

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5441691号

(P5441691)

(45) 発行日 平成26年3月12日 (2014. 3. 12)

(24) 登録日 平成25年12月27日 (2013. 12. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/04 (2006. 01)

C O 7 D 403/04 C S P

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

請求項の数 11 (全 302 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-512171 (P2009-512171)
 (86) (22) 出願日 平成19年5月25日 (2007. 5. 25)
 (65) 公表番号 特表2009-538321 (P2009-538321A)
 (43) 公表日 平成21年11月5日 (2009. 11. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/012543
 (87) 国際公開番号 W02007/139967
 (87) 国際公開日 平成19年12月6日 (2007. 12. 6)
 審査請求日 平成22年5月24日 (2010. 5. 24)
 (31) 優先権主張番号 60/808, 339
 (32) 優先日 平成18年5月25日 (2006. 5. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/808, 253
 (32) 優先日 平成18年5月25日 (2006. 5. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504151848
 シンタ ファーマシューティカルズ コー
 ポレーション
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ
 キシントン ハートウェル アベニュー
 4 5
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

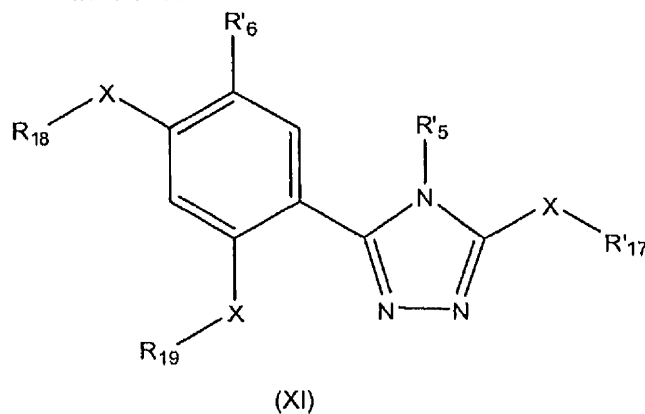
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HSP90活性を調節するトリアゾール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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



式中、

Xは、それぞれについて独立して－O－または－S－であり、

R'5は、置換されていてもよいヘテロアリールであり、

R'6は、－H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロ

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

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

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

R'_{17} 、 R_{18} および R_{19} は各々独立して、 $-H$ 、 $-C(O)R_{22}$ または $(alk)O(alk)$ であり、但し、 R'_{17} 、 R_{18} または R_{19} のうちの少なくとも1つは $-H$ ではなく、

R_{22} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、 $-O(alk)$ 、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり、

alk は低級アルキルであり、

p は、それぞれについて独立して、1または2であり、

但し、前記化合物は、

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

3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-エチルーフェニル)-4-(1-メチルーインドール-4-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-4-(8-メトキシ-キノ

10

20

30

40

50

リン-5-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニオキシ-5-メトキシフェニル)-4-(1-イソプロピルベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1, 2, 4] トリアゾール、

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

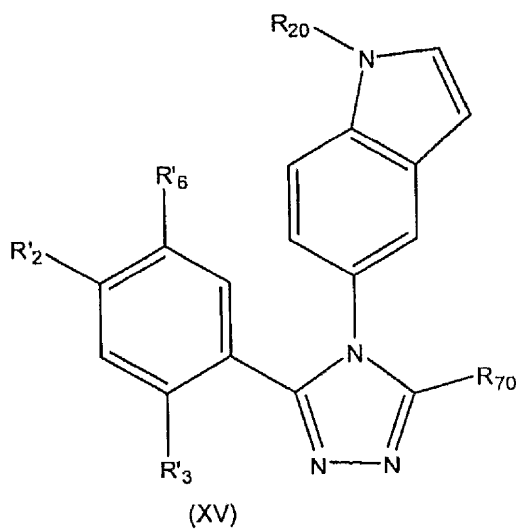
3-[2-ヒドロキシ-4-イソブチルオキシ-5-エチルフェニル]-4-(1-メチルベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1, 2, 4] トリアゾール、または

3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-(1-メチル-2-クロロインドール-4-イル)-5-カルバモイルオキシトリアゾールではない。

10

【請求項2】

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



20

式中、

R_{70} 、 R'_2 および R'_3 は独立して、-OH、-SH または $-NHR_7$ であり、

30

R'_6 は、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアラールキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR$

40

50

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

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

10

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

R_{20} は $C(O)R_y$ であり、

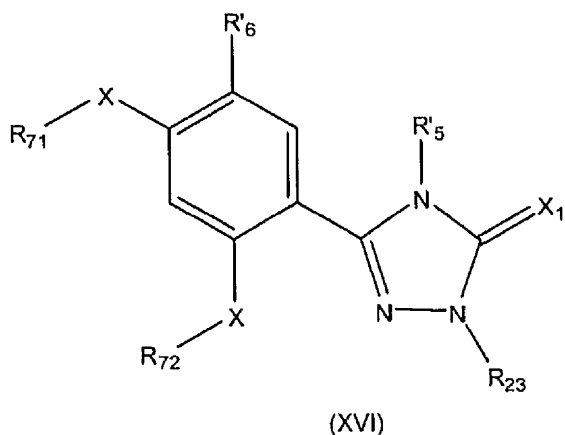
R_y は、置換されていてもよいアルキルであり、

p は、それぞれについて独立して、1または2である。

20

【請求項3】

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



30

式中、

X は、 $-O-$ または $-S-$ であり、

X_1 は、 O または S であり、

R'_5 は、置換されていてもよいヘテロアリールであり、

R'_6 は、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)$

40

50

p R₇、-SS(O) p R₇、-NR₇S(O) p R₇、-OS(O) p NR₁₀R₁₁、
 -SS(O) p NR₁₀R₁₁、-NR₇S(O) p NR₁₀R₁₁、-OS(O) p OR₇、
 -SS(O) p OR₇、-NR₇S(O) p OR₇、-OC(S)R₇、-SC(S)R₇、
 -NR₇C(S)R₇、-OC(S)OR₇、-SC(S)OR₇、-NR₇C(S)OR₇、
 -OC(S)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、
 -OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)R₇、-NR₇C(NR₈)R₇、
 -OC(NR₈)OR₇、-SC(NR₈)OR₇、-NR₇C(NR₈)OR₇、
 -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-SC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁、
 -C(O)R₇、-C(O)OR₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-C(O)SR₇、
 -C(S)R₇、-C(S)OR₇、-C(S)NR₁₀R₁₁、-C(S)SR₇、
 -C(NR₈)OR₇、-C(NR₈)R₇、-C(NR₈)NR₁₀R₁₁、
 -C(NR₈)SR₇、-S(O) p OR₇、-S(O) p NR₁₀R₁₁または-S(O) p R₇であり、

10

R₇およびR₈は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、
 置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されてい
 てもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていても
 よいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリ
 ール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアル
 キル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されて
 いてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていても
 よいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリ
 ール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルで
 あるか、あるいはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換さ
 れていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

20

R₇₁およびR₇₂は各々独立して、-H、-C(O)R₂₂または(al k)O(al k)であり、

R₂₂は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されてい
 てもよいアリール、-O(al k)、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノで

30

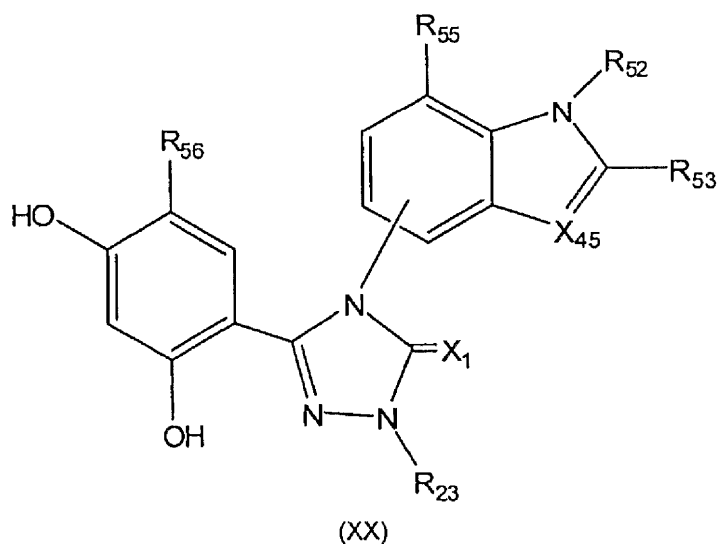
R₂₃は、-C(O)R₂₂または-al k-O-C(O)R₂₂であり、

al kは低級アルキルであり、

pは、それぞれについて独立して、1または2である。

【請求項4】

以下の構造式で表される請求項3記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許
 容される塩、または溶媒和物：



10

式中、

X_{45} は、 CR_{54} または N であり、

R_{56} は、 $-H$ 、メチル、エチル、イソプロピルおよびシクロプロピルからなる群より選択され、

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

20

R_{53} および R_{54} は各々独立して、 $-H$ 、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか、あるいは

R_{53} および R_{54} は、それらが結合する炭素原子と一緒に、フェニル、シクロヘキセニルまたはシクロオクテニル環を形成し、かつ

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

【請求項 5】

2-エチル-6-[5-メルカプト-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3, 5-ジオール、

30

2-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-3, 5-ジオール、

4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-フェニルアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール、

4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-メチルアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール、

4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-ベンジルアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール、

40

4-(5-アミノ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール、

4-イソプロピル-6-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-(キノリン-6-イルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール、

4-(5-(3-アミノフェニルアミノ)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール、

50

4-イソプロピル-6-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール、

4-イソプロピル-6-(5-(3-メトキシフェニルアミノ)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミド、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ブチルアミド、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メトキシアセトアミド、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)イソブチルアミド、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フラン-2-カルボキサミド、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-フェニルアセトアミド、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-3, 4-ジフルオロベンズアミド、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド、

2-(4-クロロフェノキシ)-N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド、

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)シクロペンタンカルボキサミド

5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-4-(5-(3-メトキシプロパノイルオキシ)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル3-メトキシプロパノアート

2-アミノ-1-(5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エタノン、

1-(5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エ

10

20

30

40

50

タノン、

tert-ブチル3-(5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)-3-オキソプロピルカルバメート、

1-(5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)-3-メトキシプロパン-1-オン

3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1-プロピオニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-(4H)-オン、

(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチルピバラート、

(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル2-アミノ-3-メチルブタノアート、

(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル2-アミノ-3-フェニルプロパノアート、

(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル2, 2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノアート、

4-(1-(2-アミノアセチル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピル-1, 3-フェニレンビス(2-アミノアセタート)三塩酸塩、

4-(1-(2-アミノプロパノイル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピル-1, 3-フェニレンビス(2-アミノプロパノアート)三塩酸塩、

4-(1-(2-アミノ-3-フェニルプロパノイル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピル-1, 3-フェニレンビス(2-アミノ-3-フェニルプロパノアート)三塩酸塩

3-[6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-エチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、

3-(2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-3-メチル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシシ-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、

3-(6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(4-メチル-フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、

3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、

3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-インドール-5-イル)-4-(3, 5-ジメチル-フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、

3-(6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(アセナフテン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、

3-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル)-4-(2, 3-ジクロロ-フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、

10

20

30

40

50

3-(2-オキソ-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(キノリン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-[2, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-オキソ-4-メチル-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(2, 3-ジメチル-4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-オキソ-3-エチル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-オキソ-3, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-4-イル]-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-オキソ-6-ヒドロキシベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(6-ヒドロキシ-2, 2-ジエチルベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(1-ジメチルカルバモイル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-3-イソプロピル-6-ヒドロキシベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-[1-ジメチルカルバモイル-6-ジメチルカルバモイルオキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-エチル-1H-インドール-4-イル)-5-ジメチルカルバモイルスルファニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-オキソ-3-メチル-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(ベンゾチアゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-オキソ-6-ヒドロキシベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(9H-プリン-6-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシベンゾイミダゾール-5-イル)-4-フェニル-5-スルファモイルアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-[3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-ウレイド-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-[3-メトキシ-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(ナフタレン-1-イル)-5-カルバモイルオキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(8-メトキシキノリン-5-イル)-5-カルバモイルオキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(1-メチル-2-クロロ-1H-インドール-4-イル)-5-カルボキシアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-オキソ-3-プロピル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5-スルファモイルアミノ-

10

20

30

40

50

4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2-オキソ-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル) -4- (1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル) -5-スルファモイルアミノ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イル) -4- (1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル) -5-スルファモイルオキシ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (6-ヒドロキシ-ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イル) -4- (1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル) -5-ヒドロキシ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

10

3- (2-オキソ-3-メチル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインドール-5-イル) -4- (1-イソプロピル-7-メトキシ-1H-インドール-4-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- [2, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル] -4- (1-エチル-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2-トリフルオロメチル-6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) -4- (1-シクロプロピルメチル-1H-インドール-4-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル) -4- (1-メチル-3-エチル-1H-インドール-5-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

20

3- [6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル] -4- (1-メチル-1H-インドール-5-イル) -5-ヒドロキシ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル) -4- (2-メチル-7-メトキシ-ベンゾフラン-4-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イル) -4- (2-メチル-ベンゾオキサゾール-5-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

30

3- (6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イル) -4- (1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -5-ヒドロキシ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-3-メチル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル) -4- (2-メチル-7-メトキシ-ベンゾフラン-4-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- [3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル] -4- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (6-ヒドロキシ-ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イル) -4- (ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール、および

40

3- [2, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル] -4- (4-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール

からなる群より選択される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、または溶媒和物。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項記載の化合物を有効成分とする、哺乳動物における癌の治療用の薬学的組成物。

50

【請求項 7】

請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物を有効成分とする、血管形成の治療または阻害を必要とする被検体における血管形成の治療または阻害用の薬学的組成物。

【請求項 8】

請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、または溶媒和物を有効成分とする、被検体における感染症の治療または予防用の薬学的組成物。

【請求項 9】

請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、または溶媒和物を有効成分とする、被検体における炎症性障害の治療または予防用の薬学的組成物。

10

【請求項 10】

請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、または溶媒和物を有効成分とする、被検体における免疫障害の治療または予防用の薬学的組成物。

【請求項 11】

薬学的に許容されるキャリアおよび請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願

本出願は、2006年5月25日に出願された米国仮特許出願第60/808,276号明細書、2006年5月25日に出願された米国仮特許出願第60/808,253号明細書、2006年5月25日に出願された米国仮特許出願第60/808,284号明細書、2006年5月25日に出願された米国仮特許出願第60/808,255号明細書および2006年5月25日に出願された米国仮特許出願第60/808,339号明細書（これらの教示内容全体を本明細書に援用する）の優先権の利益を主張するものである。

【背景技術】

30

【0002】

発明の背景

悪性の癌細胞を生じるゲノム異常の解明が大幅に進んではいるが、現時点で利用可能な化学療法には不十分な点が残っており、癌であると診断された患者の大半は予後が不良である。ほとんどの化学療法剤は、悪性の表現型の発現に関与すると考えられる特定の分子標的に作用する。しかしながら、シグナル伝達経路の複雑なネットワークによって細胞増殖が調節され、悪性癌の大半がこれらの経路での多発的な遺伝子異常によって進行する。このため、1つの分子標的に作用する治療薬が癌患者の治療に対して万能というのは考えにくい。

【0003】

40

高温ならびに、紫外線、栄養不足、酸素欠乏などの他の環境ストレスに応答して上方制御される部類のシャペロンタンパク質に熱ショックタンパク質（HSP）がある。HSPは、他の細胞タンパク質（クライアントタンパク質と呼ばれる）に対するシャペロンとして機能し、こうしたタンパク質の適切なフォールディングおよび修復を促進し、ミスフォールドしたクライアントタンパク質のリフォールディングを助ける。HSPには周知のファミリーがいくつかあり、その各々にクライアントタンパク質の組がある。最も豊富に存在するHSPファミリーの1つがHsp90ファミリーで、ストレス下でない細胞ではタンパク質の約1～2%を占めており、ストレス下にある細胞では約4～6%に増える。Hsp90が阻害されると、そのクライアントタンパク質がユビキチンプロテアソーム経路を介して分解される。他のシャペロンタンパク質とは異なり、Hsp90のクライアントタンパ

50

ク質はほとんどがシグナルトランスダクションに関与するタンパク質キナーゼまたは転写因子であり、そのクライアントタンパク質の多くが癌の進行に関与することが分かっている。癌の進行に影響を与えてきたHsp90クライアントタンパク質の例については後述する。

【0004】

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

10

【0005】

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

【0006】

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

【0007】

マウス肉腫ウイルス3611のトランスフォーミング遺伝子であるv-rasとの相同性からC-ras(ras-1)が発見されたときに、プロトオンコジーンのRafファミリー(A-ras、B-rasおよびC-ras)が初めて同定された。後にv-rasプローブを用いて低ストリンジェンシーの条件でcDNAライブラリをスクリーニングして、A-rasが発見され、鳥類のレトロウイルスMill Hill No. 2のトランスフォーミング遺伝子であるC-Rmi1との相同性から、B-rasが発見された。タンパク質のRafファミリーは、細胞分裂および増殖の上方制御によってヒトでの多くの癌の発生および進行に関連していた、本明細書で「MAPキナーゼ経路」と呼ぶRas/Raf/MEK/ERK経路に関与する(MEKは「MAPK/ERKキナーゼ」を表し、ERKは「細胞外シグナル制御キナーゼ」を表す)。rasタンパク質はいずれも、MAPキナーゼ経路を活性化できるセリン／スレオニンキナーゼである。しかしながら、この経路の活性化という点ではA-rasまたはC-rasよりもB-rasのほうがはるかに影響力も大きく、B-rasをコードする遺伝子での突然変異も癌に生じることが多い。たとえば、B-ras突然変異体は、悪性黒色腫の60%から70%、未分化甲状腺癌の83%、甲状腺乳頭癌の35%から69%、結腸癌の4%から16%、低悪性度卵巣癌の63%、バレット食道癌の15%、急性骨髄性白血病の4%、頭頸部扁平上皮癌の3~4.8%、非小細胞肺癌の2%~3%、胃癌の2%、非ホジキンリンパ腫の2%で同定されており、神経膠腫、肉腫、乳癌、胆管癌および肝臓癌でも報告されている。ヒトの癌に見られているB-rasのほとんどの変異が、キナーゼドメインに生じる点変異であり、いくつかの調節的リン酸化部位(S446、S447、D448、D449、T599およびS602)を含む遺伝子のエキソン11および15でクラスター化される。(Beramら、Journal of Clinical Oncology(2005)、23(27):6771~6790)。最も優勢な突然変異は、BRAF遺伝子の突然変異の80%を超えて存在し、B-rasにおけるV600E突然変異につながるT1799Aトランスバージョン変異である。V600Eは、ジェンバンク(GenBank)ヌクレオチド配列NM_004333における誤りが原因で、以前はV599E(この遺伝子突然変異はT1796Aと表記)と表記されていた。正しいジェンバンク(GenBank)配列はNT_007914であり、このタンパク質突然変異をV600E、遺伝子突然変異をT1799Aと表記している。本明細書では、修正後の番号を使用することにする。この突然変異は、B-rasの活性化セグメントでリン酸化を模倣すると考えら

20

30

40

50

れている。なぜなら、この突然変異によって2つの活性化リン酸化部位T599およびS602付近に負電荷残基が挿入され、Rasとは関係なく構成的に活性なB-r a fが生じるからである。(Xing, M., Endocrine-Related Cancer (2005)、12:245~262)。

【0008】

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

【0009】

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

【0010】

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

【0011】

ラウス肉腫ウイルスのトランスフォーミングタンパク質であるv-srcは、非調節化キナーゼ活性によって細胞変換(すなわち、腫瘍形成)を誘発する癌遺伝子ファミリーのプロトタイプである。Hsp90は、v-srcとの間で複合体を形成し、その分解を阻害することが示されている。

10

20

30

40

50

【0012】

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

【0013】

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

10

【0014】

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

20

【0015】

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

30

【0016】

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

40

【0017】

多数のヒト悪性腫瘍が、EGFRの異常な発現または過発現および／またはその特異的なリガンドの過発現と関連している（Gullick、Br. Med. Bull.（1991）、47：87～98；ModjtahediおよびDean、Int. J. Oncol.（1994）、4：277～96；Salomonら、Crit. Rev. Oncol. Hematol.（1995）；19：183～232、これらの引用文献それぞれの教示内容全体を本明細書に援用する）。EGFRの異常な発現または過発現は、頭頸部癌、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌（NSCLC、腺癌および扁平肺癌など）、卵巣癌、胃腸管癌（胃、結腸、膵臓）、腎細胞癌、膀胱癌、神経膠腫、婦人科癌および前立腺癌

50

をはじめとする、ヒトの多数の癌における予後不良と関連している。場合によっては、腫瘍EGFRの過発現が、化学療法剤耐性と予後不良の両方と相関している（Leiら、Anticancer Res.（1999）、19：221～8；Vealeら、Br. J. Cancer（1993）；68：162～5、これらの引用文献それぞれの教示内容全体を本明細書に援用する）。

【0018】

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

【0019】

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

【0020】

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

【0021】

血液悪性腫瘍または造血器悪性腫瘍としても知られる血液癌は、血液または骨髄の癌であり、これには白血病とリンパ腫が含まれる。100,000人あたり出現率3.9で成人に生じる急性白血病全体の約90%に相当するクローン性の造血幹細胞白血病に、急性骨髄性白血病（AML）がある（Lowenbergら、N. Eng. J. Med. 341：1051～62（1999）およびLopes de Menezesら、Clin. Cancer Res.（2005）、11（14）：5281～5291などを参照のこと。両引用文献の内容全体を本明細書に援用する）。化学療法を行うことで完全な寛解につなげることが可能ではあるが、AMLについての長期にわたる疾患のない状態での生存率は約14%であり、米国では毎年約7,400名がAMLで亡くなっている。AML芽球の約70%が野生型FLT3を発現し、約25%から約35%は構成的に活性なFLT3を生じるFLT3キナーゼ受容体突然変異を発現する。AML患者では、キナーゼドメインの活性化ループでの点突然変異と遺伝子内縦列重複（ITD）という2種類の活性化突然変異が同定されている。AML患者のFLT3-ITD突然変異は、生存予後不良を示し、寛解状態の患者では、FLT3-ITD突然変異は再発率に悪影響をおよぼす最

10

20

30

40

50

も重要な因子であって、この突然変異が生じた患者の64%は5年以内に再発する。(Current Pharmaceutical Design (2005)、11:3449~3457を参照のこと。その教示内容全体を本明細書に援用する)。臨床研究におけるFLT3突然変異の予後の有意性から、FLT3がAMLで駆動的な役割を果たし、この疾患の発症と維持に必要であるかもしれないと考えられる。

【0022】

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

10

【0023】

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

20

【0024】

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

30

【0025】

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

40

【0026】

Hsp90のクライアントタンパク質であり、Met癌原遺伝子によってコードされる受容体チロシンキナーゼがc-Metである。一方、c-Metと結合し、増殖、生存、

50

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

【0027】

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

【0028】

BCR-ABLは、チロシンキナーゼ活性を有する腫瘍性タンパク質であり、慢性骨髄性白血病(CML)、急性リンパ性白血病(ALL)患者のサブセット、急性骨髄性白血病(AML)患者のサブセットと関連している。実際、BCR-ABL癌遺伝子は、CML患者の少なくとも90~95%、ALLに罹患した成人の20%、ALLに罹患した子どもの5%、AMLに罹患した成人の約2%に見られている。BCR-ABL腫瘍性タンパク質は、フィラデルフィア染色体を生じる、第9番染色体のc-ABLタンパク質チロシンキナーゼから第22番染色体のBCR配列への遺伝子配列の転座によって生成される。BCR-ABL遺伝子は、調節されないチロシンキナーゼ活性を有する少なくとも3種類の代替のキメラタンパク質すなわち、p230 Bcr-Abl、p210 Bcr-Ablおよびp190 Bcr-Ablを生成することが示されている。p210 Bcr-Abl融合タンパク質はCMLと関連していることが最も多いのに対し、p190 Bcr-Abl融合タンパク質はALLと関連していることが最も多い。また、Bcr

－A b l は、顆粒球過形成、骨髄単球性白血病、リンパ腫、赤白血病をはじめとして、別の多種多様な血液悪性腫瘍とも関連している。

【0029】

研究結果から、B c r－A b l の発現または活性の低減が、B c r－A b l 陽性白血病の治療に有効であることが分かっている。たとえば、B c r－A b l 発現を減らすA s₂ O₃などの作用剤が、B c r－A b l 白血病に対して極めて効果的であることが示されている。また、イマチニブ（S T I 5 7 1 およびグリベックとしても知られる）でB c r－A b l チロシンキナーゼ活性を阻害すると、i n v i v o およびi n v i t r o の両方で分化とアポトーシスが誘発され、B c r－A b l 陽性白血病細胞が根絶される。慢性期のC M L 患者ならびに急性転化したC M L 患者では、イマチニブでの治療によって一般には寛解が誘発されることになる。しかしながら、多くの症例で、特に寛解前に急性転化した患者では、B c r－A b l 融合タンパク質に突然変異が生じてこのタンパク質をイマチニブ耐性にしてしまうため、寛解が長続きしない。（N i m m a n a p a l l i ら、C a n c e r R e s e a r c h（2001）、61：1799～1804；G o r r e ら、B l o o d（2002）、100：3041～3044を参照のこと。これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する）。

10

【0030】

B c r－A b l 融合タンパク質はH s p 9 0 との複合体として存在し、H s p 9 0 の作用が阻害されるとほどなくして分解される。B c r－A b l とH s p 9 0 との会合を破壊するベンゾキノンアンサマイシン抗生物質であるゲルダナマイシンを用いると、プロテア

20

【0031】

突然変異解析によって、正常な真核生物細胞の生存にはH s p 9 0 が必要であることが示されている。しかしながら、多くの腫瘍タイプではH s p 9 0 が過発現されることから、これが癌細胞の生存に有意な役割を果たしている可能性があり、癌細胞のほうが正常な細胞よりもH s p 9 0 の阻害に影響されやすい可能性があると思われる。たとえば、癌細胞は一般に、フォールディングをH s p 9 0 に依存する、突然変異して過発現される多数の腫瘍性タンパク質を有する。また、低酸素、栄養不足、アシドーシスなどがゆえに腫瘍の環境は一般に厳しいため、腫瘍細胞は基本的にその生存をH s p 9 0 に依存している可能性

30

【0032】

将来性こそあれ、ベンゾキノンアンサマイシンおよびその誘導体には多数の制約がある。たとえば、経口摂取した場合の生体利用率が低く、溶解性も低いことから、それらは製剤化が困難なものとなっている。また、多型シトクロムP 4 5 0 C Y P 3 A 4 によって代謝され、多薬剤耐性の発生に関与するP－糖タンパク質排出ポンプ（e x p o r t p u m p）の基質である。よって、癌患者の予後を改善し、現時点で利用されている抗癌剤

40

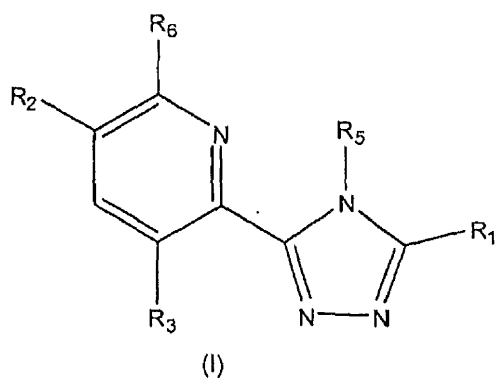
【発明の概要】

【0033】

本発明は、H s p 9 0 の活性を阻害し、癌などの増殖性障害の治療において有用な化合物を提供する。

【0034】

一態様では、本発明は、構造式（I）で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



10

式中、

R_1 、 R_2 および R_3 は各々独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}_7$ 、 $-\text{OR}_{26}$ 、 $-\text{SR}_{26}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ または $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ であり、

20

30

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

R_6 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$

40

50

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

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

10

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

R_{26} は低級アルキルであり、

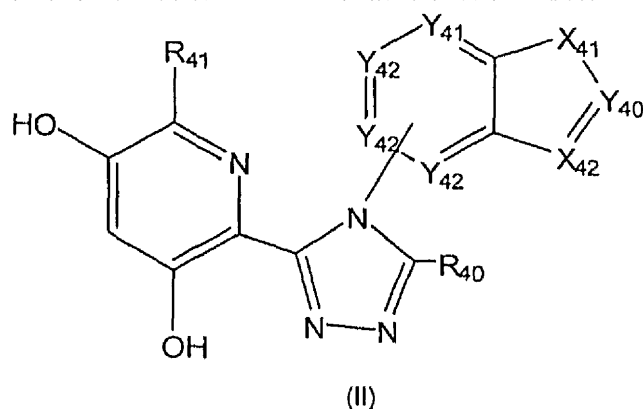
20

p は、それぞれについて独立して、1 または 2 であり、

m は、それぞれについて独立して、1、2、3 または 4 である。

【0035】

別の態様では、本発明は、構造式 (II) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



30

式中、

X_{41} は、 O 、 S または NR_{42} であり、

X_{42} は、 CR_{44} または N であり、

Y_{40} は、 N または CR_{43} であり、

40

Y_{41} は、 N または CR_{45} であり、

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

R_{40} は、 OH 、 SH または NHR_7 であり、

R_{41} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシまたはシクロアルコキシ、ハロアルコキシ、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})$

50

R_7 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

10

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

20

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

30

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

40

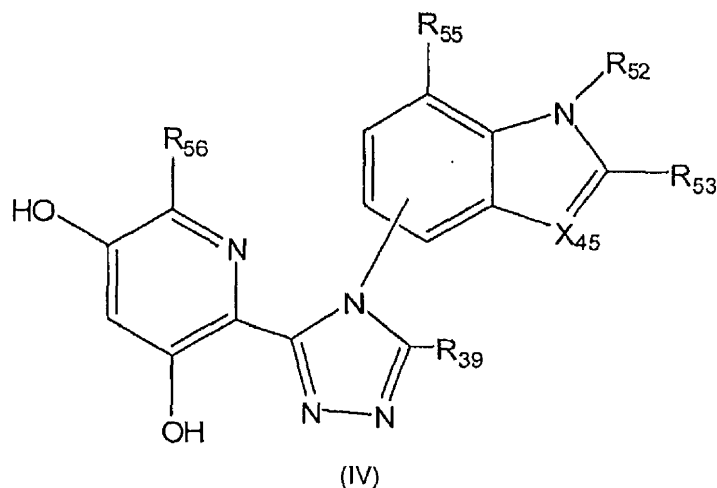
50

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ または $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ であり、

R_{46} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ または $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ からなる群より選択される。

【0036】

別の態様では、本発明は、構造式 (IV) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



式中、

X_{45} は、 CR_{54} または N であり、

R_{39} は、 $-\text{OH}$ または $-\text{SH}$ であり、

R_{56} は、 $-\text{H}$ 、メチル、エチル、イソプロピルおよびシクロプロピルからなる群より選択され、

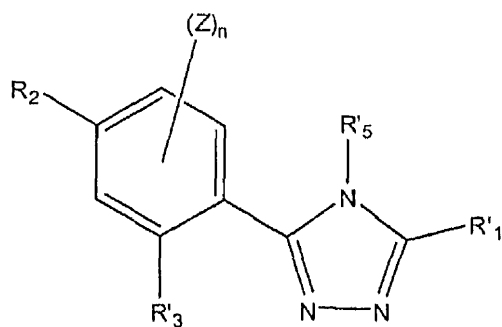
R_{52} は、 $-\text{H}$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群より選択され、

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

R_{55} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ からなる群より選択される。

【0037】

一態様では、本発明は、構造式 (V) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



(V)

10

式中、

R'_1 は、 $-NHR_7$ 、 $-NHC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHC(O)R_7$ 、 $-NHC(O)OR_7$ 、 $-NHCH_2C(O)R_7$ 、 $-NHCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NHCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHS(O)_pR_7$ 、 $-NHS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NHS(O)_pOR_7$ 、 $-NHC(S)R_7$ 、 $-NHC(S)OR_7$ 、 $-NHC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHC(NR_8)R_7$ 、 $-NHC(NR_8)OR_7$ または $-NHC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ であり、

R_2 は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

R'_3 は、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ であり、

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

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

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

40

50

あるか、あるいは R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリアルを形成し、

R_{26} は低級アルキルであり、

Z は置換基であり、

p は、それぞれについて独立して、1 または 2 であり、

m は、それぞれについて独立して、1、2、3 または 4 であり、

t は、0、1、2 または 3 である。

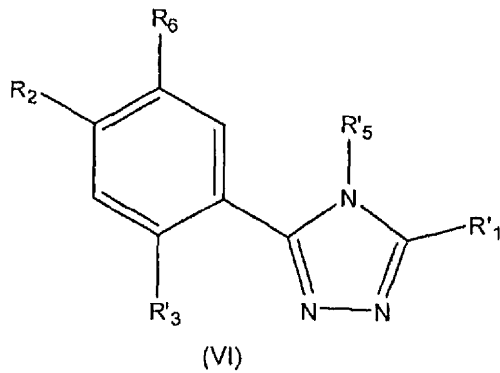
【0038】

一局面において、式 (V) の化合物は、

- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - イソプロピル - イン
ドール - 4 - イル) - 5 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾール、 10
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (3 - メトキシ - フェニル)
- 5 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (ナフタレン - 1 - イル)
- 5 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - 4 - フェニル - 5 - (スルファモイルアミノ)
- [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - 4 - (ナフタレン - 1 - イル)
- 5 - ウレイド - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - 4 - (2, 3 - ジフルオロフ
ェニル) - 5 - ウレイド - [1, 2, 4] トリアゾール、 20
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - イソプロピル - イン
ドール - 4 - イル) - 5 - ウレイド - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (キノリン - 5 - イル) -
5 - ウレイド - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (3 - メチル - キノ
リン - 5 - イル) - 5 - カルボキシアミノ - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - 4 - (1 - メチル - 2 - クロロ - インドール
- 4 - イル) - 5 - カルバモイルオキシ - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - 4 - [3, 5 - ジー (トリフ
ルオロメチル) - フェニル] - 5 - カルバモイルオキシ - [1, 2, 4] トリアゾール、 30
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - 4 - (3 - トリフルオロメチ
ル - フェニル) - 5 - (スルファモイルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - 4 - (ナフタレン - 1 - イル)
- 5 - (スルファモイルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - 4 - (1 - イソプロピル - ベ
ンゾイミダゾール - 4 - イル) - 5 - (スルファモイルアミノ) - [1, 2, 4] トリア
ゾール、または
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - 4 - (3 - イソプロピルフェ
ニル) - 5 - (チオカルボキシアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾールではない。 40

【0039】

一態様では、本発明は、構造式 (VI) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_1 、 R_2 、 R'_3 および R'_5 は、式 (V) の場合と同様に定義される：



10

式中、

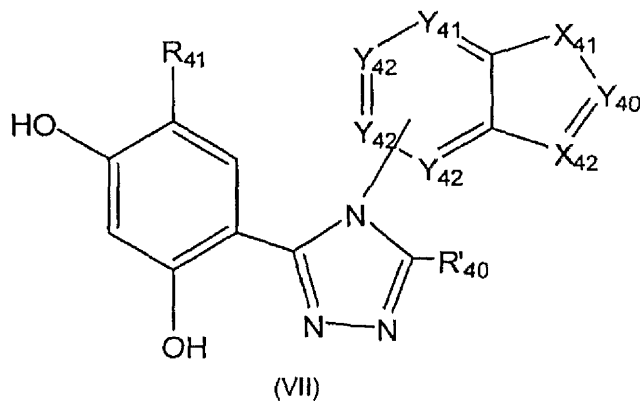
R₆ は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ である。

20

30

【0040】

一態様では、本発明は、構造式(VII)で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



40

式中、

50

X_{41} は、O、S または NR_{42} であり、

X_{42} は、 CR_{44} または N であり、

Y_{40} は、N または CR_{43} であり、

Y_{41} は、N または CR_{45} であり、

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

R'_{40} は、 NHR_7 であり、

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

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

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

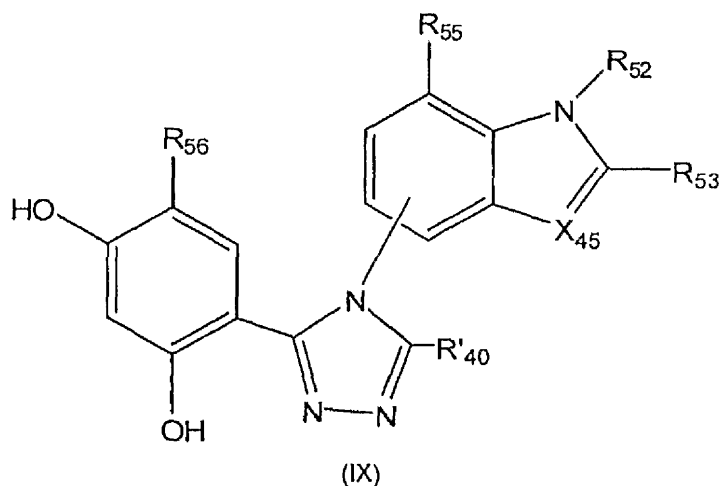
R_{45} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_2$

$_6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ または $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ であり、

R_{46} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ または $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ からなる群より選択される。

【0041】

一態様では、本発明は、構造式 (IX) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



式中

X_{45} は、 CR_{54} または N であり、

R_{56} は、 $-\text{H}$ 、メチル、エチル、イソプロピルおよびシクロプロピルからなる群より選択され、

R_{52} は、 $-\text{H}$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群より選択され、

R_{53} および R_{54} は各々独立して、 $-H$ 、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか、あるいは、

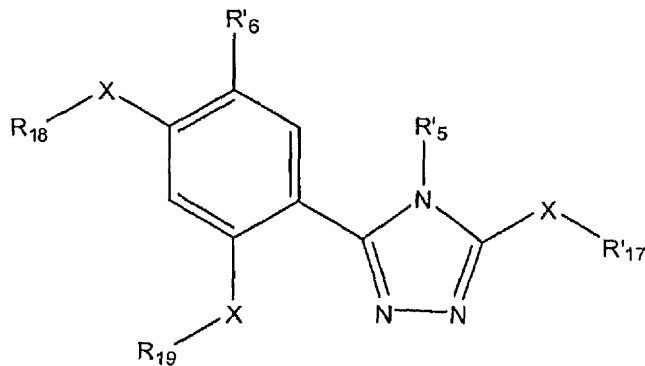
R_{53} および R_{54} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、フェニル、シクロヘキセニルまたはシクロオクテニル環を形成し、

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

R'_{40} は、式 (VII) の場合と同様に定義される。

【0042】

一態様では、本発明は、構造式 (XI) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



(XI)

式中、

X は、 $-O-$ または $-S-$ であり、

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

R'_6 は、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ であり、

R_7 および R_8 は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていて

10

20

30

40

50

もよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

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

R'_{17} 、 R_{18} および R_{19} は各々独立して、 $-H$ 、 $-C(O)R_{22}$ または $(alk)O(alk)$ (但し、 R'_{17} 、 R_{18} または R_{19} のうちの少なくとも1つが $-H$ ではない) であり、

R_{22} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、 $-O(alk)$ 、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり、

alk は低級アルキルであり、

p は、それぞれについて独立して、1 または 2 である。

【0043】

式 (XI) の化合物の一局画において、化合物は、

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

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

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

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

3- (2, 4-ジエトキシカルボニルオキシフェニル)-4- (ナフタレン-1-イル)-5- (エトキシカルボニルスルファニル)- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2, 4-ジイソブチリルオキシフェニル)-4- (ナフタレン-1-イル)-5- (イソブチリルスルファニル)- [1, 2, 4] トリアゾール、

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

3- (2, 4-ジアセトキシフェニル)-4- (ナフタレン-1-イル)-5- (アセチルスルファニル)- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2, 4-ジアセトキシフェニル)-4- (ナフタレン-1-イル)-5-メルカプト- [1, 2, 4] トリアゾール、

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

3- (2, 4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4- (3-トリフルオロメチルフェニル)-5-カルバモイルオキシ- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2, 4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4- (1-メチルインドール-4-イル)-5-カルバモイルオキシ- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-4- (8-メトキシキノリン-5-イル)-5-カルバモイルオキシ- [1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニルオキシ-5-メトキシフェニル)-4-

10

20

30

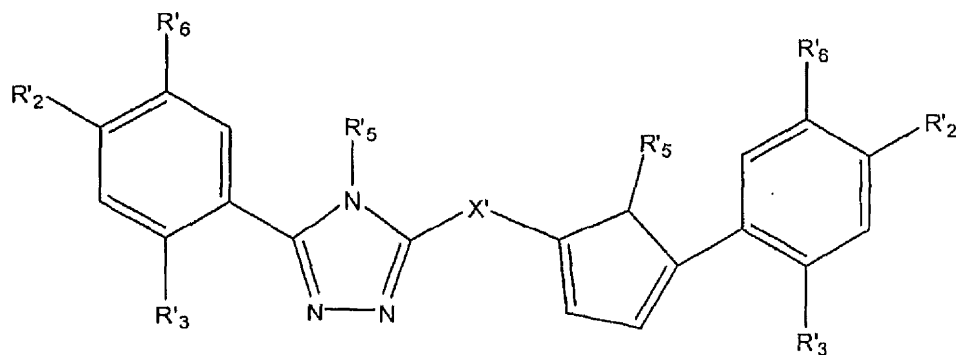
40

50

- (1-イソプロピル-ベンゾイミダゾール-4-イル) - 5-ヒドロキシ [1, 2, 4] トリアゾール、
 3- (2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニルオキシ-5-エチル-フェニル) - 4- (ナフタリン-2-イル) - 5-ヒドロキシ [1, 2, 4] トリアゾール、
 3- [2-ヒドロキシ-4- (ジメチル-カルバモイルオキシ (carbamoyloxy)) - 5-エチル-フェニル] - 4- (ナフタリン-2-イル) - 5-ヒドロキシ [1, 2, 4] トリアゾール、
 3- [2-ヒドロキシ-4- (ジメチル-カルバモイルオキシ (carbamoyloxy)) - 5-クロロ-フェニル] - 4- (キノリン-5-イル) - 5-メルカプト [1, 2, 4] トリアゾール、
 3- [2-ヒドロキシ-4- (ジメチル-カルバモイルオキシ (carbamoyloxy)) - 5-エチル-フェニル] - 4- (2, 3-ジフルオロ-フェニル) - 5-メルカプト [1, 2, 4] トリアゾールまたは
 3- [2-ヒドロキシ-4-イソブチル-イルオキシ-5-エチル-フェニル] - 4- (1-メチル-ベンゾイミダゾール-4-イル) - 5-ヒドロキシ [1, 2, 4] トリアゾール
 ではない。

【0044】

別の態様では、本発明は、構造式 (XIV) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_5 および R'_6 は、式 (XI) の場合と同様に定義される：

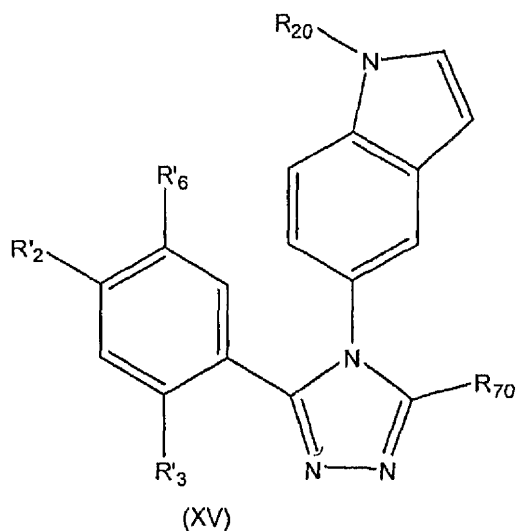


(XIV)

式中、 X' は、 $-O-O-$ または $-S-S-$ であり、 R'_2 および R'_3 は独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。

【0045】

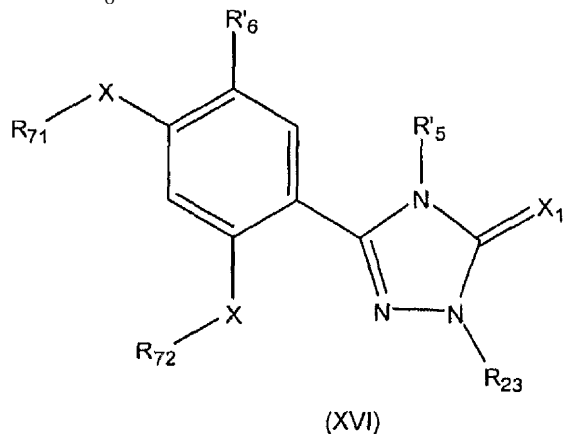
別の態様では、本発明は、構造式 (XV) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_6 は、式 (XI) の場合と同様に定義される：



式中、 R_{70} 、 R'_2 および R'_3 は独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ であり、 R_{20} は、 $C(O)R_y$ であり、 R_y は、置換されていてもよいアルキルである。

【0046】

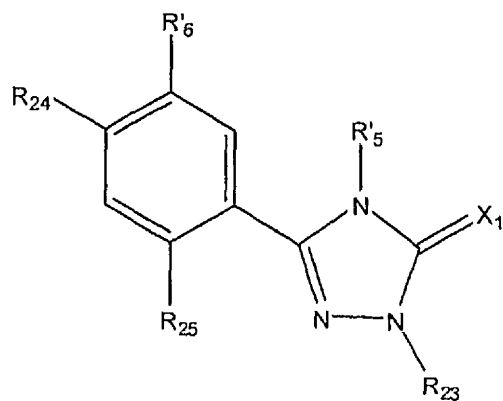
別の態様では、本発明は、構造式 (XVI) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_5 および R'_6 は、式 (XI) の場合と同様に定義される：



式中、 X は、 $-O-$ または $-S-$ であり、 X_1 は、 O または S であり、 R_{71} および R_{72} は各々独立して、 $-H$ 、 $-C(O)R_{22}$ または $(alk)O(alk)$ であり、 R_{22} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、 $-O(alk)$ 、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり、 R_{23} は、 $-C(O)R_{22}$ または $-alk-O-C(O)R_{22}$ であり、 alk は低級アルキルである。

【0047】

別の態様では、本発明は、構造式 (XVII) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_5 および R'_6 は、式 (XI) の場合と同様に定義される。 R_{23} は、式 (XVI) の場合と同様に定義される：

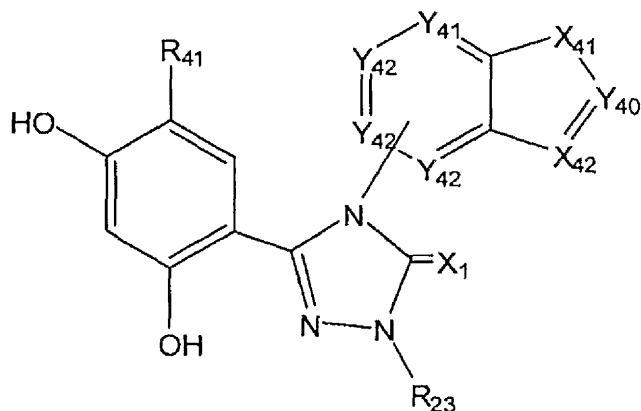


(XVII)

式中、 R_{24} および R_{25} は各々独立して、 $-OH$ または $-SH$ である。

【0048】

別の態様では、本発明は、構造式 (XVIII) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



(XVIII)

式中、

X_{41} は、 O 、 S または NR_{42} であり、

X_{42} は、 CR_{44} または N であり、

Y_{40} は、 N または CR_{43} であり、

Y_{41} は、 N または CR_{45} であり、

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

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

10

20

30

40

50

$-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

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

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

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

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

10

20

30

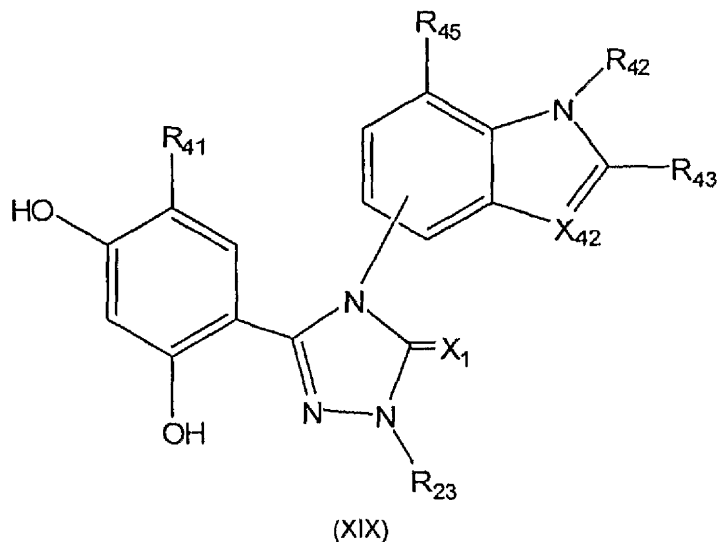
40

50

ロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ からなる群より選択される。

【0049】

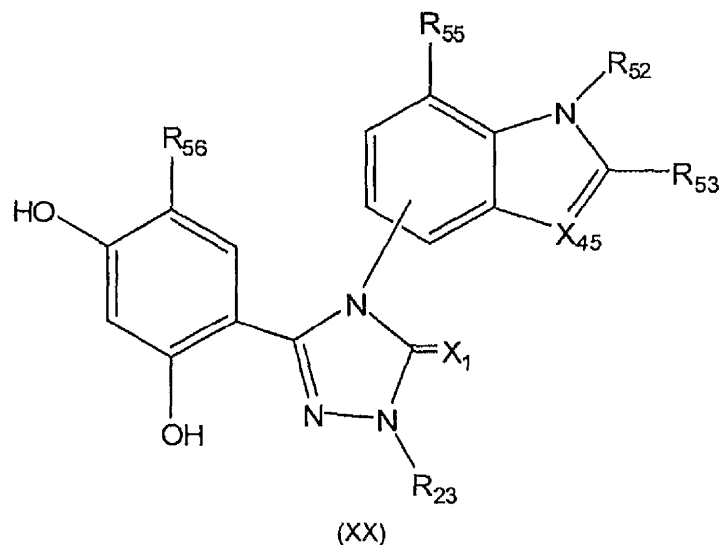
別の態様では、本発明は、構造式 (XIX) で表される化合物



あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R_{23} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{45} 、 X_1 および X_{42} は、式 (XVII) の場合と同様に定義される。

【0050】

別の態様では、本発明は、構造式 (XX) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R_{23} および X_1 は、式 (XVIII) の場合と同様に定義される：



式中、

X_{45} は、 CR_{54} またはNであり、

R_{56} は、 $-H$ 、メチル、エチル、イソプロピルおよびシクロプロピルからなる群より選択され、

R_{52} は、 $-H$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ および $-C(O)$

10

20

30

40

50

) $N(CH_3)_2$ からなる群より選択され、

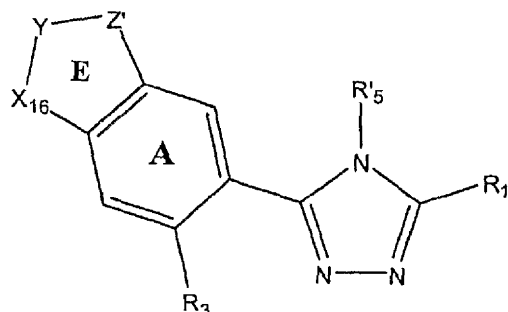
R_{53} および R_{54} は各々独立して、 $-H$ 、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか、あるいは、

R_{53} および R_{54} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、フェニル、シクロヘキセニルまたはシクロオクテニル環を形成し、

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

【0051】

別の態様では、本発明は、構造式 (XXI) で表される化合物



(XXI)

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、

環 A は、 R_3 に加えて 1 つまたは 2 つの独立して選択される置換基でさらに置換されていてもよく、

環 E は、芳香族または非芳香族であり、

X_{16} は、 $-O-$ 、 $-NR_7-$ または $-S-$ であり、

Y は、 $-(CR_{38}R'_{39})_k-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-CR_7=$ 、 $-O-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-N=$ または $-S$ であり、

Z' は、 $-(CR_{38}R'_{39})_k-$ 、 $=CR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $=N-$ または $-CR'_{40}=CR'_{41}-$ であり、

R_1 および R_3 は各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_{26}$ 、 $-SR'_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

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

10

20

30

40

50

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

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

R'_{26} は、それぞれについて独立して、 $C1 \sim C6$ アルキルであり、

R_{38} および R'_{39} は、それぞれについて独立して、 H 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であるか、あるいは R_{38} および R'_{39} は、それらが結合する炭素または炭素原子と一緒にあって、3員環から8員環のシクロアルキルまたは3員環から8員環のシクロアルケニルを形成し、

R'_{40} および R'_{41} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、あるいは R'_{40} および R'_{41} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員環から8員環のシクロアルケニルを形成し、

p は、それぞれについて独立して、1 または 2 であり、

m は、それぞれについて独立して、1、2、3 または 4 であり、

k は、1 または 2 である。

【0052】

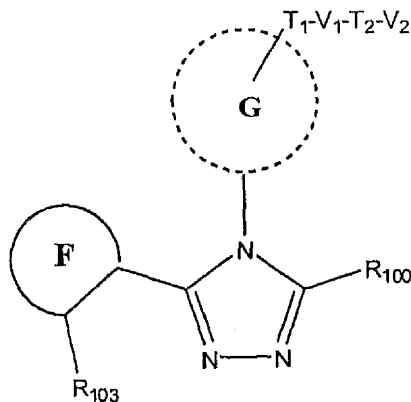
いくつかの態様では、式 (XXI) で表される化合物は、 R'_5 が p-クロロフェニルであって、環 A および環 E が一緒にベンゾフランニルである化合物を含まない。

【0053】

いくつかの態様では、式 (XXI) で表される化合物は、3-(4-メトキシ-6-ヒドロキシ-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-クロロフェニル)-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾールを含まない。

【0054】

一態様では、本発明は、構造式 (XXVII) で表される化合物



(XXVIII)

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する。

【0055】

環 F は、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、 R_{103} に加えて 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよい。

【0056】

環 G は、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ に加えて 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよい。

【0057】

R_{100} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_{26}$ 、 $-SR'_{26}$ 、 $-NHR'_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。

【0058】

R_{103} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_{26}$ 、 $-SR'_{26}$ 、 $-NHR'_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-C(O)SH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)NHR_8$ 、 $-S(O)_2NHR_8$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。

【0059】

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

【0060】

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

【0061】

R'_{26} は、 $C1 \sim C6$ アルキルである。

【0062】

T_1 は存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンである。

【0063】

T_2 は存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^{**}$ 、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)-$ または $-C(O)N(R^*)-$ であって V_2 は $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が $C2 \sim C4$ アルキレンで、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C(O)N(R^*)-$ かつ V_2 が $-NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。

【0064】

各 R^* は独立して、 $-H$ または $C1 \sim C3$ アルキルである。

【0065】

各 R^{**} は独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルである。

【0066】

R^a および R^b は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールまたは置換されていてもよいアラルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成する。

【0067】

p は、それぞれについて独立して、0、1または2である。

【0068】

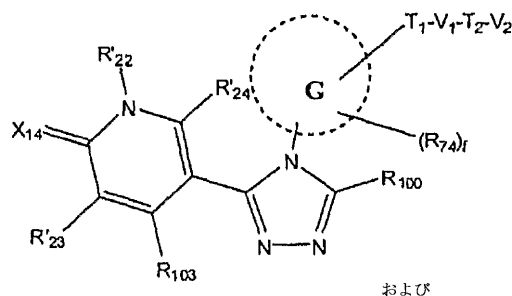
m は、それぞれについて独立して、1、2、3または4である。

【0069】

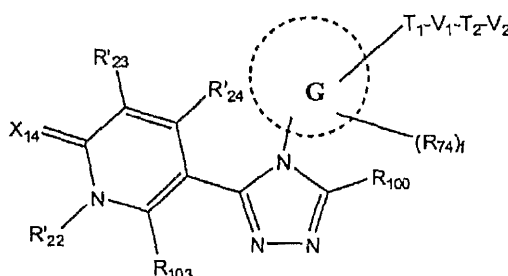
特定の態様では、 T_1 、 T_2 および V_1 が存在せず、かつ、 V_2 が $-NR^aR^b$ である場合に、環 G はフェニルではなく、 T_1 、 T_2 および V_1 が存在せず、かつ、 V_2 が $-C(O)NR^aR^b$ である場合に、環 G はナフチルまたはインドリルではない。

【0070】

別の態様では、本発明は、(XXIX)および(XXX)から選択される構造式で表される化合物



(XXIX)



(XXX)

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する。

【0071】

環 G は、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、 $-T_1-V_1-T_2-V_2$ に加えて1つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよい。

【0072】

X_{14} は、 O 、 S または NR_7 である。

【0073】

R_{100} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_{26}$ 、 $-SR'_{26}$ 、 $-NHR'_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$

10

20

30

40

50

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

10

【0074】

R_{103} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_2$ 、 $-SR'_2$ 、 $-NHR'_2$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-C(O)SH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)NHR_8$ 、 $-S(O)_2NHR_8$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。

20

30

【0075】

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

40

【0076】

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

【0077】

R'_2 は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換

50

されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ である。

【0078】

R'_{23} および R'_{24} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル (alkyl)、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ である。

【0079】

R'_{26} は、 $C1 \sim C6$ アルキルである。

【0080】

R^a および R^b は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成する。

【0081】

T_1 は存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンである。

【0082】

T_2 は存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^{**}$ 、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)$ または $-C(O)N(R^*)$ であって V_2 は $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が $C2 \sim C4$ アルキレンで、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C(O)N(R^*)$ かつ V_2 が $-NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。

【0083】

各 R^* は独立して、 $-H$ または $C1 \sim C3$ アルキルである。

【0084】

各 R^{**} は独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルである。

【0085】

p は、それぞれについて独立して、0、1または2である。

【0086】

m は、それぞれについて独立して、1、2、3または4である。

【0087】

表1～5に示す化合物または本明細書に記載のいずれかの式の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグは、Hsp90の活性を阻害し、それによりHsp90クライアントタンパク質の分解を促進する。Hsp90は正常な真核生物細胞の生存に必要である。しかしながら、多くの腫瘍タイプではHsp90が過発現されることから、これが癌細胞の生存に有意な役割を果たしている可能性があり、癌細胞のほうが正常な細胞よりもHsp90の阻害に影響されやすい可能性があると思われる。したがって、表1～5に示す化合物または本明細書に記載のいずれかの式の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグは、癌などの増殖性障害を治療するのに有用である。

10

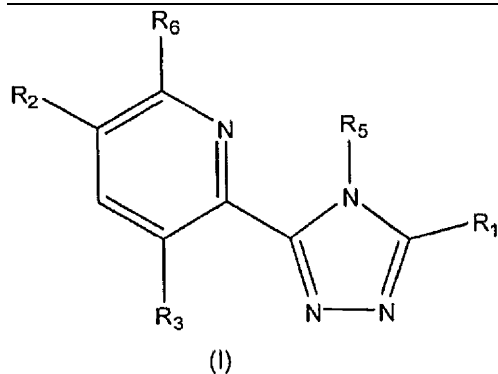
【0088】

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

20

[請求項1001]

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



30

式中、

R_1 、 R_2 および R_3 は各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

40

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

50

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

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

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

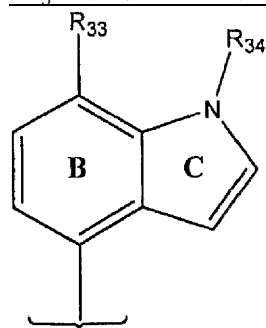
R_{26} は低級アルキルであり、

p は、それぞれについて独立して、1または2であり、かつ

m は、それぞれについて独立して、1、2、3または4である。

[請求項1002]

R_5 が以下の式で表される、請求項1001記載の化合物：



式中、

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

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

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

[請求項1003]

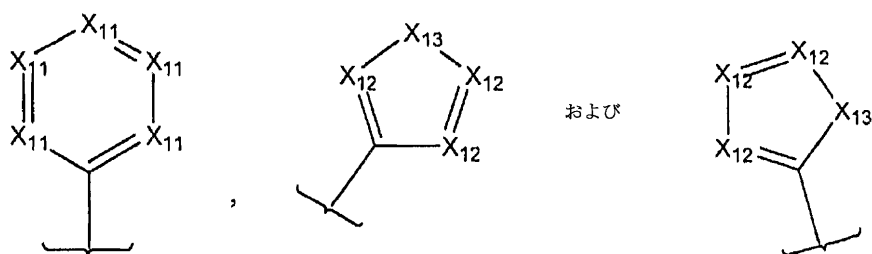
R_5 が以下からなる群より選択される、請求項1001記載の化合物：

10

20

30

40



式中、

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

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

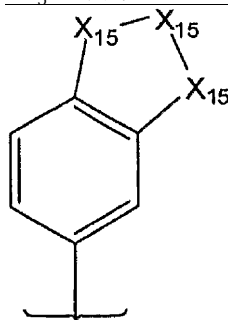
X_{13} は、それぞれについて独立して、O、S、 $S(O)_p$ 、 NR_7 または NR_{17} であり、

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

あるいは2つの R_9 基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつ R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

[請求項1004]

R_5 が以下の式で表される、請求項1003記載の化合物：

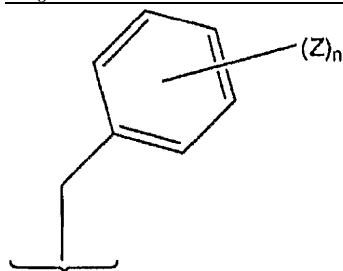


式中、

X_{15} は、それぞれについて独立して、 CH_2 、 CHR_7 または NR_7 である。

[請求項1005]

R_5 が以下の式で表される、請求項1001記載の化合物：



式中、

Zは置換基であり、かつ

nは、0、1、2、3、4または5である。

[請求項1006]

nが1である、請求項1005記載の化合物。

[請求項1007]

Zが、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノである、請求項1006記載の化合物。

[請求項1008]

R₆が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである、請求項1001記載の化合物。

[請求項1009]

R₆が-L-R_xであり、
式中、

Lは置換されていてもよい1から6原子のリンカーであり、式中、各リンカー原子は独立して、C、O、SまたはNからなる群より選択され、かつ

R_xは置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールである、請求項1001記載の化合物。

[請求項1010]

R_xが、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキサソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいブリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリルまたは置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1009記載の化合物。

[請求項1011]

R_xが置換されていてもよいフェニルである、請求項1010記載の化合物。

[請求項1012]

LがC1～C4アルキレンである、請求項1009記載の化合物。

[請求項1013]

R₁、R₂およびR₃が各々独立して、-OH、-SHまたは-NHR₇である、請求項1001記載の化合物。

10

20

30

40

50

[請求項1014]

R_2 および R_3 が各々-OHである、請求項1013記載の化合物。

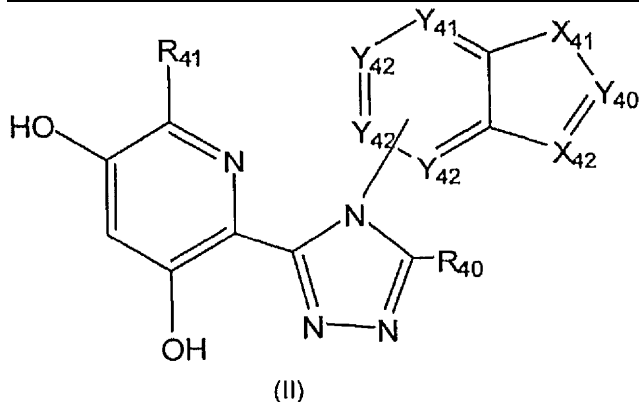
[請求項1015]

R_6 が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルであり、かつ

R_1 、 R_7 および R_3 が各々独立して、-OHまたは-SHである、請求項1002～1007のいずれか一項記載の化合物。

[請求項1016]

以下の構造で表される、請求項1001記載の化合物：



式中、

X_{41} は、O、Sまたは NR_{42} であり、

X_{42} は、 CR_{44} またはNであり、

Y_{40} は、Nまたは CR_{43} であり、

Y_{41} は、Nまたは CR_{45} であり、

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

R_{40} は、OH、SHまたは NHR_7 であり、

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

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

R_{43} および R_{44} は独立して、-H、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていても

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

10

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

20

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

[請求項1017]

X_{41} が NR_{42} であり、 X_{42} が CR_{44} である、請求項1016記載の化合物。

30

[請求項1018]

X_{41} が NR_{42} であり、 X_{42} が N である、請求項1016記載の化合物。

[請求項1019]

R_{41} が、 $-H$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキルおよび低級シクロアルコキシからなる群より選択される、請求項1016記載の化合物。

[請求項1020]

R_{41} が、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1016記載の化合物。

[請求項1021]

X_{41} が NR_{42} であり、 R_{42} が、 $-H$ 、低級アルキル、低級シクロアルキル、 $-C(O)N(R_{27})_2$ および $-C(O)OH$ からなる群より選択され、式中、各 R_{27} は独立して、 $-H$ または低級アルキルである、請求項1016記載の化合物。

40

[請求項1022]

X_{41} が NR_{42} であり、 R_{42} が、 $-H$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ および $-C(O)N(CH_3)_2$ からなる群より選択される、請求項1016記載の化合物。

[請求項1023]

R_{43} および R_{44} が独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロ

50

ピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1016記載の化合物。

[請求項1024]

X_{42} が CR_{44} であり、 Y_{40} が CR_{43} であり、かつ R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、請求項1016記載の化合物。

[請求項1025]

R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する、請求項1024記載の化合物。

[請求項1026]

R_{45} または CR_{45} が、-H、-OH、-SH、-NH₂、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよび低級ジアルキルアミノからなる群より選択される、請求項1024記載の化合物。

[請求項1027]

R_{45} が、-H、-OH、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される、請求項1026記載の化合物。

[請求項1028]

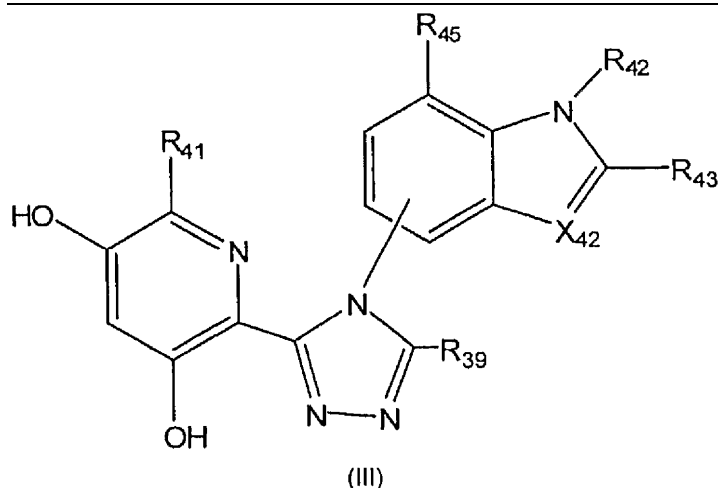
X_{41} がOである、請求項1024記載の化合物。

[請求項1029]

R_{40} が-OHまたは-SHである、請求項1016記載の化合物。

[請求項1030]

以下の構造式で表される請求項1016記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ：



式中、 R_{39} は-OHまたは-SHである。

[請求項1031]

X_{42} が CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} が独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1030記載の化合物。

[請求項1032]

X_{42} が CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、請求項1030記載の化合物。

[請求項1033]

R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する、請求項1032記載の化合物。

[請求項1034]

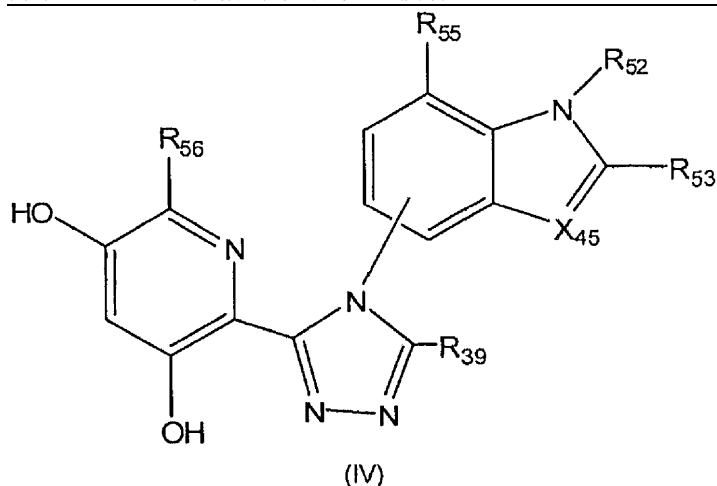
X_{42} が CR_{44} である、請求項1030記載の化合物。

[請求項1035]

X₄₂がNである、請求項1030記載の化合物。

[請求項1036]

以下の構造式で表される請求項1030記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ:



式中、

X₄₅は、CR₅₄またはNであり、

R₃₉は、-OHまたは-SHであり、

R₅₆は、-H、メチル、エチル、イソプロピルおよびシクロプロピルからなる群より選択され、

R₅₂は、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、-(CH₂)₇OCH₃、-CH₂C(O)OHおよび-C(O)N(CH₃)₂からなる群より選択され、

R₅₃およびR₅₄は各々独立して、-H、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか、あるいはR₅₃およびR₅₄は、それらが結合する炭素原子と一緒に、フェニル、シクロヘキセニルまたはシクロオクテニル環を形成し、かつ

R₅₅は、-H、-OH、-OCH₃および-OCH₂CH₃からなる群より選択される。

[請求項1037]

2-エチル-6-[5-メルカプト-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3,5-ジオール、

2-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-3,5-ジオール、

2-[4-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-3,5-ジオール、

2-イソプロピル-6-[5-メルカプト-4-(2-メトキシ-インダン-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3,5-ジオール、

2-[5-メルカプト-4-(4-メトキシメチル-フェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-フェネチル-ピリジン-3,5-ジオール、

2-[4-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-フェネチル-ピリジン-3,5-ジオール、

2-エチル-6-[5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-ベンジル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3,5-ジオール、

2-シクロプロピル-6-[4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3,5-ジオール、

2-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-3,5-ジオール、

2-{5-ヒドロキシ-4-[2-(2-メトキシ-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ピリジン-3,5-ジオール、または

2-{5-ヒドロキシ-4-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-インダン-5-イル]-4H-[1,2,4]トリア

10

20

30

40

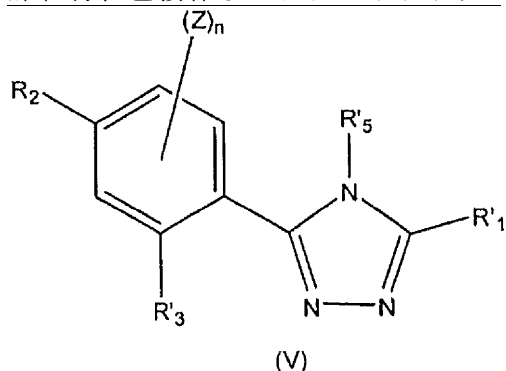
50

ゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ピリジン-3,5-ジオール

からなる群より選択される請求項1001記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1038]

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



式中、

R'_1 は、 $-NHR_7$ 、 $-NHC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHC(O)R_7$ 、 $-NHC(O)OR_7$ 、 $-NHCH_2C(O)R_7$ 、 $-NHCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NHCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHS(O)_pR_7$ 、 $-NHS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NHS(O)_pOR_7$ 、 $-NHC(S)R_7$ 、 $-NHC(S)OR_7$ 、 $-NHC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHC(NR_8)R_7$ 、 $-NHC(NR_8)OR_7$ または $-NHC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ であり、

R_2 は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-S(SO)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

R'_3 は、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ であり、

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

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

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

R_{26} は低級アルキルであり、

Z は置換基であり、

p は、それぞれについて独立して、1または2であり、

m は、それぞれについて独立して、1、2、3または4であり、かつ

t は、0、1、2または3であり、

10

20

30

40

50

但し、前記化合物は、

3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(1-イソプロピル-インドール-4-イル)-5-アミノ-[1,2,4]トリアゾール、

3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(3-メトキシ-フェニル)-5-アミノ-[1,2,4]トリアゾール、

3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-アミノ-[1,2,4]トリアゾール、

3-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-フェニル-5-(スルファモイルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール、

3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-ウレイド-[1,2,4]トリアゾール、

3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-4-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-ウレイド-[1,2,4]トリアゾール、

3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(1-イソプロピル-インドール-4-イル)-5-ウレイド-[1,2,4]トリアゾール、

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

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

3-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(1-メチル-2-クロロ-インドール-4-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1,2,4]トリアゾール、

3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-4-[3,5-ジ-(トリフルオロメチル)-フェニル]-5-カルバモイルオキシ-[1,2,4]トリアゾール、

3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5-(スルファモイルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール、

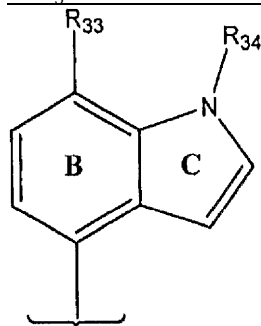
3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(スルファモイルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール、

3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-4-(1-イソプロピル-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-(スルファモイルアミノ)-[1,2,4]トリアゾールまたは

3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-4-(3-イソプロピルフェニル)-5-(チオカルボキシアミノ)-[1,2,4]トリアゾールではない。

[請求項1039]

R'₅が以下の式で表される、請求項1038記載の化合物:



式中、

R₃₃は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシおよび低級アルキルスルファニルであり、

R₃₄は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、かつ

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

[請求項1040]

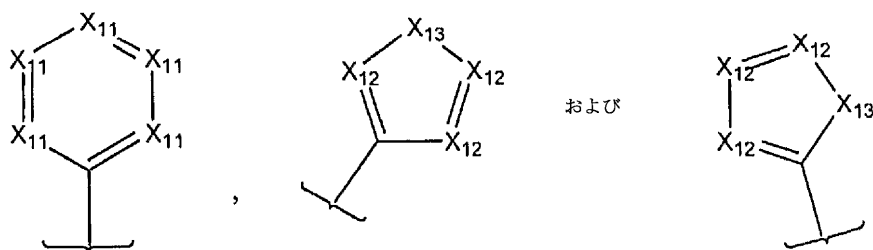
R'₅が以下からなる群より選択される、請求項1038記載の化合物:

10

20

30

40



式中、

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

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

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

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

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

R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

[請求項1041]

R'_1 が $-NHR_7$ である、請求項1038記載の化合物。

[請求項1042]

R_2 が $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である、請求項1038記載の化合物。

[請求項1043]

R'_3 が $-OH$ または $-SH$ である、請求項1038記載の化合物。

[請求項1044]

Zが、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である、請求項1038記載の化合物。

[請求項1045]

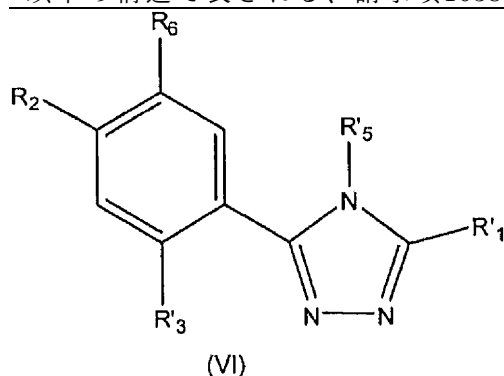
tが1である、請求項1044記載の化合物。

[請求項1046]

tが0である、請求項1038記載の化合物。

[請求項1047]

以下の構造で表される、請求項1038記載の化合物：



10

式中、

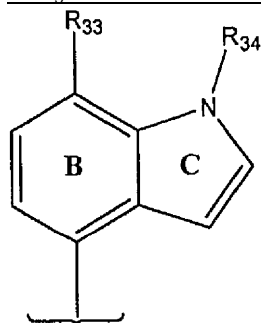
R_6 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$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

20

30

[請求項1048]

R'_5 が以下の式で表される、請求項1047記載の化合物：



40

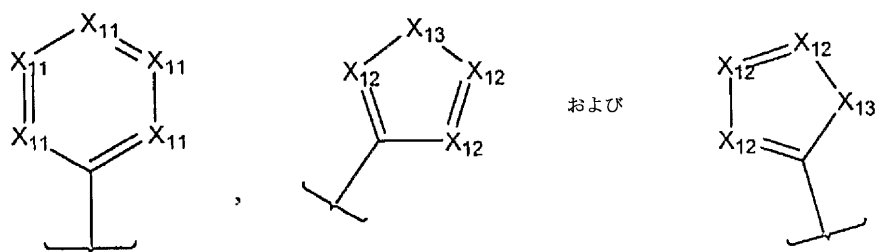
式中、

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

R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、かつ環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

