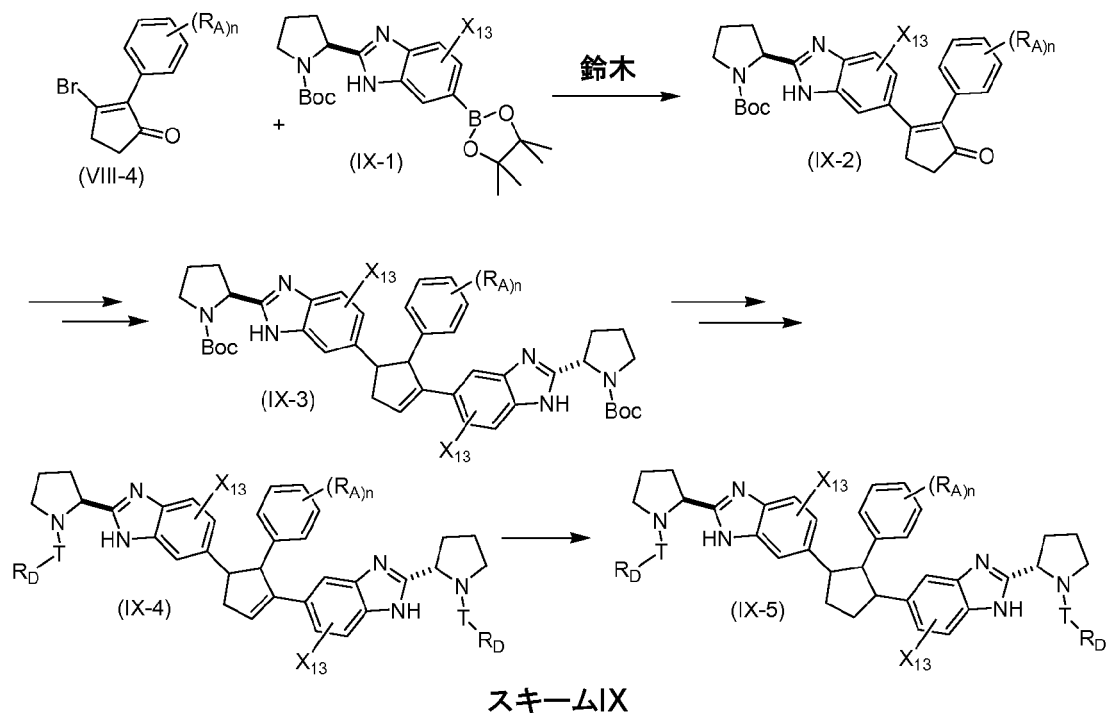
【0900】

スキームVIIに概説した方法から類推して、さらなる本発明の化合物をスキームIXに概説した方法に従って調製できる。化合物(VIII-4)を標準の鈴木条件下で化合物(IX-1)と反応させて、化合物(IX-2)を得ることができる。化合物(IX-2)は、(VIII-5)の(VIII-8)への変換に使用したスキームVII中の条件およびステップと同様の条件およびステップを用いて、化合物(IX-3)に変換できる。その代わりに、(IX-1)および(IX-2)のベンゾイミダゾールはSEM

誘導体として保護できる。化合物 (IX-3) は、(VIIII-10) を (VIIII-12) に変換するスキームVIIIIの方法と同様に、脱保護し、適切な酸と反応させることにより、化合物 (IX-4) に変換して化合物を得ることができる。化合物 (IX-4) は、(VIIII-12) の (VIIII-13) への変換と同様に、触媒的水素化により (IX-5) に変換できる。

【0901】

【化650】



10

20

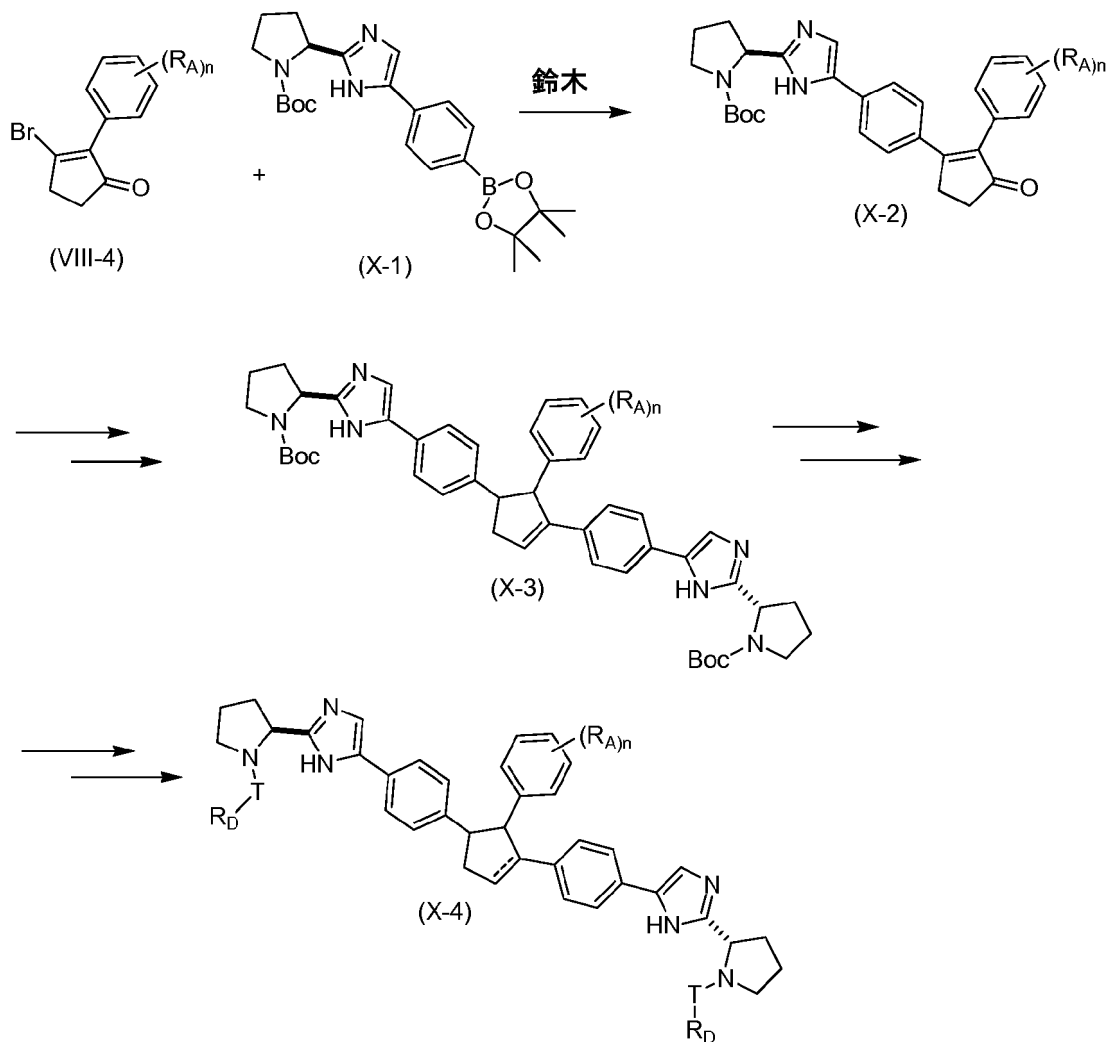
【0902】

スキームVIIIIおよびIXに概説した方法から類推して、さらなる本発明の化合物をスキームXに概説した方法に従って調製できる。化合物 (VIIII-4) を標準の鈴木条件下で化合物 (X-1) と反応させて、化合物 (X-2) を得ることができる。化合物 (X-2) は、(VIIII-5) の (VIIII-8) への変換に使用したスキームVIIII中の条件およびステップと同様の条件およびステップを用いて、化合物 (X-3) に変換できる。化合物 (X-3) は、スキームVIIIIおよびIXの方法と同様に、シクロペンテンまたはシクロペンタンコアのいずれかを有する化合物 (X-4) に変換できる。

30

【0903】

【化651】



スキームX

【0904】

前述のスキームVII I、IXおよびXは、例として、5員炭素環式コアを有する本発明の化合物の合成を示している。当業者に容易に明らかのように、これらの方法を修正して、2-ブロモ-3-エトキシシクロヘキサ-2-エノン(J. Org. Chem. 1990年、4025-33頁参照)または3-エトキシシクロヘプタ-2-エノン(Helv. Chim. Acta、2010年、17-24頁、Synthesis、1995年、1432-4頁参照)などであるがこれらに限定されない適切な出発物質を選択することにより、6または7員炭素環式コアを有する化合物を調製することもできる。前述のスキームVII I-Xを修正して、各鈴木反応について識別可能なボロン酸またはエステルを適切に選択することにより、異なる基が中心核に隣接している本発明の化合物を生成することもできる。例えば、一方にベンゾイミダゾール部分および他方にフェニルイミダゾールまたは一方にベンゾイミダゾールおよび他方にフェニルアミドまたは一方にフェニルアミドおよび他方にフェニルイミダゾールを有する化合物が調製できる。

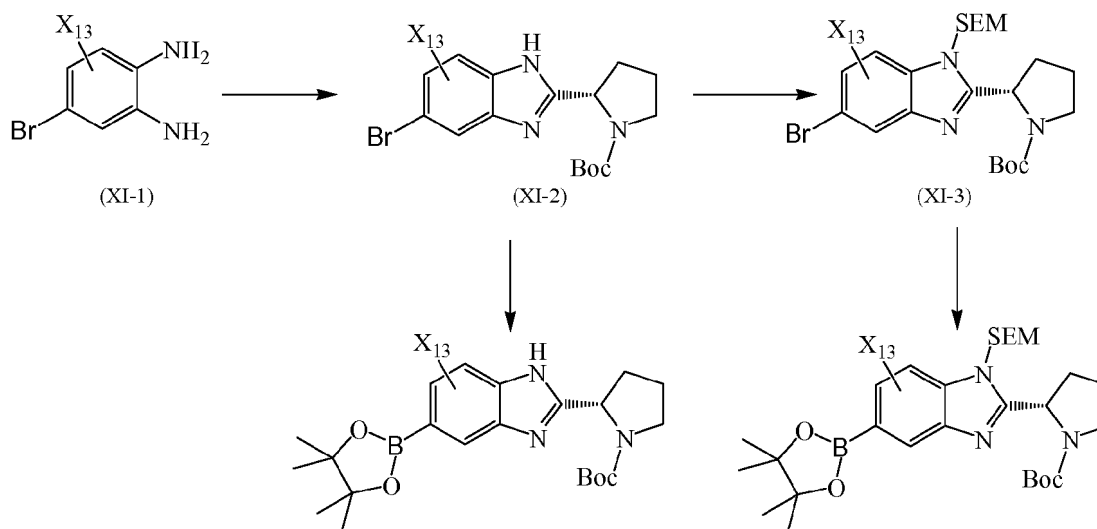
【0905】

X₁₃がアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニルなどである化合物(XI-1)を、上記したペプチドカップリング手順を用い、酸(例えば、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸)とカップリングさせてアミドを得、これを酢酸中で約100に加熱して(XI-2)を得ることができる。化合物(XI-2)を、ジクロロメタン中SEM-Clおよびジイソプロピルエチルアミンと反応させて、(XI-3)を得ることができる。便宜的な説明図で

は、ベンゾイミダゾール上のSEM保護基は、ベンゾイミダゾールの特定の窒素に結合していると示されている。実際のSEM基の置換位置は、いずれかの窒素上であってよい(すなわち、(XI-3)は位置異性体の混合物であってよい)。引き続き化合物において、SEM基の位置異性により、分離できるまたは分離できないSEM位置異性体の混合物が得られる。実際に、SEM位置異性体は最後まで混合物とすることができる。化合物(XI-2)および(XI-3)の各々を、酢酸カリウムなどの塩基、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂などの触媒の存在下、DMSO、ジメトキシエタンまたはジオキサンなどの溶媒中、60-100 の間に加熱しながらビス(ピナコレート)ニホウ素と反応させることにより、個々に対応するピナコールボロネートに変換できる。

【0906】

【化652】



スキームXI

【0907】

化合物(VIII-2)は、上記した通り、各種のボロン酸またはエステルと反応できる。(VIII-2)との反応に適切なある種のボロン酸(式中、qは0、1または2であり、R_Aはハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシなどであり、nは0、1、2、3または4である。)は、スキームVIIIに概説した通りに調製できる。プロモアニリンを、一般的にベンゼン、トルエン、DMFなどの溶媒中、約50-100 に加熱しながらジハロアルカン(例えば、1,5-ジブロモペンタン)と反応させて、アゼチジン、ピロリジンまたはピペリジンなどを形成することができる(J. Org. Chem. 1984年、269-276頁; J. Org. Chem. 1983年、4649-4658頁参照)。次に、これらの生成物を、DMSOなどの溶媒中、約50-100 に加熱しながら、ビス(ピナコレート)ニホウ素、PdCl₂(dppf)などのパラジウム触媒、KOAcなどの塩基と反応させることにより、対応するピナコールボロネートに変換できる。

【0908】

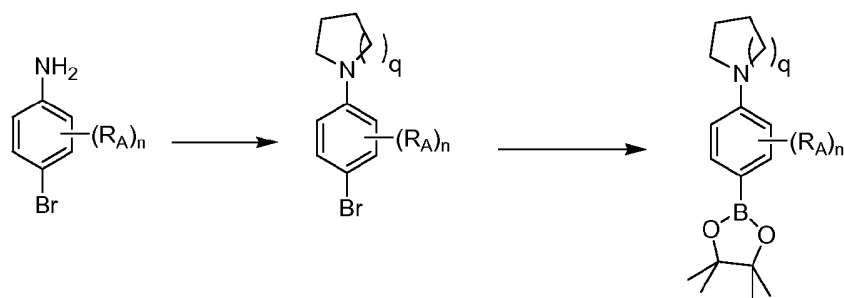
10

20

30

40

【化 6 5 3】



スキームXII

10

【0909】

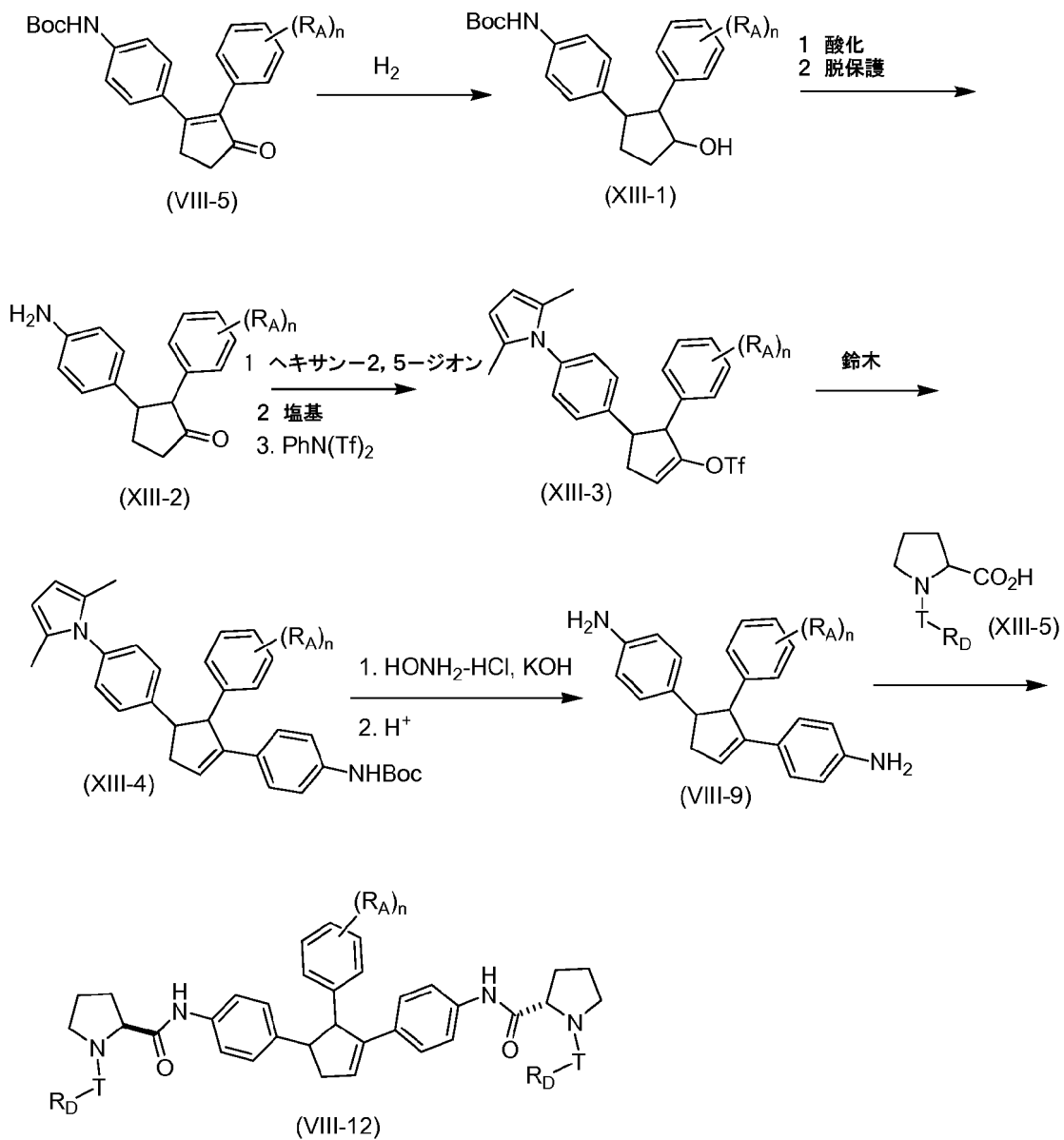
式(VIII-5)の化合物を式(VIII-12)の化合物に変換するスキームVIII中の手順の代替を、スキームXIIIに記載している。式(VIII-5)の化合物を、活性炭担持パラジウム触媒の存在下、メタノール中で水素化して、式(XIII-1)の化合物を得ることができる。次いでシクロペンタノール部分は、デス-マーチンペルヨージナンなどであるがこれに限定されない適切な酸化剤を用いて酸化させることができる。引き続き、tert-ブトキシカルボニル基を酸性条件下で除去して、式(XIII-2)の化合物を得ることができる。次いで式(XIII-2)の化合物を、熱および酸の存在下、ヘキサ-2,5-ジオンと反応させて、ピロール保護基を得ることができる。次いで塩基(例えば、NaH、LiHMDS、KHMDs)で処理し、続いて(Tf)₂NPhと反応させて、式(XIII-3)の化合物を得る。スキームVIIIにおいて式(XIII-7)の化合物を式(XIII-8)の化合物に変換するために記載した鈴木反応条件下、式(XIII-3)の化合物を式(XIII-4)の化合物に変換できる。式(XIII-4)の化合物の保護基は、2ステップ手順で除去できる。第1のステップにおいて、式(XIII-4)の化合物を、水酸化カリウムの存在下、加熱したエタノールと水との混合物中、ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理して、2,4-ジメチルピロールを除去することができる。次いで、当業者に知られている条件下、酸で処理してtert-ブトキシカルボニル保護基を除去して、式(VIII-9)の化合物を得る。式(VIII-9)の化合物を標準のアミド結合カップリング手順で式(XIII-5)の化合物とカップリングさせて、式(VIII-12)の化合物を得ることができる。式(VIII-12)の化合物は、スキームVIIIに記載した通りにさらに変換できる。

20

30

【0910】

【化654】



スキームXIII

【0911】

前述のスキームにおいて、芳香環（例えば、フェニル）が特定の位置化学（例えば、パラ）にて基で置換されている化合物を示している。パラ置換を有する出発物質または中間体は、前述のスキームにおいてパラ置換を有する最終生成物を与える。異なる位置化学（例えば、メタ）を有する出発物質または中間体の前述のスキームでの置換であれば、異なる位置化学を有する最終生成物を与えると考えられることは、当業者に明らかである。例えば、前述のスキームでのパラ置換された出発物質または中間体をメタ置換された出発物質または中間体に置き換えると、メタ置換された生成物が導かれると考えられる。

【0912】

本明細書に記載した部分（例えば、 $-NH_2$ または $-OH$ ）が合成方法と適合しない場合、その部分は、その方法で使用される反応条件に対して安定である適切な保護基で保護することができる。保護基は、反応手順における適切な箇所除去して、所望の中間体または標的化合物を得ることができる。部分の保護または脱保護に適切な保護基および方法は当業者に周知であり、その例は前出の Greene および Wuts に見ることができる。各個々のステップに至適な反応条件および反応時間は、用いられる特定の反応物および

10

20

30

40

50

使用される反応物中に存在する置換基に依存して変わり得るものである。溶媒、温度および他の反応条件は、本発明に基づいて当業者が容易に選択することができる。

【0913】

当業者に明らかなように、本発明の他の化合物は、上記のスキームならびに以下の実施例に記載した手順に従って同様に調製することができる。理解すべき点として、上記の実施形態およびスキームならびに以下の実施例は例示として提供されるものであって、限定するものではない。本発明の範囲内での各種の変更および修正は、本明細書の説明から当業者に明らかになる。

【0914】

以下の実施例化合物は、ChemDrawバージョン9.0またはACD/Nameリリース12.00 12 (ACD v12) のいずれかを用いて命名した。実施例1-8における最終化合物は、ACD v12を用いて命名したと別途断りがない限り、ChemDrawを用いて命名した。中間体は、ACD v12を用いて命名したと別途断りがない限り、ChemDrawを用いて命名した。

10

【0915】

以下の実施例化合物は、ACD Nameバージョン12 (ACD Name v12) を用いて命名した。他の化合物は、ACD Name v12を用いて命名したと別途断りがない限り、ChemDrawバージョン9.0 (v9) を用いて命名した。両方の命名プログラムは、命名用に選択した互変異性体構造に依存する化学名を提供できる。構造は、化学的に識別可能な任意の互変異性体として示されまたは命名され得る。