[請求項1049]

R'_5 が以下からなる群より選択される、請求項1047記載の化合物：



式中、

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

10

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

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

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

20

あるいは2つの R_9 基が、それらが結合する炭素原子と一緒に縮合環を形成し、かつ R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

[請求項1050]

R_6 が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである、請求項1047記載の化合物。

30

[請求項1051]

R'_1 が $-NHR_7$ である、請求項1047記載の化合物。

[請求項1052]

R_7 が $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である、請求項1047記載の化合物。

[請求項1053]

R'_3 が $-OH$ または $-SH$ である、請求項1047記載の化合物。

[請求項1054]

R'_1 が $-NHR_7$ であり、

R_7 が、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ であり、

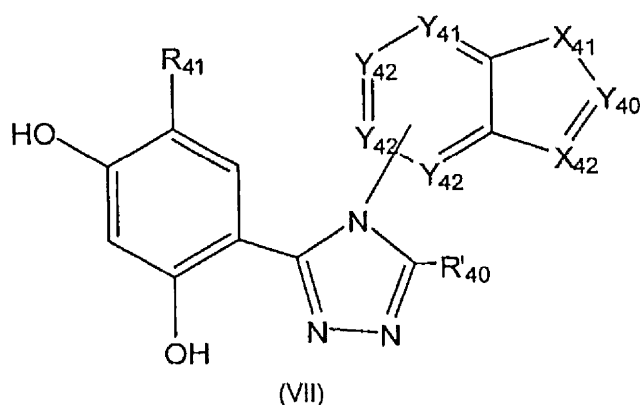
R'_3 が、 $-OH$ または $-SH$ であり、かつ

40

R_6 が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである、請求項1048または49記載の化合物。

[請求項1055]

以下の構造で表される、請求項1038記載の化合物：



10

式中、

X_{41} は、O、Sまたは NR_{42} であり、

X_{42} は、 CR_{44} またはNであり、

Y_{40} は、Nまたは CR_{43} であり、

Y_{41} は、Nまたは CR_{45} であり、

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

R'_{40} は、 NHR_7 であり、

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

20

30

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

40

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

50

ヘテロアリールを形成し、

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

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

[請求項1056]

X_{41} が NR_{42} であり、 X_{42} が CR_{44} である、請求項1055記載の化合物。

[請求項1057]

X_{41} が NR_{42} であり、 X_{42} が N である、請求項1055記載の化合物。

[請求項1058]

R_{41} が、 $-H$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキルおよび低級シクロアルコキシからなる群より選択される、請求項1055記載の化合物。

[請求項1059]

R_{41} が、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1055記載の化合物。

[請求項1060]

X_{41} が NR_{42} であり、 R_{42} が、 $-H$ 、低級アルキル、低級シクロアルキル、 $-C(O)N(R_{27})_2$ および $-C(O)OH$ からなる群より選択され、式中、各 R_{27} は独立して、 $-H$ または低級アルキルである、請求項1055記載の化合物。

[請求項1061]

X_{41} が NR_{42} であり、 R_{42} が、 $-H$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ および $-C(O)N(CH_3)_2$ からなる群より選択される、請求項1055記載の化合物。

[請求項1062]

R_{43} および R_{44} は独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1055記載の化合物。

[請求項1063]

X_{42} が CR_{44} であり、 Y_{40} が CR_{43} であり、かつ R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、請求項1055記載の化合物。

[請求項1064]

R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する、請求項1063記載の化合物。

[請求項1065]

R_{45} または CR_{45} が、-H、-OH、-SH、-NH₂、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよび低級ジアルキルアミノからなる群より選択される、請求項1063記載の化合物。

[請求項1066]

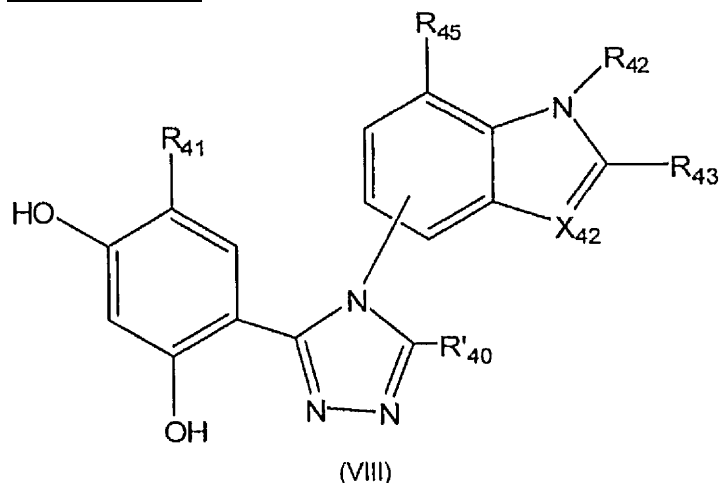
R_{45} が、-H、-OH、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される、請求項1065記載の化合物。

[請求項1067]

X_{41} が0である、請求項1063記載の化合物。

[請求項1068]

以下の構造式



で表される請求項1055記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1069]

X_{42} が CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} が独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1068記載の化合物。

[請求項1070]

X_{42} が CR_{44} であり、かつ R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、請求項1068記載の化合物。

[請求項1071]

R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₅~C₈シクロアルケニルまたはC₅~C₈アリールを形成する、請求項1070記載の化合物。

[請求項1072]

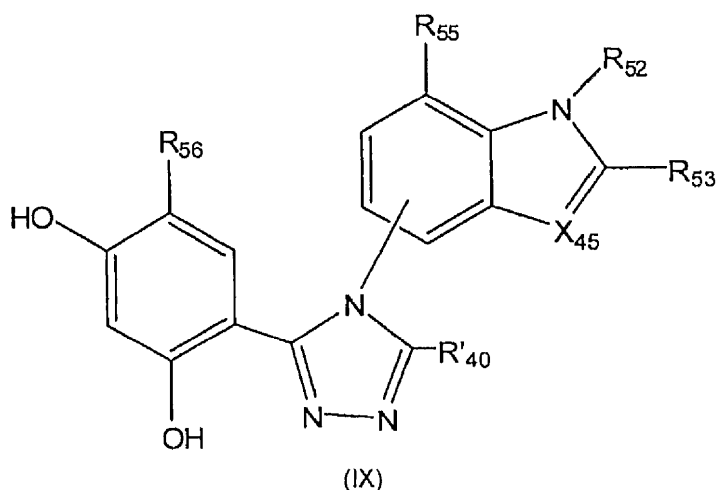
X_{42} が CR_{44} である、請求項1068記載の化合物。

[請求項1073]

X_{42} がNである、請求項1068記載の化合物。

[請求項1074]

以下の構造式で表される請求項1068記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ:



10

式中、

X_{45} は、 CR_{54} または N であり、

R_{56} は、-H、メチル、エチル、イソプロピルおよびシクロプロピルからなる群より選択され、

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

R_{53} および R_{54} は各々独立して、-H、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか、あるいは

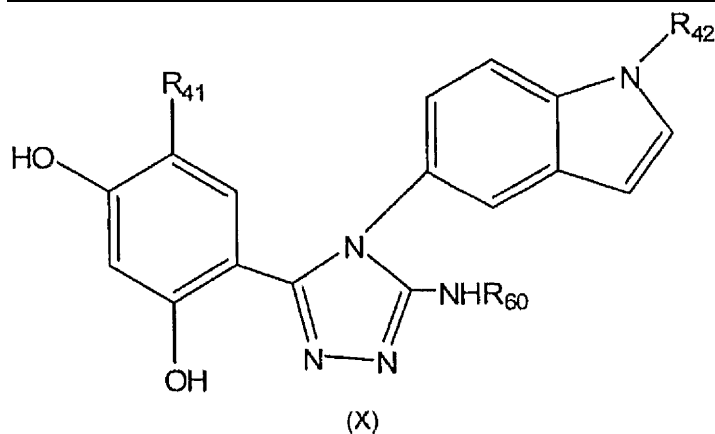
20

R_{53} および R_{54} は、それらが結合する炭素原子と一緒に、フェニル、シクロヘキセニルまたはシクロオクテニル環を形成し、かつ

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

[請求項1075]

以下の構造式で表される請求項1055記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ：



30

式中、

R_{60} は、-H、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールである。

40

[請求項1076]

R_{41} が、-H、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキルおよび低級シクロアルコキシからなる群より選択される、請求項1075記載の化合物。

[請求項1077]

R_{41} が、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1076記載の化合物。

[請求項1078]

50

$R_{4,2}$ が、-Hまたは置換されていてもよい低級アルキルである、請求項1077記載の化合物。

[請求項1079]

4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-フェニルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール、

4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-メチルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール、

4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-ベンジルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール、

4-(5-アミノ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、

4-イソプロピル-6-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-(キノリン-6-イルアミノ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、

4-(5-(3-アミノフェニルアミノ)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、

4-イソプロピル-6-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、

4-イソプロピル-6-(5-(3-メトキシフェニルアミノ)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール、

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミド、

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド、

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド、

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ブチルアミド、

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メトキシアセトアミド、

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソブチルアミド、

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フラン-2-カルボキサミド、

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フェニルアセトアミド、

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3,4-ジフルオロベンズアミド、

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、

2-(4-クロロフェノキシ)-N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド、または

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)シクロペンタンカルボキサミド

からなる群より選択される請求項1038記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1080]

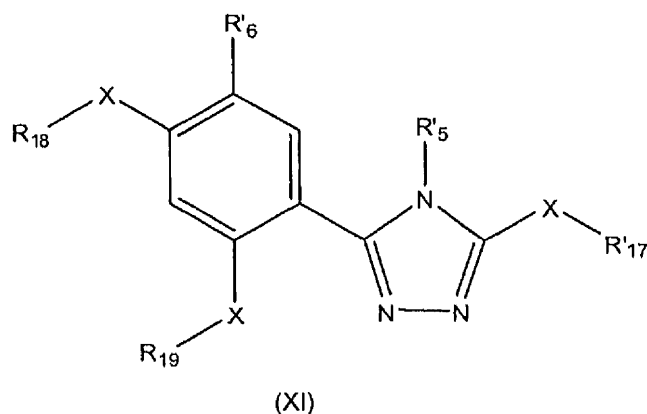
以下の構造式で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ:

10

20

30

40



10

式中、

Xは、-O-または-S-であり、

R'₅は、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールであり、

R'₆は、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、-OR₇、-SR₇、-NR₁₀R₁₁、-OC(O)NR₁₀R₁₁、-SC(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(O)NR₁₀R₁₁、-OC(O)R₇、-SC(O)R₇、-NR₇C(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SC(O)OR₇、-NR₇C(O)OR₇、-OCH₂C(O)R₇、-SCH₂C(O)R₇、-NR₇CH₂C(O)R₇、-OCH₂C(O)OR₇、-SCH₂C(O)OR₇、-NR₇CH₂C(O)OR₇、-OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-OS(O)_pR₇、-S(SO)_pR₇、-NR₇S(O)_pR₇、-OS(O)_pNR₁₀R₁₁、-SS(O)_pNR₁₀R₁₁、-NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁、-OS(O)_pOR₇、-SS(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pOR₇、-OC(S)R₇、-SC(S)R₇、-NR₇C(S)R₇、-OC(S)OR₇、-SC(S)OR₇、-NR₇C(S)OR₇、-OC(S)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)R₇、-NR₇C(NR₈)R₇、-OC(NR₈)OR₇、-SC(NR₈)OR₇、-NR₇C(NR₈)OR₇、-OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-SC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-C(O)SR₇、-C(S)R₇、-C(S)OR₇、-C(S)NR₁₀R₁₁、-C(S)SR₇、-C(NR₈)OR₇、-C(NR₈)R₇、-C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-C(NR₈)SR₇、-S(O)_pOR₇、-S(O)_pNR₁₀R₁₁または-S(O)_pR₇であり、

20

30

R₇およびR₈は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、あるいはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

40

R'₁₇、R'₁₈およびR'₁₉は各々独立して、-H、-C(O)R₂₂または(alk)O(alk)であり、但し、R'₁₇、R'₁₈またはR'₁₉のうちの少なくとも1つは-Hではなく、

R₂₂は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、-O(alk)、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり、

alkは低級アルキルであり、

pは、それぞれについて独立して、1または2であり、

但し、前記化合物は、

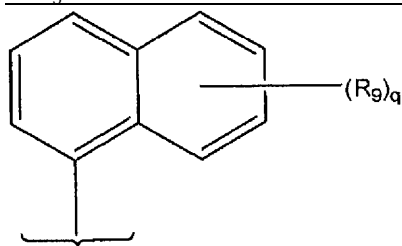
3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメチオキシ-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-メルカプ

50

ト-[1,2,4]トリアゾール、
 3-[2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-(ナフタレン-1-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
 3-[2,4-ジ-(ジメチル-カルバモイルオキシ)-フェニル]-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(ジメチル-カルバモイルスルファニル)-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(ジメチルカルバモイルスルファニル)-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2,4-ジエトキシカルボニルオキシ-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(エトキシカルボニルスルファニル)-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2,4-ジ-イソブチリルオキシ-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(イソブチリルスルファニル)-[1,2,4]トリアゾール、
 3-[2,4-ジ-(ジメチル-カルバモイルオキシ)-フェニル]-4-(キノリン-5-イル)-5-(ジメチル-カルバモイルスルファニル)-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2,4-ジアセトキシ-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(アセチルスルファニル)-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2,4-ジアセトキシ-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2,4-ジエチルカルバモイルオキシ-フェニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(エチルカルバモイルスルファニル)-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5-カルバモイルオキシ-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-4-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-4-(8-メトキシ-キノリン-5-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニオキシ-5-メトキシ-フェニル)-4-(1-イソプロピル-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニオキシ-5-エチル-フェニル)-4-(ナフタリン-2-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、
 3-[2-ヒドロキシ-4-(ジメチル-カルバモイオキシ)-5-エチル-フェニル]-4-(ナフタリン-2-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、
 3-[2-ヒドロキシ-4-(ジメチル-カルバモイオキシ)-5-クロロ-フェニル]-4-(キノリン-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、
 3-[2-ヒドロキシ-4-(ジメチル-カルバモイオキシ)-5-エチル-フェニル]-4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾールまたは
 3-[2-ヒドロキシ-4-イソブチリルオキシ-5-エチル-フェニル]-4-(1-メチル-ベンゾ-イミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾールではない。

[請求項1081]

R'₅が以下の式で表される、請求項1080記載の化合物:



式中、

R₉は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置

10

20

30

40

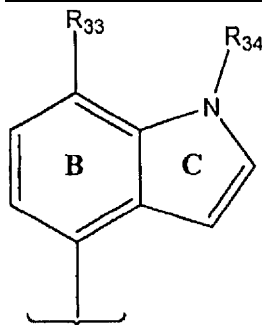
50

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

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

[請求項1082]

R'_5 が以下の式で表される、請求項1080記載の化合物:



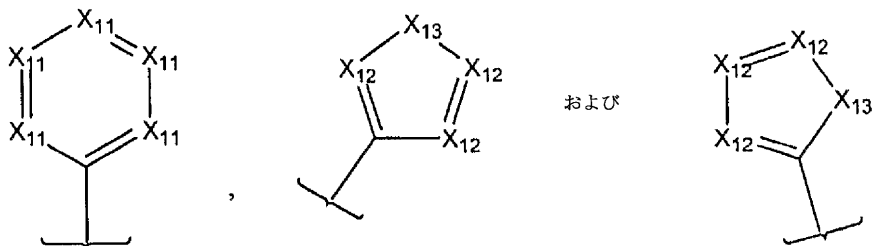
式中、

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

R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、かつ環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

[請求項1083]

R'_5 が以下からなる群より選択される、請求項1080記載の化合物:



式中、

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

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

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

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

あるいは2つのR₉基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、かつR₁₇は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

[請求項1084]

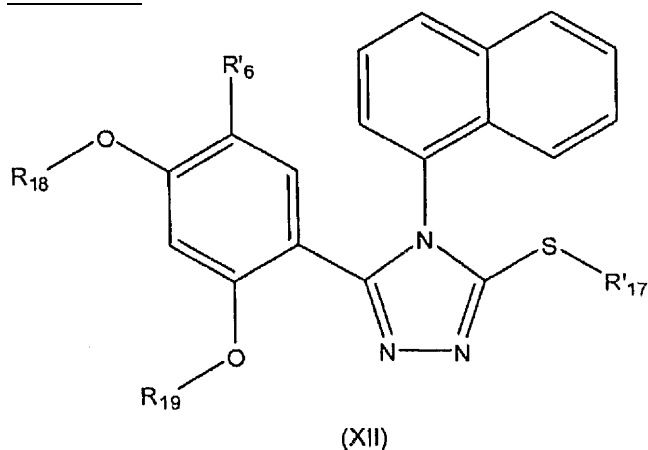
R'₆が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである、請求項1080記載の化合物。

[請求項1085]

R'₆が-Hである、請求項1080記載の化合物。

[請求項1086]

以下の式



で表される、請求項1080記載の化合物。

[請求項1087]

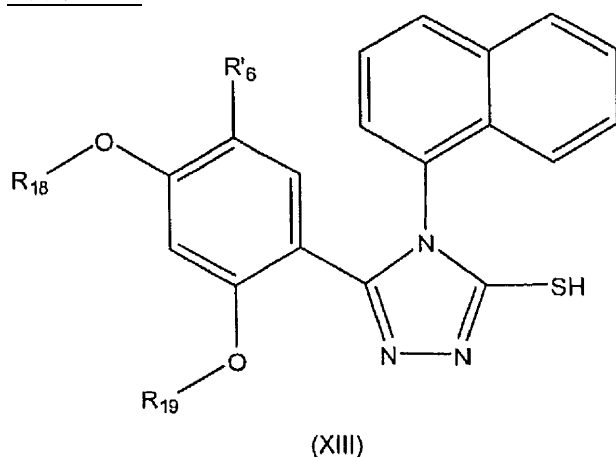
R'₆が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである、請求項1086記載の化合物。

[請求項1088]

R'₆が-Hである、請求項1086記載の化合物。

[請求項1089]

以下の式



で表される、請求項1086記載の化合物。

[請求項1090]

R'₆が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである、請求項1089記載の化合物。

[請求項1091]

R'₆が-Hである、請求項1089記載の化合物。

[請求項1092]

R_{19} が-Hである、請求項1086または89記載の化合物。

[請求項1093]

4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-フェニレンビス(2,2-ジメチルプロパノアート)、

4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-フェニレンジベンゾアート、

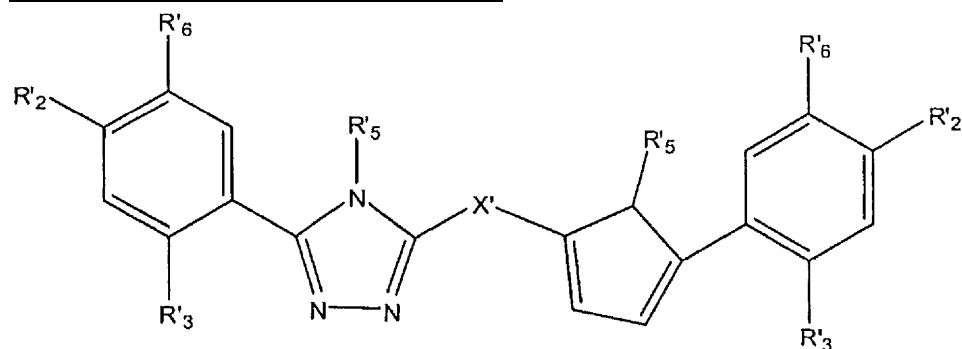
2-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)フェノール、

4-(5-(エチルカルバモイルチオ)-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-フェニレンビス(ジメチルカルバメート)、または

5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-4-(5-(3-メトキシプロパノイルオキシ)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル3-メトキシプロパノアートからなる群より選択される請求項1080記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1094]

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



(XIV)

式中、

X' は、-O-O-または-S-S-であり、

R'_2 および R'_3 は独立して、-OH、-SHまたは-NHR₇であり、

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

R'_6 は、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアラールキル、-OR₇、-SR₇、-NR₁₀R₁₁、-OC(O)NR₁₀R₁₁、-SC(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(O)NR₁₀R₁₁、-OC(O)R₇、-SC(O)R₇、-NR₇C(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SC(O)OR₇、-NR₇C(O)OR₇、-OCH₂C(O)R₇、-SCH₂C(O)R₇、-NR₇CH₂C(O)R₇、-OCH₂C(O)OR₇、-SCH₂C(O)OR₇、-NR₇CH₂C(O)OR₇、-OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-OS(O)_pR₇、-S(O)_pR₇、-NR₇S(O)_pR₇、-OS(O)_pNR₁₀R₁₁、-SS(O)_pNR₁₀R₁₁、-NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁、-OS(O)_pOR₇、-SS(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pOR₇、-OC(S)R₇、-SC(S)R₇、-NR₇C(S)R₇、-OC(S)OR₇、-SC(S)OR₇、-NR₇C(S)OR₇、-OC(S)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)R₇、-NR₇C(NR₈)R₇、-OC(NR₈)OR₇、-SC(NR₈)OR₇、-NR₇C(NR₈)OR₇、-OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-SC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-C(O)SR₇、-C(S)R₇、-C(S)OR₇、-C(S)NR₁₀R₁₁、-C(S)SR₇、-C(NR₈)OR₇、-C(NR₈)R₇、-C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-C(NR₈)SR₇、-S(O)_pOR₇、-S(O)_pNR₁₀R₁₁または-S(O)_pR₇であり、

R_7 および R_8 は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換

されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

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

p は、それぞれについて独立して、1または2である。

[請求項1095]

R'_5 が置換されていてもよいフェニルである、請求項1094記載の化合物。

[請求項1096]

R'_2 および R'_3 が各々-OHである、請求項1094記載の化合物。

[請求項1097]

X' が-S-S-である、請求項1094記載の化合物。

[請求項1098]

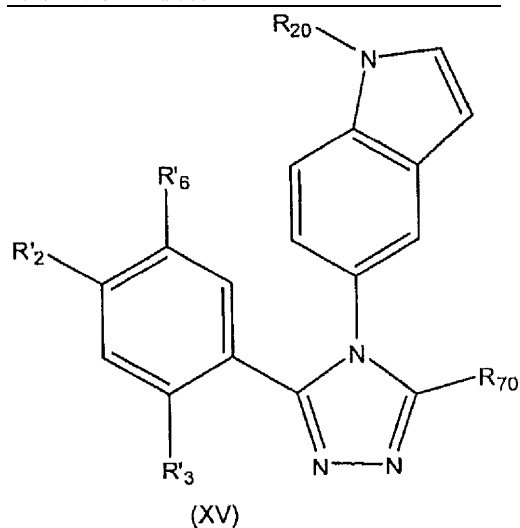
R'_6 が、C1~C6アルキル、C1~C6ハロアルキル、C1~C6アルコキシ、C1~C6ハロアルコキシ、C1~C6アルキルスルファニルまたはC3~C6シクロアルキルである、請求項1094記載の化合物。

[請求項1099]

6,6'-(5,5'-ジスルファンジイルビス(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-5,3-ジイル))ビス(4-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール)である請求項1094記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1100]

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



式中、

R_{70} 、 R'_2 および R'_3 は独立して、-OH、-SHまたは-NHR₇であり、

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

R'_6 は、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキ

ル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリー
 ル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換され
 てもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$
 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)$
 OR_7 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C$
 $H_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S$
 $S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pO$
 R_7 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)O$
 R_7 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)$
 R_7 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、
 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-$
 $C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$
 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ であり、

10

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

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

20

R_{20} は $C(O)R_y$ であり、

R_y は、置換されていてもよいアルキルであり、

p は、それぞれについて独立して、1または2である。

[請求項1101]

R'_6 が、 $C1\sim C6$ アルキル、 $C1\sim C6$ ハロアルキル、 $C1\sim C6$ アルコキシ、 $C1\sim C6$ ハロアルコシ
 $C1\sim C6$ アルキルスルファニルまたは $C3\sim C6$ シクロアルキルである、請求項1100記載の
 化合物。

30

[請求項1102]

2-アミノ-1-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,
 4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エタノン、

1-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリア
 ザゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エタノン、

tert-ブチル3-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,
 2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)-3-オキソプロピルカルバメート、ま
 たは

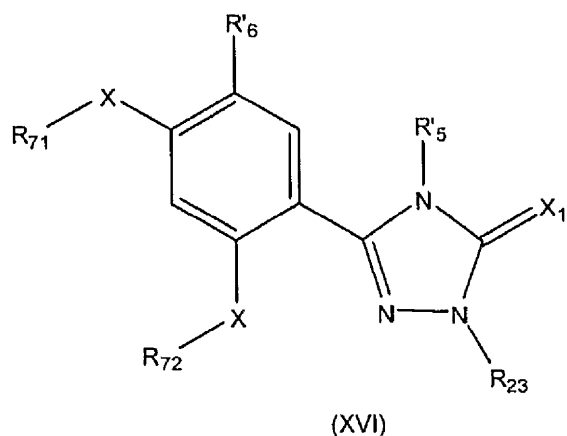
40

1-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリア
 ザゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)-3-メトキシプロパン-1-オン

からなる群より選択される請求項1100記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に
 許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1103]

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



10

式中、

Xは、-O-または-S-であり、

X₁は、OまたはSであり、

R'₅は、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールであり、

R'₆は、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリー
ル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されて
いてもよいヘテロアラルキル、-OR₇、-SR₇、-NR₁₀R₁₁、-OC(O)NR₁₀R₁₁、-SC(O)NR₁₀R₁₁
、-NR₇C(O)NR₁₀R₁₁、-OC(O)R₇、-SC(O)R₇、-NR₇C(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SC(O)OR₇、-NR₇C(O)
)OR₇、-OCH₂C(O)R₇、-SCH₂C(O)R₇、-NR₇CH₂C(O)R₇、-OCH₂C(O)OR₇、-SCH₂C(O)OR₇、-NR₇C
H₂C(O)OR₇、-OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-OS(O)_pR₇、-S
S(O)_pR₇、-NR₇S(O)_pR₇、-OS(O)_pNR₁₀R₁₁、-SS(O)_pNR₁₀R₁₁、-NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁、-OS(O)_pO
R₇、-SS(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pOR₇、-OC(S)R₇、-SC(S)R₇、-NR₇C(S)R₇、-OC(S)OR₇、-SC(S)O
R₇、-NR₇C(S)OR₇、-OC(S)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)R₇、-SC(
NR₈)R₇、-NR₇C(NR₈)R₇、-OC(NR₈)OR₇、-SC(NR₈)OR₇、-NR₇C(NR₈)OR₇、-OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、
-SC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-C(O)SR₇、-
C(S)R₇、-C(S)OR₇、-C(S)NR₁₀R₁₁、-C(S)SR₇、-C(NR₈)OR₇、-C(NR₈)R₇、-C(NR₈)NR₁₀R₁₁
、-C(NR₈)SR₇、-S(O)_pOR₇、-S(O)_pNR₁₀R₁₁または-S(O)_pR₇であり、

20

30

R₇およびR₈は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換
されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよい
シクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロ
シクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換
されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置
換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよ
いシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテ
ロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置
換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、
あるいはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよい
ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

40

R₇₁およびR₇₂は各々独立して、-H、-C(O)R₂₂または(alk)O(alk)であり、

R₂₂は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていても
よいアリール、-O(alk)、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり、

R₂₃は、-C(O)R₂₂または-alk-O-C(O)R₂₂であり、

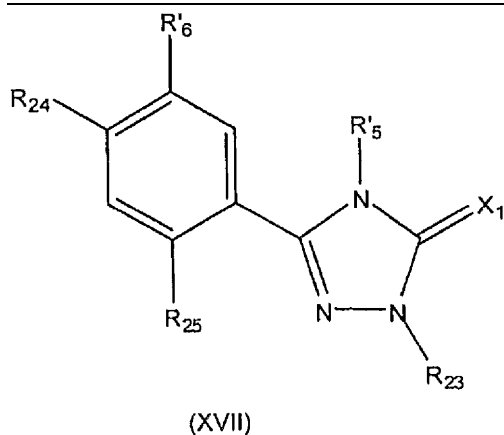
alkは低級アルキルであり、

pは、それぞれについて独立して、1または2である。

50

[請求項1104]

以下の構造式で表される、請求項1103記載の化合物：



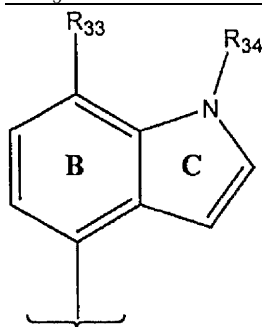
10

式中、

R_{24} および R_{25} は各々独立して、-OHまたは-SHである。

[請求項1105]

R'_{5} が以下の式で表される、請求項1104記載の化合物：



20

式中、

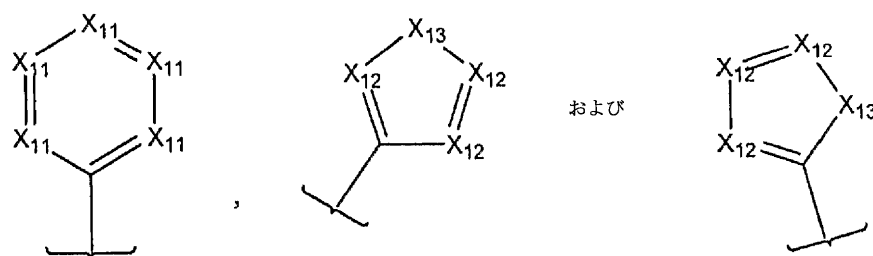
R_{33} は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシおよび低級アルキルスルファニルであり、

R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、かつ

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

[請求項1106]

R'_{5} が以下からなる群より選択される、請求項1104記載の化合物：



40

式中、

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

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

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

R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキ

50

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

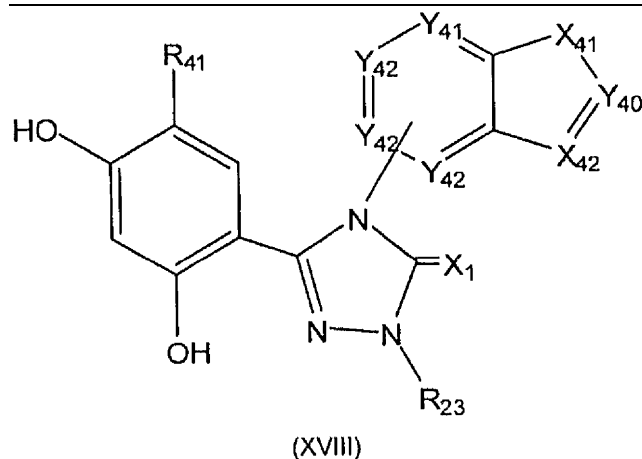
あるいは2つの R_9 基が、それらが結合する炭素原子と一緒に縮合環を形成し、かつ R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

[請求項1107]

R'_6 が、C1~C6アルキル、C1~C6ハロアルキル、C1~C6アルコキシ、C1~C6ハロアルコキシ、C1~C6アルキルスルファニルまたはC3~C6シクロアルキルである、請求項1104記載の化合物。

[請求項1108]

以下の構造で表される、請求項1104記載の化合物:



式中、

X_{41} は、O、Sまたは NR_{42} であり、

X_{42} は、 CR_{44} またはNであり、

Y_{40} は、Nまたは CR_{43} であり、

Y_{41} は、Nまたは CR_{45} であり、

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

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

R_{42} は、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換さ

れていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ または $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ であり、

R_{43} および R_{44} は独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ であるか、あるいは R_{43} および R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{45} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OR}_{26}$ 、 $-\text{SR}_{26}$ 、 $-\text{NHR}_{26}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ または $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ であり、かつ

R_{46} は、それぞれについて独立して、 H 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ または $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ からなる群より選択される。

[請求項1109]

X_{41} が NR_{42} であり、 X_{42} が CR_{44} である、請求項1108記載の化合物。

[請求項1110]

X_{41} が NR_{42} であり、 X_{42} が N である、請求項1108記載の化合物。

[請求項1111]

R_{41} が、 $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキルおよび低級シクロアルコキシからなる群より選択される、請求項1108記載の化合物。

[請求項1112]

R_{41} が、 $-\text{H}$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1108記載の化合物。

[請求項1113]

X_{41} が NR_{42} であり、 R_{42} が、 $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})_2$ および $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ からなる群より選択され、式中、各 R_{27} は独立して $-\text{H}$ または低級アルキルである、請求項1108記載の化合物。

[請求項1114]

X_{41} が NR_{42} であり、 R_{42} が、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ および $-C(O)N(CH_3)_2$ からなる群より選択される、請求項1108記載の化合物。

[請求項1115]

R_{43} および R_{44} が独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1108記載の化合物。

[請求項1116]

X_{42} が CR_{44} であり、 Y_{40} が CR_{43} であり、かつ R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、請求項1108記載の化合物。

[請求項1117]

R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する、請求項1116記載の化合物。

[請求項1118]

R_{45} または CR_{45} が、-H、-OH、-SH、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよび低級ジアルキルアミノからなる群より選択される、請求項1116記載の化合物。

[請求項1119]

R_{45} が、-H、-OH、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される、請求項1118記載の化合物。

[請求項1120]

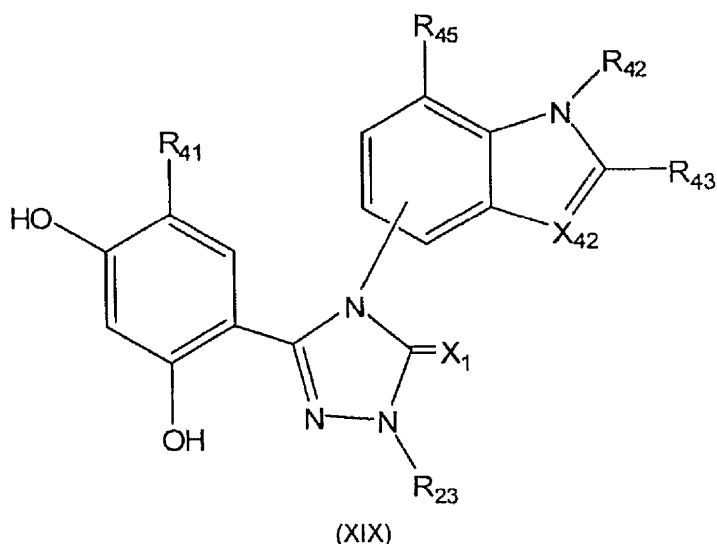
X_{41} がOである、請求項1116記載の化合物。

[請求項1121]

R_{40} が-OHまたは-SHである、請求項1108記載の化合物。

[請求項1122]

以下の構造式



で表される請求項1108記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1123]

X_{42} が CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} が独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される、請求項1122記載の化合物。

[請求項1124]

5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノアート、

4-(1-(2-アミノアセチル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピル-1,3-フェニレンビス(2-アミノアセタート)三塩酸塩、

4-(1-(2-アミノプロパノイル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピル-1,3-フェニレンビス(2-アミノプロパノアート)三塩酸塩、または

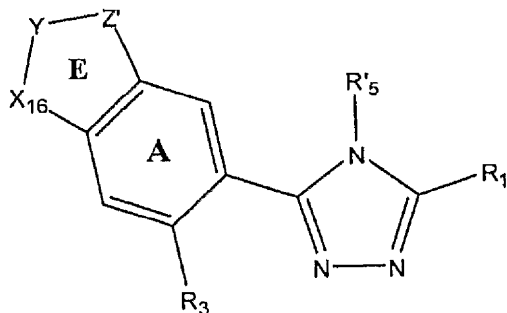
4-(1-(2-アミノ-3-フェニルプロパノイル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピル-1,3-フェニレンビス(2-アミノ-3-フェニルプロパノアート)三塩酸塩

10

からなる群より選択される請求項1123記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1130]

構造式(XXI)で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ:



(XXI)

20

式中、

環Aは、R₃に加えて1つまたは2つの独立して選択される置換基でさらに置換されていてもよく、

環Eは、芳香族または非芳香族であり、

30

X₁₆は、-O-、-NR₇-または-S-であり、

Yは、-(CR₃₈R'₃₉)_k-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR₈)-、-CR₇=、-O-、-NR₇-、-N=または-S-であり、

Z'は、-(CR₃₈R'₃₉)_k-、=CR₇-、-O-、-S-、-NR₇-、=N-または-CR'₄₀=CR'₄₁-であり、

R₁₀₀およびR₃は各々独立して、-OH、-SH、-NR₇H、-OR'₂₆、-SR'₂₆、-O(CH₂)_mOH、-O(CH₂)_mSH、-O(CH₂)_mNR₇H、-S(CH₂)_mOH、-S(CH₂)_mSH、-S(CH₂)_mNR₇H、-OC(O)NR₁₀R₁₁、-SC(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(O)NR₁₀R₁₁、-OC(O)R₇、-SC(O)R₇、-NR₇C(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SC(O)OR₇、-NR₇C(O)OR₇、-OCH₂C(O)R₇、-SCH₂C(O)R₇、-NR₇CH₂C(O)R₇、-OCH₂C(O)OR₇、-SCH₂C(O)OR₇、-NR₇CH₂C(O)OR₇、-OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-OS(O)_pR₇、-SS(O)_pR₇、-S(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pR₇、-OS(O)_pNR₁₀R₁₁、-SS(O)_pNR₁₀R₁₁、-NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁、-OS(O)_pOR₇、-SS(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pOR₇、-OC(S)R₇、-SC(S)R₇、-NR₇C(S)R₇、-OC(S)OR₇、-SC(S)OR₇、-NR₇C(S)OR₇、-OC(S)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)R₇、-NR₇C(NR₈)R₇、-OC(NR₈)OR₇、-SC(NR₈)OR₇、-NR₇C(NR₈)OR₇、-OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-SC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-OP(O)(OR₇)₂または-SP(O)(OR₇)₂であり、

40

R'₅は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

R₇およびR₈は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロ

50

シクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

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

R'_{26} は、それぞれについて独立して、C1~C6アルキルであり、

R_{38} および R'_{39} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、
- $NR_{10}R_{11}$ 、- OR_7 、- $C(O)R_7$ 、- $C(O)OR_7$ 、- $C(S)R_7$ 、- $C(O)SR_7$ 、- $C(S)SR_7$ 、- $C(S)OR_7$ 、- $C(S)NR_{10}R_{11}$ 、- $C(NR_8)OR_7$ 、- $C(NR_8)R_7$ 、- $C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、- $C(NR_8)SR_7$ 、- $OC(O)R_7$ 、- $OC(O)OR_7$ 、
- $OC(S)OR_7$ 、- $OC(NR_8)OR_7$ 、- $SC(O)R_7$ 、- $SC(O)OR_7$ 、- $SC(NR_8)OR_7$ 、- $OC(S)R_7$ 、- $SC(S)R_7$ 、- $SC(S)OR_7$ 、- $OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、- $OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、- $SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、- $SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、- $OC(NR_8)R_7$ 、- $SC(NR_8)R_7$ 、- $C(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $NR_8C(O)R_7$ 、- $NR_7C(S)R_7$ 、- $NR_7C(S)OR_7$ 、- $NR_7C(NR_8)R_7$ 、- $NR_7C(O)OR_7$ 、- $NR_7C(NR_8)OR_7$ 、- $NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、- $NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、- SR_7 、- $S(O)_pR_7$ 、- $OS(O)_pR_7$ 、- $OS(O)_pOR_7$ 、- $OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、- $S(O)_pOR_7$ 、- $NR_8S(O)_pR_7$ 、- $NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、- $NR_7S(O)_pOR_7$ 、- $S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、- $SS(O)_pR_7$ 、- $SS(O)_pOR_7$ 、- $SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、- $OP(O)(OR_7)_2$ または- $SP(O)(OR_7)_2$ であるか、あるいは R_{38} および R'_{39} は、それらが結合する炭素または炭素原子と一緒にあって、3員環から8員環のシクロアルキルまたは3員環から8員環のシクロアルケニルを形成し、

R'_{40} および R'_{41} は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、あるいは R'_{40} および R'_{41} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員環から8員環のシクロアルケニルを形成し、

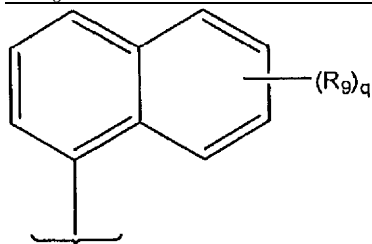
p は、それぞれについて独立して、1または2であり、

m は、それぞれについて独立して、1、2、3または4であり、かつ

k は、1または2であり、但し、 R'_5 がp-クロロフェニルの場合は、環Aおよび環Eは同時にベンゾフラニルではない。

[請求項1131]

R'_5 が以下の式で表される、請求項1130記載の化合物:



式中、

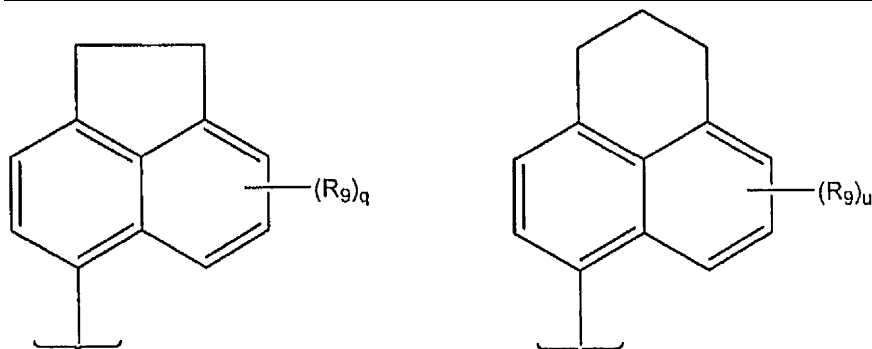
R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキ

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

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

[請求項1132]

R'_5 が以下の式のうちの1つで表される、請求項1131記載の化合物:



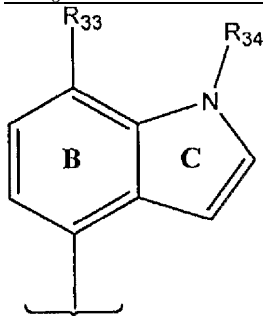
式中、

q は、ゼロまたは1から5の整数であり、かつ

u は、ゼロまたは1から5の整数である。

[請求項1133]

R'_5 が以下の構造式で表される、請求項1130記載の化合物:



式中、

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

R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、かつ

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の独立して選択される置換基で置換されていてもよい。

[請求項1134]

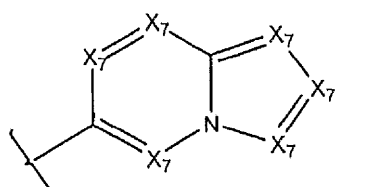
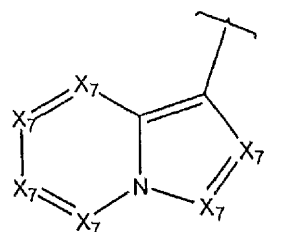
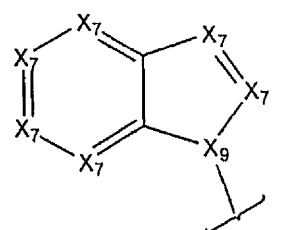
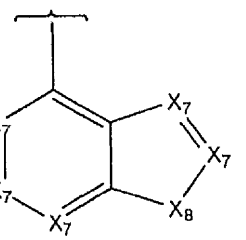
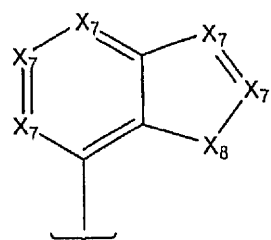
R'_5 が、以下からなる群より選択される、請求項1130記載の化合物:

10

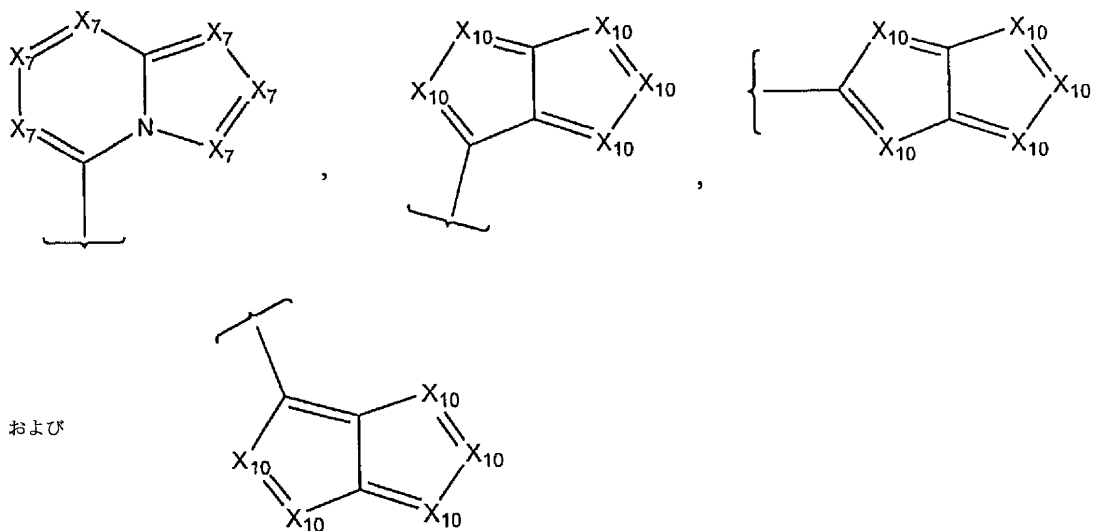
20

30

40



30



10

式中、

X_6 は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、但し、少なくとも3つの X_6 基が、CHおよび CR_9 から独立して選択され、

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

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

20

X_9 は、それぞれについて独立して、NまたはCHであり、

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

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

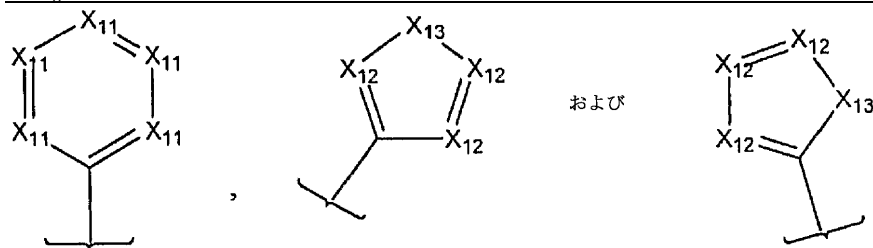
30

あるいは2つの R_9 基が、それらが結合する炭素原子と一緒に縮合環を形成し、かつ

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

[請求項1135]

R'_5 が、以下からなる群より選択される、請求項1130記載の化合物：



40

式中、

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

50

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

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

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

あるいは2つの R_9 基が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって縮合環を形成し、かつ R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

[請求項1136]

R'_5 が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-C(S)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(O)R'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(S)R'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(NR'_{32})R'_{31}$ 、ハロ、 $-OR'_{30}$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R'_{30}$ 、 $-C(S)R'_{30}$ 、 $-C(NR'_{32})R'_{30}$ 、 $-NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-C(O)OR'_{30}$ 、 $-C(S)OR'_{30}$ 、 $-C(NR'_{32})OR'_{30}$ 、 $-OC(O)R'_{30}$ 、 $-OC(S)R'_{30}$ 、 $-OC(NR'_{32})R'_{30}$ 、 $-NR'_{30}C(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(S)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OC(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OC(S)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OC(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(O)OR'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(S)OR'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(NR'_{32})OR'_{31}$ 、 $-S(O)_hR'_{30}$ 、 $-OS(O)_pR'_{30}$ 、 $-NR'_{30}S(O)_pR'_{30}$ 、 $-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OS(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ または $-NR'_{30}S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ からなる群より独立して選択される1から5個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、式中、

R'_{28} および R'_{29} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、あるいは R'_{28} および R'_{29} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

R'_{30} および R'_{31} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R'_{32} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)R'_{30}$ 、 $-C(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-S(O)_pR'_{30}$ または $-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ であり、

pは、それぞれについて独立して、1または2であり、かつ

hは、0、1または2である、

10

20

30

40

50

請求項1130記載の化合物。

[請求項1137]

R'_5 が、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルコキシ、ハロ、カルボキシ、 $-C(O)R_{35}$ 、 $-OC(O)R'_{26}$ 、 $-C(O)OR'_{26}$ 、 $-NR_{35}C(O)R'_{26}$ 、 $-C(O)NR_{35}R_{36}$ 、 $-NR_{35}C(O)NR_{36}R_{37}$ 、 $-NR_{35}C(NR_8)NR_{36}R_{37}$ 、 $-S(O)_2R'_{26}$ 、 $-S(O)_2NR_{35}R_{36}$ 、 $-NR_{35}S(O)_2R'_{26}$ 、アルコシアルキル、ジアルキルアミノ、アルコシアルコキシ、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコシアルキルアミノアルコキシ、アルコシジアルキルアミノアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルで置換されたアルキル、ヘテロシクリルで置換されたアルコキシまたはヘテロアラルキルからなる群より独立して選択される1から5個の置換基で置換されたフェニルであり、式中、複素環およびヘテロアリー

10

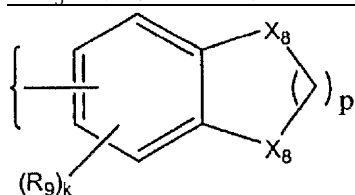
ルは、低級アルキルで置換されていてもよく、かつ

、

請求項1136記載の化合物。

[請求項1138]

R'_5 が以下の式で表される、請求項1130記載の化合物：



20

式中、

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

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

30

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

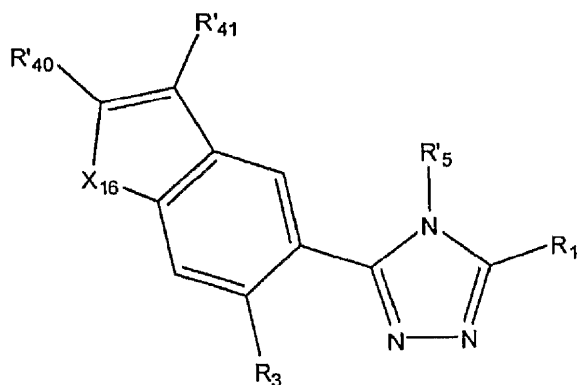
p は、それぞれについて独立して、1または2であり、かつ

k は、0、1または2である。

40

[請求項1139]

構造式(XXII)



(XXII)

10

で表される請求項1130記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1140]

X_{16} が NR_{35} であり、 R_{35} がHまたは低級アルキルである、請求項1139記載の化合物。

[請求項1141]

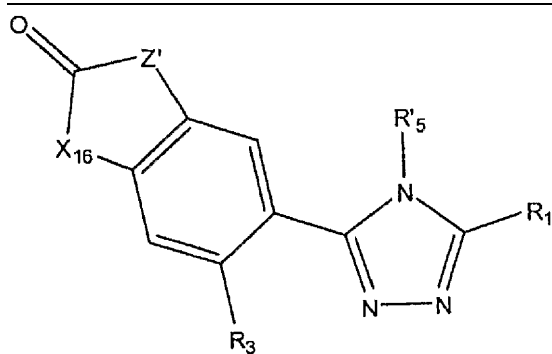
R'_{40} または R'_{41} のうちの一方がHであり、他方が、低級アルキル、低級アルコキシまたは3員環から6員環のシクロアルキルである、請求項1140記載の化合物。

[請求項1142]

R'_{40} および R'_{41} がHである、請求項1141記載の化合物。

[請求項1143]

構造式(XXIII)で表される請求項1130記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ:



(XXIII)

20

30

式中、

X_{16} は、-O-、- NR_{35} -または-S-であり、

Z' は、-O-、-S-、- NR_{35} -または $CR_{35}R_{36}$ であり、かつ

R_{35} および R_{36} は、それぞれについて独立して、Hまたは低級アルキルである。

[請求項1144]

X_{16} が-NH-であり、 Z' が- NR_{35} -である、請求項1143記載の化合物。

[請求項1145]

X_{16} および Z' が-O-である、請求項1143記載の化合物。

[請求項1146]

Z' が $CR_{35}R_{36}$ である、請求項1143記載の化合物。

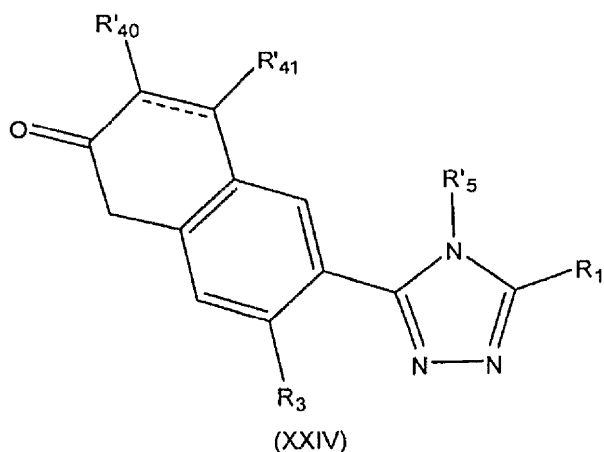
[請求項1147]

X_{16} がNHである、請求項1146記載の化合物。

[請求項1148]

構造式(XXIV)で表される請求項1130記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ:

40



10

式中、点線は単結合または二重結合である。

[請求項1149]

R'_{40} がHであり、 R'_{41} が、低級アルキル、低級アルコキシまたは3員環から6員環のシクロアルキルである、請求項1148記載の化合物。

[請求項1150]

R'_{41} がHであり、 R'_{40} が、低級アルキル、低級アルコキシまたは3員環から6員環のシクロアルキルである、請求項1148記載の化合物。

[請求項1151]

R'_{40} および R'_{41} がHである、請求項1148記載の化合物。

20

[請求項1152]

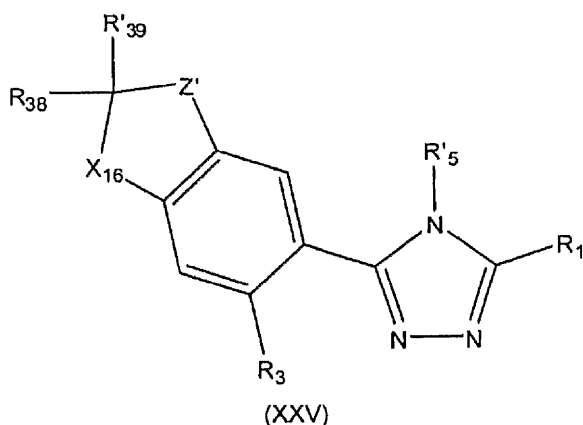
点線が二重結合である、請求項1148記載の化合物。

[請求項1153]

R'_{40} および R'_{41} が、それらが結合する炭素と一緒にあって、5員環または6員環のシクロアルケニルを形成する、請求項1152記載の化合物。

[請求項1154]

構造式(XXV)で表される請求項1130記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ：



30

式中、

X_{16} は、-NH-、-O-または-S-であり、

Z' は、-NR₃₅-、-O-、-S-または-CR₃₅R₃₆-であり、

R_{35} および R_{36} は、それぞれについて独立して、Hまたは低級アルキルである。

[請求項1155]

R_{38} および R'_{39} が各々独立して、Hまたは低級アルキルであり、

X_{16} が-NH-であり、かつ

Z' が-NR₃₅-または-O-である、請求項1154記載の化合物。

[請求項1156]

R_{38} および R'_{39} が各々独立して、Hまたは低級アルキルであり、

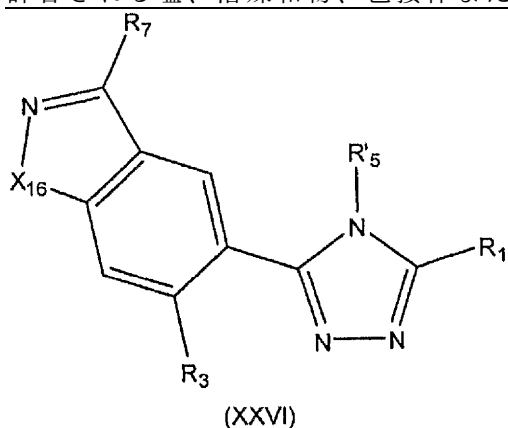
50

X₁₆が-O-であり、かつ

Z'が-NR₃₅-または-O-である、請求項1154記載の化合物。

[請求項1157]

構造式(XXVI)で表される請求項1130記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ:



10

式中、

X₁₆は、-O-、-NH-または-S-である。

[請求項1158]

R₇がHまたは低級アルキルである、請求項1157記載の化合物。

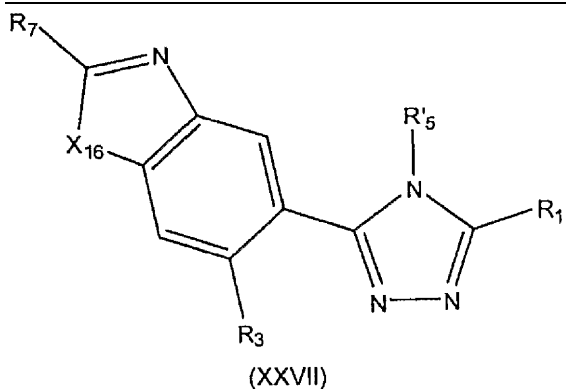
20

[請求項1159]

X₁₆が-NH-である、請求項1158記載の化合物。

[請求項1160]

構造式(XXVII)で表される請求項1130記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ:



30

式中、X₁₆は、-O-、-NH-または-S-である。

[請求項1161]

R₇がHまたは低級アルキルである、請求項1157記載の化合物。

[請求項1162]

X₁₆が-NH-である、請求項1158記載の化合物。

40

[請求項1163]

R₁およびR₃が各々独立して、-OH、-SH、-NHR₇、-OC(O)NR₁₀R₁₁、-SC(O)NR₁₀R₁₁、-OC(O)R₇、-SC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SC(O)OR₇、-OS(O)_pR₇、-S(O)_pOR₇、-SS(O)_pR₇、-OS(O)_pOR₇、-SS(O)_pOR₇、-OC(S)R₇、-SC(S)R₇、-OC(S)OR₇、-SC(S)OR₇、-OC(S)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)R₇、-OC(NR₈)OR₇、-SC(NR₈)OR₇、-OP(O)(OR₇)₂または-SP(O)(OR₇)₂である、請求項1139、1143、1148、1154、1157または1158記載の化合物。

[請求項1164]

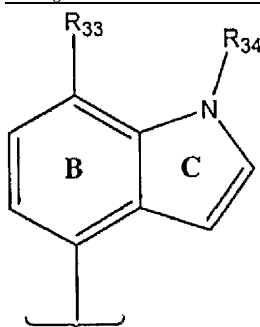
R₁が-OHまたは-SHであり、かつ

R₃が-OHである、請求項1163記載の化合物。

[請求項1165]

50

R'_5 が、以下の構造式で表される、請求項1163または1164記載の化合物：



式中、

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

R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、かつ

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の独立して選択される置換基で置換されていてもよい。

[請求項1166]

R'_5 が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-C(S)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(O)R'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(S)R'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(NR'_{32})R'_{31}$ 、ハロ、 $-OR'_{30}$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R'_{30}$ 、 $-C(S)R'_{30}$ 、 $-C(NR'_{32})R'_{30}$ 、 $-NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-C(O)OR'_{30}$ 、 $-C(S)OR'_{30}$ 、 $-C(NR'_{32})OR'_{30}$ 、 $-OC(O)R'_{30}$ 、 $-OC(S)R'_{30}$ 、 $-OC(NR'_{32})R'_{30}$ 、 $-NR'_{30}C(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(S)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OC(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OC(S)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OC(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(O)OR'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(S)OR'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(NR'_{32})OR'_{31}$ 、 $-S(O)_hR'_{30}$ 、 $-OS(O)_pR'_{30}$ 、 $-NR'_{30}S(O)_pR'_{30}$ 、 $-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OS(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ または $-NR'_{30}S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ からなる群より独立して選択される1から5個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

式中、

R'_{28} および R'_{29} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、あるいは R'_{28} および R'_{29} は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

R'_{30} および R'_{31} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R'_{32} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)R'_{30}$ 、 $-C(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-S(O)_pR'_{30}$ または $-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ であり、

pは、それぞれについて独立して、1または2であり、かつ

hは、0、1または2である、請求項1163または1164記載の化合物。

[請求項1167]

- 3-[3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(6-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-[6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-エチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-4-(4-メチル-フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-インドール-5-イル)-4-(3,5-ジメチル-フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(アセナフテン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(2,3-ジクロロ-フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(キノリン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-[2,3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-メチル-6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(4-カルボキシ-ナフタレン-1-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(4-ジメチルカルバモイル-ナフタレン-1-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-4-メチル-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(2,3-ジメチル-4-メトキシ-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-3-エチル-6-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-インドール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-3,3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-インドール-5-イル)-4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-4-イル]-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシ-2,2-ジエチル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-4-(1-ジメチルカルバモイル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロ-3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-[1-ジメチルカルバモイル-6-ジメチルカルバモイルオキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-エチル-1H-インドール-4-イル)-5-ジメチルカルバモイルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(6-エトキシカルボニルオキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(ナフタレン-5-イル)-5-エトキシカルボニルオキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(3-シクロプロピル-6-アセトキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-アセトキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-3,3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-インドール-5-イル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(2-ヒドロキシ-エチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-3-メチル-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(ベンゾチアゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
 3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、

10

20

30

40

50

3-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-(9H-プリン-6-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-フェニル-5-スルファモイルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-[3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-ウレイド-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-[3-メトキシ-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(ナフタレン-1-イル)-5-カルバモイルオキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(8-メトキシ-キノリン-5-イル)-5-カルバモイルオキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(1-メチル-2-クロロ-1H-インドール-4-イル)-5-カルボキシアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2-オキソ-3-プロピル-6-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-インドール-5-イル)-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5-スルファモイルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2-オキソ-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-スルファモイルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-スルファモイルオキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(6-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2-オキソ-3-メチル-6-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-インドール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシ-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-[2,3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-エチル-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2-トリフルオロメチル-6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(1-シクロプロピルメチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(1-メチル-3-エチル-1H-インドール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-[6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロ-3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2-メチル-7-メトキシ-ベンゾフラン-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-(2-メチル-ベンゾオキサゾール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-(1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2-メチル-7-メトキシ-ベンゾフラン-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-[3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-(6-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、
3-[2,3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(4-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
 からなる群より選択される請求項1130記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1168]

構造式(XXVIII)で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ：

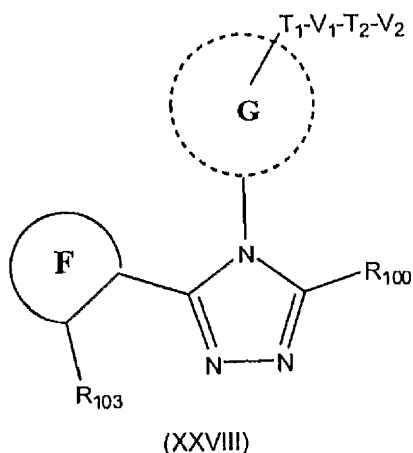
10

20

30

40

50



10

式中、

環Fは、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、 R_3 に加えて1つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、

環Gは、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、 $-T_1-V_1-T_2-V_2$ に加えて1つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、

R_{100} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_{26}$ 、 $-SR'_{26}$ 、 $-NHR'_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

20

R_{103} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_{26}$ 、 $-SR'_{26}$ 、 $-NHR'_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-C(O)SH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)NHR_8$ 、 $-S(O)_2NHR_8$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

30

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

40

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

50

ヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R'_{26} は、C1～C6アルキルであり、

T_1 は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、

T_2 は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^{**}$ 、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ であるか、あるいは

T_2 は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)-$ または $-C(O)N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ であるか、あるいは

T_2 がC2～C4アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C(O)N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ であり、

各 R^* は独立して、 $-H$ またはC1～C3アルキルであり、

各 R^{**} は独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R^a および R^b は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールまたは置換されていてもよいアラルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、

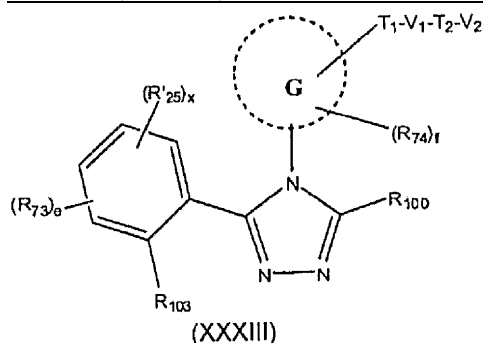
p は、それぞれについて独立して、0、1または2であり、かつ

m は、それぞれについて独立して、1、2、3または4であり、

T_1 、 T_2 および V_1 が存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ である場合に、環Gはフェニルではなく、かつ、 T_1 、 T_2 および V_1 が存在せず、 V_2 が $-C(O)NR^aR^b$ である場合に、環Gはナフチルまたはインドリルではない。

[請求項1169]

構造式(XXXIII)で表される、請求項1168記載の化合物:



式中、

R_{73} および R_{74} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2$

$C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

R'_{25} は、それぞれについて独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-(CH_2)_bOH$ 、 $-(CH_2)_bSH$ 、 $-(CH_2)_bNR_7H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2SH$ 、 $-OCH_2CH_2NR_7H$ 、 $-SCH_2CH_2OH$ 、 $-SCH_2CH_2SH$ 、 $-SCH_2CH_2NR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ であり、

b は、1、2、3または4であり、

e および f は、それぞれについて独立して、0~4の整数であり、かつ

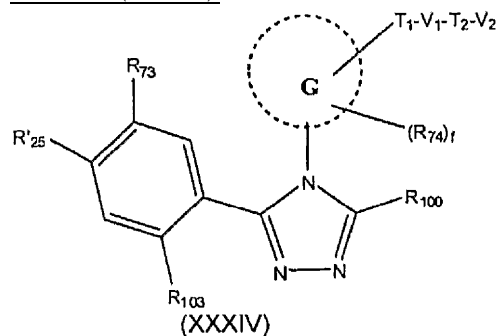
x は0または1であり、但し、 $e+x$ は4以下である。

[請求項1170]

R'_{25} が、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-(CH_2)_bOH$ 、 $-(CH_2)_bSH$ 、 $-(CH_2)_bNR_7H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2SH$ 、 $-OCH_2CH_2NR_7H$ 、 $-SCH_2CH_2OH$ 、 $-SCH_2CH_2SH$ 、 $-SCH_2CH_2NR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ である、請求項1169記載の化合物。

[請求項1171]

構造式(XXXIV)



で表される、請求項1170記載の化合物。

[請求項1172]

R_{100} 、 R_{103} および R'_{25} が、それぞれについて独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$

$-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である、請求項1171記載の化合物。

[請求項1173]

R_{74} が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ であり、かつ

f が0または1である、請求項1172記載の化合物。

[請求項1174]

R_{73} が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ である、請求項1173記載の化合物。

[請求項1175]

環Gが、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ1つまたは複数の R_{30} 基でさらに置換されていてもよい、6員環の窒素含有ヘテロアリールである、請求項1174記載の化合物。

[請求項1176]

R_{73} が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである、請求項1175記載の化合物。

[請求項1177]

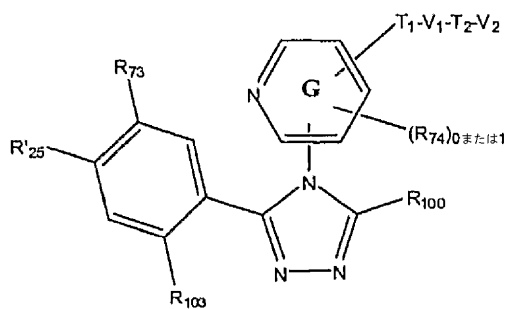
構造式(XXXV)

10

20

30

40



(XXXV)

で表される、請求項1176記載の化合物。

[請求項1178]

R_{100} および R_{103} が各々独立して、-OH、-SHまたは-NHR₇である、請求項1177記載の化合物。

[請求項1179]

R^a および R^b が各々独立して、水素であるか、-OH、-CN、-SH、-COOH、C2～6アセタール、C2～6ケタール、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成し、

T_1 が存在しないか、またはC1～C2アルキレンであり、かつ

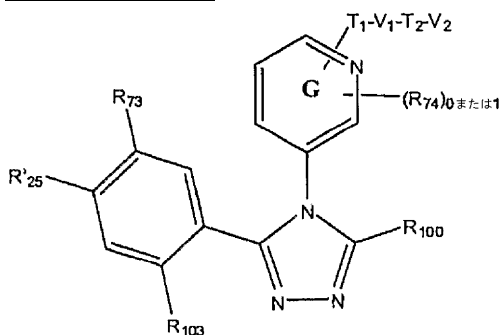
T_2 が存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が-NR^aR^bまたは-S(O)₂NR^aR^bであるか、あるいは

T_2 が存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、 V_1 は-O-、-S-または-N(R^{*})-であり、 V_2 は-S(O)₂NR^aR^bであるか、あるいは

T_2 がC2～C4アルキレンであり、 V_1 は-O-、-S-または-N(R^{*})-であり、 V_2 は-NR^aR^bである、請求項1178記載の化合物。

[請求項1180]

構造式(XXXVI)



(XXXVI)

で表される、請求項1179記載の化合物。

[請求項1181]

R_{74} が、-OH、-SH、ハロゲン、シアノ、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシまたはC1～C6アルキルスルファニルである、請求項1180記載の化合物。

[請求項1182]

R_{100} 、 R_{103} および R'_{25} が、それぞれについて独立して、-SHまたは-OHであり、 R_6 がシクロプロピルまたはイソプロピルである、請求項1181記載の化合物。

[請求項1183]

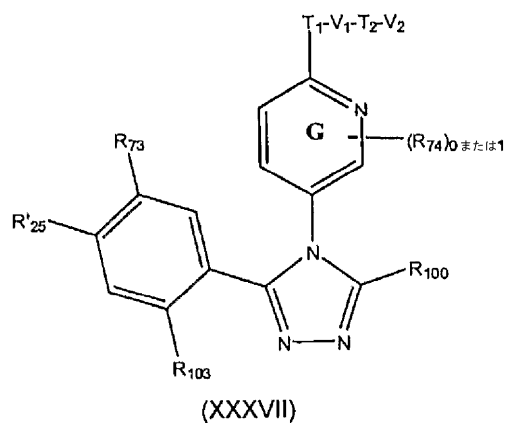
構造式(XXXVII)

10

20

30

40



10

で表される、請求項1182記載の化合物。

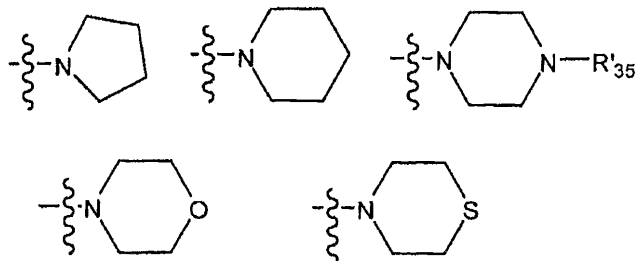
[請求項1184]

R_{74} が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシである、請求項1183記載の化合物。

[請求項1185]

R^a および R^b が各々独立して、水素であるか、-OH、-COOH、C2~6アセタール、C2~6ケタール、アミノ、C1~C6アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1~C6アルキルであるか、あるいは R^a および R^b が、それらが結合する窒素と一緒に、

20



であり、

R'_{35} が、-H、C1~C4アルキルまたはC1~C4アシルであり、

T_1 は存在せず、かつ

T_2 は存在しないか、またはC1~C4アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が-NR^aR^bである

、請求項1184記載の化合物。

30

[請求項1186]

環Gが、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ1つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよいフェニルである、請求項1174記載の化合物。

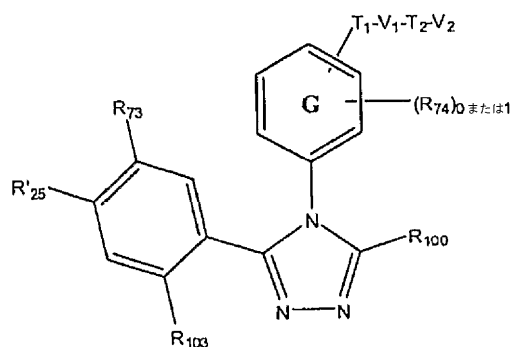
[請求項1187]

R_{73} が、C1~C6アルキル、C1~C6ハロアルキル、C1~C6アルコキシ、C1~C6ハロアルコキシ、C1~C6アルキルスルファニルまたはC3~C6シクロアルキルである、請求項1186記載の化合物。

[請求項1188]

構造式(XXXVIII)

40



(XXXVIII)

で表される、請求項1187記載の化合物。

[請求項1189]

R_{100} および R_{103} が各々独立して、-OH、-SHまたは-NHR₇である、請求項1188記載の化合物。

[請求項1190]

R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、-OH、-CN、-SH、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであるか、あるいは R^a および R^b が、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成し、

R^{**} が独立して、-Hであるか、-OH、-CN、-SH、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであり、

T_1 は存在しないか、またはC1～C2アルキレンであり、かつ

T_2 は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が-S(O)₂NR^aR^bまたは-NR^aS(O)₂R^{**}であり、あるいは

T_2 は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、 V_1 は-O-、-S-または-N(R^{*})-であり、 V_2 は-S(O)₂NR^aR^bであるか、あるいは

T_2 はC2～C4アルキレンであり、 V_1 は-O-、-S-または-N(R^{*})-であり、 V_2 は-NR^aR^bまたは-NR^aS(O)₂R^{**}である、請求項1189記載の化合物。

[請求項1191]

R_{74} が、-OH、-SH、ハロゲン、シアノ、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシまたはC1～C6アルキルスルファニルである、請求項1190記載の化合物。

[請求項1192]

R_{100} 、 R_{103} および R'_{25} が、それぞれについて独立して、-SHまたは-OHであり、 R_6 がシクロプロピルまたはイソプロピルである、請求項1191記載の化合物。

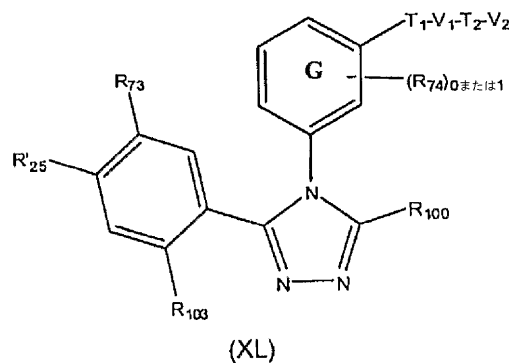
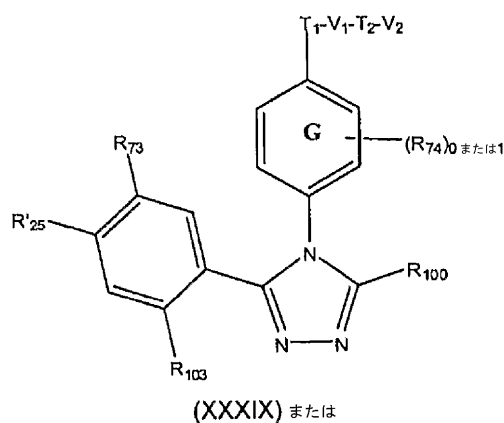
[請求項1193]

以下から選択される構造式で表される、請求項1192記載の化合物：

10

20

30



10

20

°

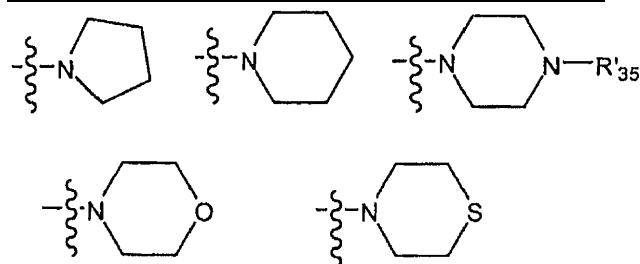
[請求項1194]

R_{74} が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシである、請求項1193記載の化合物。

[請求項1195]

R^a および R^b が各々独立して、水素であるか、-OH、-COOH、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであるか、あるいは R^a および R^b が、それらが結合する窒素と一緒にあって、