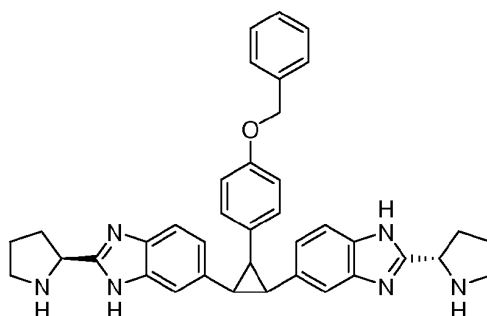
20

【0916】

例えば、互変異性体構造：

【0917】

【化655】



30

(S)-5,5'-(3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン-1,2-ジイル)ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール)には以下の名が与えられる：

(S)-5,5'-(3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン-1,2-ジイル)ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール)(Chemdraw v9)；

5-(2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-{2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル}シクロプロピル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール(ACD Name v12)。

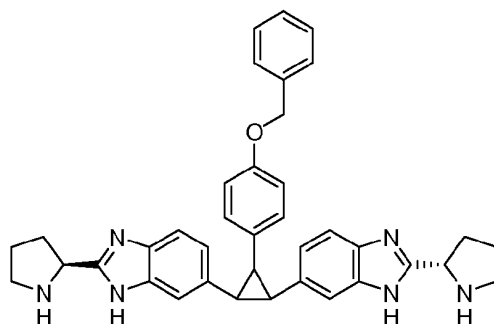
40

【0918】

互変異性体構造：

【0919】

【化 6 5 6】



10

には以下の名が与えられる：

(S)-6,6'-(3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン-1,2-ジイル)ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール)(Chemdraw v9)；

6,6'-(3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]シクロプロパン-1,2-ジイル)ビス{2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール}(ACD Name v12)。

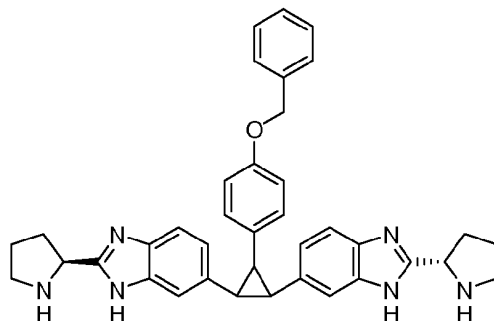
【0920】

互変異性体構造：

【0921】

【化 6 5 7】

20



30

には以下の名が与えられる：

(S)-6,6'-(3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン-1,2-ジイル)ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール)(Chemdraw v9)；

5-(2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-{2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル}シクロプロピル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール(ACD Name v12)。

【0922】

以下の実施例におけるある種の化合物は、逆相HPLCを用いて精製した。精製は、C18またはC8逆相カラムのいずれかを用いて実施した。化合物は、0.1%トリフルオロ酢酸水溶液中約10-100%アセトニトリル；10mM酢酸アンモニウム水溶液中約60-100%メタノール；または10mM酢酸アンモニウム水溶液中約10-95%メタノールの勾配を用いて溶離した。トリフルオロ酢酸を用いて実施した精製については、このように得られた生成物がトリフルオロ酢酸塩の形態である場合がある。化合物は、トリフルオロ酢酸塩としてまたは中和、抽出および単離後に遊離塩基として特性決定することができる。

40

【0923】

以下の実施例におけるある種の化合物は、従来のフラッシュクロマトグラフィーなどの順相シリカゲルクロマトグラフィーまたはプレパックシリカゲルカラム(55または35μmシリカゲル、Isco goldカラム)を用いる自動精製システム(例えば、Is

50

co CombiFlash (登録商標)、Analogix IntelliFlash) を用いて精製できる。化合物は、分取薄層クロマトグラフィーによっても精製できる。シリカゲルクロマトグラフィー用の典型的な溶媒には、ヘキサン中酢酸エチル、ヘキサン中ジエチルエーテル、ヘキサン中テトラヒドロフラン、塩化メチレン中酢酸エチル、塩化メチレン中メタノール、水酸化アンモニウム含有塩化メチレン中メタノール、ヘキサン中アセトンおよびヘキサン中塩化メチレンなどがある。

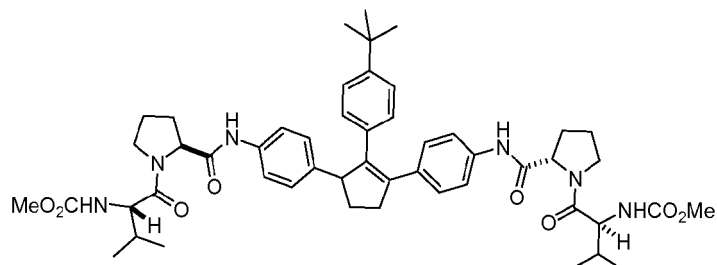
【0924】

本発明の一部と企図される代表的な化合物：

【0925】

【化658】

10

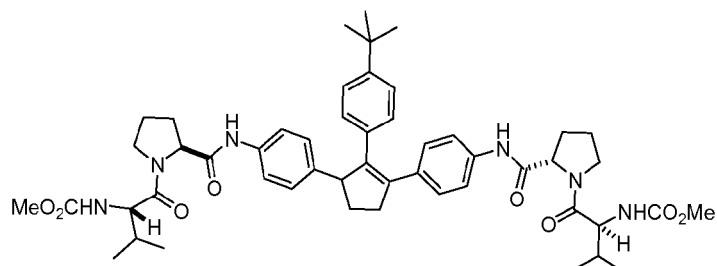


ジメチル ([2 - (4 - tert - ブチルフェニル) シクロペンタ - 1 - エン - 1, 3 - ジイル] ビス { ベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S) - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 1, 2 - ジイル] }) ビスカルバメート；

20

【0926】

【化659】



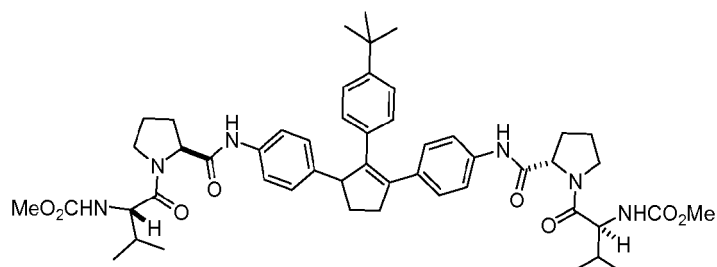
30

ジメチル (2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (2 - (4 - tert - ブチルフェニル) シクロペンタ - 3 - エン - 1, 3 - ジイル) ビス (4, 1 - フェニレン) ビス (アザンジイル) ビス (オキサメチレン)) ビス (ピロリジン - 2, 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバメート；

【0927】

【化660】

40

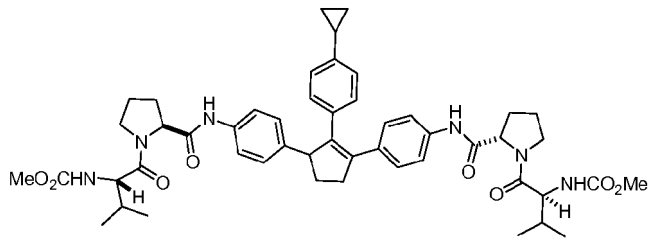


ジメチル ([2 - (4 - tert - ブチルフェニル) シクロペンタン - 1, 3 - ジイル] ビス { ベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S) - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 1, 2 - ジイル] }) ビスカルバメート；

50

【 0 9 2 8 】

【 化 6 6 1 】

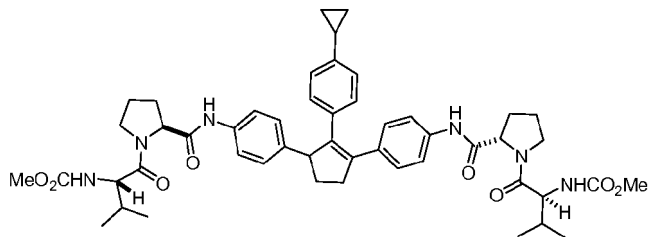


10

ジメチル〔 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 , 3 - ジイル〕ビス〔ベンゼン - 4 , 1 - ジイルカルバモイル (2 S) ピロリジン - 2 , 1 - ジイル〔 (2 S) - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 1 , 2 - ジイル〕〕ビスカルバメート ;

【 0 9 2 9 】

【 化 6 6 2 】

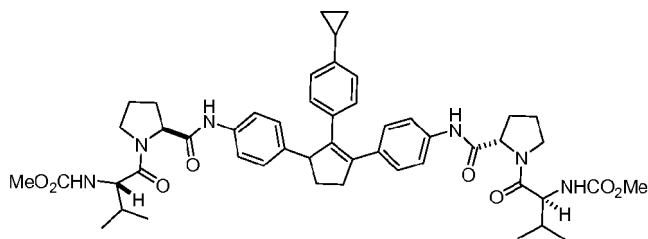


20

ジメチル (2 S , 2 ' S) - 1 , 1 ' - ((2 S , 2 ' S) - 2 , 2 ' - (4 , 4 ' - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) シクロペンタ - 3 - エン - 1 , 3 - ジイル) ビス (4 , 1 - フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキサメチレン) ビス (ピロリジン - 2 , 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2 , 1 - ジイル) ジカルバメート ;

【 0 9 3 0 】

【 化 6 6 3 】



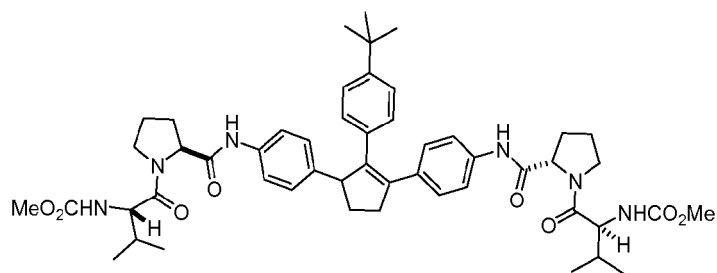
30

ジメチル〔 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) シクロペンタン - 1 , 3 - ジイル〕ビス〔ベンゼン - 4 , 1 - ジイルカルバモイル (2 S) ピロリジン - 2 , 1 - ジイル〔 (2 S) - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 1 , 2 - ジイル〕〕ビスカルバメート ;

【 0 9 3 1 】

40

【化 6 6 4】



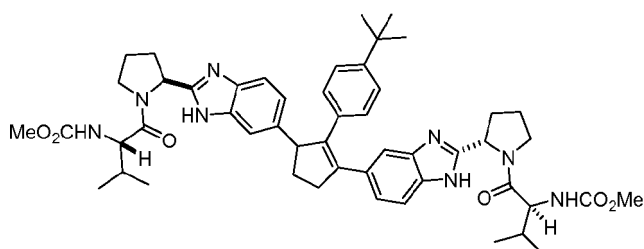
ジメチル〔2-(4-tert-ブチルフェニル)シクロヘキサ-1-エン-1,3-ジイル〕ビス〔ベンゼン-4,1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2,1-ジイル〔(2S)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル〕〕ビスカルバメート;

10

ジメチル〔2-(4-tert-ブチルフェニル)シクロヘキサ-1,3-ジイル〕ビス〔ベンゼン-4,1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2,1-ジイル〔(2S)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル〕〕ビスカルバメート;

【0932】

【化 6 6 5】



20

メチル{(2S)-1-〔(2S)-2-〔5-〔2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-〔2-〔(2S)-1-〔(2S)-2-〔(メトキシカルボニル)アミノ〕-3-メチルブタノイル〕ピロリジン-2-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル〕シクロペンタ-1-エン-1-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル〕カルバメート;

30

ジメチル(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((6,6'-(2-(4-tert-ブチルフェニル)シクロペンタ-3-エン-1,3-ジイル)ビス(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバメート;

メチル{(2S)-1-〔(2S)-2-〔5-〔2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-〔2-〔(2S)-1-〔(2S)-2-〔(メトキシカルボニル)アミノ〕-3-メチルブタノイル〕ピロリジン-2-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル〕シクロペンチル〕-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル〕カルバメート;

メチル{(2S)-1-〔(2S)-2-〔6-〔2-(4-シクロプロピルフェニル)-3-〔2-〔(2S)-1-〔(2S)-2-〔(メトキシカルボニル)アミノ〕-3-メチルブタノイル〕ピロリジン-2-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル〕シクロペンタ-1-エン-1-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル〕カルバメート;

40

メチル〔(2S)-1-(2-〔6-〔5-(4-シクロプロピルフェニル)-4-〔2-〔(2S)-1-〔2-〔(メトキシカルボニル)アミノ〕-3-メチルブタノイル〕ピロリジン-2-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル〕シクロペンタ-1-エン-1-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル〕ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル〕カルバメート;

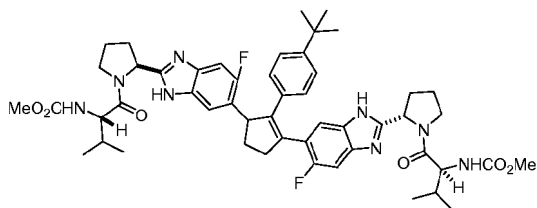
メチル{(2S)-1-〔(2S)-2-〔6-〔2-(4-シクロプロピルフェニル)

50

- 3 - { 2 - [(2 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 -
 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル }
 シクロペンチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } ピロリジン - 1 - イル] - 3
 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバメート ;

【 0 9 3 3 】

【 化 6 6 6 】



10

メチル { (2 S) - 1 - [(2 S) - 2 - { 6 - [2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3 - { 5 - フルオロ - 2 - [(2 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル } シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル] - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバメート ;

メチル [(2 S) - 1 - (2 - { 6 - [2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3 - { 5 - フルオロ - 2 - [(2 S) - 1 - { 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル } シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル] - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバメート ;

20

メチル { (2 S) - 1 - [(2 S) - 2 - { 6 - [2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3 - { 5 - フルオロ - 2 - [(2 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル } シクロペンチル] - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバメート ;

メチル [(2 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [6 - (2 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 2 - [(2 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル } シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバメート ;

30

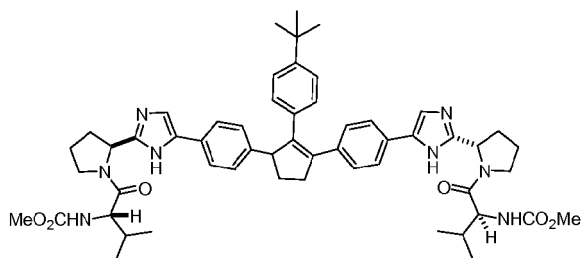
メチル [(2 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [6 - (5 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4 - { 2 - [(2 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル } シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバメート ;

40

メチル [(2 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [6 - (2 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 2 - [(2 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル } シクロペンチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバメート ;

【 0 9 3 4 】

【化 6 6 7】



メチル { (2S) - 1 - [(2S) - 2 - (5 - { 4 - [2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3 - (4 - { 2 - [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2 - イル } カルバメート ; および

メチル { (2S) - 1 - [(2S) - 2 - (5 - { 4 - [5 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 4 - (4 - { 2 - [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2 - イル } カルバメート ;

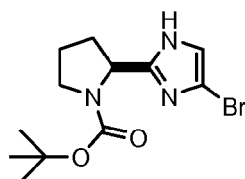
メチル { (2S) - 1 - [(2S) - 2 - (5 - { 4 - [2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3 - (4 - { 2 - [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) シクロペンチル] フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2 - イル } カルバメート。

【 0 9 3 5】

中間体の合成

【 0 9 3 6】

【化 6 6 8】



中間体1

(S) - tert - ブチル 2 - (4 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

中間体 1 A

(S) - tert - ブチル 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート

窒素でパージしたオープン乾燥した 500 mL 3 ツ口フラスコに、塩化オキサリル (5.32 mL, 60.8 mmol) および無水ジクロロメタン (125 mL) を加え、溶液を -78 に冷却した。無水 DMSO (7.30 mL, 103 mmol) の無水ジクロロメタン (25 mL) 中溶液を定圧添加漏斗から 20 分間かけて滴下添加した。(S) - tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (9.41 g, 46.8 mmol) の無水ジクロロメタン (50 mL) 中溶液を定圧添加漏斗から 20 分間かけて滴下添加し、次いで反応混合物を -78 で 30 分間攪拌した。トリエチルアミン (32.6 mL, 234 mmol) を注射器により 5 分間かけて滴下添加し、粘稠性白色混合物を氷水浴中で 30 分間攪拌した。反応を 10% (w/v) クエン酸水溶液 (

10

20

30

40

50

30 mL) でクエンチした。混合物を分液漏斗中、Et₂O (550 mL) と 10% (w/v) クエン酸水溶液との間で分配した。層を分離し、有機相を水およびブラインで洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、黄色油状物(9.4 g)を得、これを次の反応に直接使用した。

【0937】

中間体 1 B

(S) - tert - ブチル 2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

中間体 1 A からの生成物(20 g、100 mmol)をメタノール(50.2 mL)に溶解し、水酸化アンモニウム(50.2 mL)を加えた。この溶液に、グリオキサール(40%水溶液; 24.08 mL、211 mmol)を10分かけて滴下添加した。反応物を室温で終夜撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、水50 mLで希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水(Na₂SO₄)し、濃縮して、黄褐色固体を得た。固体をエーテルで処理し、濃縮した。次いで固体を2:1ジエチルエーテル:ヘキサン(150 mL)で摩砕して、固体17 gを得、これを次の反応に直接使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14/1.40(s, 9H)、1.81-2.12(m, 4H)、3.32-3.33(m, 1H)、3.35-3.50(m, 1H)、4.72-4.81(m, 1H)、6.84(s, 1H)、11.68(s, 1H)。

10

【0938】

中間体 1 C

(S) - tert - ブチル 2 - (4, 5 - ジブromo - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

N - プロモスクシンイミド(108 mmol)を、中間体 1 B からの生成物(12.05 g、50.8 mmol)のジクロロメタン(200 mL)中冷却(0)溶液に加えた。混合物を氷浴中で2時間撹拌し、次いで濃縮し、酢酸エチル(250 mL)に溶解し、水(150 mLで3回)およびブライン(100 mLで1回)で洗浄し、脱水(MgSO₄)し、濃縮して、濃暗色の残留物を得た。残留物をジクロロメタン/ヘキサン(1:1)と混合し、ここから濃縮して褐色固体(約19 g)を得た。固体をエーテル(約100 mL)で摩砕し、濾過して、黄褐色固体を単離した(13.23 g、収率65%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 1.49(s, 9H)、1.86-2.17(m, 3H)、2.80-2.95(m, 1H)、3.30-3.44(m, 2H)、4.85(dd, J = 7.54, 2.55 Hz, 1H)、10.82(s, 1H); MS(DCI+) m/z 394/396/398(M+H)⁺。

20

30

【0939】

中間体 1 D

(S) - tert - ブチル 2 - (4 - プロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

冷却管およびガラス栓を装着した1 L丸底フラスコ中、中間体 1 C からの生成物(6.25 g、15.82 mmol)をジオキサラン(200 mL)および水(200 mL)に溶解した。亜硫酸ナトリウム(22.38 g、174 mmol)の水(200 mL)中溶液を加え、混合物を16時間還流下で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジオキサランおよび少量の水を回転蒸発によって除去した。残留物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮し、2:1ヘキサン/ジクロロメタン(100 mL)との共蒸発を行って、ベージュ色泡状物(4.38 g)を得た。泡状物をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、ヘキサン(2 mL)を加え、得られた溶液をカラムに載せ、30%から80%酢酸エチル/ヘキサンで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体(3.48 g)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 1.48(s, 9H)、1.83-2.33(m, 3H)、2.79-3.0

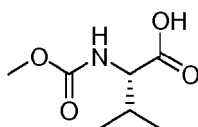
40

50

2 (m, 1H)、3.37 (dd, J = 7.10, 5.37 Hz, 2H)、4.88 (dd, J = 7.59, 2.49 Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、10.70 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 316 / 318 (M+H)⁺。

【0940】

【化669】



中間体2

10

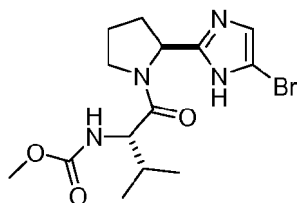
(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸

ジオキサン(277 mL)に溶解した(S)-2-アミノ-3-メチルブタン酸(57 g、487 mmol)に、2 N水酸化ナトリウム水溶液(803 mL、1606 mmol)を加え、続いてクロロギ酸メチル(75 mL、973 mmol)を1時間かけて滴下添加し、これにより溶液の昇温が生じた。添加後、混合物を60 °Cで22時間加熱し、次いで冷却し、ジクロロメタン(400 mL)で抽出した。得られた水層を氷浴中で冷却し、次いでpHが2となるまで12 N塩酸を滴下添加した。得られた混合物を0 °Cで2時間攪拌し、次いで得られた固体を真空濾過により集め、真空乾燥機中で乾燥して、標題化合物80 g(94%)を無色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.50 (bs, 1H)、7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、3.84 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H)、3.54 (s, 3H)、2.03 (m, 1H)、0.86 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。

20

【0941】

【化670】



中間体4

30

メチル(S)-1-((S)-2-(5-プロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート

中間体4A

(S)-5-プロモ-2-(ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール塩酸塩

中間体1D(5.0 g、15.8 mmol)の4 M HCl/ジオキサン(40 mL)中混合物を1時間攪拌した。混合物を濃縮して、標題化合物3.99 g(100%)を得た。MS(ESI+) m/z 217 (M+H)⁺。

【0942】

40

中間体4B

メチル(S)-1-((S)-2-(5-プロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート

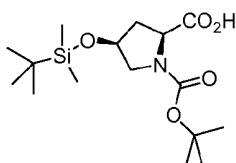
中間体4A(3.99 g、15.8 mmol)、中間体2(2.77 g、15.8 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(3.63 g、19.0 mmol)、1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール水和物(2.90 g、19.0 mmol)およびN-メチルモルホリン(12.2 mL、111.0 mmol)のDMF(150 mL)中混合物を終夜攪拌した。混合物をH₂Oで希釈し、EtOAc(300 mLで3回)で抽出した。有機相をH₂Oおよびブラインで洗浄した。次いで有機相を脱水(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル

50

、ヘキサン中75% EtOAc)により精製して、標題化合物5.2g(88%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 0.79(dd, J=6.67, 3.63Hz, 6H)、1.84-1.96(m, 3H)、2.02-2.14(m, 2H)、3.51(s, 3H)、3.66-3.80(m, 2H)、3.96-4.03(m, 1H)、4.91-4.99(m, 1H)、7.06(d, J=1.52Hz, 1H)、7.26(d, J=8.46Hz, 1H)、12.01(s, 1H); MS(ESI)m/z 373(M+H)⁺。