30



であり、

R'_{35} は、-H、C1～C4アルキルまたはC1～C4アシルであり、

R^* は独立して、-Hであるか、-OH、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであり、

40

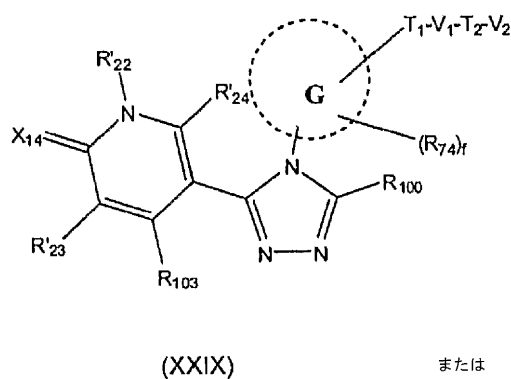
T_1 は存在せず、かつ

T_2 は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が-S(O)₂NR^aR^bまたは-NR^aS(O)₂R^{*}である、

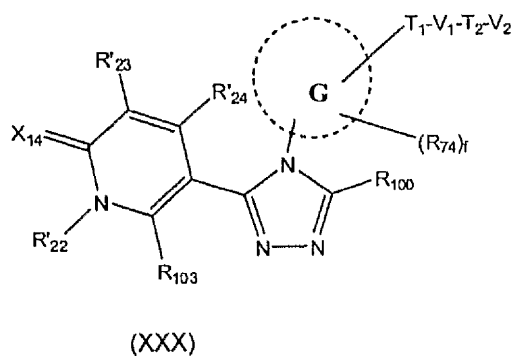
請求項1194記載の化合物。

[請求項1196]

以下から選択される構造式で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ：



または



10

式中、

環Gは、 $-T_1-V_1-T_2-V_2$ に加えて1つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよい、アリールまたはヘテロアリールであり、

X_{14} は、O、Sまたは NR_7 であり、

R_{100} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_{26}$ 、 $-SR'_{26}$ 、 $-NHR'_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

20

R_{103} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_{26}$ 、 $-SR'_{26}$ 、 $-NHR'_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-C(O)SH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)NHR_8$ 、 $-S(O)_2NHR_8$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

30

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

40

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

R'_{22} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロ

50

アルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ であり、

R'_{23} および R'_{24} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ であり、

R'_{26} は、 $C1\sim C6$ アルキルであり、

R^a および R^b は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、

T_1 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、

T_2 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^{**}$ 、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ であるか、あるいは

T_2 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)-$ または $-C(O)N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ であるか、あるいは

T_2 は $C2\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C(O)N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ であり、

各 R^* が独立して、 $-H$ または $C1\sim C3$ アルキルであり、

各 R^{**} が独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

p は、それぞれについて独立して、 0 、 1 または 2 であり、かつ

m は、それぞれについて独立して、 1 、 2 、 3 または 4 である。

[請求項1197]

環 G が、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ1つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよい、6員環の窒素含有ヘテロアリールである、請求項1196記載の化合物。

[請求項1198]

R_{100} が $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である、請求項1197記載の化合物。

[請求項1199]

環 G が、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ1つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよいピリジルである、請求項1198記載の化合物。

[請求項1200]

R'_{22} が、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ である、請求項1199記載の化合物。

[請求項1201]

R^a および R^b が各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $C2\sim 6$ アセタール、 $C2\sim 6$ ケタール、アミノ、 $C1\sim C6$ アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の基で

10

20

30

40

50

置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであるか、あるいはR^aおよびR^bが、それらが結合する窒素と一緒に、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成し、

T₁は存在しないか、またはC1～C2アルキレンであり、かつ

T₂は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、V₁は存在せず、V₂が-NR^aR^bまたは-S(O)₂NR^aR^bであるか、あるいは

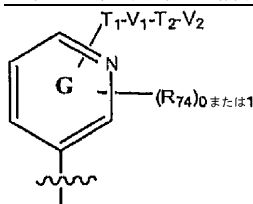
T₂は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、V₁は-O-、-S-または-N(R^{*})-であり、V₂は-S(O)₂NR^aR^bであるか、あるいは

T₂はC2～C4アルキレンであり、V₁は-O-、-S-または-N(R^{*})-であり、V₂は-NR^aR^bである、請求項1200記載の化合物。

10

[請求項1202]

環Gが、以下の構造式



で表される、請求項1201記載の化合物。

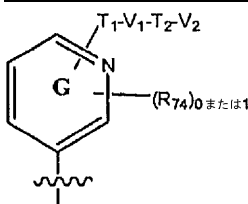
[請求項1203]

R₇₄が、それぞれについて独立して、-OH、-SH、ハロゲン、シアノ、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシまたはC1～C6アルキルスルファニルである、請求項1202記載の化合物。

20

[請求項1204]

環Gが、以下の構造式



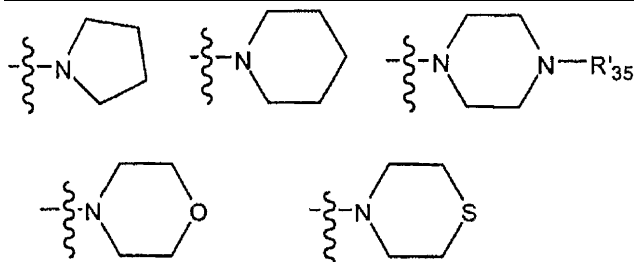
で表される、請求項1203記載の化合物。

[請求項1205]

X₁₄が0である、請求項1204記載の化合物。

[請求項1206]

R^aおよびR^bが各々独立して、水素であるか、-OH、-COOH、C2～6アセタール、C2～6ケタール、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであるか、あるいはR^aおよびR^bが、それらが結合する窒素と一緒に、



40

であり、

R'₃₅が、-H、C1～C4アルキルまたはC1～C4アシルであり、

T₁は存在せず、かつ

T₂は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、V₁は存在せず、V₂が-NR^aR^bである

50

、請求項1205記載の化合物。

[請求項1207]

環Gが、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ1つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよいフェニルである、請求項1196記載の化合物。

[請求項1208]

R_{100} が、-OH、-SHまたは-NHR₇である、請求項1207記載の化合物。

[請求項1209]

R'_{22} が、-H、アルキル、アラルキル、-C(O)R₇、-C(O)OR₇または-C(O)NR₁₀R₁₁である、請求項1208記載の化合物。

[請求項1210]

R^a および R^b が各々独立して、水素であるか、-OH、-CN、-SH、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであるか、あるいは R^a および R^b が、それらが結合する窒素と一緒に、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成し、

R^{**} が独立して、-Hであるか、-OH、-CN、-SH、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであり、

T_1 は存在しないか、またはC1～C2アルキレンであり、かつ

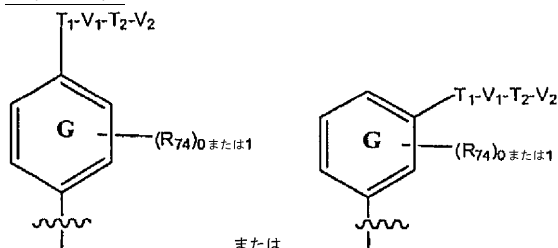
T_2 は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が-S(O)₂NR^aR^bまたは-NR^aS(O)₂R^{**}であるか、あるいは

T_2 は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、 V_1 は-O-、-S-または-N(R^{*})-であり、 V_2 は-S(O)₂NR^aR^bであるか、あるいは

T_2 はC2～C4アルキレンであり、 V_1 は-O-、-S-または-N(R^{*})-であり、 V_2 は-NR^aS(O)₂R^{**}である、請求項1209記載の化合物。

[請求項1211]

環Gが、



から選択される構造式で表される、請求項1210記載の化合物。

[請求項1212]

R_{74} が、それぞれについて独立して、-OH、-SH、ハロゲン、シアノ、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシまたはC1～C6アルキルスルファニルである、請求項1211記載の化合物。

[請求項1213]

X_{14} が0である、請求項1212記載の化合物。

[請求項1214]

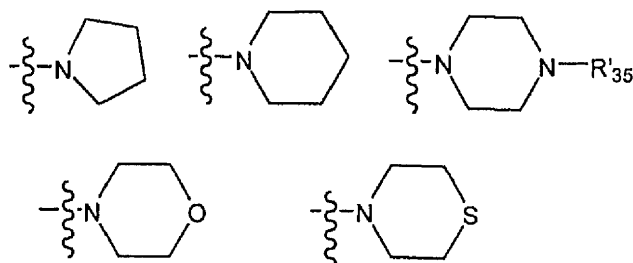
R^a および R^b が各々独立して、水素であるか、-OH、-COOH、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであるか、あるいは R^a および R^b が、それらが結合する窒素と一緒に、

10

20

30

40



であり、

R'_{35} が、-H、C1～C4アルキルまたはC1～C4アシルであり、

R^{**} が独立して、-Hであるか、-OH、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであり、

T_1 は存在せず、かつ

T_2 は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である、

請求項1213記載の化合物。

[請求項1215]

細胞においてHsp90を阻害する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を細胞に投与する工程を含む、方法。

[請求項1216]

哺乳動物における増殖性障害を治療または予防する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1217]

哺乳動物における癌を治療する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1218]

c-kitタンパク質の分解を誘発する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1219]

哺乳動物におけるc-kit関連癌を治療する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1220]

Bcr-Ablタンパク質の分解を誘発する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1221]

哺乳動物におけるBcr-Abl関連癌を治療する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1222]

FLT3タンパク質の分解を誘発する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1223]

哺乳動物におけるFLT3関連癌を治療する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1224]

EGFRタンパク質の分解を誘発する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1225]

哺乳動物におけるEGFR関連癌を治療する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

[請求項1226]

血管形成の治療または阻害を必要とする被検体における血管形成を治療または阻害する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。

[請求項1227]

新生血管における血流を遮断、妨害、またはさもなくば乱す方法であって、新生血管を請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物の有効量と接触させる工程を含む、方法。

[請求項1228]

新生血管が被検体内に存在し、かつ、化合物の有効量を被検体に投与することによって、新生血管の血流が被検体において遮断、妨害、またはさもなくば乱される、請求項1227記載の方法。

[請求項1229]

被検体がヒトである、請求項1228記載の方法。

[請求項1230]

請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、非ホジキンリンパ腫を治療する方法。

[請求項1231]

非ホジキンリンパ腫がB細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項1230記載の方法。

[請求項1232]

B細胞非ホジキンリンパ腫が、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、結節辺縁帯B細胞リンパ腫、形質細胞新生物、小リンパ球性リンパ腫/慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、およびリンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンストロームマクログロブリン血症からなる群より選択される、請求項1231記載の方法。

[請求項1233]

非ホジキンリンパ腫がT細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項1230記載の方法。

[請求項1234]

T細胞非ホジキンリンパ腫が、未分化大細胞リンパ腫、前駆T細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫、不特定末梢性T細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫からなる群より選択される、請求項1233記載の方法。

[請求項1235]

被検体における感染症を治療または予防する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。

[請求項1236]

被検体における真菌感染症を治療または予防する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。

[請求項1237]

被検体における細菌感染症を治療または予防する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。

[請求項1238]

被検体におけるウイルス感染症を治療または予防する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。

[請求項1239]

被検体における寄生虫感染症を治療または予防する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。

[請求項1240]

10

20

30

40

50

化合物を別の治療薬と一緒に投与する、請求項1235から1239のいずれか一項記載の方法。

[請求項1241]

被検体におけるトポイソメラーゼIIを阻害する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。

[請求項1242]

細胞におけるグルココルチコイド受容体の活性を調節する方法であって、有効量の請求項1001～1214のいずれか一項あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを細胞に投与する工程を含む、方法。

[請求項1243]

被検体における炎症性障害を治療または予防する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。

[請求項1244]

被検体における免疫障害を治療または予防する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。

[請求項1245]

免疫系の抑制を必要とする被検体において免疫系を抑制する方法であって、請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグの有効量を被検体に投与する工程を含む、方法。

[請求項1246]

薬学的に許容されるキャリアおよび請求項1001～1214のいずれか一項記載の化合物を含む、薬学的組成物。

[請求項1247]

1つまたは複数の別の治療薬をさらに含む、請求項1246記載の薬学的組成物。

【発明を実施するための形態】

【0089】

発明の詳細な説明

以下、本発明の好ましい局面について説明する。

【0090】

本発明は、本明細書に開示の化合物を提供し、Hsp90活性の阻害ならびに、癌などの増殖性障害の治療用に前記化合物を使用するものである。特に、本発明は、本発明の化合物を利用して、被検体における癌性細胞の増殖を遅延または停止させるか、あるいは、癌性細胞を低減または排除することを包含し、好ましくは、被検体が哺乳動物である。

【0091】

特定の態様では、本発明の化合物を他の化学療法剤と併用することが可能であり、本発明の化合物は、哺乳動物における多剤耐性癌性細胞の発生を防止または低減する一助となることができる。この態様では、本発明の化合物が多剤耐性癌性細胞の発生を阻害するはずであるので、本発明の化合物を用いると哺乳動物に投与して効果のある第2の化学療法剤の量を減らせる場合がある。

【0092】

特定の態様では、本発明の化合物を利用して、新生脈管構造（neovasculature）における血流を遮断、妨害、またはさもなくば乱すことができる。

【0093】

他の態様では、本発明の化合物を利用して、それを必要とする被検体での血管形成を処置または阻害することができる。

【0094】

また、本発明は、トポイソメラーゼIIの活性を阻害する化合物にも関するものである

10

20

30

40

50

。

【0095】

また、本発明は、 $\text{INF}\gamma$ / LPS または SAC などの炎症性刺激によって刺激された末梢血単核球 (PMBC) などの細胞を、 Hsp90 阻害剤で処理すると、PMBCでのGRの発現が減り、かつ、炎症性サイトカインの生成も減るという発見にも関するものである。

【0096】

また、本発明は、 Hsp90 の活性を阻害し、感染症の治療または予防に役立つ化合物にも関するものである。

【0097】

10

A. 用語

特に明記しないかぎり、本明細書で使用する下記の用語を以下のとおり定義する。

【0098】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、1から10個の炭素原子を有する非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な直鎖飽和アルキルとしては、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニルおよび n -デシルがあげられ、分枝飽和アルキルとしては、イソプロピル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルペンチル、2, 4-ジメチルペンチル、2, 3-ジメチルヘキシル、2, 4-ジメチルヘキシル、2, 5-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2, 2-ジエチルペンチル、3, 3-ジエチルヘキシル、2, 2-ジエチルヘキシル、3, 3-ジエチルヘキシルなどがあげられる。「($C_1 \sim C_6$) アルキル」という用語は、1から6個の炭素原子を有する非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な($C_1 \sim C_6$) アルキル基は、1から6個の炭素原子を有する、上記にして示したものである。本発明の化合物に含まれるアルキル基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

20

30

【0099】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、2から10個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝($C_2 \sim C_{10}$) アルケニルとしては、ビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2, 3-ジメチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニルなどがあげられる。アルケニル基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0100】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、2から10個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な直鎖状および分枝アルキニルとしては、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、

50

5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、2-ヘプチニル、6-ヘプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、7-オクチニル、1-ノニニル、2-ノニニル、8-ノニニル、1-デシニル、2-デシニル、9-デシニルなどがあげられる。アルキニル基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0101】

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

10

【0102】

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

20

【0103】

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

【0104】

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

30

【0105】

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

【0106】

本明細書で使用する場合、「芳香環」または「アリール」という用語は、少なくとも1つの環が芳香族である単環式炭化水素ラジカルまたは多環式炭化水素ラジカルを意味する。好適なアリール基の例として、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルおよびナフチルならびに、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環式部分があげられるが、これに限定されるものではない。アリール基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。一態様では、アリール基は環に6個の炭素原子を含む単環であり、本明細書ではこれを「(C₆)アリール」と呼ぶ。

40

【0107】

本明細書で使用する場合、「アラルキル」という用語は、(C₁~C₆)アルキレン基によって別の基に結合するアリール基を意味する。代表的なアラルキル基としては、ベンジル、2-フェニルーエチル、ナフト-3-イル-メチルなどがあげられる。アラルキル基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0108】

本明細書で使用する場合、「アルキレン」という用語は、結合点が2つあるアルキル基を示す。「(C₁~C₆)アルキレン」という用語は、1から6個の炭素原子を有するア

50

ルキレン基を示す。直鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキレン基が好ましい。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン ($-CH_2-$)、エチレン ($-CH_2CH_2-$)、 n -プロピレン ($-CH_2CH_2CH_2-$)、イソプロピレン ($-CH_2CH(CH_3)-$) などがあげられる。アルキレン基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0109】

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

【0110】

本明細書で使用する場合、「複素芳香族」、「ヘテロアリール」という用語または同様の用語は、炭素原子の環員と1つまたは複数のヘテロ原子の環員とを含む単環式複素芳香環または多環式複素芳香環を意味する。各ヘテロ原子は、窒素（酸化（N(O)など）または四級化が可能）と、酸素と、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄と、から独立して選択される。代表的なヘテロアリール基としては、ピリジル、1-オキソピリジル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、ベンゾ[1,4]ジオキシニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キナゾリニル、プリニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジルおよびベンゾチエニルがあげられる。一態様では、複素芳香環は、5~8員環の単環式ヘテロアリール環から選択される。複素芳香族またはヘテロアリール環の結合点は、複素芳香族またはヘテロアリール環のヘテロ原子にあっても炭素原子にあってもよい。ヘテロアリール基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0111】

本明細書で使用する場合、「(C_5)ヘテロアリール」という用語は、環の少なくとも1個の炭素原子が、たとえば、酸素、硫黄または窒素などのヘテロ原子で置換されている、5員環の芳香族複素環を意味する。代表的な(C_5)ヘテロアリールとしては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、トリアジニル、チアジアゾリルなどがあげられる。

【0112】

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

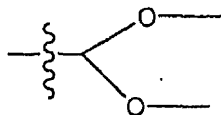
【0113】

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

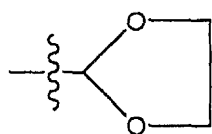
【0114】

本明細書で使用する場合、「アセタール」という用語は、 $-CH(OR)(OR)$ など、単結合した酸素原子2つが、別の部分への結合点をなす炭素原子に結合した置換基を意味する。ここでR基は本明細書に記載のアルキル基であるか、あるいは2個のR基が一緒

10



および



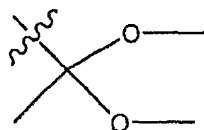
20

である。 $C_2 \sim 6$ アセタールは、2個のR基が一緒に2から6個の炭素原子を含むアセタールであり、たとえば、2個のメチル基、2個のエチル基または2個のR基が一緒になって、5員環または6員環を形成する。

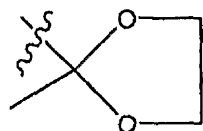
【0115】

本明細書で使用する場合、「ケタール」という用語は、 $-C(OR)(OR)$ アルキルなど、本明細書にて定義するようなアルキル基および単結合した酸素原子2つが、別の部分への結合点をなす炭素原子に結合した置換基を意味し、この場合のR基は、本明細書に記載のアルキル基であるか、あるいは2個のR基が一緒になって本明細書に記載のヘテロシクリル基を形成してもよく、たとえば、

30



および



40

である。 $C_2 \sim 6$ ケタールは、2個のR基が一緒に2から6個の炭素原子を含むアセタールであり、たとえば、2個のメチル基、2個のエチル基または2個のR基が一緒になって、5員環または6員環を形成する。

【0116】

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

【0117】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」という用語は、直鎖 (linear straight) または分枝鎖アルキル基を意味し、 $-[CH_2]_x-O-[CH_2]_y$ $[CH_3]$ など、鎖内の内部炭素原子1個または複数個が、O、NまたはSなどのヘテロ

50

原子で置換され、 x は正の整数、 y は0または正の整数であり、炭素原子が置換されても不安定な化合物にはならない。

【0118】

アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキル基に対する好適な置換基としては、本発明の化合物の反応性または生物活性に有意に悪影響をおよぼすことなく、安定した本発明の化合物を形成する置換基があげられる。アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルに対する置換基の例としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、 $-C(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $-C(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $-C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$ 、 $-NR_{33}C(O)R_{31}$ 、 $-NR_{33}C(S)R_{31}$ 、 $-NR_{33}C(NR_{32})R_{31}$ 、ハロ、 $-OR_{33}$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_{33}$ 、 $-C(S)R_{33}$ 、 $-C(NR_{32})R_{33}$ 、 $-NR_{28}R_{29}$ 、 $-C(O)OR_{33}$ 、 $-C(S)OR_{33}$ 、 $-C(NR_{32})OR_{33}$ 、 $-OC(O)R_{33}$ 、 $-OC(S)R_{33}$ 、 $-OC(NR_{32})R_{33}$ 、 $-NR_{30}C(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $-NR_{33}C(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $-NR_{33}C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$ 、 $-OC(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $-OC(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $-OC(NR_{32})NR_{28}R_{29}$ 、 $-NR_{33}C(O)OR_{31}$ 、 $-NR_{33}C(S)OR_{31}$ 、 $-NR_{33}C(NR_{32})OR_{31}$ 、 $-S(O)_hR_{33}$ 、 $-OS(O)_pR_{33}$ 、 $-NR_{33}S(O)_pR_{33}$ 、 $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$ 、 $-OS(O)_pNR_{28}R_{29}$ または $-NR_{33}S(O)_pNR_{28}R_{29}$ グアナジノ、 $-C(O)SR_{31}$ 、 $-C(S)SR_{31}$ 、 $-C(NR_{32})SR_{31}$ 、 $-OC(O)OR_{31}$ 、 $-OC(S)OR_{31}$ 、 $-OC(NR_{32})OR_{31}$ 、 $-SC(O)R_{33}$ 、 $-SC(O)OR_{31}$ 、 $-SC(NR_{32})OR_{31}$ 、 $-SC(S)R_{33}$ 、 $-SC(S)OR_{31}$ 、 $-SC(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $-SC(NR_{32})NR_{28}R_{28}$ 、 $-SC(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $-SC(NR_{32})R_{33}$ 、 $-OS(O)_pOR_{31}$ 、 $-S(O)_pOR_{31}$ 、 $-NR_{30}S(O)_pOR_{31}$ 、 $-SS(O)_pR_{33}$ 、 $-SS(O)_pOR_{31}$ 、 $-SS(O)_pNR_{28}R_{29}$ 、 $-OP(O)(OR_{31})_2$ または $-SP(O)(OR_{31})_2$ （好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ヘテロアラルキルおよびハロアルキルが未置換である）があげられ、 R_{28} および R_{29} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキル（好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルが未置換である）であり、

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

10

20

30

40

50

テロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルが未置換である)であり、

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

pは、0、1または2であり、

hは、0、1または2である。

【0119】

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

【0120】

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

【0121】

本明細書で使用する場合、「被検体」、「患者」および「哺乳動物」という用語は、同義に用いられる。「被検体」および「患者」という用語は、動物（ニワトリ、ウズラまたはシチメンチョウなどの鳥類または哺乳動物など）、好ましくは、非霊長類を含む哺乳動物（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、ネコ、イヌ、ネズミなど）ならびに霊長類（サル、チンパンジー、ヒトなど）、より好ましくは、ヒトを示す。一態様では、被検体は、家畜（ウマ、ウシ、ブタまたはヒツジなど）またはペット（イヌ、ネコ、モルモットまたはウサギなど）といった非ヒト動物を示す。好ましい態様では、被検体がヒトである。

【0122】

本明細書で使用する場合、「低級」という用語は、4個以下の原子を有する基を示す。たとえば、「低級アルキル」は1から4個の炭素原子を有するアルキルラジカルを示し、「低級アルコキシ」は「 $-O-(C1\sim C4)$ アルキル」を示し、「低級アルケニル」または「低級アルキニル」は、それぞれ2から4個の炭素原子を有するアルケニルラジカルまたはアルキニルラジカルを示す。

【0123】

本明細書で使用する場合、「隣接した直鎖結合状態」という用語は、途中で中断されない直線状の原子アレイまたは原子系列が形成されるように、一緒に接続されることを意味する。たとえば、隣接した直鎖結合状態で特定数の原子を有する、本明細書にて記載する化合物のリンカーでは、途中で中断されない鎖が形成されるように、少なくともその数の原子と一緒に結合されるが、そこにはそのように結合されない原子がさらに含まれていてもよい（環系内に含まれる枝または原子など）。

【0124】

本明細書で使用する場合、「リンカー」という用語は、本発明の化合物のフェニル環部分をその化合物の R_x 基に共有結合させる、隣接した直鎖結合状態（すなわち、上記にて定義したとおりであり、側鎖や枝に存在する原子は除外する）で1～6個の原子を有するジラジカルを意味する。

【0125】

特に明記しないかぎり、反応性官能基（（限定されることなく）カルボキシ、ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ、チオールおよびアミノ部分など）を含有する本発明の化合物は、その保護された誘導体も含む。「保護された誘導体」とは、反応部位が1つまたは複数の保護基でブロックされる化合物のことである。ヒドロキシル基に適した保護基の例として、ベンジル、メトキシメチル、アリル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、アセテートなどがあげられる。好適なアミン保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、tert-ブチル、ベンジルおよびフルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）があげられる。好適なチオール保護基の例としては、ベンジル、tert-ブチル、アセチル、メトキシメチルなどがあげられる。他の好適な保護基は当業者間で周知であり、T. W. Greene、Protecting Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、Inc. 1981に記載されているものなどがあげられる。

10

【0126】

本明細書で使用する場合、「本発明の化合物」という用語ならびに同様の用語は、式（I）～（XL）の化合物および表1～5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグを示し、その保護された誘導体も含む。

【0127】

本発明の化合物は、1つまたは複数のキラル中心および／または二重結合を含むものであってもよく、このため、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在することがある。本発明によれば、本発明の化合物をはじめとして、本明細書に記載の化学構造は、対応する化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体をすべて、すなわち、立体化学的に純粋な形態（幾何学的に純水、鏡像異性的に純粋またはジアステレオ異性的に純粋など）と異性体混合物（エナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物および幾何異性体混合物など）の両方を包含する。場合によっては、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の1つが、他の異性体よりも高活性であったり、毒性または動態プロファイルが改善されていることもある。これらの場合、本発明の化合物の当該エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体が好ましい。

20

【0128】

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

30

40

【0129】

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

【0130】

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

50

【0131】

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

1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172~178、949~982 (Manfred E. Wolff 編、第 5 版) に記載されているものなどの周知の方法で調製可能である。

10

【0132】

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

20

30

【0133】

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

【0134】

c-Met は、正常な細胞ならびに悪性細胞で発現され、プロトオンコジーンとして同定されている受容体チロシンキナーゼである。HGF/c-Met シグナル伝達は、初期胚発生に不可欠であると考えられている侵襲性成長プログラムを開始するが、調節不全になると、まだ完全には分かっていない機序によって、悪性の増殖、運動性、遊走および侵襲につながる可能性がある。ヒト Met 遺伝子は第 7 番染色体のバンド 7q21-q31 に座位し、120 kb よりも長い範囲におよぶ (Mara, Cancer and Metastasis Reviews (2003)、22:309~325)。野生型細胞では、c-Met は細胞外 α サブユニットおよび β サブユニットからなるヘテロ二量体であり、これらのサブユニットはともに、大きな細胞外ドメイン、膜貫通セグメント、細胞内チロシンキナーゼドメインを有する。c-Met の機能的構造およびドメインは、1) M

40

50

R S シス테인リッチ領域を含むN末端の S e m a ドメイン、2) プレキシシン、セマフォリンおよびインテグリンにも見られる P S I ドメイン、3) 免疫グロブリン、プレキシシンおよび転写因子に見られる I P T リピート、4) 膜貫通ドメイン、5) 膜近傍ドメイン、6) C末端の細胞内チロシンキナーゼドメインを含む。

【0135】

c-M e t シグナル伝達の活性化は、c-M e t における複数の残基のリン酸化に左右される。H G F の結合時、c-M e t には、チロシンキナーゼドメインの活性化ループの Y 1 2 3 0、Y 1 2 3 4 および Y 1 2 3 5 で自己リン酸化が生じ、これによってc-M e t のキナーゼ活性が活性化される。Y 1 3 1 3 もH G F 結合に応答してリン酸化され、生存促進性シグナル伝達に関連する P I 3 - K の結合に重要である。c-M e t のC末端で Y 1 3 4 9 および Y 1 3 5 6 がリン酸化されると、多基質シグナルトランスデューサドッキング部位が活性化される。この部位はM e t によるシグナルトランスダクションと関連しており、S H C、S r c および G a b 1 の相互作用を媒介するのに対し、G r b 2、P I 3 - K、P L C - γ および S H P 2 の遊出はY 1 3 5 6 のみのリン酸化に左右される。細胞形態形成の調節はY 1 3 6 5 によって媒介される。膜近傍ドメインにおけるY 1 0 0 3 残基のリン酸化はc-C b l の結合を媒介する。c-C b l は、分解につながるc-M e t のポリユビキチン化を促進することで、c-M e t の負のレギュレータータンパク質として作用する。

【0136】

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

【0137】

チロシンキナーゼ活性の活性化増につながるc-M e t のチロシンキナーゼドメインまたは膜近傍ドメインでの活性化突然変異が、遺伝性および散发性乳頭状腎細胞癌、卵巣癌、肝細胞癌、転移性頭頸部扁平上皮癌、N S C L C、S C L C、神経膠腫、乳癌および胃癌で観察されている。体細胞系列の乳頭状腎細胞癌では、アミノ酸残基M 1 2 6 8 (M 1 2 6 8 T など)、Y 1 2 4 8 (Y 1 2 4 8 D、Y 1 2 4 8 H など)、Y 1 2 4 6 (Y 1 2 4 6 H など)、Y 1 2 3 0 (Y 1 2 3 0 C など)、L 1 2 1 3 (L 1 2 1 3 V など)、H 1 1 2 4 (H 1 1 2 4 D、H 1 1 1 2 L およびH 1 1 1 2 Y など) およびV 1 1 1 0 (V 1 1 1 0 I) で活性化突然変異が検出されている。生殖細胞系列の乳頭状腎細胞癌では、アミノ酸残基Y 1 2 4 8 (Y 1 2 4 8 C など)、Y 1 2 4 6 (Y 1 2 4 6 N など)、V 1 2 3 8 (V 1 2 3 8 I など)、Y 1 2 3 0 (Y 1 2 3 0 C およびY 1 2 3 0 H など)、V 1 2 0 6 (V 1 2 0 6 L など)、M 1 1 4 9 (M 1 1 4 9 T など) およびH 1 1 1 2 (H 1 1 1 2 R など) で活性化突然変異が検出されている。肝細胞癌では、アミノ酸残基M 1 2 6 8 (M 1 2 6 8 I など)、K 1 2 6 2 (K 1 2 6 2 R など) およびT 1 1 9 1 (T 1 1 9 1 I など) で活性化突然変異が検出されている。頭頸部扁平上皮癌では、アミノ酸残基Y 1 2 5 3 (Y 1 2 5 3 D など)、Y 1 2 3 5 (Y 1 2 3 5 D など) およびY 1 2 3 0 (Y 1 2 3 0 C およびY 1 2 3 0 D など) で活性化突然変異が検出されている。神経膠腫では、アミノ酸残基G 1 1 3 7 (G 1 1 3 7 V など) で活性化突然変異が検出されている。N S C L C では、アミノ酸残基T 1 0 1 0 (T 1 0 1 0 I など) で活性化突然変異が検出されている。S C L C では、アミノ酸残基R 9 8 8 (R 9 8 8 C など) およびT 1 0 1 0 (T 1 0 1 0 I など) で活性化突然変異が検出されている。乳癌では、アミノ酸残基T 1 0 1 0 (T 1 0 1 0 I など) で活性化突然変異が検出されている。胃癌では、アミノ酸残基P 1 0 0 9 (P 1 0 0 9 S など) で活性化突然変異が検出されている。c-M e t について本明細書にて列挙するアミノ酸には、S c h m i t ら、O n o g e n e (1999

）、18：2343～2350のようにして番号を付与してある。本発明の化合物はc-Metの分解を引き起こすため、これを単独で使用または他の抗癌療法と併用して、c-Metのチロシンキナーゼドメインまたは膜近傍ドメインに活性化突然変異のある癌患者を治療することが可能である。

【0138】

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

10

【0139】

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

20

【0140】

Metの増幅突然変異はまた、特定の癌が治療法（化学療法または放射線療法など）に対して耐性になる戦略に関連している。たとえば、特定の非小細胞肺癌には、受容体チロシンキナーゼEGFRに活性化突然変異が含まれるが、これが発癌を引き起こす。ほとんどのEGFR突然変異体NSCLCは、最初はイレッサおよびタルセバなどのEGFR阻害剤に応答するが、これらの腫瘍の圧倒的多数は最終的にこの薬剤に対して耐性になってしまう。これらの耐性癌のサブセットは、Metが増幅されていることが示されており、Metの増幅は、獲得耐性、特に、イレッサおよびタルセバ（EGFR阻害剤）、グリベック（Bcr-Abl、PDGFおよびc-Kit阻害剤）などのキナーゼ阻害剤に対する獲得耐性の機序であると考えられる（Engelmanら、Scienceexpress、www.Scienceexpress.org/2007年4月26日/第1ページ/10.1126/science.1141478）。本発明の化合物はc-Metの分解を引き起こすため、これを単独で使用またはキナーゼ阻害剤を用いての治療などの他の抗癌療法と併用して、他の抗癌療法に対して耐性となっている癌患者を治療することができる。

30

【0141】

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

40

【0142】

Brafは、MAPキナーゼ経路に関与し、番染色体7q32に座位する遺伝子によってコードされるセリン/トレオニンキナーゼである。スプライシング変異体の結果であるBrafの10個のアイソフォームが同定されている。「Braf」という用語は、すべてのこのようなスプライシング変異体を示す。Brafには、1) システインリッチドメイン（CRD）とRas結合ドメイン（RBD）の大半とを含み、Rasに対するBrafの結合および細胞膜への遊出を容易にするCR1と、2) セリンおよびトレオニンが豊富であり、阻害リン酸化部位であるS365残基を含むCR2と、3) グループのGXGXXGモチーフ、活性化セグメント、調節的リン酸化部位S446、S447

50

、D448、D449、T599およびS602を含むキナーゼドメインを含有するCR3という3つの保存領域(CR)がある。B-r a fは、細胞膜に転座し、GTP結合R a sとの会合によって活性化される。B-r a fは、そのコンホメーションの変化によって調節され、Pループとの疎水性相互作用によって活性化セグメントが不活性なコンホメーションに保たれていると不活性である。活性化セグメントがリン酸化されると、B-r a fの活性コンホメーションへのシフトが起こる。興味深いことに、互いに相互作用して不活性なコンホメーションの活性化セグメントを抑制する活性化セグメントおよびPループは、B-r a f発癌性突然変異の大部分が集まっている部分である。このことから、B-r a f突然変異の結果として、不活性なB-r a fコンホメーションが不安定化され、これによって活性B-r a fコンホメーションが促進されることが分かる(B e r r a m ら、J o u r n a l o f C l i n i c a l O n c o l o g y (2005)、23(27):6771~6790)。

10

【0143】

B-r a f関連癌は、不適切なB-r a f活性が検出される癌である。一態様では、B-r a f関連癌では、野生型B-r a fおよび／または構成的に活性なB-r a fに比して活性を増大させる突然変異がキナーゼドメインにあるB-r a fなど(R a sとの相互作用に左右されない活性を有するB-r a fなど)B-r a f活性が増大する。キナーゼドメインでの活性化突然変異は、V600E、V600D、G596R、G594V、G469A、G469E、G466VおよびG464V突然変異を含む。B-r a f関連癌の例としては、B-r a fの構成的活性または野生型B-r a fの場合に比して、B-r a fの突然変異形態のB-r a f活性が増大するといった不適切なB-r a f活性を検出可能な、悪性黒色腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、濾胞傍C細胞由来の甲状腺髄様癌、結腸癌、卵巣癌腫、バレット食道癌、急性骨髄性白血病、頭頸部扁平上皮癌、非小細胞肺癌、胃癌腫、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、肉腫、乳癌、胆管癌および肝臓癌があげられる。

20

【0144】

本明細書で使用する場合、「NPM-A L K」とは、NPM/B23核小体タンパク質の遺伝子配列がチロシンキナーゼA L Kをコードする配列にt(2;5)(p23;q35)転座して得られる融合タンパク質のことである。一般に、NPM-A L K融合タンパク質は、NPMのアミン末端の最初の117のアミノ酸とA L KのC末端残基1058から1620を含有する。NPM-A L Kの概略図については、D u y s t e r ら、O n c o g e n e (2001)、20:5623~5637の図1(その教示内容全体を本明細書に援用する)を参照のこと。

30

【0145】

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

【0146】

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

40

50

【0147】

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

10

【0148】

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

20

【0149】

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

30

40

【0150】

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

【0151】

血液悪性腫瘍に関連するFLT3キナーゼの突然変異は活性化突然変異である。言葉をかえると、FLT3キナーゼは、FLT3リガンドの結合および二量体化なしで構成的に

50

活性化されるため、細胞を刺激して連続的に増殖させる。活性化突然変異には、キナーゼドメインの活性化ループにおける点突然変異と遺伝子内縦列重複（ITD）という2つのタイプが同定されている。本明細書で使用する場合、「FLT3キナーゼ」という用語は、野生型FLT3キナーゼと、活性化突然変異を有するFLT3キナーゼなどの突然変異体FLT3キナーゼの両方を示す。

【0152】

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

10

【0153】

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

20

【0154】

本明細書で使用する場合、「増殖性障害」または「過剰増殖性障害」および他の等価の用語は、細胞の病的な増殖を伴う疾患または病状を意味する。増殖性障害としては、癌、平滑筋細胞増殖、全身性硬化症、肝臓の肝硬変、成人呼吸促迫症候群、特発性心筋症、紅斑性狼瘡、網膜症（糖尿病性網膜症または他の網膜症など）、心肥大（cardiac hyperplasia）、良性前立腺肥大および卵巣嚢胞などの生殖器官関連の障害、肺線維症、子宮内膜症、線維腫症、過誤腫リンパ管腫症、サルコイドーシス、デスモイド腫瘍があげられる。

30

【0155】

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

40

【0156】

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

【0157】

好ましい態様では、増殖性障害が癌である。本発明の方法で治療または予防できる癌としては、ヒトの肉腫および癌腫、たとえば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、ラブドイド筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭状腺癌

50

、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫；白血病、たとえば、急性リンパ球性白血病および急性骨髄球性白血病（骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病および赤白血病）；慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ球性白血病）；真性多血症、リンパ腫（ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンストローム型マクログロブリン血症および重鎖病があげられるが、これに限定されるものではない。

【0158】

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

【0159】

一態様では、ここに開示の方法は、多発性骨髄腫などの非固形腫瘍を有する被検体の治療に特に有効であると考えられる。別の態様では、ここに開示の方法は、T白血病（一例として、ジャークットおよびCEM細胞株など）；B白血病（一例として、SB細胞株など）；前骨髄球（一例として、HL-60細胞株など）；子宮肉腫（一例として、MES-SA細胞株など）；単球性白血病（一例として、THP-1（急性）細胞株など）；リンパ腫（一例として、U937細胞株など）に対して特に有効であると考えられる。

【0160】

一態様では、ここに開示の方法は、非ホジキンリンパ腫（NHL）のある被検体の治療に特に有効であると考えられる。リンパ腫は通常、ホジキン病（HD）または非ホジキンリンパ腫（NHL）のいずれかに分類される。NHLは、リードステルンベルグ細胞がない点でHDとは異なる。NHLの経過はHDほど予測可能ではなく、リンパ節をまたがって拡張しやすい。NHLはさらに、B細胞NHLとT細胞NHLとに分けられ、その各々がさらに、多種多様な異なるサブタイプに分類される。たとえば、B細胞NHLとしては、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、結節辺縁帯B細胞リンパ腫、形質細胞新生物、小リンパ球性リンパ腫／慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫およびリンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンストロームマクログロブリン血症がある。T細胞NHLとしては、未分化大細胞リンパ腫、前駆T細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫、不特定末梢性T細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病／リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫および菌状息肉腫がある。

【0161】

何ら理論に拘泥されることなく、多くのNHLではHsp90が上方制御されるため、本発明の化合物はB細胞NHLおよびT細胞NHLをはじめとするNHLの治療に役立つと思われる。特に、B細胞NHLでの412のNHL症例を対象とする調査では、バーキ

10

20

30

40

50

ットリンパ腫（5／5、100％）のすべての症例ならびに、濾胞性リンパ腫（17／28、61％）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（27／46、59％）、結節辺縁帯B細胞リンパ腫（6／16、38％）、形質細胞新生物（14／39、36％）、小リンパ球性リンパ腫／慢性リンパ球性白血病（3／9、33％）、マントル細胞リンパ腫（12／38、32％）およびリンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンストロームマクログロブリン血症（3／10、30％）のサブセットで、Hsp90が適度から強度に過発現されることが明らかになった。また、T細胞NHLでは、未分化大細胞リンパ腫（14／24、58％）、前駆T細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫（20／65、31％）、不特定末梢性T細胞リンパ腫（8／43、23％）および血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（2／17、12％）のサブセットで、Hsp90が適度から強度に過発現されることが明らかになった。（Valbuenaら、Modern Pathology（2005）、18：1343～1349（その教示内容全体を本明細書に援用する）を参照のこと。）

10

【0162】

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

20

【0163】

本明細書で使用する場合、「c-kit関連癌」という用語は、c-kitの異常な発現および／または活性化を有する癌を示す。c-kit関連癌としては、白血病、肥満細胞腫瘍、小細胞肺癌、精巣癌、消化管およびいくつかの中枢神経系の数種の癌があげられる。また、c-kitは、女性生殖器の発癌（Inoueら、1994、Cancer Res.、54（11）：3049～3053）、神経外胚葉性由来の肉腫（Ricottiら、1998、Blood、91：2397～2405）、神経線維腫症に関連するシュワン細胞腫（Ryanら、1994、J. Neuro. Res.、37：415～432）において何らかの役割を果たすことに関連している。

30

【0164】

一態様では、本発明の化合物は血管標的薬剤である。一局面において、本発明の化合物は、「新生血管」における血流を遮断、妨害、またはさもなくば乱すのに有効である。一局面において、本発明は、癌；感染症；自己免疫障害；良性腫瘍、たとえば、血管腫、聴神経腫、神経線維腫、トラコーマおよび化膿性肉芽腫；動脈硬化斑（atherosclerotic plaque）；眼球血管新生疾患、たとえば、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、黄斑変性症、角膜移植片拒絶反応、血管新生緑内障、水晶体後線維増殖、ルベオシス、網膜芽細胞腫、硝子体過形成遺残症候群、脈絡膜血管新生、ブドウ膜炎および眼の翼状片（異常な血管成長）；関節リウマチ；乾癬；いぼ；アレルギー性皮膚炎；水疱形成疾患；カボジ肉腫；創傷治癒遅延；子宮内膜症；子宮出血；卵巣嚢胞；卵巣過剰刺激症候群；脈管形成；肉芽形成；肥厚性瘢痕（ケロイド）；癒着不能骨折；強皮症；トラコーマ；血管接着；血管奇形；ディジョージ症候群；HHT；移植後動脈疾患；再狭窄；肥満；心筋血管形成；冠側副；脳側副；動静脈奇形；虚血肢血管形成；原発性肺高血圧症；喘息；鼻ポリープ；炎症性腸疾患；歯周病；腹水症；腹膜癒着；オースラー・ウェーバー症候群；プラーク血管新生；毛細血管拡張症；血友病関節症；滑膜炎；骨髄炎；骨棘形成；血管線維腫；線維筋性異形成；創傷肉芽形成；クローン病；アテローム性動脈硬化症を含むがこれに限定されるものではない、新たな血管（「新生血管」）の成長が関与する疾患のための新規な治療法を提供する。

40

【0165】

50

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

【0166】

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

【0167】

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

【0168】

「細菌感染症」としては、セレウス菌、炭疽菌、ボツリヌス菌、クロストリジウム・ディフィシル、破傷風菌、ウェルシュ菌、ジフテリア菌、腸球菌 (*Streptococcus* D)、リステリア菌、肺炎球菌感染症（肺炎連鎖球菌）、ぶどう球菌感染症および連鎖球菌感染症をはじめとする、グラム陽性菌によって引き起こされる感染症；バクテロ

10

20

30

40

50

イド、百日咳菌、ブルセラ菌、カンピロバクター感染症、腸管出血性大腸菌（EHEC／E. coli 0157:H7）腸管侵入性大腸菌（EIEC）、毒素原性大腸菌（ETEC）、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、肺炎桿菌、レジオネラ属、カタル球菌、淋菌、髄膜炎菌、プロテウス属、緑膿菌、サルモネラ属、赤痢菌属、コレラ菌およびエルシニアをはじめとするグラム陰性菌；結核菌、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、ヨーネ菌、ライ菌、非定型細菌、クラミジア、マイコプラズマ、リケッチア、スピロヘータ、梅毒トレポネーマ、回帰熱ボレリア、ライム病ボレリアおよびレプトスピラ菌をはじめとする抗酸性細菌；または放線菌およびノカルジア属をはじめとする他のさまざまな細菌によって引き起こされる感染症があげられるが、これに限定されるものではない。

10

【0169】

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

【0170】

「真菌感染症」としては、アルテルナリア・アルテルナータ (*Alternaria alternata*)、アスペルギルス・フラブス (*Aspergillus flavus*)、アスペルギルス・フミガーツス (*Aspergillus fumigatus*)、アスペルギルス・ニデュランス (*Aspergillus nidulans*)、アスペルギルス・ニガー (*Aspergillus niger*)、アスペルギルス・ベルシコロール (*Aspergillus versicolor*)、ブラストミセス・デルマティティディス (*Blastomyces dermatiditis*)、カンジダ・アルビカンズ (*Candida albicans*)、カンジダ・ドゥブリニエンシス (*Candida dubliensis*)、カンジダ・クルセイ (*Candida krusei*)、カンジダ・パラプシローシス (*Candida parapsilosis*)、カンジダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*)、カンジダ・グラブラータ (*Candida glabrata*)、コクシジオイデス・イミチス (*Coccidioides immitis*)、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*)、エピデルモフィトン・フロッコスム (*Epidermophyton floccosum*)、ヒトプラズマ・カプスラーツム (*Histoplasma capsulatum*)、マラセジア・フルフル (*Malassezia furfur*)、イヌ小孢子菌 (*Microsporum canis*)、ムコール (*Mucor*) 種、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス (*Paracoccidioides brasiliensis*)、ペニシリウム・マルネッフェイ (*Penicillium marneffeii*)、ピチロスポルム・オーバーレ (*Pityrosporum ovale*)、ニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*)、スポロトリクス・シェンキイ (*Sporothrix schenckii*)、トリコフィトン・ルブルム (*Trichophyton rubrum*)、トリコフィトン・インタージギターレ (*Trichophyton interdigitale*)、トリコフィトン・ベイゲリイ (*Trichosporon beigei*)、ロドトルラ (*Rhodotorula*) 種、ブレタノミセス・クラウセニイ (*Brettanomyces clausenii*)、ブレタノミセス・カステリイ (*Brettanomyces custerii*)、ブレタノミセス・アノマロウス (*Brettanomyces anomalous*)、ブレタノミセス・ナールデネンシス (*Brettanomyces naardenensis*)、カンジダ・ヒミリス (*Candida himilis*)、カンジダ・インターメディア (*Candida intermedia*)、カンジダ・サキ (*Candida saki*)、カンジダ・ソラニ (*Candida solani*)、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・ベルサチリス (*Candida versatilis*)、カンジダ・ベチイ (*Candida bechii*)、カンジダ・ファマータ (*Candida famata*)、カンジダ・リポリティカ (*Candida lipolytica*)、カンジダ・ステラータ (*Candi*

20

30

40

50

da stellata)、カンジダ・ビーニ (*Candida vini*)、デバリオミセス・ハンセニイ (*Debaromyces hansenii*)、デッケラ・インターメディア (*Dekkera intermedia*)、デッケラ・ブルクセレンシス (*Dekkera bruxellensis*)、ゲオトリクム・キャンディダム (*Geotrichium sandidum*)、ハンゼヌラ・ファビアーニ (*Hansenula fabiani*)、ハンセニアスポラ・ウバラム (*Hanseniaspora uvarum*)、ハンゼヌラ・アノマラ (*Hansenula anomala*)、ハンセニアスポラ・ギリエルモンディイ (*Hanseniaspora guillermoidii*)、ハンセニアスポラ・ピナエ (*Hanseniaspora vinae*)、クリベロマイセス・ラクチス (*Kluyveromyces lactis*)、クロエケラ・アピキュラタ (*Kloeckera apiculata*)、クライベロミセス・マーキアヌス (*Kluyveromyces marxianus*)、クライベロミセス・フラジリス (*Kluyveromyces fragilis*)、メシニコウィア・プルケリマ (*Metschnikowia pulcherrima*)、ピキア・ギリエルモンディイ (*Pichia guilliermodii*)、ピキア・オリエンタリス (*Pichia orientalis*)、ピキア・ファーメンタンス (*Pichia fermentans*)、ピキア・メンブラナエファシエンス (*Pichia membranaefaciens*)、ロドトルラ属 (*Rhodotorula*)、サッカロミセス・バヤヌス (*Saccharomyces bayanus*)、サッカロミセス・セレビスエ (*Saccharomyces cerevisiae*)、サッカロミセス・ダイリエンシス (*Saccharomyces dairiensis*)、サッカロミセス・エキシグス (*Saccharomyces exigus*)、サッカロミセス・ウインスポルス (*Saccharomyces uinsporus*)、サッカロミセス・ウバルム (*Saccharomyces uvarum*)、サッカロミセス・オレアギノサス (*Saccharomyces oleaginosus*)、サッカロミセス・ブラウディ (*Saccharomyces boulardii*)、サッカロミコデス・ラドウィギー (*Saccharomycodices ludwigii*)、シゾサッカロミセス・ポンベ (*Schizosaccharomyces pombe*)、トルラスポラ・デルブレッキイ (*Torulaspora delbrueckii*)、トルロプシス・ステラータ (*Torulopsis stellata*)、チゴサッカロミセス・バイリイ (*Zygoaccharomyces baillii*)、チゴサッカロミセス・ルキシイ (*Zygosaccharomyces rouxii*) によって引き起こされる感染症があげられるが、これに限定されるものではない。

【0171】

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

【0172】

たとえば、寄生虫感染症としては、クルーズトリパノソーマ、ニワトリ盲腸コクシジウム、熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫、小形クリプトスポリジウム、フォーラーネグレリア、赤痢アメーバ、パラムチア・マンドリラリス、赤痢アメーバ、マンソン住血吸虫、熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、ネズミマラリア原虫、ドノバンリーシュマニア、幼児リーシュマニア、シャーガスリーシュマニア、メキシコリーシュマニア、アマゾンリーシュマニア、ベネズエラリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、大型リーシュマニア、小型リーシュマニア (*L. minor*)、エチオピアリーシュマニア、ブラジルリーシュマニア、ギアナリーシュマニア、パナマリーシュマニア、ペルーリーシュマニア、ローデシアトリパノソーマ、ガンビアトリパノソーマ、腸鞭毛虫、ランブル鞭毛虫 (*G. lambda*)、トキソプラズマ原虫、腔トリコモナス、カリニ肺炎菌、カステラーニアアメーバ、カルバートソ

10

20

30

40

50

ンアメーバ、多食アメーバ、A. ヒーリイ (h e a l y i)、(A. アストロニキシス (a s t r o n y x i s))、A. ハッチェッティ (h a t c h e t t i)、A. リソデス (r h y s o d e s) および旋毛虫によって引き起こされる感染症があげられる。

【0173】

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

【0174】

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

【0175】

ウイルス感染症の例としては、アデノウイルス急性呼吸器疾患、ラッサ熱、アストロウイルスによる小腸炎、ハンタウイルス肺症候群、リフトバレー熱、E型肝炎、下痢、エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、日本脳炎、デング熱、黄熱、C型肝炎、G型肝炎、B型肝炎、D型肝炎、口唇ヘルペス、性器ヘルペス、サイトメガロウイルス感染症、単核球症、水疱、帯状疱疹、ヒトヘルペスウイルス感染症7型、カポジ肉腫、インフルエンザ、細気管支炎、風疹、流行性耳下腺炎、麻疹 (はしか)、麻疹、細気管支炎、パピローマ (いぼ)、子宮頸癌、進行性多巣性白質脳症、腎臓病、伝染性紅斑、ウイルス性心筋炎、髄膜炎、胃腸炎、肝炎、灰白髄炎、風邪、下痢、狂犬病、A I D S および白血病があげられる。

【0176】

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

【0177】

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

【0178】

「免疫抑制」は、免疫機能の低下につながる、免疫系のいずれかの構成要素の機能障害を示す。この機能障害については、リンパ球機能の全血アッセイ、リンパ球増殖の検出、

10

20

30

40

50

T細胞表面抗原の発現評価をはじめとする従来の任意の手段で測定すればよい。抗ヒツジ赤血球（SRBC）一次（IgM）抗体応答アッセイ（通常、プラークアッセイと呼ばれる）が、具体的な方法の1つである。この方法および他の方法について、Luster, M. I.、Portier, C.、Pait, D. G.、White, K. L., Jr.、Gennings, C.、Munson, A. E. およびRosenthal, G. J.（1992）「Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests」、Fundam. Appl. Toxicol.、18、200～210に説明されている。T細胞依存性免疫原に対する免疫応答を測定することが、別の特に有用なアッセイである（Dean, J. H.、House, R. V. およびLuster, M. I.（2001）、「Immunotoxicology: Effects of and Responses to, Drugs and Chemicals」、In Principles and Methods of Toxicology: 第4版（A. W. Hayes編）、第1415～1450ページ、Taylor & Francis、ペンシルバニア州フィラデルフィア）。一態様では、PBMCでのグルココルチコイド受容体の発現が減少することから、免疫機能の機能障害が示される。免疫抑制が必要な患者は、医師の判断下であり、免疫障害または炎症性障害のある患者を含み得る。一態様では、臓器移植、組織移植、骨髄移植または幹細胞移植を受けたまたは受けることになっている患者では、移植された臓器または組織の炎症および／または拒絶反応を防止するために免疫抑制が必要である。

【0179】

本発明の化合物を利用して、免疫障害のある被検体を治療することができる。本明細書で使用する場合、「免疫障害」という用語ならびに同様の用語は、自己免疫障害をはじめとして、動物の免疫系によって引き起こされる疾患、障害または症状を意味する。免疫障害は、免疫成分を持つ疾患、障害または症状ならびに、実質的にまたは完全に免疫系介在性のものを含む。自己免疫障害は、動物の自己の免疫系が誤って自らを攻撃するものであり、これによって動物自身の体の細胞、組織および／または臓器が標的になる。たとえば、多発性硬化症では神経系に対して自己免疫応答が惹起され、クローン病では腸に対して自己免疫応答が惹起される。紅斑性狼瘡（狼瘡）などの他の自己免疫障害では、同じ疾患でも個体によって影響される組織および臓器が異なることがある。ある狼瘡患者では皮膚と関節が影響される場合があるのに対し、別の人では皮膚と腎臓、肺が影響される場合がある。最終的には、1型真性糖尿病における膵臓のインスリン生成細胞破壊の場合のように、免疫系による特定組織への打撃が永久的なものとなることもある。本発明の化合物および方法を用いて改善可能な特定の自己免疫障害としては、限定することなく、神経系の自己免疫障害（多発性硬化症、重症筋無力症ならびに、ギラン・バレーおよび自己免疫性ブドウ膜炎などの自己免疫性神経障害など）、血液の自己免疫障害（自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血および自己免疫性血小板減少症など）、血管の自己免疫障害（側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群ならびに、ウェゲナー肉芽腫症およびベーチェット病などの血管炎）、皮膚の自己免疫障害（乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡および白斑など）、胃腸管系の自己免疫障害（クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変および自己免疫性肝炎など）、内分泌腺の自己免疫障害（1型または免疫介在性真性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎および精巣炎ならびに、副腎の自己免疫障害）；多臓器の自己免疫障害（結合組織および筋骨格系疾患を含む）（関節リウマチ、紅斑性狼瘡、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎ならびに、強直性脊椎炎およびシェーグレン症候群などの脊椎関節症など）があげられる。また、移植片対宿主病およびアレルギー性障害などの他の免疫系介在性疾患も、本明細書における免疫障害の定義に含まれる。多くの免疫障害が炎症によって生じるため、免疫障害とみなされる障害と炎症性障害との間には若干の重複がある。本発明の目的で、このような重複する障害の場合は、免疫障害または炎症性障害のいずれかとみなせる場合もある。「免疫障害の治療」とは、本明細書では、本明細書に開示のいずれかの式で表される化合物を、免疫障害、このような疾患の症状またはこのよう

な疾患に対する素因のある被検体に、自己免疫障害、その症状またはそれに対する素因を治癒、軽減あるいは、これを変化させる、これに作用するまたはこれを防止する目的で投与することを示す。

【0180】

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

10

【0181】

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

20

【0182】

本明細書に開示のいずれかの式で表される化合物を利用して、炎症性障害のある被検体を治療または予防することができる。本明細書で使用する場合、「炎症性障害」とは、体組織の炎症または炎症性成分を持つことを特徴とする疾患、障害または症状を意味する。これには、局所的炎症反応と全身の炎症が含まれる。このような炎症性障害の例としては、皮膚移植片拒絶反応を含む移植片拒絶反応；関節炎、関節リウマチ、変形性関節炎を含む関節の慢性炎症性障害、骨吸収増大に関連する骨疾患；回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群およびクローン病などの炎症性腸疾患；喘息、成人呼吸促迫症候群および慢性閉塞性気道疾患などの炎症性肺障害；角膜変性症、トラコーマ、回旋糸状虫症、ブドウ膜炎、交感性眼炎および眼内炎をはじめとする眼の炎症性障害；歯肉炎および歯周炎をはじめとする歯肉の慢性炎症性障害；結核；ライ病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎および腎症をはじめとする腎臓の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬および湿疹をはじめとする皮膚の炎症性障害；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、A I D S 関連神経変性およびアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症およびウイルス性または自己免疫性脳炎をはじめとする中枢神経系の炎症性疾患；自己免疫障害、免疫複合体血管炎、全身性狼瘡およびエリテマトーデス；紅斑性狼瘡（S L E）；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症などの心臓の炎症性疾患；ならびに、子癇前症；慢性肝不全、脳外傷および脊髄外傷をはじめとする有意な炎症性成分を有する他のさまざまな疾患があげられる。また、グラム陽性ショックまたはグラム陰性ショック、出血性ショックまたはアナフィラキシーショックあるいは、炎症促進性サイトカインに応答して癌の化学療法によって誘発されるショック、たとえば、炎症促進性サイトカインに関連したショックで例示されるような全身性の炎症もあり得る。このようなショックは、癌の化学療法で使用する化学療法剤によって誘発されることがある。「炎症性障害の治療」とは、本明細書では、本発明の化合物または組成物を、炎症性障害、このような障害の症状またはこのような障害に対する素因のある被検体に、炎症性障害、その症状またはそれに対する素因を治癒、軽減あるいは、これを変化させる、これに作用するまたはこれを予防する目的で投与することを示す。

30

40

【0183】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、たとえば、式（I

50

）～（X L）の化合物および表 1～5 に記載の化合物のうちの 1 つの酸および塩基から形成される塩である。塩の一例として、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ベシル酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、1, 1'-メチレンビス-（2-ヒドロキシ-3-ナフトアート））塩があげられるが、これに限定されるものではない。「薬学的に許容される塩」という用語はまた、カルボン酸官能基などの酸性官能基ならびに、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基を有する、式（I）～（X L）の化合物および表 1～5 に記載の化合物から調製される塩も示す。好適な塩基としては、ナトリウム、カリウムおよびリチウムなどのアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物；アンモニアならびに、未置換またはヒドロキシ置換モノアルキルアミン、ジアルキルアミンまたはトリアルキルアミンなどの有機アミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチルアミン、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ-、ビス-またはトリス-（2-ヒドロキシエチル）アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミンまたはトリス-（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどのモノ-、ビス-またはトリス-（2-ヒドロキシ-低級アルキルアミン）、N, N-ジメチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミンなどのN, N-ジ-低級アルキル-N-（ヒドロキシ低級アルキル）-アミンまたはトリ-（2-ヒドロキシエチル）アミン；N-メチル-D-グルカミン；アルギニン、リシンなどのアミノ酸などがあげられるが、これに限定されるものではない。「薬学的に許容される塩」という用語はまた、アミン官能基などの塩基性官能基ならびに、薬学的に許容される無機酸または有機酸を有する、式（I）～（X L）の化合物および表 1～5 に記載の化合物から調製される塩も示す。好適な酸としては、硫酸水素、クエン酸、酢酸、しゅう酸、塩酸（HCl）、臭化水素（HBr）、ヨウ化水素（HI）、硝酸、二硫化水素、リン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、酒石酸水素、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルカロン酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸があげられるが、これに限定されるものではない。

【0184】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される溶媒和物」という用語は、1 つまたは複数の薬学的に許容される溶媒分子と、式（I）～（X L）の化合物および表 1～5 に記載の化合物のうちの 1 つとの結合から形成される溶媒和物である。溶媒和物という用語には、水和物（半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など）を含む。

【0185】

薬学的に許容されるキャリアには、この化合物の生物活性を過度に阻害しない不活性成分を含み得る。薬学的に許容されるキャリアは、生体適合性すなわち、非毒性、非炎症性、非免疫原性であって、かつ、被検体への投与時に他の望ましくない反応を生じないものでなければならない。Remington's Pharmaceutical Sciencesの上述した箇所に記載されているものなどの標準的な製剤技法を利用することができる。非経口投与向けの好適な製薬キャリアとしては、たとえば、滅菌水、生理食塩水、静菌食塩水（ベンジルアルコール約0.9%mg/mlを含有する食塩水）、リン酸塩緩衝食塩水、ハanks液、乳酸リンゲルなどがあげられる。組成物をカプセル化する（ハードゼラチンまたはシクロデキストランでコーティングするなど）方法については、従来技術において周知である（Bakerら、「Controlled Release of Biological Active Agents」、John Wiley and Sons、1986）。

【0186】

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

10

【0187】

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

20

【0188】

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

30

40

【0189】

本明細書で使用する場合、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、1種または複数種の処置剤（本発明の化合物といった1種または複数種の治療薬など）の投与に起因する、疾患または増殖性障害などの障害の進行、重篤度および／または期間の低減または改善あるいは、疾患または増殖性障害などの障害の1つまたは複数の症状（好ましくは、1つまたは複数の識別可能な症状）の改善を示す。特定の態様では、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、患者によって必ずしも認識可能ではなく、腫瘍の増殖といった疾患または増殖性障害などの障害の少なくとも1つの測定可能な物理パラメータの改善を示す。他の態様では、「治療」、「治療する」および「治療の」とい

50

う表現は、認識可能な症状の安定化などによって物理的に、物理パラメータの安定化などによって生理学的に、またはその両方で、疾患または増殖性障害などの障害の進行を阻害することをいう。他の態様では、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、腫瘍の大きさまたは癌性細胞数の低減または安定化を示す。

【0190】

本明細書で使用する場合、「予防／防止する」、「予防／防止」および「予防／防止の」とは、特定の疾患または増殖性障害などの障害の獲得または発生するリスクの低減あるいは、疾患または増殖性障害などの障害の再発の低減または阻害を示す。一態様では、本明細書に記載の障害のいずれかに対して遺伝的素因を有する患者、好ましくはヒトに予防措置として本発明の化合物を投与する。

10

【0191】

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

【0192】

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

20

30

【0193】

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

40

【0194】

本明細書で使用する場合、「組み合わせ」とは、2種類以上の処置剤（1種または複数種の予防薬および／または治療薬）を用いることを示す。「併用」という用語は、増殖性障害のある被検体に処置剤（予防薬および／または治療薬）を投与する順序については制限しない。癌などの増殖性障害のある被検体に、第1の処置剤（本発明の化合物などの予防薬または治療薬）を、第2の処置剤（抗癌剤などの予防薬または治療薬）を投与する前（5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時

50

間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間または12週間前など）、これと同時にまたはこれよりも後で（5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間または12週間後など）投与することが可能である。

【0195】

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

【0196】

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

【0197】

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

【0198】

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

【0199】

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

【0200】

本明細書で使用する場合、ラセミ混合物とは、分子のキラル中心に対して、あるエナンチオマーが約50%とその対応するエナンチオマー約50%とを意味する。本発明は、本発明の化合物の、あらゆるエナンチオマー純度の混合物、エナンチオマー濃縮された混合物、ジアステレオマー純度の混合物、ジアステレオマー濃縮された混合物ならびにラセミ混合物を包含する。

【0201】

エナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィ、キラル相高性能液体クロマトグラフィ、化合物のキラル塩複合体としての結晶化またはキラル溶媒中での化合物の結晶化といった周知の方法で、それらの成分のエナンチオマーまたはジアステレオマーに分離できる。また、エナンチオマーおよびジアステレオマーは、周知の不斉合成法によって、ジアステレオマー純度の中間体またはエナンチオマー純度の中間体、試薬および触媒から得られる。

【0202】

本発明の化合物は、本明細書ではその化学構造および／または化学名によって定義される。ある化合物が化学構造と化学名の両方で参照され、化学構造と化学名とが一致しない場合、化学構造がその化合物を示す上での決定要因となる。

【0203】

獣医学的な用途または家畜類の改善目的で非ヒト動物、あるいは臨床用途で人間などの患者に投与する場合、本発明の化合物は、単離された形態で、あるいは、薬学的組成物中で単離された形態として投与される。本明細書で使用する場合、「単離された」とは、本発明の化合物が（a）植物または細胞、好ましくは細菌培養物などの天然起源または（b

10

20

30

40

50

）合成有機化学反応混合物のいずれかの他の成分から分離されていることを意味する。好ましくは、本発明の化合物は、従来の技法で精製される。本明細書で使用する場合、「精製される」とは、単離された場合に、この単離物に、立体異性体の混合物またはジアステレオマーの純度またはエナンチオマーの純度の単離物のいずれかとして、単離物の重量比で少なくとも９５％、好ましくは少なくとも９８％の本発明の化合物が含有されることを意味する。

【０２０４】

本明細書で使用する場合、ある化合物を「実質的に含まない」組成物とは、その組成物がその化合物を、約２０重量％未満、より好ましくは約１０重量％未満、なお一層好ましくは約５重量％未満、最も好ましくは約３重量％未満しか含まないことを意味する。

10

【０２０５】

ここでは、安定した構造が得られる置換基の選択肢と組み合わせのみ考慮している。当該選択肢と組み合わせは当業者には自明であり、過度の実験をせずとも決定できるものである。

【０２０６】

本発明の非限定的な例をあげることを意図した、以下の詳細な説明ならびに例示的な実施例を参照することで、本発明についてさらに十分に理解することができる。

【０２０７】

B. 本発明の化合物

本発明は、式（Ⅰ）～（ⅩＬ）の化合物および表１～５に記載の化合物ならびに、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形およびプロドラッグを包含する。

20

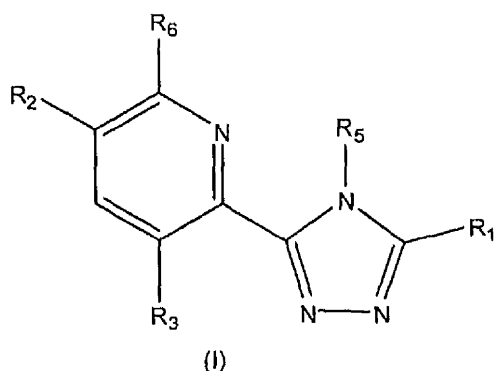
【０２０８】

式（Ⅰ）～（ⅩＬ）の化合物および表１～５に記載の化合物は、H s p 9 0の活性を阻害し、癌などの増殖性障害を治療または予防する目的で、特に有用である。また、式（Ⅰ）～（ⅩＬ）の化合物および表１～５に記載の化合物は、別の抗癌剤と併用して与えた場合に、癌の治療で特に有用である。

【０２０９】

一態様では、本発明は、以下に示す式（Ⅰ）の化合物

30

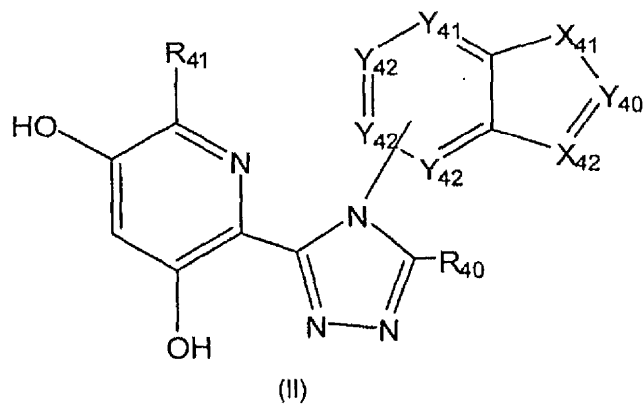


あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、R₁、R₂、R₃、R₅およびR₆については、上記にて定義してある。

40

【０２１０】

別の態様では、本発明は、以下に示す式（Ⅱ）の化合物

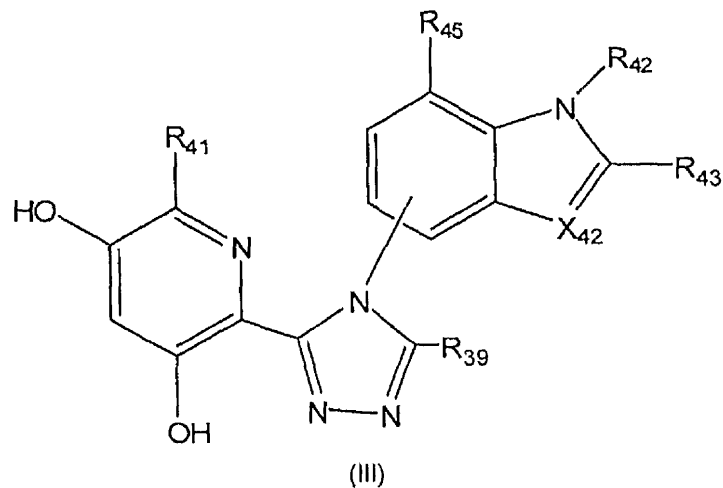


10

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R_{40} 、 R_{41} 、 X_{41} 、 X_{42} 、 Y_{40} 、 Y_{41} および Y_{42} については、上記にて定義してある。

【0211】

別の態様では、本発明は、以下に示す式 (III) の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



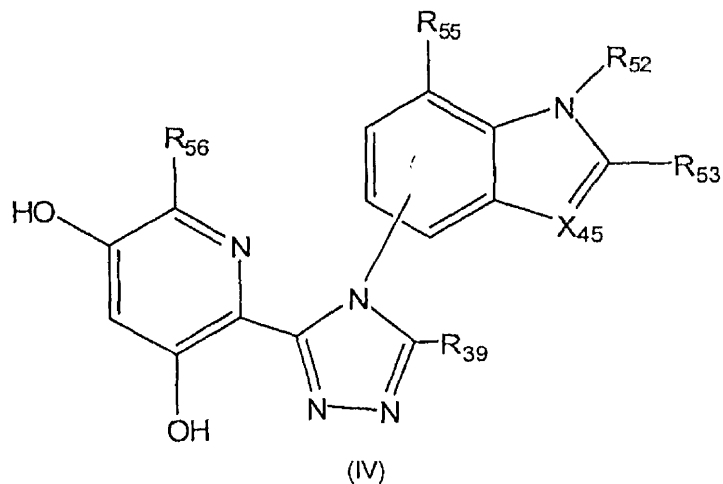
20

30

式中、 R_{39} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{45} および X_{42} は、上記と同様に定義される。

【0212】

別の態様では、本発明は、以下に示す式 (IV) の化合物



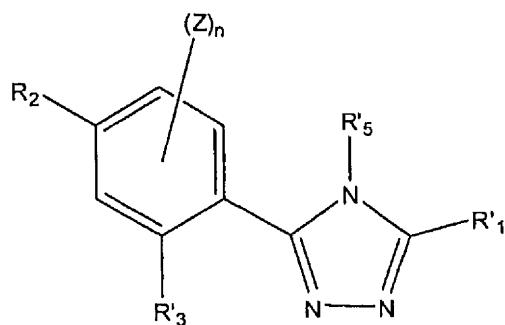
40

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R_{39} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{55} 、 R_{56} および X_{45} は、上記と同様に定義される。

50

【0213】

一態様では、本発明は、以下に示す式（V）の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



(V)

式中、R'₁、R₂、R'₃、R'₅、Zおよびnは、上記と同様に定義される。

【0214】

一局面において、式（V）の化合物は、

3-（2，4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル）-4-（1-イソプロピル-インドール-4-イル）-5-アミノ-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル）-4-（3-メトキシ-フェニル）-5-アミノ-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル）-4-（ナフタレン-1-イル）-5-アミノ-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-フェニル）-4-フェニル-5-（スルファモイルアミノ）-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル）-4-（ナフタレン-1-イル）-5-ウレイド-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル）-4-（2，3-ジフルオロフェニル）-5-ウレイド-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル）-4-（1-イソプロピル-インドール-4-イル）-5-ウレイド-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル）-4-（キノリン-5-イル）-5-ウレイド-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル）-4-（3-メチル-キノリン-5-イル）-5-カルボキシアミノ-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-フェニル）-4-（1-メチル-2-クロロ-インドール-4-イル）-5-カルバモイルオキシ-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル）-4-〔3，5-ジ-（トリフルオロメチル）-フェニル〕-5-カルバモイルオキシ-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル）-4-（3-トリフルオロメチル-フェニル）-5-（スルファモイルアミノ）-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル）-4-（ナフタレン-1-イル）-5-（スルファモイルアミノ）-[1，2，4]トリアゾール、
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル）-4-（1-イソプロピル-ベンゾイミダゾール-4-イル）-5-（スルファモイルアミノ）-[1，2，4]トリアゾールまたは
 3-（2，4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル）-4-（3-イソプロピルフェニル）-5-（チオカルボキシアミノ）-[1，2，4]トリアゾール
 ではない。

【0215】

一態様では、本発明は、以下に示す式（VI）の化合物、あるいはその互変異性体、薬

10

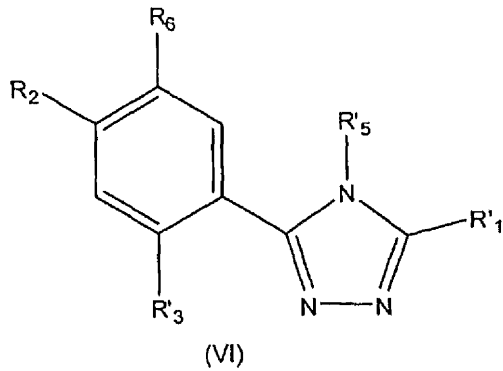
20

30

40

50

学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：

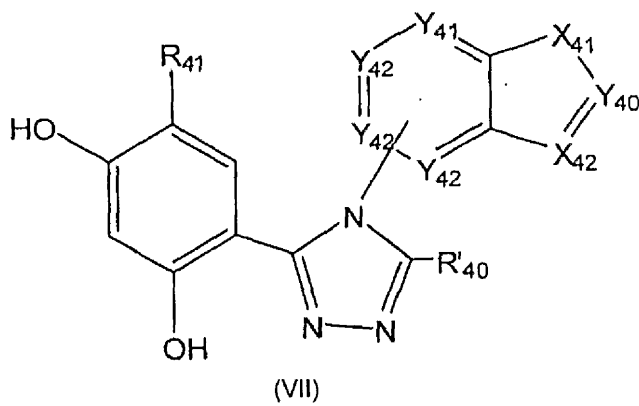


10

式中、 R'_{1} 、 R_2 、 R'_{3} 、 R'_{5} および R_6 は、上記と同様に定義される。

【0216】

一態様では、本発明は、以下に示す式(VII)の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



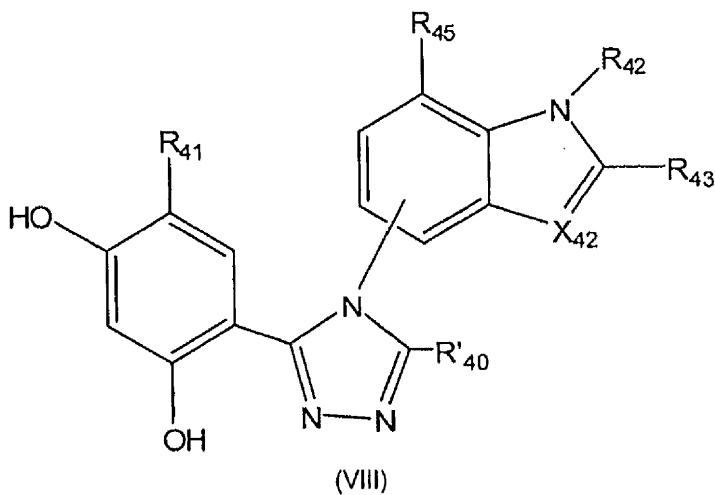
20

式中、 R'_{40} 、 R_{41} 、 X_{41} 、 X_{42} 、 Y_{40} 、 Y_{41} および Y_{42} は、上記と同様に定義される。