【0943】

【化671】



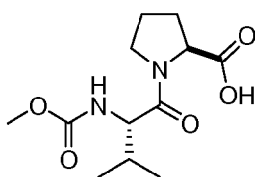
中間体8

(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-2-カルボン酸

(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(5.31g、22.96mmol)およびイミダゾール(7.82g、115mmol)を周囲温度にてジクロロメタン(106mL)およびジメチルホルムアミド(22mL)中で合わせ、tert-ブチルクロロジメチルシラン(7.61g、50.5mmol)を少量ずつ添加して処理した。混合物を18時間攪拌し、次いで水で希釈し、酢酸エチル中に抽出し、濃縮して、標題化合物を得た。

【0944】

【化672】



中間体9

(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボン酸

中間体2(150g、856mmol)、HOBT水和物(138g、899mmol)およびDMF(1500mL)をフラスコに入れた。混合物を15分間攪拌して、透明溶液を得た。EDC塩酸塩(172g、899mmol)を入れ、20分間混合した。混合物を13℃に冷却し、(L)-プロリンベンジルエステル塩酸塩(207g、856mmol)を入れた。次いでトリエチルアミン(109g、1079mmol)を30分入れた。得られた懸濁液を室温で1.5時間混合した。反応混合物を15℃に冷却し、6.7%NaHCO₃1500mLを1.5時間に入れ、続いて水1200mLを60分かけて加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで濾過し、水/DMF混合物(1:2、250mL)で洗浄し、次いで水(1500mL)で洗浄した。湿ったケーキを55℃で24時間乾燥して、生成物(S)-ベンジル1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボキシレート282gを白色固体として得た(90%)。

(S)-ベンジル1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボキシレート(40g)および5%Pd/アルミナを、Parr(登録商標)反応器に入れ、続いてTHF(160mL)を入れた。反応器を密閉

10

20

30

40

50

し、窒素でパージ(20 psi gで6回)し、続いて水素パージした(30 psi gで6回)。反応器を、水素で30 psi gに加圧し、室温で約15時間攪拌した。得られたスラリー液をGF/Fフィルターで濾過し、濃縮して、約135gの溶液にした。ヘプタン(120 mL)を加え、固体が形成するまで溶液を攪拌した。さらに2-3時間後、追加のヘプタン(240 mL)を滴下添加し、約1時間スラリー液を攪拌し、次いで濾過した。固体を乾燥して、標題化合物(S)-1-(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボン酸を得た。

【0945】

中間体11A

N-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

10

トリフルオロ酢酸無水物(10.0 mL、70.5 mmol)を含むフラスコに、0で4-ブromo-3-フルオロアニリン(2.0 g、10.5 mmol)を加え、30分間攪拌を続けた(Charifson, P.S.ら、J. Med. Chem. 2008年、51巻、5243-5263頁)。硝酸カリウム(1.3 g、12.6 mmol)を加え、溶液を25 に加温した。溶液を濃縮し、残留物をEtOAcに溶解し、10% NaHCO₃、ブラインで洗浄し、脱水(Na₂SO₄)し、濾過した。濾液を濃縮して、標題化合物(3.5 g、10.5 mmol、100%)を得た。

【0946】

中間体11B

20

4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロアニリン

N-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(3.5 g、10.5 mmol)に、CH₃OH(30 mL)を加え、続いて1.0 M K₂CO₃(10.5 mL、10.5 mmol)を加え、溶液を30分間攪拌した(Charifson, P.S.ら、J. Med. Chem. 2008年、51巻、5243-5263頁)。溶液をH₂Oで希釈し、1時間攪拌した。得られたオレンジ色固体を濾取し、真空乾燥機中で乾燥して、標題化合物(2.1 g、8.8 mmol、84%)を得た。

【0947】

中間体11C

30

4-ブromo-5-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン

4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロアニリン(1.0 g、4.3 mmol)のTHF(9.0 mL)、EtOH(9.0 mL)およびH₂O(3 mL)中溶液に、鉄粉(1.2 g、21.3 mmol)および塩化アンモニウム(0.34 g、6.4 mmol)を加え、混合物を95 で4時間加熱した。冷却した混合物をEtOHで希釈し、フィルターを通してさねに色が出なくなるまで珪藻土を通して濾過し、濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、H₂O、ブラインで洗浄し、脱水(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮した。ヘキサンを加え、得られた固体を濾取して、標題化合物(710 mg、3.5 mmol、81%)を得た。

【0948】

40

中間体12

4-ブromo-3-クロロベンゼン-1,2-ジアミン

中間体12A

4-ブromo-3-クロロ-2-ニトロアニリン

3-クロロ-2-ニトロアニリン(5.00 g、29.0 mmol)を氷酢酸(258 mL)に溶解した。N-ブromosukshinimid(5.06 g、28.4 mmol)を加え、得られた混合物を1時間還流した。反応物を室温に冷却し、水中に注ぎ入れると沈殿物を得られ、これを濾過し、水で濯ぎ、一定重量になるまで乾燥して、標題化合物(4.78 g、67%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 7.46(d, J = 9.0, 1H)、6.64(d, J = 9.0, 1H)、4.74(s, 2H)

50

。

【0949】

中間体12B

4-ブロモ-3-クロロベンゼン-1,2-ジアミン

4-ブロモ-3-クロロ-2-ニトロアニリン(4.78g、19.01mmol)をエタノール(112mL)に溶解した。塩化スズ(II)(14.42g、76mmol)を加え、得られた混合物を還流下で12時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ入れ、飽和重炭酸ナトリウム溶液でpH5に調節した。得られた固体を濾過し、酢酸エチルでしっかり濯いだ。濾液を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をヘキサン中0-50%EtOAcの溶媒勾配を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(3.32g、79%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) ppm 6.94(d, 1H)、6.51(d, J=7.0, 1H)、3.87(br s, 2H)、3.46(br s, 2H)。

10

【0950】

中間体13

4-ブロモ-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

中間体13A

N-(3-ブロモ-2-メチル-6-ニトロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

20

3-ブロモ-2-メチルアニリン(1.0g、5.37mmol)の CH_2Cl_2 (4.0mL)中溶液に、0でトリフルオロ酢酸無水物(2.0mL、14.2mmol)を加えた。混合物を0で30分間攪拌し、固体の硝酸カリウム(0.679g、6.72mmol)を加えた。冷却浴を除去し、混合物を室温で終夜攪拌した。LCMSは、単一の生成物が形成していることを示した。混合物を真空で濃縮し、残留物を水と CH_2Cl_2 (2回)との間で分配した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で脱水した。乾燥剤を濾別し、粗生成物をEtOH水溶液から結晶化させることにより精製して、標題化合物(1.3g、74%)を得た。

【0951】

中間体13B

3-ブロモ-2-メチル-6-ニトロアニリン

N-(3-ブロモ-2-メチル-6-ニトロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(1.3g、3.97mmol)の CH_3OH (30mL)中溶液を、炭酸カリウム(1.099g、7.95mmol)で処理し、混合物を50で終夜攪拌した。混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ入れ、1N HClを加えてpH6に調節し、混合物を CH_2Cl_2 (3回)で抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で脱水し、乾燥剤を濾別し、溶媒を真空で除去して、標題化合物を黄色固体として得た(0.57g、62%)。

30

【0952】

中間体13C

4-ブロモ-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

3-ブロモ-2-メチル-6-ニトロアニリン(0.45g、1.95mmol)のEtOH(6mL)中溶液に、塩化スズ(II)(1.48g、7.8mmol)を加え、得られた溶液を70で4時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ入れ、1N NaOH水溶液を加えてpH>7に調節した。得られた混合物を CH_2Cl_2 (2回)で抽出し、合わせた抽出物を Na_2SO_4 で脱水した。乾燥剤を濾別し、溶媒を真空で除去して、標題化合物を油状物として得た(0.34g、88%)。

40

【0953】

中間体14

5-ブロモ-3-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン

50

【0959】

一般的手順20の説明。一般的手順20A

(S)-tert-ブチル2-(6-ブロモ-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

4-ブロモ-5-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(1.7g、8.4mmol)のDMSO(42mL)中溶液に、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(1.8g、8.4mmol)を加え、続いてHATU(3.5g、9.3mmol)およびN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(3.7mL、21.1mmol)を加え、溶液を16時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、H₂Oおよびブラインで洗浄し、脱水(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮した。酢酸(40mL)を加え、混合物を60℃で4時間撹拌した。次いで、反応混合物を冷却し、濃縮した。残留物をトルエンで2回共沸して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(0-50%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物(2.5g、6.4mmol、77%)を得た。

10

【0960】

(S)-tert-ブチル2-(5-ブロモ-6-フルオロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

(S)-tert-ブチル2-(6-ブロモ-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.5g、6.4mmol)のTHF(32mL)中溶液に、水素化ナトリウム(0.27g、6.8mmol)を加え、30分間撹拌を続けた。2-(トリメチルシリル)-エトキシメチルクロリド(1.2mL、6.8mmol)を加え、30分間撹拌を続けた。水を加えて反応をクエンチした。混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl、H₂Oおよびブラインで洗浄し、脱水(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。油状物をフラッシュクロマトグラフィー(0-30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物(2.9g、5.7mmol、89%)を得た。

20

【0961】

以下の一般式(XI-3)の化合物は、適切なジアミンから出発して、一般的手順20に従って作製できる：

30

(S)-tert-ブチル2-(5-ブロモ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート；

(S)-tert-ブチル2-(5-ブロモ-4-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート；

(S)-tert-ブチル2-(5-ブロモ-4-クロロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート；

(S)-tert-ブチル2-(5-ブロモ-4-フルオロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート；

40

(S)-tert-ブチル2-(6-ブロモ-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート；

(S)-tert-ブチル2-(5-ブロモ-7-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート；

(S)-tert-ブチル2-(5-ブロモ-6-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン

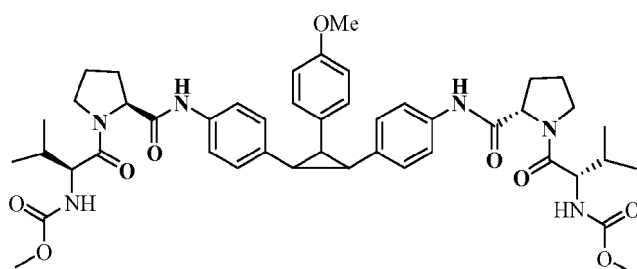
50

- 1 - カルボキシレート ;
 (S) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;
 (S) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;
 (S) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;
 (S) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ; および
 (S) - メチル 5 - ブロモ - 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボキシレート。

【実施例】

【0962】

【化674】

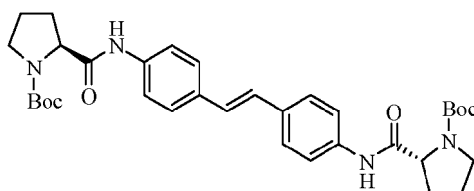


[実施例 1]

ジメチル (2 S , 2 ' S) - 1 , 1 ' - ((2 S , 2 ' S) - 2 , 2 ' - (4 , 4 ' - (3 - (4 - メトキシフェニル) シクロプロパン - 1 , 2 - ジイル) ビス (4 , 1 - フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキシメチレン) ビス (ピロリジン - 2 , 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2 , 1 - ジイル) ジカルバメート

【0963】

【化675】



実施例 1 A

(2 R , 2 ' S) - tert - ブチル 2 , 2 ' - (4 , 4 ' - ((E) - エテン - 1 , 2 - ジイル) ビス (4 , 1 - フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキシメチレン) ジピロリジン - 1 - カルボキシレート

4 , 4 ' - ジアミノスチルベン二塩酸塩 (0 . 5 g , 2 . 3 8 m m o l) のジメチルスルホキシド (1 0 m L) 中溶液に、(S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 . 0 2 4 g , 4 . 7 6 m m o l)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U) (1 . 8 0 8 g , 4 . 7 6 m m o l) およびヒューニツヒ塩基 (1 . 6 6 m L , 9 . 5 1 m m o l) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで 1

10

20

30

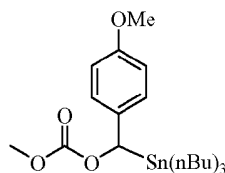
40

50

N塩酸水溶液(20 mL)を反応混合物に加え、続いてジクロロメタン(20 mLで2回)で抽出した。有機抽出物を乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中メタノール)により精製して、標題化合物1.09 g、(76%)を得た。MS(ESI)m/z 604 (M+H)⁺。

【0964】

【化676】



10

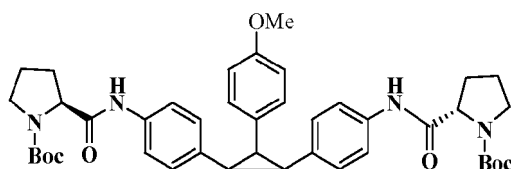
実施例 1 B

(4-メトキシフェニル)(トリブチルスタニル)メチルメチルカルボネート
- 78 に冷却した乾燥テトラヒドロフラン(80 mL)に、リチウムジイソプロピルアミドの溶液(ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン中2.0 M、18.36 mL、37.5 mmol)を加え、続いて水素化トリ-n-ブチルスズ(9.81 mL、37.5 mmol)を滴下添加した。5分後、混合物を氷水浴中に0.5時間置き、次いで-78 に再度冷却した。4-メトキシベンズアルデヒド(4.45 mL、37.5 mmol)を滴下添加し、反応混合物をこの温度で1.5時間撹拌した。その後、クロロギ酸メチル(3.41 mL、44.1 mmol)を滴下添加し、冷却浴を除去し、混合物を室温で終夜撹拌した。次いで飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL)を加え、続いて酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチル)により精製して、標題化合物6.7 g(38%)を得た。

20

【0965】

【化677】



30

実施例 1 C

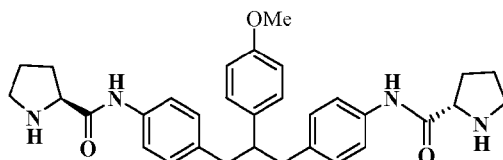
(2S, 2'S) - tert - ブチル 2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - メトキシフェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキソメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 1 A の生成物(100 mg、0.165 mmol)および実施例 1 B からの生成物(241 mg、0.496 mmol)を部分的にジクロロメタン(5 mL)に溶解し、次いで混合物を-25 に冷却した。三フッ化ホウ素エーテレート(0.063 mL、0.496 mmol)を加え、得られた混合物を1時間撹拌した。次いで溶液を室温に加温し、0.5 N塩酸水溶液(10 mL)を加え、続いてジクロロメタン(10 mLで2回)で抽出した。有機抽出物を乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中メタノール)により精製して、標題化合物0.115 g(96%)を得た。MS(ESI)m/z 725 (M+H)⁺。

40

【0966】

【化678】



実施例1D

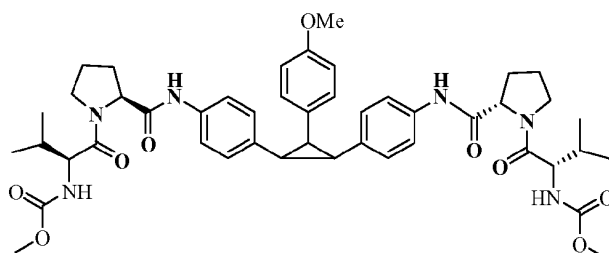
(2S, 2'S)-N, N'-(4, 4'-(3-(4-メトキシフェニル)シクロプロパン-1, 2-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ジピロリジン-2-カルボキサミド

10

実施例1Cの生成物(115mg、0.159mmol)をジオキサン(1.5mL)およびジオキサン中塩酸(4.0N、0.6mL、2.38mmol)に溶解し、混合物を室温で4時間攪拌した。その後、混合物を濃縮して、標題化合物を塩酸塩として得た。MS(ESI)m/z 548(M+H)⁺。

【0967】

【化679】



20

実施例1E

ジメチル(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(4, 4'-(3-(4-メトキシフェニル)シクロプロパン-1, 2-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバメート

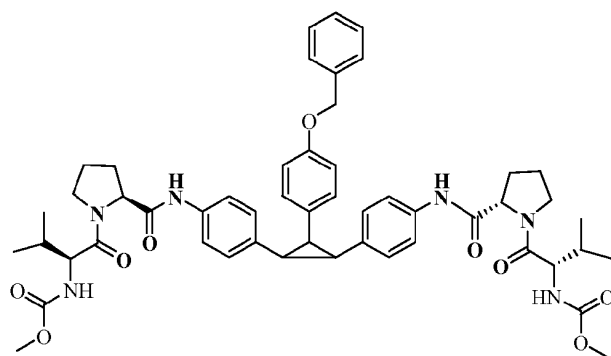
30

実施例1Dからの生成物(83mg、0.158mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(55mg、0.316mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(67mg、0.348mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(53mg、0.348mmol)および4-メチルモルホリン(1.38mL、1.27mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、混合物を室温で3時間攪拌した。その後、1N塩酸水溶液(10mL)を加え、続いてジクロロメタン(10mLで2回)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中メタノール)により精製して、標題化合物60mg(45%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 9.96(s, 1H)、9.87(s, 1H)、7.96(d, J=8.1Hz, 1H)、7.70(d, J=8.5Hz, 1H)、7.55(m, 2H)、7.32(m, 4H)、6.98(m, 4H)、6.72(d, J=8.6Hz, 2H)、4.43(m, 1H)、4.39(m, 1H)、4.02(m, 2H)、3.65(s, 3H)、3.62(m, 2H)、3.53(s, 3H)、3.52(s, 3H)、2.87(m, 1H)、2.70(m, 2H)、2.15(m, 2H)、1.90(m, 8H)、0.90(m, 12H); MS(ESI)m/z 839(M+H)⁺。

40

【0968】

【化680】



10

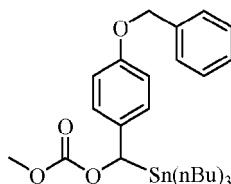
【実施例2】

ジメチル(2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((4, 4'-((3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン-1, 2-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバメート

【0969】

【化681】

20



実施例2A

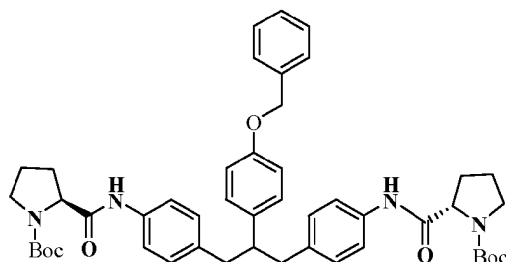
(4-(ベンジルオキシ)フェニル)(トリブチルスタニル)メチルメチルカルボネート

リチウムジイソプロピルアミド(ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン中2.0M、10.5mL、2.1mmol)、水素化トリ-n-ブチルスズ(5.55mL、2.1mmol)、4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(4.24g、2.0mmol)およびクロロギ酸メチル(1.86mL、2.4mmol)の溶液を、実施例1Bに記載した方法を用いて処理して、標題化合物4.6g(41%)を得た。

30

【0970】

【化682】



40

実施例2B

(2*S*, 2'*S*)-tert-ブチル2, 2'-((4, 4'-((3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン-1, 2-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボキシレート

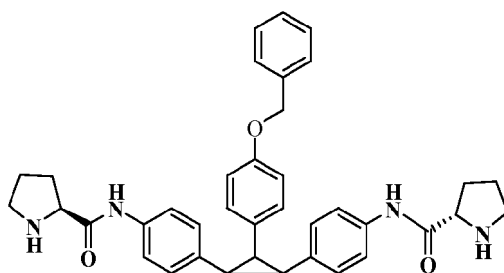
実施例2Aからの生成物(0.34g、0.6mmol)、実施例1Aからの生成物(0.12g、0.2mmol)および三フッ化ホウ素エーテレート(0.076mL、0

50

. 6 mmol) を、実施例 1 C に記載した方法を用いて処理して、標題化合物 108 mg (67%) を得た。

【0971】

【化683】



10

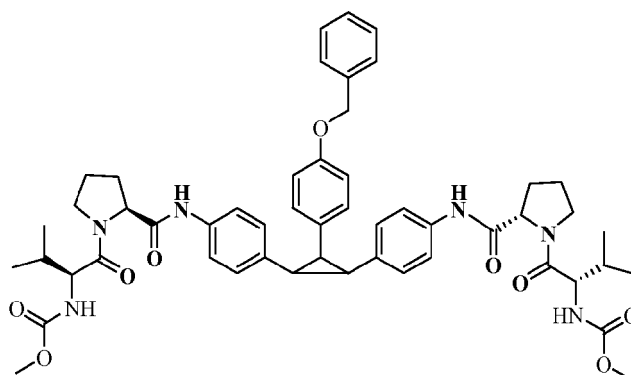
実施例 2 C

(2S, 2'S) - N, N' - (4, 4' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ジピロリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 2 B からの生成物 (100 mg、0.125 mmol) を、実施例 1 D に記載した方法を用いて処理して、標題化合物 75 mg (100%) を得た。

【0972】

【化684】



20

30

実施例 2 D

ジメチル(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキシソメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2, 1 - ジイル)ジカルバメート

実施例 2 C からの生成物 (75 mg、0.125 mmol) および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (46 mg、0.263 mmol) を、実施例 1 E に記載した方法を用いて処理して、標題化合物 70 mg (59%) を得た。