【0217】

一態様では、本発明は、以下に示す式(VIII)の化合物

30

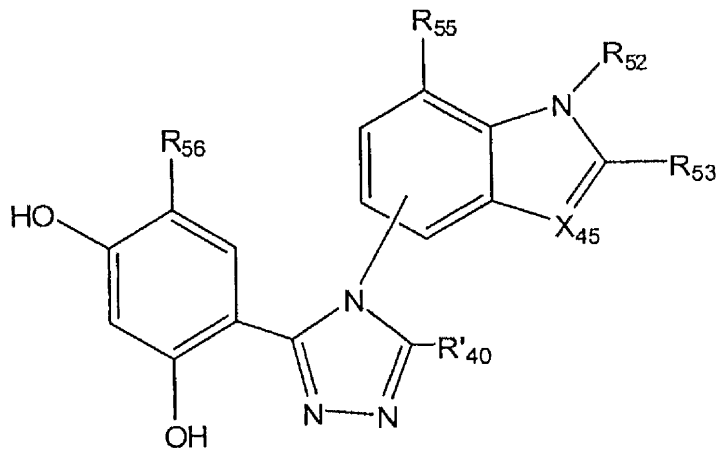


40

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{45} および X_{42} は、上記と同様に定義される。

【0218】

一態様では、本発明は、以下に示す式(IX)の化合物

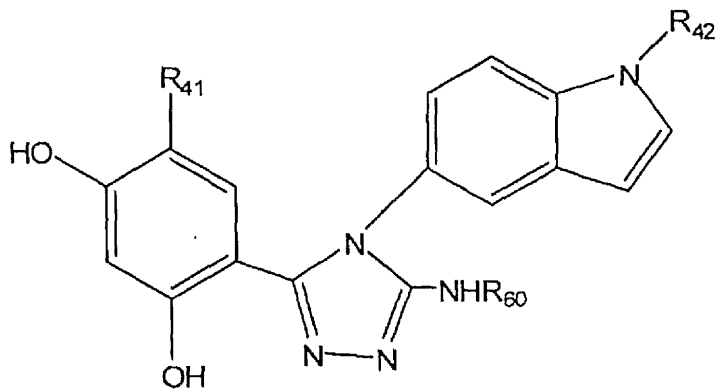


(IX)

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_{40} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{55} 、 R_{56} および X_{45} は、上記と同様に定義される。

【0219】

一態様では、本発明は、以下に示す式 (X) の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：

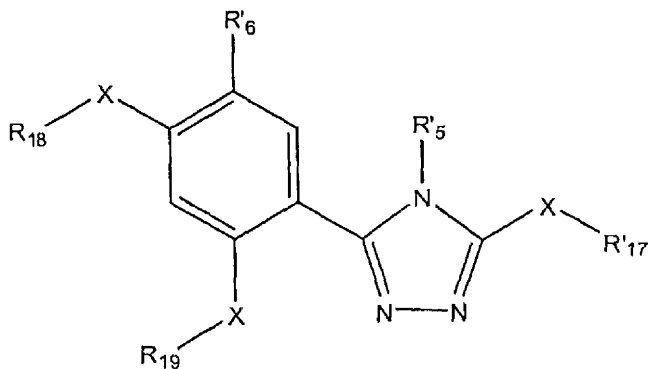


(X)

式中、 R_{60} 、 R_{41} および R_{42} は、上記と同様に定義される。

【0220】

一態様では、本発明は、以下に示す式 (XI) の化合物



(XI)

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_5 、 R'_6 、 R'_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} および X については、上記にて定義してある。

【0221】

式 (XI) の化合物の一局面において、この化合物は、

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

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

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

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

3- (2, 4-ジエトキシカルボニルオキシフェニル)-4- (ナフタレン-1-イル)-5- (エトキシカルボニルスルファニル)-[1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2, 4-ジーイソブチリルオキシフェニル)-4- (ナフタレン-1-イル)-5- (イソブチリルスルファニル)-[1, 2, 4] トリアゾール、

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

3- (2, 4-ジアセトキシフェニル)-4- (ナフタレン-1-イル)-5- (アセチルスルファニル)-[1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2, 4-ジアセトキシフェニル)-4- (ナフタレン-1-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4] トリアゾール、

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

3- (2, 4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4- (3-トリフルオロメチルフェニル)-5-カルバモイルオキシ-[1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2, 4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4- (1-メチルインドール-4-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-4- (8-メトキシキノリン-5-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニオキシ-5-メトキシフェニル)-4- (1-イソプロピルベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1, 2, 4] トリアゾール、

3- (2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニオキシ-5-エチルフェニル)-4- (ナフタリン-2-イル)-5-ヒドロキシ-[1, 2, 4] トリアゾール、

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

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

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

3- [2-ヒドロキシ-4-イソブチリルオキシ-5-エチルフェニル]-4- (1-メチルベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1, 2, 4] トリアゾール

ではない。

【0222】

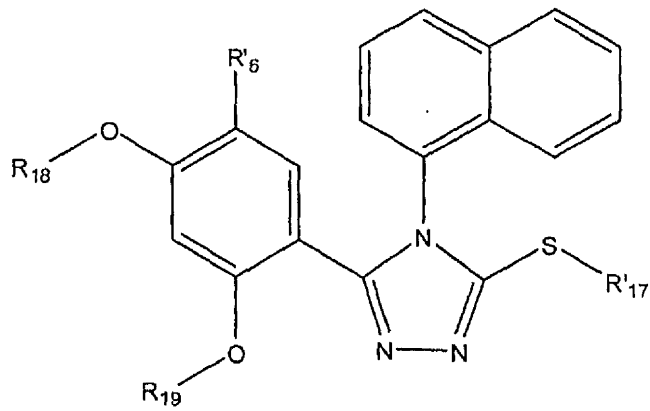
一態様では、本発明は、以下に示す式 (X I I) の化合物

10

20

30

40



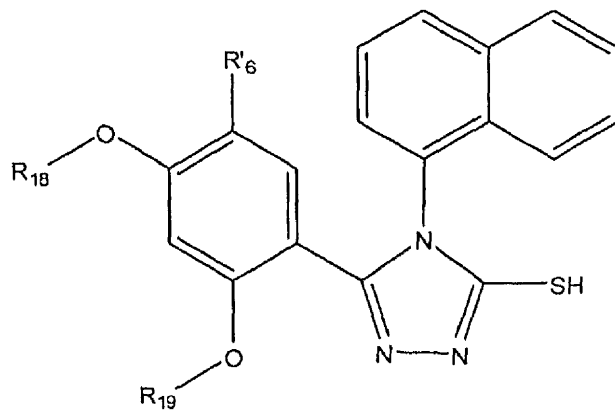
(XII)

10

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_6 、 R'_{17} 、 R_{18} および R_{19} は、上記と同様に定義される。

【0223】

一態様では、本発明は、以下に示す式(XIII)の化合物



(XIII)

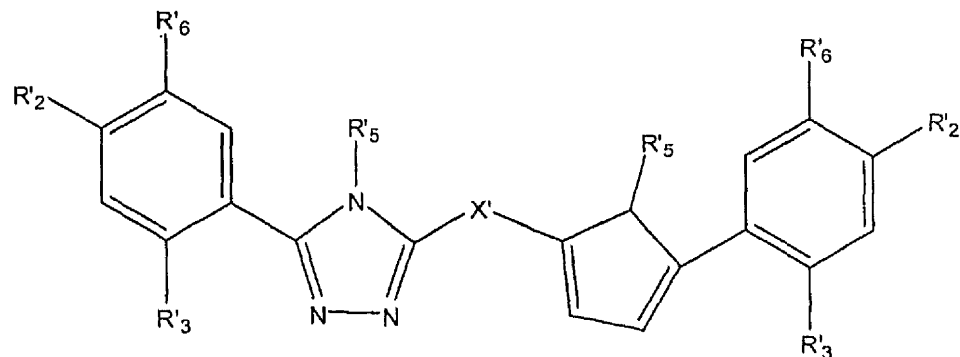
20

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_6 、 R_{18} および R_{19} は、上記と同様に定義される。

30

【0224】

一態様では、本発明は、以下に示す式(XIV)の化合物



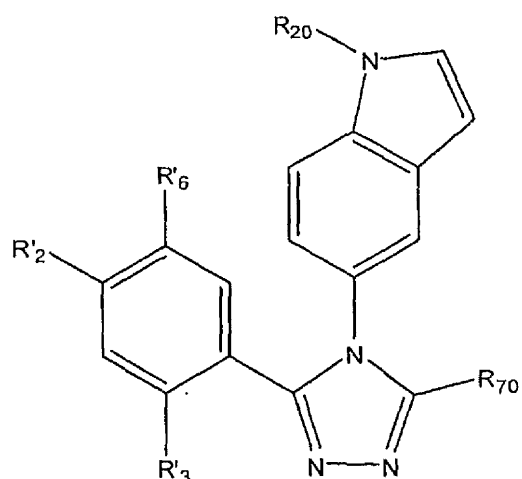
(XIV)

40

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 X' 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_5 および R'_6 は、上記と同様に定義される。

【0225】

一態様では、本発明は、以下に示す式(XV)の化合物



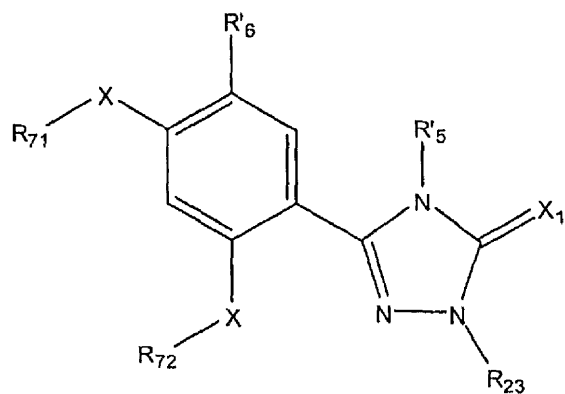
(XV)

10

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R_{70} 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_6 および R_{20} は、上記と同様に定義される。

【0226】

一態様では、本発明は、以下に示す式 (XVI) の化合物



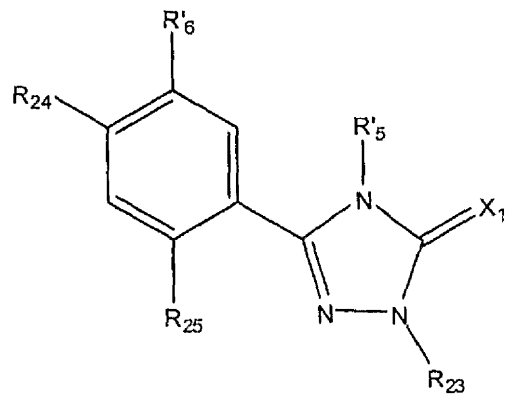
(XVI)

20

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_5 、 R'_6 、 X 、 X_1 、 R_{71} および R_{72} は、上記と同様に定義される。

【0227】

一態様では、本発明は、以下に示す式 (XVII) の化合物



(XVII)

30

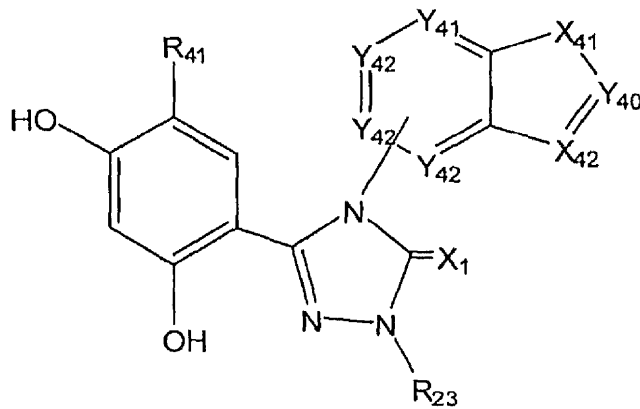
あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R'_5 、 R'_6 、 R_{23} 、 R_{24} および R_{25} は、上記と同様に定義される。

【0228】

40

50

一態様では、本発明は、以下に示す式 (XVIII) の化合物

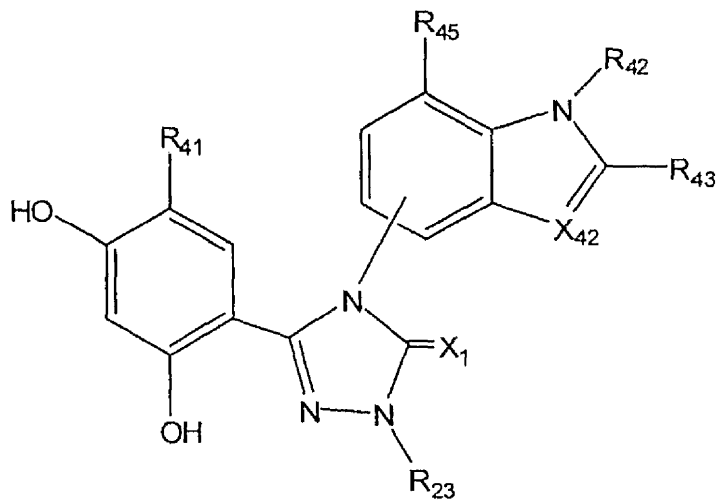


(XVIII)

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R_{23} 、 R_{41} 、 X_1 、 X_{41} 、 X_{42} 、 Y_{40} 、 Y_{41} および Y_{42} は、上記と同様に定義される。

【0229】

一態様では、本発明は、以下に示す式 (XIX) の化合物

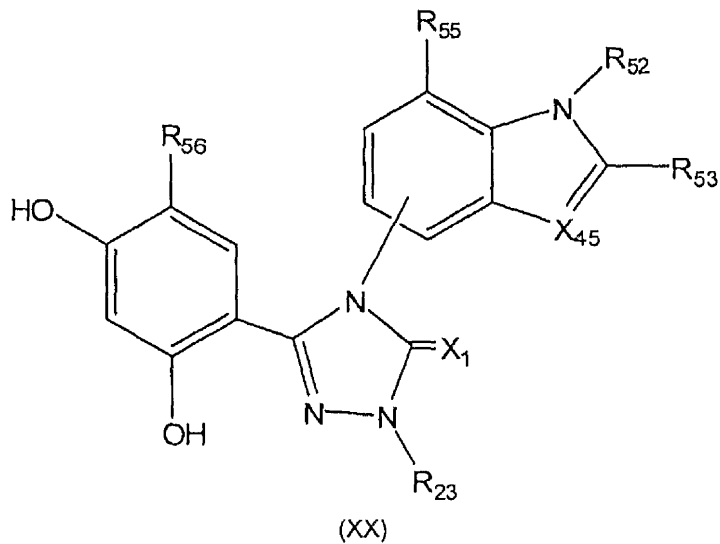


(XIX)

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R_{23} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{45} 、 X_1 および X_{42} は、上記と同様に定義される。

【0230】

一態様では、本発明は、以下に示す式 (XX) の化合物



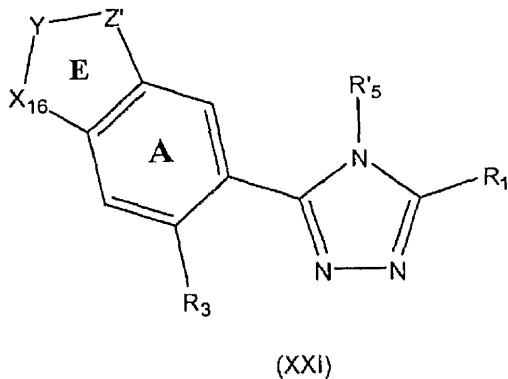
10

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、 R_{23} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 X_1 および X_{45} は、上記と同様に定義される。

【0231】

一局面において、本発明は、式 (XXI) の化合物

20



30

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、

式中、

環Aは、 R_3 に加えて1つまたは2つの独立して選択される置換基でさらに置換されていてもよく、

環Eは、芳香族または非芳香族であり、

X_{16} は、 $-O-$ 、 $-NR_7-$ または $-S-$ であり、

Yは、 $-(CR_{38}R'_{39})_k-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-CR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-N=$ または $-S$ であり、

Z'は、 $-(CR_{38}R'_{39})_k-$ 、 $=CR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $=N-$ または $-CR'_{40}=CR'_{41}-$ であり、

40

R_1 および R_3 は各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_{26}$ 、 $-SR'_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$

50

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

10

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

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

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

20

R'_{26} は、それぞれについて独立して、 $C1 \sim C6$ アルキルであり、

R_{38} および R'_{39} は、それぞれについて独立して、 H 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であるか、あるいは R_{38} および R'_{39} は、それらが結合する炭素または炭素原子と一緒にあって、3員環から8員環のシクロアルキルまたは

30

40

50

3員環から8員環のシクロアルケニルを形成し、

R'_{40} および R'_{41} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、あるいは R'_{40} および R'_{41} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員環から8員環のシクロアルケニルを形成し、

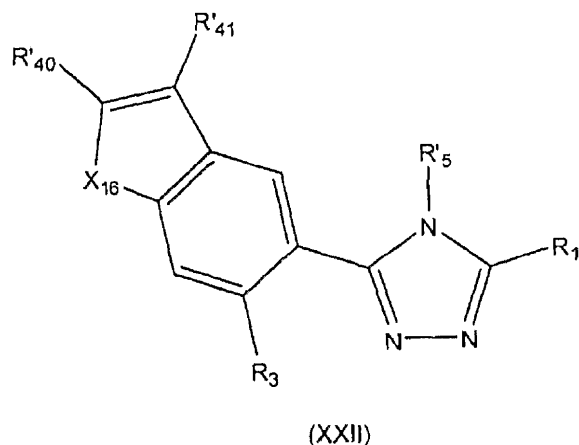
p は、それぞれについて独立して、1または2であり、

m は、それぞれについて独立して、1、2、3または4であり、

k は、1または2であり、但し、 R'_5 が p -クロロフェニルの場合は、環Aおよび環Eは同時にベンゾフラニルではない。

【0232】

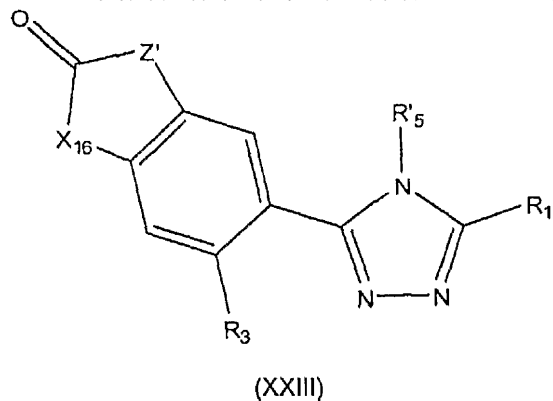
別の態様では、式 (XXI) で表される化合物あるいは特定の基が開示される式 (XXI) の態様のうちのいずれかにおいて、化合物は、構造式 (XXII)、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである：



式中、 R_1 、 R_3 、 R'_5 、 R'_{40} 、 R'_{41} および X_{16} は、上記と同様に定義される。

【0233】

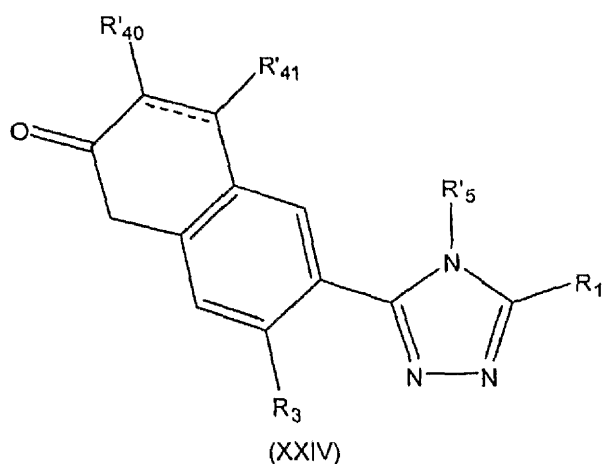
別の態様では、式 (XXI) で表される化合物あるいは特定の基が開示される式 (XXI) の態様のうちのいずれかにおいて、化合物は、構造式 (XXIII) で表されるか、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである：



式中、 R_1 、 R_3 、 R'_5 、 X_{16} および Z' は、上記と同様に定義される。

【0234】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物あるいは特定の基が開示される式 (XXI) の態様のうちのいずれかにおいて、化合物は、構造式 (XXIV) で表されるか、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである：

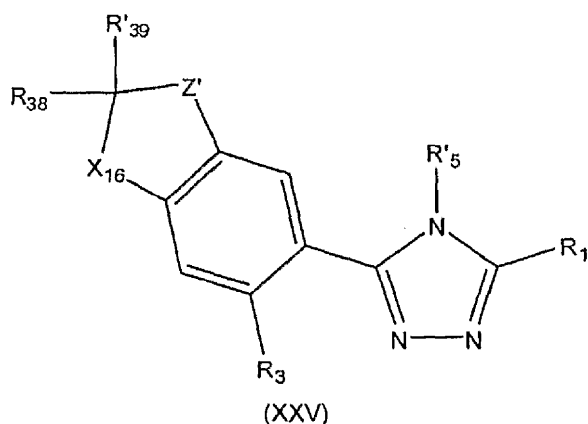


10

式中、点線は単結合または二重結合であり、 R_1 、 R_3 、 R'_5 、 R'_{40} および R'_{41} は、上記と同様に定義される。

【0235】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物あるいは特定の基が開示される式 (XXI) の態様のうちのいずれかにおいて、化合物は、構造式 (XXV) で表されるか、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである：



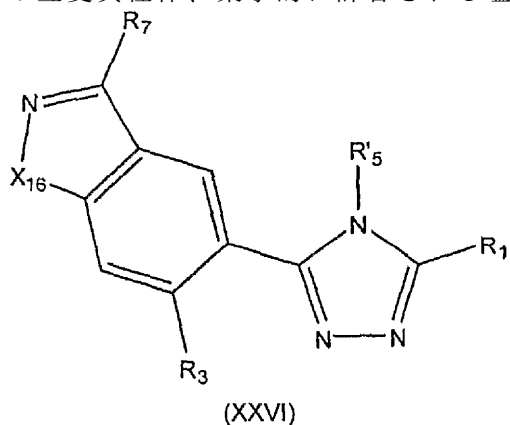
20

式中、 R_1 、 R_3 、 R'_5 、 R_{38} 、 R'_{39} 、 X_{16} および Z' は、上記と同様に定義される。

30

【0236】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物あるいは特定の基が開示される式 (XXI) の態様のうちのいずれかにおいて、化合物は、構造式 (XXVI) で表されるか、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである：



40

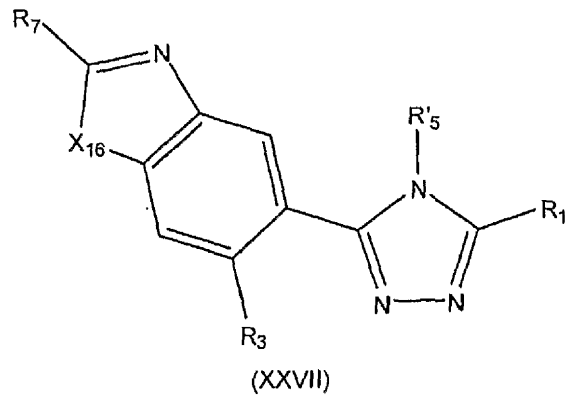
式中、 R_1 、 R_3 、 R'_5 、 R_7 および X_{16} は、上記と同様に定義される。

【0237】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物あるいは特定の基が開示される式 (XXI) の態様のうちのいずれかにおいて、化合物は、構造式 (XXVII) で表されるか、

50

その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである：

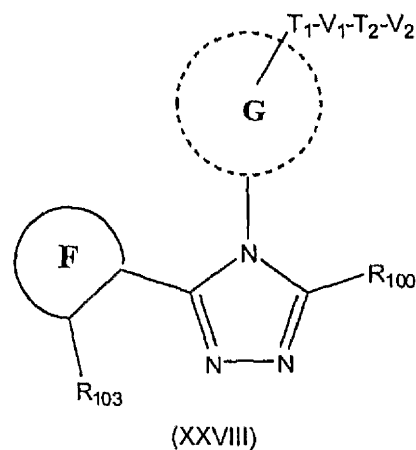


10

式中、 R_1 、 R_3 、 R'_5 、 R_7 および X_{16} は、上記と同様に定義される。

【0238】

一態様では、本発明は、構造式 (XXVIII) で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



20

式中、環 F、環 G、 R_{100} 、 R_{103} 、 T_1 、 T_2 、 V_1 および V_2 は、上記と同様に定義される。

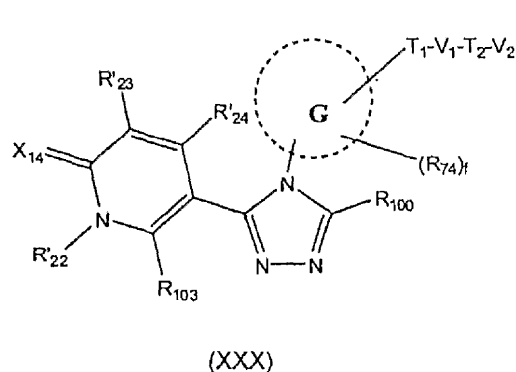
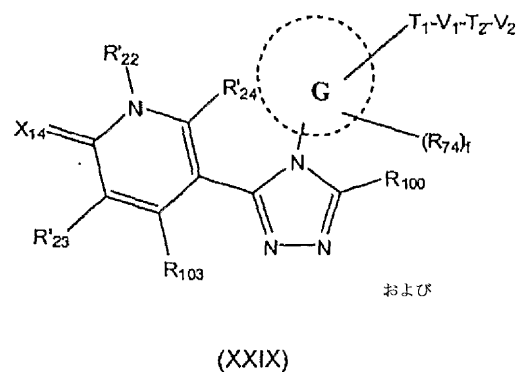
30

【0239】

式 (XXVIII) の化合物の特定の態様では、 T_1 、 T_2 および V_1 が存在せず、かつ、 V_2 が $-NR^aR^b$ である場合、環 G はフェニルではなく、 T_1 、 T_2 および V_1 が存在せず、かつ、 V_2 が $-C(O)NR^aR^b$ である場合、環 G はナフチルまたはインドリルではない。

【0240】

別の態様では、本発明は、(XXIX) および (XXX) から選択される構造式で表される化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供する：



40

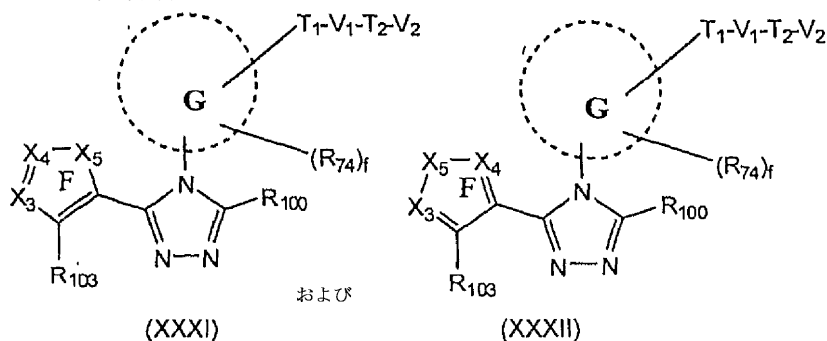
式中、環 G、 R_{100} 、 R_{103} 、 R'_{22} 、 R'_{23} 、 R'_{24} 、 R_{74} 、f、 X_{14}

50

、 T_1 、 T_2 、 V_1 および V_2 は、上記と同様に定義される。

【0241】

特定の態様では、本発明は、(XXXI) または (XXXII) で表される構造式で表される化合物



10

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、

X_3 および X_4 は各々独立して、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{75})CH$ または CR_{73} であり、

X_5 は、 O 、 S 、 NR_{75} 、 CH_2 、 $CH(R_{73})$ 、 $C(R_{73})_2$ 、 $CH=CH$ 、 $CH=CR_{73}$ 、 $CR_{73}=CH$ 、 $CR_{73}=CR_{73}$ 、 $CH=N$ 、 $CR_{73}=N$ 、 $CH=N(O)$ 、 $CR_{73}=N(O)$ 、 $N=CH$ 、 $N=CR_{73}$ 、 $N(O)=CH$ 、 $N(O)=CR_{73}$ 、 $N^+(R_{75})=CH$ 、 $N^+(R_{75})=CR_{73}$ 、 $CH=N^+(R_{75})$ 、 $CR_{73}=N^+(R_{75})$ または $N=N$ であり、但し、少なくとも1つの X_3 、 X_4 または X_5 がヘテロ原子であり、各 R_{73} および R_{74} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

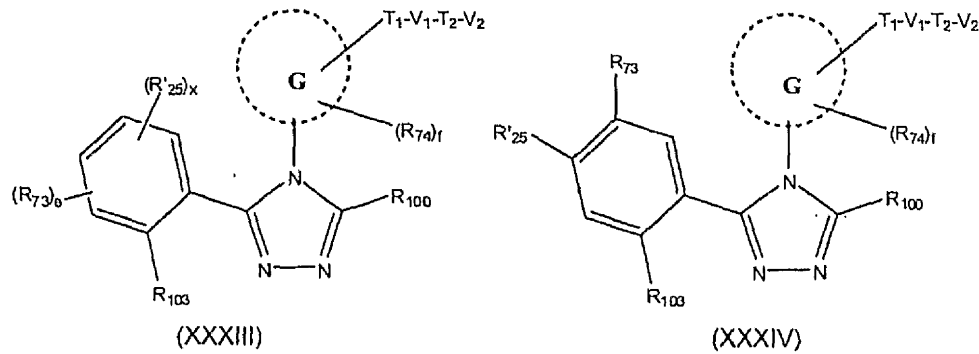
R_{75} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルであり、残りの値は

50

上記にて説明したとおりである。

【0242】

一態様において、本発明は、構造式 (XXXIII) または (XXXIV) で表される化合物



10

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、

式中、

R'25 は、それぞれについて独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_b\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_b\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ または $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ であり、

20

30

40

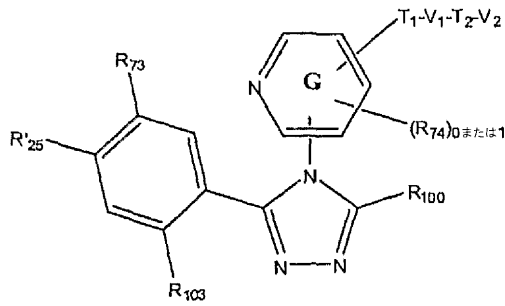
b は、1、2、3 または 4 であり、

e および f は、それぞれについて独立して、0～4 の整数であり、

x は、0 または 1 であり、但し、 $e+x$ は 4 以下であり、残りの変数の値については上述したとおりである。

【0243】

別の態様では、本発明は、構造式 (XXXV) で表される化合物

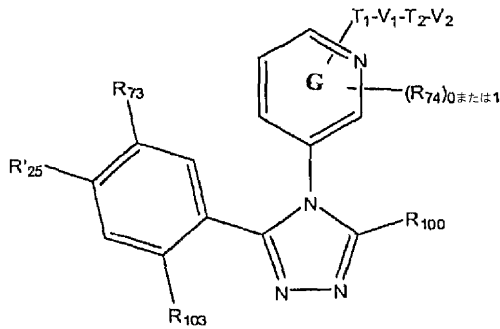


(XXXV)

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ 10
を提供し、変数の値については上述したとおりである。

【0244】

別の態様では、本発明は、構造式 (XXXVI) で表される化合物

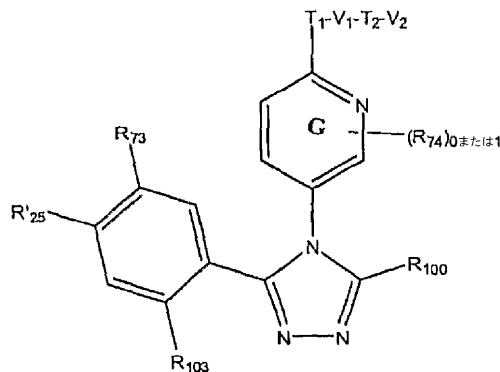


(XXXVI)

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ
を提供し、変数の値については上述したとおりである。

【0245】

別の態様では、本発明は、構造式 (XXXVII) で表される化合物



(XXXVII)

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ
を提供し、変数の値については上述したとおりである。

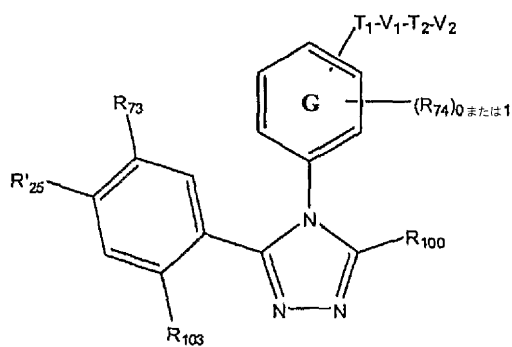
【0246】

別の態様では、本発明は、構造式 (XXXVIII) で表される化合物

20

30

40



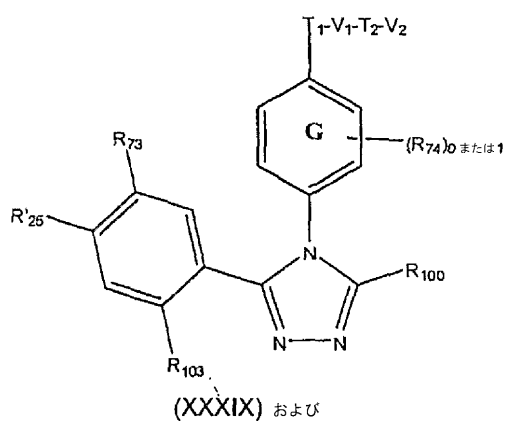
(XXXVIII)

10

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、変数の値については上述したとおりである。

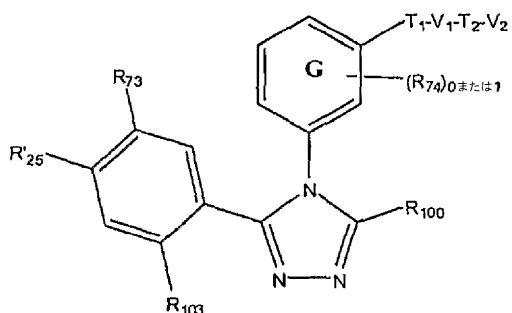
【0247】

別の態様では、本発明は、(XXXIX)および(XL)から選択される構造式で表される化合物



(XXXIX) および

20



(XL)

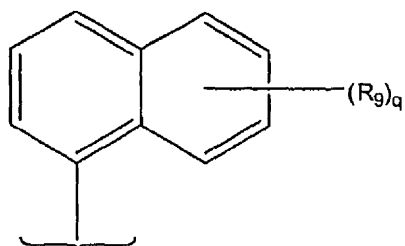
30

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供し、変数の値については上述したとおりである。

【0248】

一態様では、式(I)で表される化合物において、R₅は以下の式で表される：

40



式中、

R₉は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアル

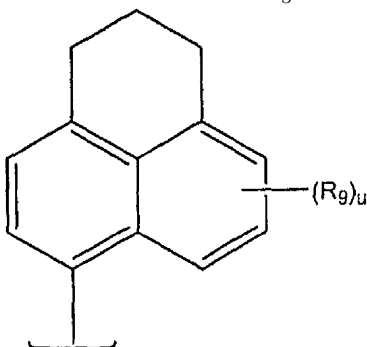
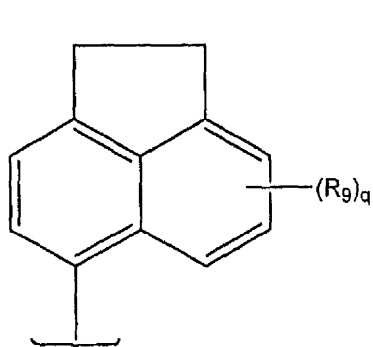
50

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

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

【0249】

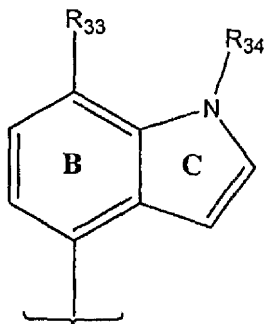
別の態様では、式(I)で表される化合物において、 R_5 は以下の式で表される。



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

【0250】

別の態様では、式(I)で表される化合物において、 R_5 は以下の式で表される：



式中、

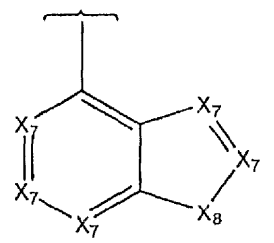
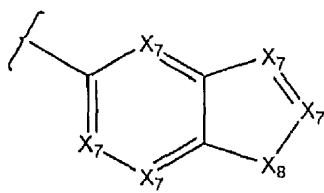
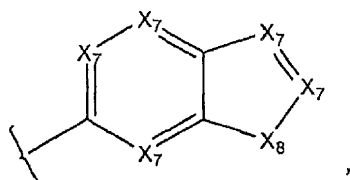
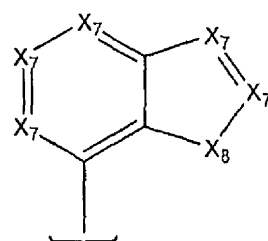
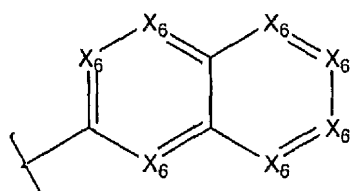
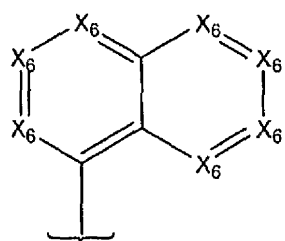
R_{33} は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシおよび低級アルキルスルファニルであり、

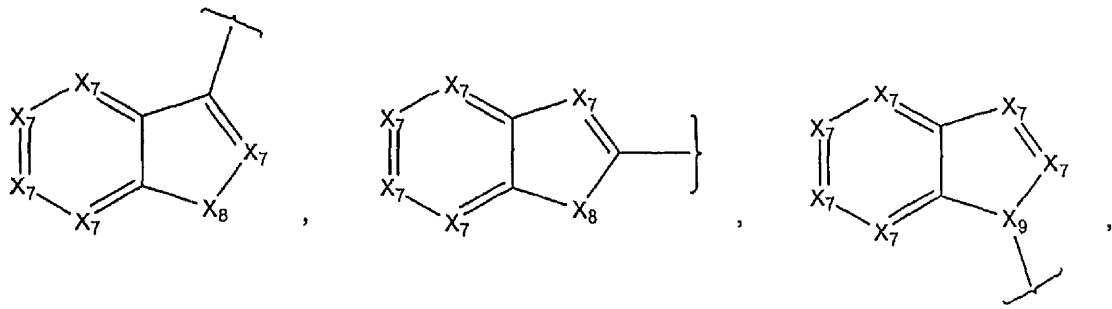
R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

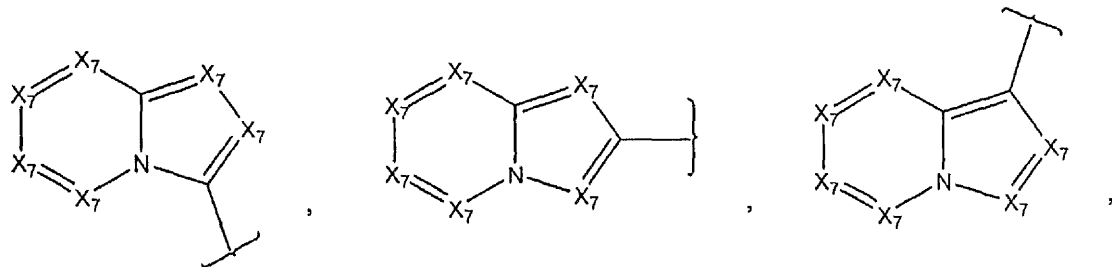
【0251】

別の態様では、式(I)で表される化合物において、 R_5 は以下からなる群より選択される：

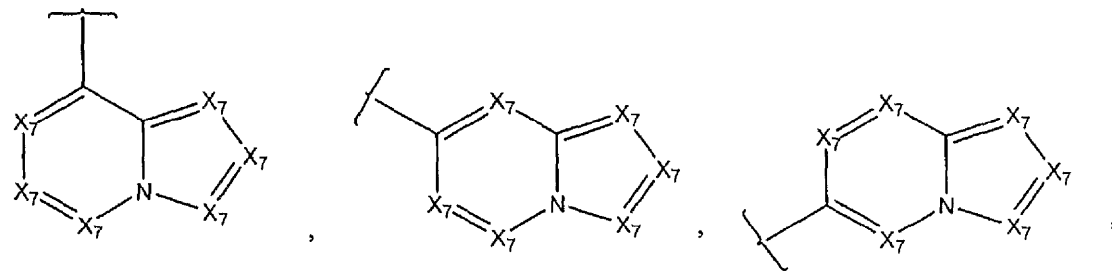




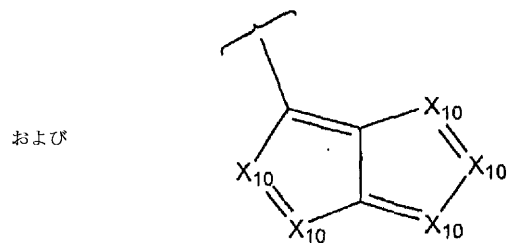
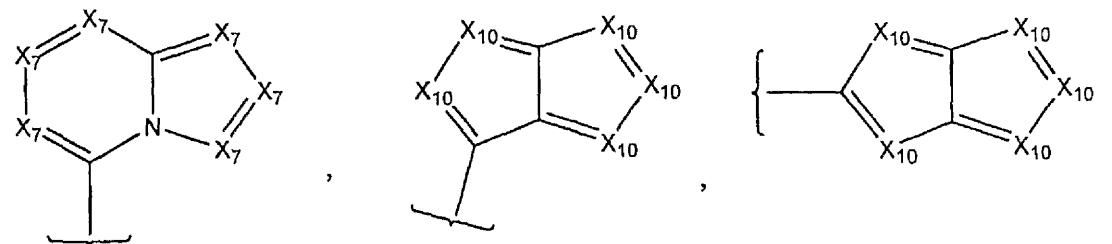
10



20



30



40

式中、

X_6 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、但し、少なくとも3つの X_6 基が独立して、 CH および CR_9 から選択され、

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

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

X_9 は、それぞれについて独立して、 N または CH であり、

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

50

であり、但し、少なくとも1つの X_{10} が、CHおよびCR₉から選択され、

R₉は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、
 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、
 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、
 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、
 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、
 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群より選択される置換基であるか、

10

あるいは2つのR₉基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、

R₁₇は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ である。

【0252】

別の態様では、式(I)で表される化合物において、R₅は、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキサソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニルおよび置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリルまたは置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルがあげられる。

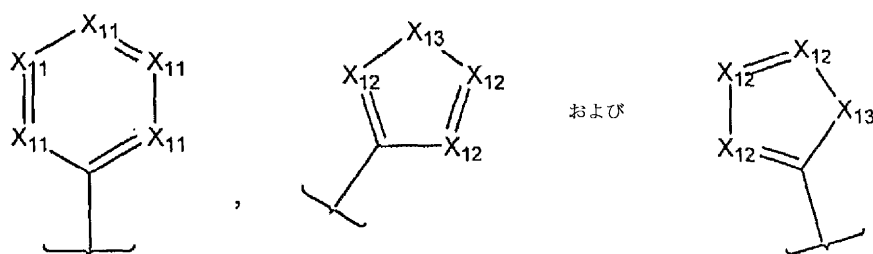
20

30

40

【0253】

別の態様では、式(I)で表される化合物において、R₅は以下からなる群より選択される：



式中、

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

10

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

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

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

20

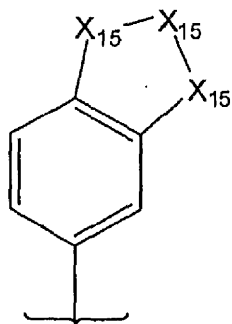
あるいは2つの R_9 基が、それらが結合する炭素原子と一緒に縮合環を形成し、

R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

【0254】

30

別の態様では、式(I)で表される化合物において、 R_5 は以下の式で表される。

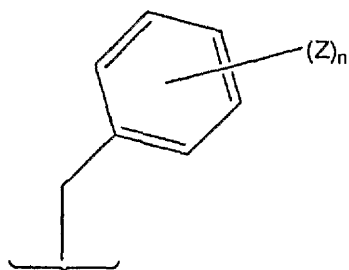


40

式中、 X_{15} は、それぞれについて独立して、 CH_2 、 CHR_7 または NR_7 である。

【0255】

別の態様では、式(I)で表される化合物において、 R_5 は以下の式で表される。



式中、Zは置換基であり、nは、0、1、2、3、4または5である。一局面において、nは1である。別の局面では、nは1であり、Zは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノである。

10

【0256】

別の態様では、式(I)で表される化合物において、R₆は、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである。

【0257】

別の態様では、式(I)で表される化合物において、R₆は、-L-R_xであり、式中、Lは置換されていてもよい1から6原子のリンカーであり、各リンカー原子は独立して、C、O、SまたはNからなる群より選択され、R_xは置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリアルである。一局面において、R_xは、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキサゾリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジニル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジニル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリルまたは置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである。別の局面では、R_xは、置換されていてもよいフェニルである。一局面において、LはC1～C4アルキレンである。

20

30

40

【0258】

50

別の態様では、式 (I) で表される化合物において、 R_1 、 R_2 および R_3 は各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。

【0259】

別の態様では、式 (I) で表される化合物において、 R_2 および R_3 は各々 $-OH$ である。

【0260】

別の態様では、式 (I) で表される化合物において、 R_6 は、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、 $C1 \sim C6$ ハロアルコキシ、 $C1 \sim C6$ アルキルスルファニルまたは $C3 \sim C6$ シクロアルキルであり、 R_1 、 R_2 および R_3 は各々独立して、 $-OH$ または $-SH$ である。

10

【0261】

一態様では、式 (II) で表される化合物において、 X_{41} は NR_{42} であり、 X_{42} は CR_{44} である。

【0262】

別の態様では、式 (II) で表される化合物において、 X_{41} は NR_{42} であり、 X_{42} は N である。

【0263】

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

20

【0264】

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

【0265】

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

【0266】

30

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

【0267】

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

【0268】

40

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

【0269】

別の態様では、式 (II) で表される化合物において、 R_{43} および R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する。

【0270】

別の態様では、式 (II) で表される化合物において、 R_{45} または CR_{45} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよび低級ジアルキ

50

ルアミノからなる群より選択される。

【0271】

別の態様では、式 (I I) で表される化合物において、 R_{45} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される。

【0272】

別の態様では、式 (I I) で表される化合物において、 X_{41} は O である。

【0273】

別の態様では、式 (I I) で表される化合物において、 R_{40} は $-OH$ または $-SH$ である。

【0274】

一態様では、式 (I I I) で表される化合物において、 X_{42} は CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} は、独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される。

【0275】

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

【0276】

別の態様では、式 (I I I) で表される化合物において、 R_{43} および R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する。

【0277】

別の態様では、式 (I I I) で表される化合物において、 X_{42} は CR_{44} である。

【0278】

別の態様では、式 (I I I) で表される化合物において、 X_{42} は N である。

【0279】

別の態様では、化合物は、

2-エチル-6-[5-メルカプト-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3, 5-ジオール、
2-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-3, 5-ジオール、
2-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-3, 5-ジオール、
2-イソプロピル-6-[5-メルカプト-4-(2-メトキシインダン-5-イル)-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3, 5-ジオール、
2-[5-メルカプト-4-(4-メトキシメチルフェニル)-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-6-フェネチル-ピリジン-3, 5-ジオール、
2-[4-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-6-フェネチル-ピリジン-3, 5-ジオール、
2-エチル-6-[5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3, 5-ジオール、
2-シクロプロピル-6-[4-(4-ジメチルアミノベンジル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3, 5-ジオール、
2-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-3, 5-ジオール、
2-{5-ヒドロキシ-4-[2-(2-メトキシエチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル}-6-

10

20

30

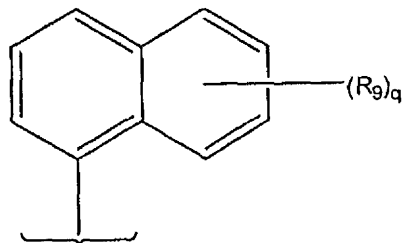
40

50

イソプロピルーピリジン-3, 5-ジオールまたは
2- {5-ヒドロキシ-4- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) -インダン-5-イル]
-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル} -6-イソプロピルーピリジン-3,
5-ジオールからなる群より選択されるか、あるいはその互変異性体、薬学的に許容さ
れる塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである。

【0280】

一態様では、式 (V) または (VI) で表される化合物において、 R'_5 は以下の式で
表される：



10

式中、

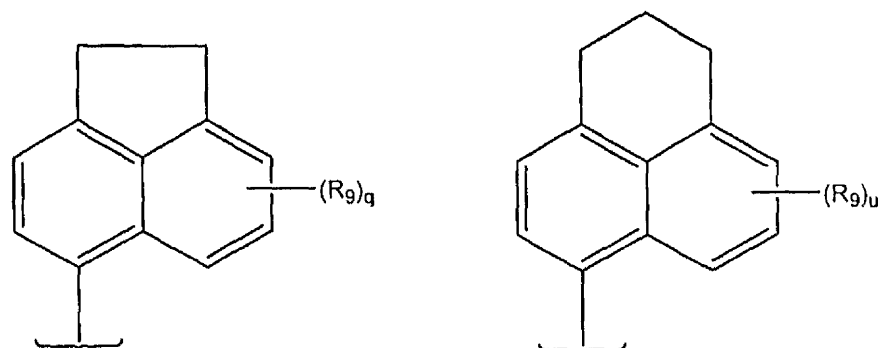
R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されてい
てもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアル
キル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、
置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されてい
てもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロシアルキル、アル
コキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、
- $NR_{10}R_{11}$ 、- OR_7 、- $C(O)R_7$ 、- $C(O)OR_7$ 、-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

20

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

【0281】

一態様では、式 (V) または (VI) で表される化合物において、 R'_5 は以下の式で
表される：

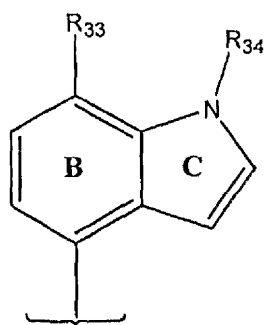


40

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

【0282】

一態様では、式 (V) または (VI) で表される化合物において、 R'_5 は以下の式で
表される：



式中、

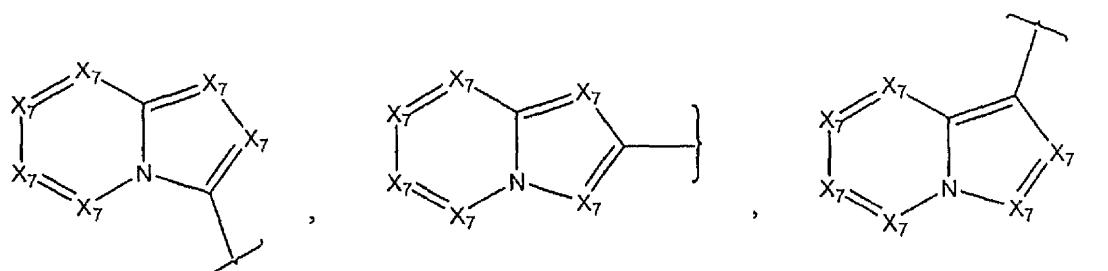
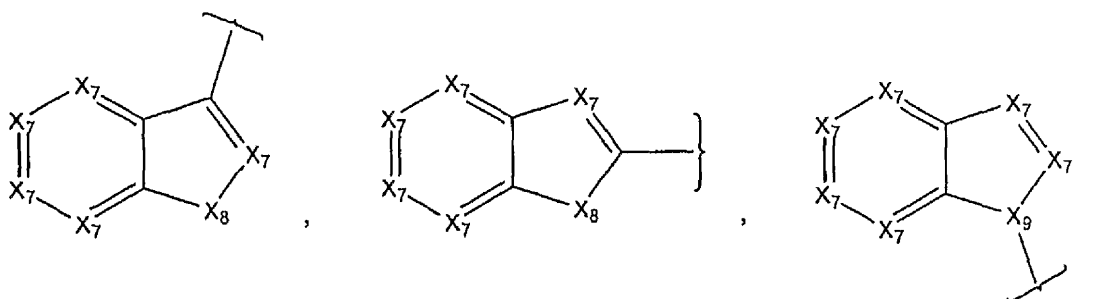
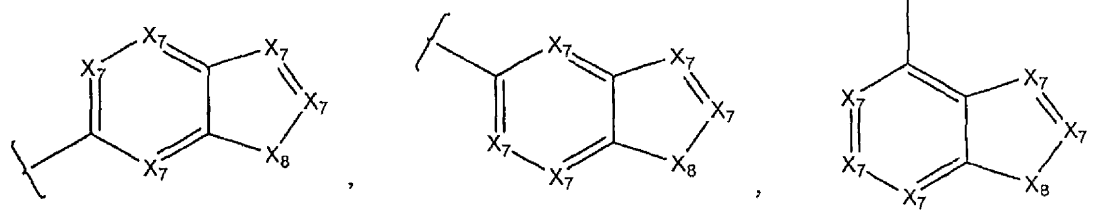
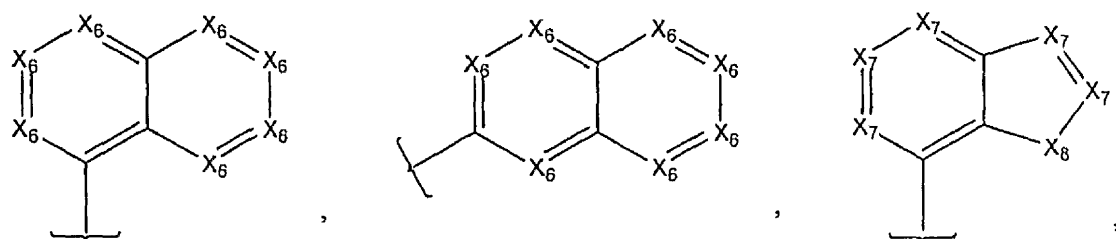
R_{33} は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシおよび低級アルキルスルファニルであり、

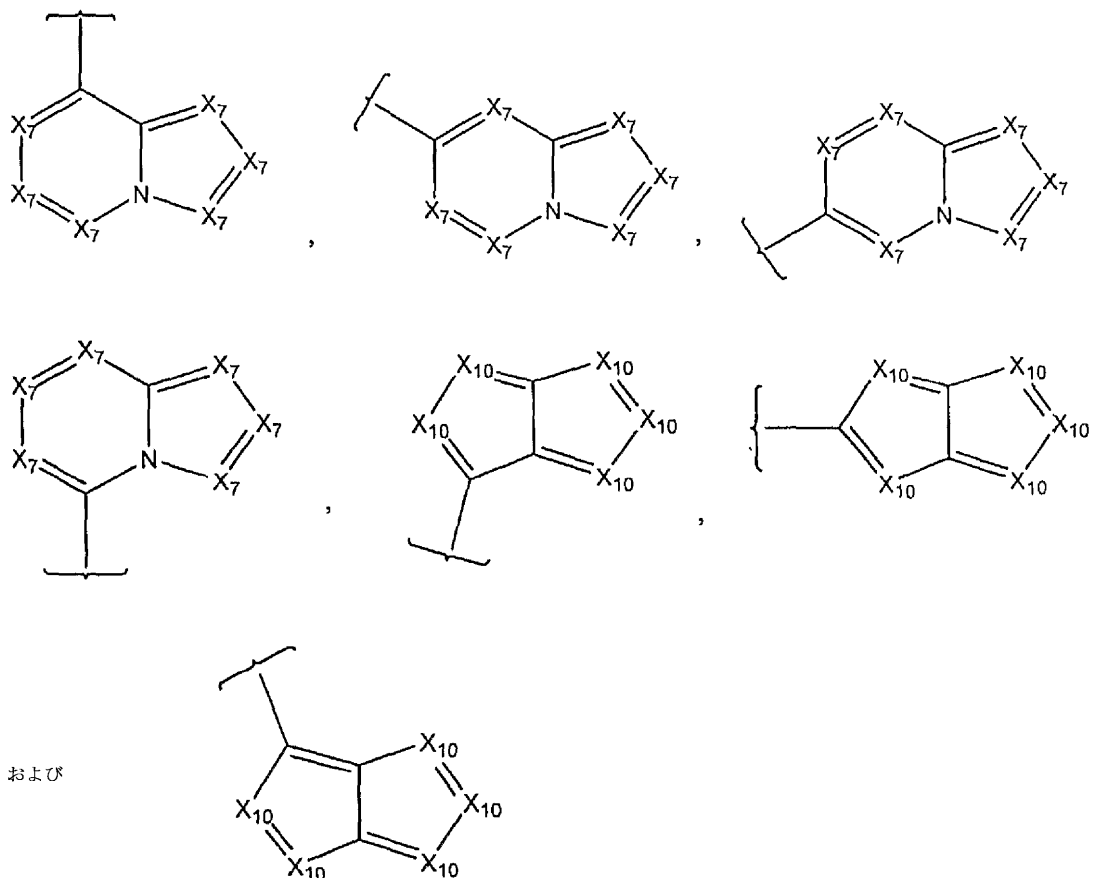
R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0283】

一態様では、式(V)または(VI)で表される化合物において、 R'_5 は以下からなる群より選択される：





式中、

X_6 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、但し、少なくとも3つの X_6 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

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

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

X_9 は、それぞれについて独立して、 N または CH であり、

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

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

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

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

【0284】

一態様では、式(V)または(VI)で表される化合物において、 R'_5 は、置換され

10

20

30

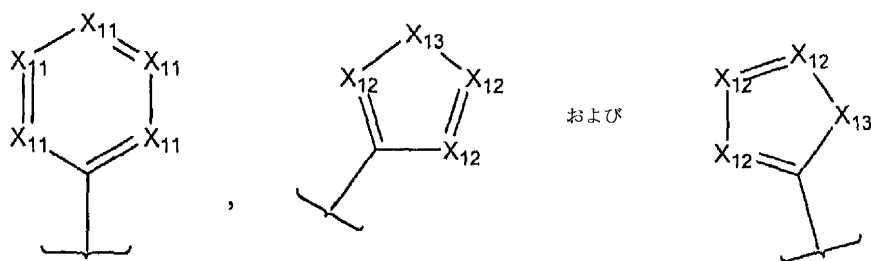
40

50

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

【0285】

一態様では、式(V)または(VI)で表される化合物において、 R'_5 は以下からなる群より選択される：



式中、

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

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

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

R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、

$-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、
 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、
 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、
 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、
 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群より選択される置換基であるか、

あるいは2つの R_9 基が、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、
 R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

【0286】

一態様では、式(V)または(VI)で表される化合物において、 R'_1 は $-NHR_7$ である。 10

【0287】

一態様では、式(V)または(VI)で表される化合物において、 R_2 は $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。

【0288】

一態様では、式(V)または(VI)で表される化合物において、 R'_3 は $-OH$ または $-SH$ である。

【0289】

一態様では、式(V)で表される化合物において、Zは、それぞれについて独立して、
 置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。 30 40

【0290】

一態様では、式(V)で表される化合物において、tは1である。

【0291】

一態様では、式(V)で表される化合物において、tは0である。

【0292】

一態様では、式(VI)で表される化合物において、 R_6 は、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである。

【0293】

一態様では、式 (V I) で表される化合物において、 R'_1 は $-NHR_7$ であり、 R_2 は $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ であり、 R'_3 は $-OH$ または $-SH$ であり、 R_6 は、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、 $C1 \sim C6$ ハロアルコキシ、 $C1 \sim C6$ アルキルスルファニルまたは $C3 \sim C6$ シクロアルキルである。

【0294】

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 X_{41} は NR_{42} であり、 X_{42} は CR_{44} である。

【0295】

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 X_{41} は NR_{42} であり、 X_{42} は N である。

10

【0296】

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 R_{41} は、 $-H$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキルおよび低級シクロアルコキシからなる群より選択される。

【0297】

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 R_{41} は、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される。

【0298】

20

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 X_{41} は NR_{42} であり、 R_{42} は、 $-H$ 、低級アルキル、低級シクロアルキル、 $-C(O)N(R_{27})_2$ および $-C(O)OH$ からなる群より選択され、式中、各 R_{27} は独立して、 $-H$ または低級アルキルである。

【0299】

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 X_{41} は NR_{42} であり、 R_{42} は、 $-H$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ および $-C(O)N(CH_3)_2$ からなる群より選択される。

30

【0300】

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 R_{43} および R_{44} は、独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される。

【0301】

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 X_{42} は CR_{44} であり、 Y_{40} は CR_{43} であり、 R_{43} および R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

【0302】

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 R_{43} および R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する。

40

【0303】

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 R_{45} または CR_{45} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよび低級ジアルキルアミノからなる群より選択される。

【0304】

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 R_{45} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される。

【0305】

50

一態様では、式 (V I I) で表される化合物において、 X_{41} は O である。

【0306】

一態様では、式 (V I I I) で表される化合物において、 X_{42} は CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} は、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される。

【0307】

一態様では、式 (V I I I) で表される化合物において、 X_{42} は CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

10

【0308】

一態様では、式 (V I I I) で表される化合物において、 R_{43} および R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する。

【0309】

一態様では、式 (V I I I) で表される化合物において、 X_{42} は CR_{44} である。

【0310】

一態様では、式 (V I I I) で表される化合物において、 X_{42} は N である。

【0311】

一態様では、式 (X) で表される化合物において、 R_{41} は、-H、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキルおよび低級シクロアルコキシからなる群より選択される。

20

【0312】

一態様では、式 (X) で表される化合物において、 R_{41} は、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される。

【0313】

一態様では、式 (X) で表される化合物において、 R_{42} は -H または置換されていてもよい低級アルキルである。

【0314】

30

別の態様では、化合物は、

4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-フェニルアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール、

4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-メチルアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール、

4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-ベンジルアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール、

40

4-(5-アミノ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール、

4-イソプロピル-6-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-(キノリン-6-イルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール、

4-(5-(3-アミノフェニルアミノ)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール、

4-イソプロピル-6-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イ

50

ル) ベンゼン-1, 3-ジオール、
 4-イソプロピル-6-(5-(3-メトキシフェニルアミノ))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンゼン-1, 3-ジオール、
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンズアミド、
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド、
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) アセトアミド、
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ブチルアミド、
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メトキシアセトアミド、
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) イソブチルアミド、
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フラン-2-カルボキサミド、
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-フェニルアセトアミド、
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-3, 4-ジフルオロベンズアミド、
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド、
 2-(4-クロロフェノキシ)-N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) アセトアミドまたは
 N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル))-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) シクロペンタンカルボキサミドからなる群より選択されるか、
 あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである。

【0315】

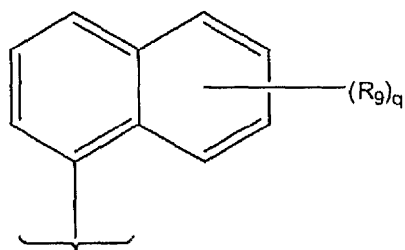
式(XI)、(XVI)または(XVII)で表される化合物の一態様において、R'₅は以下の式で表される：

10

20

30

40



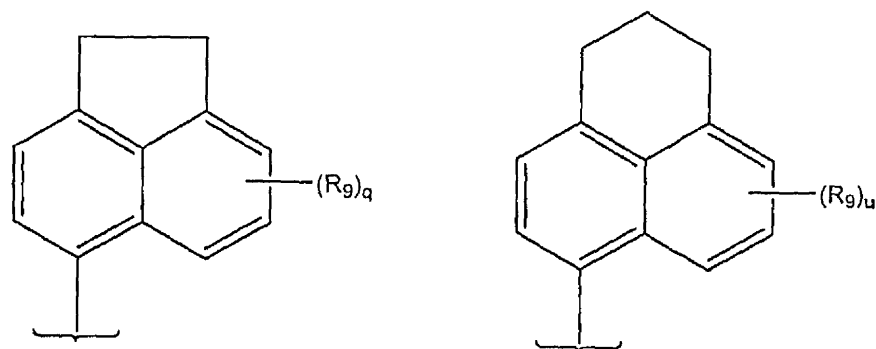
式中、

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

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

【0316】

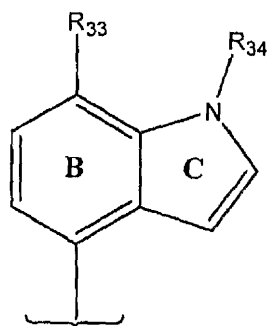
式(XI)、(XVI)または(XVII)で表される化合物の別の態様では、 R'_5 は以下の式で表される：



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

【0317】

式(XI)、(XVI)または(XVII)で表される化合物の別の態様では、 R'_5 は以下の式で表される：



式中、

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

10

20

30

40

50

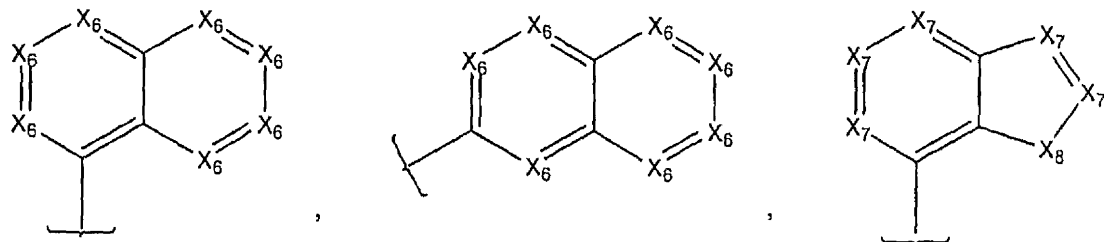
キシおよび低級アルキルスルファニルであり、

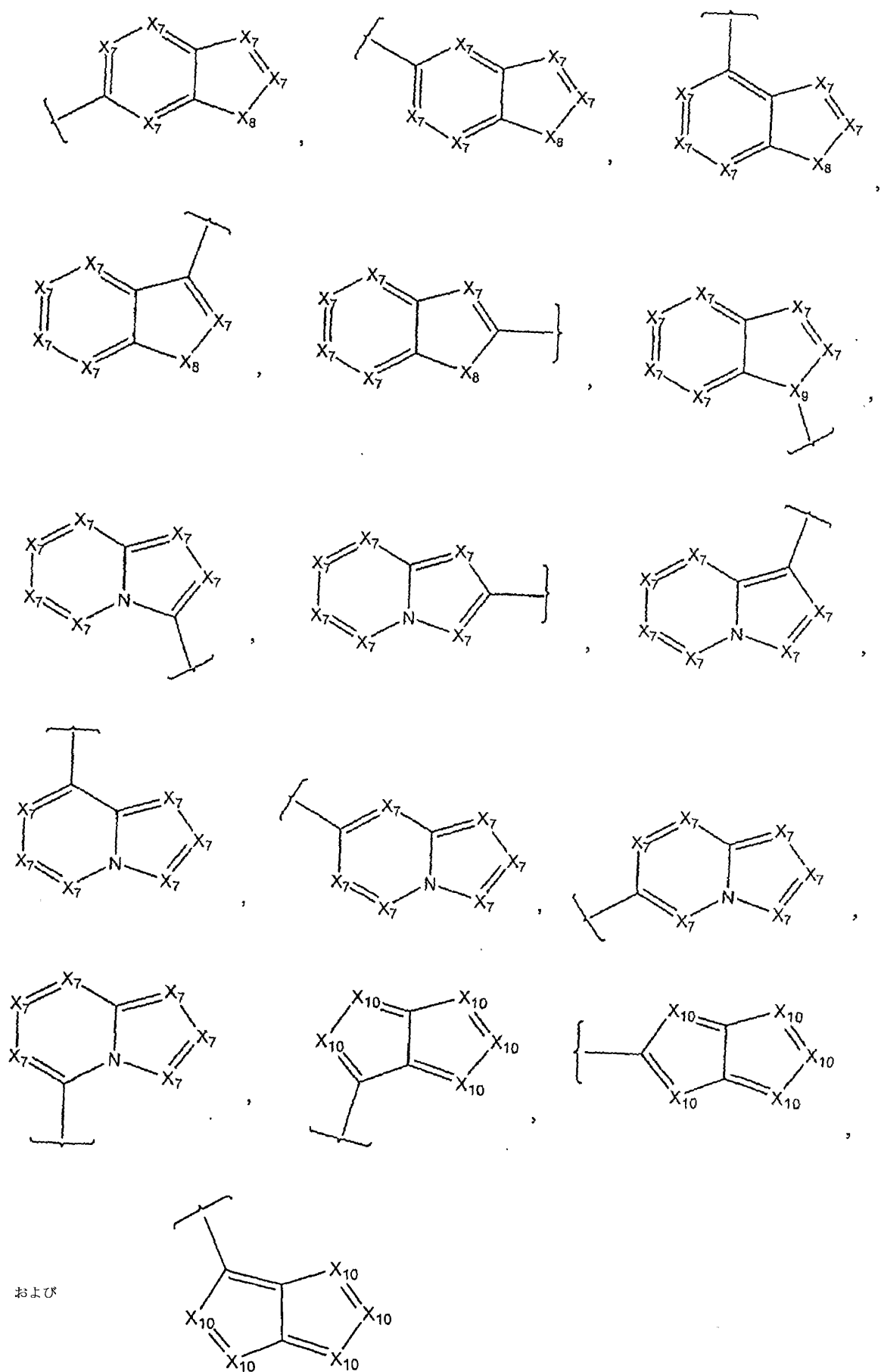
R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0318】

式(XI)、(XVI)または(XVII)で表される化合物の別の態様では、 R'_5 は以下からなる群より選択される：





式中、

X_6 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、但し、少なくとも3つの X_6 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

10

20

30

40

50

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

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

X_9 は、それぞれについて独立して、 N または CH であり、

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

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

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

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

【0319】

式(XI)、(XVI)または(XVII)で表される化合物の別の態様では、 R'_5 は、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキサソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニルおよび置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジニル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジニル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリルまたは置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである。

10

20

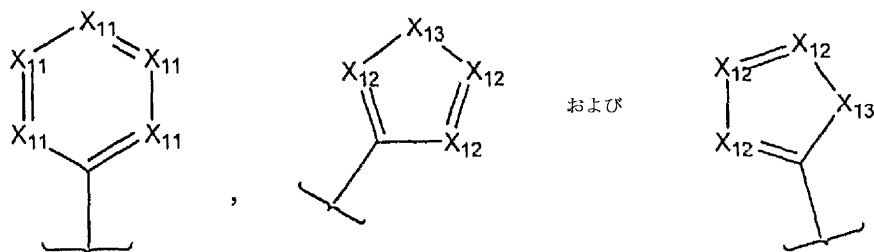
30

40

50

【0320】

式(XI)、(XVI)または(XVII)で表される化合物の別の態様では、 R'_5 は以下からなる群より選択される：



式中、

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

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

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

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

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

R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

【0321】

式(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)または(XVII)で表される化合物の一態様では、 R'_6 は、C1~C6アルキル、C1~C6ハロアルキル、C1~C6アルコキシ、C1~C6ハロアルコキシ、C1~C6アルキルスルファニルまたはC3~C6シクロアルキルである。

【0322】

式(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)または(XVII)で表される化合物の一態様では、 R'_6 は-Hである。

【0323】

式(XII)または(XIII)で表される化合物の一態様では、 R_{19} は-Hである。

【0324】

式(XIV)で表される化合物の一態様では、 R'_5 は、置換されていてもよいフェニルである。

【0325】

式(XIV)で表される化合物の一態様では、 R'_2 および R'_3 は各々-OHである。

【0326】

10

20

30

40

50

式 (XIV) で表される化合物の一態様では、X' は -S-S- である。

【0327】

式 (XIV) で表される化合物の一態様では、X' は -O-O- である。

【0328】

式 (XIV) で表される化合物の一態様では、この化合物は、6, 6' - (5, 5' - ジスルファンジイルビス (4 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5, 3 - ジイル)) ビス (4 - イソプロピルベンゼン - 1, 3 - ジオール) あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである。

【0329】

式 (XVII) で表される化合物の一態様では、 X_{41} は NR_{42} であり、 X_{42} は CR_{44} である。

【0330】

式 (XVII) で表される化合物の別の態様では、 X_{41} は NR_{42} であり、 X_{42} は N である。

【0331】

式 (XVII) で表される化合物の別の態様では、 R_{41} は、-H、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキルおよび低級シクロアルコキシからなる群より選択される。

【0332】

式 (XVII) で表される化合物の別の態様では、 R_{41} は、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される。

【0333】

式 (XVII) で表される化合物の別の態様では、 X_{41} は NR_{42} であり、 R_{42} は、-H、低級アルキル、低級シクロアルキル、 $-C(O)N(R_{27})_2$ および $-C(O)OH$ からなる群より選択され、式中、各 R_{27} は独立して、-H または低級アルキルである。

【0334】

式 (XVII) で表される化合物の別の態様では、 X_{41} は NR_{42} であり、 R_{42} は、-H、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ および $-C(O)N(CH_3)_2$ からなる群より選択される。

【0335】

式 (XVII) で表される化合物の別の態様では、 R_{43} および R_{44} は、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される。

【0336】

式 (XVII) で表される化合物の別の態様では、 X_{42} は CR_{44} であり、 Y_{40} は CR_{43} であり、 R_{43} および R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

【0337】

式 (XVII) で表される化合物の別の態様では、 R_{43} および R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する。

【0338】

式 (XVII) で表される化合物の別の態様では、 R_{45} または CR_{45} は、-H、-OH、-SH、-NH₂、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよび低級ジアルキルアミノからなる群より選択される。

10

20

30

40

50

【0339】

式(XVII)で表される化合物の別の態様では、 R_{45} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される。

【0340】

式(XVII)で表される化合物の別の態様では、 X_{41} はOである。

【0341】

式(XVII)で表される化合物の別の態様では、 R_{40} は $-OH$ または $-SH$ である。

【0342】

式(XIX)で表される化合物の一態様では、 X_{42} は CR_{44} であり、 R_{43} および
 R_{44} は、独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、
 メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群より選択される。

10

【0343】

式(XIX)で表される化合物の別の態様では、 X_{42} は CR_{44} であり、 R_{43} および
 R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、
 ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

【0344】

式(XIX)で表される化合物の別の態様では、 R_{43} および R_{44} は、それらが結合
 する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを
 形成する。

20

【0345】

式(XIX)で表される化合物の別の態様では、 X_{42} は CR_{44} である。

【0346】

式(XIX)で表される化合物の別の態様では、 X_{42} はNである。

【0347】

別の態様では、化合物は、

4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1, 2, 4-
 ートリアゾール-3-イル)-1, 3-フェニレンビス(2, 2-ジメチルプロパノア-
 ト)、

4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1, 2, 4-
 ートリアゾール-3-イル)-1, 3-フェニレンジベンゾア-
 ト、

30

2-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1, 2, 4-ートリアゾ-
 ル-3-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)フェノール、

4-(5-(エチルカルバモイルチオ)-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1, 2,
 4-ートリアゾール-3-イル)-1, 3-フェニレンビス(ジメチルカルバメート)ま
 たは

5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-4-(5-(3-メトキシプロパノイルオキシ)-
 4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-ートリアゾール-
 3-イル)フェニル3-メトキシプロパノアートからなる群より選択されるか、

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ
 である。

40

【0348】

別の態様では、化合物は、

2-アミノ-1-(5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-
 5-ヒドロキシ-4H-1, 2, 4-ートリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-
 イル)エタノン、

1-(5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキ
 シ-4H-1, 2, 4-ートリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エタ
 ノン、

tert-ブチル3-(5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル

50

) - 5 - ヒドロキシ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - オキソプロピルカルバメートまたは
1 - (5 - (3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - メトキシプロパン - 1 - オン

からなる群より選択されるか、

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである。

【0349】

別の態様では、化合物は、

3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 - プロピオニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 (4 H) - オン、

(3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチルピバレート、

(3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノエート、

(3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノアート、

(3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル 2, 2 - ビス (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート、