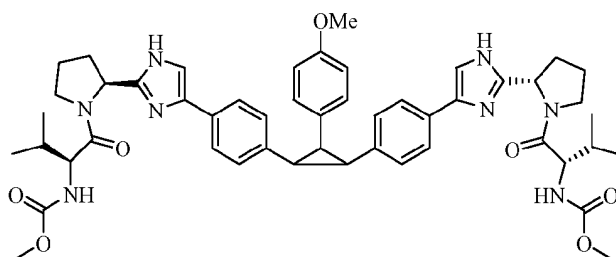
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.88 (t, $J = 6.07$ Hz, 6H) 0.93 (t, $J = 7.26$ Hz, 6H) 1.77 - 2.20 (m, 10H)、2.70 (d, $J = 5.86$ Hz, 2H)、2.90 (t, $J = 5.75$ Hz, 1H)、3.52 (s, 3H)、3.53 (s, 3H)、3.57 - 3.67 (m, 2H)、3.75 - 3.85 (m, 2H)、4.03 (q, $J = 8.35$ Hz, 2H)、4.39 (dd, $J = 7.92, 4.88$ Hz, 1H)、4.44 (dd, $J = 8.13, 4.77$ Hz, 1H)、4.99 (s, 2H)、6.80 (d, $J = 8.57$ Hz, 2H)、6.98 (dd, $J = 8.78, 2.28$ Hz, 4H)、7.26 - 7.42 (m, 11H)、7.53 (d, $J = 8.57$ Hz, 2H)、9.87 (s, 1H)、9.96 (s, 1H); MS (ESI) m/z 915 ($M+H$) $^+$ 。

40

50

【 0 9 7 3 】

【 化 6 8 5 】



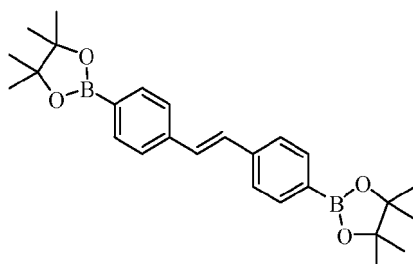
10

【 実施例 3 】

ジメチル(2*S*, 2'*S*) - 1, 1' - ((2*S*, 2'*S*) - 2, 2' - (4, 4' - (4, 4' - (3 - (4 - メトキシフェニル) シクロプロパン - 1, 2 - ジイル) ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(1*H* - イミダゾール - 4, 2 - ジイル)) ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル)) ビス(3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバメート

【 0 9 7 4 】

【 化 6 8 6 】



20

実施例 3 A

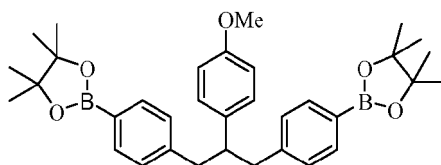
(*E*) - 1, 2 - ビス(4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エタン

(*E*) - 1, 2 - ビス(4 - プロモフェニル) エタン (10 g、29.6 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (16.53 g、65.1 mmol)、酢酸カリウム (8.71 g、89 mmol) および [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、ジクロロメタンとの錯体 (2.42 g、2.96 mmol) のジオキサン (550 mL) 中溶液を、100 で18時間加熱した。次いで混合物を珪藻土を通して濾過し、濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、ブラインで抽出した。有機抽出物を少量に濃縮し、シリカゲルのショートパッドに通し、次いで濃縮して、標題化合物 9.6 g (75%) を得た。MS (ESI) m/z 433 (M+H)⁺。

【 0 9 7 5 】

【 化 6 8 7 】

40



実施例 3 B

2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - メトキシフェニル) シクロプロパン - 1, 2 - ジイル) ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン)

50

実施例 3 A からの生成物 (1 . 0 g、2 . 3 1 m m o l)、実施例 1 B からの生成物 (1 . 1 8 g、2 . 4 3 m m o l) および三フッ化ホウ素エーテレート (0 . 3 0 8 m L、2 . 4 3 m m o l) を、実施例 1 C に記載した方法を用いて処理して、標題化合物 1 0 0 m g (8 %) を得た。

【 0 9 7 6 】

実施例 3 C

(S) - t e r t - ブチル 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート

塩化オキサリル (5 . 3 2 m L、6 0 . 8 m m o l) および無水ジクロロメタン (1 2 5 m L) を窒素下で合わせ、溶液を - 7 8 に冷却した。無水ジメチルスルホキシド (7 . 3 0 m L、1 0 3 m m o l) の無水ジクロロメタン (2 5 m L) 中溶液を 2 0 分かけて滴下添加した。(S) - t e r t - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (9 . 4 1 g、4 6 . 8 m m o l) の無水ジクロロメタン (5 0 m L) 中溶液を、2 0 分かけて滴下添加し、次いで反応混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。次いでトリエチルアミン (3 2 . 6 m L、2 3 4 m m o l) を 5 分かけて滴下添加し、反応混合物を氷水浴中で 3 0 分間攪拌した。反応を 1 0 % (w / v) クエン酸水溶液 (3 0 m L) でクエンチし、得られた混合物をジエチルエーテル (5 5 0 m L) と 1 0 % (w / v) クエン酸水溶液との間で分配した。引き続き有機相を水およびブラインで洗浄した。有機相を無水 $N a_2 S O_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (9 . 4 g) を得、これを次の反応に直接使用した。

【 0 9 7 7 】

実施例 3 D

(S) - t e r t - ブチル 2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 3 C からの生成物 (2 0 g、1 0 0 m m o l) をメタノール (5 0 . 2 m L) に溶解し、水酸化アンモニウム (5 0 . 2 m L) を加えた。この溶液に、グリオキサール (水中 4 0 % ; 2 4 . 0 8 m L、2 1 1 m m o l) を 1 0 分かけて滴下添加した。反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、水 5 0 m L で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水 ($N a_2 S O_4$) し、濃縮した。残留物をエーテルで処理し、濃縮した。次いで固体を 2 : 1 ジエチルエーテル : ヘキサン (1 5 0 m L) で摩砕して、固体 1 7 g を得、これを次の反応に直接使用した。

【 0 9 7 8 】

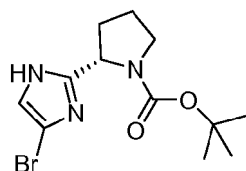
実施例 3 E

(S) - t e r t - ブチル 2 - (4 , 5 - ジブromo - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

N - プロモスクシンイミド (1 0 8 m m o l) を、実施例 3 D からの生成物 (1 2 . 0 5 g、5 0 . 8 m m o l) のジクロロメタン (2 0 0 m L) 中冷却溶液 (0) に加えた。反応混合物を氷浴中で 2 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を酢酸エチル (2 5 0 m L) に溶解し、得られた溶液を水 (1 5 0 m L で 3 回) およびブライン (1 0 0 m L で 1 回) で抽出した。有機相を脱水 ($M g S O_4$) し、濃縮した。残留物をジクロロメタン / ヘキサン (1 : 1) で処理して、褐色固体 (約 1 9 g) を得た。固体をジエチルエーテル (約 1 0 0 m L) で摩砕し、標題化合物を濾取した (1 3 . 2 3 g、収率 6 5 %) 。

【 0 9 7 9 】

【 化 6 8 8 】



実施例 3 F

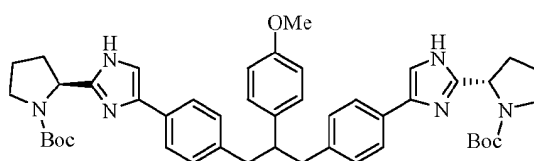
50

(S) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートまたは (S) - tert - ブチル 2 - (4 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 3 E からの生成物 (6 . 2 5 g 、 1 5 . 8 2 m m o l) をジオキサン (2 0 0 m L) および水 (2 0 0 m L) に溶解した。亜硫酸ナトリウム (2 2 . 3 8 g 、 1 7 4 m m o l) の水 (2 0 0 m L) 中溶液を加え、反応混合物を 1 6 時間還流下で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、2 : 1 ヘキサン / ジクロロメタン (1 0 0 m L) との共蒸発を行って、粗製の標題化合物 (4 . 3 8 g) を得た。粗生成物をジクロロメタン (2 m L) に溶解し、ヘキサン (2 m L) を加えた。溶液を 3 0 % から 8 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (3 . 4 8 g 、 収率 7 0 %) を得た。

【 0 9 8 0 】

【 化 6 8 9 】



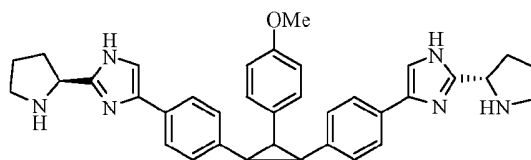
実施例 3 G

(2 S , 2 ' S) - tert - ブチル 2 , 2 ' - (4 , 4 ' - (4 , 4 ' - (3 - (4 - メトキシフェニル) シクロプロパン - 1 , 2 - ジイル) ビス (4 , 1 - フェニレン)) ビス (1 H - イミダゾール - 4 , 2 - ジイル)) ジピロリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 3 B からの生成物 (1 0 0 m g 、 0 . 1 8 1 m m o l) 、 実施例 3 F からの生成物 (1 7 2 m g 、 0 . 5 4 3 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) 、 ジクロロメタンとの錯体 (1 4 . 8 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) および炭酸ナトリウムの溶液 (水中 1 . 0 M 、 0 . 5 4 3 m L 、 0 . 5 4 3 m m o l) を、エタノール (1 . 5 m L) およびトルエン (1 . 5 m L) の溶液中 8 5 で 1 8 時間加熱した。水 (1 0 m L) を加え、続いて酢酸エチル (1 0 m L で 2 回) で抽出した。合わせた有機洗液を乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中メタノール) により精製して、標題化合物 7 0 m g (5 0 %) を得た。MS (E S I) m / z 7 7 1 (M + H) ⁺。

【 0 9 8 1 】

【 化 6 9 0 】



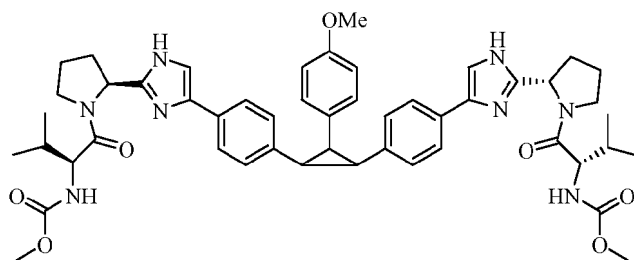
実施例 3 H

(S) - 4 , 4 ' - (4 , 4 ' - (3 - (4 - メトキシフェニル) シクロプロパン - 1 , 2 - ジイル) ビス (4 , 1 - フェニレン)) ビス (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール)

実施例 3 G からの生成物 (7 0 m g 、 0 . 0 9 1 m m o l) を、実施例 1 D に記載した方法を用いて処理して、標題化合物 5 2 m g (1 0 0 %) を得た。

【 0 9 8 2 】

【化691】



実施例3I

10

ジメチル(2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((4, 4'-((4, 4'-((3-(4-メトキシフェニル)シクロプロパン-1, 2-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(1*H*-イミダゾール-4, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバメート

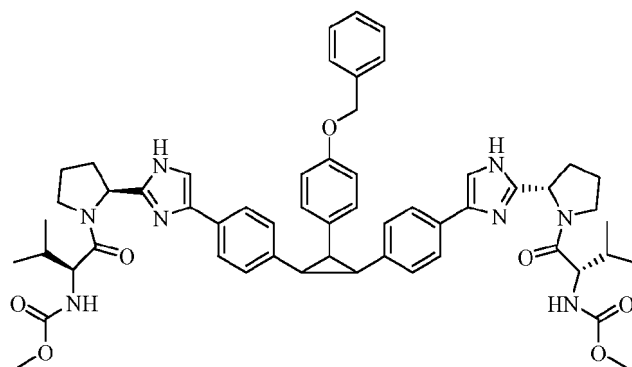
実施例3Hからの生成物(50mg、0.088mmol)および(*S*)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(30mg、0.171mmol)を、実施例1Eに記載した方法を用いて処理して、標題化合物31mg(40%)を得た。¹H

NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) ppm 14.5(bs, 2H)、7.98(bs, 1H)、7.90(bs, 1H)、7.78(m, 2H)、7.64(m, 4H)、7.29(t, *J* = 7.8Hz, 2H)、7.18(m, 2H)、7.05(m, 2H)、6.72(m, 2H)、5.09(m, 2H)、4.07(m, 2H)、3.83(m, 4H)、3.54(s, 3H)、3.53(s, 6H)、3.18(m, 1H)、2.92(m, 2H)、2.35(m, 2H)、2.01(m, 8H)、0.88(m, 12H); MS(ESI) *m/z* 885(M+H)⁺.

20

【0983】

【化692】



30

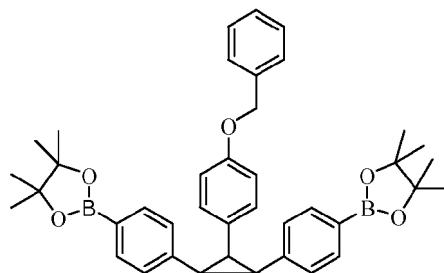
[実施例4]

ジメチル(2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((4, 4'-((4, 4'-((3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン-1, 2-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(1*H*-イミダゾール-4, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバメート

40

【0984】

【化693】



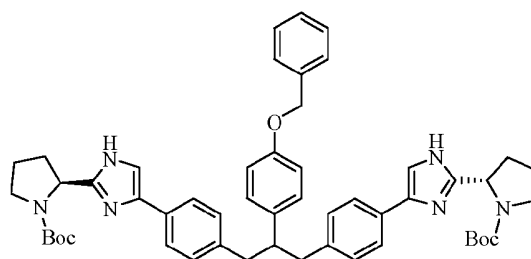
実施例4A

2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン)

実施例3Aからの生成物(0.25g、0.578mmol)、実施例2Aからの生成物(1.62g、2.89mmol)および三フッ化ホウ素エーテレート(0.367mL、2.89mmol)を、実施例1Cに記載した方法を用いて処理して、標題化合物150mg(41%)を得た。MS(ESI)m/z629(M+H)⁺。

【0985】

【化694】



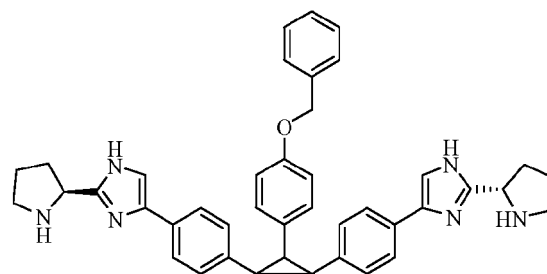
実施例4B

(2S, 2'S) - tert - ブチル 2, 2' - (4, 4' - (4, 4' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ジピロリジン - 1 - カルボキシレート

実施例4Aからの生成物(150mg、0.239mmol)、実施例3Fからの生成物(303mg、0.955mmol)および[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(24.4mg、0.03mmol)を、実施例3Gに記載した方法を用いて処理して、標題化合物130mg(64%)を得た。MS(ESI)m/z847(M+H)⁺。

【0986】

【化695】



実施例4C

(S) - 4, 4' - (4, 4' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(2 - ((S) - ピロリジン

10

20

30

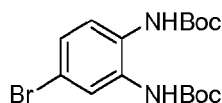
40

50

3 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロプロパン - 1 , 2 - ジイル) ビス (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 , 2 - ジイル)) ビス (ピロリジン - 2 , 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 , 1 - ジイル) ジカルバメート

【 0 9 8 9 】

【 化 6 9 8 】



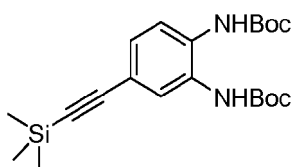
実施例 5 A

tert - ブチル 4 - ブロモ - 1 , 2 - フェニレンジカルバメート

4 - ブロモ - 1 , 2 - ジアミノベンゼン (5 . 6 1 g , 3 0 m m o l) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) のテトラヒドロフラン (1 5 0 m L) 中懸濁液を、二炭酸ジ - tert - ブチル (1 7 . 5 g , 8 0 m m o l) で処理し、続いて窒素下で3日間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (2 回) および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水 (Na_2SO_4) し、真空で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た。この物質を酢酸エチルに溶解し、Darco G - 6 0 で処理した。混合物を珪藻土を通して濾過し、赤色濾液をDarco G - 6 0 で再度処理し、珪藻土を通して濾過した。濾液を真空で濃縮して、桃色固体を得、これをヘキサンで摩砕し、濾取した。真空乾燥機中 5 0 で 1 8 時間乾燥した後、これらの手順により、標題化合物 (1 0 . 2 3 g , 8 8 %) を極薄い桃色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) ppm 7 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 2 4 (m , 1 H) , 6 . 7 3 (s , 1 H) , 6 . 5 4 (s , 1 H) , 1 . 5 2 (s , 9 H) , 1 . 5 1 (s , 9 H) ; MS (E S I -) m / z (相対存在率) 3 8 5 (1 0 0 , M - H) , 3 8 7 (9 2) 。

【 0 9 9 0 】

【 化 6 9 9 】



実施例 5 B

tert - ブチル 4 - ((トリメチルシリル) エチニル) - 1 , 2 - フェニレンジカルバメート

マイクロ波管中、実施例 5 A の化合物 (2 . 0 g , 5 . 1 6 m m o l) のトリエチルアミン (1 7 m L) 中溶液を、20分間窒素スパージすることにより脱気した。次いで溶液をビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (1 8 1 m g , 0 . 2 6 m m o l) およびヨウ化銅 (I) (9 8 m g , 0 . 5 2 m m o l) で処理し、続いてさらに10分間窒素でスパージした。混合物をトリメチルシリルアセチレン (1 . 0 9 m L , 7 6 1 m g , 7 . 7 5 m m o l) で処理した。マイクロ波管を密閉し、混合物を 7 0 で 1 8 時間加温した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。溶液を脱水 (Na_2SO_4) し、3 - (メルカプトプロピル) シリカゲルと共に1時間攪拌した。濾過し、真空で濃縮して油状物を得、これをヘキサン中 0 - 2 0 % 酢酸エチルで溶離する 1 2 0 g シリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により、標題化合物 (1 . 6 5 g , 7 9 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) ppm 7 . 5 6 (m , 2 H) , 7 . 2 7 (s , 1 H) , 6 . 7 7 (s , 1 H) , 6 . 5 6 (s , 1 H) , 1 . 5 2 (s , 1 8 H) , 0 . 2 3 (m , 9 H) ; MS (E S I +) m / z (相対存在率) 4 0 5 (8 , M + H) + , 4 2 1 (3 6 , M + N H 4) + , 8 2 6 (1 0 0 , 2 M + N H 4) + 。

【 0 9 9 1 】

10

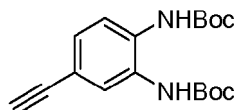
20

30

40

50

【化700】



実施例5C

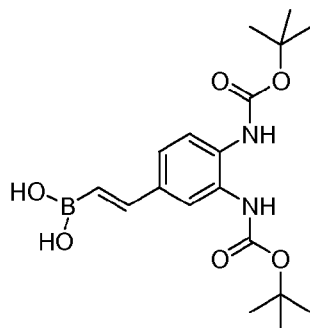
tert-ブチル4-エチニル-1,2-フェニレンジカルバメート

実施例5Bの化合物(1.68g、4.16mmol)の2:1メタノール-テトラヒドロフラン中溶液を、炭酸カリウム(402mg、2.91mmol)で処理し、続いて室温で3時間撹拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水(Na_2SO_4)し、真空で濃縮して油状物を得、これをヘキサン中5-40%酢酸エチルで溶離する120gシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により、標題化合物(1.21g、88%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm 7.58(s, 2H)、7.26(m, 1H)、6.80(s, 1H)、6.56(s, 1H)、3.02(s, 1H)、1.51(s, 18H)。MS+ESI m/z(相対存在率) 333(16, $\text{M}+\text{H}$)⁺、350(100, $\text{M}+\text{NH}_4$)⁺、682(38, $2\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

10

【0992】

【化701】



20

実施例5D

(E)-3,4-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)スチリルボロン酸

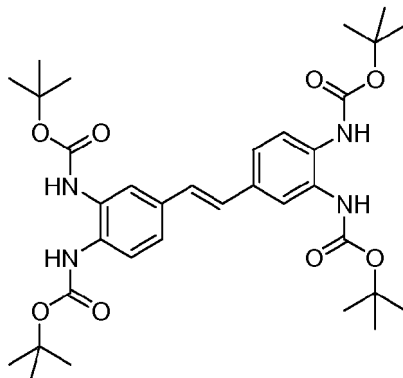
ボランメチルスルフィド錯体(384 μL 、307mg、4.04mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(0.67mL)中溶液を、0 $^\circ\text{C}$ にて(1R)-(+)- α -ピネン(1.28mL、1.10g、8.09mmol)で処理し、続いて室温に3時間加温した。乳白色溶液を-40 $^\circ\text{C}$ に冷却し、実施例5Cの化合物(1.12g、3.37mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(7mL; 添加漏斗を濯ぐために2mL使用した)中溶液で10分かけて滴下処理し、続いて室温に2時間加温した。混合物を0 $^\circ\text{C}$ に冷却し、アセトアルデヒド(2.66mL、2.08g、47.2mmol)で処理し、続いて室温に加温し、次いで還流下で18時間加温した。混合物を室温に冷却し、真空で濃縮して、油状物を得た。この物質を水(5.0mL、280mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)で処理し、続いて周囲温度で3時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水(Na_2SO_4)し、真空で濃縮して油状物を得、これは α -ピネン様の臭気がした。この物質をヘキサンで摩砕し、濾取した。真空乾燥機中50 $^\circ\text{C}$ で2時間乾燥した後、これらの手順により、標題化合物(699mg、55%)を淡黄色粉体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.52(m, 3H)、7.75(s, 2H)、7.47(m, 2H)、7.18(m, 3H)、6.00(d, $J=18.4\text{Hz}$, 1H)、1.47(s, 18H); MS(EESI-) m/z(相対存在率) 377(100, $\text{M}-\text{H}$)⁻。