4 - (1 - (2 - アミノアセチル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 6 - イソプロピル - 1, 3 - フェニレンビス (2 - アミノアセテート) 三塩酸塩、

4 - (1 - (2 - アミノプロパノイル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 6 - イソプロピル - 1, 3 - フェニレンビス (2 - アミノプロパノアート) 三塩酸塩または

4 - (1 - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノイル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 6 - イソプロピル - 1, 3 - フェニレンビス (2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノアート) 三塩酸塩

からなる群より選択されるか、

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである。

【0350】

一態様では、式 (XXI) の化合物において、R'₅ は、置換されていてもよいナフチルである。

【0351】

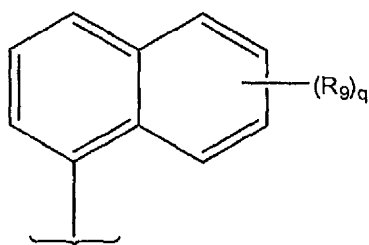
別の態様では、式 (XXI) の化合物において、R'₅ は以下の式で表される。

10

20

30

40



式中、

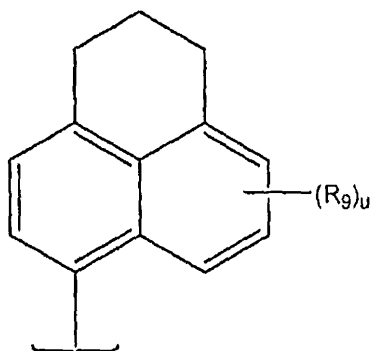
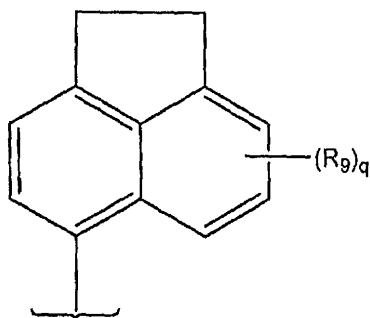
R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$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

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

R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} および p は、上記と同様に定義される。

【0352】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物において、 R'_5 は、以下の式のうちの1つで表される。



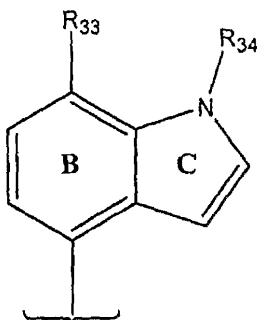
式中、 R_9 は上記と同様に定義され、

q は、ゼロまたは1から5の整数であり、

u は、ゼロまたは1から5の整数である。

【0353】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物において、 R'_5 は、以下の構造式で表される。



10

20

30

40

50

式中、

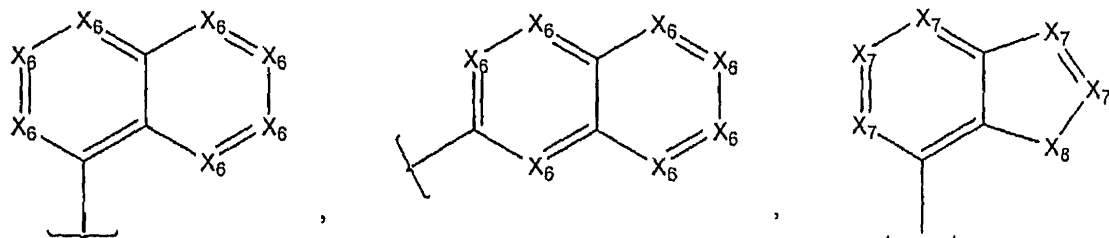
R_{33} は、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシおよび低級アルキルスルファニルであり、

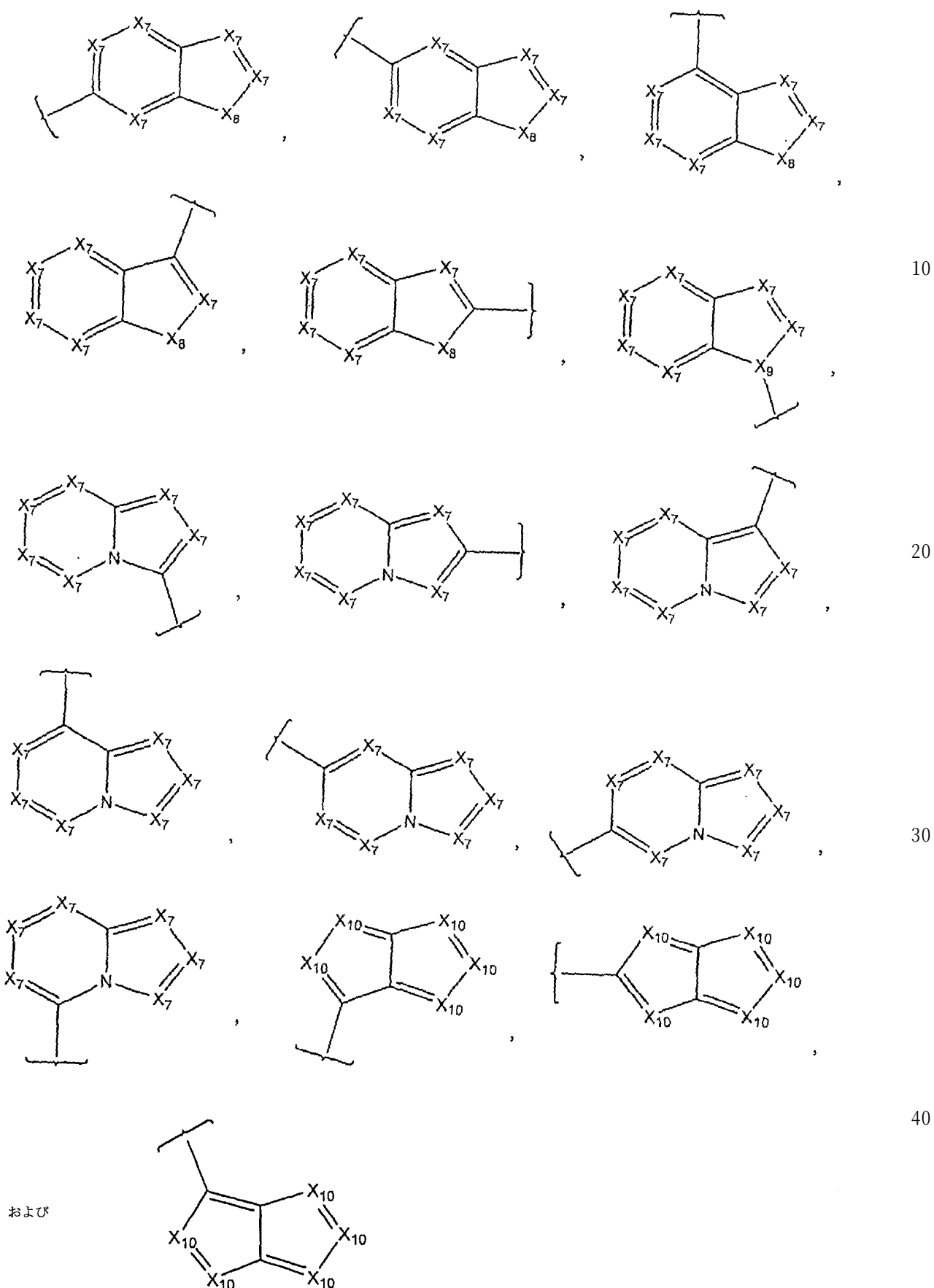
R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、

環 B および環 C は、1 つまたは複数の独立して選択される置換基で置換されていてもよい。

【0354】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物において、 R'_5 は以下からなる群より選択される：





式中、

X_6 は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、N(O)、 $N^+(R_{17})$ であり、但し、少なくとも3つの X_6 基が、CHおよび CR_9 から独立して選択され、

X_7 は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、N(O)、 $N^+(R_{17})$ で

あり、但し、少なくとも3つの X_7 基が、CHおよび CR_9 から独立して選択され、

X_8 は、それぞれについて独立して、 CH_2 、 CHR_9 、 CR_9R_9 、O、S、S(O)_p、 NR_7 または NR_{17} であり、

X_9 は、それぞれについて独立して、NまたはCHであり、

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

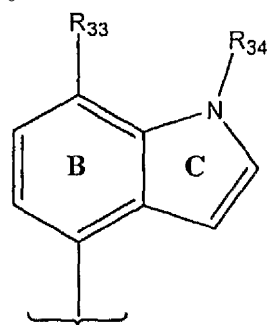
R_{17} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ であり、式中、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} およびpは、上記と同様に定義される。

【0355】

別の態様では、式(XXI)で表される化合物において、 R'_5 は、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキサリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニルおよび置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリルまたは置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである。

【0356】

別の態様では、式(XXI)で表される化合物において、 R'_5 は、置換されていてもよいインドリルである。好ましくは、 R_5 は、以下の構造式で表されるインドリルである。



10

20

30

40

50

式中、

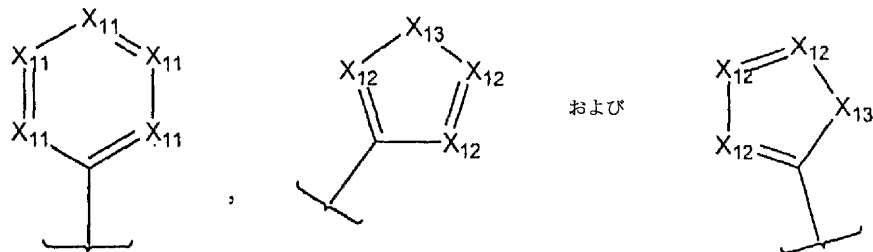
R_{33} は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシおよび低級アルキルスルファニルであり、

R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0357】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物において、 R'_5 は以下からなる群より選択される：



10

式中、

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

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

X_{13} は、それぞれについて独立して、O、S、 $S(O)_p$ 、 NR_7 または NR_{17} であり、式中、 R_7 、 R_9 および R_{17} は、上記と同様に定義される。

【0358】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物において、 R'_5 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-C(S)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(O)R'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(S)R'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(NR'_{32})R'_{31}$ 、ハロ、 $-OR'_{30}$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R'_{30}$ 、 $-C(S)R'_{30}$ 、 $-C(NR'_{32})R'_{30}$ 、 $-NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-C(O)OR'_{30}$ 、 $-C(S)OR'_{30}$ 、 $-C(NR'_{32})OR'_{30}$ 、 $-OC(O)R'_{30}$ 、 $-OC(S)R'_{30}$ 、 $-OC(NR'_{32})R'_{30}$ 、 $-NR'_{30}C(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(S)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OC(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OC(S)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OC(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-NR'_{30}C(O)OR'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(S)OR'_{31}$ 、 $-NR'_{30}C(NR'_{32})OR'_{31}$ 、 $-S(O)_hR'_{30}$ 、 $-OS(O)_pR'_{30}$ 、 $-NR'_{30}S(O)_pR'_{30}$ 、 $-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ 、 $-OS(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ または $-NR'_{30}S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ からなる群より独立して選択される1から5個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、式中、 R'_{28} および R'_{29} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、あるいは R'_{28} および R'_{29} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換

20

30

40

50

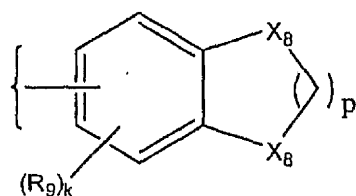
されていてもよいヘテロアリールであり、 R'_{30} および R'_{31} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、 R'_{32} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)R'_{30}$ 、 $-C(O)NR'_{28}R'_{29}$ 、 $-S(O)_pR'_{30}$ または $-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ であり、 p は、それぞれについて独立して、1 または 2 であり、 h は、0、1 または 2 である。

【0359】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物において、 R'_5 は、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルコキシ、ハロ、カルボキシ、 $-C(O)R_{35}$ 、 $-OC(O)R'_{26}$ 、 $-C(O)OR'_{26}$ 、 $-NR_{35}C(O)R'_{26}$ 、 $-C(O)NR_{35}R_{36}$ 、 $-NR_{35}C(O)NR_{36}R_{37}$ 、 $-NR_{35}C(NR_8)NR_{36}R_{37}$ 、 $-S(O)_2R'_{26}$ 、 $-S(O)_2NR_{35}R_{36}$ 、 $-NR_{35}S(O)_2R'_{26}$ 、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルキルアミノアルコキシ、アルコキシジアルキルアミノアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルで置換されたアルキル、ヘテロシクリルで置換されたアルコキシ、またはヘテロアラルキルからなる群より独立して選択される 1 から 5 個の置換基で置換されたフェニルであり、複素環およびヘテロアリールは、低級アルキルで置換されていてもよく、 R_{35} 、 R_{36} および R_{37} は、それぞれについて各々独立して、H またはアルキルであり、 R_8 は上記と同様に定義される。

【0360】

別の態様では、式 (XXI) で表される化合物において、 R'_5 は以下の式で表される。



式中、 X_8 、 R_9 および p は上記と同様に定義され、 k は 0、1 または 2 である。

【0361】

式 (XXII) で表される化合物の一態様では、 X_{16} は NR_{35} であり、 R_{35} は H または低級アルキルである。

【0362】

式 (XXII) で表される化合物の別の態様では、 R'_{40} または R'_{41} のうちの一方が H であり、他方が、低級アルキル、低級アルコキシまたは 3 員環から 6 員環のシクロアルキルである。

【0363】

式 (XXII) で表される化合物の別の態様では、 R'_{40} および R'_{41} がともに H である。

【0364】

式 (XXIII) で表される化合物の一態様では、 X_{16} は、 $-O-$ 、 $-NR_{35}-$ ま

たは—S—であり、Z'は、—O—、—S—、—NR₃₅—またはCR₃₅R₃₆であり、R₃₅およびR₃₆は、それぞれについて独立して、Hまたは低級アルキルである。

【0365】

式(XXI I I)で表される化合物の別の態様では、X₁₆は—NH—であり、Z'は—NR₃₅—である。

【0366】

式(XXI I I)で表される化合物の別の態様では、X₁₆およびZ'は—O—である。

【0367】

式(XXI I I)で表される化合物の別の態様では、Z'はCR₃₅R₃₆である。

10

【0368】

式(XXI I I)で表される化合物の別の態様では、X₁₆はNHである。

【0369】

式(XXI V)で表される化合物の一態様では、R'₄₀はHであり、R'₄₁は、低級アルキル、低級アルコキシまたは3員環から6員環のシクロアルキルである。

【0370】

式(XXI V)で表される化合物の別の態様では、R'₄₁はHであり、R'₄₀は、低級アルキル、低級アルコキシまたは3員環から6員環のシクロアルキルである。

【0371】

式(XXI V)で表される化合物の別の態様では、R'₄₀およびR'₄₁はHである。

20

【0372】

式(XXI V)で表される化合物の別の態様では、点線は二重結合である。

【0373】

式(XXI V)で表される化合物の別の態様では、R'₄₀およびR'₄₁は、それらが結合する炭素と一緒にあって、5員環または6員環のシクロアルケニルを形成する。

【0374】

式(XXV)で表される化合物の一態様では、X₁₆は、—NH—、—O—または—S—であり、Z'は、—NR₃₅—、—O—、—S—または—CR₃₅R₃₆—であり、R₃₅およびR₃₆は、それぞれについて独立して、Hまたは低級アルキルである。

30

【0375】

式(XXV)で表される化合物の別の態様では、R₃₈およびR'₃₉は各々独立して、Hまたは低級アルキルであり、X₁₆は—NH—であり、Z'は、—NR₃₅—または—O—である。

【0376】

式(XXV)で表される化合物の別の態様では、R₃₈およびR'₃₉は各々独立して、Hまたは低級アルキルであり、X₁₆は—O—であり、Z'は—NR₃₅—または—O—である。

【0377】

式(XXVI)で表される化合物の一態様では、X₁₆は、—O—、—NH—または—S—である。

40

【0378】

式(XXVI)で表される化合物の別の態様では、R₇はHまたは低級アルキルである。

【0379】

式(XXVI)で表される化合物の別の態様では、X₁₆は—NH—である。

【0380】

式(XXVII)で表される化合物の一態様では、X₁₆は、—O—、—NH—または—S—である。

【0381】

50

式 (XXVII) で表される化合物の別の態様では、 R_7 は H または低級アルキルである。

【0382】

式 (XXVII) で表される化合物の別の態様では、 X_{16} は $-NH-$ である。

【0383】

式 (XXI) ~ (XXVII) で表される化合物の別の態様では、 R_1 および R_3 は各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。

10

【0384】

式 (XXI) ~ (XXVII) で表される化合物の別の態様では、 R_1 および R_3 は各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。

【0385】

式 (XXI) ~ (XXVII) で表される化合物の別の態様では、 R_1 は $-SH$ または $-OH$ であり、 R_3 は $-OH$ である。

20

【0386】

別の態様では、化合物は、

3-[3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(6-メトキシナフタレン-1-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
3-[6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-エチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
3-(2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-3-メチル-6-ヒドロキシベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシソール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
3-(6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)-4-(4-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

30

3-(2-オキソ-6-ヒドロキシベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(アセナフテン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(2, 3-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

40

3-(2-オキソ-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(キノリン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-[2, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(2-メチル-6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(4-カルボキシナフタレン-1-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、

3-(3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(4

50

- ジメチルカルバモイル-ナフタレン-1-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-4-メチル-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(2, 3-ジメチル-4-メトキシ-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-3-エチル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-インドール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-3, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-インドール-5-イル)-4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-4-イル]-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシ-2, 2-ジエチル-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(1-ジメチルカルバモイル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-[1-ジメチルカルバモイル-6-ジメチルカルバモイルオキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-エチル-1H-インドール-4-イル)-5-ジメチルカルバモイルスルファニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(6-エトキシカルボニルオキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(ナフタレン-5-イル)-5-エトキシカルボニルオキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(3-シクロプロピル-6-アセトキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-アセトキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-3, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-インドール-5-イル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(2-ヒドロキシ-エチルスルファニル)-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-3-メチル-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(ベンゾチアゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(9H-プリン-6-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-フェニル-5-スルファモイルアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-[3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-ウレイド-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-[3-メトキシ-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(ナフタレン-1-イル)-5-カルバモイルオキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(8-メトキシキノリン-5-イル)-5-カルバモイルオキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(1-メチル-2-クロロ-1H-インドール-4-イル)-5-カルボキシアミノ-4H-

10

20

30

40

50

- [1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-3-プロピル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5-スルファモイルアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-スルファモイルアミノ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-6-ヒドロキシベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-スルファモイルオキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-3-メチル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシ-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-[2, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-エチル-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-トリフルオロメチル-6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(1-シクロプロピルメチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(1-メチル-3-エチル-1H-インドール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-[6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-3-イソプロピル-6-ヒドロキシベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2-メチル-7-メトキシベンゾフラン-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-6-ヒドロキシベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(2-メチルベンゾオキサゾール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-3-メチル-6-ヒドロキシベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2-メチル-7-メトキシベンゾフラン-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-[3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-(6-ヒドロキシベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-4-(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 3-[2, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(4-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 からなる群より選択されるか、
 あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ

10

20

30

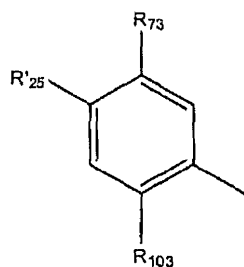
40

50

である。

【0387】

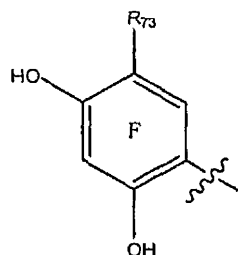
式 (XXVII) の化合物の一態様では、環 F は、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、 R_{103} に加えて 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよい。好ましい態様では、環 F は、 R_{103} に加えて $(R'_{25})_x$ および $(R_{73})_e$ で置換されたフェニルである。別の好ましい態様では、環 F は、以下の構造式で表される。



10

【0388】

別の好ましい態様では、環 F は、以下の構造式で表される。



20

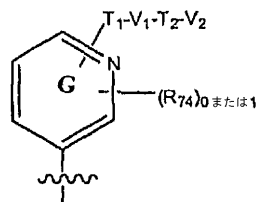
【0389】

式 (XXVIII) の化合物の一態様では、環 G は、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、 $-T_1-V_1-T_2-V_2$ に加えて 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよい。好ましい態様では、環 G は、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ 1 つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよい、6 員環の窒素含有ヘテロアリールである。別の好ましい態様では、環 G は、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ 1 つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよい、ピリ

30

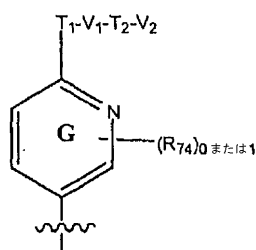
【0390】

別の好ましい態様では、環 G は、以下の構造式で表される。



【0391】

別の好ましい態様では、環 G は、以下の構造式で表される。

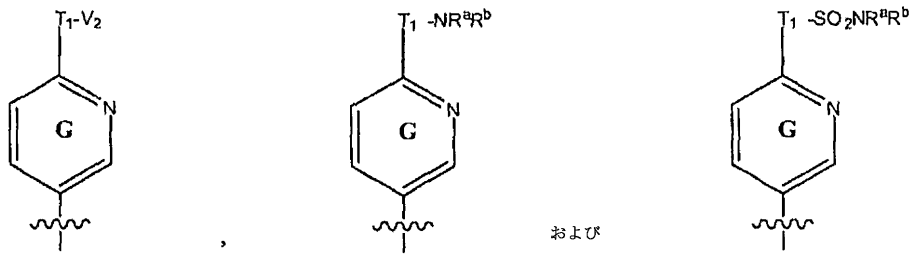


40

【0392】

別の好ましい態様では、環 G は、

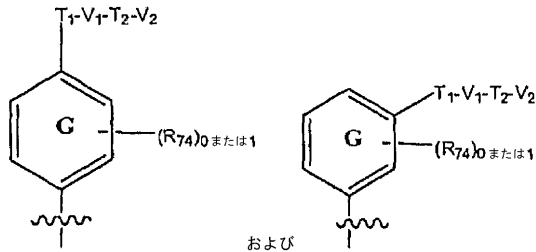
50



から選択される構造式で表される。

【0393】

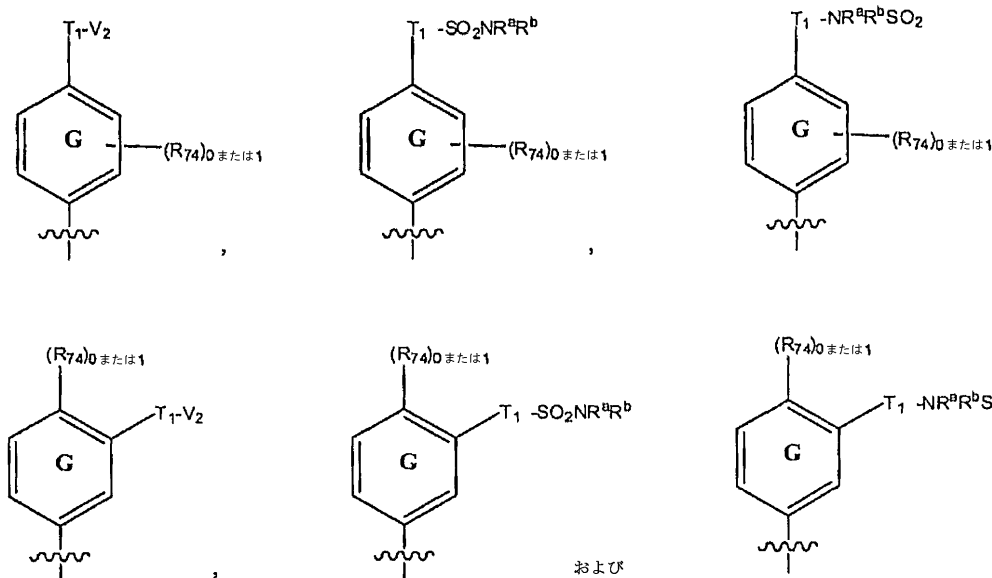
他の態様では、環Gは、 $T_1 - V_1 - T_2 - V_2$ で置換されかつ1つまたは複数の R_7 基でさらに置換されていてもよい、フェニルである。好ましい態様では、環Gは、



から選択される構造式で表される。

【0394】

別の好ましい態様では、環Gは、



から選択される構造式で表される。

【0395】

式(XXVII)の化合物の一態様では、 R_{100} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR'_{26}$ 、 $-SR'_{26}$ 、 $-NHR'_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$

1 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ または $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ である。好ましい態様では、 R_{100} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{S}$

10

【0396】

式 (XXVII I) の化合物の一態様では、 R_{103} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OR}'_{26}$ 、 $-\text{SR}'_{26}$ 、 $-\text{NHR}'_{26}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_8$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ または $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ である。好ましい態様では、 R_{103} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{S}$

20

30

40

【0397】

式 (XXVII I) の化合物の一態様では、 R_{73} は、それぞれについて独立して、置

50

換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。好ましい態様では、 R_{73} は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ である。別の好ましい態様では、 R_{73} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいC1～C6アルキル、

10

20

30

40

50

置換されていてもよいC3～C6シクロアルキル、置換されていてもよいC3～C6シクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_b\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_b\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ または $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ である。別の好ましい態様では、 R_{73} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{HNR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ または $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ である。別の好ましい態様では、 R_{73} は、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである。別の好ましい態様では、 R_{73} はシクロプロピルまたはイソプロピルである。

【0398】

式(XXVII I)の化合物の一態様では、 R_7 および R_8 は、それぞれについて独立して、 $-\text{H}$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルである。好ましい態様では、 R_7 および R_8 は、それぞれについて独立して、 $-\text{H}$ 、C1～C6アルキル、C3～C6シクロアルキルまたはアリールである。別の好ましい態様では、 R_7 および R_8 は、それぞれについて独立して、 $-\text{H}$ またはC1～C3アルキルである。

【0399】

式 (XXVII I) の化合物の一態様では、 R_{10} および R_{11} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、あるいは R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成する。好ましい態様では、 R_{10} および R_{11} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキルまたはアリールである。別の好ましい態様では、 R_{10} および R_{11} は、それぞれについて独立して、 $-H$ または $C1 \sim C3$ アルキルである。

10

【0400】

式 (XXVII I) の化合物の一態様では、 R'_{25} は、それぞれについて独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-(CH_2)_b OH$ 、 $-(CH_2)_b SH$ 、 $-(CH_2)_b NR_7 H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_2 CH_2 OH$ 、 $-OCH_2 CH_2 SH$ 、 $-OCH_2 CH_2 NR_7 H$ 、 $-SCH_2 CH_2 OH$ 、 $-SCH_2 CH_2 SH$ 、 $-SCH_2 CH_2 NR_7 H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7 C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7 C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7 C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2 C(O)R_7$ 、 $-SCH_2 C(O)R_7$ 、 $-NR_7 CH_2 C(O)R_7$ 、 $-OCH_2 C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2 C(O)OR_7$ 、 $-NR_7 CH_2 C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2 C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2 C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7 CH_2 C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_p R_7$ 、 $-SS(O)_p R_7$ 、 $-NR_7 S(O)_p R_7$ 、 $-OS(O)_p NR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_p NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7 S(O)_p NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_p OR_7$ 、 $-SS(O)_p OR_7$ 、 $-NR_7 S(O)_p OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7 C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7 C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7 C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7 C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7 C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7 C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_p OR_7$ 、 $-S(O)_p NR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_p R_7$ である。好ましい態様では、 R'_{25} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-(CH_2)_b OH$ 、 $-(CH_2)_b SH$ 、 $-(CH_2)_b NR_7 H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_2 CH_2 OH$ 、 $-OCH_2 CH_2 SH$ 、 $-OCH_2 CH_2 NR_7 H$ 、 $-SCH_2 CH_2 OH$ 、 $-SCH_2 CH_2 SH$ 、 $-SCH_2 CH_2 NR_7 H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7 C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7 C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7 C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2 C(O)R_7$ 、 $-SCH_2 C(O)R_7$ 、 $-NR_7 CH_2 C(O)R_7$ 、 $-OCH_2 C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2 C(O)OR_7$ 、 $-NR_7 CH_2 C(O)OR_7$ 、 $-OC H_2 C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2 C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7 CH_2 C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_p R_7$ 、 $-SS(O)_p R_7$ 、 $-NR_7 S(O)_p R_7$ 、 $-OS(O)_p NR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_p NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7 S(O)_p NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_p OR_7$ 、 $-SS(O)_p OR_7$ 、 $-NR_7 S(O)_p OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7 C(S)R_7$ 、 $-OC(S)O$

20

30

40

50

R_7 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ である。別の好ましい態様では、 R'_{25} は、それぞれについて独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。別の好ましい態様では、 R'_{25} は独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。別の好ましい態様では、 R'_{25} は独立して、 $-SH$ または $-OH$ である。

10

【0401】

20

式(XXVII I)の化合物の一態様では、 R'_{26} は、 $C1 \sim C6$ アルキルである。

【0402】

式(XXVII I)の化合物の一態様では、 R_{74} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。好ましい態様では、 R_{74} は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置

30

40

50

換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ である。別の好ましい態様では、 R_{74} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シアノ、 $C1\sim C6$ アルキル、 $C1\sim C6$ ハロアルキル、 $C1\sim C6$ アルコキシ、 $C1\sim C6$ ハロアルコキシまたは $C1\sim C6$ アルキルスルファニルである。別の好ましい態様では、 R_{74} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシである。

【0403】

式(XXVII I)の化合物の一態様では、 T_1 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンである。好ましい態様では、 T_1 は存在しないか、または $C1\sim C2$ アルキレンである。別の好ましい態様では、 T_1 は存在しない。

【0404】

式(XXVII I)の化合物の一態様では、 T_2 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^{**}$ 、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ である。好ましい態様では、 T_2 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ または $-S(O)_2NR^aR^b$ である。別の好ましい態様では、 T_2 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ である。別の好ましい態様では、 T_2 は存在せず、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ であるか、あるいは

式(XXVII I)の化合物の一態様では、 T_2 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)-$ または $-C(O)N(R^*)-$ であり、 V_2 は、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ である。好ましい態様では、 T_2 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は、 $-S(O)_2NR^aR^b$ である。別の好ましい態様では、 T_2 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ であり、 V_2 は $-S(O)_2NR^aR^b$ であるか、あるいは

式(XXVII I)の化合物の一態様では、 T_2 は $C2\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C(O)N(R^*)-$ であり、 V_2 は、 $-NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。好ましい態様では、 T_2 は $C2\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V

10

20

30

40

50

$_2$ は $-NR^aR^b$ である。別の好ましい態様では、 T_2 は C 2 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ であり、 V_2 は $-NR^aR^b$ である。

【0405】

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 T_2 は存在しないか、または C 1 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^{**}$ 、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ である。好ましい態様では、 T_2 は存在しないか、または C 1 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。別の好ましい態様では、 T_2 は存在しないか、または C 1 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。別の好ましい態様では、 T_2 は存在せず、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ であるか、あるいは

10

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 T_2 は存在しないか、または C 1 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)-$ または $-C(O)N(R^*)-$ であり、 V_2 は、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-C(O)NR^aR^b$ である。好ましい態様では、 T_2 は存在しないか、または C 1 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-S(O)_2NR^aR^b$ である。別の好ましい態様では、 T_2 は存在しないか、または C 1 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ であり、 V_2 は $-S(O)_2NR^aR^b$ であるか、あるいは

20

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 T_2 は C 2 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^*)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C(O)N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。好ましい態様では、 T_2 は C 2 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。別の好ましい態様では、 T_2 は C 2 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ であり、 V_2 は $-NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。

【0406】

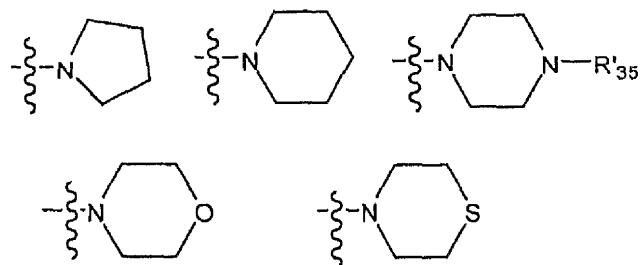
式 (XXVII) の化合物の一態様では、各 R^* は独立して、 $-H$ または C 1 ~ C 3 アルキルである。

【0407】

30

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 R^a および R^b は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールまたは置換されていてもよいアラールキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、置換されていてもよいヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成する。好ましい態様では、 R^a および R^b は各々独立して、水素あるいは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、C 2 ~ 6 アセタール、C 2 ~ 6 ケタール、アミノ、C 1 ~ C 6 アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の C 1 ~ C 6 アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。別の好ましい態様では、 R^a および R^b は各々独立して、水素あるいは、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、C 2 ~ 6 アセタール、C 2 ~ 6 ケタール、アミノ、C 1 ~ C 6 アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の C 1 ~ C 6 アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、

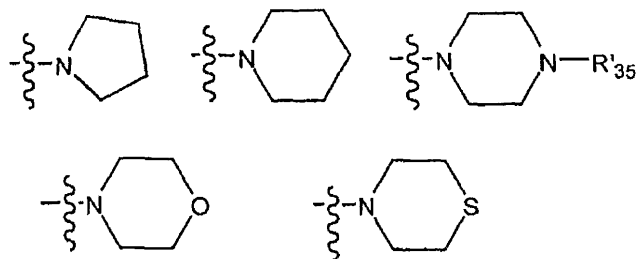
40



である。

【0408】

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。好ましい態様では、 R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、



である。

【0409】

式 (XXVII) の化合物の一態様では、各 R^{**} は独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルである。好ましい態様では、 R^{**} は独立して、 $-H$ であるか、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルである。別の好ましい態様では、 R^{**} は独立して、 $-H$ であるか、 $-OH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルである。別の好ましい態様では、 R^{**} は $-H$ または $C1 \sim C3$ アルキルである。

【0410】

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 R'_{35} は、 $-H$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルまたは $C1 \sim C4$ アシルであり、

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 p は、それぞれについて独立して、0、1または2である。

【0411】

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 m は、それぞれについて独立して、1、2、3または4である。好ましくは、 m は2または3である。

【0412】

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 k は、1、2、3 または 4 である。好ましくは、 k は、1、2 または 3 であるか、好ましくは、 k は 2 または 3 である。

【0413】

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 e および f は、それぞれについて独立して、0～4 の整数である。好ましい態様では、 f は 0 または 1 である。好ましい態様では、 e は 0 または 1 である。

【0414】

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 x は 0 または 1 であり、但し、 $e + x$ は 4 以下である。

10

【0415】

式 (XXVII) の化合物の一態様では、 T_1 、 T_2 および V_1 が存在せず、かつ、 V_2 が $-NR^aR^b$ の場合、環 G はフェニルではなく、 T_1 、 T_2 および V_1 が存在せず、かつ、 V_2 が $-C(O)NR^aR^b$ の場合、環 G はナフチルまたはインドリルではない。

【0416】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 X_3 および X_4 は各々独立して、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{75})CH$ または CR_{73} である。

【0417】

X_5 は、 O 、 S 、 NR_{75} 、 CH_2 、 $CH(R_{73})$ 、 $C(R_{73})_2$ 、 $CH=CH$ 、 $CH=CR_{73}$ 、 $CR_{73}=CH$ 、 $CR_{73}=CR_{73}$ 、 $CH=N$ 、 $CR_{73}=N$ 、 $CH=N(O)$ 、 $CR_{73}=N(O)$ 、 $N=CH$ 、 $N=CR_{73}$ 、 $N(O)=CH$ 、 $N(O)=CR_{73}$ 、 $N^+(R_{75})=CH$ 、 $N^+(R_{75})=CR_{73}$ 、 $CH=N^+(R_{75})$ 、 $CR_{73}=N^+(R_{75})$ または $N=N$ であり、但し、少なくとも 1 つの X_3 、 X_4 または X_5 がヘテロ原子である。

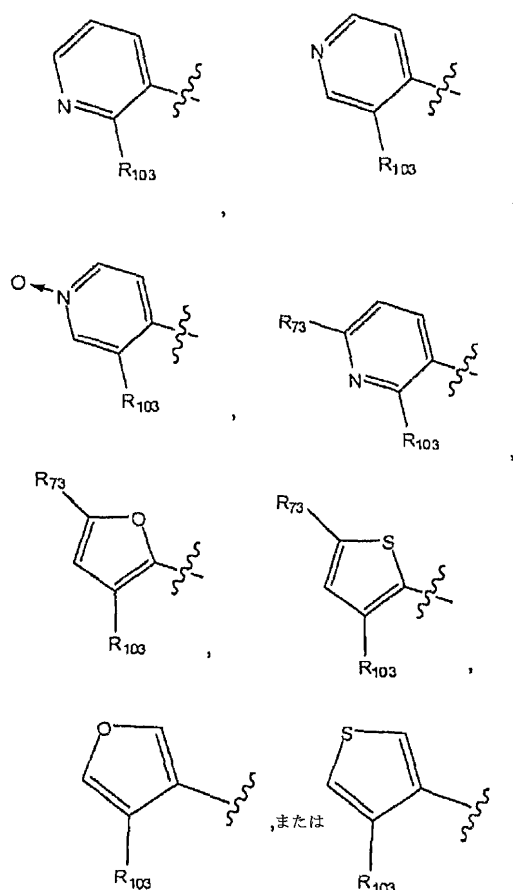
20

【0418】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 R_{75} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラキルであり、残りの変数の値および好ましい値については、式 (I) で上述したとおりである。好ましくは、 X_3 、 X_4 、 X_5 および R_{75} は、すぐ上で説明したとおりであり、かつ

30

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、環 F は、



10

20

から選択される構造式で表される。

【0419】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、好ましくは、 R_{73} および R_{74} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアラールキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}$ 、 R_{11} 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、

30

40

50

【 0 4 2 0 】

20

【 0 4 2 1 】

30

【 0 4 2 2 】

50

$_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ であり、

10

f は 0 または 1 である。

【0423】

式 (XXXXIII) または (XXXXIV) の化合物の一態様では、 R_{73} は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ である。

20

30

【0424】

式 (XXXXIII) または (XXXXIV) の化合物の一態様では、環 G は、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ 1 つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよい、6 員環の窒素含有ヘテロアリールである。

40

【0425】

式 (XXXXIII) または (XXXXIV) の化合物の一態様では、環 G は、直前で説明したとおりであり、 R_{73} は、C1~C6 アルキル、C1~C6 ハロアルキル、C1~C6 アルコキシ、C1~C6 ハロアルコキシ、C1~C6 アルキルスルファニルまたは C3~C6 シクロアルキルである。

【0426】

式 (XXXXV) の化合物の一態様では、変数の値および好ましい値については式 (XX

50

X I I I) または (X X X I V) で上述したとおりである。

【0427】

式 (X X X V) の化合物の一態様では、 R_{100} および R_{103} は各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ であり、残りの変数の値と好ましい値は第6の態様で説明したとおりである。より好ましくは、 R_{100} および R_{103} は各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ であり、かつ

式 (X X X V) の化合物の一態様では、 R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $C2\sim6$ アセタール、 $C2\sim6$ ケタール、アミノ、 $C1\sim C6$ アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ およびシクロアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1\sim C6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。

10

【0428】

式 (X X X V) の化合物の一態様では、 T_1 は存在しないか、または $C1\sim C2$ アルキレンである。

【0429】

式 (X X X V) の化合物の一態様では、 T_2 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ または $-S(O)_2NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 は存在しないか、または $C1\sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-S(O)_2NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が $C2\sim C4$ アルキレンで、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-NR^aR^b$ である。

20

【0430】

式 (X X X V I) の化合物の一態様では、変数の値および好ましい値については式 (X X X V) で上述したとおりである。

【0431】

式 (X X X V I) の化合物の一態様では、 R_{74} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シアノ、 $C1\sim C6$ アルキル、 $C1\sim C6$ ハロアルキル、 $C1\sim C6$ アルコキシ、 $C1\sim C6$ ハロアルコキシまたは $C1\sim C6$ アルキルスルファニルである。

30

【0432】

式 (X X X V I) の化合物の一態様では、 R_{100} 、 R_{103} および R'_{25} は、それぞれについて独立して SH または $-OH$ であり、 R_{73} はシクロプロピルまたはイソプロピルである。

【0433】

式 (X X X V I I) の化合物の一態様では、変数の値および好ましい値については式 (X X X V I) で上述したとおりである。

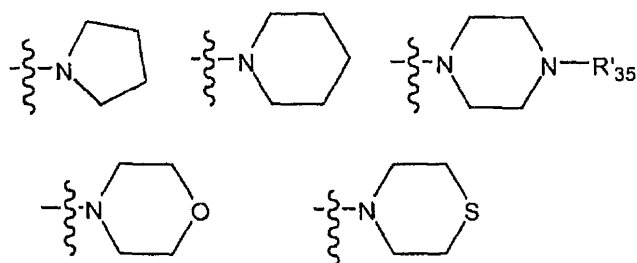
【0434】

式 (X X X V I I) の化合物の一態様では、 R_{74} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシである。

40

【0435】

式 (X X X V I I) の化合物の一態様では、 R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $C2\sim6$ アセタール、 $C2\sim6$ ケタール、アミノ、 $C1\sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1\sim C6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、



である。

【0436】

R'35は、-H、C1～C4アルキルまたはC1～C4アシルである。

10

【0437】

T1は存在しない。

【0438】

T2は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、V1は存在せず、V2が-NR^aR^bである。

【0439】

構造式(XXXIV)の化合物の一態様では、環Gは、T1-V1-T2-V2で置換されかつ1つまたは複数のR74基でさらに置換されていてもよいフェニルである。

【0440】

構造式(XXXIV)の化合物の一態様では、環Gは直前で説明したとおりであり、R73は、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである。

20

【0441】

式(XXXVII)の化合物の一態様では、変数の値および好ましい値については式(XXXIV)で上述したとおりである。

【0442】

式(XXXVII)の化合物の一態様では、R100およびR103は各々独立して、-OH、-SHまたは-NHR7である。より好ましくは、R100およびR103は各々独立して、-OH、-SHまたは-NHR7であり、かつ

30

R^aおよびR^bは各々独立して、水素であるか、-OH、-CN、-SH、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルであるか、あるいはR^aおよびR^bは、それらが結合する窒素と一緒に、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。

【0443】

R**は独立して、-Hであるか、-OH、-CN、-SH、アミノ、C1～C6アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC1～C6アルキルである。

40

【0444】

T1は存在しないか、またはC1～C2アルキレンである。

【0445】

T2は存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、V1は存在せず、V2が-S(O)2NR^aR^bまたは-NR^aS(O)2R**であるか、T2が存在しないか、またはC1～C4アルキレンであり、V1は-O-、-S-または-N(R*)-であり、V2は-S(O)2NR^aR^bであるか、あるいはT2がC2～C4アルキレンで、V1は-O-、-S-または-N(R*)-であり、V2は-NR^aR^bまたは-NR^aS(O)2R**である。

【0446】

50

式 (XXXXVII) の化合物の一態様では、 R_{74} は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シアノ、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、 $C1 \sim C6$ ハロアルコキシまたは $C1 \sim C6$ アルキルスルファニルである。

【0447】

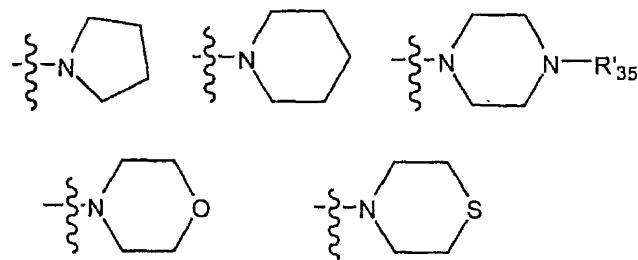
式 (XXXXVII) の化合物の一態様では、 R_{74} は直前で説明したとおりであり、 R_{100} 、 R_{103} および R'_{25} は、それぞれについて独立して、 $-SH$ または $-OH$ であり、 R_{73} はシクロプロピルまたはイソプロピルである。

【0448】

式 (XXXXIX) および (XL) の化合物の一態様では、変数の値および好ましい値については式 (XXXXVII) で上述したとおりである。式 (XXXXIX) および (XL) の化合物の一態様では、 R_{74} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシである。

【0449】

式 (XXXXIX) および (XL) の化合物の一態様では、 R_{74} は直前で説明したとおりであり、 R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、



である。

【0450】

R'_{35} は、 $-H$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルまたは $C1 \sim C4$ アシルである。

【0451】

R^{**} は独立して、 $-H$ であるか、 $-OH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルである。

【0452】

T_1 は存在しない。

【0453】

T_2 は存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $S(O)_2NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。

【0454】

式 (XXXXI) または (XXXXII) の化合物の一態様では、残りの変数の値および好ましい値については式 (XXVII) で上述したとおりである。

【0455】

式 (XXXXI) または (XXXXII) の化合物の一態様では、 R_{73} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよい $C1 \sim C6$ アルキル、置換されていてもよい $C3 \sim C6$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C3 \sim C6$ シクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_{74}$ 、 $-(CH_2)_bOH$ 、 $-(CH_2)_bSH$ 、 $-(CH_2)_bNR_{74}H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2SH$ 、 $-OCH_2CH_2NR_{74}H$ 、 $-SCH_2CH_2OH$ 、 $-SCH_2CH_2SH$ 、 $-SCH_2CH_2NR_{74}H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)$

R_7 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。

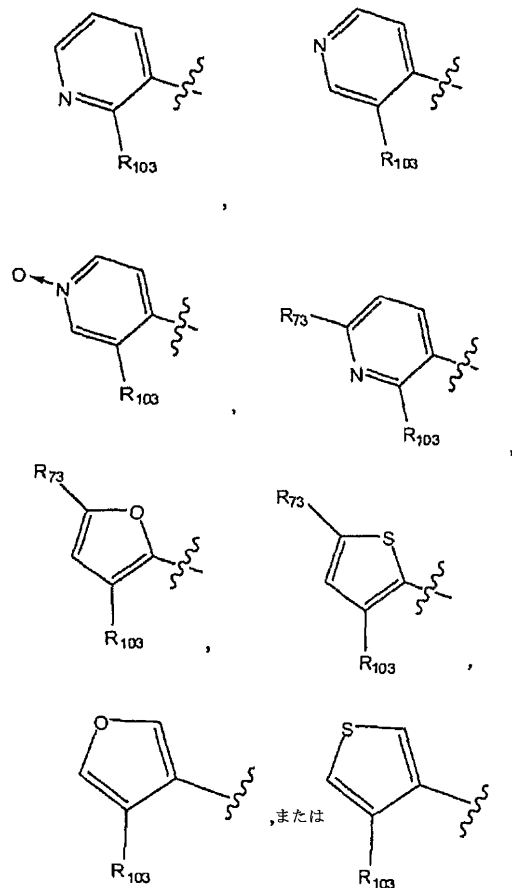
10

【0456】

kは、1、2、3または4であり、かつ

20

式(XXXI)または(XXXII)の化合物の一態様では、 R_{73} およびkは直前で説明したとおりであり、環Fは、



30

40

から選択される構造式で表される。

【0457】

式(XXXI)または(XXXII)の化合物の一態様では、 R_{73} 、kおよび環Fは直前で説明したとおりであり、 R_{100} および R_{103} は各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)$

50

) R_7 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。

【0458】

式 (XXXXI) または (XXXXII) の化合物の一態様では、 R_{73} 、 k 、 F 、 R_{10} および R_{103} は直前で説明したとおりであり、 R_{74} は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ であり、 f は 0 または 1 である。

【0459】

式 (XXXXI) または (XXXXII) の化合物の一態様では、 R_{73} は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-HNR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。

【0460】

式 (XXXXI) または (XXXXII) の化合物の一態様では、環 G は、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ 1 つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよい、6 員環の窒素含有ヘテロアリールである。

【0461】

10

20

30

40

50

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、G は直前で説明したとおりであり、 R_{73} は、C1～C6 アルキル、C1～C6 ハロアルキル、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 ハロアルコキシ、C1～C6 アルキルスルファニルまたは C3～C6 シクロアルキルである。

【0462】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 R_{73} は直前で説明したとおりであり、環 G は、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ 1 つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよいピリジルである。

【0463】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 R_{73} および G は直前で説明したとおりであり、 R_{100} および R_{103} は、それぞれについて独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。

【0464】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 R_{73} 、G、 R_{100} および R_{103} は直前で説明したとおりであり、 R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、C2～6 アセタール、C2～6 ケタール、アミノ、C1～C6 アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の C1～C6 アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。

【0465】

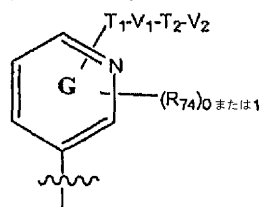
T_1 は存在しないか、または C1～C2 アルキレンである。

【0466】

T_2 は存在しないか、または C1～C4 アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ または $-S(O)_2NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が存在しないか、または C1～C4 アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-S(O)_2NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が C2～C4 アルキレンで、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-NR^aR^b$ である。

【0467】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、環 G は、以下の構造式で表される。



【0468】

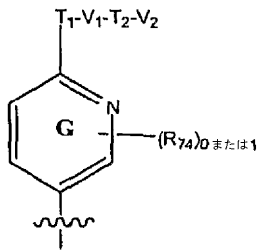
式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 R_{74} は、それぞれについて独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シアノ、C1～C6 アルキル、C1～C6 ハロアルキル、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 ハロアルコキシまたは C1～C6 アルキルスルファニルである。

【0469】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 R_{74} は直前で説明したとおりであり、 R_{100} および R_{103} は、それぞれについて独立して、 $-SH$ または $-OH$ であり、 R_{73} はシクロプロピルまたはイソプロピルである。

【0470】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 R_{74} 、 R_{100} および R_{103} は直前で説明したとおりであり、環 G は、以下の構造式で表される。



【0471】

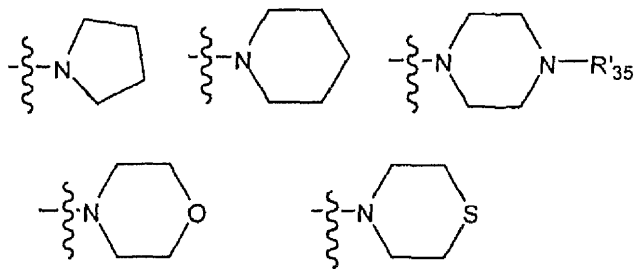
式(XXXI)または(XXXII)の化合物の一態様では、 R_{74} は、それぞれについて独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシである。

10

【0472】

式(XXXI)または(XXXII)の化合物の一態様では、 R_{74} は直前で説明したとおりであり、かつ

R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $C_2 \sim 6$ アセタール、 $C_2 \sim 6$ ケタール、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、



20

である。

【0473】

R'_{35} は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アシルである。

30

【0474】

T_1 は存在しない。

【0475】

T_2 は存在しないか、または $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ である。

【0476】

式(XXXI)または(XXXII)の化合物の一態様では、環Gは、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ1つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよいフェニルである。

【0477】

式(XXXI)または(XXXII)の化合物の一態様では、Gは直前で説明したとおりであり、 R_{73} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

40

【0478】

式(XXXI)または(XXXII)の化合物の一態様では、Gおよび R_{73} は直前で説明したとおりであり、 R_{100} および R_{103} は、それぞれについて独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。

【0479】

式(XXXI)または(XXXII)の化合物の一態様では、G、 R_{73} 、 R_{100} お

50

よび R_{103} は直前で説明したとおりであり、かつ

R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。

【0480】

R^{**} は独立して、 $-H$ であるか、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルである。

10

【0481】

T_1 は存在しないか、または $C1 \sim C2$ アルキレンである。

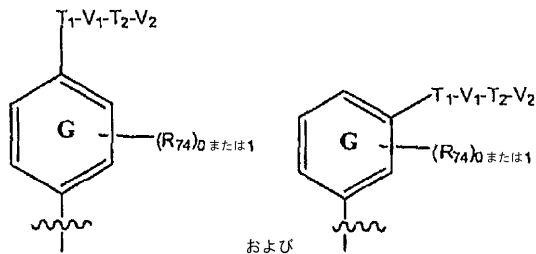
【0482】

T_2 は存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ であるか、 T_2 が存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-S(O)_2NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が $C2 \sim C4$ アルキレンで、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。

20

【0483】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、環 G は、



から選択される構造式で表される。

30

【0484】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、

R_{74} は、それぞれについて独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シアノ、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、 $C1 \sim C6$ ハロアルコキシまたは $C1 \sim C6$ アルキルスルファニルである。

【0485】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 R_{74} は上述したとおりであり、 R_{100} および R_{103} は、それぞれについて独立して、 $-SH$ または $-OH$ であり、 R_{73} はシクロプロピルまたはイソプロピルである。

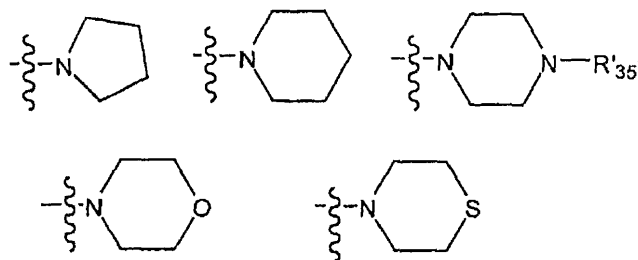
【0486】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 R_{74} は、それぞれについて独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシである。

40

【0487】

式 (XXXI) または (XXXII) の化合物の一態様では、 R_{74} は上述したとおりであり、 R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、



である。

【0488】

R'_{35} は、 $-H$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルまたは $C1 \sim C4$ アシルである。

【0489】

R^{**} は独立して、 $-H$ であるか、 $-OH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルである。

【0490】

T_1 は存在しない。

【0491】

T_2 は存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。

【0492】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、変数の値および好ましい値については式 (XXVII) で上述したとおりである。

【0493】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、 $-T_1-V_1-T_2-V_2$ に加えて1つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよい。

【0494】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ1つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよい6員環の窒素含有ヘテロアリールである。

【0495】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、G は直前で説明したとおりであり、 R_{100} は、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。

【0496】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は、 $T_1-V_1-T_2-V_2$ で置換されかつ1つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよいピリジルである。

【0497】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、G は直前で説明したとおりであり、 R'_{22} は、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ である。

【0498】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、G および R'_{22} は直前で説明したとおりであり、 R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $C2 \sim 6$ アセタール、 $C2 \sim 6$ ケタール、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。

【0499】

10

20

30

40

50

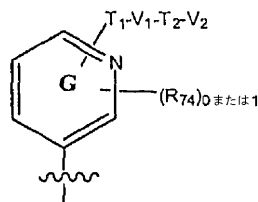
T_1 は存在しないか、または C 1 ~ C 2 アルキレンである。

【0500】

T_2 は存在しないか、または C 1 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ または $-S(O)_2NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が存在しないか、または C 1 ~ C 4 アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-S(O)_2NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が C 2 ~ C 4 アルキレンで、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-NR^aR^b$ である。

【0501】

式 (XXXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は、以下の構造式で表される。



10

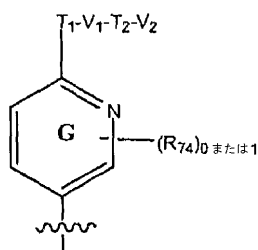
【0502】

式 (XXXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は直前で説明したとおりであり、 R_{74} は、それぞれについて独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シアノ、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 1 ~ C 6 ハロアルコキシまたは C 1 ~ C 6 アルキルスルファニルである。

20

【0503】

式 (XXXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は、以下の構造式で表される。



30

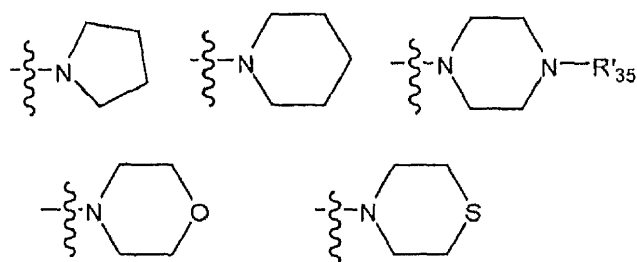
【0504】

式 (XXXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は直前で説明したとおりであり、 X_{14} は O である。

【0505】

式 (XXXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G および X_{14} は直前で説明したとおりであり、 R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、C 2 ~ 6 アセタール、C 2 ~ 6 ケタール、アミノ、C 1 ~ C 6 アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の C 1 ~ C 6 アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、

40



である。

【0506】

50

R'_{35} は、 $-H$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルまたは $C1 \sim C4$ アシルである。

【0507】

T_1 は存在しない。

【0508】

T_2 は存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-NR^aR^b$ である。

【0509】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は、 $T_1 - V_1 - T_2 - V_2$ で置換されかつ 1 つまたは複数の R_{74} 基でさらに置換されていてもよいフェニルである。

10

【0510】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は直前で説明したとおりであり、 R_{100} は、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。

【0511】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G および R_{100} は直前で説明したとおりであり、 R'_{22} は、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ である。

【0512】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G、 R_{100} および R'_{22} は、直前で説明したとおりであり、 R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびシクロアルキルからなる群より選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、置換または未置換の非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。

20

【0513】

R^{**} は独立して、 $-H$ であるか、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルである。

【0514】

T_1 は存在しないか、または $C1 \sim C2$ アルキレンである。

30

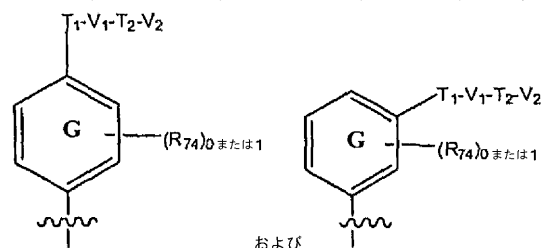
【0515】

T_2 は存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ であるか、 T_2 が存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-S(O)_2NR^aR^b$ であるか、あるいは T_2 が $C2 \sim C4$ アルキレンで、 V_1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^*)-$ であり、 V_2 は $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。

【0516】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は、

40



から選択される構造式で表される。

【0517】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G は直前で説明したとおり

50

であり、 R_{7-4} は、それぞれについて独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シアノ、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、 $C1 \sim C6$ ハロアルコキシまたは $C1 \sim C6$ アルキルスルファニルである。

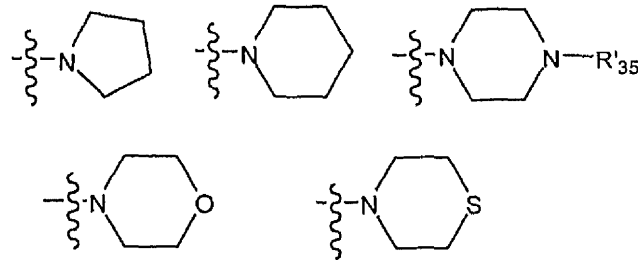
【0518】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G および R_{7-4} は直前で説明したとおりであり、 X_{1-4} は O である。

【0519】

式 (XXIX) または (XXX) の化合物の一態様では、環 G、 R_{7-4} および X_{1-4} は直前で説明したとおりであり、かつ

R^a および R^b は各々独立して、水素であるか、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルであるか、あるいは R^a および R^b は、それらが結合する窒素と一緒にあって、



である。

【0520】

R'_{3-5} は、 $-H$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルまたは $C1 \sim C4$ アシルである。

【0521】

R^{**} は独立して、 $-H$ であるか、 $-OH$ 、アミノ、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の $C1 \sim C6$ アルキルである。

【0522】

T_1 は存在しない。

【0523】

T_2 は存在しないか、または $C1 \sim C4$ アルキレンであり、 V_1 は存在せず、 V_2 が $-S(O)_2NR^aR^b$ または $-NR^aS(O)_2R^{**}$ である。

【0524】

別の態様では、化合物は、

4-(4-(6-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、

4-(4-(6-(N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、

4-(4-(6-(N-(2,2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、

2-(N-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルアミノ)酢酸、

4-(4-(6-(N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、

4-(4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1

10

20

30

40

50

, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール、
4-(4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,
2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール二
塩酸塩、

4-(5-ヒドロキシ-4-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-
イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1
, 3-ジオール、

4-(5-ヒドロキシ-4-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-
イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1
, 3-ジオール二塩酸塩、

3-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4
H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-
N-メチルベンゼンスルホンアミド、

5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4
H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-N, N, 2-トリメチルベンゼンスルホン
アミド、

5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4
H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゼンスルホン
アミド、

5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4
H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゼンスルホン
アミド塩酸塩、

3-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-メルカプト-4
H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、

4-(5-ヒドロキシ-4-(3-(モルホリノスルホニル)フェニル)-4H-1, 2,
4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール、
N-(4-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,
2, 4-トリアゾール-4-イル)フェニル)-N-メチルメタンスルホン
アミド、

5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4
H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N, 2-ジ
メチルベンゼンスルホンアミド、

4-(5-ヒドロキシ-4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオールまたは

4-(5-ヒドロキシ-4-(6-(2-モルホリノエトキシ)ピリジン-3-イル)-
4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジ
オールからなる群より選択されるか、

あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ
である。

【0525】

一態様では、本発明の化合物は、2005年11月17日に出願された米国特許出願第
11/282, 119号明細書に開示された化合物を含まない。

【0526】

本発明の一例としての化合物を、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、
包接体、水和物、多形またはプロドラッグも含めて以下の表1に示す。

【0527】

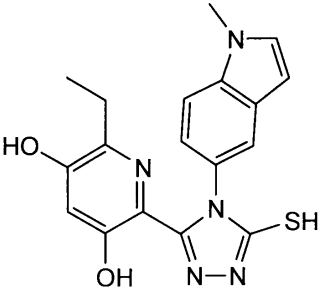
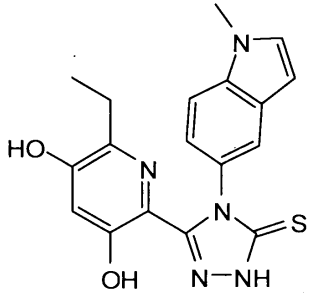
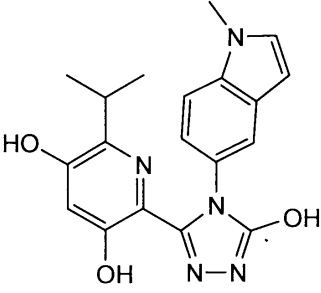
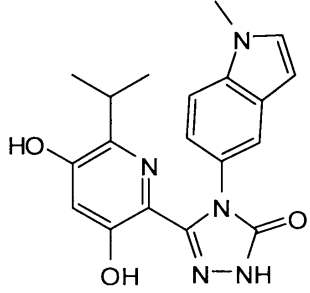
10

20

30

40

【表 1】

番号	構造	互変異性構造	名称
1			2-エチル-6-[5-メルカプト-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3,5-ジオール
2			2-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-3,5-ジオール

10

20

3			2-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピルピリジン-3,5-ジオール
4			2-イソプロピル-6-[5-メルカプト-4-(2-メトキシインダン-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3,5-ジオール
5			2-[5-メルカプト-4-(4-メトキシメチルフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-フェネチルピリジン-3,5-ジオール
6			2-[4-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-フェネチルピリジン-3,5-ジオール
7			2-エチル-6-[5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3,5-ジオール

10

20

30

40

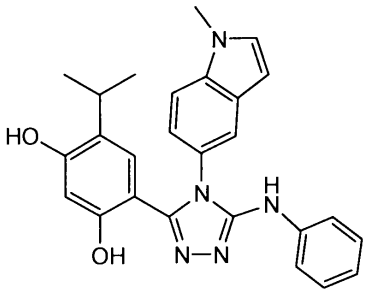
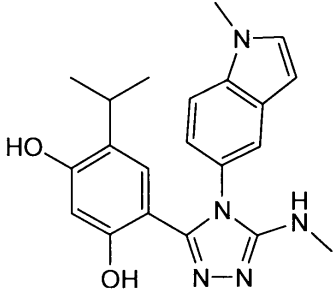
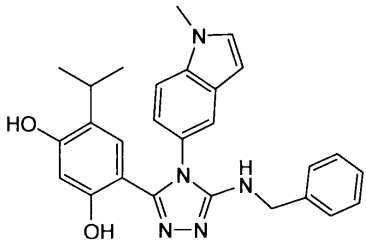
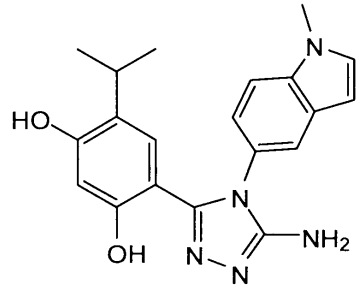
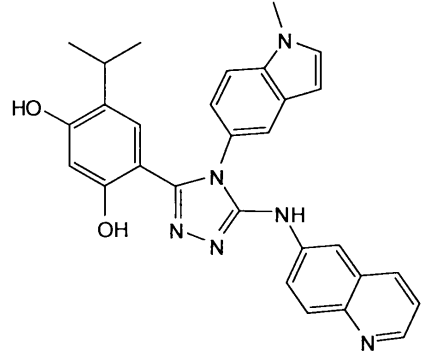
8		2-シクロプロピル-6-[4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3,5-ジオール
9		2-[5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-3,5-ジオール
10		2-{5-ヒドロキシ-4-[2-(2-メトキシ-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ピリジン-3,5-ジオール
11		2-{5-ヒドロキシ-4-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-インドアン-5-イル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ピリジン-3,5-ジオール

【0528】

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

【0529】

【表 2】

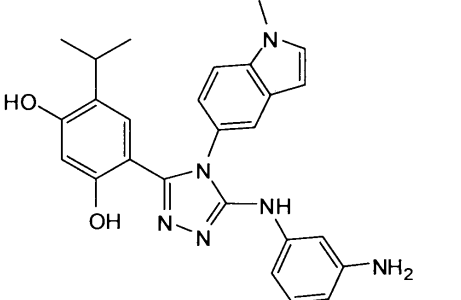
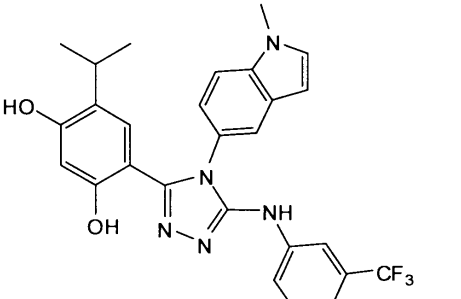
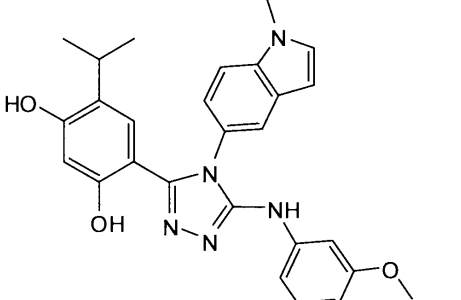
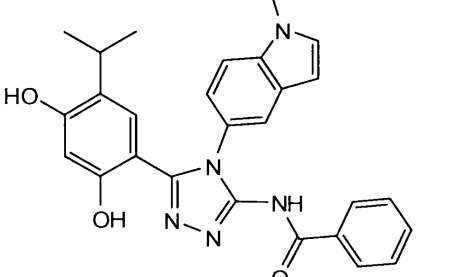
番号	構造	名称
1 a		4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-フェニルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール
2 a		4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-メチルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール
3 a		4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-ベンジルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール
4 a		4-(5-アミノ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール
5 a		4-イソプロピル-6-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-(キノリン-6-イルアミノ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール

10

20

30

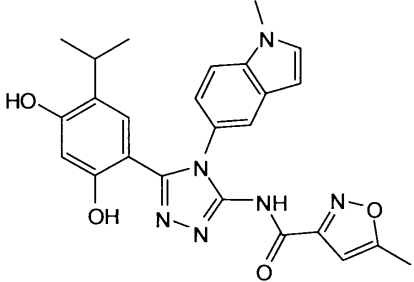
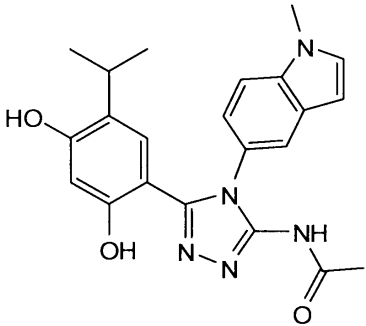
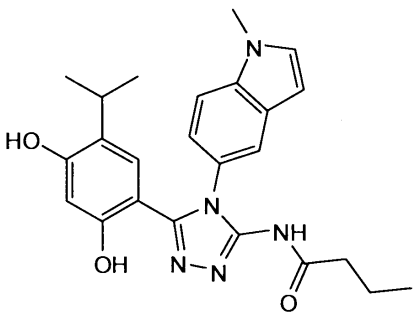
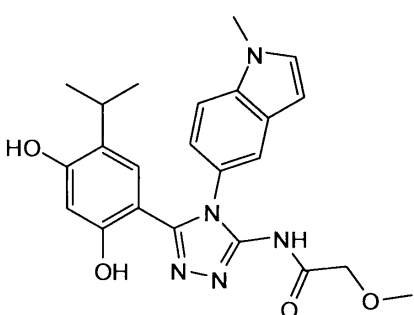
40

6 a		4- (5- (3-アミノフェニルアミノ) - 4- (1-メチル-1H-インドール- 5-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾ ール-3-イル) -6-イソプロピルベン ゼン-1, 3-ジオール
7 a		4-イソプロピル-6- (4- (1-メチ ル-1H-インドール-5-イル) -5- (3- (トリフルオロメチル) フェニルア ミノ) -4H-1, 2, 4-トリアゾール -3-イル) ベンゼン-1, 3-ジオール
8 a		4-イソプロピル-6- (5- (3-メト キシフェニルアミノ) -4- (1-メチ ル-1H-インドール-5-イル) -4H- 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベ ンゼン-1, 3-ジオール
9 a		N- (5- (2, 4-ジヒドロキシ-5- イソプロピルフェニル) -4- (1-メチ ル-1H-インドール-5-イル) -4H -1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンズアミド

10

20

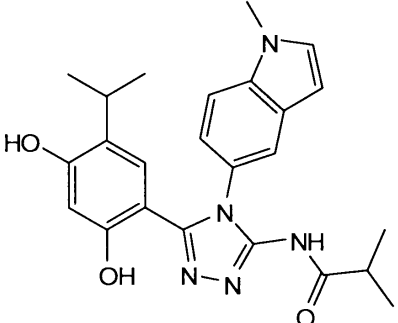
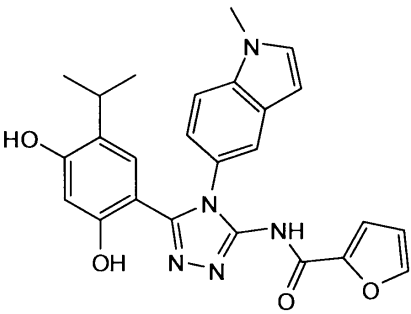
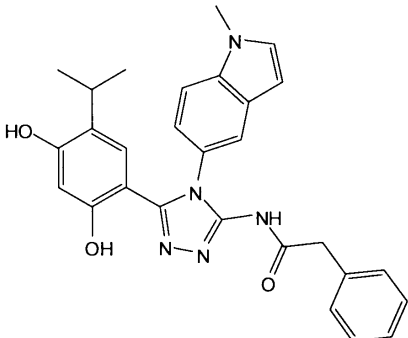
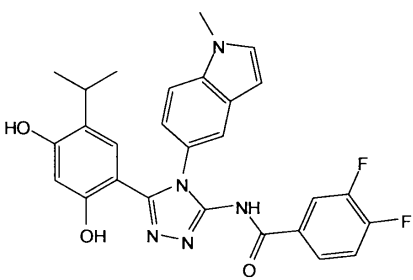
30

10 a		N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド
11 a		N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド
12 a		N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ブチルアミド
13 a		N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メトキシアセトアミド

10

20

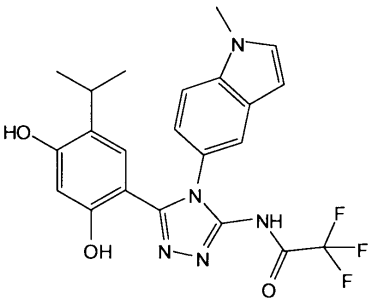
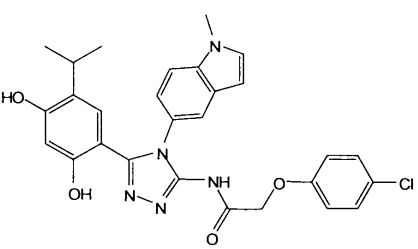
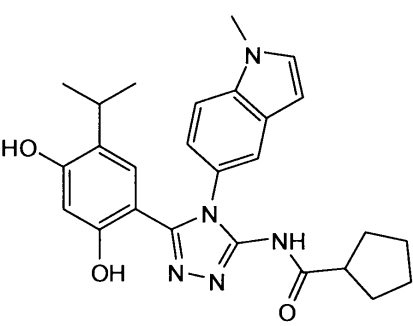
30

1 4 a		N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソブチルアミド
1 5 a		N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フラン-2-カルボキシアミド
1 6 a		N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フェニルアセトアミド
1 7 a		N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3,4-ジフルオロベンズアミド

10

20

30

18 a		N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド
19 a		2-(4-クロロフェノキシ)-N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド
20 a		N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)シクロペンタンカルボキシアミド

10

20

【0530】

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

【0531】

【表 3】

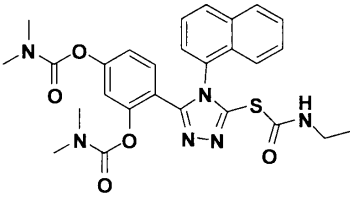
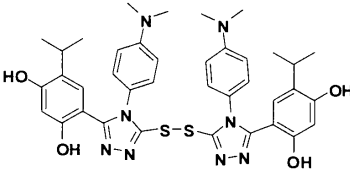
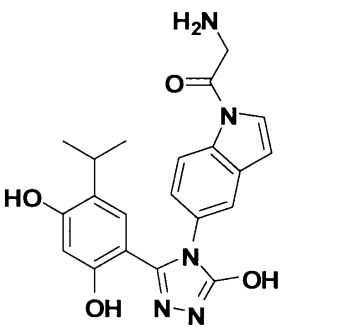
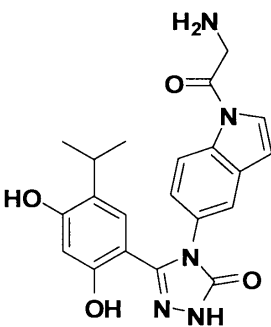
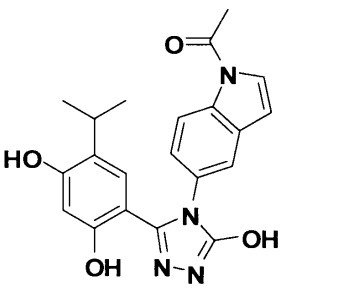
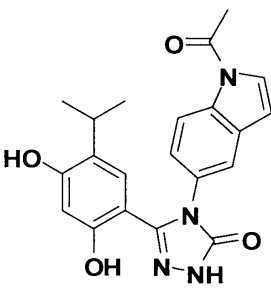
番号	構造	互変異性構造	名称
1 b			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1-プロピオニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン
2 b			(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルピバレート
3 b			4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-フェニレンビス(2,2-ジメチルプロパノアート)
4 b			4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-フェニレンジベンゾアート
5 b			2-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)フェノール

10

20

30

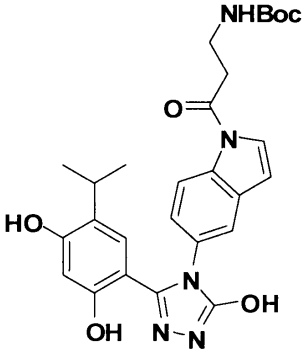
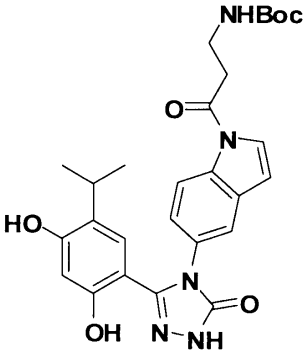
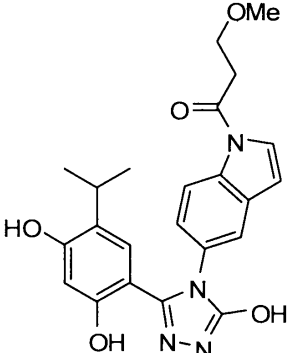
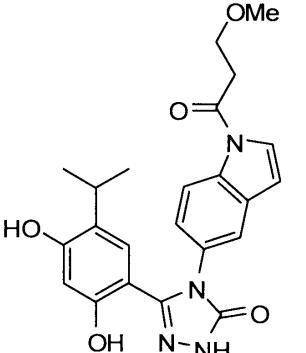
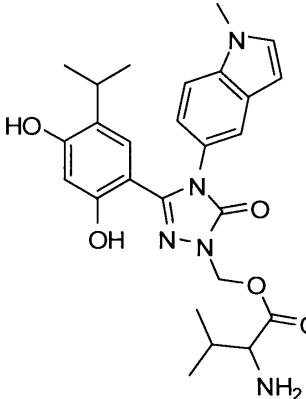
40

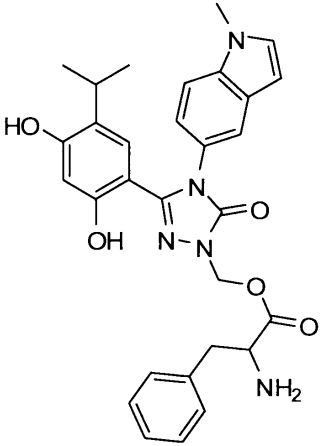
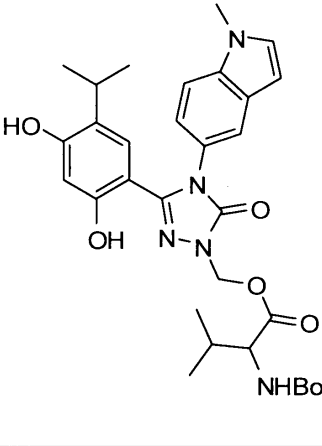
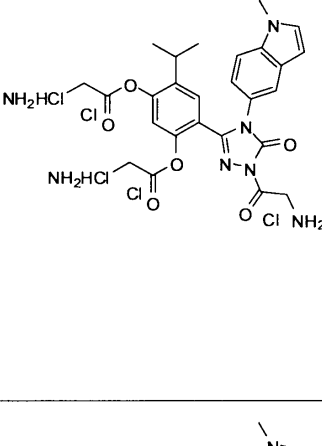
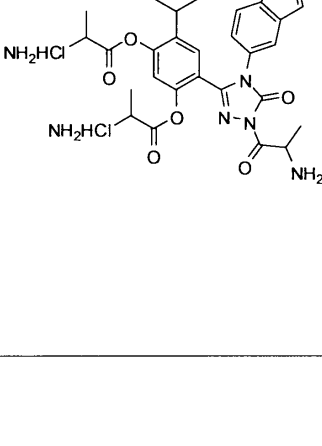
6 b			4-(5-(エチルカルバモイルチオ)-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-フェニレンビス(ジメチルカルバメート)
7 b			6,6'-(5,5'-ジスルファンジイルビス(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-5,3-ジイル))ビス(4-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール)
8 b			2-アミノ-1-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エタノン
9 b			1-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エタノン

10

20

30

10b			tert-ブチル3-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)-3-オキソプロピルカルバメート	10
11b			1-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)-3-メトキシプロパン-1-オン	20
12b			(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルブタン-1-イル)メチル2-アミノ-3-メチルブタノエート	30

13b			(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル2-アミノ-3-フェニルプロパノアート	10
14b			(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノエート	20
15b			4-(1-(2-アミノアセチル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピル-1,3-フェニレンビス(2-アミノアセテート)三塩酸塩	30
16b			4-(1-(2-アミノプロパノイル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピル-1,3-フェニレンビス(2-アミノプロパノアート)三塩酸塩	40

【表 4】

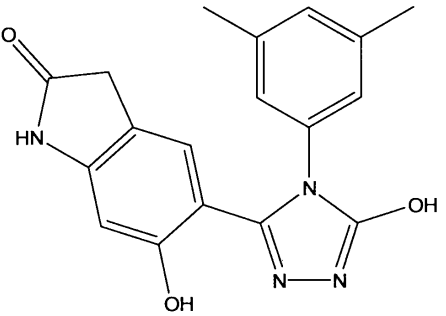
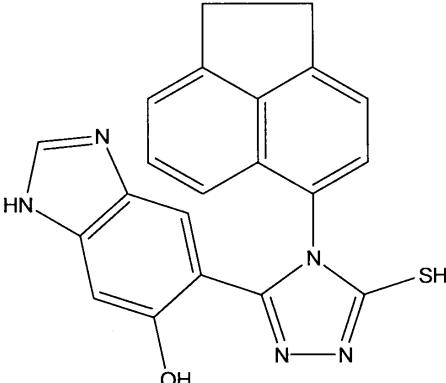
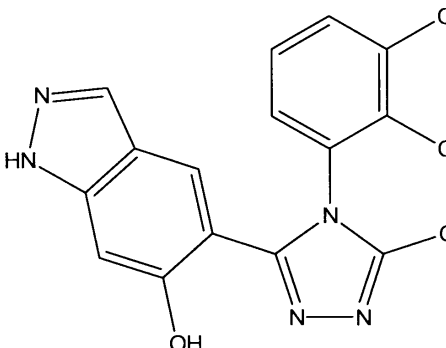
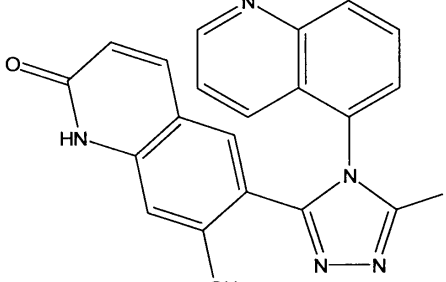
番号	構造	名称
1 c		3-[3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(6-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール
2 c		3-[6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-エチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
3 c		3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-6-ヒドロキシベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
4 c		3-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-4-(4-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール
5 c		3-(2-オキソ-6-ヒドロキシベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール

10

20

30

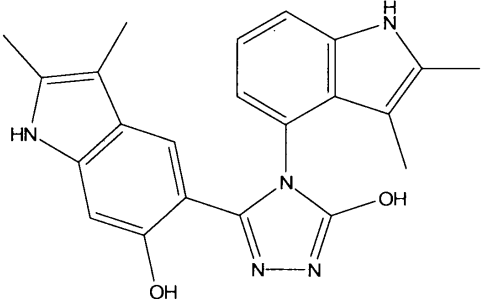
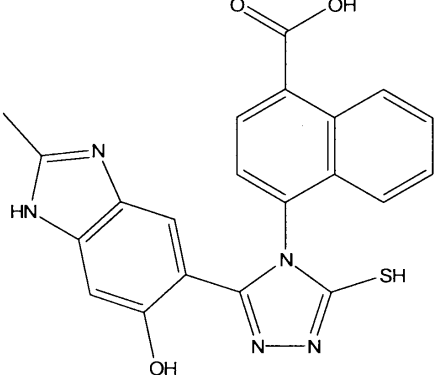
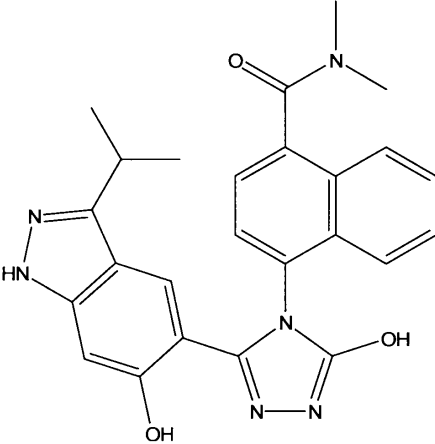
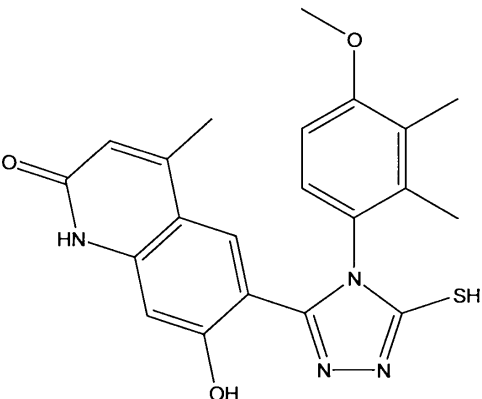
40

6 c		3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール
7 c		3-(6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(アセナフテン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
8 c		3-(6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール
9 c		3-(2-オキソ-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(キノリン-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール

10

20

30

10 c		3- [2, 3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル] -4- (2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール
11 c		3- (2-メチル-6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) -4- (4-カルボキシ-ナフタレン-1-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール
12 c		3- (3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル) -4- (4-ジメチルカルバモイル-ナフタレン-1-イル) -5-ヒドロキシ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール
13 c		3- (2-オキソ-4-メチル-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル) -4- (2, 3-ジメチル-4-メトキシフェニル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール

10

20

30

40

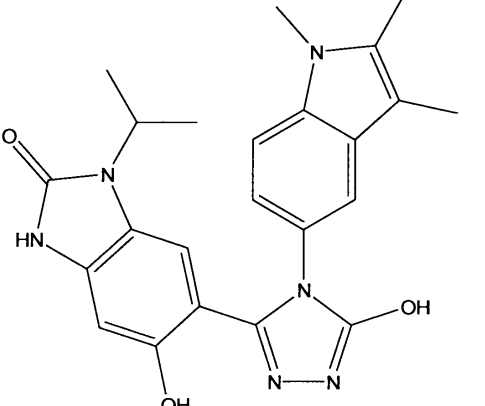
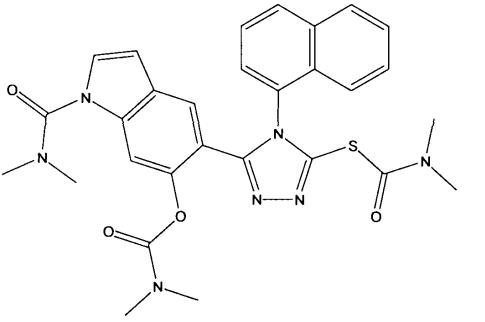
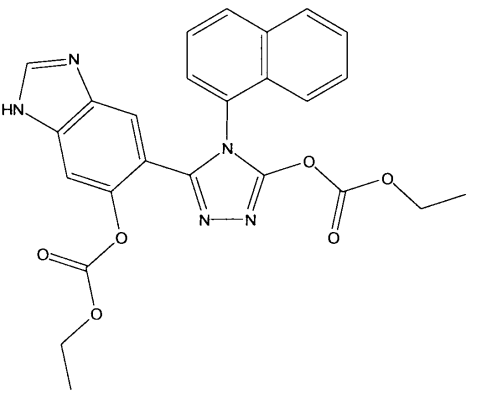
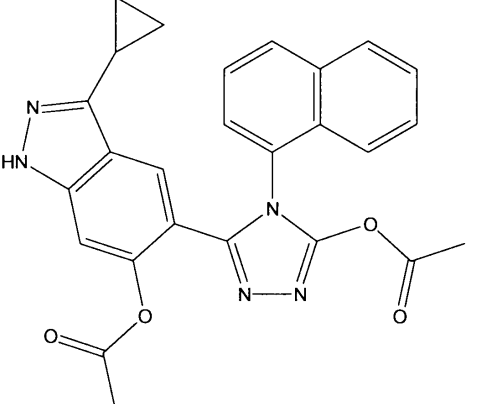
14c		3-(2-オキソ-3-エチル-6-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール
15c		3-(2-オキソ-3,3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-4-イル]-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
16c		3-(2-オキソ-6-ヒドロキシベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
17c		3-(6-ヒドロキシ-2,2-ジエチルベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-(1-ジメチルカルバモイル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール

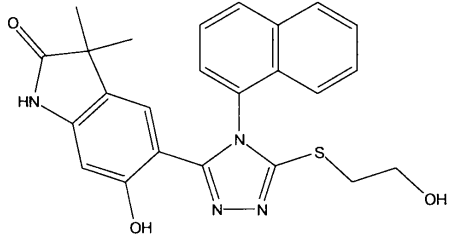
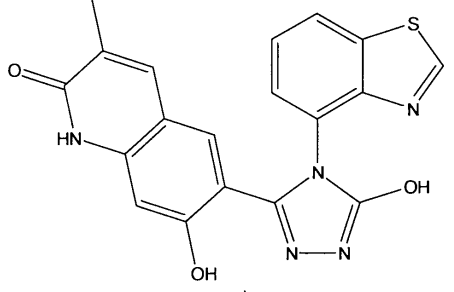
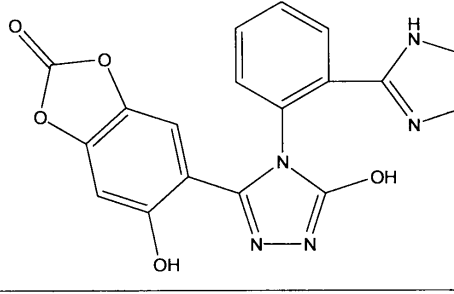
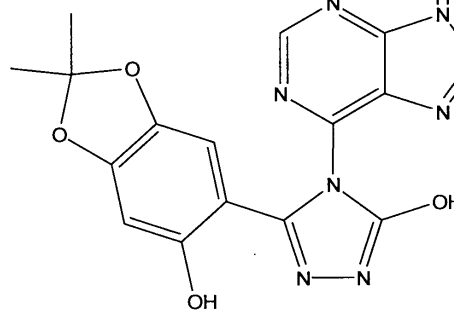
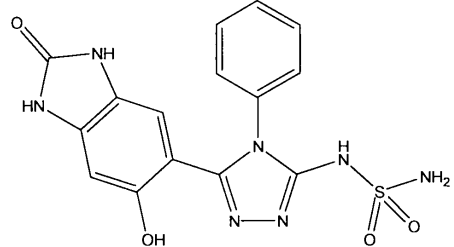
10

20

30

40

18 c		3- (2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル) -4- (1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル) -5-ヒドロキシ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール	10
19 c		3- [1-ジメチルカルバモイル-6-ジメチルカルバモイルオキシ-1H-インドール-5-イル] -4- (1-エチル-1H-インドール-4-イル) -5-ジメチルカルバモイルスルファニル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール	20
20 c		3- (6-エトキシカルボニルオキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) -4- (ナフタレン-5-イル) -5-エトキシカルボニルオキシ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール	30
21 c		3- (3-シクロプロピル-6-アセトキシ-1H-インダゾール-5-イル) -4- (ナフタレン-1-イル) -5-アセトキシ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール	40

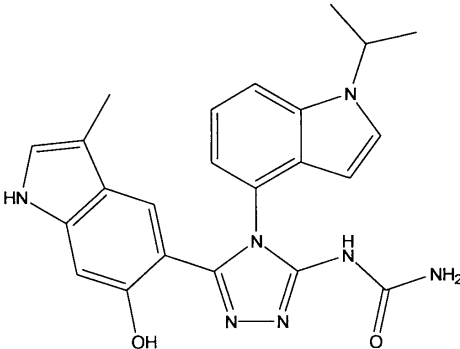
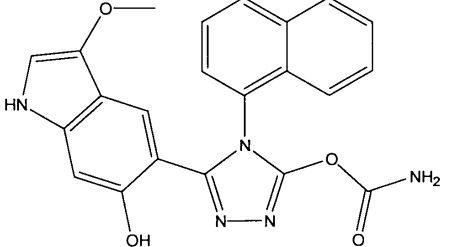
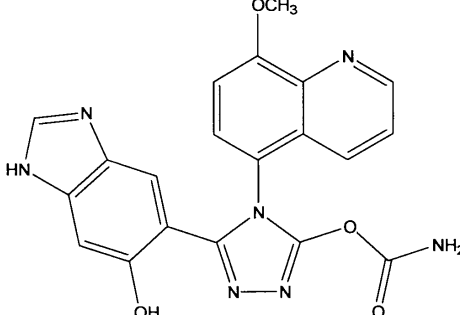
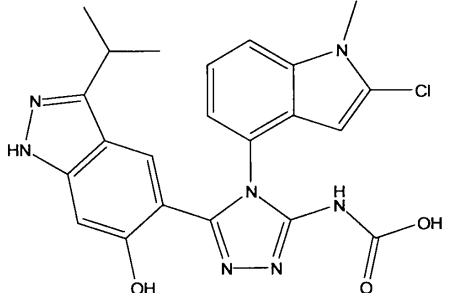
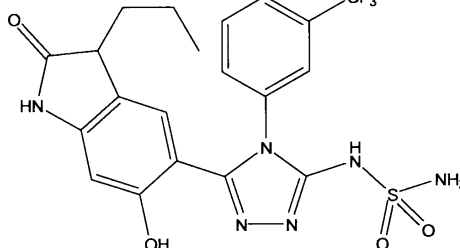
2 2 c		3-(2-オキソ-3,3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-(ナフタレン-1-イル)-5-(2-ヒドロキシーエチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール
2 3 c		3-(2-オキソ-3-メチル-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル)-4-(ベンゾチアゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール
2 4 c		3-(2-オキソ-6-ヒドロキシベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール
2 5 c		3-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-(9H-プリン-6-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール
2 6 c		3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシベンゾイミダゾール-5-イル)-4-フェニル-5-スルファモイルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール

10

20

30

40

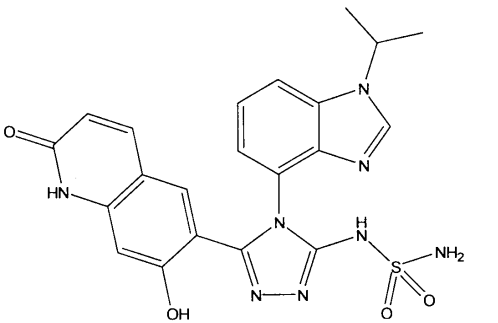
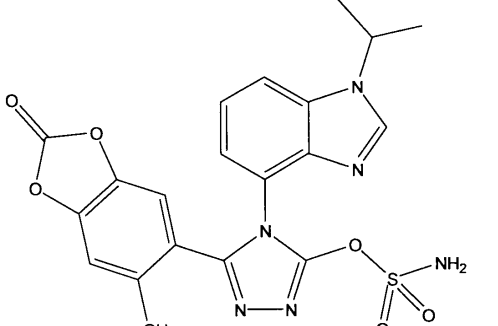
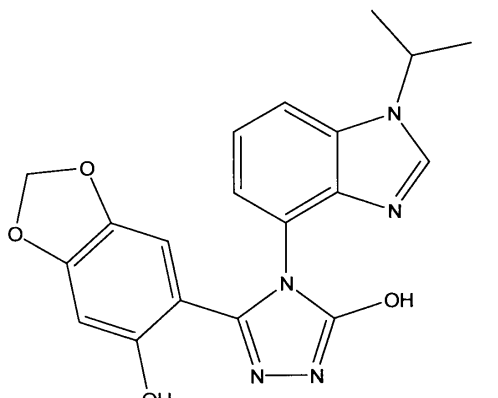
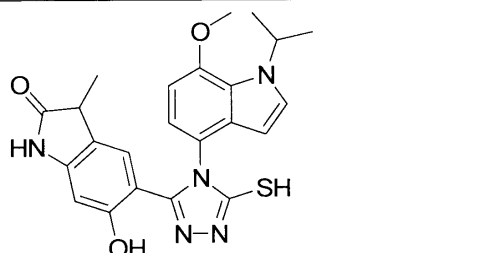
27 c		3-〔3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル〕-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-4-イル)-5-ウレイド-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール
28 c		3-〔3-メトキシ-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル〕-4-(ナフタレン-1-イル)-5-カルバモイルオキシ-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール
29 c		3-(6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(8-メトキシキノリン-5-イル)-5-カルバモイルオキシ-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール
30 c		3-(3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(1-メチル-2-クロロ-1H-インドール-4-イル)-5-カルボキシアミノ-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール
31 c		3-(2-オキソ-3-プロピル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5-スルファモイルアミノ-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール

10

20

30

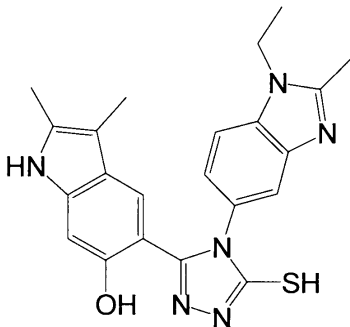
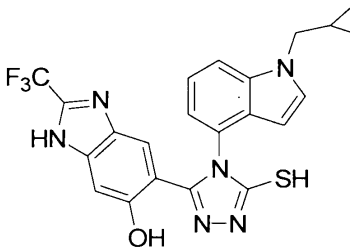
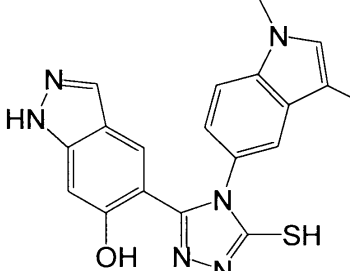
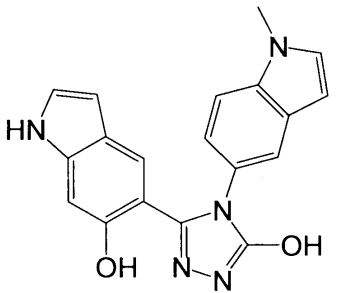
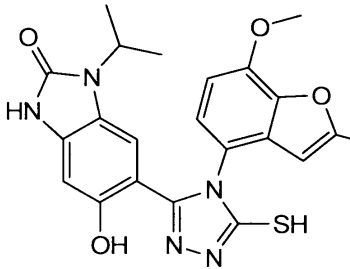
40

3 2 c		3- (2-オキソ-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-6-イル) -4- (1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル) -5-スルファモイルアミノ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール
3 3 c		3- (2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル) -4- (1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル) -5-スルファモイルオキシ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール
3 4 c		3- (6-ヒドロキシ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル) -4- (1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル) -5-ヒドロキシ-4H- [1, 2, 4] トリアゾール
3 5 c		3- (2-オキソ-3-メチル-6-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインドール-5-イル) -4- (1-イソプロピル-7-メトキシ-1H-インドール-4-イル) -5-メルカプト-4H- [1, 2, 4] トリアゾール

10

20

30

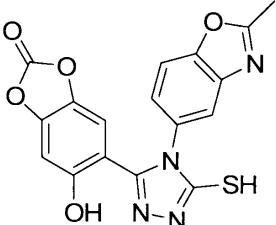
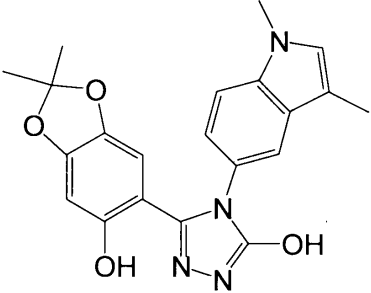
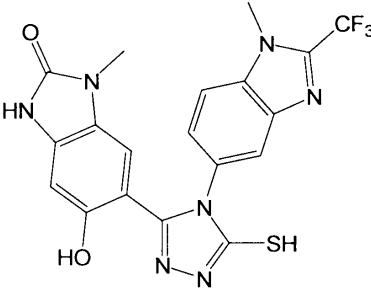
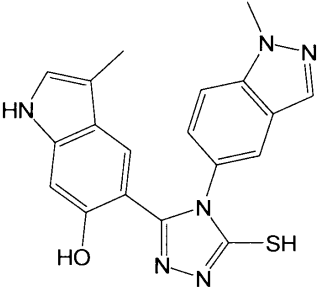
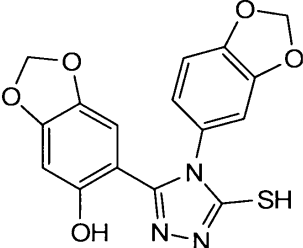
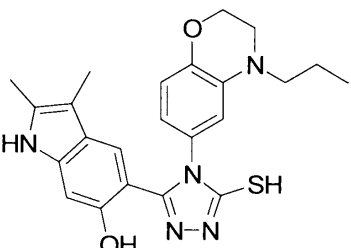
36c		3-〔2,3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル〕-4-(1-エチル-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
37c		3-(2-トリフルオロメチル-6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(1-シクロプロピルメチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
38c		3-(6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-イル)-4-(1-メチル-3-エチル-1H-インドール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
39c		3-[6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール
40c		3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロ-3-イソプロピル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2-メチル-7-メトキシーベンゾフラン-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール

10

20

30

40

4 1 c		3-(2-オキソ-6-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-4-(2-メチル-ベンゾオキサゾール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
4 2 c		3-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-4-(1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-[1,2,4]トリアゾール
4 3 c		3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-6-ヒドロキシ-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2-メチル-7-メトキシ-ベンゾフラン-4-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
4 4 c		3-[3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
4 5 c		3-(6-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-4-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール
4 6 c		3-[2,3-ジメチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-イル]-4-(4-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール

10

20

30

40

【0534】

本発明の一例としての化合物を、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグも含めて以下の表5に示す。

【0535】

【表 5】

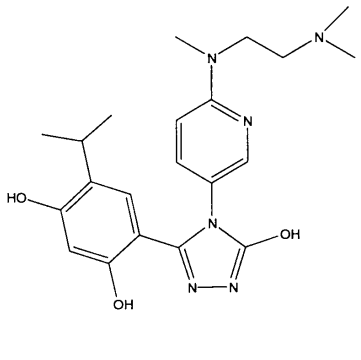
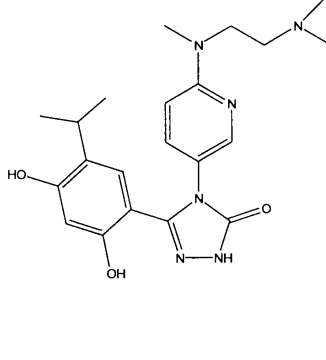
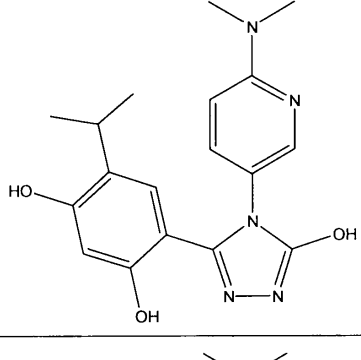
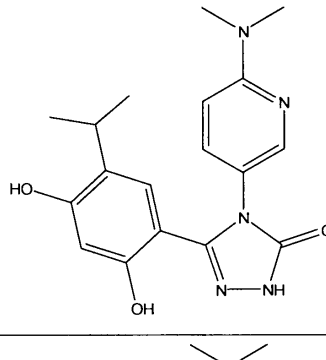
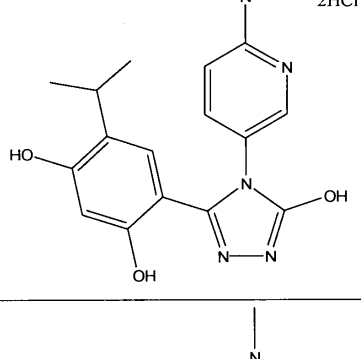
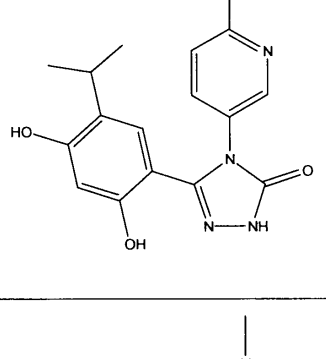
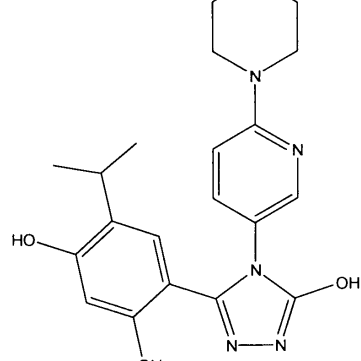
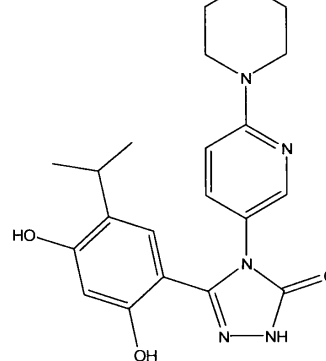
番号	構造	互変異性構造	名称
1 d			4-(4-(6-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール
2 d			4-(4-(6-(N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール
3 d			4-(4-(6-(N-(2,2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール
4 d			2-(N-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルアミノ)酢酸

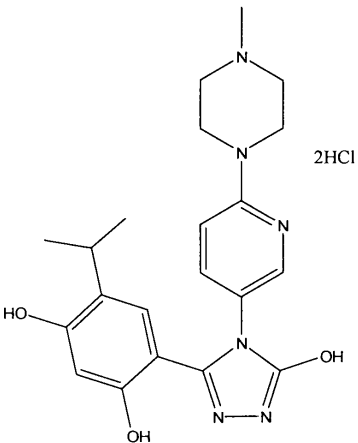
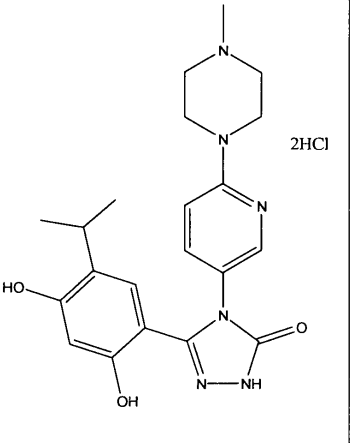
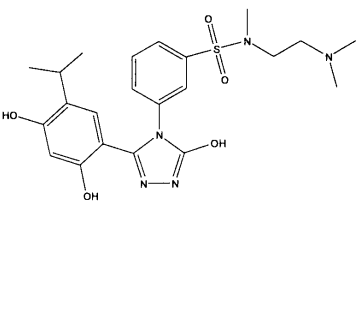
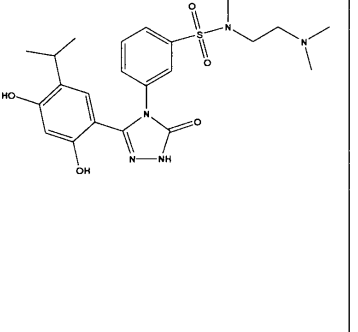
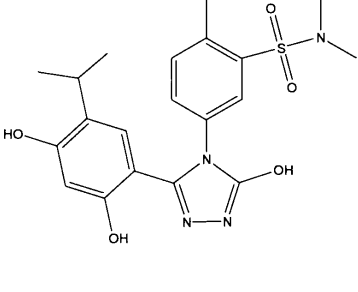
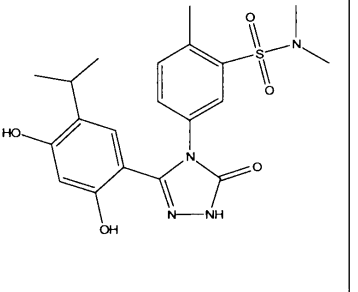
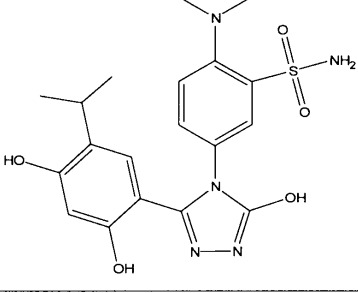
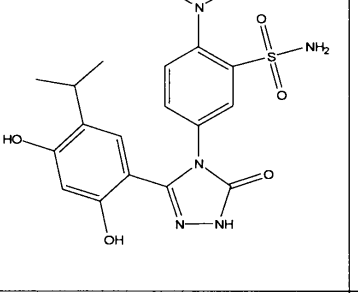
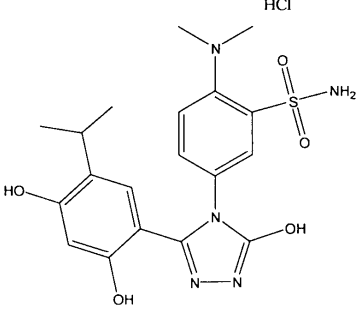
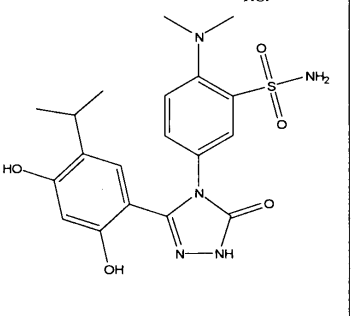
10

20

30

40

5 d			4-(4-(6-(N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール	10
6 d			4-(4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール	20
7 d			4-(4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール二塩酸塩	30
8 d			4-(5-ヒドロキシ-4-(4-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール	40

9 d			4-(5-ヒドロキシ-4-(6-(4-メチルピペラジシン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール二塩酸塩	10
10 d			3-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	20
11 d			5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N,N,2-トリメチルベンゼンスルホンアミド	30
12 d			5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゼンスルホンアミド	40
13 d			5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩	

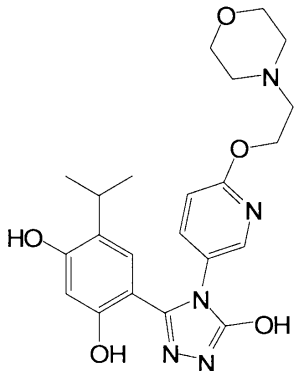
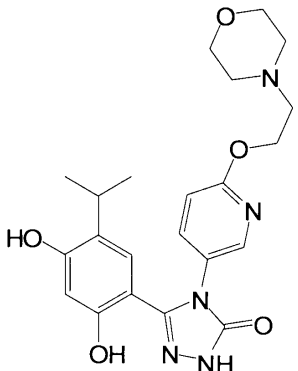
14 d			3-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド
15 d			4-(5-ヒドロキシ-4-(3-(モルホリノスルフォニル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール
17 d			N-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド
18 d			5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N,2-ジメチルベンゼンスルホンアミド
19 d			4-(5-ヒドロキシ-4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール

10

20

30

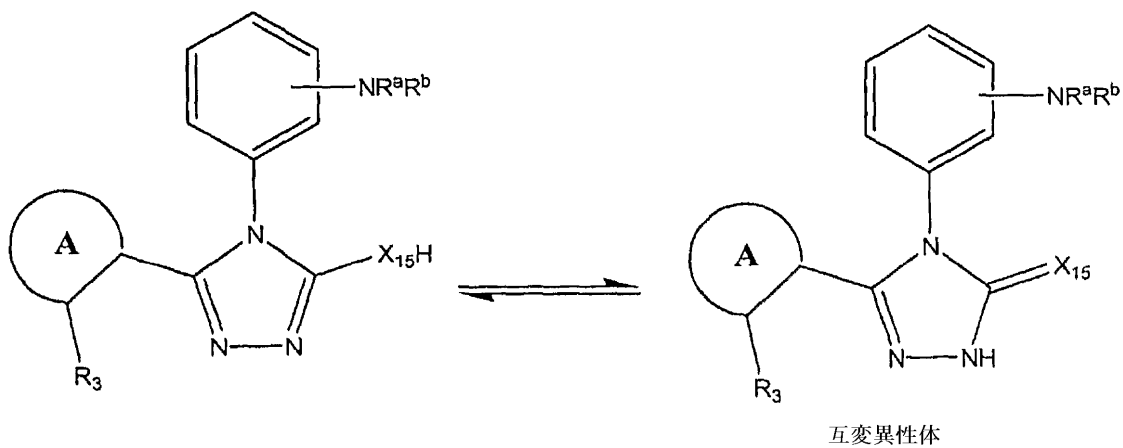
40

20 d			4-(5-ヒドロキシ -4-(6-(2-モ ルホリノエトキシ)ピ リジン-3-イル)- 4H-1,2,4-ト リアゾール-3-イル) - 6-イソプロピル ベンゼン-1,3-ジ オール

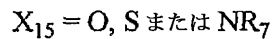
10

【0536】

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



20



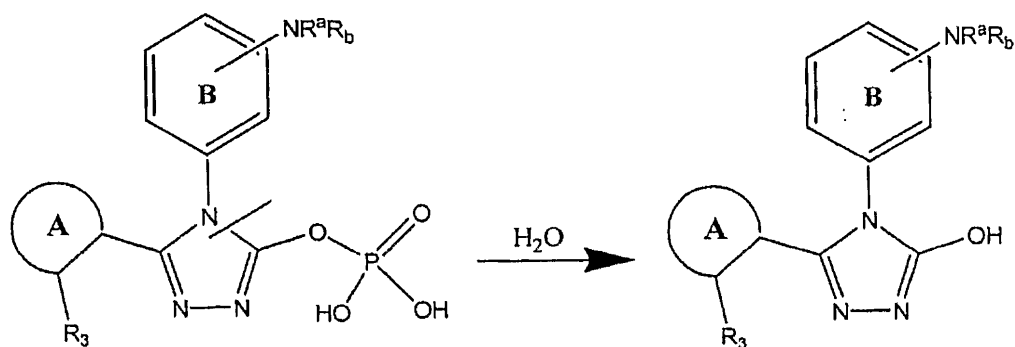
【0537】

30

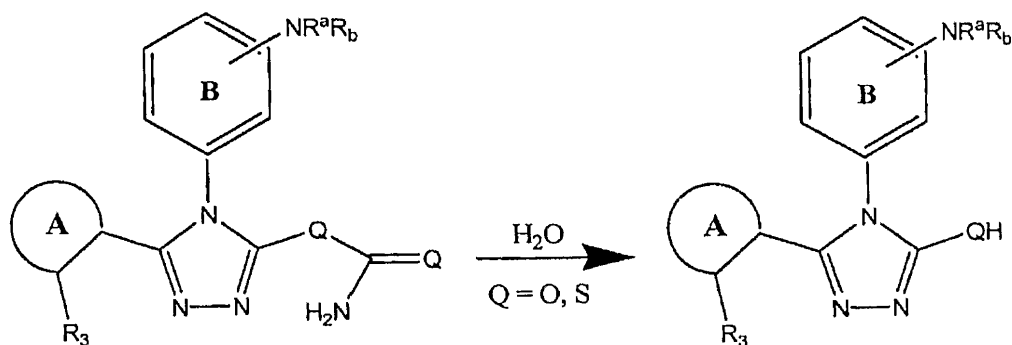
本明細書において化合物を構造式で表す場合、その化合物に存在し得る他のあらゆる互変異性形態もその構造式を包含する点は理解できよう。上記にて示したものと類似の互変異性構造を形成できる本明細書に開示の式で表される化合物も好ましい。

【0538】

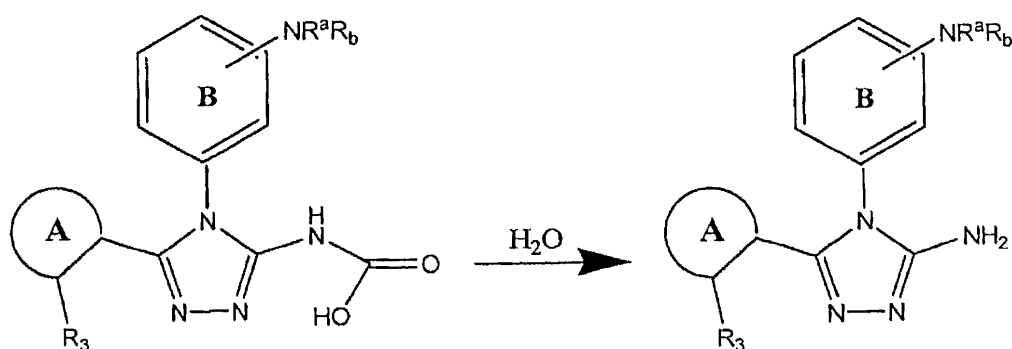
同様に、プロドラッグすなわち、*in vivo*で本発明の化合物に代謝または加水分解可能な化合物も本説明に包含される。たとえば、本発明の化合物についての以下の態様は、以下の反応において *in vivo*で生成可能である。



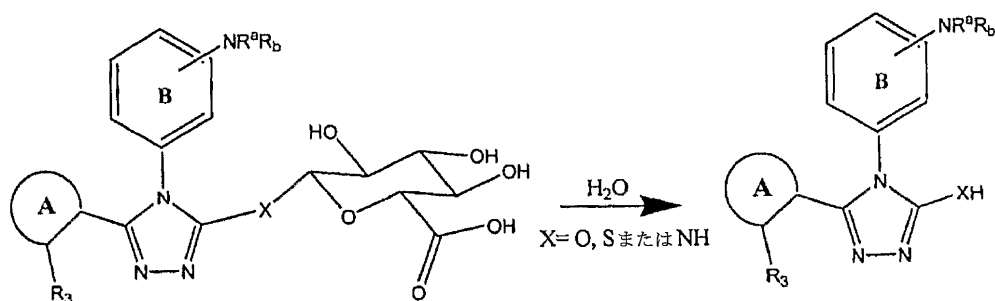
10



20



30



40

【0539】

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

【0540】

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

【0541】

C. 本発明の化合物の製造方法

本発明の化合物は、周知の標準合成方法論によって得られるものである。たとえば、M

50

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

【0542】

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

10

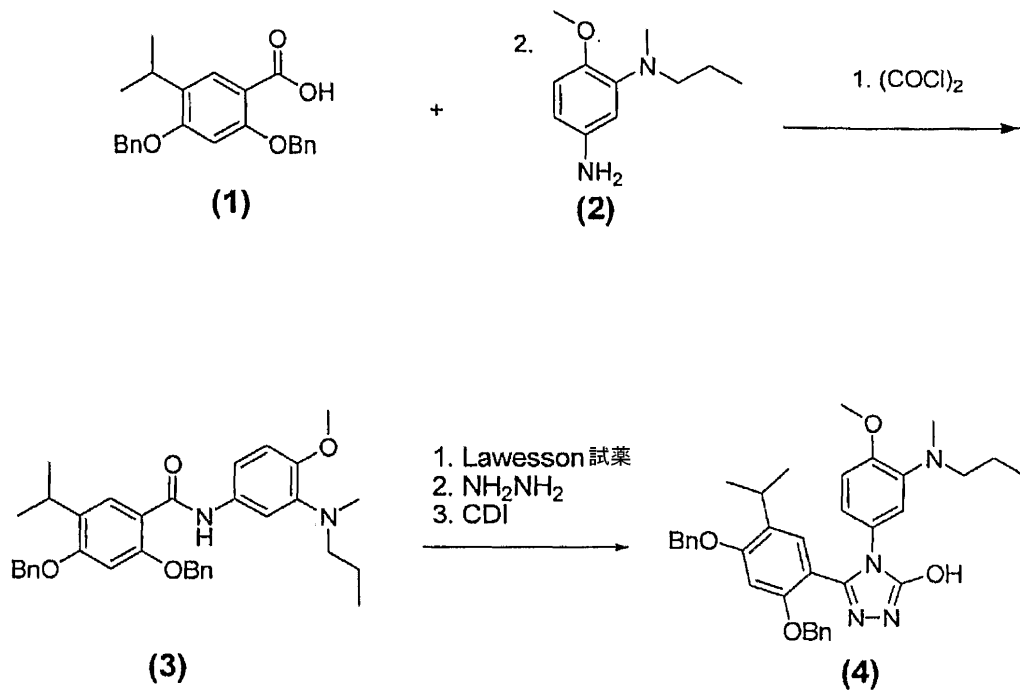
【0543】

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

20

【0544】

スキームI：本発明のトリアゾール化合物の合成



10

20

【0545】

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

30

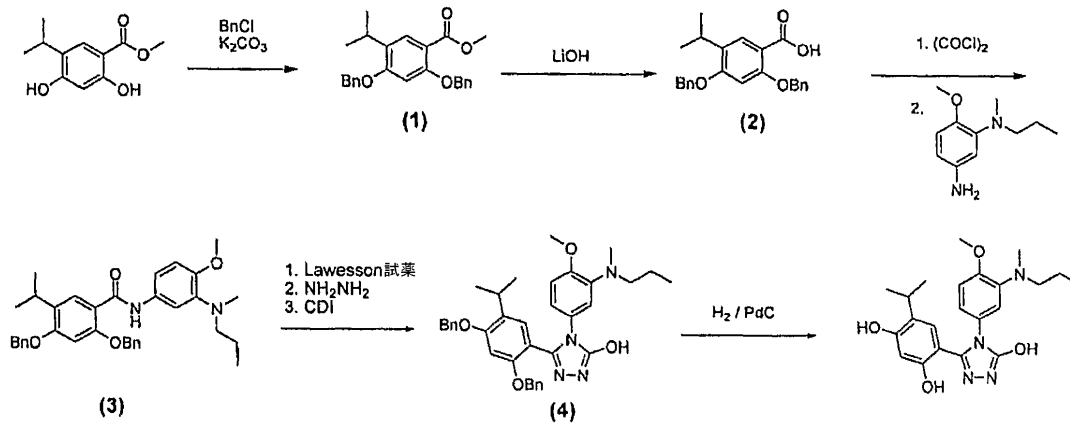
【0546】

一態様では、スキーム I I に示すようにして化合物を調製可能である。ジヒドロキシ安息香酸メチルエステルを塩化ベンジルと反応させ、ビスーベンジルオキシ安息香酸メチルエステル (1) を生成する。このビスーベンジルオキシ安息香酸メチルエステルを LiOH と一緒に加熱して、ビスーベンジルオキシ安息香酸 (2) を得ることができる。次に、このビスーベンジルオキシ安息香酸 (2) をアミノフェニルと反応させ、フェニルーベンズアミド (3) を生成する。さらに、このフェニルーベンズアミド (3) をヒドラジンと反応させて、トリアゾール (4) を得る。この状態で木炭パラジウムの存在下にてヒドロキシ基を脱保護し、最終生成物を得ることができる。

40

【0547】

スキーム I I



10

【0548】

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

【0549】

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

20

【0550】

(5) を CH₂Cl₂ に入れた攪拌溶液に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾールを加えて (5-イソチオシアナト-2-メトキシフェニル)-N-メチルプロピルアミン (6) を得ることが可能である。

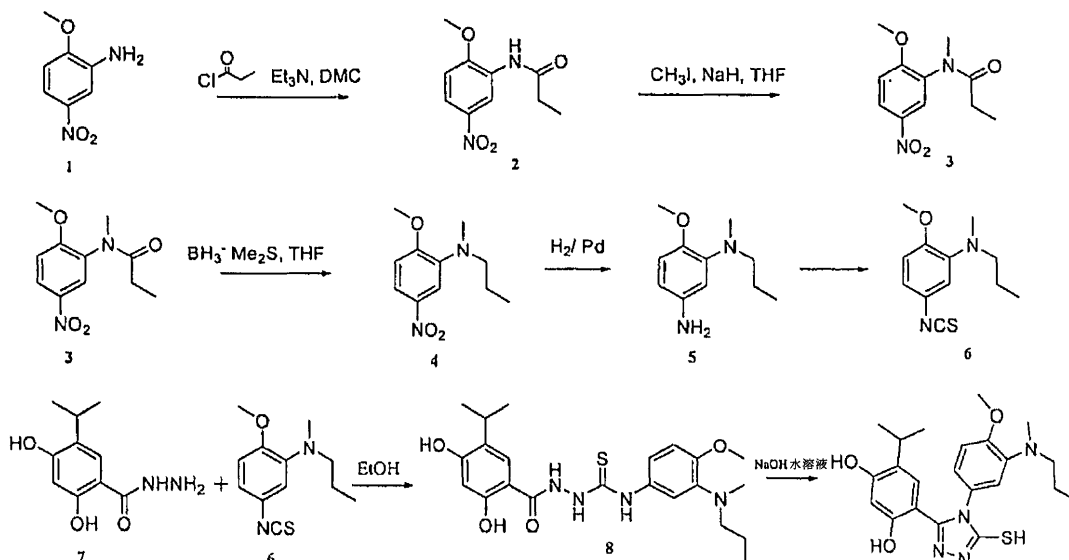
【0551】

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

30

【0552】

スキーム I I I



40

50

【0553】

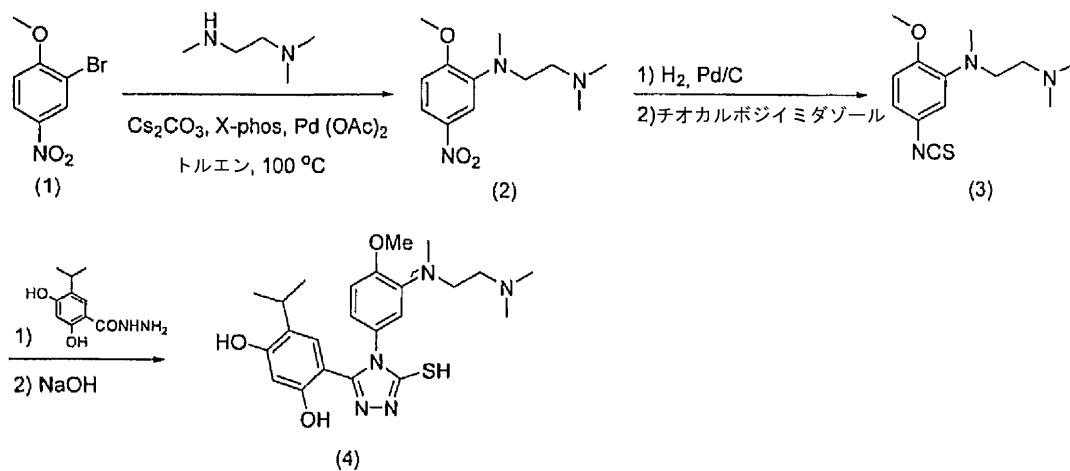
別の態様では、スキーム I V に示すようにして化合物を調製可能である。ブロモニトロベンゼン (1) を N^1, N^2, N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミンと反応させ、 N^1 -(ニトロフェニル)- N^1, N^2, N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (2) を得ることができる。(2) の溶液に水素化処理をほこし、セライトの短いパッドに通し、MeOH で洗浄し、減圧下で水分を抜くことができる。次に、(2) にチオカルボジイミダゾールを加えて N^1 -(イソチオシアナトフェニル)- N^1, N^2, N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (3) を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

【0554】

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

【0555】

スキーム I V

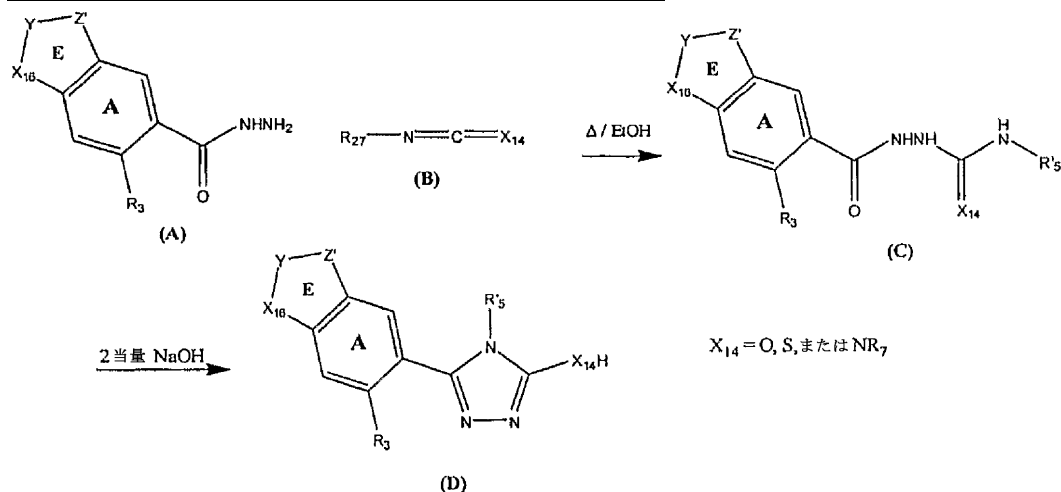


【0556】

ヒドラジド (A) を、イソシアナート ($X_{14} = O$)、イソチオシアネート ($X_{14} = S$) またはカルボジイミド ($X_{14} = NR_7$) (B) と一緒にアルコール中で加熱して、中間体 (C) を形成することで、本発明の特定の化合物を得ることができる。この中間体 (C) を約 2 モル当量の NaOH を含む水溶液中で加熱することで環化させ、トリアゾールコア (D) を得ることが可能である (下記スキーム V 参照)。

【0557】

スキーム V: 本発明のトリアゾール化合物の合成



【0558】

このように、本発明の化合物および中間体の調製に有用な開始材料は、商業入手が可能であるか、商業入手可能な材料から周知の合成方法および試薬を用いて調製できるものである。たとえば、エステル（6-ヒドロキシ-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルなど）または酸クロリドをヒドラジンと反応させることで、ヒドラジドを調製することができる。

【0559】

多数の方法で、第1級アミン基を有する化合物からイソシアナートおよびイソチオシアネート（ X_{14} は、それぞれOまたはSである）を形成することが可能である。たとえば、第1級アミンをホスゲンまたはチオホスゲンと反応させ、それぞれイソシアナートまたはイソチオシアネートを形成することができる。あるいは、シアナートまたはチオシアナートイオンをハロゲン化アルキルと反応させ、アルキルイソシアナートまたはアルキルイソチオシアネートを形成することができる。また、ジアゾニウム塩をチオシアナートイオンと反応させることで、イソチオシアネートを調製することも可能である。ピリジン、 $POCl_3$ 、 PCl_5 、 P_2O_5 -ピリジンおよび $Ph_3PBr_2-Et_3N$ 中にて塩化トシルなどの脱水剤を用いて尿素を脱水し、カルボジイミド（ X_{14} は NR_7 である）を調製することができる。イソシアナート、チオイソシアナートおよびカルボジイミドを調製する他の方法については、March, J., *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 第4版, 1992（その教示内容全体を援用する）に見られる。

【0560】

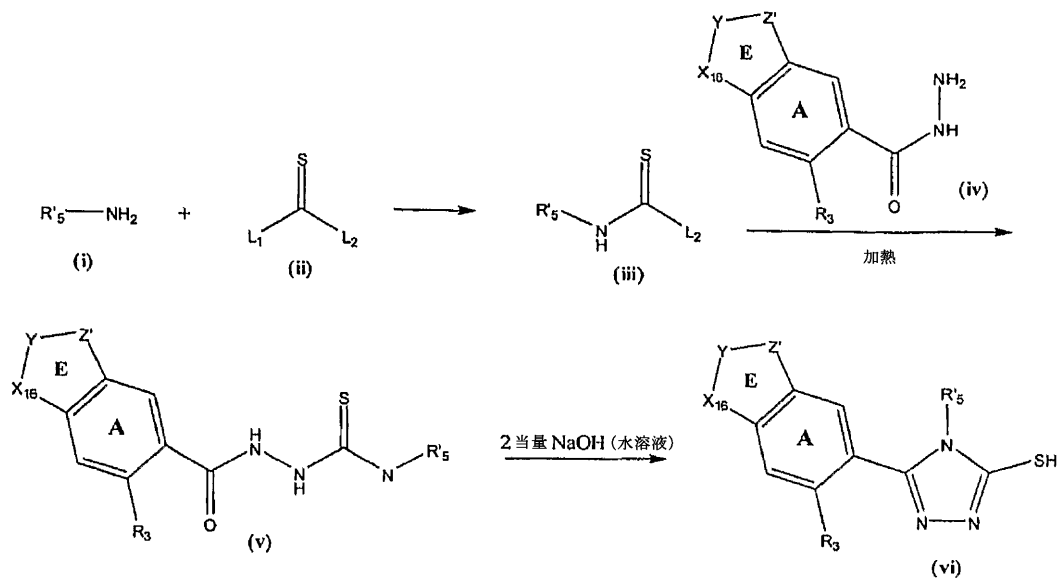
1つまたは複数の反応ステップの間、反応性官能基を保護しておき、後に脱保護してもとの官能性に戻すことが可能である。水酸基に適した保護基の例としては、ベンジル、メトキシメチル、アリル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、酢酸塩などがあげられる。好適なアミン保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、tert-ブチル、ベンジル、フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）があげられる。好適なチオール保護基の例としては、ベンジル、tert-ブチル、アセチル、メトキシメチルなどがあげられる。他の好適な保護基が当業者間で周知であり、T. W. Greene,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

【0561】

本発明の化合物を調製する別の方法をスキームVIに示す。この方法では、アリールまたはヘテロアリールアミン化合物（i）を、ほぼ室温で、イミダゾール-1-イル基などの2つの脱離基 L_1 および L_2 を有するチオカルボニル（ii）と一緒に攪拌し、化合物（iii）を形成する。一般に、チオカルボニル化合物が、化合物（i）よりもわずかにモル過剰の約1.05 eq. から約1.3 eq. で存在する。次に、化合物（iii）を溶媒中でヒドラジド化合物（iv）と組み合わせ、約0.5から5時間かけて約50℃から約100℃まで加熱して、化合物（v）を形成する。一般に、化合物（iii）および化合物（iv）は、ほぼ等モル比あるいは、化合物（iv）に対して化合物（iii）が約1.01から約1.1モル eq. など、化合物（iii）がわずかに過剰な状態で存在することができる。続いて、約2モル eq. のNaOHを含有する水溶液中に化合物（v）を懸濁させ、この溶液を約0.5時間から約2時間かけて約75℃から約110℃まで加熱することで化合物（v）を環化させ、本発明のトリアゾール化合物（vi）を形成することができる。一般に、化合物（v）を含有するNaOH溶液を脱気した上で、窒素またはアルゴンなどの不活性ガスの気泡を送り込んで加熱する。

【0562】

スキームVI：本発明のトリアゾール化合物の別の合成



10

【0563】

本発明の化合物を調製する別の方法をスキームV I Iに示す。この方法では、ビルスマイヤー反応を利用して、水酸基に対してオルト位にフェノール水酸基を有するアリールまたはヘテロアリールにアルデヒド基を加える。たとえば、ジアミノベンゼン(v i i)を3-オキソ-酪酸メチルエステル(v i i i)と反応させ、7-アミノ-4-メチル-1 H-キノリン-2-オン(i x)を形成する。7-アミノ-4-メチル-1 H-キノリン-2-オン(i x)のアミン基をジアゾニウム塩に変換し、これを水溶液中で $NaNO_2$ および H_2SO_4 で処理してヒドロキシ基で置換し、7-ヒドロキシ-4-メチル-1 H-キノリン-2-オン(x)を形成する。次に、この7-ヒドロキシ-4-メチル-1 H-キノリン-2-オン(x)を $POCl_3$ およびジメチルホルムアミド(DMF)で処理し、フェノール水酸基に対してオルト位でアルデヒド基を加えて、2-オキソ-7-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-ジヒドロ-1 H-キノリン-6-カルバルデヒド(x i)を形成する。さらに、たとえば塩基の存在下で2-オキソ-7-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-ジヒドロ-1 H-キノリン-6-カルバルデヒド(x i)を塩化ベンジルと反応させることで、この水酸基をベンジル基などのヒドロキシル保護基で保護し、2-オキソ-7-ベンジルオキシ-4-メチル-1, 2-ジヒドロ-1 H-キノリン-6-カルバルデヒド(x i i)を形成する。

20

30

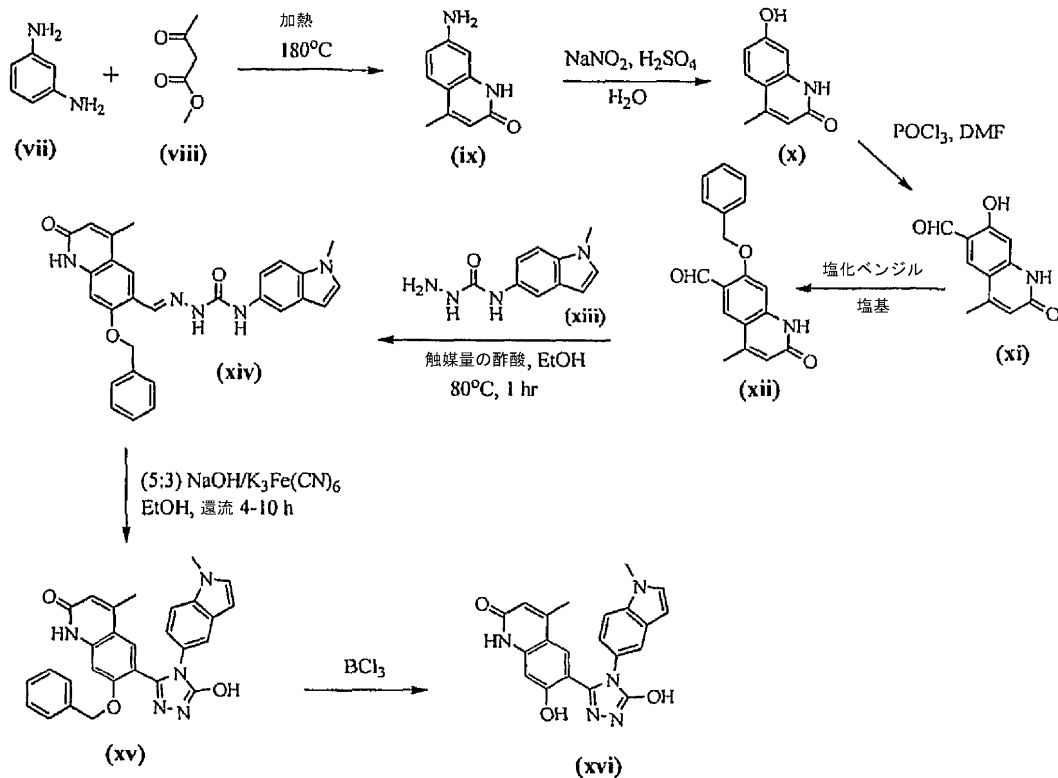
【0564】

1-メチル-6-アミノ-インドールをクロロギ酸フェニルと反応させ、1-メチル-1 H-インドール-6-フェニルカルバメートを形成し、これをジオキサン中にてヒドラジンと一緒に加熱して、1-メチル-1 H-インドール-6-アミノヒドリジド(x i i i)を形成する。この1-メチル-1 H-インドール-6-アミノヒドリジド(x i i i)を、触媒量の酢酸を用いてエタノール溶液中にて2-オキソ-7-ベンジルオキシ-4-メチル-1, 2-ジヒドロ-1 H-キノリン-6-カルバルデヒド(x i i)と一緒に加熱して、中間体(x i v)を形成する。この中間体(x i v)を、触媒量の(5:3) $NaOH/K_3Fe(CN)_6$ を用いてエタノール溶液中にて約4から10時間かけて加熱することで環化させてトリアゾール環を形成し、化合物(x v)を形成する。化合物(x v)の水酸基を BCl_3 で処理して脱保護し、本発明の化合物(x v i)を形成する。

40

【0565】

スキームV I I：本発明のトリアゾール化合物の別の合成



10

20

【0566】

また、2-メトキシ-4-アミノ安息香酸メチルエステル (xvii) のエタノール溶液をN-ブロモコハク酸アミドで処理して2-メトキシ-4-アミノ-5-ブロモ安息香酸メチルエステル (xviii) を形成し、インドールヒドラジドを調製することができる (スキームVII参照)。次に、2-メトキシ-4-アミノ-5-ブロモ安息香酸メチルエステル (xviii) のDMF溶液を、酢酸パラジウム、 Na_2CO_3 、トリフェニルホスフィンおよびヨウ化テトラブチルアンモニウムの存在下にてトリメチルプロプ-1-イニルシラン (xix) と反応させ、6-メトキシ-3-メチル-2-トリメチルシラニル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル (xx) を形成する。

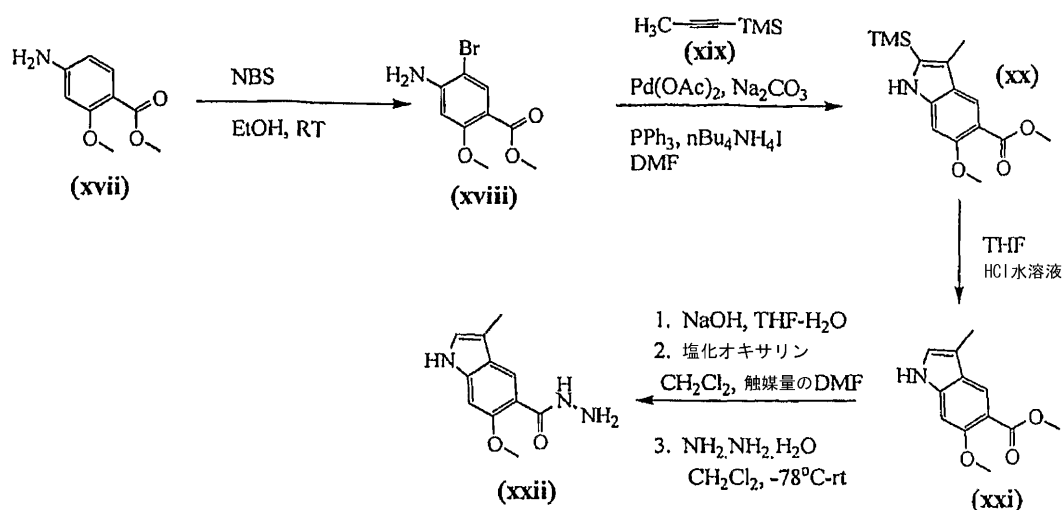
次に、この化合物 (xx) をHCl水溶液で処理してトリメチルシラニル基を除去し、6-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル (xxi) を形成する。化合物 (xxi) をTHF/ H_2O 溶液中にてNaOHで処理し、エステルをカルボン酸に変換する。さらに、このカルボン酸をジクロロメタンおよび触媒量のDMF中にて塩化オキサリルで処理して活性化させ、活性化したカルボン酸をジクロロメタン中にて水和ヒドラジンで処理してヒドラジドに変換し、6-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジド (xxii) を形成する。このヒドラジド (xxii) をスキームVまたはVIの方法に利用して本発明の化合物を形成することができる。

30

【0567】

スキームVII：1H-インドールヒドラジドの調製方法

40



10

【0568】

一態様では、本発明の化合物の環Aがヒドロキシル置換基 (substituent group) を有する。この態様では、ヒドロキシ基を *in vivo* で加水分解可能な部分で保護してプロドラッグを調製すると望ましいことがある。ヒドロキシ基を保護することで、本発明の化合物の循環半減期を改善できると思われる。また、ヒドロキシ基に付加した基によって本発明の化合物の水溶性が増すと望ましい。一態様では、4-メチル

ピペリジン-1-カルバモイル基を用いてヒドロキシ基を保護する (スキームIX参照)。この態様では、化合物(E)などの本発明の化合物を塩基の存在下にて約1モル当量の4-メチル

ピペリジン-1-カルボニルクロリド(F)で処理し、ヒドロキシ基が保護された化合物(G)を形成する。あるいは、化合物(E)を塩基の存在下にて約1モル当量の塩化アシルで処理することで最初にメルカプト基を保護し、中間体(H)を形成することも可能である。次に、中間体(H)を塩基の存在下にて約1モル当量の4-メチル

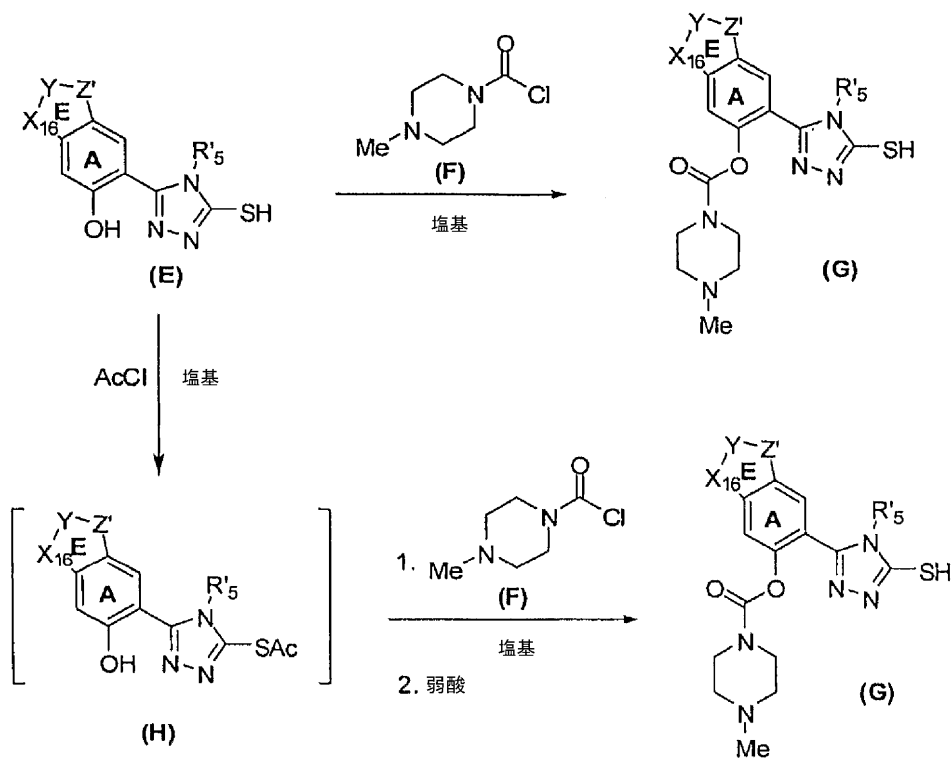
ピペリジン-1-カルボニルクロリド(F)と反応させることができ、続いて弱酸で処理してアセチル基を除去し、化合物(G)を形成することができる。

20

【0569】

スキームIX: 本発明の化合物の4-ヒドロキシ基が4-メチルピペリジン-1-カルバモイルで保護されているプロドラッグの調製

30



10

20

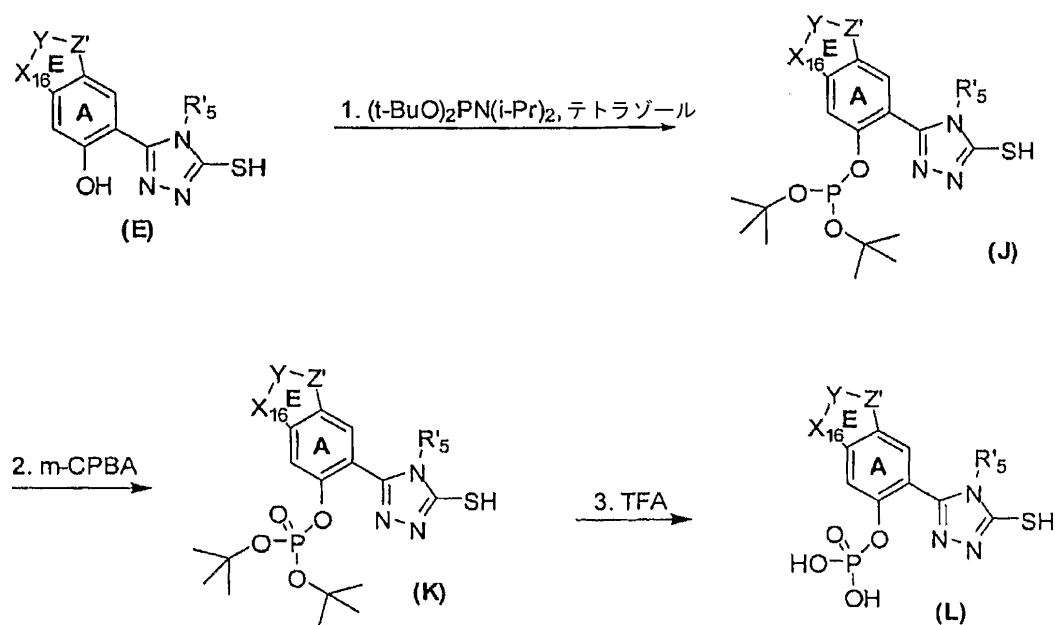
【0570】

環Aのヒドロキシ置換基にリン酸基を付加することで、本発明の化合物の別のプロドラッグを形成することができる（スキームX）。この態様では、化合物（E）などの本発明の化合物を、テトラゾールの存在下にて約1モル当量のジイソプロピル亜ホスホン酸ジ-*tert*-ブチルエステルで処理し、化合物（J）を得る。次に、亜リン酸基を*m*-CPBAで酸化させて化合物Kのリン酸ジ-*tert*-ブチルエステル基を形成する。さらに、トリフルオロ酢酸（TFA）を用いて-*tert*-ブチル基を加水分解し、リン酸基すなわち化合物Lを得る。

【0571】

スキームX：本発明の化合物の4-ヒドロキシ基がリン酸基で保護されたプロドラッグの調製

30

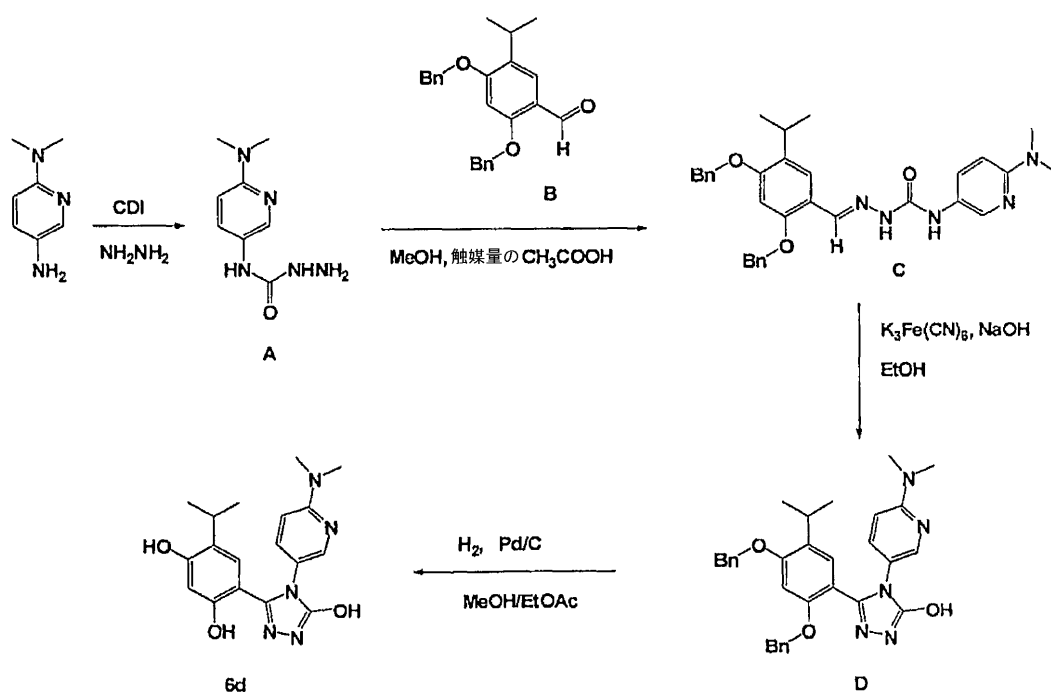


40

【0572】

スキームXI：特定のトリアゾール化合物の合成

50

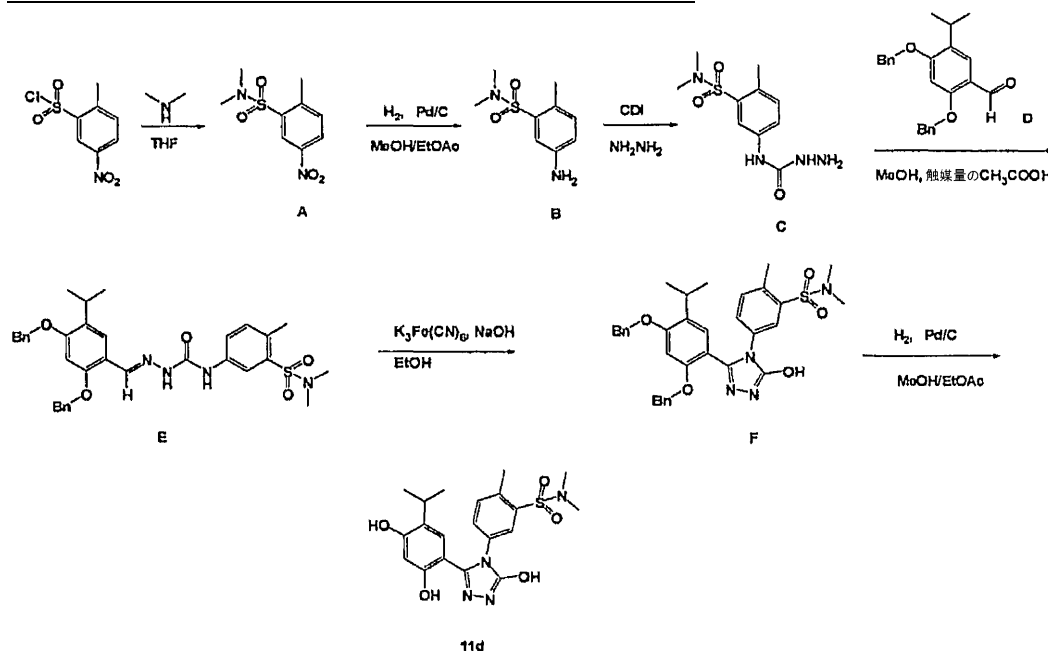


10

【0573】

スキームX I I：特定のトリアゾール化合物の合成

20



30

【0574】

D. 本発明の化合物の用途

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

40

【0575】

一態様では、本発明は、c-kitの異常な発現および／または活性化が要因として関連している癌を治療することを対象とするものである。この方法は、有効量の式(I)～(XL)で表される化合物および表1～5に記載の化合物を患者に投与する工程を含む。