30

40

【0993】

【化702】



10

実施例 5 E

(E)-tert-ブチル4,4'-(エテン-1,2-ジイル)ビス(ベンゼン-4,2,1-トリイル)テトラカルバメート

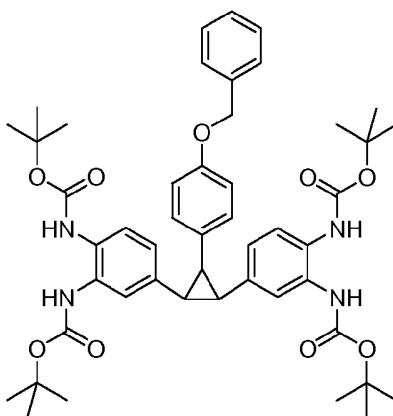
マイクロ波管中、実施例5Dの化合物(866mg、2.29mmol)、実施例5Aの化合物(739mg、1.91mmol)、リン酸三カリウム(810mg、3.82mmol)およびCyttec(登録商標)PA-Ph(G.Adjabengら、Org.Lett.2003年、5巻、953頁;G.Adjabengら、J.Org.Chem.2004年、69巻、5082頁)(56mg、0.19mmol)の4:1テトラヒドロフラン-水(9.5mL)中懸濁液を、30分間窒素スパージすることにより脱気した。混合物をトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(35mg、0.038mmol)で処理し、続いてさらに5分間脱気した。マイクロ波管を密閉し、混合物を80℃で18時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、1Nリン酸三カリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。溶液を脱水(Na₂SO₄)し、3-(メルカプトプロピル)シリカゲルと共に1時間攪拌した。濾過し、真空で濃縮した後、残留物をヘキサン中10-70%酢酸エチルで溶離する120gシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により油状物を得、これをジクロロメタン-ヘキサンから結晶化し、真空乾燥機中50℃で18時間乾燥した後、標題化合物(794mg、65%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 7.62(s, 2H)、7.47(s, 2H)、7.25(dd, J=10.2, 1.4Hz, 2H)、6.96(s, 1H)、6.71(s, 4H)、1.53(s, 18H)、1.52(s, 18H); MS(ESI-) m/z(相対存在率) 639(100, M-H)⁻。

20

30

【0994】

【化703】



40

実施例 5 F

tert-ブチル4,4'-(3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン

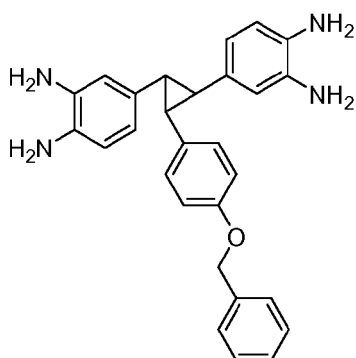
50

- 1, 2 - ジイル)ビス(ベンゼン - 4, 2, 1 - トリイル)テトラカルバメート

実施例 5 E の化合物 (794 mg、1.24 mmol) および実施例 2 A の化合物 (3.48 g、6.20 mmol) の 3 : 1 (乾燥) ジクロロメタン - トルエン (20 mL) 中溶液を、- 25 °C にて三フッ化ホウ素エーテレート (785 μL、879 mg、6.20 mmol) で処理し、続いて - 25 °C で 1 時間撹拌した。混合物を 5 mL 飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えることによりクエンチし、続いて周囲温度に加温した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で抽出した。脱水 (Na₂SO₄) し、真空で濃縮して琥珀色油状物を得、これをヘキサン中 10 - 60 % 酢酸エチルで溶離する 320 g シリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により、標題化合物 (520 mg、50%) を灰白色の硬い泡状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.33 (m, 15H)、6.98 (m, 4H)、6.76 (m, 4H)、6.63 (m, 4H)、4.98 (s, 2H)、2.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、2.68 (t, J = 9.8 Hz, 2H)、1.50 (m, 9H)、1.49 (s, 9H)、1.48 (s, 18H); MS (ESI+) m/z (相対存在率) 854 (100, M + NH₄)⁺。

【0995】

【化704】



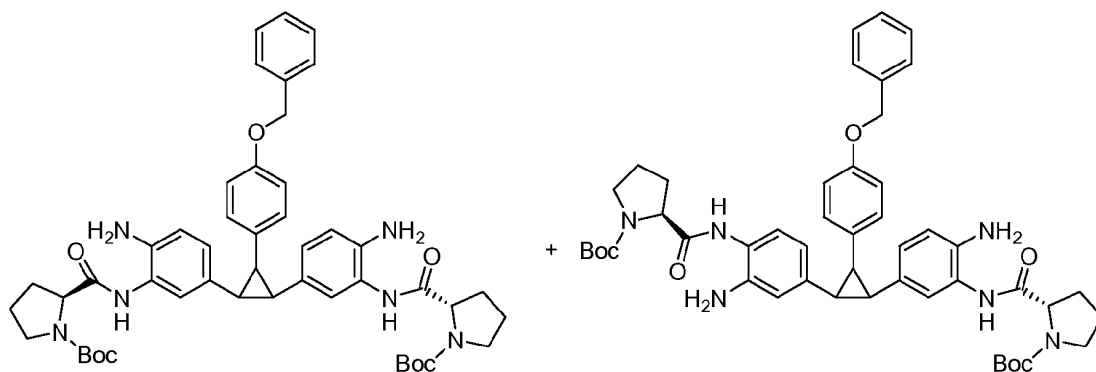
実施例 5 G

4, 4' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ジベンゼン - 1, 2 - ジアミン

実施例 5 F の化合物 (520 mg、0.62 mmol) を、塩化水素のジオキサン中溶液 (4 N、15 mL) に溶解し、続いて室温で 2 時間撹拌した。混合物をエーテルで希釈し、固体を濾取し、続いてエーテルで洗浄した。空気乾燥した後、固体を真空乾燥機中 50 °C で 18 時間乾燥した。これらの手順により、標題化合物 (283 mg、78%) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 7.39 (m, 11H)、6.98 (m, 8H)、6.81 (m, 9H)、6.51 (m, 2H)、5.00 (s, 2H)、2.76 (m, 1H)、2.61 (m, 2H); MS (ESI+) m/z (相対存在率) 437 (100, M + H)⁺、873 (50, 2M + H)⁺。

【0996】

【化705】



10

実施例 5 H

(2*S*, 2'*S*) - *tert* - ブチル 2, 2' - (5, 5' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(2 - アミノ - 5, 1 - フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキソメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボキシレート

および

(2*S*) - *tert* - ブチル 2 - (2 - アミノ - 4 - (2 - (4 - アミノ - 3 - ((*S*) - 1 - (*tert* - ブトキシカルボニル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド)フェニル) - 3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)フェニルカルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート

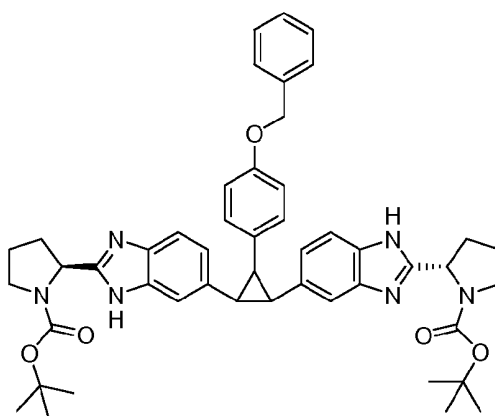
20

実施例 5 G の化合物 (209 mg、0.36 mmol)、1 - (*tert* - ブトキシカルボニル) - L - プロリン (158 mg、0.74 mmol) および O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU、280 mg、0.74 mmol) の乾燥ジメチルスルホキシド (1.8 mL) 中溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (627 μ L、464 mg、3.59 mmol) で処理し、続いて室温で 2 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (3 回) および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水 (Na_2SO_4) し、真空で濃縮して、褐色固体を得、これを次のステップに直接使用した。

30

【0997】

【化706】



40

実施例 5 I

(2*S*, 2'*S*) - *tert* - ブチル 2, 2' - (5, 5' - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(1*H* - ベンゾ[*d*]イミダゾール - 5, 2 - ジイル))ジピロリジン - 1 - カルボキシレート

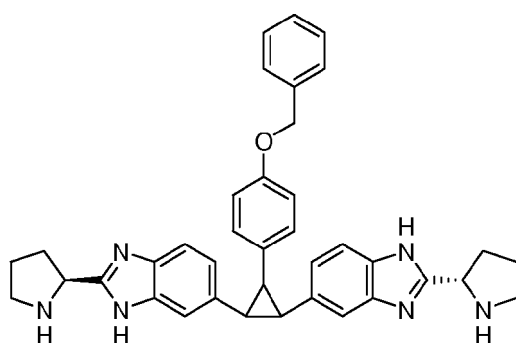
実施例 5 H の化合物のトルエン (2 mL) およびテトラヒドロフラン (0.5 mL) 中懸濁液を氷酢酸 (150 μ L) で処理し、続いて 70 °C で 1 時間加温した。混合物を冷却

50

し、トルエンを用いて真空で(3回)濃縮して、酢酸を除去した。得られた固体をジクロロメタン中3-12%メタノールで溶離する80gシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により油状物を得、これはエーテル-ヘキサンで摩砕すると固化した。固体を濾取し、ヘキサンで洗浄した。真空乾燥機中50で24時間乾燥した後、これらの手順により、標題化合物(59mg、実施例5Gから21%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 7.33(m, 5H)、6.92(m, 2H)、6.72(d, J=8.5, 1H)、5.09(m, 1H)、4.94(s, 1H)、3.40(s, 2H)、3.04(s, 1H)、2.92(d, J=8.4, 1H)、2.78(m, 0.5H)、2.17(s, 2H)、2.00(s, 1H)、1.62(s, 4H)、1.51(s, 9H)、1.50(s, 9H)、1.30(m, 2H); MS(ESI+) m/z(相対存在率) 795(100, M+H)⁺、796(44)、1589(52, 2M+H)⁺。

【0998】

【化707】



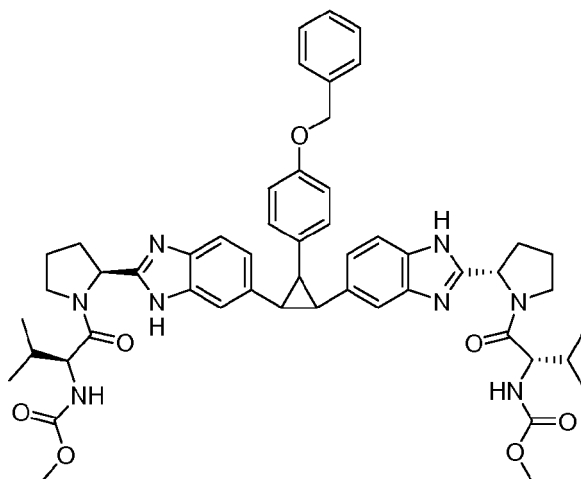
実施例5J

(S)-5,5'-(3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパン-1,2-ジイル)ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール)

実施例5Iの化合物(59mg、0.074mmol)を、メタノール(4mL)を含む塩化水素のジオキサン中溶液(4N、6mL)に溶解し、続いて室温で1時間攪拌した。混合物を真空で濃縮し、続いて高真空下で乾燥した。生成物を次のステップに直接使用した。

【0999】

【化708】



実施例5K

ジメチル(2S,2'S)-1,1'-(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(

3 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロプロパン - 1 , 2 - ジイル) ビス (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 , 2 - ジイル)) ビス (ピロリジン - 2 , 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2 , 1 - ジイル) ジカルバメート

実施例 5 J の化合物 (55 mg、0.074 mmol)、N - (メトキシカルボニル) - L - バリン (33 mg、0.19 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (36 mg、0.19 mmol) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (28 mg、0.19 mmol) の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (400 μ L) 中溶液を、0 にて N - メチルモルホリン (163 μ L、150 mg、1.49 mmol) で処理した。溶液を 0 で 30 分間攪拌し、室温に 2 時間加温した。次いで溶液を酢酸エチルで希釈し、水 (3 回) および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水 (Na₂SO₄) し、真空で濃縮して油状物を得、これをジクロロメタン中 1 - 12 % メタノールで溶離する 10 g シリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにか

10

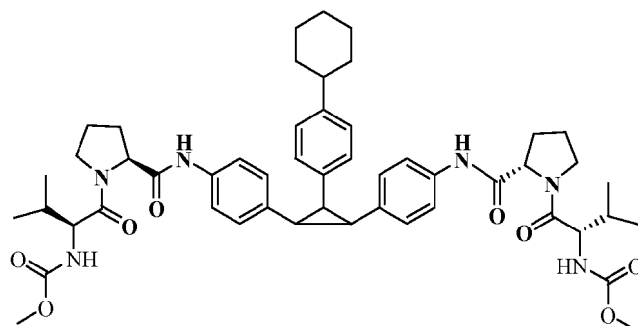
けた。これらの手順により、クロロホルム - ヘキサンで濃縮した後、標題化合物 (35 mg、52 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 10.44 (s, 1H)、10.26 (s, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.53 (m, 1H)、7.30 (m, 10H)、6.93 (m, 4H)、6.70 (d, J = 6.7, 2H)、5.41 (m, 5H)、4.93 (s, 2H)、4.33 (m, 2H)、3.85 (m, 2H)、3.70 (s, 6H)、3.63 (s, 4H)、3.08 (s, 2H)、2.83 (m, 3H)、2.37 (s, 2H)、2.18 (m, 4H)、1.94 (m, 3H)、1.24 (m, 2H)、1.05 (m, 2H)、0.86 (m, 1

20

2H) ; MS (ESI+) m/z (相対存在率) 909 (100, M+H)⁺。

【 1000 】

【 化 709 】



30

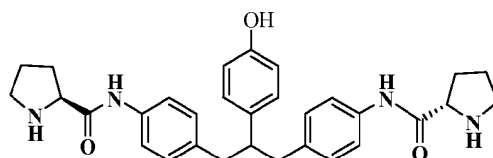
[実施例 6]

ジメチル (2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - シクロヘキシルフェニル) シクロプロパン - 1, 2 - ジイル) ビス (4, 1 - フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキサメチレン) ビス (ピロリジン - 2, 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバメート

【 1001 】

【 化 710 】

40



実施例 6 A

(2S, 2'S) - N, N' - (4, 4' - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) シクロプロパン - 1, 2 - ジイル) ビス (4, 1 - フェニレン)) ジピロリジン - 2 - カルボキサミド

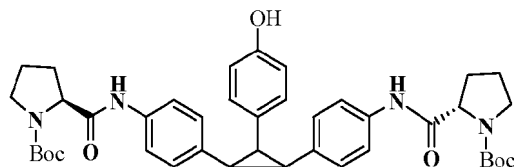
実施例 2 B からの生成物 (850 mg、1.06 mmol) に、三臭化ホウ素 (ジクロ

50

ロメタン中 1.0 M、2.34 mL、2.34 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 中溶液を室温で 0.25 時間加えた。次いでメタノール (25 mL) を溶液に加え、混合物を濃縮して、標題化合物 540 mg (76%) をビス臭化水素酸塩として得た。MS (ESI) m/z 511 (M+H)⁺。

【1002】

【化711】



10

実施例 6 B

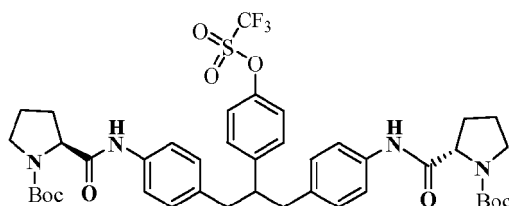
(2S, 2'S) - tert - ブチル 2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) シクロプロパン - 1, 2 - ジイル) ビス (4, 1 - フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキシメチレン) ジピロリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 6 A からの生成物のビス臭化水素酸塩 (600 mg、0.893 mmol) に、ジオキサン (25 mL) およびメタノール (3 mL) 中の二炭酸ジ - tert - ブチル (487 mg、2.23 mmol) およびトリエチルアミン (2.49 mL、17.86 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで混合物を濃縮した。1 N HCl の溶液 (10 mL) を残留物に加え、続いてジクロロメタン (10 mL で 2 回) で抽出した。有機抽出物を乾燥し、濾過し、濃縮した。次いで残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中メタノール) により精製して、標題化合物 425 mg (67%) を得た。MS (ESI) m/z 711 (M+H)⁺。その代わりに、Raney (登録商標) ニッケルおよび高圧環境下での水素を用いることにより、実施例 2 B の生成物中のベンジル基を除去して、実施例 6 B (tert - ブトキシカルボニル基を除去していない。) を得ることができる。

20

【1003】

【化712】



30

実施例 6 C

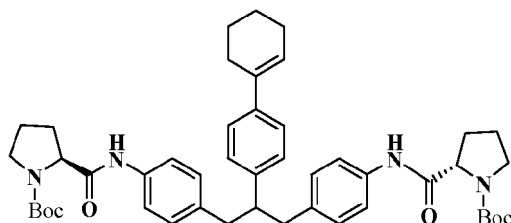
(2S, 2'S) - tert - ブチル 2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) フェニル) シクロプロパン - 1, 2 - ジイル) ビス (4, 1 - フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキシメチレン) ジピロリジン - 1 - カルボキシレート

ジクロロメタン (3 mL) に溶解した実施例 6 B からの生成物 (50 mg、0.07 mmol) に、トリエチルアミン (0.098 mL、0.702 mmol) を加えた。次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.059 mL、0.352 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液を、室温で滴下添加した。1 時間後、1 N HCl の溶液 (5 mL) を加え、続いてジクロロメタン (10 mL) で抽出した。有機抽出物を乾燥し、濾過し、濃縮して、標題化合物 60 mg (100%) を得た。MS (ESI) m/z 843 (M+H)⁺。

40

【1004】

【化713】



実施例6D

(2*S*, 2'*S*) - tert - ブチル 2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - シクロヘキシルフェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボキシレート

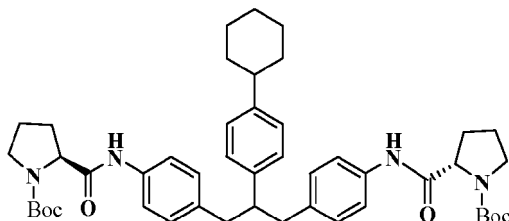
10

ジメトキシエタン(3 mL)および水(1 mL)中の実施例6Cからの生成物(60 mg、0.070 mmol)、1 - シクロヘキセン - イル - ボロン酸ピナコールエステル(16.3 mg、0.078 mmol)、重炭酸ナトリウム(29.9 mg、0.356 mmol)および[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(13 mg、0.018 mmol)を80 °Cで17時間加熱した。次いで水(5 mL)を混合物に加え、続いて酢酸エチル(5 mLで2回)で抽出した。有機抽出物を乾燥し、濾過し、濃縮した。次いで残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチル)により精製して、標題化合物20 mg(36%)を得た。MS(EI) m/z 776 (M+H)⁺。

20

【1005】

【化714】



30

実施例6E

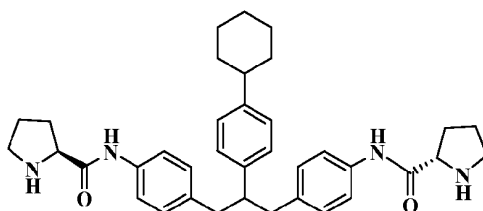
(2*S*, 2'*S*) - tert - ブチル 2, 2' - (4, 4' - (3 - (4 - シクロヘキシルフェニル)シクロプロパン - 1, 2 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボキシレート

メタノール(3 mL)中の実施例6Dからの生成物(20 mg、0.026 mmol)に、10%パラジウム炭素(11 mg、0.103 mmol)を加え、混合物を水素雰囲気(風船)下に置いた。室温で24時間水素化した後、混合物を珪藻土を通して濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物20 mg(100%)を得た。MS(EI) m/z 778 (M+H)⁺。

【1006】

【化715】

40



実施例6F

(2*S*, 2'*S*) - N, N' - (4, 4' - (3 - (4 - シクロヘキシルフェニル)シク

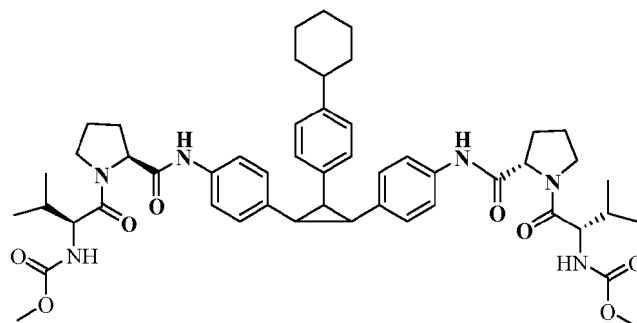
50

ロプロパン - 1 , 2 - ジイル)ビス(4 , 1 - フェニレン))ジピロリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 6 F からの生成物 (2 0 m g 、 0 . 0 2 6 m m o l) を、実施例 1 D に記載した方法を用いて処理して、標題化合物 1 5 m g (1 0 0 %) を得た。

【 1 0 0 7 】

【 化 7 1 6 】



10

実施例 6 G

ジメチル (2 S , 2 ' S) - 1 , 1 ' - ((2 S , 2 ' S) - 2 , 2 ' - (4 , 4 ' - (3 - (4 - シクロヘキシルフェニル) シクロプロパン - 1 , 2 - ジイル) ビス (4 , 1 - フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキソメチレン) ビス (ピロリジン - 2 , 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 , 1 - ジイル) ジカルバメート

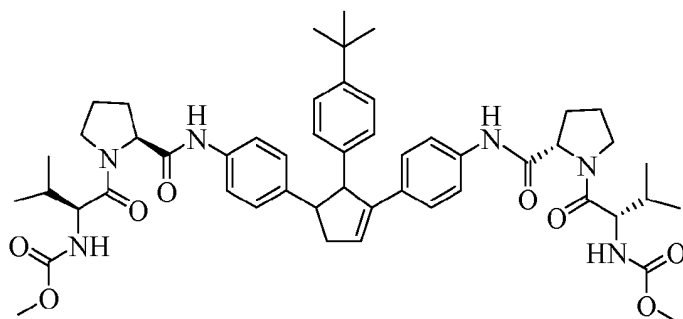
20

実施例 6 F からの生成物 (1 5 m g 、 0 . 0 2 6 m m o l) および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (9 m g 、 0 . 0 5 2 m m o l) を、実施例 1 E に記載した方法を用いて処理して、標題化合物 9 m g (4 0 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 9 . 9 6 (s , 1 H) 、 9 . 8 7 (s , 1 H) 、 7 . 5 3 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) 、 7 . 3 3 (m , 5 H) 、 6 . 9 8 (m , 5 H) 、 4 . 4 3 (m , 1 H) 、 4 . 3 9 (m , 1 H) 、 4 . 0 2 (m , 2 H) 、 3 . 8 0 (m , 4 H) 、 3 . 6 1 (m , 2 H) 、 3 . 5 4 (m , 6 H) 、 2 . 9 0 (m , 1 H) 、 2 . 7 4 (m , 1 H) 、 2 . 6 8 (m , 1 H) 、 2 . 1 2 (m , 2 H) 、 1 . 8 0 (m , 1 4 H) 、 1 . 2 6 (m , 5 H) 、 0 . 8 8 (m , 1 2 H) ; M S (E S I) m / z 8 9 1 (M + H) ⁺。

30

【 1 0 0 8 】

【 化 7 1 7 】



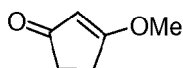
40

[実施例 7]

ジメチル (2 S , 2 ' S) - 1 , 1 ' - ((2 S , 2 ' S) - 2 , 2 ' - (4 , 4 ' - (2 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) シクロペンタ - 3 - エン - 1 , 3 - ジイル) ビス (4 , 1 - フェニレン) ビス (アザンジイル) ビス (オキソメチレン)) ビス (ピロリジン - 2 , 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 , 1 - ジイル) ジカルバメート

【 1 0 0 9 】

【化718】



実施例7A

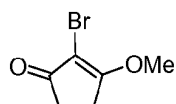
3-メトキシシクロペンタ-2-エノン

1,3-シクロペンタンジオン(15.0g、153mmol)およびI₂(1.164g、4.59mmol)のメタノール(150mL)中混合物を25℃で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル(200mL)に溶解し、Na₂S₂O₃水溶液(100mL)、水(100mL)およびブライン(100mL)で順次洗

10

【1010】

【化719】



実施例7B

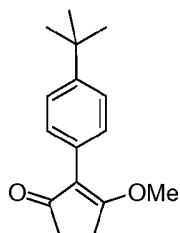
2-ブロモ-3-メトキシシクロペンタ-2-エノン

実施例7A(500mg、4.46mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(794mg、4.46mmol)のジクロロメタン(5mL)中混合物を25℃で16時間撹拌した。混合物を真空で濃縮した。残留物をシリカカラム(ジクロロメタン/メタノール=200:1、v/v)上で精製して、標題化合物(650mg、3.40mmol、収率76%)を固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 4.12(s, 3H)、2.79-2.82(m, 2H)、2.62-2.65(m, 2H); LC/MS(ESI)m/z 191(M+H)⁺。

20

【1011】

【化720】



30

実施例7C

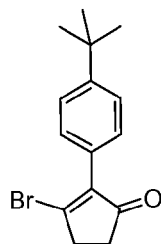
2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メトキシシクロペンタ-2-エノン

実施例7B(440mg、2.303mmol)、4-tert-ブチルフェニルボロン酸(492mg、2.76mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(188mg、0.230mmol)およびK₂CO₃(637mg、4.61mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)および水(0.5mL)中混合物を100℃で16時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、ブライン(30mLで4回)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル上、石油エーテル/酢酸エチル=5:1、v/vで溶離)により精製して、標題化合物(445mg、1.821mmol、収率79%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z 245(M+H)⁺。

40

【1012】

【化721】



実施例7D

10

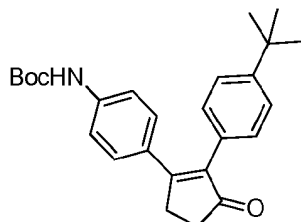
3-ブロモ-2-(4-tert-ブチルフェニル)シクロペンタ-2-エノン

実施例7C(245mg、1.003mmol)の1,2-ジクロロエタン(5mL)中溶液に、 PBr_3 (0.142mL、1.504mmol)を加えた。得られた混合物を1時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、砕いた氷上に注ぎ入れた。有機層を分離し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル上、ジクロロメタン/メタノール=200:1、v/vで溶離)により精製して、標題化合物(200mg、0.682mmol、収率68.0%)を薄黄色固体として得た。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ppm 7.38(s, 4H)、3.00-3.03(m, 2H)、2.62-2.65(m, 2H)、1.26(s, 9H); LC/MS(ESI) m/z 293(M+H)⁺。

20

【1013】

【化722】



30

実施例7E

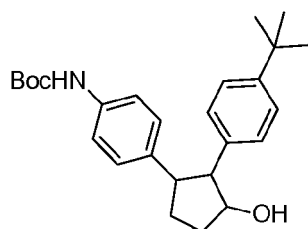
tert-ブチル4-(2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-オキシシクロペンタ-1-エニル)フェニルカルバメート

実施例7D(88mg、0.300mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルカルバメート(105mg、0.330mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(24.51mg、0.030mmol)および K_2CO_3 (83mg、0.600mmol)の1,4-ジオキサソ(2mL)および水(0.5mL)中混合物を100で16時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、ブライン(10mLで4回)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=2:1、v/vで溶離)により精製して、標題化合物(60mg、0.148mmol、収率49.3%)を白色固体として得た。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ppm 7.28-7.36(m, 6H)、7.14(d, $J=8.0$ Hz, 2H)、6.52(s, 1H)、3.00-3.03(m, 2H)、2.66-2.69(m, 2H)、1.51(s, 9H)、1.32(s, 9H); LC/MS(ESI) m/z 406(M+H)⁺。

40

【1014】

【化723】



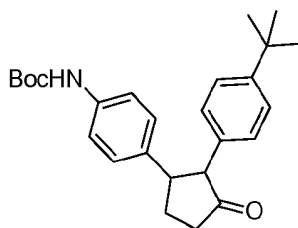
実施例7F

tert-ブチル4-(2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ヒドロキシシクロペンチル)フェニルカルバメート

実施例7E(20mg、0.049mmol)および10%パラジウム炭素(5.25mg、0.049mmol)のメタノール(4mL)中混合物を水素雰囲気(風船)下25で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物をさらに精製せずに次のステップに直接使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 6.67-7.25(m, 8H)、6.26(s, 1H)、4.53(brs, 1H)、3.52(brs, 1H)、3.29(br, 1H)、1.82-2.24(m, 4H)、1.45(s, 9H)、1.20(s, 9H); LC/MS(ESI)m/z 408(M-H)⁻。

【1015】

【化724】



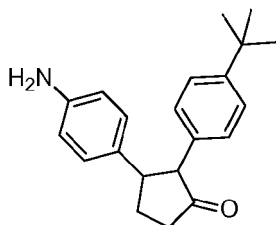
実施例7G

tert-ブチル4-(2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-オキシシクロペンチル)フェニルカルバメート

粗製の実施例7F(263mg、0.641mmol)およびデス-マーチンペルヨージナン(299mg、0.705mmol)のジクロロメタン(4mL)中混合物を25で30分間攪拌した。混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(10mLで4回)で洗浄し、次いで飽和Na₂S₂O₄溶液(10mLで4回)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=200:1、v/vで溶離)により精製して、標題化合物(60mg、0.147mmol、収率22.97%)を薄黄色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 7.18-7.20(m, 4H)、7.05(d, J=8.8Hz, 2H)、6.89(d, J=8.4Hz, 2H)、6.33(s, 1H)、3.32-3.42(m, 2H)、2.57-2.63(m, 1H)、2.33-2.41(m, 2H)、1.95-1.98(m, 1H)、1.44(s, 9H)、1.18(s, 9H); LC/MS(ESI)m/z 406(M-H)⁻。

【1016】

【化725】



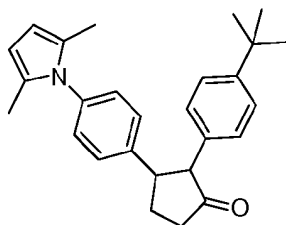
実施例7H

3-(4-アミノフェニル)-2-(4-tert-ブチルフェニル)シクロペンタノン
 実施例7G(1.3g、3.19mmol)のジクロロメタン(12mL)およびトリフルオロ酢酸(4mL)中混合物を周囲温度で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(30mLで3回)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=2:1、v/v)により精製して、標題化合物(586mg、1.906mmol、収率59.8%)を固体として得た。LC/MS(ESI)m/z308(M+H)⁺。

10

【1017】

【化726】



20

実施例7I

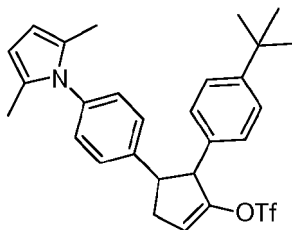
2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)フェニル)シクロペンタノン

実施例7H(300mg、0.976mmol)、ヘキサン-2,5-ジオン(134mg、1.171mmol)およびp-トルエンスルホン酸(1.856mg、9.76μmol)のトルエン(2mL)中混合物を110℃で1時間攪拌した。混合物を真空で濃縮した。残留物をさらに精製せずに次のステップに直接使用した。LC/MS(ESI)m/z386(M+H)⁺。

30

【1018】

【化727】



40

実施例7J

5-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)フェニル)シクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート

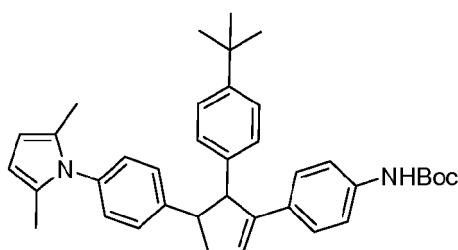
粗製の実施例7I(376mg、0.976mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)中溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.171mL、1.171mmol、テトラヒドロフラン)を-78℃で滴下添加した。周囲温度で30分間攪拌し

50

た後、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]メタンスルホンアミド(418 mg、1.171 mmol)を、-78 で反応混合物に一度に加えた。次いで混合物を室温に加温し、終夜撹拌した。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。有機層を分離し、真空で濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20:1、v/vで溶離)により精製して、標題化合物(300 mg、0.580 mmol、収率59.4%)を油状物として得た。LC/MS(ESI)m/z 518 (M+H)⁺。

【1019】

【化728】



10

実施例7K

tert-ブチル4-(5-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)フェニル)シクロペンタ-1-エニル)フェニルカルバメート

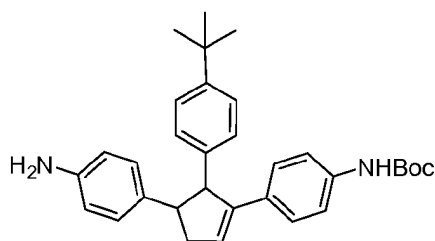
20

実施例7J(373 mg、0.721 mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルカルバメート(253 mg、0.793 mmol)、K₂CO₃(299 mg、2.162 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(58.8 mg、0.072 mmol)の1,4-ジオキサン(4 mL)および水(1 mL)中混合物を100 で16時間加熱した。混合物を真空で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル上、ジクロロメタン/石油エーテル=2:1、v/vで溶離)により精製して、標題化合物(386 mg、0.688 mmol、収率95%)を固体として得た。LC/MS(ESI)m/z 561 (M+H)⁺。

30

【1020】

【化729】



40

実施例7L

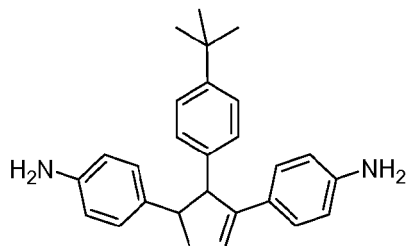
tert-ブチル4-(4-(4-アミノフェニル)-5-(4-tert-ブチルフェニル)シクロペンタ-1-エニル)フェニルカルバメート

実施例7K(475 mg、0.847 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(353 mg、5.08 mmol)およびKOH(143 mg、2.54 mmol)のエタノール(6 mL)および水(2 mL)中混合物を65 で48時間撹拌した。混合物を真空で濃縮した。残留物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、ブライン(6 mLで2回)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をさらに精製せずに次のステップに直接使用した。LC/MS(ESI)m/z 483 (M+H)⁺。

【1021】

50

【化730】



実施例7M

4,4'-(2-(4-tert-ブチルフェニル)シクロペンタ-3-エン-1,3-ジイル)ジアニリン

10

粗製の実施例7L(372mg、0.771mmol)のジクロロメタン(3mL)およびトリフルオロ酢酸(1mL)中混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をNaHCO₃水溶液中で中和し、ジクロロメタン(10mLで2回)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル上、ジクロロメタン/メタノール=50:1、v/vで溶離)により精製して、標題化合物(240mg、0.627mmol、収率81%)を褐色固体として得た。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) ppm 7.12(d, J=8.8Hz, 2H)、6.98(d, J=8.8Hz, 2H)、6.89(d, J=8.4Hz, 2H)、6.86(d, J=8.4Hz, 2H)、6.57(d, J=8.4Hz, 2H)、6.43

20

【1022】

実施例7N

ジメチル(2S,2'S)-1,1'-(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(2-(4-tert-ブチルフェニル)シクロペンタ-3-エン-1,3-ジイル)ビス(4,1-フェニレン)ビス(アザンジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル)ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバメート

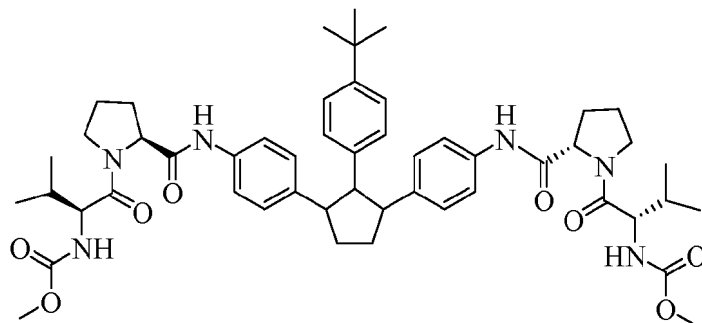
30

中間体9(103mg、0.376mmol)、実施例7M(80mg、0.188mmol)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP(登録商標)、215mg、0.414mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.197mL、1.129mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次いで混合物を分取HPLC(装置:Gilson281(PHG008);カラム:Waters Xbridge(商標)OBD(商標)C18 19*250mm、10μm;移動相A:水(10ppmNH₄HCO₃)B:アセトニトリル、勾配:8分で32-80%B、15分で停止;流量(mL/分)30.00;検出波長(nm)214/254;保持時間(分)7.6;注入数2.00;粗製試料の純度(%)17.82)により精製して、標

40

【1023】

【化 7 3 1】



10

【実施例 8】

ジメチル(2*S*, 2'*S*)-1, 1'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-((4, 4'-((2-(4-tert-ブチルフェニル)シクロペンタン-1, 3-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル)ビス(オキシメチレン))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバメート

実施例 7 N (50 mg、0.056 mmol) および 10% パラジウム炭素 (5.97 mg、0.056 mmol) のメタノール (1 mL) 中混合物を水素 (風船) 下 30 で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物を分取 HPLC (装置: Waters 2767 PHW003; カラム: Boston C18 10 μm 2 * 250 mm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₄HCO₃); B: アセトニトリル、勾配: 8 分で 55 - 85% B、14 分で停止; 流量 (mL/分) 30.00; 検出波長 (nm) 214 / 254; 保持時間 (分) 8.18; 注入数 2.00; 粗製試料の純度 (%) 70) により精製して、標題化合物 (31 mg、0.035 mmol、収率 61.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 6.70 - 7.37 (m, 12 H)、4.51 - 4.53 (m, 2 H)、4.20 - 4.23 (m, 2 H)、3.95 - 3.98 (m, 2 H)、3.49 - 3.73 (m, 10 H)、3.15 - 3.18 (m, 1 H)、2.01 - 2.55 (m, 14 H)、1.18 - 1.22 (m, 9 H)、0.96 - 1.05 (m, 12 H); LC/MS (ESI) m/z 893 (M+H)⁺。

20

30

【1024】

実施例 2、3、4 および 6 の標題化合物は、5% FBS の存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC₅₀ 値を示した。実施例 1、5 および 8 の標題化合物は、5% FBS の存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 から約 1 nM の EC₅₀ 値を示した。実施例 7 の標題化合物は、5% FBS の存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 1 から約 5 nM の EC₅₀ 値を示した。

【1025】

本発明では、実施例 1 - 8 における各化合物の薬学的に許容される塩、ならびに以下に記載する各化合物の薬学的に許容される塩も想到される。

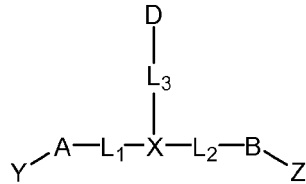
40

【1026】

同様に、以下の式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩も、上記したスキームおよび手順に従って同様に調製でき、

【1027】

【化732】

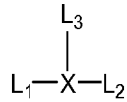


式中、Aは表1 aから選択され、Bは表1 bから選択され、Dは表2から選択され、YおよびZは各々独立に表3から選択され、

【1028】

【化733】

10



は表4から選択され、A、B、DおよびXは各々独立に1つまたは複数の R_A で場合によって置換されており、DはJで場合によって置換されており、J、 L_1 、 L_2 、 L_3 および R_A は上記した通りである。好ましくは、 L_1 、 L_2 および L_3 は結合である。