【0576】

一態様では、本発明は、Bcr-Ablの発現が要因として関連している癌を治療することを対象とするものである。この方法は、有効量の式(I)～(XL)で表される化合

50

物および表 1 ～ 5 に記載の化合物を患者に投与する工程を含む。

【0577】

一態様では、本発明は、f l t - 3 の異常な発現および／または活性化が要因として関連している癌を治療することを対象とするものである。この方法は、有効量の式 (I) ～ (X L) で表される化合物および表 1 ～ 5 に記載の化合物を患者に投与する工程を含む。

【0578】

一態様では、本発明は、E G F R の異常な発現および／または活性化が要因として関連している癌を治療することを対象とするものである。この方法は、有効量の式 (I) ～ (X L) で表される化合物および表 1 ～ 5 に記載の化合物を患者に投与する工程を含む。

【0579】

一態様では、本発明は、正常な細胞に比してH s p 9 0 が過発現される癌を治療することを対象とするものである。この方法は、有効量の式 (I) ～ (X L) で表される化合物および表 1 ～ 5 に記載の化合物を患者に投与する工程を含む。H s p 9 0 が過発現される癌の例としては、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) があげられる。

【0580】

一局面において、本発明は、有効量の式 (I) ～ (X L) で表される化合物および表 1 ～ 5 に記載の化合物を細胞に投与する工程を含む、細胞におけるH s p 9 0 の活性を阻害する方法を提供する。一態様では、被検体、好ましくは哺乳動物およびより好ましくはヒトの細胞に、この化合物を投与する。

【0581】

別の局面では、本発明は、有効量の式 (I) ～ (X L) で表される化合物および表 1 ～ 5 に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における増殖性障害を治療または予防する方法を提供する。一態様では、ヒトに化合物を投与して増殖性障害を治療または予防する。別の態様では、増殖性障害が癌である。別の態様では、1 つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい態様では、別の治療薬が抗癌剤である。

【0582】

別の局面では、本発明は、有効量の式 (I) ～ (X L) で表される化合物および表 1 ～ 5 に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における癌を治療するための方法を提供する。一態様では、ヒトに化合物を投与して癌を治療または予防する。別の態様では、1 つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい態様では、1 つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【0583】

別の局面では、本発明は、有効量の式 (I) ～ (X L) で表される化合物および表 1 ～ 5 に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるc - k i t 関連癌を治療するための方法を提供する。一態様では、ヒトに化合物を投与してc - k i t 関連癌を治療または予防する。別の態様では、1 つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい態様では、1 つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【0584】

別の局面では、本発明は、有効量の式 (I) ～ (X L) で表される化合物および表 1 ～ 5 に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるB c r - A b l 関連癌を治療するための方法を提供する。一態様では、ヒトに化合物を投与してB c r - A b l 関連癌を治療または予防する。別の態様では、1 つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい態様では、1 つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【0585】

別の局面では、本発明は、有効量の式 (I) ～ (X L) で表される化合物および表 1 ～ 5 に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるf l t 3 関連癌を治療するための方法を提供する。一態様では、ヒトに化合物を投与してf l t 3 関連癌を治療または予防する。別の態様では、1 つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい態様では、1 つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

10

20

30

40

50

【0586】

別の局面では、本発明は、有効量の式（I）～（XL）で表される化合物および表1～5に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるEGFR関連癌を治療するための方法を提供する。一態様では、ヒトに化合物を投与してEGFR関連癌を治療または予防する。別の態様では、1つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい態様では、1つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【0587】

別の局面では、本発明は、有効量の式（I）～（XL）で表される化合物および表1～5に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、同じタイプの正常な細胞に比してHsp90が上方制御されることが特徴である哺乳動物における癌を治療するための方法を提供する。一態様では、ヒトに化合物を投与して、Hsp90の上方制御に関連した癌を治療または予防する。別の態様では、Hsp90の上方制御に関連した癌がDLBCLである。別の態様では、1つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい態様では、1つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

10

【0588】

別の局面では、本発明は、有効量の式（I）～（XL）で表される化合物および表1～5に記載の化合物を被検体に投与する工程を含む、血管形成の治療または阻害を必要とする被検体で、血管形成を治療または阻害するための方法を提供する。

【0589】

別の局面では、本発明は、新生血管を有効量の式（I）～（XL）で表される化合物および表1～5に記載の化合物と接触させる工程を含む、新生血管における血流を遮断、妨害、またはさもなくば乱す方法を提供する。一局面において、新生血管は被検体の体内にあり、有効量の式（I）～（XL）で表される化合物および表1～5に記載の化合物を被検体に投与することで、被検体における新生血管の血流を遮断、妨害、またはさもなくば乱す。一局面において、被検体はヒトである。

20

【0590】

本発明は、有効量の式（I）～（XL）で表される化合物および表1～5に記載の化合物を投与する工程を含む、感染症の予防、治療、管理または改善を必要とする被検体において、感染症を予防、治療、管理または改善するための方法を提供する。

【0591】

一局面において、本発明は、真菌感染症を治療または予防する方法を対象とする。

30

【0592】

一局面において、本発明は、酵母感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0593】

一局面において、本発明は、カンジダ（Candida）酵母によって生じる酵母感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0594】

一局面において、本発明は、細菌感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0595】

一局面において、本発明は、グラム陽性菌によって生じる細菌感染症を治療または予防する方法を対象とする。

40

【0596】

一局面において、本発明は、グラム陰性菌によって細菌感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0597】

一局面において、本発明は、ウイルス感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0598】

一局面において、本発明は、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルスまたはHIVウイルスによって生じるウイルス感染症を治療または予防する方法を対象とする。

50

【0599】

一局面において、本発明は、インフルエンザA型ウイルス、単純ヘルペス1型ウイルス、C型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、HIV-1ウイルスまたはエプスタイン・バーウイルスによって生じるウイルス感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0600】

一局面において、本発明は、寄生虫感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0601】

一局面において、本発明は、原虫感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0602】

一局面において、本発明は、熱帯熱マラリア原虫またはクルーズトリパノソーマによって生じる感染症を治療または予防する方法を対象とする。 10

【0603】

一局面において、本発明は、リーシュマニア原虫によって生じる感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0604】

一局面において、本発明は、アメーバー感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0605】

一局面において、本発明は、蠕虫感染症を治療または予防する方法を対象とする。

【0606】

一局面において、本発明は、マンソン住血吸虫によって生じる感染症を治療または予防する方法を対象とする。 20

【0607】

一局面において、本発明の化合物を1つまたは複数の別の抗感染症治療薬との組み合わせで投与する。

【0608】

本発明は、有効量の式(I)～(XL)で表される化合物および表1～5に記載の化合物を投与する工程を含む、トポイソメラーゼIIを阻害するための方法を提供する。

【0609】

別の態様では、トポイソメラーゼIIが疾患に関連し、化合物を投与する工程でその疾患が治療または予防される。 30

【0610】

一局面において、疾患は増殖性疾患である。

【0611】

別の局面では、増殖性疾患が癌である。

【0612】

一局面において、疾患は感染症である。

【0613】

本発明は、有効量の式(I)～(XL)で表される化合物および表1～5に記載の化合物を投与する工程を含む、炎症性障害の治療を必要とする被検体において炎症性障害を治療する方法を提供する。一態様では、炎症性障害は、移植片拒絶反応、皮膚移植片拒絶反応、関節炎、関節リウマチ、変形性関節炎および骨吸収増大に関連する骨疾患；炎症性腸疾患、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、クローン病；喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性気道疾患；角膜変性症、トラコーマ、回旋糸状虫症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、眼内炎；歯肉炎、歯周炎；結核；ライ病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎、腎症；硬化性皮膚炎、乾癬、湿疹；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、AIDS関連神経変性、アルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ウイルス性または自己免疫性脳炎；自己免疫障害、免疫複合体血管炎、全身性狼瘡およびエリテマトーデス；紅斑性狼瘡(SLE)；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、子癇前症；慢性肝不全、脳外傷および脊髄 40 50

外傷からなる群より選択される。

【0614】

本発明は、有効量の式(I)～(XL)で表される化合物および表1～5に記載の化合物を投与する工程を含む、免疫障害の治療を必要とする被検体において免疫障害を治療する方法を提供する。一態様では、免疫障害は、多発性硬化症、重症筋無力症、ギラン・バレー、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群、ウェゲナー肉芽腫症などの血管炎、ベーチェット病、乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、1型または免疫介在性の真性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎および精巣炎、副腎の自己免疫障害、関節リウマチ、紅斑性狼瘡、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎およびシェーグレン症候群からなる群より選択される。

10

【0615】

本発明は、有効量の式(I)～(XL)で表される化合物および表1～5に記載の化合物を投与する工程を含む、免疫応答の抑制を必要とする被検体において免疫応答を抑制する方法を提供する。一態様では、免疫抑制を必要とする被検体は、皮膚移植、心臓、腎臓、肺、肝臓、膵臓、角膜、腸、胃などの臓器移植または組織移植を受けた被検体である。別の態様では、免疫抑制を必要とする被検体は、幹細胞移植を受けた被検体である。移植は、同系移植(すなわち、遺伝的構成が同一のドナーからの移植)、同種移植(すなわち、同一種のドナーからの移植)または異種移植(すなわち、異なる種のドナーからの移植)があり得る。

20

【0616】

本発明は、このような治療を必要とする被検体においてG-CSF、GM-CSF、IL-12、IL-1 β 、IL-23、IL-6、IL-8およびTNF- α などの炎症性サイトカインの生成を阻害する方法を提供する。この方法は、有効量の式(I)～(XL)で表される化合物および表1～5に記載の化合物を被検体に投与する工程を含む。

【0617】

1. c-k i t 関連癌

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

30

40

【0618】

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

50

るという報告がなされている (Bediら、1995、Blood、86:1148~1158)。p210. sup. BCR-ABLおよびc-kit RTKはいずれもアポトーシスを阻害し、p62. sup. dokが基質ではないかとされている (Carpinoら、1997、Cell、88:197~204) ため、これらのキナーゼによるクロン増殖が共通のシグナル伝達経路によって生じる可能性がある。しかしながら、c-kitはp210. sup. BCR-ABLと直接相互作用するとの報告もある (Hall lekら、1996、Brit. J. Haem.、94:5~16) ことから、c-kitがCML病理において一層原因性の高い役割を果たしているかもしれないと思われる。このため、本発明の化合物でHsp90を阻害することで生じるc-kitの分解がCMLの治療において有用であることが分かるであろう。

10

【0619】

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

20

【0620】

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

30

【0621】

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

40

50

dohら、1994、J. Urol.、152:2151~2154)。これらの腫瘍はc-kitおよびSCFの両方を発現し、自己分泌ループが、E6およびE7との会合による網膜芽細胞腫遺伝子産物および機能的p53の細胞損失に関連した腫瘍形成の一助となっている可能性がある(Kondohら、1995、Oncogene、10:341~347)(Dysonら、1989、Science、243:934~937;Wernessら、1990、Science、248:76~79;Scheffnerら、1990、Cell、63:1129~1136)。HPV16 E6およびE7を発現しているマウスでは、SCFの欠陥シグナル伝達突然変異体(Kondohら、1995、Oncogene、10:341~347)またはc-kit(Liら、1996、Canc. Res.、56:4343~4346)によって精巣腫瘍の形成が阻害された。c-kitキナーゼ活性化は、これらの動物での腫瘍形成において中心的役割を果たすため、Hsp90を阻害し、これによってc-kitの分解を引き起こす本発明の化合物は、ヒトパピローマウイルスに関連した精巣腫瘍の予防または治療に有用なものとなろう。

10

【0622】

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

20

【0623】

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

30

【0624】

c-kitと星状細胞腫の病理との関連性はそれほど明らかではない。正常な星状細胞でのc-kit発現についての報告がなされてはいる(Nataliら、1992、Int. J. Canc.、52:197~201)、(Tadaら、1994、J. Neuro.、80:1063~1073)が、これが発現されないという報告をしているものもある(Kristtら、1993、Neuro.、33:106~115)。前者の場合、高悪性度の腫瘍で高レベルのc-kit発現が観察された(Kristtら、1993、Neuro.、33:106~115)のに対し、後者の場合は、研究者らは星状細胞腫の発現をまったく検出することができなかった。また、神経芽細胞腫でのc-kitおよびSCFの発現については相反する報告も存在する。ある研究では、神経芽細胞腫細胞株がSCFを頻繁に発現するがc-kitはほとんど発現しないことを見いだした。一次腫瘍では、神経芽細胞腫の約8%でc-kitが検出されたのに対し、SCFは腫瘍の1

40

50

8%で認められた (Beckら、1995、Blood、86:3132~3138)。これとは対照的に、他の研究 (Cohenら、1994、Blood、84:3465~3472) では、検討対象とした14の神経芽細胞腫細胞株すべてにc-kit/SCF自己分泌ループが含まれ、受容体とリガンド両方の発現が検討対象とした腫瘍試料の45%で観察された。2つの細胞株では、抗-c-kit抗体が細胞増殖を阻害したことから、SCF/c-kit自己分泌ループが増殖に関与しているのではないかと思われた (Cohenら、1994、Blood、84:3465~3472)。このため、本発明の化合物でHsp90を阻害して生じるc-kitの分解は、中枢神経系のいくつかの癌の治療に効果のある手段となるであろう。

【0625】

10

2. Bcr-Abl 関連癌

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

【0626】

20

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

30

【0627】

3. FLT3 関連癌

40

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

【0628】

4. EGFR 関連癌

EGFR関連癌は、不適切なEGFR活性 (構成的チロシンキナーゼ活性を生じるEGFRの突然変異またはEGFRの過発現など) が要因として関連している癌である。不適切なEGFR活性は、神経芽細胞腫、直腸癌、結腸癌、家族性大腸腺腫症および遺伝性非

50

ポリポーシス性直腸結腸癌などの腸の癌、食道癌、口唇癌、咽頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、延髄性甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、腎癌、腎実質癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛癌、臍臓癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、泌尿器癌、黒色腫、神経膠芽腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢性神経外胚葉性腫瘍などの脳腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、成人T細胞白血病リンパ腫、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫および形質細胞腫などのヒトの多数の癌で、予後不良と関連している。

10

【0629】

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

【0630】

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

20

【0631】

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

【0632】

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

30

【0633】

5. 併用療法と不応癌の治療

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

40

【0634】

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

【0635】

50

特定の態様では、本発明の1種または複数種の化合物を含む薬学的組成物を、被検体、好ましくはヒトに投与して、癌などの増殖性障害またはその1つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善する。本発明によれば、本発明の薬学的組成物は、1種または複数種の他の作用剤（増殖性障害またはその症状の予防、治療または改善に現時点で用いられている、この目的で従来用いられてきた、あるいはこの目的で有用であることが知られている予防薬または治療薬など）も含むものであってもよい。

【0636】

本発明は、癌などの増殖性障害またはその1つまたは複数の症状を、このような増殖性障害に対する既存の作用剤療法に対して（完全にまたは部分的に）不応の被検体において、予防、管理、治療または改善するための方法を提供し、前記方法は、前記被検体に、有効量である用量の本発明の1種または複数種の化合物と、有効量である用量の1種または複数種の処置剤（増殖性障害またはその症状の予防、治療、管理または改善に有用な1種または複数種の予防薬または治療薬）とを投与する工程を含む。本発明はまた、他の処置剤に対して不応であることが明らかになっているが、もはやこれらの処置剤での治療を受けていない患者に、他の任意の作用剤との組み合わせで、本発明の1種または複数種の化合物を投与することで、増殖性障害またはその症状を予防、治療、管理または改善するための方法を提供する。

10

【0637】

本発明の化合物および／または他の処置剤については、当業者間で周知のどのような経路で被検体に投与してもよい。投与経路の例としては、静脈内投与、皮内投与、皮下投与といった非経口投与、経口投与（吸入など）、鼻腔内投与、経皮投与（局所投与）、経粘膜投与および直腸投与があげられるが、これに限定されるものではない。

20

【0638】

6) 本発明の化合物と組み合わせると有用な作用剤

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

30

【0639】

一態様では、チロシンキナーゼ阻害剤（EGFRチロシンキナーゼ活性を阻害するゲフィチニブまたはエルロチニブなど）である作用剤と一緒に本発明の化合物を投与することができる。別の態様では、癌がチロシンキナーゼ阻害剤（ゲフィチニブまたはエルロチニブなど）に対して耐性となってしまった患者に本発明の化合物を投与することができる。この態様では、本発明の化合物を単独またはチロシンキナーゼ阻害剤との組み合わせで投与することができる。

40

【0640】

別の態様では、本発明の化合物は、Bcr-Ablのチロシンキナーゼ活性を阻害することで作用する化学療法剤であるイマチニブに対して耐性になってしまった血液癌患者を治療するのに有用である。慢性期のCML患者ならびに急性転化したCML患者では、イマチニブでの治療によって一般には寛解が誘発されることになる。しかしながら、多くの症例で、特に寛解前に急性転化した患者では、チロシンキナーゼドメインでBcr-Abl融合タンパク質に突然変異が生じてこのタンパク質をイマチニブ耐性にしてしまうため

50

、寛解が長続きしない。(Nimmanapalliら、Cancer Research (2001)、61:1799~1804; Gorreら、Blood (2002)、100:3041~3044を参照のこと。これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する)。本発明の化合物は、Bcr-Abl/Hsp90複合体を破壊するHsp90の活性を阻害することで作用する。Bcr-Ablは、Hsp90との複合体でなければほどなくして分解される。よって、本発明の化合物はイマチニブ耐性白血病の治療に有効である。これは、本発明の化合物がイマチニブとは異なる機序で作用するためである。イマチニブに対して耐性ではないBcr-Abl関連癌のある患者あるいは、癌がイマチニブに対して耐性になってしまった患者に、本発明の化合物を単独またはイマチニブとの併用で投与することが可能である。

10

【0641】

本発明の化合物と同時投与可能な抗癌剤としては、微小管形成を促進および安定化することで作用する周知の抗癌薬であって、「パクリタキセル」とも呼ばれるタキソール(商標)ならびに、タキソテール(商標)などのタキソール(商標)の類似品があげられる。構造面での共通の特徴としてタキサン型の基本骨格を有する化合物も、微小管の安定化または阻害によるG2-M期の細胞を抑止する機能があることが示されている。

【0642】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能な他の抗癌剤としては、アバスチン、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシビシン; アクラルビシン; アコダゾール塩酸塩; アクロニン; アドゼレシン; アルデスロイキン; アルトレタミン; アンボマイシン; 酢酸アメタントロン; アミノグルテチミド; アムサクリン; アナストロゾール; アントラマイシン; アスパラギナーゼ; アスペルリン; アザシチジン; アゼテパ; アゾトマイシン; バチマスタット; ベンゾデパ; ビカルタミド; ビサントレン塩酸塩; ジメシル酸ビスナフィド; ビゼレシン; 硫酸ブレオマイシン; プレキナルナトリウム; プロピリミン; ブスルファン; カクチノマイシン; カルステロン; カラセミド; カルベチマー; カルボプラチン; カルムスチン; 塩酸カルビシン; カルゼレシン; セデフィンゴール; クロラムブシル; シロレマイシン; クラドリビン; メシル酸クリスナトール; シクロホスファミド; シタラビン; ダカルバジン; 塩酸ダウノルビシン; デシタビン; デキソルマプラチン; デザグアニン; メシル酸デザグアニン; ジアジクオン; ドキソルビシン; 塩酸ドキソルビシン; ドロロキシフェン; クエン酸ドロロキシフェン; プロピオン酸ドロモスタノロン; デュアゾマイシン; エダトレキセート; 塩酸エフロルニチン; エルサミトルシン; エンロプラチン; エンプロマート; エピプロピジン; 塩酸エピルビシン; エルプロゾール; 塩酸エソルビシン; エストラムスチン; リン酸エストラムスチンナトリウム; エタニダゾール; エトポシド; リン酸エトポシド; エトプリン; 塩酸ファドロゾール; ファザラビン; フェンレチニド; フロクスウリジン; リン酸フルダラビン; フルオロウラシル; フルロシタビン; フォスキドン; フォストリエシンナトリウム; ゲムシタビン; 塩酸ゲムシタビン; ヒドロキシウレア; 塩酸イダルビシン; イホスファミド; イルモフォシン; インターロイキンII (組換えインターロイキンIIまたはrIL2を含む)、インターフェロン α 2a; インターフェロン α 2b; インターフェロン α n1; インターフェロン α n3; インターフェロン β Ia; インターフェロン γ Ib; イブ
ロプラチン; 塩酸イリノテカン; 酢酸ランレオチド; レトロゾール; 酢酸リユープロライド; 塩酸リアロゾール; ロメトレキソールナトリウム; ロムスチン; 塩酸ロソキサントロン; マソプロコール; マイタンシン; 塩酸メクロレタミン; 酢酸メゲストロール; 酢酸メレンゲストロール; メルファラン; メノガリル; メルカプトプリン; メトトレキサート; メトトレキサートナトリウム; メトプリン; メツレデパ; ミチンドミド; マイトカルシン; マイトクロミン; マイトギリン; マイトマルシン; マイトマイシン; マイトスパー; ミトタン; 塩酸ミトキサントロン; ミコフェノール酸; ノコダゾール; ノガラマイシン; オルマプラチン; オキシスラン; ペガスパルガーゼ; ペリオマイシン; ペンタムスチン; 硫酸ペプロマイシン; ペルフォスファミド; ピポプロマン; ピポスルファン; 塩酸ピロキサントロン; プリカマイシン; プロメスタン; ポルフィマーナトリウム; ポルフィロマイシ

20

30

40

50

ン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸プロマイシン；ピラゾ
 フリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン
 ；シムトラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニ
 ウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロ
 フェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；塩酸テロキサントロン
 ；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグ
 アニン；チオテパ；チアゾプリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレスト
 ロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；ト
 リプトレリン；塩酸ツブゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベル
 テポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン
 ；硫酸ビネピジン；硫酸ピングリシネート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルピン；
 硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸
 ゴルピシンがあげられる。

10

【0643】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能な他の抗癌薬としては、20-エピー-1，25
 ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルピシン；ア
 シルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタ
 ゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブ
 リン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラ
 ホリド；血管形成阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリクス；抗背
 方化形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；アンチネオ
 プラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸アフジコリン；アポトーシ
 ス遺伝子モジュレータ；アポトーシスレギュレータ；アプリン酸；ara-CDP-DL
 -PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；
 アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザト
 キシン；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR
 /ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；βラクタム誘
 導体；β-アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ビカルタミド
 ；ビスアントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレ
 シン；ブレフレート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポ
 トリオール；カルホスチンC；カンプトセシン誘導体；カナリアボックスIL-2；カペ
 シタピン；カルボキサミド-アミノトリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；C
 aRest M3；CARN 700；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナー
 ゼ阻害剤（ICOS）；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロリン
 ；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シスポルフィリン；クラドリピン
 ；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コン
 プレタスタチンA4；コンプレタスタチン類似体；コナゲニン；クラムベスシジン816
 ；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；キュラシンA；シ
 クロペンタアントラキノン；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスファート
 ；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタピン；デヒドロジデムニン
 B；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド；デクスラゾキサン；デクスベ
 ラパミル；ジアジコン；ジデムニンB；ダイドクス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ
 -5-アザシチジン；9-ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール
 ；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマ
 イシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチ
 ン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；
 エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトポ
 シド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラス
 チム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラ
 ビン；塩酸フルオロダウノルニシン；ホルフェニメクス；ホルメスタン；ホストリエシン

20

30

40

50

; ホテムスチン; ガドリニウムテキサフィリン; 硝酸ガリウム; ガロシタビン; ガニレリクス; ゼラチナーゼ阻害剤; ゲムシタビン; グルタチオン阻害剤; ヘプスルファム; ヘレグリン; ヘキサメチレンビスアセトアミド; ヒペリシン; イバンドロン酸; イダルビシン; イドキシフェン; イドラマントン; イルモホシン; イロマスタット; イミダゾアクリドン; イミキモド; 免疫賦活ペプチド; インスリン様成長因子-1受容体阻害剤; インターフェロンアゴニスト; インターフェロン; インターロイキン; イオベングアン; ヨードドキソルビシン; イポメアノール, 4-; イロプラクト; イルソグラジン; イソベンガゾール; イソホモハリコンドリンB; イタセトロン; ジャスプラキノリド; カハラリドF; ラメラリン-Nトリアセテート; ランレオチド; レイナマイシン; レノグラスチム; 硫酸レンチナン; レプトールスタチン; レトロゾール; 白血病阻害因子; 白血球αインターフェロン; ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン; リュープロレリン; レバミゾール; リアロゾール; 直鎖状ポリアミン類似体; 親油性二糖ペプチド; 親油性白金化合物; リソクリナミド7; ロバプラチン; ロンブリシン; ロメトレキソール; ロニダミン; ロソキサントロン; ロバスタチン; ロキソリビン; ルルトテカン; ルテチウムテキサフィリン; リソフィリン; 溶解ペプチド; マイタンシン; マンノスタチンA; マリマスタット; マソプロコール; マスピン; マトリリシン阻害剤; マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤; メノガリル; メルバロン; メテレリン; メチオニナーゼ; メトクロプラミド; MIF阻害剤; ミフェプリストン; ミルテホシン; ミリモスチム; ミスマッチの二本鎖RNA; ミトグアゾン; ミトラクトール; マイトマイシン類似体; ミトナフィド; マイトトキシシン線維芽細胞成長因子-サポリン; ミトキサントロン; モファロテン; モルグラモスチム; モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン; モノホスホリルリピドA+ミオバクテリウム細胞壁s k; モピダモール; 多剤耐性遺伝子阻害剤; 多腫瘍サプレッサ1をベースにした処置剤; マスタード抗癌剤; ミカペルオキシドB; マイコバクテリア細胞壁抽出物; ミリアボロン; N-アセチルジナリン; N-置換ベンズアミド; ナファレリン; ナグレスチップ; ナロキソン+ペンタゾシン; ナパビン; ナフテルピン; ナルトグラスチム; ネダプラチン; ネモルビシン; ネリドロロン酸; 中性エンドペプチダーゼ; ニルタミド; ニサマイシン; 一酸化窒素調節物質; ニトロキシド抗酸化剤; ニトルリン; O6-ベンジルグアニン; オクトレオチド; オキセノン; オリゴヌクレオチド; オナプリストン; オンダンセトロン; オンダンセトロン; オラシン; 経口サイトカイン誘導物質; オルマプラチン; オサテロン; オキサリプラチン; オキサウノマイシン; パラウアミン; パルミトイルリゾキシシン; パミドロロン酸; パナキシトリオール; パノミフェン; パラバクチン; パゼリブチン; ペガスパルガーゼ; ペルデシン; ポリ硫酸ペントサンナトリウム; ペントスタチン; ペントロゾール; ペルフルブロン; ペルホスファミド; ペリリルアルコール; フェナジノマイシン; 酢酸フェニル; ホスファターゼ阻害剤; ピシバニール; 塩酸ピロカルピン; ピラルビシン; ピリトレキシム; プラセチンA; プラセチンB; プラスミノーゲン活性化因子阻害剤; 白金複合体; 白金化合物; 白金-トリアミン複合体; ポルフィマーナトリウム; ポルフィロマイシン; プレドニゾン; プロピルビスアクリドン; プロスタグランジンJ2; プロテアソーム阻害剤; プロテインAベースの免疫調節物質; タンパク質キナーゼC阻害剤; タンパク質キナーゼC阻害剤; 微小藻類; タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤; プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤; プルプリン; ピラゾロアクリジン; ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート; rafアンタゴニスト; ラルチトレキシド; ラモセトロン; rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤; ras阻害剤; ras-GAP阻害剤; 脱メチル化レテリブチン; レニウムRe186エチドロナート; リゾキシシン; リボザイム; RIIレチンアミド; ログレチミド; ロヒツキン; ロムルチド; ロキニメクス; ルビギノンB1; ルボキシル; サフィンゴール; サイントピン; SarCNU; サルコフィトールA; サルグラモスチム; Sdi1模倣薬; セムスチン; 老化由来阻害因子1; センスオリゴヌクレオチド; シグナル伝達阻害剤; シグナル伝達調節物質; 単鎖抗原結合タンパク質; シゾフィラン; ソブゾキサン; ボロカプタートナトリウム; フェニル酢酸ナトリウム; ソルベロール; ソマトメジン結合タンパク質; ソネルミン; スパルホス酸; スピカマイシンD; スピロムスチン; スプレノベンチ

10

20

30

40

50

ン；スポンジスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド；ストロメライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガラナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチン模倣薬；チマルファシン；サイモポエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリブトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来増殖阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子処置剤；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキシサルチン；ビタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；ジノスタチンスチマラーがあげられる。好ましい抗癌薬は5-フルオロウラシルおよびロイコボリンである。

【0644】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能な他の化学療法剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然物またはホルモンがあげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物においてT細胞悪性腫瘍の治療または予防に有用なアルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード（メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（ブスルファンなど）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチンなど）またはトリアゼン（デカルバジンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物においてT細胞悪性腫瘍の治療または予防に有用な代謝拮抗剤の例としては、葉酸類似体（メトトレキサートなど）またはピリミジン類似体（シタラビンなど）、プリン類似体（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物においてT細胞悪性腫瘍の治療または予防に有用な天然物の例としては、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチンなど）、エピポドフィロトキシシン（エトポシドなど）、抗生物質（ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシンなど）、酵素（L-アスパラギナーゼなど）または生物学的応答調節物質（インターフェロンαなど）があげられるが、これに限定されるものではない。

【0645】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能なアルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード（メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（ヘキサメチルメラミン、チオテパなど）、スルホン酸アルキル（ブスルファンなど）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）またはトリアゼン（デカルバジンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防に有用な代謝拮抗剤の例としては、葉酸類似体（メトトレキサートなど）またはピリミジン類似体（フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビンなど）、プリン類似体（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防に有用な天然物の例としては、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチンなど）、エピポドフィロトキシシン（エトポシド、テニポシドなど）、抗生物質（アクチノマイシンD、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシンなど）、酵素（L-アスパラギナーゼなど）または生物学的応答調節物質（インターフェロンαなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防に有用なホルモンおよびアンタゴニストの例としては、副腎皮質ステロイド（プレドニゾンなど）、プロゲスチン（カプロン酸ヒドロキシプロゲス

テロン、酢酸メゲストール、酢酸メドロキシプロゲステロンなど）、エストロゲン（ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール）、抗エストロゲン（タモキシフェンなど）、アンドロゲン（プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロンなど）、抗アンドロゲン（フルタミドなど）、性腺刺激ホルモン放出ホルモン類似体（ロイプロリドなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防のために使用可能な他の作用剤としては、白金配位錯体（シスプラチン、カルボプラチンなど）、アントラセンジオン（ミトキサントロンなど）、置換尿素（ヒドロキシ尿素など）、メチルヒドラジン誘導体（プロカルバジンなど）、副腎皮質抑制物質（ミトタン、アミノグルテチミドなど）があげられる。

【0646】

微小管の安定化または阻害によってG2-M期の細胞を抑止して作用し、本発明の化合物と組み合わせて使用可能な抗癌剤の例としては、限定されることなく、以下の市販薬および開発中の薬剤があげられる。エルブロゾール（R-55104としても周知）、ドラスタチン10（DLS-10およびNSC-376128としても周知）、イセチオン酸ミボブリン（CI-980としても周知）、ピンクリスチン、NSC-639829、ジスコデルモリド（NVP-XX-A-296としても周知）、ABT-751（アボット（Abbott）、E-7010としても周知）、アルトリルチン（アルトリルチンAおよびアルトリルチンCなど）、スポンギスタチン（スポンギスタチン1、スポンギスタチン2、スポンギスタチン3、スポンギスタチン4、スポンギスタチン5、スポンギスタチン6、スポンギスタチン7、スポンギスタチン8およびスポンギスタチン9など）、セマドチン塩酸塩（LU-103793およびNSC-D-669356としても周知）、エポチロン（エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC（デスオキシエポチロンAまたはdEpoAとしても周知）、エポチロンD（KOS-862、dEpoBおよびデスオキシエポチロンBとも呼ばれる）、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N-オキシド、エポチロンA N-オキシド、16-アザ-エポチロンB、21-アミノエポチロンB（BMS-310705としても周知）、21-ヒドロキシエポチロンD（デスオキシエポチロンFおよびdEpoFとしても周知）、26-フルオロエポチロンなど）、アウリスタチンPE（NSC-654663としても周知）、ソブリドチン（TZT-1027としても周知）、LS-4559-P（ファルマシア（Pharmacia）、LS-4577としても周知）、LS-4578（ファルマシア（Pharmacia）、LS-477-Pとしても周知）、LS-4477（ファルマシア（Pharmacia））、LS-4559（ファルマシア（Pharmacia））、RPR-112378（アヴェンティス（Aventis））、硫酸ピンクリスチン、DZ-3358（第一）、FR-182877（藤沢薬品工業、WS-9885Bとしても周知）、GS-164（武田薬品工業）、GS-198（武田薬品工業）、KAR-2（ハンガリー科学アカデミー（Hungarian Academy of Sciences））、BSF-223651（BASF、ILX-651およびLU-223651としても周知）、SAH-49960（リリー（Lilly）／ノバルティス（Novartis））、SDZ-268970（リリー（Lilly）／ノバルティス（Novartis））、AM-97（アーマッド（Armada）／協和発酵）、AM-132（アーマッド（Armada））、AM-138（アーマッド（Armada）／協和発酵）、IDN-5005（インデナ（Indena））、クリプトフィシン52（LY-355703としても周知）、AC-7739（味の素、AVE-8063AおよびCS-39.HClとしても周知）、AC-7700（味の素、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HClおよびRPR-258062Aとしても周知）、ピチレブアミド、ツブリシンA、カナデンソリド、センタウレイジン（NSC-106969としても周知）、T-138067（ツラリク（Tularik）、T-67、TL-138067およびTI-138067としても周知）、COBRA-1（パーカー・ヒューズ・インスティテュート（Parker Hughes Institute）、DDE-261およびWHI-261としても周知）、H10（カンザス州立大学（Kansas State U

10

20

30

40

50

niversity))、H16 (カンザス州立大学 (Kansas State University))、オンコシジンA1 (BTO-956およびDIMEとしても周知)、DDE-313 (パーカー・ヒューズ・インスティテュート (Parker Hughes Institute))、フィジアノリドB、ラウリマリド、SPA-2 (パーカー・ヒューズ・インスティテュート (Parker Hughes Institute))、SPA-1 (パーカー・ヒューズ・インスティテュート (Parker Hughes Institute))、SPIKET-Pとしても周知)、3-IAABU (サイトスケルトン (Cytoskeleton) / マウントサイナイ医科大学 (Mt. Sinai School of Medicine))、MF-569としても周知)、ナルコシン (NSC-5366としても周知)、ナスカピン (Nascapine)、D-24851 (アスタ・メディカ (Asta Medica))、A-105972 (アボット (Abbott))、ヘミアステルリン、3-BAABU (サイトスケルトン (Cytoskeleton) / マウントサイナイ医科大学 (Mt. Sinai School of Medicine))、MF-191としても周知)、TMPN (アリゾナ州立大学 (Arizona State University))、バナドセンアセチルアセトナート、T-138026 (ツラリク (Tularik))、モナストロール、インダノシン (NSC-698666としても周知)、3-IAABE (サイトスケルトン (Cytoskeleton) / マウントサイナイ医科大学 (Mt. Sinai School of Medicine))、A-204197 (アボット (Abbott))、T-607 (ツラリク (Tularik))、T-900607としても周知)、RPR-115781 (アヴェンティス (Aventis))、エロイテロビン (デスメチルエロイテロビン、デスアセチルエロイテロビン、イソエロイテロビンAおよびZ-エロイテロビンなど)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリノB、D-64131 (アスタ・メディカ (Asta Medica))、D-68144 (アスタ・メディカ (Asta Medica))、ジアゾナミドA、A-293620 (アボット (Abbott))、NPI-2350 (ネレウス (Nereus))、タッカロノリドA、TUB-245 (アヴェンティス (Aventis))、A-259754 (アボット (Abbott))、ジオブスタチン、(-)-フェニルアヒスチン (NSCL-96F037としても周知)、D-68838 (アスタ・メディカ (Asta Medica))、D-68836 (アスタ・メディカ (Asta Medica))、ミオセベリンB、D-43411 (ゼンタリス (Zentaris))、D-81862としても周知)、A-289099 (アボット (Abbott))、A-318315 (アボット (Abbott))、HTI-286 (SPA-110、トリフルオロアセテート塩としても周知) (ワイス (Wyeth))、D-82317 (ゼンタリス (Zentaris))、D-82318 (ゼンタリス (Zentaris))、SC-12983 (NCI)、レスベラスタチンホスファートナトリウム、BPR-0Y-007 (国家衛生研究院 (National Health Research Institutes)) および SSR-250411 (サノフィ (Sanofi))。

【0647】

7) 本発明の化合物と組み合わせると有用な抗感染症薬

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗真菌薬としては、ポリエン抗真菌薬 (アムホテリシンおよびナイスタチンなど)、アゾール抗真菌薬 (ケトコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、ラブコナゾール、ポリコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、ブトコナゾールおよびチオコナゾールなど)、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィン、フルシトシン、ニッコマイシンZ、カスポファンギン、ミカファンギン (FK463)、アニデュラファンギン (LY303366)、グリセオフルビン、シクロピロクスオラミン、トルナフタート、くも膜下腔内の、ハロプログリンおよびウンデシレナートがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0648】

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗菌薬としては、サルファ剤（スルファニルアミドなど）、葉酸類似体（トリメトプリムなど）、 β -ラクタム（ペニシリン、セファロsporinなど）、アミノグリコシド（ストレプトマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシンなど）、テトラサイクリン（クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリンおよびドキシサイクリンなど）、マクロライド（エリスロマイシン、アジスロマイシンおよびクラリスロマイシンなど）、リンコサミド（クリンダマイシンなど）、ストレプトグラミン（キヌプリスチンおよびダルホプリスチンなど）、フルオロキノロン（シプロフロキサシン、レボフロキサシンおよびモキシフロキサシンなど）、ポリペプチド（ポリミキシンなど）、リファンピン、ムピロシン、サイクロセリン、アミノシクリトール（スペクチノマイシンなど）、糖ペプチド（バンコマイシンなど）、オキサゾリジノン（リネゾリドなど）、リボソーム、クロラムフェニコール、フシジン酸およびメトロニダゾールがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0649】

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗ウイルス薬としては、エムトリシタビン（FTC）；ラミブジン（3TC）；カルボビル；アシクロビル；インターフェロン；ファムシクロビル；ペンシクロビル；ジドブジン（AZT）；ジダノシン（ddI）；ザルシタビン（ddC）；スタブジン（d4T）；テノホビルDF（ビリアード）；アバカビル（ABC）；L-（-）-FMAU；L-DDAリン酸プロドラッグ； β -D-ジオキソラニル-グアニン（DG）、 β -D-ジオキソラニル-2, 6-ジアミノプリン（DAPD）および β -D-ジオキソラニル-6-クロロプリン（ACP）などの β -D-ジオキソラニルヌクレオシド；ネビラピン（ビラミューン）、MKC-442、エファビレンツ（ススチバ）、デラビルジン（レスクリプター）などの非ヌクレオシドRT阻害剤；アンプレナビル、アタザナビル、フォスアンプレナビル、インジナビル、カレトラ、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、AZT、DMP-450などのプロテアーゼ阻害剤；エブジコム（ABC+3TC）、トリジビル（ABC+3TC+AZT）、ツルバダ（FTC+Viread）などの配合剤；オメガIFN（バイオメディシンズ・インコーポレイテッド（BioMedicines Inc.））；BILN-2061（ベーリンガー・インゲルハイム（Boehringer Ingelheim））；シンメトレル（エンドウ・ファーマシューティカルズ・ホールディングス・インコーポレイテッド（Endo pharmaceuticals Holdings Inc.））；ロフェロンA（エフ・ホフマン・ラ・ロシュ（F. Hoffman-La Roche））；ペガシス（エフ・ホフマン・ラ・ロシュ（F. Hoffman-La Roche））；ペガシス／リバラピン（エフ・ホフマン・ラ・ロシュ（F. Hoffman-La Roche））；セルセプト（エフ・ホフマン・ラ・ロシュ（F. Hoffman-La Roche））；ウェルフェロン（グラクソスミスクライン（GlaxoSmithKline））；アルブフェロン- α （ヒューマン・ゲノム・サイエンシーズ・インコーポレイテッド（Human Genome Sciences Inc.））；レボビリン（アイシーエヌ・ファーマシューティカルズ（ICN Pharmaceuticals））；IDN-6556（アイダン・ファーマシューティカルズ（Idun Pharmaceuticals））；IP-501（インデバス・ファーマシューティカルズ（Indevus Pharmaceuticals））；アクティミューン（インターミューン・インコーポレイテッド（InterMune Inc.））；インフェルゲンA（インターミューン・インコーポレイテッド（InterMune Inc.））；ISIS 14803（アイシス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド（ISIS Pharmaceuticals Inc.））；JTK-003（日本たばこ産業）；ペガシス／セブレン（Maxim Pharmaceuticals（マキシム・ファーマシューティカルズ））；セブレン（Maxim Pharmaceuticals（マキシム・ファーマシューティカルズ））；Civacir（ナビ・バイオフィーマシューティカルズ・インコーポレイテッド（Nabi Biopharmaceuticals Inc.））；イントロンA／ザダキシン（RegeneRx）；レボビリン（リバファーム・インコ

10

20

30

40

50

ーボレイテッド (Ribapharm Inc.) ; ビラミジン (リバファーム・インコーポレイテッド (Ribapharm Inc.)) ; ヘプタザイム (Heptazyme) (リボザイム・ファーマシューティカルズ (Ribozyme Pharmaceuticals)) ; イントロンA (シェリング・プラウ (Schering-Plough)) ; PEG-イントロン (シェリング・プラウ (Schering-Plough)) ; リベトロン (シェリング・プラウ (Schering-Plough)) ; リバビリン (シェリング・プラウ (Schering-Plough)) ; PEG-イントロン/リバビリン (シェリング・プラウ (Schering-Plough)) ; Zadazim (サイクロン (SciClone)) ; レビフ (セローノ (Serono)) ; IFN- β /EMZ701 (トランジション・セラピューティクス (Transition Therapeutics)) ; T67 (ツラリク・インコーポレイテッド (Tularik Inc.)) ; VX-497 (バーテックス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド (Vertex pharmaceuticals Inc.)) ; VX-950/LY-570310 (バーテックス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド (Vertex pharmaceuticals Inc.)) ; オムニフェロン (OmniFeron) (ビラジェン・インコーポレイテッド (Viragen Inc.)) ; XTL-002 (エックスティエル・バイオフファーマシューティカルズ (XTL Biopharmaceuticals)) ; SCH 503034 (シェリング・プラウ (Schering-Plough)) ; イサトリビンおよびそのプロドラッグ ANA971 および ANA975 (アナディス (Anadyis)) ; R1479 (ロシュ・バイオサイエンス (Roche Biosciences)) ; ヴァロピシタビン (アイデニクス (Idenix)) ; NIM811 (ノバルティス (Novartis)) ; アクチロン (Actilon) (コリー・ファーマシューティカルズ (Coley Pharmaceuticals)) ; プラデフォビル (Pradefovir) (メタベース・セラピューティクス (Metabasis Therapeutics)) ; ザナミビル ; アデフォビル、アデフォビルピボキシル、オセルタミビル ; ビダラビン ; ガンシクロビル ; バルガンシクロビル ; アマンタジン ; リマンタジン ; リレンザ ; タミフル ; アマンタジン ; エンテカビル ; プレコナリルがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0650】

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗寄生虫薬としては、エバーメクチン、ミルベマイシン、ルフェヌロン、イミダクロプリド、有機リン酸塩、ピレスロイド、スファンアミド、ヨードキノール、フロ酸ジロキサニド、メトロニダゾール、パロマイシン、アジスロマイシン、キナクリン、フラゾリドン、チニダゾール、オルニダゾール、ボビン、コロストラム、透析性ウシ白血球抽出物、クロロキン、リン酸クロロキン、ジクラズリル、エフロルニチン、パロモマイシン、ペントミジン、ピリメタミン、スピラマイシン、トリメトプリムスルファメトキサゾール、アルベンダゾール、キニーネ、キニジン、テトラサイクリン、ピリメタミンスルファドキシニ、メフロキン、ドキシサイクリン、プログアニル、クリンダマイシン、スラミン、メラルソプロール、ジミナゼン、ニフルチモクス、スピロアルソラン、ケトコナゾール、テルビナフィン、ロバスタチン、スチボグルコン酸ナトリウム、N-メチルグルカミンアンチモン酸塩、アムホテリシンB、アロプリノール、イトラコナゾール、スルファジアジン、ダブソン、トリメトレキサート、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アトバクソン、アプリノシド、チニダゾール、メパクリン塩酸塩、エメチン、ポリアミノプロピルピグアニド、パロモマイシン、ベンズイミダゾール、プラジカンテルまたはアルベンダゾールがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0651】

8) 本発明の化合物と組み合わせると有用なステロイド性抗炎症薬または非ステロイド性抗炎症薬

自己免疫、アレルギー症状および炎症症状に関連した一態様において、他の治療薬がス

テロイド性抗炎症薬または非ステロイド性抗炎症薬であってもよい。特に有用な非ステロイド性抗炎症薬としては、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロクス酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナック、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム；アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサラート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジンおよびオルサラジンをはじめとするサリチル酸誘導体；アセトアミノフェンおよびフェナセチンをはじめとするパラアミノフェノール誘導体；インドメタシン、スリンダクおよびエトドラクをはじめとするインドールおよびインデン酢酸；トルメチン、ジクロフェナクおよびケトロラクをはじめとするヘテロアリール酢酸；メフェナム酸およびメクロフェナム酸をはじめとするアントラニル酸（フェナム酸塩）；オキシカム（ピロキシカム、テノキシカム）およびピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾンをはじめとするエノール酸；ナブメトンをはじめとするアルカノンおよびその薬学的に許容される塩ならびに混合物があげられるが、これに限定されるものではない。NSAIDの詳細については、Paul A. Insel、Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout (Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 収録) 617～57 (Perry B. Molinoff および Raymond W. Ruddon 編、第9版 1996) および Glen R. Hanson、Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs (Remington: The Science and Practice of Pharmacy 第II巻収録)、1196～1221 (A. R. Gennaro 編、第19版 1995) (その全体を本明細書に援用する) を参照のこと。

【0652】

アレルギー性障害と特に関連して、他の治療薬が抗ヒスタミン薬であってもよい。有用な抗ヒスタミン薬としては、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、クロルシクリジン、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、ドキセピン、カルビノキサミン、クレマスチン、トリベレナミン、ブロンフェニラミン、ヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、シプロヘプタジン、フェニダミン、アクリバステン、アゼラスチン、レボカバステンおよびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。抗ヒスタミン薬の詳細については、Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001) 651～57、第10版を参照のこと。

【0653】

免疫抑制剤としては、グルココルチコイド、副腎皮質ステロイド（プレドニゾンまたはソルメドロールなど）、T細胞ブロッカー（シクロスポリンAおよびFK506など）、プリン類似体（アザチオプリン（イムラン）など）、ピリミジン類似体（シトシンアラビノシド）、アルキル化剤（ナイトロジェンマスタード、フェニルアラニンマスタード、ブスルファンおよびシクロホスファミドなど）、葉酸アンタゴニスト（アミノプテリンおよびメトトレキサートなど）、抗生物質（ラパマイシン、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、プラマイシンおよびクロラムフェニコールなど）、ヒトIgG、抗リンパ球グロブリン（ALG）、抗体（抗CD3（OKT3）、抗CD4（OKT4）、抗CD5、抗

10

20

30

40

50

CD7、抗IL-2受容体、抗 α/β TCR、抗ICAM-1、抗CD20（リッキサン）、抗IL-12および免疫毒素に対する抗体など）があげられる。

【0654】

E. 処置剤を投与するための組成物および方法

本発明は、癌などの増殖性障害を治療、予防法および改善するための組成物を提供する。特定の態様では、組成物は、1種または複数種の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグを含む。別の態様では、本発明の組成物は、本発明の化合物以外の1種または複数種の予防薬または治療薬またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、プロドラッグを含む。別の態様では、本発明の組成物は、1種または複数種の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグと、1種または複数種の他の予防薬または治療薬とを含む。別の態様では、この組成物は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグと、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤または賦形剤とを含む。

10

【0655】

好ましい態様では、本発明の組成物は、薬学的組成物または単回投与剤形である。本発明の薬学的組成物および剤形は、1つまたは複数の活性成分を相対量で含み、特定の薬学的組成物または剤形を用いて癌などの増殖性障害を治療または予防できるような形で配合される。好ましい薬学的組成物および剤形は、式(I)～(XL)の化合物および表1～5に記載の化合物またはその薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグを、任意に1種または複数種の別の活性剤との組み合わせで含む。

20

【0656】

この薬学的組成物は、治療法において、たとえば感染症を患う哺乳動物を治療する目的で使用できる。一態様では、薬学的組成物は、1種または複数種の別の抗感染症薬などの1種または複数種の別の治療薬を含む。

【0657】

別の態様では、本発明は、感染症を患う哺乳動物を治療するための薬物の製造に、本明細書にて開示する式のうちのいずれかの化合物を用いることである。

【0658】

別の態様では、本発明は、本明細書にて開示の式のうちのいずれかで表される化合物と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物である。この薬学的組成物は、治療法において、たとえば炎症性障害または免疫障害のある哺乳動物を治療する目的で使用できる。一態様では、この薬学的組成物は、1種または複数種の別の抗炎症薬または1種または複数種の免疫抑制剤など、1種または複数種の別の治療薬を含む。

30

【0659】

別の態様では、本発明は、炎症性障害または自己免疫障害のある哺乳動物を治療あるいは、免疫抑制が必要な哺乳動物を治療するための薬物の製造に、本明細書にて開示する式のうちのいずれかの化合物を用いることである。

【0660】

本発明の薬学的組成物は、意図した投与経路に合うように配合される。投与経路の例としては、非経口投与、静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口投与（吸入など）、鼻腔内投与、経皮投与（局所投与）、経粘膜投与および直腸投与があげられるが、これに限定されるものではない。特定の態様では、組成物は、人間に対する静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、鼻腔内投与または局所投与に適合する薬学的組成物として常法に従って配合される。好ましい態様では、薬学的組成物は、人間に対する皮下投与向けの常法に従って配合される。

40

【0661】

本発明の単回投与剤形は、患者への経口投与、粘膜（経鼻、舌下、経膈、頬側または直腸など）投与、非経口（皮下、静脈内、急速静注、筋肉内または動脈内など）投与または

50

経皮投与に適している。剤形の例としては、錠剤；カプレット；ゼラチン軟カプセルなどのカプセル；カプセル（c a c h e t）；トローチ；薬用キャンディ；分散液；座剤；軟膏；パップ剤（湿布）；ペースト剤；散剤；包帯材；クリーム；硬膏剤；溶液；パッチ；エアロゾル（点鼻スプレーまたは吸入器など）；ゲル；懸濁液（水性または非水性液体懸濁液、水中油滴型エマルジョンまたは油中水滴型液体エマルジョンなど）、溶液およびエリキシル剤をはじめとして、患者への経口投与または経粘膜投与に適した液体剤形；患者への非経口投与に適した液体剤形；再構成して患者への非経口投与に適した液体剤形を提供可能な滅菌固体（結晶質固体または非晶質固体など）があげられるが、これに限定されるものではない。

【0662】

10

本発明の剤形の組成、形状およびタイプは一般に、その用途に応じて変わってくる。たとえば、同じ適応症の治療に用いる場合でも、経粘膜投与に適した剤形は経口剤形よりも含まれる活性成分の量が少ないことがある。本発明のこの局面については、当業者であれば容易に理解できよう。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences（1990）第18版、Mack Publishing、ペンシルバニア州イーストンを参照のこと。

【0663】

代表的な薬学的組成物および剤形は、1種または複数種の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、調剤分野の当業者には周知であり、好適な賦形剤の非限定的な例を本明細書にてあげておく。ある薬学的組成物または剤形に用いるのに特定の賦形剤が好適であるか否かは、患者へのその剤形の投与方法を含むがこれに限定されるものではない、従来技術において周知のさまざまな要因に左右される。たとえば、錠剤などの経口剤形は、非経口剤形で使用するのには適さない賦形剤を含むことがある。

20

【0664】

特定の賦形剤の適合性は、その剤形に含まれる特定の活性成分にも左右されることがある。たとえば、ラクトースなど賦形剤によっては、あるいは水に曝露されたときに、いくつかの活性成分の分解が促進される場合がある。第1級アミンまたは第2級アミン（N-デスメチルベンラファキシンおよびN，N-ジデスメチルベンラファキシンなど）を含む活性成分では、特にこのような分解の加速が生じやすい。このため、本発明は、ラクトースを含むとしてもわずかしかな含まない薬学的組成物および剤形を包含する。本明細書で使用する場合、「ラクトースを含まない」という表現は、ラクトースが存在するとしてもその量が、活性成分の分解率を実質的に高めるには不十分であることを意味する。本発明のラクトースを含まない組成物は、従来技術において周知かつ、たとえば、米国薬局方（USP）SP（XXI）／NF（XVI）に列挙されている賦形剤を含み得る。通常、ラクトースを含まない組成物は、活性成分、バインダー／フィラーおよび潤沢剤を、薬学的に混合可能かつ薬学的に許容される量で含む。ラクトースを含まない好ましい剤形は、活性成分、微結晶性セルロース、アルファ澱粉およびステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【0665】

本発明はさらに、活性成分を含む無水の薬学的組成物および剤形を包含する。これは、化合物によっては水があることで分解が加速されることがあるためである。たとえば、製剤の経時的な保管寿命または安定性などの特性を判断する目的で長期保存性をシミュレートする手段として、水を加える（5%など）ことが製薬業界では広く受け入れられている。たとえば、Jens T. Carstensen（1995）Drug Stability：Principles & Practice、第2版、Marcel Dekker、ニューヨーク州ニューヨーク、379～80を参照のこと。実際、化合物によっては水や熱によって分解が加速される。結果として、製剤に対する水の影響が非常に重要となる場合がある。製剤の製造、取扱い、包装、保管、輸送および使用時には、水分および／または湿気に触れるのが一般的であるためである。

40

【0666】

本発明の無水の薬学的組成物および剤形は、無水または水分含有量の少ない成分を使用

50

して、低水分または低湿度の条件で調製可能なものである。ラクトースと、第1級アミンまたは第2級アミンを含む少なくとも1種の活性成分とを含む薬学的組成物および剤形は、製造、包装および／または保管時に水分および／または湿気と相当な接触があると想定されるのであれば、好ましくは無水である。

【0667】

無水の薬学的組成物については、その無水性が保たれるように調製および保管しなければならない。このため、無水組成物を包装する際には、これを好適な処方用キットに同梱可能なように、水への曝露を防ぐことが分かっている材料を用いるのが好ましい。好適な包装材の例としては、密封ホイル、プラスチック、単回用量向けの容器（バイアルなど）、ブリスター包装材、ストリップ包装材があげられるが、これに限定されるものではない。

10

【0668】

本発明はさらに、活性成分が分解される速度を低減する1種または複数種の化合物を含む薬学的組成物および剤形を包含する。このような化合物（本明細書では「安定剤」と呼ぶ）としては、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝液または塩緩衝液があげられるが、これに限定されるものではない。

【0669】

1) 経口剤形

経口投与に適した本発明の薬学的組成物は、錠剤（チュアブル錠）、カプレット、カプセル、液体（香りのするシロップ）などであるが、これに限定されるものではない、別個の剤形として提供可能である。このような剤形は、あらかじめ定められた量の活性成分を含み、当業者間で周知の調剤方法で調製できるものである。概要については、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 第18版、Mack Publishing、ペンシルバニア州イーストンを参照のこと。

20

【0670】

本発明の代表的な経口剤形は、従来の調剤配合法に従って混合状態の活性成分を少なくとも1つの賦形剤と組み合わせて調製される。賦形剤は、投与に望ましい調製形態に応じて、多種多様な形態を取り得る。たとえば、経口液剤またはエアロゾル剤形で使用するのに適した賦形剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香料、防腐剤および着色料があげられるが、これに限定されるものではない。固体の経口剤形（粉末、錠剤、カプセルおよびカプレット）で使用するのに適した賦形剤の例としては、澱粉、糖類、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤沢剤、バインダー、崩壊剤（disintegrating agent）があげられるが、これに限定されるものではない。

30

【0671】

投与のしやすさから、錠剤およびカプセルが最も都合のよい単回経口投薬剤形となる。この場合、固体の賦形剤が用いられる。好みに応じて、標準的な水性または非水性の手法を用いて錠剤にコーティングをほどこすことが可能である。このような剤形については、どのような調剤方法で調製しても構わない。通常、薬学的組成物および剤形は、活性成分を、液体キャリア、微粉碎した固体キャリアまたはその両方と均一かつ十分に混合した後、必要があれば生成物を所望の形に成形して調製される。

40

【0672】

たとえば、圧縮または成形によって錠剤を調製することが可能である。粉末または顆粒などの自由に流動する状態の活性成分を、任意に賦形剤と混合して、適当な装置内で圧縮すれば圧縮錠を調製可能である。一方、不活性希釈液で湿らせた粉末状化合物の混合物を適当な装置内で成形すれば、湿製錠を生成可能である。

【0673】

本発明の経口剤形において使用可能な賦形剤の例としては、バインダー、フィラー、崩壊剤および潤沢剤があげられるが、これに限定されるものではない。薬学的組成物および剤形で使用するのに適したバインダーとしては、トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉または他の澱粉、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸

50

塩、トラガント末、グアーガム、セルロースおよびその誘導体（エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）といった天然ゴムおよび合成ゴム、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 など）、微結晶性セルロースおよびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。

【0674】

微結晶性セルロースの好適な形態としては、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL-RC-581、AVICEL-PH-105（エフエムシー・コーポレーション（FMC Corporation）、American Viscose Division、Avicel Sales、Marcus Hook、PA から入手可能）として販売されている材料およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。具体的なバインダーの1つが、微結晶性セルロースと AVICEL-RC-581 として販売されているカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。無水または低水分の好適な賦形剤または添加剤としては、AVICEL-PH-103J およびスターチ 1500 LM があげられる。

【0675】

本明細書に開示の薬学的組成物および剤形で使用するのに適したフィラーの例としては、タルク、炭酸カルシウム（顆粒または粉末）、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、澱粉、アルファ澱粉およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の薬学的組成物のバインダーまたはフィラーは一般に、薬学的組成物または剤形の約 50 から約 99 重量パーセントの量で含有される。

【0676】

本発明の組成物では、水性環境に曝露されたときに崩壊する錠剤とするのに、崩壊剤を利用する。崩壊剤が多すぎると錠剤が保管時に崩壊してしまうことがあるのに対し、崩壊剤が少なすぎると錠剤は所望の速度または所望の条件下で崩壊しなくなることがある。このため、本発明の固体経口剤形を生成する際には、活性成分の放出を良くない形に変えてしまうほど多すぎもせず少なすぎもしない十分な量の崩壊剤弊害を使用しなければならない。崩壊剤の使用量は、製剤のタイプによって変わるが、当業者であれば容易に判断できるものである。代表的な薬学的組成物は、約 0.5 から約 15 重量パーセントの崩壊剤を含み、好ましくは約 1 から約 5 重量パーセントの崩壊剤を含む。

【0677】

本発明の薬学的組成物および剤形で使用可能な崩壊剤としては、アガーアガー、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロース、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモまたはタピオカ澱粉、他の澱粉、アルファ澱粉、他の澱粉、クレー、他のアルギン、他のセルロース、ゴムおよびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。

【0678】

本発明の薬学的組成物および剤形で使用可能な潤沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。別の潤沢剤として、たとえば、サイロイドシリカゲル（アエロジル（AEROSIL）200、メリーランド州ボルティモアの W. R. グレース・コーポレーション（Grace Co.）製）、合成シリカの凝固エアロゾル（coagulated aerosol）（テキサス州プレーノのデグサ・コーポレーション（Degussa Co.）から市販）、CAB-

O-SIL (マサチューセッツ州ボストンのキャボット・コーポレーション (Cabot Co.) から販売されている発熱性二酸化ケイ素生成物)、これらの混合物があげられる。使用されるとしても、潤沢剤は一般に、これを取り込まれる薬学的組成物または剤形の約1重量パーセント未満の量で用いられる。

【0679】

2) 徐放剤形

本発明の活性成分は、当業者間で周知の徐放手段または送達装置によって投与可能である。一例として、米国特許第3,845,770号明細書、同第3,916,899号明細書、同第3,536,809号明細書、同第3,598,123号明細書、同第4,008,719号明細書、同第5,674,533号明細書、同第5,059,595号明細書、同第5,591,767号明細書、同第5,120,548号明細書、同第5,073,543号明細書、同第5,639,476号明細書、同第5,354,556号明細書、同第5,733,566号明細書(各々、本明細書に援用する)に記載されているものがあげられるが、これに限定されるものではない。このような剤形を用いれば、たとえば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、浸透膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェアまたはこれらの組み合わせを利用して、さまざまな割合で所望の放出プロファイルとすることで、1種または複数種の活性成分の持続放出または徐放を提供することができる。当業者間で周知の好適な徐放製剤については、本明細書に記載したものを含めて、本発明の活性成分と一緒に用いる目的で容易に選択可能である。よって、本発明は、徐放向けの錠剤、カプセル、ジェルキャップ、カプレットを含むがこれに限定されるものではない、経口投与に適した単一の単回剤形を包含する。

【0680】

徐放医薬品にはいずれも、非徐放の対応物を用いる場合よりも薬物療法の成果を改善するという共通の目標がある。理想的には、薬剤物質を最小限しか用いずに最小限の時間で症状を治癒または制御することが、最適に設計された徐放調製物を医療に使用している場合の特徴である。徐放製剤の利点としては、薬剤の活性が長く持続する、投薬頻度が少なくなる、患者のコンプライアンスが増すことがあげられる。

【0681】

ほとんどの徐放製剤は、最初は所望の治療効果がすぐに得られる量の薬剤(活性成分)を放出し、長時間にわたってこのレベルの治療効果または予防効果を維持する量の薬剤を徐々にかつ継続的に放出するよう設計されている。体内でこうした薬剤の一定レベルを維持するために、薬剤は代謝されて体外に排出される薬剤量を元に戻せる速度で剤形から放出されなければならない。活性成分の徐放については、pH、温度、酵素、水または他の生理学的症状または化合物を含むがこれに限定されるものではない、さまざまな条件で刺激することが可能である。

【0682】

本発明の特定の持続放出製剤は、微結晶性セルロースおよび任意に、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物でコーティングされるヒドロキシプロピルメチルセルロースをさらに含む球状体に、治療有効量または予防有効量の式(I)~(XL)の化合物および表1~5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、包接体またはプロドラッグを含む。このような持続放出製剤は、米国特許第6,274,171号明細書(その内容全体を本明細書に援用する)に従って調製可能なものである。

【0683】

本発明の具体的な徐放製剤は、式(I)~(XL)の化合物および表1~5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、包接体またはプロドラッグを、約6重量%から約40重量%と、微結晶性セルロースNFを約50重量%から約94重量%と、任意に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースUSPを約0.25重量%から約1重量%とを含み、球状体はエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロ

ースからなる薄膜コーティング組成物でコーティングされている。

【0684】

3) 非経口剤形

非経口剤形は、皮下投与、静脈内投与（急速静注を含む）、筋肉内投与および動脈内投与を含むがこれに限定されるものではない、さまざまな経路で患者に投与可能なものである。これらの投与は一般に、汚染物質に対する患者自身の自然防御対象から外れるため、非経口剤形は、好ましくは滅菌されているか、患者への投与前に滅菌可能なものとする。非経口剤形の例としては、すぐに注射できる状態の溶液、薬学的に許容される注射用溶媒剤にすぐに溶解または懸濁できる状態の乾燥製品、すぐに注射できる状態の懸濁液、エマルジョンがあげられるが、これに限定されるものではない。

10

【0685】

本発明の非経口剤形を得るのに使用可能な好適な溶媒剤は、当業者間で周知である。一例として、USP基準の注射用水；塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース、塩化ナトリウム注射液および乳酸リンゲル注射液などであるがこれに限定されるものではない、水性溶媒剤；エチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールなどであるがこれに限定されるものではない、水混和性溶媒剤；トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルおよび安息香酸ベンジルなどであるがこれに限定されるものではない、非水性溶媒剤があげられるが、これに限定されるものではない。

【0686】

20

本明細書に開示の1種または複数種の活性成分の溶解性を高める化合物も本発明の非経口剤形に取り入れることが可能である。

【0687】

4) 経皮剤形、局所剤形および経粘膜剤形

本発明の経皮剤形、局所剤形および経粘膜剤形としては、点眼液、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、溶液、エマルジョン、懸濁液または当業者間で周知の他の形態があげられるが、これに限定されるものではない。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1980および1990) 第16版および第18版、Mack Publishing、ペンシルバニア州イーストンおよびIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 第4版、Lea & Febiger、フィラデルフィアを参照のこと。口腔内での粘膜組織の治療に適した剤形は、洗口液または経口ゲルとして配合可能である。さらに、経皮剤形には、「レザバタイプ」または「マトリクスタイプ」のパッチも含まれるが、これらは皮膚に塗布して一定の時間そのままにすることで、所望の量の活性成分を浸透させることができるものである。

30

【0688】

本発明に包含される経皮剤形、局所剤形および経粘膜剤形を得るのに使用可能な好適な賦形剤（キャリアおよび希釈剤）および他の材料は、薬学分野の当業者間で周知であり、特定の薬学的組成物または剤形を適用することになる具体的な組織によって決まる。その点を念頭において、代表的な賦形剤としては、非毒性かつ薬学的に許容される、ローション、チンキ剤、クリーム、エマルジョン、ゲルまたは軟膏を形成するための水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1, 3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、イソプロピルパルミテート、鉱油およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。好みに応じて、薬学的組成物および剤形に保湿剤または湿潤剤を加えることも可能である。このような付加成分の例は従来技術において周知である。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1980および1990) 第16版および第18版、Mack Publishing、ペンシルバニア州イーストンを参照のこと。

40

【0689】

治療対象となる具体的な組織に応じて、本発明の活性成分を用いる治療の前、こうした

50

治療と同時、あるいはこうした治療の後に、別の成分を使用してもよい。たとえば、浸透促進剤を用いて、組織への活性成分の送達を助けることが可能である。好適な浸透促進剤としては、アセトン；エタノール、オレイルおよびテトラヒドロフリルなどのさまざまなアルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン；コリドングレード（Kollidon grade）（ポビドン、ポリビドン）；尿素；ツイーン80（ポリソルベート80）およびスパン60（モノステアリン酸ソルビタン）などのさまざまな水溶性または水不溶性糖エステルがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0690】

10

薬学的組成物または剤形のpHあるいは、薬学的組成物または剤形を適用する組織のpHを調節して、1種または複数種の活性成分の送達を改善することもできる。同様に、溶媒キャリアの極性、そのイオン強度または浸透圧を調節して、送達を改善することも可能である。送達を改善すべく、ステアリン酸塩などの化合物を薬学的組成物または剤形に加えて、1種または複数種の活性成分の親水性または親油性を都合よく変化させることも可能である。このとき、ステアリン酸塩は、製剤用の液体溶媒剤、乳化剤または界面活性剤および送達促進剤または浸透促進剤として機能することができる。活性成分の異なる塩、水和物または溶媒和物を利用すれば、得られる組成物の特性をさらに調節することが可能である。

【0691】

20

5) 投薬量および投与頻度

癌などの増殖性障害またはその1つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に有効となる本発明の化合物または組成物の量は、その疾患または症状の性質と重篤度、活性成分の投与経路によって異なる。頻度と投薬量も、投与される具体的な処置剤（治療薬または予防薬など）、障害、疾患または症状の重篤度、投与経路ならびに、患者の年齢、体重、応答および既往歴ごとに、各患者に固有の要因次第で異なる。in vitroまたは動物モデル試験系で導いた用量応答曲線から、有効用量を推定することができる。当業者であれば、このような要因を考慮して、かつ、たとえば文献に報告されてPhysician's Desk Reference（第57版、2003）で推奨されている投薬量に従って、好適な投与計画を選択することが可能である。

30

【0692】

小分子の一例としての用量には、被検体または試料の体重1キログラムあたり小分子数ミリグラムまたは数マイクログラムの量（1キログラムあたり約1マイクログラムから1キログラムあたり約500ミリグラム、1キログラムあたり約100マイクログラムから1キログラムあたり約5ミリグラムまたは1キログラムあたり約1マイクログラムから1キログラムあたり約50マイクログラムなど）を含む。

【0693】

通常、本明細書に記載する症状に対する本発明の化合物の1日量の推奨範囲は、1日1回の用量、好ましくは1日の中での分割投与用量で、1日あたり約0.01mgから約1000mgの範囲内にある。一態様では、1日量を半分ずつの同量にして2回に分けて投与する。具体的には、1日量の範囲を1日あたり約5mgから約500mg、特に、1日あたり約10mgから約200mgとする。患者を管理するにあたっては、おそらく約1mgから約25mgの低めの用量からセラピーを開始し、患者の全体としての応答を見ながら必要があれば単回用量または分割用量のいずれかで1日あたり最大約200mgから約1000mgまで増量する。当業者であれば自明のとおり、場合によっては、本明細書に開示した範囲外の投薬量で活性成分を使用する必要があることもある。さらに、臨床医または治療にあたる医師であれば、個々の患者の応答に関連して、いつどのようにしてセラピーを中断、調節または終了するかが分かる点にも注意されたい。

40

【0694】

当業者であれば容易に分かるであろうように、増殖性障害の内容が違えば適用可能な治

50

療有効量も異なることがある。同様に、このような増殖性障害を予防、管理、治療または改善するのには十分であるが、本発明の化合物に伴う有害作用を生じるには不十分あるいは、こうした有害作用を低減するには十分な量も、上述した投薬量および投薬回数スケジュールに包含される。さらに、患者に対して本発明の化合物を複数回にわたって投与する場合、すべての投薬量が同じである必要はない。たとえば、患者に投与する投薬量を増やして化合物の予防効果または治療効果を高めるようにしてもよいし、あるいは、投薬量を減らして、特定の患者が経験している1種または複数種の副作用を低減してもよい。

【0695】

特定の態様では、患者における癌などの増殖性障害またはその1つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善するために投与される本発明の組成物または本発明の化合物の投薬量は、患者の体重に対して、 $150\mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは $250\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $500\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $75\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $125\text{mg}/\text{kg}$ 、 $150\text{mg}/\text{kg}$ または $200\text{mg}/\text{kg}$ またはこれを上回る量である。別の態様では、患者における癌などの増殖性障害またはその1つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善するために投与される本発明の組成物または本発明の化合物の投薬量は、 0.1mg から 20mg 、 0.1mg から 15mg 、 0.1mg から 12mg 、 0.1mg から 10mg 、 0.1mg から 8mg 、 0.1mg から 7mg 、 0.1mg から 5mg 、 0.1 から 2.5mg 、 0.25mg から 20mg 、 0.25 から 15mg 、 0.25 から 12mg 、 0.25 から 10mg 、 0.25 から 8mg 、 0.25mg から 7mg 、 0.25mg から 5mg 、 0.5mg から 2.5mg 、 1mg から 20mg 、 1mg から 15mg 、 1mg から 12mg 、 1mg から 10mg 、 1mg から 8mg 、 1mg から 7mg 、 1mg から 5mg または 1mg から 2.5mg の単位用量である。

【0696】

癌などの増殖性障害またはその1つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に従来用いられてきたまたは現時点で用いられている、本発明の化合物以外の予防薬または治療薬の投薬量を、本発明の併用療法に使用することが可能である。好ましくは、本発明の併用療法では、増殖性障害またはその1つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に従来用いられてきたまたは現時点で用いられている投薬量未満の投薬量を使用する。癌などの増殖性障害またはその1つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に現時点で用いられている作用剤の推奨投薬量については、Hardmanら編、1996、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 第9版、Mc-Graw-Hill、ニューヨーク；Physician's Desk Reference (PDR) 第57版、2003、Medical Economics Co., Inc.、ニュージャージー州モンテベール(これらの内容全体を本明細書に援用する)を含むがこれに限定されるものではない、従来技術の参考文献から得ることが可能である。

【0697】

特定の態様では、別の処置剤との組み合わせで本発明の化合物を投与する場合、これらの処置剤(予防薬または治療薬など)を、5分未満の間隔をあけて、30分未満の間隔をあけて、1時間の間隔をあけて、約1時間の間隔をあけて、約1から約2時間の間隔をあけて、約2時間から約3時間の間隔をあけて、約3時間から約4時間の間隔をあけて、約4時間から約5時間の間隔をあけて、約5時間から約6時間の間隔をあけて、約6時間から約7時間の間隔をあけて、約7時間から約8時間の間隔をあけて、約8時間から約9時間の間隔をあけて、約9時間から約10時間の間隔をあけて、約10時間から約11時間の間隔をあけて、約11時間から約12時間の間隔をあけて、約12時間から18時間の間隔をあけて、18時間から24時間の間隔をあけて、24時間から36時間の間隔をあけて、36時間から48時間の間隔をあけて、48時間から52時間の間隔をあけて、52時間から60時間の間隔をあけて、60時間から72時間の間隔をあけて、72時間から84時間の間隔をあけて、84時間から96時間の間隔をあけて、あるいは96時間か

ら120時間の間隔をあけて投与する。一態様では、2種類またはそれよりも多い処置剤（予防薬または治療薬など）を、同じ患者の受信時に投与する。

【0698】

特定の態様では、1種または複数種の本発明の化合物および1種または複数種の他の処置剤（予防薬または治療薬など）を周期的に投与する。サイクリング療法では、作用剤のうちの1つに対する耐性の発現を低減する、作用剤のうちの1つの副作用を回避または低減するおよび／または治療の有効性を高める目的で、第1の処置剤（第1の予防薬または治療薬など）を一定期間投与した後、第2の処置剤（第2の予防薬または治療薬など）を一定期間投与し、続いて第3の処置剤（第3の予防薬または治療薬など）を一定期間投与するといった具合に、この逐次投与すなわちサイクルを繰り返す。

10

【0699】

特定の態様では、本発明の同一の化合物の投与を繰り返してもよいし、少なくとも1日間、2日間、3日間、5日間、10日間、15日間、30日間、45日間、2ヶ月間、75日間、3ヶ月間または6ヶ月間の投与間隔をあけてもよい。他の態様では、同じ予防薬または治療薬の投与を繰り返してもよく、少なくとも少なくとも1日間、2日間、3日間、5日間、10日間、15日間、30日間、45日間、2ヶ月間、75日間、3ヶ月間または6ヶ月間の投与間隔をあけてもよい。

【0700】

特定の態様では、本発明は、癌などの増殖性障害またはその1つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善する方法であって、それを必要とする被検体に、少なくとも150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは少なくとも250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、少なくとも500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、少なくとも1 mg/kg 、少なくとも5 mg/kg 、少なくとも10 mg/kg 、少なくとも25 mg/kg 、少なくとも50 mg/kg 、少なくとも75 mg/kg 、少なくとも100 mg/kg 、少なくとも125 mg/kg 、少なくとも150 mg/kg または少なくとも200 mg/kg またはこれよりも多い用量で、1種または複数種の本発明の化合物を、1日1回、好ましくは、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、7日に1回、8日に1回、10日に1回、2週間に1回、3週間に1回または1ヶ月に1回投与する工程を含む方法を提供する。

20

【0701】

F. 他の態様

30

本発明の化合物を研究調査ツールとして（たとえば、新たな薬の作用剤（drug agent）の作用機序を評価する目的、親和性クロマトグラフィを用いて新たな薬剤送達標的を単離する目的、ELISAまたはELISA様アッセイでの抗原として、あるいは、in vitroまたはin vivoアッセイの標準として）利用することもできる。これらの用途および他の用途ならびに本発明の化合物および組成物の態様については、当業者には明らかであろう。