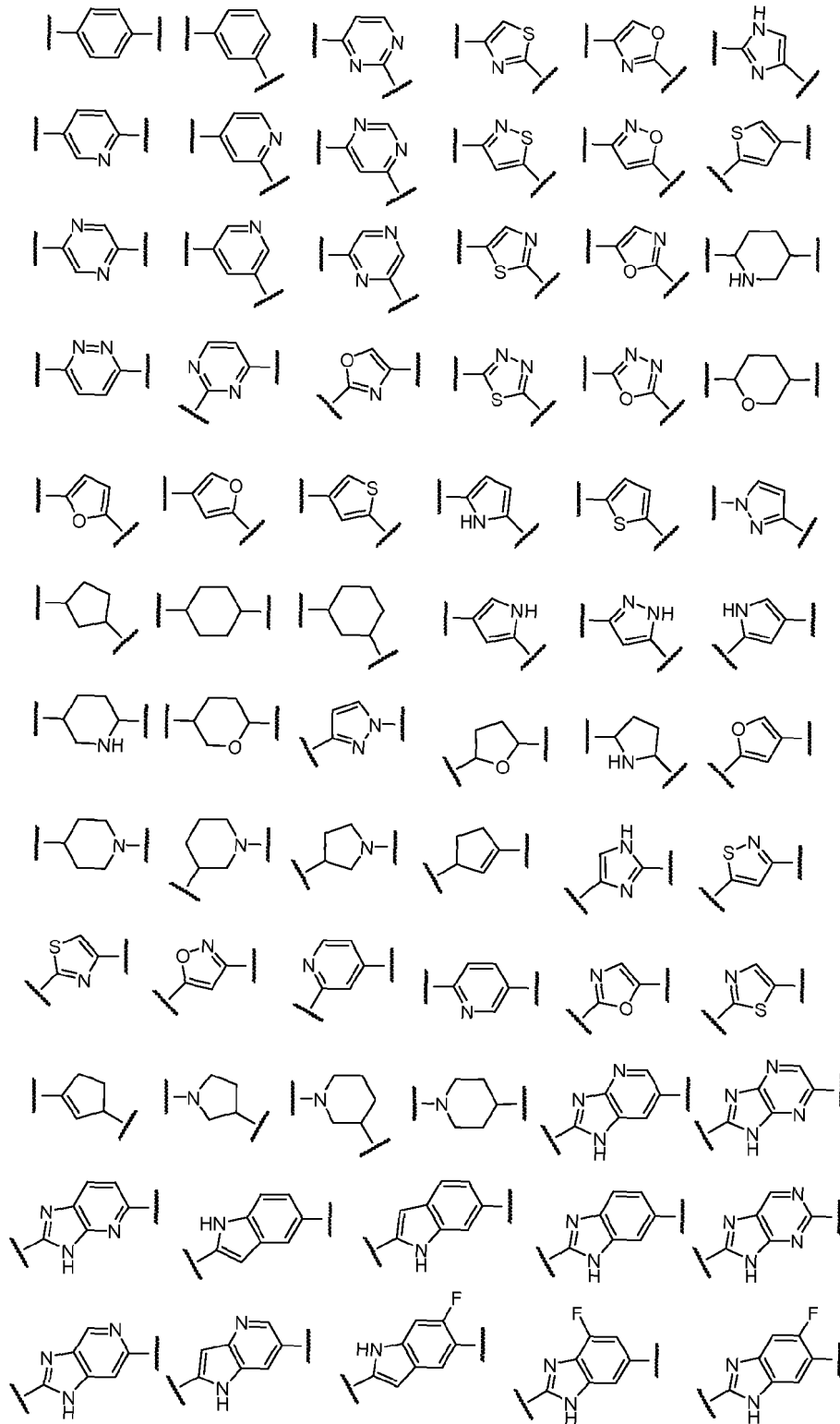
【1029】

表1 a . A

【1030】

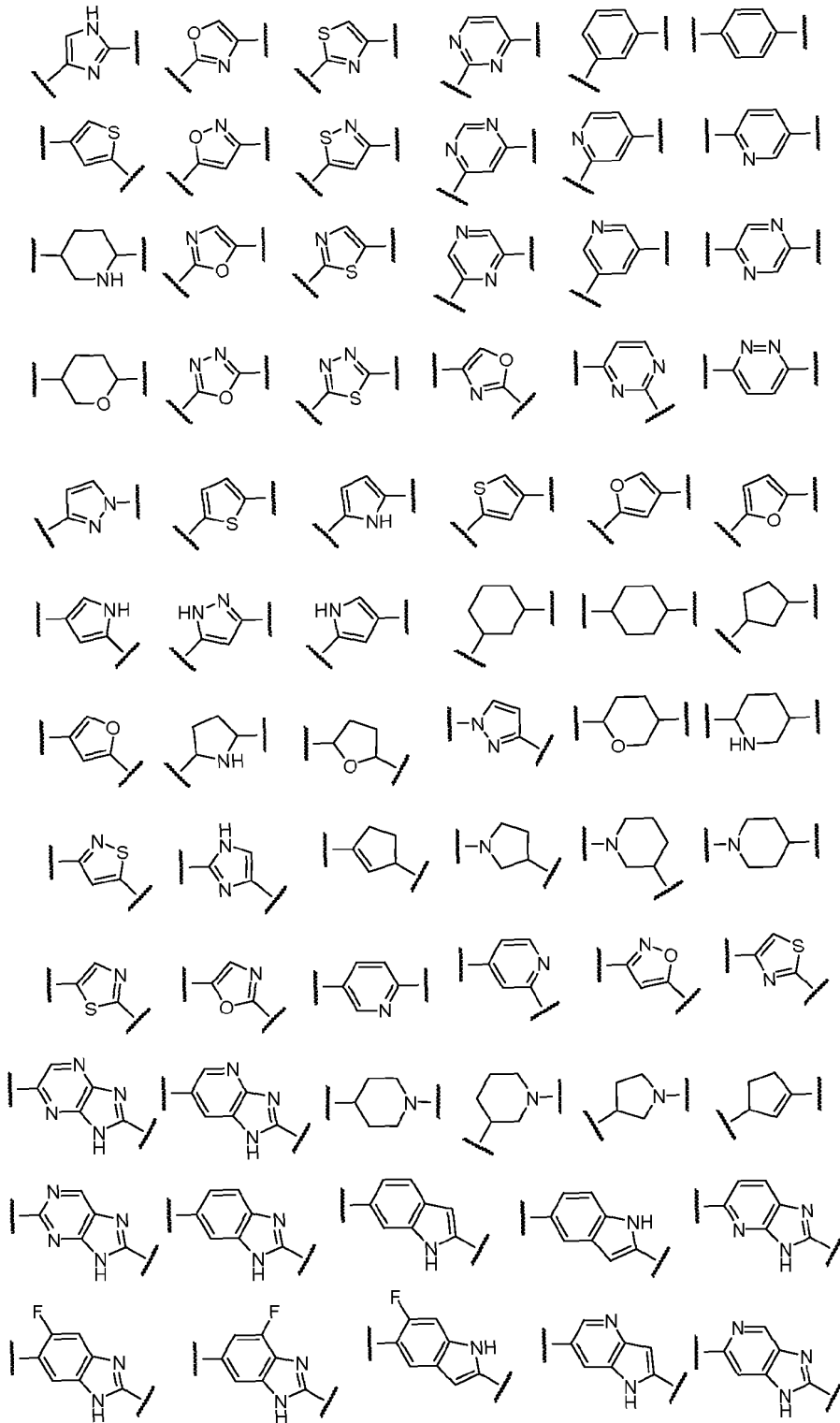
20

【化 7 3 4】



【 1 0 3 1 】
表 1 b . B
【 1 0 3 2 】

【化 7 3 5】



10

20

30

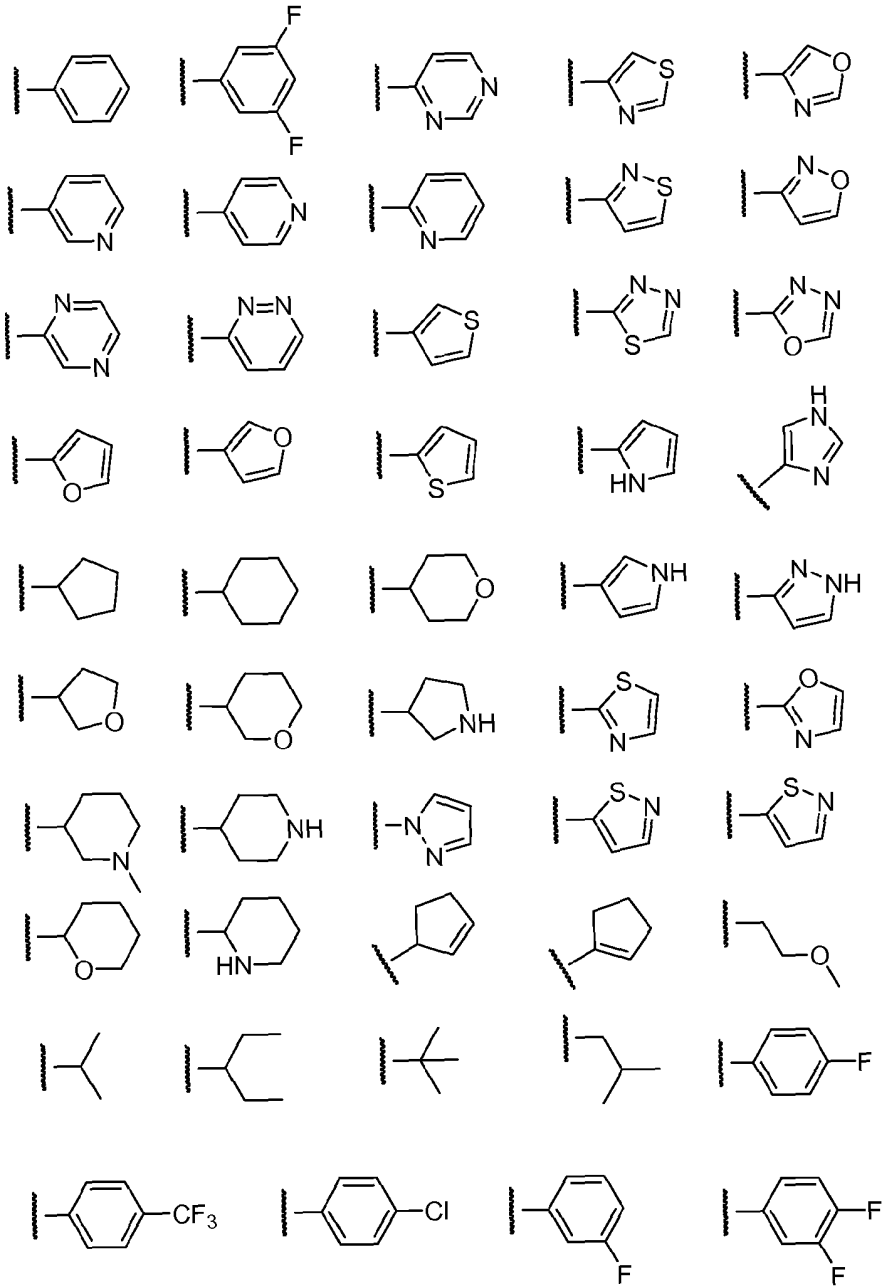
40

【 1 0 3 3 】

表 2 . D

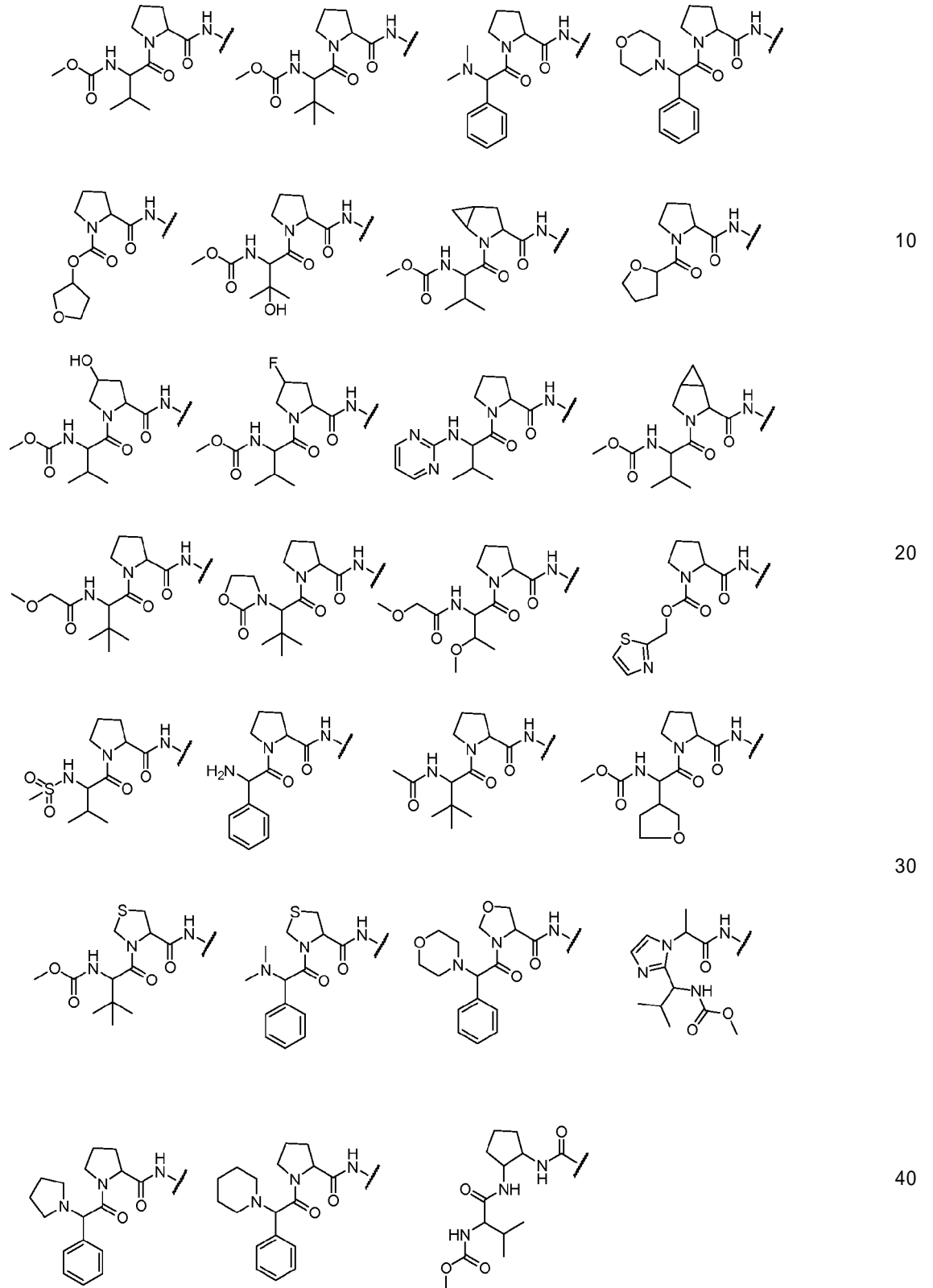
【 1 0 3 4 】

【化736】



【1035】
 表3 . YおよびZ
 【1036】

【化 7 3 7】

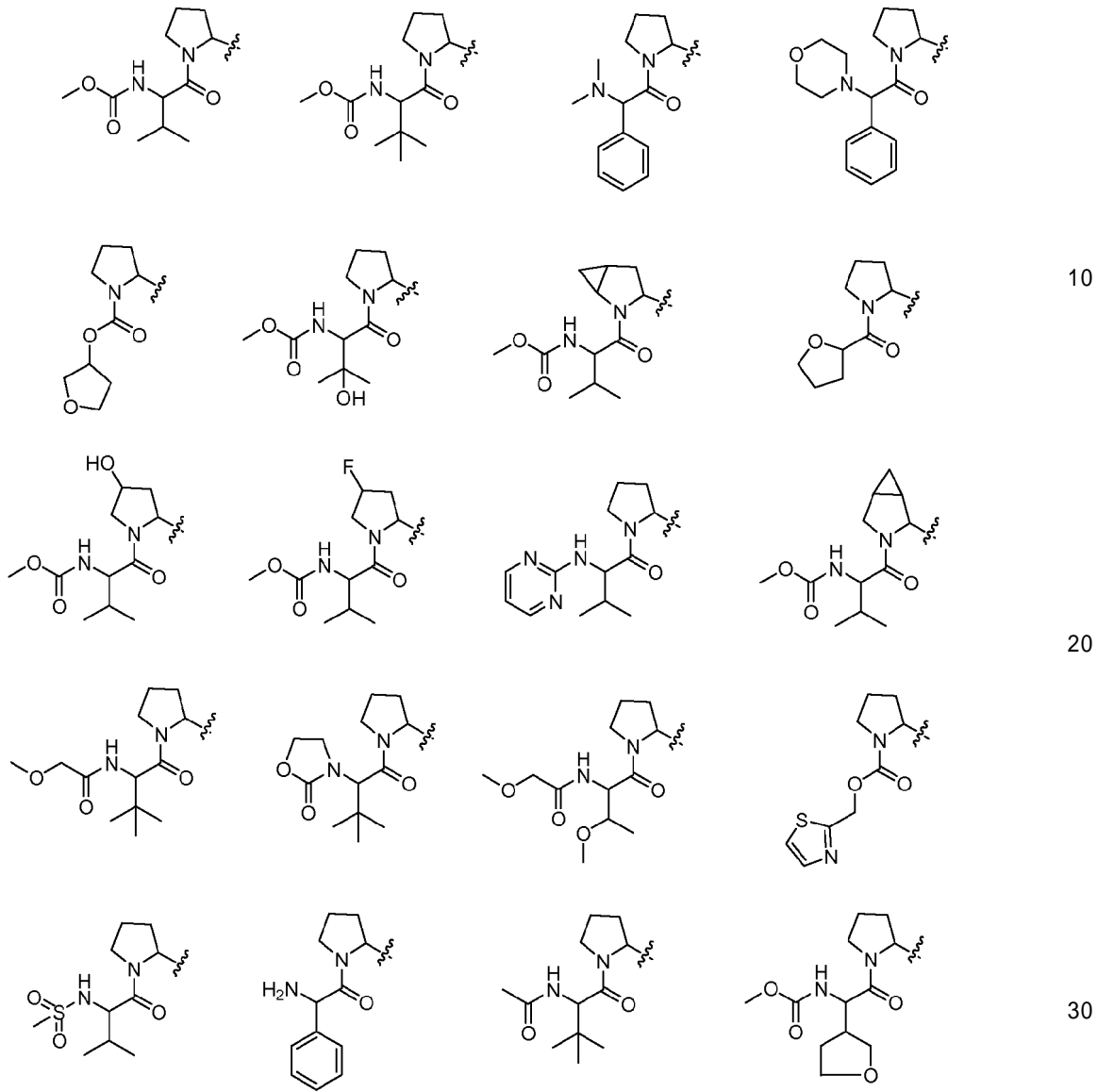


【 1 0 3 7】

表 3 . Y および Z (続 き)

【 1 0 3 8】

【化738】

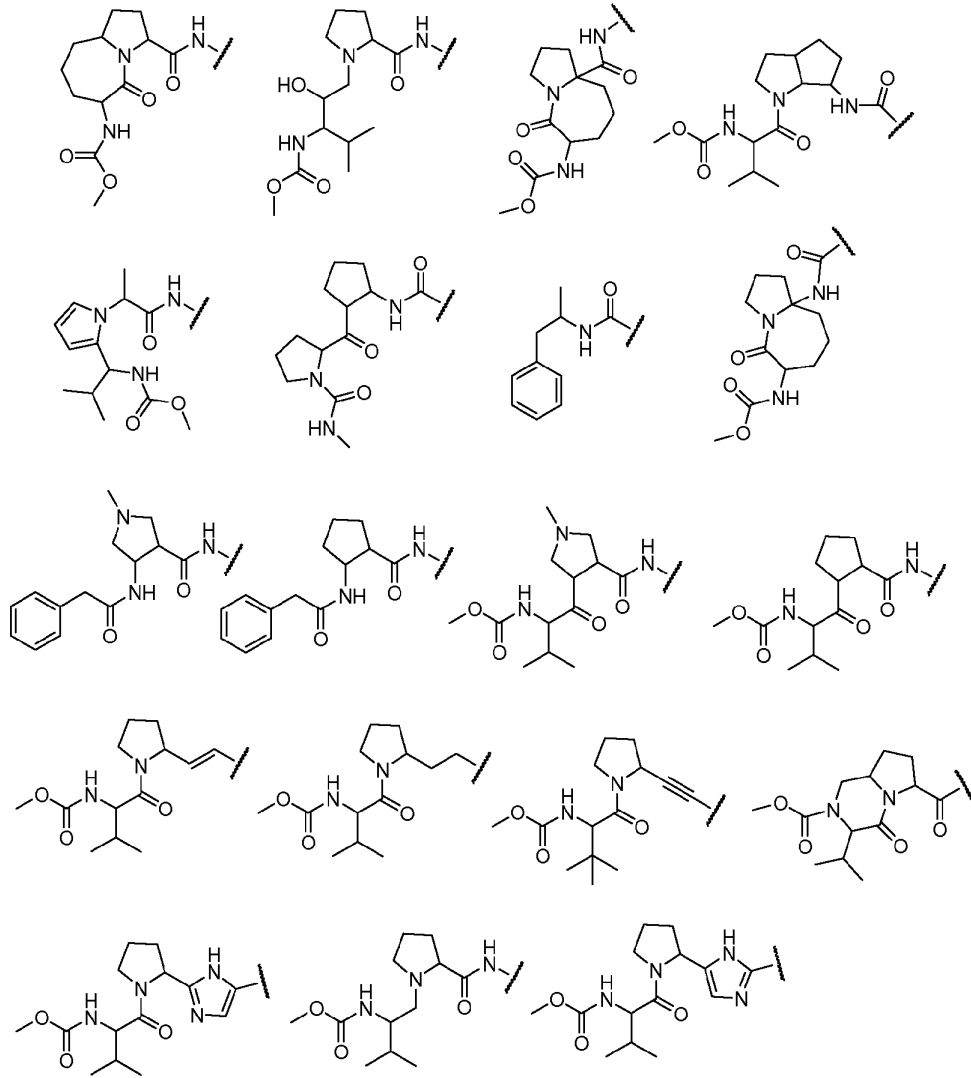


【1039】

表3.YおよびZ(続き)

【1040】

【化 7 3 9】

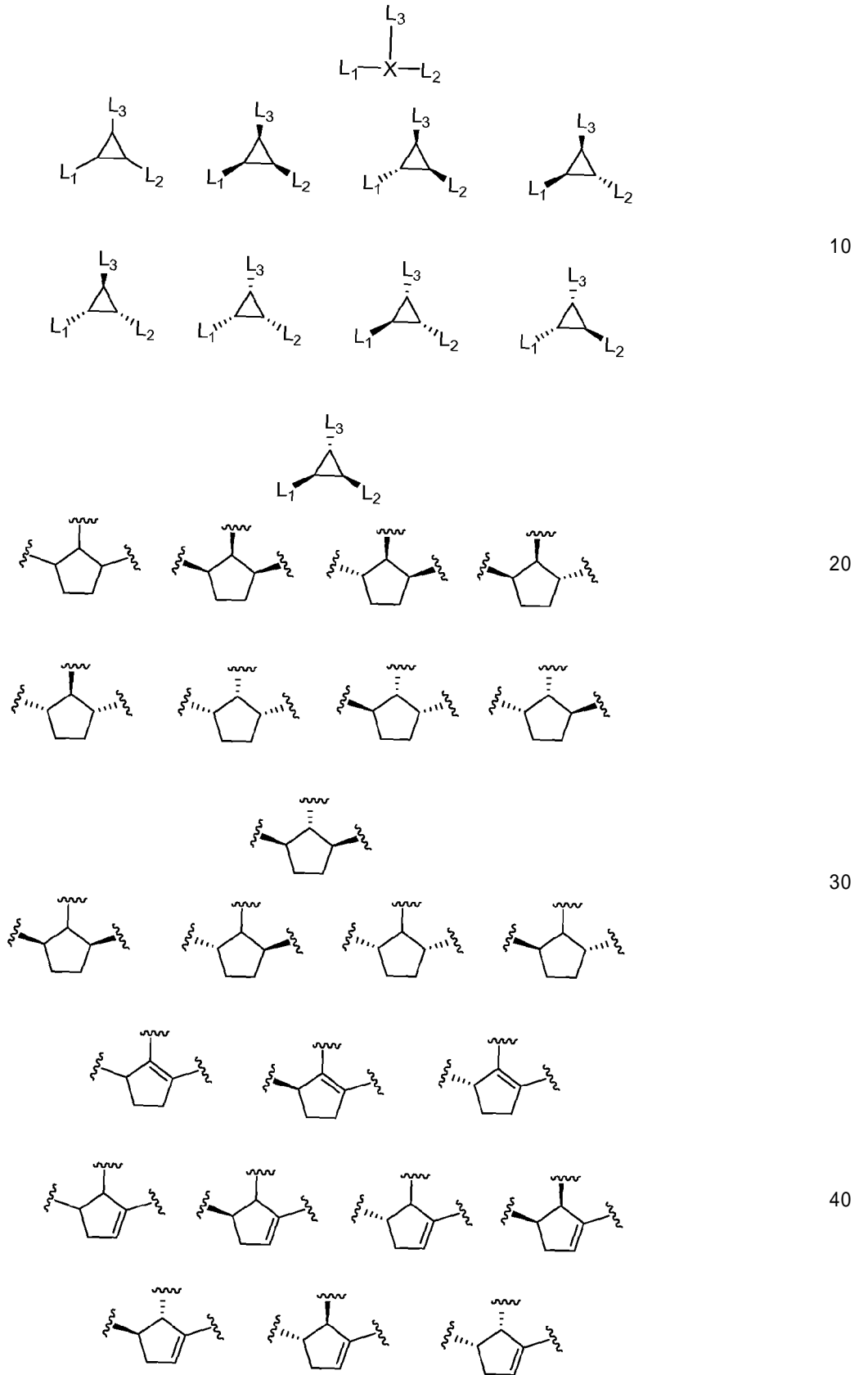


【 1 0 4 1 】

表 4 .

【 1 0 4 2 】

【化740】



【1043】

各化合物の抗HCV活性は、5% FBSの存在下でのレプリコンにおけるルシフェラーゼレポーター遺伝子の活性を測定することにより求めることができる。ルシフェラーゼレポーター遺伝子をHCV IRESに代えてポリオウイルスIRESの翻訳制御下に置き

、HuH-7細胞を用いてレプリコンの複製を支援する。

【1044】

本発明の化合物の阻害活性は、当業界で公知の各種アッセイを用いて評価することができる。例えば、2つの安定なサブゲノムレプリコン細胞系を細胞培養における化合物特性決定に用いることができ、1つは遺伝子型1a-H77由来であり、他方は遺伝子型1b-Con1由来であり、それらはそれぞれUniversity of Texas Medical Branch, Galveston, TXまたはApath, LLC, St. Louis, MOから得られる。レプリコン構築物はバイシストロニックサブゲノムレプリコンであることができる。遺伝子型1aレプリコン構築物は、HCVのH77株由来のNS3-NS5Bコード領域(1a-H77)を含む。そのレプリコンは、ホタルルシフェラーゼレポーターおよびネオマイシンホスホトランスフェラーゼ(Neo)選択可能なマーカーも有する。FMDV2aプロテアーゼによって分離されたこれら2つのコード領域は、バイシストロニックレプリコン構築物の第1のシストロンを含み、第2のシストロンは適応変異E1202G、K1691R、K2040RおよびS2204Iを伴うNS3-NS5Bコード領域を含む。1b-Con1レプリコン構築物は、HCV5'UTR、3'UTRおよびNS3-NS5Bコード領域が1b-Con1株由来であり、適応変異がK1609E、K1846TおよびY3005Cである以外は1a-H77レプリコンと同一である。さらに、1b-Con1レプリコン構築物は、HCVIRESとルシフェラーゼ遺伝子との間にポリオウイルスIRESを含む。レプリコン細胞系は、10%(v/v)ウシ胎仔血清(FBS)、ペニシリン100IU/ml、ストレプトマイシン100mg/ml(Invitrogen)およびG418200mg/ml(Invitrogen)を含むDulbecco改変イーグル培地(DMEM)中で維持することができる。

【1045】

本発明の化合物のHCV複製に対する阻害効果は、ルシフェラーゼレポーター遺伝子の活性を測定することにより求めることができる。例えば、5%FBSを含むDMEM100μl中細胞5000個/ウェルの密度で、レプリコン含有細胞を96ウェルプレート中に播種することができる。翌日、化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)で希釈して、一連の8回の半対数希釈で200倍原液を生成することができる。次いでその希釈系列を、5%FBSを含む培地でさらに100倍希釈することができる。5%FBS含有DMEM100μlがすでに入った終夜細胞培養プレートに、阻害薬を含む培地を加える。ヒト血漿存在下での阻害活性を測定するアッセイでは、終夜細胞培養プレートからの培地を、40%ヒト血漿および5%FBSを含むDMEMと交換することができる。細胞を組織培養インキュベータで3日間インキュベートすることができ、その後PassiveLysis緩衝液(Promega)30μlを各ウェルに加えることができ、次いでプレートを揺らしながら15分間インキュベートして細胞を溶解させる。ルシフェリン溶液(100μl、Promega)を各ウェルに加えることができ、ルシフェラーゼ活性をVictorII照度計(Perkin-Elmer)を用いて測定することができる。HCVRNA複製の阻害パーセントを、各化合物濃度について計算することができる。4パラメータロジスティック方程式に適合する非線形回帰曲線およびGraphPadPrism4ソフトウェアを用いてEC₅₀値を計算することができる。上記のアッセイまたは同様の細胞に基づくレプリコンアッセイを用いると、本発明の代表的な化合物は、HCV複製に対して大幅に阻害活性を示した。

【1046】

本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物も特徴とする。本発明の医薬組成物は、1つまたは複数の本発明の化合物を含むことができ、その各々が式I(またはI_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_FもしくはI_G)を有する。

【1047】

さらに本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む医薬組成物を特徴とする。限定されるものではないが、薬学的に許容される塩は

10

20

30

40

50

、両性イオンであるか、または薬学的に許容される無機もしくは有機の酸または塩基から誘導されるものであることができる。好ましくは薬学的に許容される塩は、過度の毒性、刺激またはアレルギー応答なく、その化合物の遊離酸または塩基の生物学的有効性を保持するものであり、妥当な利益/リスク比を有し、所期の用途において有効であり、生物学的または他の形で望ましくないものではない。

【1048】

本発明はさらに、本発明の化合物（またはこの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）および別の治療剤を含む医薬組成物を特徴とする。限定するものではなく例示として、これら他の治療剤は、抗ウイルス薬（例えば、抗HIV薬、抗HBV薬またはHCVプロテアーゼ阻害薬、HCVポリメラーゼ阻害薬、HCVヘリカーゼ阻害薬、IRES阻害薬もしくはNS5A阻害薬などの他の抗HCV薬）、抗菌薬、抗真菌薬、免疫調節剤、抗癌剤もしくは化学療法剤、抗炎症剤、アンチセンスRNA、siRNA、抗体または肝硬変もしくは肝臓の炎症を治療するための薬剤から選択することができる。これら他の治療剤の具体例には、リバビリン、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン、ペグ化インターフェロン α -2b、ペグ化インターフェロン α -2a、リバビリン、ピラミジン、R-5158、ニタゾキサニド、アマンタジン、Debio-025、NIM-811、R7128、R1626、R4048、T-1106、PSI-7851 (Pharmasset) (ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、PSI-938 (Pharmasset) (ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、PF-00868554、ANA-598、IDX184 (ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、IDX102、IDX375 (非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、GS-9190 (非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、VCH-759、VCH-916、MK-3281、BCX-4678、MK-3281、VBY708、ANA598、GL59728、GL60667、BMS-790052 (NS5A阻害薬)、BMS-791325 (プロテアーゼ阻害薬)、BMS-650032、BMS-824393、GS-9132、ACH-1095 (プロテアーゼ阻害薬)、AP-H005、A-831 (Arrow Therapeutics) (NS5A阻害薬)、A-689 (Arrow Therapeutics) (NS5A阻害薬)、INX08189 (Inhibitex) (ポリメラーゼ阻害薬)、AZD2836、テラプレビル (プロテアーゼ阻害薬)、ボセプレビル (プロテアーゼ阻害薬)、ITMN-191 (Intermune/Roche)、BI-201335 (プロテアーゼ阻害薬)、VBY-376、VX-500 (Vertex) (プロテアーゼ阻害薬)、PHX-B、ACH-1625、IDX136、IDX316、VX-813 (Vertex) (プロテアーゼ阻害薬)、SCH900518 (Schering-Plough)、TMC-435 (Tibotec) (プロテアーゼ阻害薬)、ITMN-191 (Intermune/Roche) (プロテアーゼ阻害薬)、MK-7009 (Merck) (プロテアーゼ阻害薬)、IDX-PI (Novartis)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、R7128 (Roche) (ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、MK-3281 (Merck)、MK-0608 (Merck) (ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、PF-868554 (Pfizer) (非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、PF-4878691 (Pfizer)、IDX-184 (Novartis)、IDX-375 (Pharmasset)、PPI-461 (Presidio) (NS5A阻害薬)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、GS-9190 (Gilead)、BMS-790052 (BMS)、アルブフェロン (Novartis)、ABT-450 (Abbott/Enanta) (プロテアーゼ阻害薬)、ABT-333 (Abbott) (非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、ABT-072 (Abbott) (非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、リトナビル、別のシトクロムP450モノオキシゲナーゼ阻害薬またはこれらの任意の組合せなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【1049】

1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、1つまたは複数の本発明の化合物 (

10

20

30

40

50

またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)および1つまたは複数の他の抗ウイルス薬を含む。

【1050】

別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、1つまたは複数の本発明の化合物(またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)および1つまたは複数の他の抗HCV薬を含む。例えば、本発明の医薬組成物は、式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_FもしくはI_Gを有する本発明の化合物(またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)およびHCVポリメラーゼ阻害薬(ヌクレオシドまたは非ヌクレオシド型のポリメラーゼ阻害薬など)、HCVプロテアーゼ阻害薬、HCVヘリカーゼ阻害薬、CD81阻害薬、サイクロフィリン阻害薬、IRES阻害薬またはNS5A阻害薬から選択される薬剤を含むことができる。

10

【1051】

さらに別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、1つまたは複数の本発明の化合物(またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)および抗HBV薬、抗HIV薬または抗A型肝炎薬、抗D型肝炎薬、抗E型肝炎薬もしくは抗G型肝炎薬などの1つまたは複数の他の抗ウイルス薬を含む。抗HBV薬の例には、アデホビル、ラミブジンおよびテノホビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。抗HIV薬の例には、リトナビル、ロピナビル、インディナビル、ネルフィナビル、サクイナビル、アンプレナビル、アタザナビル、チプラナビル、TMC-114、ホスアンプレナビル、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノホビル、ザルシタピン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC-125、L-870812、S-1360、エンビルチド、T-1249または他のHIVプロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼもしくは融合阻害薬などがあるが、これらに限定されるものではない。当業者に明らかのように、他の任意の望ましい抗ウイルス薬も、本発明の医薬組成物に含めることができる。

20

【1052】

好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物(例えば、式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_FもしくはI_Gの化合物または好ましくは実施例1-8から選択される化合物またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)およびHCVプロテアーゼ阻害薬を含む。別の好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物(例えば、式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_FもしくはI_Gの化合物または好ましくは実施例1-8から選択される化合物またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)およびHCVポリメラーゼ阻害薬(例えば、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬または好ましくはヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)を含む。さらに別の好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、(1)本発明の化合物(例えば、式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_FもしくはI_Gの化合物または好ましくは実施例1-8から選択される化合物またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)、(2)HCVプロテアーゼ阻害薬および(3)HCVポリメラーゼ阻害薬(例えば、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬または好ましくはヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)を含む。プロテアーゼおよびポリメラーゼ阻害薬の非限定的な例は上記で記載されている。

30

40

【1053】

本発明の医薬組成物は典型的に、薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。適切な薬学的に許容される担体/賦形剤の例には、糖類(例えば、乳糖、グルコースまたはショ糖)、デンプン類(例えば、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプン)、セルロースもしくはこれの誘導体(例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースまたは酢酸セルロース)、オイル類(例えば、落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油または大豆油)、グリコール類(例えば、プロピレングリコール)、緩衝剤(例えば、水酸化マグネシウムまたは水酸化アルミニウム)、寒天、アルギン酸、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、カカオバター、発熱物質を含まない水、等張生理食塩水、リンゲル液、エタノールまたはリン酸緩衝液などがあるが、

50

これらに限定されるものではない。潤滑剤、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤もしくは芳香剤、保存剤または酸化防止剤も、本発明の医薬組成物に含めることができる。

【1054】

本発明の医薬組成物は、当業界で周知の方法を用いて、それらの投与経路に基づいて製剤化することができる。例えば、無菌注射用製剤は、適切な分散剤または湿展剤および懸濁剤を用いて無菌注射用水性または油性懸濁液として調製することができる。直腸投与用の坐剤は、常温では固体であるが直腸温度では液体であることから、直腸で融解して薬剤を放出するカカオバターまたはポリエチレングリコール類などの適切な非刺激性賦形剤および薬剤を混合することにより調製することができる。経口投与用の固体剤形は、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤または粒剤であることができる。そのような固体剤形では、活性化化合物をショ糖、乳糖またはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混和することができる。固体剤形は、潤滑剤などの不活性希釈剤に加えて他の物質を含むこともできる。カプセル、錠剤および丸薬の場合、剤形は緩衝剤を含むこともできる。錠剤および丸薬はさらに、腸溶性コーティングと共に調製することができる。経口投与用の液体剤形には、当業界で通常使用される不活性希釈剤を含む薬学的に許容される乳濁液、液剤、懸濁液、シロップまたはエリキシル剤などがあり得る。液体剤形は、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤または芳香剤を含むこともできる。本発明の医薬組成物は、米国特許第6,703,403号に記載されている通りにリボソームの形態で投与することもできる。本発明に適用可能な薬剤の製剤については、例えば Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975年) および Lachman, L. 編、PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980年) に総論がある。

10

20

【1055】

本明細書に記載した化合物のいずれかまたはこの薬学的に許容される塩を用いて、本発明の医薬組成物を調製することができる。

【1056】

好ましい実施形態において、本発明の化合物(例えば、式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_FもしくはI_Gの化合物または好ましくは実施例1-8から選択される化合物またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)を、薬学的に許容される親水性ポリマーを含む非晶質基剤中に本発明の化合物を分子的に分散させることができる固体分散剤で製剤化する。基剤は、薬学的に許容される界面活性剤を含むこともできる。本発明の化合物を製剤する上での適切な固体分散技術には、溶融押出、噴霧乾燥、共沈、凍結乾燥または他の溶媒蒸発技法などがあるが、これらに限定されるものではなく、溶融押出および噴霧乾燥が好ましい。1つの例において、本発明の化合物は、コポビドンおよびビタミンE TPGSを含む固体分散剤で製剤化される。別の例では、本発明の化合物は、コポビドンおよびSpan 20を含む固体分散剤で製剤化される。

30

【1057】

本明細書に記載した固体分散剤は、少なくとも30重量%の薬学的に許容される親水性ポリマーまたはそのような親水性ポリマーの組合せを含むことができる。好ましくは、固体分散剤は、少なくとも40重量%の薬学的に許容される親水性ポリマーまたはそのような親水性ポリマーの組合せを含む。より好ましくは、固体分散剤は、少なくとも50重量%(例えば少なくとも60%、70%、80%または90%など)の薬学的に許容される親水性ポリマーまたはそのようなポリマーの組合せを含む。本明細書に記載した固体分散剤は、少なくとも1重量%の薬学的に許容される界面活性剤またはそのような界面活性剤の組合せを含むこともできる。好ましくは、固体分散剤は、少なくとも2重量%の薬学的に許容される界面活性剤またはそのような界面活性剤の組合せを含む。より好ましくは、固体分散剤は、4重量%から20重量%の界面活性剤、例えば5重量%から10重量%の界面活性剤を含む。さらに、本明細書に記載した固体分散剤は、少なくとも1重量%、好

40

50

ましくは少なくとも5%、例えば少なくとも10%などの本発明の化合物を含むことができる。1つの例において、固体分散剤は、7%ビタミンE - T P G Sおよび88%コポリドンを含む非晶質基剤中に分子的に分散された5%の本発明の化合物（例えば、式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_FもしくはI_Gの化合物または好ましくは実施例1-8から選択される化合物またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）を含む。その固体分散剤は、マンニトール/アエロジル（99：1）などの他の賦形剤と混合することもでき、固体分散剤の他の賦形剤に対する重量比は5：1から1：5の範囲であることができ、1：1が好ましい。別の例では、固体分散剤は、5%Span 20および90%コポリドンを含む非晶質基剤中に分子的に分散された5%の本発明の化合物（例えば、式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_FもしくはI_Gの化合物または好ましくは実施例1-8から選択される化合物またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）を含む。その固体分散剤は、マンニトール/アエロジル（99：1）などの他の賦形剤と混合することもでき、その固体分散剤は、マンニトール/アエロジル（99：1）などの他の賦形剤と混合することもでき、固体分散剤の他の賦形剤に対する重量比は5：1から1：5の範囲であることができ、1：1が好ましい。

10

【1058】

各種添加剤を、固体分散剤中に含ませるまたは固体分散剤と混合することもできる。例えば、流動調節剤、結合剤、潤滑剤、充填剤、崩壊剤、可塑化剤、着色剤または安定剤から選択される少なくとも1つの添加剤を、固体分散剤を圧縮して錠剤にする際に使用することができる。これらの添加剤は、圧縮成形前に粉碎または製粉された固体分散剤と混合することができる。崩壊剤は、圧縮剤の胃での急速な崩壊を促進し、放出された顆粒を互いに分離された状態に維持するものである。適切な崩壊剤の例には、架橋ポリビニルピロリドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたはナトリウムクロスカルメロスなどの架橋ポリマーなどがあるが、これらに限定されるものではない。適切な充填剤（増量剤とも称される。）の例には、乳糖一水和物、リン酸水素カルシウム、微結晶セルロース（例えば、Avicel[®]）、ケイ酸塩、特に二酸化ケイ素、酸化マグネシウム、タルク、ジャガイモもしくはトウモロコシデンプン、イソマルトまたはポリビニルアルコールなどがあるが、これらに限定されるものではない。適切な流動調節剤の例には、高分散シリカ（例えば、アエロジルなどのコロイド状シリカ）および動物性もしくは植物性脂肪またはロウ類などがあるが、これらに限定されるものではない。適切な潤滑剤の例には、

20

30

【1059】

本発明はさらに、HCV複製を阻害する上での本発明の化合物（またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）の使用方法を特徴とする。当該方法は、HCVウイルス感染した細胞を有効量の本発明の化合物（またはこの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）と接触させることで、当該細胞でのHCVウイルスの複製を阻害する段階を含む。本明細書で使用される場合、「阻害」とは、阻害される活性（例えば、ウイルス複製）の大幅な低下または消滅を意味する。多くの場合、本発明の代表的な化合物は、HCVウイルスの複製（例えば、上記のHCVレプリコンアッセイで）を少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%またはそれ以上低下させることができる。

40

【1060】

本発明の化合物は1つまたは複数のHCVサブタイプを阻害することができる。本発明の影響を受けやすいHCVサブタイプの例には、HCV遺伝子型1、2、3、4、5および6、例えばHCV遺伝子型1a、1b、2a、2b、2c、3aまたは4aなどがあるが、これらに限定されるものではない。1つの実施形態において、本発明の1つの化合物

50

または複数の化合物（またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）を用いて、H C V 遺伝子型 1 a の複製を阻害する。別の実施形態において、本発明の 1 つの化合物または複数の化合物（またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）を用いて、H C V 遺伝子型 1 b の複製を阻害する。さらに別の実施形態において、本発明の 1 つの化合物または複数の化合物（またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）を用いて、H C V 遺伝子型 1 a および 1 b の両方の複製を阻害する。

【 1 0 6 1 】

本発明は、H C V 感染を治療する上での本発明の化合物（またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）の使用方法も特徴とする。当該方法は典型的に、治療有効量の本発明の化合物（またはこの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）またはこれを含む医薬組成物を H C V 患者に投与することで、患者の血液または肝臓中の H C V ウイルスレベルを低下させることを含む。本明細書で使用される場合、「治療する」という用語は、そのような用語が適用される障害もしくは状態またはそのような障害もしくは状態の 1 つもしくは複数の症状を逆行、緩和、進行阻害または予防することを指す。「治療」という用語は、治療する行為を指す。1 つの実施形態において、当該方法は、治療有効量の 2 つ以上の本発明の化合物（またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）またはこれを含む医薬組成物を H C V 患者に投与することで、患者の血液または肝臓中の H C V ウイルスレベルを低下させることを含む。

10

【 1 0 6 2 】

本発明の化合物（またはこの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）は、単一の活性医薬剤としてまたは他の抗 H C V 薬、抗 H I V 薬、抗 H B V 薬、抗 A 型肝炎薬、抗 D 型肝炎薬、抗 E 型肝炎薬、抗 G 型肝炎薬もしくは他の抗ウイルス薬などの別の所望の薬剤と組み合わせ投与することができる。本明細書に記載した化合物のいずれかまたはこの薬学的に許容される塩を、本発明の方法で用いることができる。1 つの実施形態において、本発明は、本発明の化合物（例えば、式 I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F もしくは I_G の化合物または好ましくは実施例 1 - 8 から選択される化合物またはこれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）、インターフェロンおよびリバビリンを H C V 患者に投与することを含む、H C V 感染の治療方法を特徴とする。インターフェロンは、好ましくは - インターフェロン、より好ましくは P E G A S Y S（ペグインターフェロン - 2 a）などのペグ化インターフェロン - である。

20

30

【 1 0 6 3 】

本発明の化合物（またはこの塩、溶媒もしくはプロドラッグ）は、単回用量または分割用量で患者に投与することができる。典型的な 1 日投与量は、0 . 1 から 2 0 0 m g / 体重 k g、例えば 0 . 2 5 から 1 0 0 m g / 体重 k g の範囲であることができるが、これに限定されるものではない。単回用量組成物は、1 日用量を構成するこれらの量またはそれらの約数を含むことができる。好ましくは、各投与量は、患者の血液または肝臓中の H C V ウイルス負荷量を低下させる上で有効な十分な量の本発明の化合物を含む。単一剤形を製造する上での有効成分または組み合わせた有効成分の量は、治療される宿主および特定の投与様式に応じて変わり得る。任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルは、用いられる具体的化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時刻、投与経路、排泄速度、併用薬剤および療法を受けている特定の疾患の重症度などの多様な要素によって決まることは明らかである。

40

【 1 0 6 4 】

本発明はさらに、H C V 感染を治療する上での本発明の医薬組成物の使用方法を特徴とする。当該方法は典型的に、本発明の医薬組成物を H C V 患者に投与することで、患者の血液または肝臓中の H C V ウイルスレベルを低下させることを含む。本明細書に記載した医薬組成物のいずれかを、本発明の方法で使用することができる。

【 1 0 6 5 】

さらに、本発明は、H C V 感染の治療用の医薬を製造する上での本発明の化合物または塩の使用を特徴とする。本明細書に記載した化合物のいずれかまたはこの薬学的に許容さ

50

れる塩を、本発明の医薬を作製するのに使用することができる。

【1066】

本発明の化合物は同位体で置換することもできる。好ましい同位体置換には、重水素、 ^{13}C 、 ^{15}N または ^{18}O などの安定または非放射性同位体による置換などがある。水素の重水素による置換などの重原子の組み込みによって、薬剤の薬物動態を変える可能性がある同位体効果を生じさせることができる。1つの例において、本発明の化合物における少なくとも5mol%（例えば、少なくとも10mol%）の水素を重水素で置換する。別の例では、本発明の化合物における少なくとも25mol%の水素を重水素で置換する。さらなる例では、本発明の化合物における少なくとも50、60、70、80または90mol%の水素を重水素で置換する。重水素の天然存在度は約0.015%である。重水素による置換またはその濃縮は、プロトンの重水素による交換または濃縮もしくは置換された出発物質を用いる分子の合成のいずれかによって実現することができるが、これらに限定されるものではない。当業界で公知の他の方法を、同位体置換に使用することもできる。

10

【1067】

前述した本発明の説明は例示および説明を提供するものであり、網羅的なものであったり、本発明を開示されている詳細なものに限定したりすることを意図したものではない。上記の教示内容を考慮すれば修正および変形形態が可能であるまたは本発明の実施からそれらが得られることが可能である。したがって留意すべき点として、本発明の範囲は特許請求の範囲およびこれの均等物によって定義されるものである。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/4025 (2006.01) A 6 1 K 31/4025

(72)発明者 キャロル, ウィリアム・エイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60201、エバンストン、リτζジウェイ・アベニュー・2325

(72)発明者 プラット, ジョン・ケイ
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53142、ケノーシヤ、シツクスティファースト・アベニュー・8210

(72)発明者 ハッチンソン, ダグラス・ケイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60002、アンテイオーク、イースト・デポット・160

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2010/065681(WO, A1)
国際公開第2010/117635(WO, A1)
国際公開第2010/091413(WO, A1)
国際公開第2010/099527(WO, A1)
国際公開第2010/096462(WO, A1)
国際公開第2010/117704(WO, A1)
国際公開第2010/117977(WO, A1)
特表2009-530424(JP, A)
国際公開第2011/109037(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D207/00 - 207/50
C07D401/00 - 421/14
A61K 31/33 - 33/44
A61P 1/00 - 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)