【0702】

以下、本発明の化合物の調製について詳細に述べる実施例を参照して、本発明をさらに定義する。当業者であれば、本発明の目的および関心の対象から逸脱することなく、材料および方法の両方で多くの改変を実施できることは自明であろう。以下の実施例は、本発明の理解を助ける目的で示されるものであり、本明細書にて記載および権利請求をする本発明を具体的に限定するものと解釈されるべきではない。当業者が対応できる範囲内である、現時点で周知または今後開発される等価物をすべて置き換えたものを含む、本発明に対するこのような多様性ならびに、製剤の変更または実験設計の些細な変更は、本明細書に記載される本発明の範囲内に包含されるものとする。

40

【0703】

実施例1：2-エチル-6-[5-メルカプト-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3, 5-ジオール

¹H-NMR (MeOD): 7.47 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.03 (dd, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.43 (dd, 1H); 3.79 (s, 3H); 2.61 (q, 2H); 0.95 (t, 3H); MS: expected ion = 367.2; observed ion = 368.1

【0704】

2, 6-ジブロモ-3, 5-ジメトキシピリジン:

フラスコに、3, 5-ジメトキシピリジン (13 g; 93 mmol) と、水 (100 mL) と、濃塩酸 (8 mL; 約 1 eq.) とを仕込んだ。別のフラスコに、臭化カリウム (65 g) と、水 (200 mL) と、硫酸 (69 g) とを入れた。第3のフラスコに、臭素酸カリウム (18 g) と水 (1.2 リットル) とを入れた。すべてのフラスコを均質になるまで攪拌した。臭素酸カリウムの入ったフラスコに、臭化カリウムを含有する溶液を加えた後、ピリジン化合物を含有する溶液を加えた。この反応物を10分間攪拌し、オレンジ色が消えるまで亜硫酸ナトリウムの溶液を加えた。ブフナー漏斗で固形分を回収し、水で洗浄し、ジクロロメタンに溶解させ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、水分を除いて2, 6-ジブロモ-3, 5-ジメトキシピリジン (23.3 g; 78 mmol) を得た。

10

【0705】

6-ブロモ-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボニトリル:

フラスコに、2, 6-ジブロモ-3, 5-ジメトキシピリジン (6.0 g; 20 mmol) と、シアニ化銅 (I) (2.3 g; 1.3 eq.) と、ジメチルホルムアミド (30 mL) とを仕込んだ。この反応物を90℃で2時間加熱した後、冷却した。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) およびジクロロメタン (100 mL) で希釈し、2モルの塩化ナトリウム水溶液で洗浄した (3×200 mL)。有機層を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーで精製して、開始材料と6-ブロモ-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボニトリル (1.01 g) とからなるほぼ等モルの混合物を得た。

20

【0706】

6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボニトリル:

不純な6-ブロモ-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボニトリル (462 mg; <1.9 mmol) を窒素下でテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解させ、この溶液に、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパンニッケル (II) クロリド (105 mg; 0.19 mmol) を加えた。この溶液を0℃まで冷却し、臭化エチルマグネシウム (THF中1.0モル; 2.7 mL; 1.4 eq.) の溶液を徐々に加えた。この反応物を5分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を用いて急冷した。この反応物に、酢酸エチル (40 mL) および水 (40 mL) を加えた。有機層を単離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、水分を除いてカラムクロマトグラフィーで精製し、6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボニトリル (114 mg; 0.6 mmol) を得た。

30

【0707】

6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル:

圧力フラスコに、6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボニトリル (114 mg; 0.6 mmol) と、無水エタノール (4 mL) と、硫酸 (8滴; 約 1.1 eq.) とを仕込んだ。この反応物を130℃で6日間加熱した。次に、反応物から水分を除き、残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液 (4 mL) およびジクロロメタン (6 mL) を加えた。すべての固体が溶解するまで粗反応物を攪拌し、有機層を単離し、カラムクロマトグラフィーで精製して、6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (50 mg; 0.21 mmol) を得た。

40

【0708】

6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド:

フラスコに、6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (50 mg; 0.21 mmol) と、ジオキサン (4 mL) と、ヒドラジン (64 mg; 2 mmol) とを仕込んだ。この反応物を1時間還流加熱し、すべての溶媒を蒸発

50

させて除去した。この乾燥ケーキに、酢酸エチル（10 mL）と10%炭酸ナトリウム水溶液（1 mL）を加えた。有機層を単離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、水分を除いて6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド（34 mg ; 0.15 mmol）を得た。

【0709】

5-イソチオシアナト-1-メチル-1H-インドール：

フラスコに、5-アミノ-1-メチル-1H-インドール（8.8 g ; 60 mmol）と、チオカルボニルジイミダゾール（10.7 g ; 60 mmol）と、酢酸エチル（200 mL）とを仕込んだ。この反応物を50℃で5分間加熱し、冷却後に、溶媒を蒸発させた。この粗材料をジクロロメタン（100 mL）に溶解させ、シリカゲルのショートプラグに通して濾過し、これを別に用意したジクロロメタン（100 mL）で洗浄した。有機溶離液を蒸発させ、5-イソチオシアナト-1-メチル-1H-インドール（8.9 g ; 47 mmol）を得た。

【0710】

N-[6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボキサミジル]-N'-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-チオ尿素：

フラスコに、6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド（34 mg ; 0.15 mmol）と、5-イソチオシアナト-1-メチル-1H-インドール（28 mg ; 0.15 mmol）と、エタノール（2 mL）とを仕込み、混合物を3時間還流加熱した。次に、この反応物を冷却し、沈殿物を濾過し、乾燥させて、N-[6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボキサミジル]-N'-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-チオ尿素（44 mg ; 0.11 mmol）を得た。

【0711】

5-(6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオール：

フラスコに、N-[6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-カルボキサミジル]-N'-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-チオ尿素（41 mg ; 0.10 mmol）と、1規定の水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）とを仕込み、反応物を窒素下にて3時間、還流状態で攪拌した。次に、この反応物を冷却し、1規定の塩酸を用いてpH=7に調整し、沈殿物をジクロロメタン（2×6 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、水分を除いて、定量的収率の5-(6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオールを得た。

【0712】

2-エチル-6-[5-メルカプト-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3, 5-ジオール：

フラスコに、5-(6-エチル-3, 5-ジメトキシ-ピリジン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオール（30 mg ; 0.08 mmol）とピリジン塩酸塩（2 g）とを仕込んだ。この反応物を窒素雰囲気下におき、45分かけて220℃まで加熱した後、冷却した。続いて、このフラスコに水（10 mL）と酢酸エチル（10 mL）とを加え、すべての固体が溶解するまで内容物を攪拌した。有機層を単離し、水で洗浄し、加熱しながら真空下にて溶媒を完全に蒸発させて、2-エチル-6-[5-メルカプト-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-3, 5-ジオールを得た。

【0713】

実施例2：4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-フェニルアミノ-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール（化合物1a）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.70 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.50 (m, 3H); 7.29 (m, 2H); 7.22 (dd, 1H); 6.98 (m, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.40 (s, 1H); 6.28 (s, 1H); 3.94 (s, 3H); 2.83 (q, 1H); 0.57 (d, 3H); 0.44 (d, 3H). MS: expected ion = 439.2; observed ion = 440.4

【0714】

[5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニルアミン:

フラスコに、5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-チオベンズアミド (123 mg; 0.33 mmol) と、ジオキサ 10
ン (2 mL) と、ヒドラジン (0.5 mL) とを仕込んだ。この反応物を1時間かけて100℃まで加熱し、溶媒を蒸発させて除去した。固体ケーキに、酢酸エチル (10 mL) と10%含水炭酸カリウム (1 mL) とを加え、固体が完全に溶解するまで振盪した。有機層を単離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層の粗中間体に、ジイソプロピルエチルアミン (86 mg, 0.66 mmol) とフェニルイソシアニドジクロリド (88 mg; 1.5 eq.) とを加えた。この反応物を一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、生成物をカラムクロマトグラフィで精製して、[5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニルア 20
ミン (64 mg) を得た。

【0715】

4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-フェニルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール:

フラスコに、[5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニルアミン (27 mg; 0.06 mmol) と塩化ピリジニウム (2 g) とを仕込んだ。反応物質を窒素雰囲気下におき、この反応物を25分かけて210℃まで加熱した。冷却後の反応混合物に、ジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム溶液とを加えた。有機画分を単離し、生成物をカラムクロマトグラフィで精製して、4-イソプロピル 30
6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-フェニルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール (18 mg; 0.04 mmol) を得た。

【0716】

実施例3: 4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-メチルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール (化合物2a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.60 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.41 (s, 1H); 6.30 (s, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.03 (d, 3H); 2.79 (q, 1H); 0.57 (d, 3H); 0.45 (d, 3H). MS: expected ion = 377.2; observed ion = 378.4

化合物1aの場合と同様にして化合物2aを合成した。

【0717】

実施例4: 4-イソプロピル-6-[4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-ベンジルアミノ-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール (化合物3a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.60 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.34-7.22 (m, 6H); 7.16 (dd, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.41 (s, 1H); 6.29 (s, 1H); 4.60 (d, 2H); 3.87 (s, 3H); 2.78 (q, 1H); 0.57 (d, 3H); 0.46 (d, 3H). MS: expected ion = 453.2; observed ion = 454.4

10

20

30

40

50

化合物 1 a の場合と同様にして化合物 3 a を合成した。

【0718】

実施例 5: N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド (化合物 11a)

[5-(5-イソプロピル-2, 4-ジベンジルオキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-フェニル-アミン:

フラスコに、5-イソプロピル-2, 4-ジベンジルオキシ-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-チオベンズアミド (10.4 g; 20 mmol) と、ジオキサン (50 mL) と、水和ヒドラジン (50 mL、1 モル) とを仕込んだ。この反応物を 1 時間かけて 100℃まで加熱し、溶媒を蒸発させて除去した。固体ケーキに、酢酸エチル (200 mL) と 10% 含水炭酸カリウム (100 mL) とを加え、固体が完全に溶解するまで振盪した。有機層を単離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、水分を除いた。粗中間体をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン (6 mL、30 mmol) とプロモシアノゲン (2.33 g; 1.1 eq.) とを加えた。この反応物を一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、生成物をカラムクロマトグラフィで精製して、[5-(5-イソプロピル-2, 4-ジベンジルオキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-フェニル-アミン (3.6 g) を得た。

10

20

【0719】

N-(5-(2, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド:

フラスコに、[5-(5-イソプロピル-2, 4-ジベンジルオキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-フェニル-アミン (0.25 mmol、136 mg) と、ジメチルホルムアミド (2 mL) と、アセチルイミダゾール (2 eq., 90 mg) とを仕込み、この反応物を 75℃で 16 時間加熱した。溶液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水で洗浄 (3 × 10 mL) し、乾燥させ、生成物をカラムクロマトグラフィで精製して、N-(5-(2, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミドを得た。

30

【0720】

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド:

フラスコに、N-(5-(2, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド、テトラヒドロフラン (10 mL)、メタノール (10 mL) と、10% パラジウム炭素 (50 mg) (場合によっては、水酸化パラジウムを用いた) とを仕込んだ。この反応物を水素雰囲気下で 16 時間攪拌し、セライトに通して濾過し、水分を除いて N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミドを得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃): 8.60 (br, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.29 (br, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.14 (dd, 1H); 6.55 (d, 1H); 6.40 (s, 1H); 6.38 (s, 1H); 3.94 (s, 3H); 2.82 (q, 1H); 2.20 (s, 3H); 0.47 (d, 6H). MS: expected ion = 406.2; observed ion = 406.3

【0721】

実施例6: N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミド(化合物9a):

フラスコに、[5-(5-イソプロピル-2,4-ジベンジルオキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミン(0.33mmol、183mg)、ジクロロメタン(10mL)と、ジイソプロピルエチルアミン(3eq.、0.2mmol)と、ベンゾイルクロリド(2eq.、70mg)とを仕込み、この反応物を16時間攪拌した。有機溶液を飽和塩化アンモニウムで洗浄(2×5mL)し、乾燥させ、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミドと、N-ベンゾイル-N-(5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミドとを得た。N-ベンゾイル-N-(5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミドをメタノール(5mL)に溶解させ、10%含水炭酸カリウム(1mL)を加え、この反応物を16時間攪拌した。次に、溶媒を蒸発させ、固体を酢酸エチル(10mL)に溶解させ、水で洗浄(2×5mL)し、乾燥させ、水分を除いてさらにN-(5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミドを得た。N-(5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミドを、N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド(化合物4)の場合と同様にして水解して、N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミドを得た。MS: 予測イオン=467.2; 観測イオン=467.3。

【0722】

実施例7: N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド(化合物10a):

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミド(化合物9a)の場合と同様にして、この化合物を合成した。MS: 予測イオン=472.2; 観測イオン=472.3。

【0723】

実施例8: N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ブチルアミド(化合物12a):

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド(化合物11a)の場合と同様にして、この化合物を合成した。MS: 予測イオン

= 434.2; 観測イオン = 434.3。

【0724】

実施例9: N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メトキシアセトアミド(化合物13a):

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド(化合物11a)の場合と同様にして、この化合物を合成した。MS: 予測イオン = 436.2; 観測イオン = 436.3。

【0725】

実施例10: N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソブチルアミド(化合物14a):

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド(化合物11a)の場合と同様にして、この化合物を合成した。MS: 予測イオン = 434.2; 観測イオン = 434.3。

【0726】

実施例11: N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フラン-2-カルボキサミド(化合物15a):

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド(化合物11a)の場合と同様にして、この化合物を合成した。MS: 予測イオン = 458.2; 観測イオン = 458.2。

【0727】

実施例12: N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フェニルアセトアミド(化合物16a):

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド(化合物11a)の場合と同様にして、この化合物を合成した。MS: 予測イオン = 482.2; 観測イオン = 482.3。

【0728】

実施例13: N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3,4-ジフルオロベンズアミド(化合物17a):

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド(化合物11a)の場合と同様にして、この化合物を合成した。MS: 予測イオン = 504.2; 観測イオン = 504.2。

【0729】

実施例14: N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(化合物18a):

N-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド(化合物11a)の場合と同様にして、この化合物を合成した。MS: 予測イオン = 460.2; 観測イオン = 460.2。

【0730】

実施例 15: N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)シクロペンタンカルボキサミド (化合物 20a):

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド (化合物 11a) の場合と同様にして、この化合物を合成した。MS: 予測イオン = 460.2; 観測イオン = 460.3。

【0731】

実施例 16: 2-(4-クロロフェノキシ)-N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド (化合物 19a):

10

N-(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド (化合物 11a) の場合と同様にして、この化合物を合成した。MS: 予測イオン = 532.2; 観測イオン = 532.3。

【0732】

実施例 17: 4-(5-アミノ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 4a):

5-(2, 4-ビスメトキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン:

20

5-(2, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミンの場合と同様にして、この化合物を合成した。

(これが最終生成物である)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.52 (d, 1H); 7.42 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06

(dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.80 (s, 3H); 2.73 (q, 1H); 0.40 (m, 6H).

MS: expected ion = 543.3; observed ion = 543.4

【0733】

30

実施例 18: 4-イソプロピル-6-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-(キノリン-6-イルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 5a):

N-(5-(5-イソプロピル-2, 4-ジメトキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)キノリン-6-アミン:

試験管に、5-(2, 4-ビスメトキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン (0.25 mmol, 100 mg) と、6-ブロモキノリン (0.5 mmol, 100 mg) と、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (10 mol%) と、炭酸セシウム (1 mmol, 326 mg) と、キサントホス (20 mol%) と、ジオキサン (2 mL) とを仕込んだ。この反応物を窒素雰囲気下におき、16時間かけて95℃まで加熱した。粗混合物を直接、シリカゲルカラムに流して精製し、N-(5-(5-イソプロピル-2, 4-ジメトキシフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)キノリン-6-アミン (114 mg) を得た。

40

【0734】

4-イソプロピル-6-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-(キノリン-6-イルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール:

50

試験管に、N-（5-（5-イソプロピル-2，4-ジメトキシフェニル）-4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）キノリン-6-アミン（114mg）とピリジン*HCl（4g）とを仕込み、窒素雰囲気下においた。これを50分かけて210℃まで加熱した後、冷却した。固体を酢酸エチル（20mL）に溶解させ、塩化アンモニウムの飽和溶液で洗浄（3×20mL）した。有機層を乾燥させ、水分を除いて、4-イソプロピル-6-（4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）-5-（キノリン-6-イルアミノ）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンゼン-1，3-ジオール（42mg）を得た。場合によっては、精製にカラムクロマトグラフィが必要であった。

¹H-NMR (CDCl₃): 8.69 (dd, 1H); 8.50 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98 (s, 3H); 2.83 (q, 1H); 0.50 (m, 6H). MS: expected ion = 491.4; observed ion = 491

【0735】

実施例19：4-（5-（3-アミノフェニルアミノ）-4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-6-イソプロピルベンゼン-1，3-ジオール（化合物6a）。

4-イソプロピル-6-（4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）-5-（キノリン-6-イルアミノ）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンゼン-1，3-ジオール（化合物5a）の場合と同様にして、この化合物を合成した。

【0736】

実施例20：4-イソプロピル-6-（4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）-5-（3-（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンゼン-1，3-ジオール（化合物7a）。

4-イソプロピル-6-（4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）-5-（キノリン-6-イルアミノ）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンゼン-1，3-ジオール（化合物5a）の場合と同様にして、この化合物を合成した。

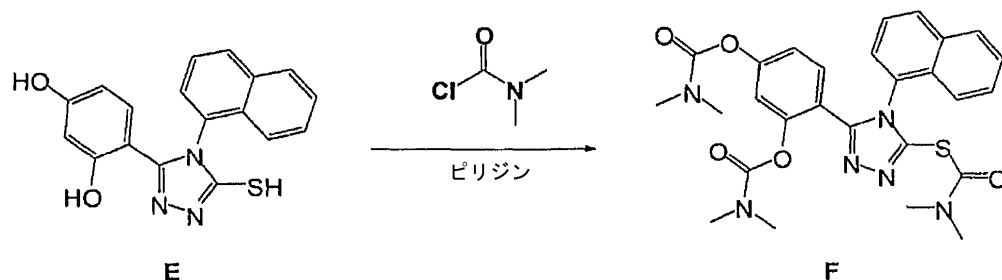
【0737】

実施例21：4-イソプロピル-6-（5-（3-メトキシフェニルアミノ）-4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンゼン-1，3-ジオール（化合物8a）。

4-イソプロピル-6-（4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）-5-（キノリン-6-イルアミノ）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンゼン-1，3-ジオール（化合物5a）の場合と同様にして、この化合物を合成した。

【0738】

実施例22：ジメチルカルバミン酸3-ジメチルカルバモイルオキシ-4-（5-ジメチルカルバモイルスルファニル-4-ナフタレン-1-イル-4H-[1，2，4]トリアゾール-3-イル）-フェニルエステル



E（336mg、1mmol）と塩化ジメチルカルバミル（430mg、4mmol）とをピリジン（2mL）に入れた混合物を、80℃で2時間加熱した。減圧下にて溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（CH₂Cl₂/MeOH、

10

20

30

40

50

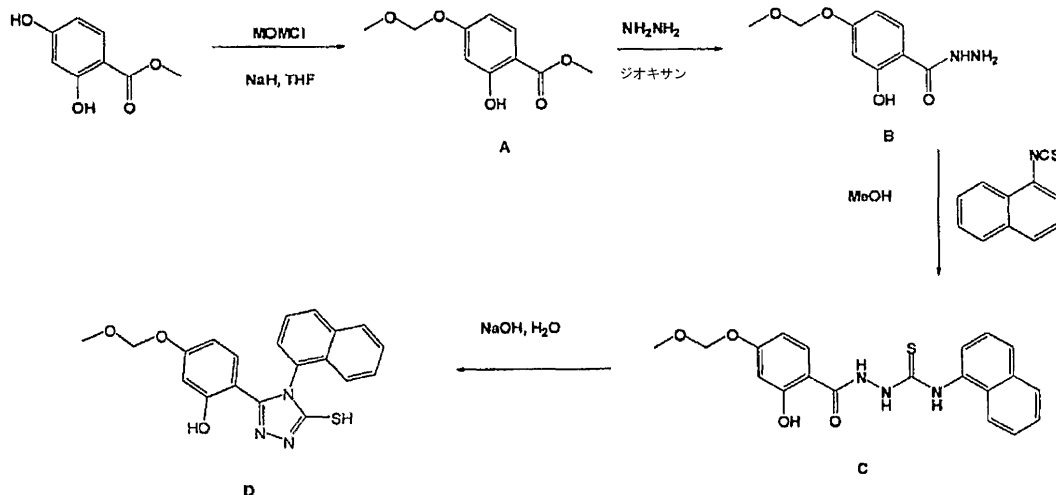
95 : 5) で精製し、350 mg (63%) の F を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm), 7.83(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.48-7.34(m, 4H), 7.28-7.20(m, 1H), 6.99(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.80(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.62-6.58(m, 1H), 2.94(s, 3H), 2.89(s, 3H), 2.84(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.75-2.69(m, 6H);

ESMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 548.18; Found: 549.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0739】

実施例 23 : 2-(5-メルカプト-4-ナフタレン-1-イル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-5-メトキシメトキシフェノール



0℃で窒素にて2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチル(840 mg、5.0 mmol)を20 mLの無水THFに入れた攪拌溶液に、NaH(油中60%)(200 mg、5.0 mmol)を加えた。懸濁液を0℃で0.5時間攪拌し、0℃でMOMCl(0.4 mL、5.0 mmol)を加えた。混合物を室温まで温め、1時間攪拌した後、反応物を冷ブラインで急冷し、EtOAc(100 mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過し、真空内で水分を除き、固体をヘキサン/EtOAc(9:1)で洗浄して、純生成物A(940 mg、89%収率)を得た。

【0740】

A(430 mg、2 mmol)をジオキサン(5 mL)に入れた溶液に、1 mLのヒドラジンを加え、85~90℃で2時間攪拌した後、溶媒を真空内で除去した。残渣をEtOAcに溶解させ、水およびブラインで洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、低容量まで濃縮して結晶化させた。生成物Bを結晶の場合同様に回収した(400 mg、94%)。

【0741】

1-イソチオシアナトナフタレン(290 mg、1.55 mmol)を20 mLのメタノールに入れた攪拌溶液に、ヒドラジドB(330 mg、1.55 mmol)を加えた。次に、得られた混合物を70℃で1時間加熱した後、冷却した。ロータリーエバポレータで溶媒を除去し、残渣をヘキサン/EtOAc(9:1)で処理した。こうして得られる白色の沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄して、C(520 mg、84%)を得た。

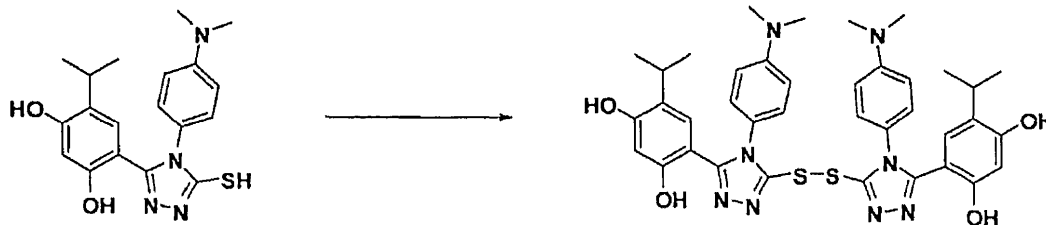
【0742】

NaOH(120 mg、3 mmol)を3 mLの水に入れた溶液に、化合物C(480 mg、1.2 mmol)を加えた。固体を溶解させた(1~2分)後、フラスコを窒素でフラッシュし、2時間かけて110℃まで加熱した。反応混合物を冷却し、さらに20 mLの水を加え、混合物全体を濃HClで酸性化し、pH 7にした。こうして得られる白色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。次に、10 mLの酢酸エチル混合物に粗生成物を再溶解させ、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶離液として50 mLの酢酸エチルをさらに用いてシリカゲルの短いパッドに通した。濾液を濃縮し、粗生成物を3:1ヘキサン/酢酸エチルに再沈殿させて、380 mg(85%)のDを白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm), 9.94(s, 1H), 7.98(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.6-7.45(m, 5H), 7.10(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.30-6.27 (m, 2H), 5.01(s, 2H), 3.26(s, 3H);
ESMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 379.10; Found: 380.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0743】

実施例24: 6, 6'-(5, 5'-ジスルファンジイルビス(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-5, 3-ジイル))ビス(4-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール) (化合物7b)



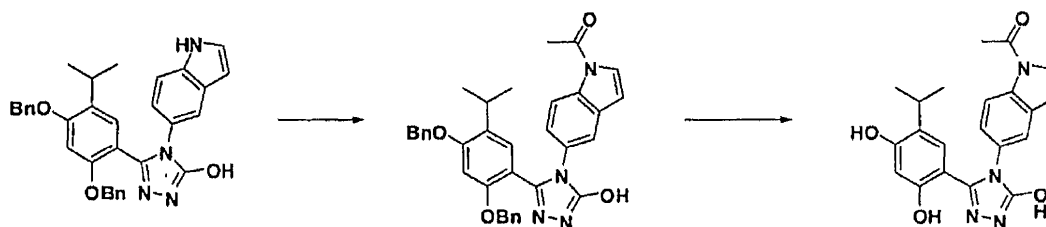
化合物 7b

250 mL 容の丸底フラスコを乾燥させ、化合物12-0718 (500 mg、1.4 mmol) と、THF (200 mL) と、触媒量のヨウ素とを仕込んだ。この混合物を5時間還流状態に保ち、残りの溶媒が20 mLになるまで濃縮した。得られた沈殿物を単離し、THF (10 mL) で2回洗浄して、350 mg の純生成物6, 6'-(5, 5'-ジスルファンジイルビス(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-5, 3-ジイル))ビス(4-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール)を得た (収率70%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): δ (ppm) 11.05 (s, 1H); 9.88 (s, 1H); 9.75 (d, $J=9$ Hz, 2H); 6.62 (d, $J=9$ Hz, 2H); 6.48 (s, 1H); 6.37 (s, 1H); 3.64 (m, 1H); 2.75 (m, 6H); 0.76 (m, 6H). ESMS calcd ($\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$): 738.28; found: 738.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0744】

実施例25: 1-(5-(3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エタノン (化合物9b)



A

B

化合物 9b

化合物A (300 mg、0.56 mmol、本発明者らの既存特許に記載の手法で調製) と、酢酸 (0.06 mL、1.13 mmol) と、EDC (320 mg、1.70 mmol) と、HOBt (84 mg、0.61 mmol) とを塩化メチレン (10 mL) に入れた混合物を室温にて一晩攪拌した。この反応混合物を水で急冷し、塩化メチレンで抽出し、乾燥させ、濃縮により残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフで精製 (20% EA/ヘキサン) して、表題化合物Bの1-(5-(3-(2, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エタノンを得た (250 mg、78% 収率)。

【0745】

前のステップで得られた化合物B (250 mg、0.44 mmol) を1:1 EA/

10

20

30

40

50

EtOHに入れた溶液に、70mgのパラジウム炭素（10%wt）を加えた。最終生成物が白色の固体として得られる（110mg、62%収率）まで、水素化反応に2時間かった。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): δ (ppm) 11.29 (s, 1H); 9.68 (s, 1H); 9.58 (s, 1H); 7.45–7.36 (m, 3H); 6.94 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 6.43 (s, 1H); 6.21 (s, 1H); 2.90 (m, 1H); 2.54 (s, 3H); 0.86 (m, 6H).

ESMS calcd ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$): 392.15; found: 392.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

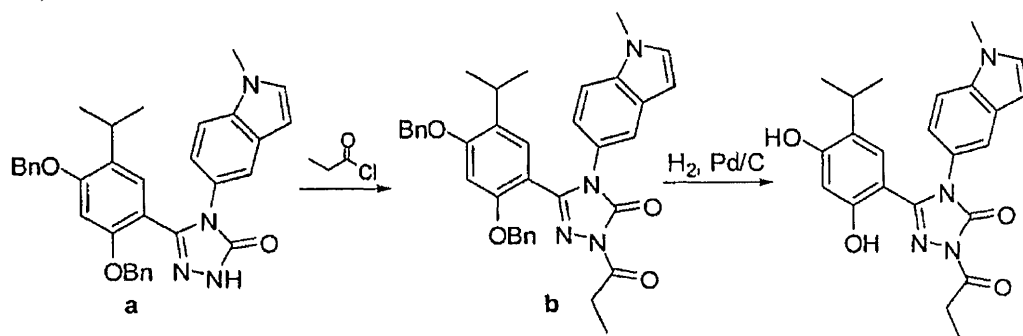
【0746】

実施例26: tert-ブチル3-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)-3-オキソプロピルカルバメート（化合物10b）

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): δ (ppm) 11.29 (s, 1H); 9.68 (s, 1H); 9.57 (s, 1H); 7.43–7.35 (m, 3H); 6.92–6.82 (m, 3H); 6.41 (s, 1H); 6.20 (s, 1H); 3.36 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 2.89 (m, 1H); 1.36 (m, 9H); 0.86 (m, 6H). ESMS calcd ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6$): 521.23; found: 521.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0747】

実施例27: 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-プロピオニル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン（化合物1b）



a (545mg、1mmol)を CH_2Cl_2 (10mL)に溶解させた。塩化プロピオニル (0.13mL、1.2mmol)を滴下して加えた後、 Et_3N (0.17mL、1.2mmol)を加えた。反応混合物を室温にて30分間攪拌し、水を加えた。反応混合物をEtOAcで抽出 (25mL $\times$ 3)し、混合有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮粗生成物をカラムクロマトグラフィ (EtOAc:ヘキサン=4:6)で精製したところ、bが黄白色の油として得られた (395mg、66%)。

【0748】

Pd/C (10%、乾燥、50mg)および H_2 バルーンを室温にて1atmで使用して、b (390mg、0.65mmol)を水素化した。セライトのパッドに通して Pd/C を濾別し、および母液を濃縮して化合物1を白色の固体として得た (225mg、82%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 9.67 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.47 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 7.40 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 6.98 (dd, $J=8.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H); 6.90 (s, 1H); 6.43 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 6.21 (s, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.98 (q, $J=7.2$ Hz, 2H); 3.00–2.88 (m, 1H); 1.41 (t, 3H); 0.92 (d, $J=6.9$ Hz, 6H). ESMS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ 420.2; Found: 421.2 ($\text{M}+1$) $^+$

【0749】

実施例28: 2,2-ジメチルプロピオン酸3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチルエステル（化合物2b）

)

化合物 1 b と同様の方法で化合物 2 b を合成した。C₂₆H₃₀N₄O₅ としたときの E S M S 計算値 478.2; 実測値: 479.3 (M+1)⁺。

【0750】

実施例 29: 3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-(3-メトキシプロパノイル)-1H-インドール-5-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン (化合物 11b)

化学式: C₂₃H₂₄N₄O₅ 分子量: 436.5

H-NMR (DMSO- δ_6): 11.3 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 9.6 (s, 1H),

7.4 (m, 3H), 6.9 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 3.7 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.3 (s,

3H), 3.2 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.8 (m, 1H), 0.86 (m, 6H)

10

【0751】

実施例 30: (3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル 2-アミノ-3-メチルブタノエート (化合物 12b)

化学式: C₂₆H₃₁N₅O₅ 分子量: 493.6

H-NMR (DMSO- δ_6): 9.6 (br s, 1H), 9.4 (br s, 1H), 7.4 (m, 3H), 6.9 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.2

(s, 1H), 5.8 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 1.8 (m, 1H),

1.7 (br s, 2H), 0.95-0.82 (m, 12H)

20

【0752】

実施例 31: (3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル 2-アミノ-3-フェニルプロパノアート (化合物 13b)

化学式: C₃₀H₃₁N₅O₅ 分子量: 541.6

H-NMR (DMSO- δ_6): 9.6 (br s, 1H), 9.4 (br s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 5H), 6.9 (m, 2H), 6.4

(d, J = 3 Hz, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.8 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.9 (m, 3H), 1.8

(br s, 2H), 0.94 (m, 6H)

30

【0753】

実施例 32: 化合物 6 d の調製

上記のスキーム X I で示したようにして、化合物を調製した。

【0754】

N², N²-ジメチルピリジン-2,5-ジアミン (2.75 g, 20 mmol) を 50 ml の CH₂Cl₂ に入れたものを、N,N'-カルボニルジイミダゾール (CDI) (4.0 g, 25 mmol) を 100 ml の CH₂Cl₂ に入れた溶液に加え、この溶液を室温 (RT) にて 1 時間混合した。ロータリーエバポレータで溶媒を除去し、残渣を 50 ml のジオキサンに溶解させ、1 時間かけて RT にて 45℃ までヒドラジン (6.5 ml, 200 mmol, 10 eq) で処理した。反応混合物を EtOAc/水性ワークアップし、余分なヒドラジンを除去した。水溶液を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中にて水分を除いて A を薄茶色の固体として得た。

40

【0755】

ヒドラジド A (1.95 g, 10 mmol) を 60 mL の MeOH に入れた攪拌溶液に、2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルベンズアルデヒド B (3.61 g, 10 mmol) を加えた。次に、得られた混合物を 70℃ で 1 時間加熱した後、冷却した。こうして得られる白色の沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄 (2 × 50 mL) し、真空乾燥させて 4.84 g (90%) の C を白色の固体として得た。

50

【0756】

化合物C (3.5 g、6.5 mmol) を100 mLのEtOHに入れた溶液に、10.7 g (32.5 mmol) の $K_3Fe(CN)_6$ と1.6 g (40 mmol) のNaOHとを加えた。固体の溶解(1~2分)後、フラスコを窒素でフラッシュし、8時間かけて110℃まで加熱した。反応混合物を冷却した後、セライト上で濾過し、EtOHで洗浄し、蒸発乾固した。この油状の残渣に、50 mLの水を加え、混合物を濃HClで酸性化してpH 7~8にした。こうして得られる白色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。次に、粗生成物を25 mLの酢酸エチルとメタノールとの混合物(9:1)に再溶解させ、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶離液として150 mLの酢酸エチルをさらに用いてシリカゲルの短いパッドに通した。濾液を濃縮し、粗生成物を再沈殿させて、D (2.60 g、74.7%) をオフホワイトの固体として得た。

10

【0757】

5% w/wのPd-C (10%) を含有する200 mLのMeOH/EtOAc (1:1) に化合物D (2.14 g、4.0 mmol) を入れた溶液を水素化(1 atm、バルーン(3時間))した。フラスコの内容物をセライトの短いパッドに通し、およびEtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて1.3 g (91.5%) の化合物6dを得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm), 11.83(s, 1H), 9.57(s, 1H), 9.39(s, 1H), 7.90(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.59(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.23(s, 1H), 3.0-2.90(m, 1H), 2.97(s, 3H), 1.01(d, $J=6.9$ Hz, 6H)

20

【0758】

実施例33~41および50で調製される化合物については、実施例32で概説した手法で調製した。

【0759】

実施例33：化合物1d

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm), 11.87(s, 1H), 9.61(s, 1H), 9.43(s, 1H), 7.81(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.59(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 3.65(t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.43(t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.20(s, 3H), 3.0-2.90(m, 1H), 2.96(s, 3H), 0.99(d, $J=6.9$ Hz, 6H);
ESMS clcd for $C_{20}H_{25}N_5O_4$: 399.19; Found: 400.1 (M+H) $^+$

30

【0760】

実施例34：化合物3d

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm), 12.08(s, 1H), 9.80(bs, 2H), 7.89-7.92(m, 2H), 7.58(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.29(s, 1H), 4.2-3.2(m, 4H), 3.55(s, 3H), 3.10-3.0(m, 1H), 2.92(s, 3H), 1.09(d, $J=6.6$ Hz, 6H);
ESMS clcd for $C_{20}H_{25}N_5O_5$: 415.19; Found: 416.1 (M+H) $^+$

【0761】

実施例35：化合物6d

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm), 11.83(s, 1H), 9.57(s, 1H), 9.39(s, 1H), 7.90(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.59(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.23(s, 1H), 3.0-2.90(m, 1H), 2.97(s, 3H), 1.01(d, $J=6.9$ Hz, 6H);
ESMS clcd for $C_{18}H_{21}N_5O_3$: 355.16; Found: 356.1 (M+H) $^+$

40

【0762】

実施例36：化合物5d

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm), 11.85(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.82(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 6.87(s, 1H), 6.56(d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 6.26(s, 1H), 3.57(t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.35(t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 2.15(s, 6H), 1.01(d, $J=6.9\text{ Hz}$, 6H);

ESMS clcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$: 412.22; Found: 413.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0763】

実施例37：化合物4d

ESMS clcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$: 399.15; Found: 400.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0764】

実施例38：化合物2d

ESMS clcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$: 429.20; Found: 430.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0765】

実施例39：化合物7d

ESMS clcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$: 427.12; Found: 356.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0766】

実施例40：化合物8d

ESMS clcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$: 410.21; Found: 411.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0767】

実施例41：化合物9d

ESMS clcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$: 482.16; Found: 411.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0768】

実施例42：手法：化合物11d

上記のスキームXIIで示したようにして、化合物を調製した。

【0769】

2-メチルー5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(4.8g、20mmol)を50mLのTHFに入れた溶液に、0℃でジメチルアミン(20mL、40mmol)(2.0MのTHF溶液)を徐々に加えた。混合物を1時間0℃で攪拌した後、室温まで温めた。この溶液を50mLの水で処理し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固後に4.78g(98%)のアミンAを得た。

【0770】

5%w/wのPd-C(10%)を含有するMeOH/EtOAc(1:1)(250mL)に化合物A(3.66g、15mmol)を入れた溶液を一晩水素化(1atm、バルーン)した。フラスコの内容物をセライトの短いパッドに通し、EtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて3.0g(93%)の化合物Bを得た。

【0771】

化合物B(2.15g、10mmol)を50mLの CH_2Cl_2 に入れたものを、N, N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)(2.0g、12.5mmol)を100mLの CH_2Cl_2 に入れた溶液に加え、この溶液をRTで1時間混合した。ロータリーエバポレータで溶媒を除去し、残渣を50mLのジオキサンに溶解させ、1時間かけてRTにて45℃までヒドラジン(3.25mL、100mmol、10eq)で処理した。反応混合物をEtOAc/水性ワークアップし、余分なヒドラジンを除去した。水溶液を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中にて水分を除いて化合物Cをオフホワイトの固体として得た(2.06g、76%)。

【0772】

ヒドラジドC(1.36g、5mmol)を50mLのMeOHに入れた攪拌溶液に、2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルベンズアルデヒドD(1.8g、5mmol)を加えた。次に、得られた混合物を70℃で1時間加熱した後、冷却した。こうして得られる白色の沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄(2×50mL)し、真空乾燥させて2.76g(90%)のEを白色の固体として得た。

【0773】

化合物E (2.46 g, 4.0 mmol) を100 mLのEtOHに入れた溶液に、(7.9 g, 24.0 mmol)の $K_3Fe(CN)_6$ と1.2 g (30 mmol)のNaOHとを加えた。固体の溶解(1~2分)後、フラスコを窒素でフラッシュし、8時間かけて110℃まで加熱した。反応混合物を冷却した後、セライト上で濾過し、EtOHで洗浄し、蒸発乾固した。この油状の残渣に、50 mLの水を加え、混合物を濃HClで酸性化してpH 7~8にした。こうして得られる白色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。次に、粗生成物を25 mLの酢酸エチルとメタノールとの混合物(9:1)に再溶解させ、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶離液として150 mLの酢酸エチルをさらに用いてシリカゲルの短いパッドに通した。濾液を濃縮し、粗生成物を再沈殿させて、F (1.76 g, 72%) をオフホワイトの固体として得た。

10

【0774】

5% w/wのPd-C (10%) を含有する150 mLのMeOH/EtOAc (1:1) に化合物F (1.30 g, 2.12 mmol) を入れた溶液を水素化(1 atm、バルーン(3時間))した。フラスコの内容物をセライトの短いパッドに通し、およびEtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて0.87 g (95%) の化合物11dを得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm), 11.99(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.5-7.37(m, 3H), 7.01(s, 1H)), 6.21(s, 1H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.52-2.49(m, 9H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 6H);
ESMS clcd for $C_{20}H_{24}N_4O_5S$: 432.15; Found: 433.2 ($M+1$)⁺

20

【0775】

実施例43~49で調製される化合物については、実施例42で概説した手法で調製した。

【0776】

実施例43：化合物12d

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm), 12.06(s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.75(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.31(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.12(s, 2H)), 6.83(s, 1H), 6.28(s, 1H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.66(s, 6H), 0.99(d, $J=6.9$ Hz, 6H);
ESMS clcd for $C_{19}H_{23}N_5O_5S$: 433.14; Found: 434.2 ($M+1$)⁺

30

【0777】

実施例44：化合物11d

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm), 11.99(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.5-7.37(m, 3H), 7.01(s, 1H)), 6.21(s, 1H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.52-2.49(m, 9H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 6H);
ESMS clcd for $C_{20}H_{24}N_4O_5S$: 432.15; Found: 433.2 ($M+1$)⁺

【0778】

実施例45：化合物18d

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm), 11.99(s, 1H), 9.61(s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.5-7.34(m, 3H), 7.01(s, 1H)), 6.21(s, 1H), 3.40-3.34(m, 2H), 3.17(s, 1H), 3.08-3.00(m, 3H), 2.59(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.08(d, $J=6.9$ Hz, 6H);
ESMS clcd for $C_{22}H_{28}N_4O_6S$: 476.17; Found: 477.2 ($M+1$)⁺

40

【0779】

実施例46：化合物14d

ESMS clcd for $C_{17}H_{18}N_4O_4S$: 406.08; Found: 407.1 ($M+1$)⁺

【0780】

実施例47：化合物15d

ESMS clcd for $C_{21}H_{24}N_4O_6S$: 460.14; Found: 461.2 ($M+1$)⁺

50

【0781】

実施例48：化合物10d

ESMS clcd for $C_{22}H_{29}N_5O_5S$: 475.19; Found: 476.2 ($M+1$)⁺

【0782】

実施例49：化合物17d

ESMS clcd for $C_{19}H_{22}N_4O_5S$: 418.13; Found: 419.2 ($M+1$)⁺

【0783】

実施例50：4-（5-ヒドロキシ-4-（6-モルホリノピリジン-3-イル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール（化合物19d）

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm), 11.89(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.35(d, d, $J=2.7, J=9.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 3.67-3.64 (m, 4H), 3.43-3.40(m, 4H), 3.08-2.95(m, 1H), 1.04 (d, $J=6.9$ Hz, 6H);

ESMS clcd for $C_{20}H_{23}N_5O_4$: 397.18; Found: 398.3 ($M+1$)⁺

【0784】

実施例51：4-（5-ヒドロキシ-4-（6-（2-モルホリノエトキシ）ピリジン-3-イル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール（化合物20d）

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm), 11.96(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.53 (d, d, $J=2.7, J=9.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 4.40-4.32(m, 2H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.08-2.95(m, 1H), 2.68-2.60(m, 2H), 2.48-2.38(m, 4H), 1.05 (d, $J=6.9$ Hz, 6H);

ESMS clcd for $C_{22}H_{27}N_5O_5$: 441.20; Found: 442.4 ($M+1$)⁺

【0785】

実施例A：Hsp90の阻害

Hsp90タンパク質は、ストレスゲン (Stressgen) から得られる（カタログ番号SPP-770）。アッセイ緩衝液：100mMのTris-HCl (pH 7.4)、20mMのKCl、6mMのMgCl₂。マラカイトグリーン（0.0812% w/v）（M9636）およびポリビニルアルコールUSP（2.32% w/v）（P1097）は、シグマ (Sigma) から得られる。Hsp90タンパク質のATPase活性の検討にはマラカイトグリーンアッセイ（方法の詳細についてはMethods Mol Med、2003、85：149を参照のこと）を使用する。簡単に説明すると、Hsp90タンパク質をアッセイ緩衝液（100mM Tris-HCl、pH 7.4、20mM KCl、6mM MgCl₂）に入れ、96ウェルのプレートで、ATP単独（陰性対照）またはゲルダナマイシン（陽性対照）の存在下または本発明の化合物の存在下で混合する。マラカイトグリーン試薬を反応物に加える。この混合物を37℃で4時間インキュベートし、クエン酸ナトリウム緩衝液（34% w/vクエン酸ナトリウム）を反応物に加える。吸光度620nmでELISAリーダーを用いてプレートを読み取る。

【0786】

実施例B：Hsp90活性を阻害することによるHsp90クライアントタンパク質の分解

A. 細胞および細胞培養

米国バージニア州にある米国微生物系統保存機関 (American Type Culture Collection) から入手したヒトHer2高発現乳癌BT474 (HTB-20)、SK-BR-3 (HTB-30) およびMCF-7乳癌 (HTB-22) を、4mM L-グルタミンおよび抗生物質（100IU/mlペニシリンおよび100ug/mlストレプトマイシン；ギブコビーアールエル (GibcoBRL)）含有ダルベッコ変法イーグル培地で増殖させた。細胞の指数増殖を得るために、細胞をトリプシ

10

20

30

40

50

ン処理し、計数し、細胞密度 0.5×10^6 個/ml で3日ごとに定期的に播種した。実験はすべて、細胞継代後の1日目に実施した。

【0787】

B. 本発明の化合物での処理後の細胞における Her 2 の分解

1. 方法1

0.5 μ M、2 μ M または 5 μ M の 17 A A G (陽性対照) または 0.5 μ M、2 μ M または 5 μ M の本発明の化合物を用いて、B T - 4 7 4 細胞を D M E M 培地で一晚処理する。処理後、氷上で10分間の細胞溶解緩衝液 (# 9 8 0 3、セル・シグナリング・テクノロジー (cell Signaling Technology)) のインキュベーションによって、各細胞質試料を 1×10^6 個の細胞から調製する。細胞質画分として用いられる、上記の手順で得られる上清を S D S - P A G E 用に試料緩衝液と溶解させ、S D S - P A G E ゲルに流し、セミドライトランスファーを用いてニトロセルロース膜にブロットする。0.5 % ツイーン含有 T B S に 5 % スキムミルクを入れたものを用いて室温にて1時間、ニトロセルロースへの非特異的結合をブロックした後、ハウスキーピング対照タンパク質として抗-チューブリン (T 9 0 2 6、シグマ (Sigma)) および抗-Her 2 / E r B 2 m A b (ウサギ I g G、# 2 2 4 2、セル・シグナリング (Cell Signaling)) を用いてプローブした。H R P 共役ヤギ抗ウサギ I g G (H + L) および H R P 共役ウマ抗マウス I g G (H + L) を二次 A b (# 7 0 7 4、# 7 0 7 6、セル・シグナリング (Cell Signaling)) として使用し、L u m i G L O 試薬、20 $\times$ ペルオキシド (# 7 0 0 3、セル・シグナリング (Cell Signaling)) を可視化用に使用する。

【0788】

H s p 9 0 クライアントタンパク質である Her 2 は、本発明の化合物で細胞を処理すると分解されると思われる。陽性対照として周知の H s p 9 0 阻害剤である 1 7 A A G を 0.5 μ M 使用すると、Her 2 が部分的に分解される。

【0789】

2. 方法2

M V - 4 - 1 1 細胞 (20,000 個/ウェル) を 9 6 ウェルのプレートで培養し、37 $^{\circ}$ C で数時間維持した。さまざまな濃度の本発明の化合物または 1 7 A A G (陽性対照) で細胞を処理し、37 $^{\circ}$ C で 7 2 時間インキュベートした。細胞の生存数を細胞計数キット - 8 (同仁化学研究所 (Dojindo Laboratories)、カタログ番号 C K 0 4) で測定した。

【0790】

本発明の化合物による Her 2 分解の I C ₅₀ の範囲を下記の表 6 ~ 9 にあげておく。

【0791】

表 6 ~ 9 : H s p 9 0 の阻害に対する本発明の化合物の I C ₅₀ の範囲

【0792】

【表 6】

I C ₅₀ (μ M)	化合物番号
4.75	1

【0793】

10

20

30

40

【表 7】

I C ₅₀ (μ M)	化合物番号
1. 4	1 a
3. 5	2 a
3 5. 0	3 a
0. 6 8	5 a
2. 9	6 a
> 5. 0	7 a
1. 8	8 a
2. 6	9 a
7. 8 6	1 0 a
0. 3 8 2	1 1 a
1. 4	1 2 a
1. 8	1 3 a
1. 5 6	1 4 a
1. 0 4	1 5 a
1. 4 6	1 6 a
1. 6 8	1 7 a
3. 0	1 8 a
2. 7 4	1 9 a
5. 9 2	2 0 a

【0 7 9 4】

【表 8】

I C ₅₀	化合物番号
> 2 μ M	3 b
> 2 μ M	4 b
3 0 μ M	5 b
> 1 0 0 μ M	6 b
0. 0 5 8 μ M	7 b
0. 0 4 μ M	9 b
< 0. 1 1 μ M	1 0 b
< 0. 1 μ M	1 1 b
0. 0 2 9 μ M	1 2 b
0. 0 2 7 μ M	1 3 b
0. 0 3 8 μ M	1 4 b
0. 0 7 9 μ M	1 5 b
0. 0 5 6 μ M	1 6 b
0. 0 4 6 μ M	1 7 b
< 0. 1 μ M	1 8 b

【0 7 9 5】

【表 9】

IC ₅₀ の範囲	化合物番号
30 nM	1 d
107 nM	2 d
180 nM	3 d
330 nM	4 d
220 nM	5 d
58 nM	6 d
47 nM	7 d
243 nM	8 d
220 nM	9 d
>330 nM	10 d
93 nM	11 d
336 nM	12 d
207 nM	13 d
336 nM	14 d
330 nM	15 d
85 nM	17 d
49 nM	19 d
114 nM	20 d

【0796】

C. 本発明の化合物で処理した細胞表面でのHer2の蛍光染色

本発明の化合物での処理後、細胞を1×PBS/1%FBSで2回洗浄し、続いて抗-Her2-FITC（#340553、BD）で4℃にて30分間染色する。次に、細胞をFACS緩衝液中で3回洗浄した後、0.5mlの1%パラホルムアルデヒドで固定化する。ファックスキャリバー（FACSCalibur）システムでデータを得る。アイソタイプ対照を使用して、試料の非特異的染色を規定し、蛍光マーカを設定した。試料ごとに合計10,000回のイベントを記録する。セルクエスト（CellQuest）ソフトウェア（ビーディ・バイオサイエンス（BD Biosciences））を用いてデータを分析する。

【0797】

D. アポトーシス解析

本発明の化合物での処理後、細胞を1×PBS/1%FBSで1回洗浄し、続いてFITC共役アネキシンVおよびヨウ化プロピジウム（PI）（いずれもビーディ・バイオサイエンス（BD Biosciences）から入手）を用いて結合緩衝液で4℃にて30分間染色する。ファックスキャリバー（FACSCalibur）（ビーディ・バイオサイエンス（BD Biosciences））でフローサイトメトリー解析を実施し、試料ごとに合計10,000回のイベントを記録する。セルクエスト（CellQuest）ソフトウェア（ビーディ・バイオサイエンス（BD Biosciences））を用いてデータを分析する。対照の蛍光を差し引いた上で、相対蛍光を計算する。

【0798】

E. 本発明の化合物での処理後の細胞におけるc-Kitの分解

本発明のHsp90阻害剤によって誘発されるc-kit分解の試験には、2つの白血病細胞株すなわち、HEL92.1.7およびKasumi-1を使用する。細胞（1ウェルあたり3×10⁵個）を17AAG（0.5μM）または本発明の化合物で約18時間処理する。細胞を回収し、1200rpmで5分間遠心処理（ソーバル（SORVAL

L) R T 6 0 0 0 D) する。上清を廃棄し、細胞を1×P B Sで1回洗浄する。遠心処理後、1 0 0 m l の1×P B S中、4℃にて1時間、F I T C共役c - k i t抗体(エムビーエル・インターナショナル(M B L I n t e r n a t i o n a l)、カタログ番号K 0 1 0 5 - 4)で細胞を染色する。ファックスキャリバー(F A C S C a l i b u r)フローサイトメーター(ベクトン・ディッキンソン(B e c t o n D i c k n s o n))で試料を読み取って分析する。

【0799】

チロシンキナーゼ受容体およびH s p 9 0クライアントタンパク質の1つであるc - K i tを選択し、F A C Sベースの分解アッセイに使用する。本発明の化合物は、用量依存的にc - k i tの分解を誘発するものと思われる。本発明の化合物は、白血病、肥満細胞腫、小細胞肺癌、精巣癌、消化管のいくつかの癌(G I S Tを含む)および一部の中枢神経系の癌などのc - k i t関連腫瘍の治療に有効であると思われる。

【0800】

F A C S解析の結果については、ウェスタンブロット解析で確認することができる。

【0801】

F. 本発明の化合物での処理後の細胞におけるc - M e tの分解

本発明のH s p 9 0阻害剤が、いくつかのタイプの非小細胞肺癌において高レベルで発現されるH s p 9 0クライアントタンパク質であるc - M e tの分解を誘発する機能について検討することができる。N C I - H 1 9 9 3 (A T C C、カタログ番号C R L - 5 9 0 9)を6ウェルのプレートに細胞数 5×10^5 個/ウェルで播種する。細胞を1 7 A A G (1 0 0 n Mまたは4 0 0 n M)または本発明の化合物(1 0 0 n Mまたは4 0 0 n M)で処理し、処理の2 4時間後に細胞溶解物を調製する。同量のタンパク質をウェスタンブロット解析に使用する。本発明の化合物は、H s p 9 0を阻害することで、この細胞株でのc - M e tの分解を強力に誘発すると思われる。

【0802】

実施例C：ヌードマウス異種移植モデルでのヒト腫瘍細胞株M D A - M B - 4 3 5 Sにおける抗腫瘍活性

米国微生物系統保存機関(A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n)(米国バージニア州マナッサス)からヒト腫瘍細胞株M D A - M B - 4 3 5 S (A T C C # H T B - 1 2 9 ; G . E l l i s o nら、M o l . P a t h o l . 5 5 : 2 9 4 ~ 2 9 9、2 0 0 2)を入手する。5 0 %のダルベッコ変法イーグル培地(高グルコース)、5 0 %のR P M I 培地1 6 4 0、1 0 %のウシ胎仔血清(F B S)、1 %の1 0 0 × L - グルタミン、1 %の1 0 0 × ペニシリンーストレプトマイシン、1 %の1 0 0 × ピルビン酸ナトリウム、1 %の1 0 0 × M E M 非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。F B Sはシグマ・アルドリッチ・コーポレーション(S i g m a - A l d r i c h C o r p .)(米国ミズーリ州セントルイス)から入手し、他の試薬はいずれもインビトロジェン・コーポレーション(I n v i t r o g e n C o r p .)(米国カリフォルニア州カールズバッド)から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約4 ~ 5 × 1 0 (6) 個の細胞を3 7℃ですみやかに解凍し、成長培地5 0 m l の入った1 7 5 c m ² 容の組織培養フラスコに移した後、5 % C O ₂ インキュベータにて3 7℃でインキュベートする。フラスコが9 0 %コンフルエントになるまで、一般には5 ~ 7日間、2 ~ 3日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、9 0 %コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水(P B S) 1 0 m l で洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで5 m l の1 × トリプシン - E D T A (インビトロジェン(I n v i t r o g e n))を加えて3 7℃でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地5 m l を加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地1 0 m l に再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地5 0 m l の入った1 7 5 c m ² 容のフラスコに、1 フラスコあたり約1 ~ 3 × 1 0 (6) 個の細胞を播種し、5 % C O ₂ インキュベータにて3 7℃でインキュベートする。フラスコが9 0 %コンフルエンスに至

ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【0803】

チャールズ・リバー・ラボラトリーズ (Charles River Laboratories) (米国マサチューセッツ州ウィルミントン) から、6～8週齢のメスの Cr1:CD-1-nuBR (ヌード) マウスを入手する。動物をマイクロアイソレータにて12時間/12時間の明暗周期で1ケージあたり4～5匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも1週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に7から12週齢の動物で研究を行う。腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、PBS中で洗浄し、細胞数 50×10^6 個/ml の濃度で PBS に再懸濁させる。27ゲージの注射針と1ccの注射器とを使用して、ヌードマウスの脂肪体 (corpus adiposum) に細胞懸濁液 0.1ml を注射する。脂肪体 (corpus adiposum) とは、寛骨 (骨盤骨) と大腿骨 (大腿) との接合部の右腹部における腹側の腹部内臓 (ventral abdominal viscera) にある脂肪体 (fat body) のことである。次に、容積が約 150 mm^3 になるまで腫瘍を *in vivo* で発達させるが、これには一般に移植から2～3週間を要する。腫瘍の幅 (W)、長さ (L)、厚さ (T) をノギスで測定し、以下の式 $V = 0.5326 \times (L \times W \times T)$ から腫瘍容積 (V) を計算する。動物を無作為に処理群に分け、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が同等になるようにする。

【0804】

超音波水浴中での超音波処理によって、適量の各化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させ、被験化合物のストック溶液を調製する。研究の開始時にストック溶液を調製し、 -20°C で保管し、投与用に毎日新しく希釈する。20%クレモフォア (Cremophore) RH40 (ポリオキシシル40硬化ヒマシ油; ビーエーエスエフ・コーポレーション (BASF Corp.))、アクツィエンゲゼルシャフト、ドイツのルートヴィヒスハーフェン) の80%D5W (5%デキストロース水溶液; アボット・ラボラトリーズ (Abbott Laboratories)、米国イリノイ州ノースシカゴ) 溶液についても、まずは100%クレモフォア (Cremophore) RH40を透明な液体になるまで $50 \sim 60^\circ\text{C}$ で加熱し、100%D5Wで1:5に希釈し、透明になるまでもう一度再加熱した後、十分に混合して調製する。この溶液を、使用するまで室温で最長3ヶ月間保管する。1日投与量の製剤を調製するために、DMSOストック溶液を20%クレモフォア (Cremophore) RH40で1:10に希釈する。投与用の最終製剤は、10%のDMSO、18%のクレモフォア (Cremophore) RH40、3.6%のデキストロース、68.4%の水、適量の被験物品を含有する。この溶液を体重1kgあたり10mlの量で1週間あたり5日間の計画 (月曜日から金曜日に投与し、土曜日と日曜日は投与せず) で3週間にわたって動物に腹腔内 (IP) 注射する。

【0805】

本発明の化合物を用いると、体重1kgあたり100mgの用量でHsp90阻害剤17-AAGを用いる場合よりも、ヌードマウスでのMDA-MB-435S細胞の増殖率の低下につながると思われる。

【0806】

実施例D: ヌードマウス異種移植モデルにおけるヒト腫瘍細胞に対する抗腫瘍活性

理化学研究所の細胞バンク (日本の茨城県つくば市) からヒト扁平非小細胞肺癌細胞株 RERF-LC-AI (RCB0444; S. Kyoizumiら, Cancer. Res. 45:3274～3281、1985) を入手する。50%のダルベッコ変法イーグル培地 (高グルコース)、50%のRPMI培地1640、10%のウシ胎仔血清 (FBS)、1%の100×L-グルタミン、1%の100×ペニシリンーストレプトマイシン、1%の100×ピルビン酸ナトリウム、1%の100×MEM非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。FBSは米国微生物系統保存機関 (American Type Culture Collection) (米国バージニア州マナッサス) か

10

20

30

40

50

ら入手し、他の試薬はいずれもインビトロジェン・コーポレーション (Invitrogen Corp.) (米国カリフォルニア州カールズバッド) から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約 $4 \sim 5 \times 10^6$ (6) 個の細胞を 37°C ですみやかに解凍し、成長培地 50 ml の入った 175 cm^2 容の組織培養フラスコに移した後、 $5\% \text{CO}_2$ インキュベータにて 37°C でインキュベートする。

【0807】

フラスコが 90% コンフルエントになるまで、一般には $5 \sim 7$ 日間、 $2 \sim 3$ 日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、 90% コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 10 ml で洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで 5 ml の $1 \times$ トリプシン-EDTA (インビトロジェン (Invitrogen)) を加えて 37°C でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地 5 ml を加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地 10 ml に再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地 50 ml の入った 175 cm^2 容のフラスコに、1 フラスコあたり約 $1 \sim 3 \times 10^6$ (6) 個の細胞を播種し、 $5\% \text{CO}_2$ インキュベータにて 37°C でインキュベートする。フラスコが 90% コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【0808】

チャールズ・リバー・ラボラトリーズ (Charles River Laboratories) (米国マサチューセッツ州ウィルミントン) から、 $7 \sim 8$ 週齢のメスの Cr1:CD-1-nuBR (ヌード) マウスを入手する。動物をマイクロアイソレータにて 12 時間 / 12 時間の明暗周期で 1 ケージあたり $4 \sim 5$ 匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも 1 週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に 8 から 12 週齢の動物で研究を行う。RERF-LC-AI 腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、PBS 中で洗浄し、細胞数 50×10^6 個 / ml の濃度で、 50% 補充非補充 RPMI 培地 1640 および 50% マトリゲル基底膜マトリクス (#354234; ビーディ・バイオサイエンス (BD Biosciences); 米国マサチューセッツ州ベッドフォード) に再懸濁させる。 27 ゲージの注射針と 1 cc の注射器とを使用して、各ヌードマウスの側腹部に細胞懸濁液 0.1 ml を皮下注射する。腫瘍の幅 (W)、長さ (L)、厚さ (T) をノギスで測定し、以下の式 $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ から腫瘍容積 (V) を計算する。

【0809】

in vivo にて継代した RERF-LC-AI 腫瘍細胞 (RERF-LC-AI^I_{V^P}) を単離し、ヌードマウスの親細胞株よりも腫瘍移植率を改善する。容積が約 250 mm^3 になるまで RERF-LC-AI 腫瘍を *in vivo* で発達させるが、これには移植から約 3 週間を要する。 CO_2 窒息でマウスを安楽死させ、層流フード内でマウスの外皮を 70% エタノールで殺菌した。無菌操作を利用し、腫瘍を切除し、 50 ml の PBS 中で外科手術用のメスを用いてダイスカットする。 55 ml のウィートン・セーフ・グラインド (Wheaton Safe-Grind) 組織粉碎器 (カタログ番号 62400-358; VWR インターナショナル (VWR International)、米国ペンシルバニア州ウェストチェスター) を用いて、乳棒を回転させずに上下に $4 \sim 5$ 回動かして、単一細胞懸濁液を調製する。この懸濁液を $70\text{ }\mu\text{M}$ のナイロン製セルストレーナで濾した後、遠心処理して細胞をペレット化する。得られるペレットを 0.1 M の NH_4Cl に再懸濁させ、混入している赤血球を溶解した上で、すみやかに遠心処理して細胞をペレット化する。この細胞ペレットを成長培地に再懸濁させ、成長培地 50 ml の入った 175 cm^2 容のフラスコに、フラスコ 1 本あたり $1 \sim 3$ 腫瘍またはフラスコ 1 本あたり細胞約 10×10^6 (6) 個の密度で播種する。 $5\% \text{CO}_2$ インキュベータにて 37°C で一晚インキュベーションした後、PBS で 2 回すすいで非接着細胞を除去し、続いて培養に新鮮な成長培地を供給する。フラスコが 90% コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【0810】

次に、上記のようにしてRERF-LC-AI^{I V P}細胞を移植し、大部分が平均腫瘍容積100～200mm³に達するまで腫瘍をin vivoで発達させるが、これには一般に移植から2～3週間を要する。長円形の腫瘍や極めて小さいまたは大きい腫瘍を有する動物を除外し、増殖率が一貫していた腫瘍を有する動物だけを研究用を選択する。動物を無作為に処理群に分け、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が同等になるようにする。

【0811】

HSP90阻害剤である17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17-AAG)を、陽性対照として利用することができる(アルバニー・モレキュラー・リサーチ(Albany Molecular Research)、米国ニューヨーク州アルバニー)。超音波水浴中での超音波処理によって、適量の各化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ、被験化合物のストック溶液を調製する。ストック溶液を毎週調製し、-20℃で保管し、投与用に毎日新しく希釈する。20%クレモフォア(Cremophore) RH40(ポリオキシル40硬化ヒマシ油; ビーエーエスエフ・コーポレーション(BASF Corp.))、アクツィエンゲゼルシャフト、ドイツのルートヴィヒスハーフェン)の80%D5W(5%デキストロース水溶液; アボット・ラボラトリーズ(Abbott Laboratories)、米国イリノイ州ノースシカゴ)溶液についても、まずは100%クレモフォア(Cremophore) RH40を透明な液体になるまで50～60℃で加熱し、100%D5Wで1:5に希釈し、透明になるまでもう一度再加熱した後、十分に混合して調製する。この溶液を、使用するまで室温で最長3ヶ月間保管する。1日投与量の製剤を調製するために、DMSOストック溶液を20%クレモフォア(Cremophore) RH40で1:10に希釈する。投与用の最終製剤は、10%のDMSO、18%のクレモフォア(Cremophore) RH40、3.6%のデキストロース、68.4%の水、適量の被験物品を含有する。この溶液を体重1kgあたり10mlの量で1週間あたり5日間の計画(月曜日、火曜日、水曜日、木曜日、金曜日に投与し、土曜日と日曜日は投与せず)で合計15用量、動物に腹腔内(i.p.)注射する。

【0812】

本発明の化合物で処理すると、ヌードマウスでのRERF-LC-AI^{I V P}ヒト肺腫瘍細胞の増殖率の低下につながると思われる。

【0813】

実施例E:ヌードマウス腫瘍モデルにおける壊死

米国微生物系統保存機関(American Type Culture Collection)(ATCC; 米国バージニア州マナッサス)からマウス乳癌細胞株であるEMT6(ATCC#CRL-2755)を入手する。50%のダルベッコ変法イーグル培地(高グルコース)、50%のRPMI培地1640、10%のウシ胎仔血清(FBS)、1%の100×L-グルタミン、1%の100×ペニシリン-ストربتマイシン、1%の100×ピルビン酸ナトリウム、1%の100×MEM非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。FBSはATCCから入手し、他の試薬はいずれもインビトロジェン・コーポレーション(Invitrogen Corp.)(米国カリフォルニア州カールズバッド)から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約4～5×10⁶(6)個の細胞を37℃ですみやかに解凍し、成長培地50mlの入った175cm²容の組織培養フラスコに移した後、5%CO₂インキュベータにて37℃でインキュベートする。フラスコが90%コンフルエントになるまで、一般には5～7日間、2～3日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、90%コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)10mlで洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで5mlの1×トリプシン-EDTA(インビトロジェン(Invitrogen))を加えて37℃でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地5mlを加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞を

10

20

30

40

50

ペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地 10 ml に再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地 50 ml の入った 175 cm² 容のフラスコに、1 フラスコあたり約 $1 \sim 3 \times 10^6$ (6) 個の細胞を播種し、5% CO₂ インキュベータにて 37℃ でインキュベートする。フラスコが 90% コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【0814】

チャールズ・リバー・ラボラトリーズ (Charles River Laboratories) (米国マサチューセッツ州ウィルミントン) から、7~8 週齢のメスの Cr1:CD-1-nuBR (ヌード) マウスを入手する。動物をマイクロアイソレータにて 12 時間/12 時間の明暗周期で 1 ケージあたり 4~5 匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも 1 週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に 8 から 10 週齢の動物で研究を行う。EMT6 腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、PBS 中で洗浄し、細胞数 10×10^6 (6) 個/ml の濃度で PBS に再懸濁させる。27 ゲージの注射針と 1 cc の注射器とを使用して、各ヌードマウスの側腹部に細胞懸濁液 0.1 ml を皮下注射する。

10

【0815】

次に、大部分が腫瘍容積 75~125 mm³ に達するまで腫瘍を *in vivo* で発達させるが、これには一般に移植から 1 週間を要する。長円形の腫瘍、極めて小さいまたは大きい腫瘍を有する動物を除外し、増殖率が一貫していた腫瘍を有する動物だけを研究用に選択する。腫瘍の幅 (W)、長さ (L)、厚さ (T) をノギスで測定し、以下の式 $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ から腫瘍容積 (V) を計算する。動物を無作為に処理群に分け、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が約 100 mm³ になるようにする。

20

【0816】

本発明の化合物を DRD 中で配合するために、超音波水浴中での超音波処理によって、適量の化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させ、被験物品のストック溶液を調製する。20% クレモフォア (Cremophore) RH40 (ポリオキシシル 40 硬化ヒマシ油; ビーエーエスエフ・コーポレーション (BASF Corp.)、アクツィエンゲゼルシャフト、ドイツのルートヴィヒスハーフェン) を 5% デキストロース水溶液 (アボット・ラボラトリーズ (Abbott Laboratories)、米国イリノイ州ノースシカゴ) に入れた溶液についても、まずは 100% クレモフォア (Cremophore) RH40 を透明な液体になるまで 50~60℃ で加熱し、100% D5W で 1:5 に希釈し、透明になるまでもう一度再加熱した後、十分に混合して調製する。この溶液を、使用するまで室温で最長 3 ヶ月間保管する。投与用の DRD 製剤を調製するために、DMSO ストック溶液を 20% クレモフォア (Cremophore) RH40 で 1:10 に希釈する。投与用の最終 DRD 製剤は、10% の DMSO、18% のクレモフォア (Cremophore) RH40、3.6% のデキストロース、68.4% の水、適量の被験物品を含有する。

30

【0817】

腫瘍を有する動物に、DRD 溶媒剤または DRD 中に配合した本発明の化合物のいずれかを、体重 1 kg あたり 10 mL の量で単回急速静注 (i.v.) する。次に、薬剤処理の 4~24 時間後、腫瘍を切除し、半分に切り、10% 中性緩衝ホルマリンで一晩固定する。各腫瘍を、切断面をブロックの下に向けてパラフィンに包埋し、完全な切片が得られるまで粗くカットする。各腫瘍から、5 μM の連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色する。10×10 平方の目盛り付きレンズを用いる光学顕微鏡法を利用して、スライドを手作業で評価する。壊死を含む正方形のマスの総数と、生存可能な腫瘍細胞を含む正方形のマスの総数とを点数化し、200 倍にして腫瘍における壊死の割合を定量する。

40

【0818】

本発明の化合物を用いると、溶媒剤で処理した腫瘍で観察されるベースラインの壊死に対して、EMT6 腫瘍の中心で壊死組織が増えると思われる。血管標的の作用機序で想定

50

されるように、短時間で壊死が開始されるのは、腫瘍への血流が失われて低酸素および腫瘍細胞死が生じることと一致する。

【0819】

実施例F：ヌードマウス腫瘍モデルにおける脈管破壊活性

米国微生物系統保存機関 (American Type Culture Collection) (ATCC; 米国バージニア州マナッサス) から、マウス乳癌細胞株である EMT6 (ATCC # CRL-2755) を入手する。50% のダルベッコ変法イーグル培地 (高グルコース)、50% の RPMI 培地 1640、10% のウシ胎仔血清 (FBS)、1% の $100\times$ L-グルタミン、1% の $100\times$ ペニシリン-ストربتマイシン、1% の $100\times$ ピルビン酸ナトリウム、1% の $100\times$ MEM 非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。FBS は ATCC から入手し、他の試薬はいずれもインビトロジェン・コーポレーション (Invitrogen Corp.) (米国カリフォルニア州カールズバッド) から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約 $4\sim 5\times 10^6$ 個の細胞を 37°C ですみやかに解凍し、成長培地 50 mL の入った 175 cm^2 容の組織培養フラスコに移した後、5% CO_2 インキュベータにて 37°C でインキュベートする。フラスコが 90% コンフルエントになるまで、一般には 5~7 日間、2~3 日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、90% コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 10 mL で洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで 5 mL の $1\times$ トリプシン-EDTA (インビトロジェン (Invitrogen)) を加えて 37°C でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地 5 mL を加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地 10 mL に再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地 50 mL の入った 175 cm^2 容のフラスコに、1 フラスコあたり約 $1\sim 3\times 10^6$ 個の細胞を播種し、5% CO_2 インキュベータにて 37°C でインキュベートする。フラスコが 90% コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【0820】

チャールズ・リバー・ラボラトリーズ (Charles River Laboratories) (米国マサチューセッツ州ウィルミントン) から、7~8 週齢のメスの Cr1:CD-1-nuBR (ヌード) マウスを入手する。動物をマイクロアイソレータにて 12 時間/12 時間の明暗周期で 1 ケージあたり 4~5 匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも 1 週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に 8 から 10 週齢の動物で研究を行う。EMT6 腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、PBS 中で洗浄し、細胞数 10×10^6 個/mL の濃度で PBS に再懸濁させる。27 ゲージの注射針と 1 c.c. の注射器とを使用して、各ヌードマウスの側腹部に細胞懸濁液 0.1 mL を皮下注射する。

【0821】

エバンスブルー色素アッセイのために、(腫瘍壊死の度合いを最小限に抑える目的で) 大部分が腫瘍容積 $40\sim 90\text{ mm}^3$ に達するまで腫瘍を *in vivo* で発達させるが、これには一般に移植から 4~6 日間を要する。目視で壊死している腫瘍、長円形の腫瘍、極めて小さいまたは極めて大きい腫瘍を有する動物を除外し、増殖率が一貫していた腫瘍を有する動物だけを使用するよう選択する。腫瘍の幅 (W)、長さ (L)、厚さ (T) をノギスで測定し、以下の式 $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ から腫瘍容積 (V) を計算する。動物を無作為に処理群に分け、エバンスブルー色素アッセイのために、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が約 125 mm^3 または約 55 mm^3 になるようにする。

【0822】

投薬用に本発明の化合物を配合するために、適量の化合物を 5% デキストロース水溶液 (D5W; アボット・ラボラトリーズ (Abbott Laboratories)、米国イリノイ州ノースシカゴ) に溶解させる。溶媒剤処理した動物に D5W を投与する。

【0823】

エバンスブルー色素アッセイを実施するために、腫瘍を有する動物に0時間の時点で溶媒剤または被験物品を投与した後、100 μ Lの1% (w/v) エバンスブルー色素 (シグマ (Sigma) #E-2129; 米国ミズーリ州セントルイス) の0.9% NaCl 溶液を+1時間の時点でi.v. 注射する。+4時間で腫瘍を切除し、秤量し、60℃にて16時間、50 μ Lの1N KOH中でのインキュベーションによって組織を分離する。色素を抽出するために、0.6Nのリン酸125 μ Lとアセトン325 μ Lとを加え、試料を強くボルテックスした後、3000 RPMで15分間マイクロ遠心処理して、細胞片をペレット化する。続いて、トライアド (Triad) 分光光度計 (ダイナックス・テクノロジー (Dynex Technologies)、米国バージニア州シャントリー) にて620 nmで上清の200 μ Lの光学的吸光度を測定する。色素を注射していない溶媒剤で処理した動物または被験物品で処理した動物の同様の大きさの群から得たバックグラウンドOD₆₂₀値をバックグラウンドとして差し引く。次に、OD₆₂₀値を腫瘍の重量について正規化し、溶媒剤処理腫瘍に対する色素取り込み量を計算する。

【0824】

本発明の化合物の脈管破壊活性について検討するために、腫瘍血液量の測定値としてエバンスブルー色素アッセイを利用する (Graffら、Eur J Cancer 36: 1433~1440、2000)。エバンスブルー色素は、色素のスルホン酸基とアルブミンのリシン残基の末端カチオン性窒素との静電相互作用によって、血清アルブミンとの複合体を形成する。この色素は、主に維管束組織外への拡散によって極めてゆっくりと循環系を離れるが、依然としてアルブミンと結合したままである。腫瘍に取り込まれたアルブミン-色素複合体は、非壊死組織の細胞外の空間にあり、細胞内取り込みや壊死領域への取り込みは無視できる。腫瘍に存在する色素の量が腫瘍血流量と微小血管での浸透性を示す測定値となる。本発明の化合物を用いると、溶媒剤で処理した動物に比して腫瘍の色素取り込み量が実質的に低下すると思われる。このような腫瘍への色素浸透の減少は、腫瘍脈管構造の遮断によって腫瘍への血流が失われたことと整合し、脈管破壊の作用機序とも整合する。

【0825】

実施例G: ヒトPBMCにおける炎症性サイトカイン生成の阻害

フィコール400およびジアトリゾ酸ナトリウム (密度1.077 g/ml) 溶液を用いてヒトPBMCを単離し、ロゼットセップ (Rosette Sep) (ステムセル・テクノロジー (StemCell Technologies)) で精製する。PBMCをヒトIFN- γ (800 U/ml、ピアス・バイオテクノロジー (Pierce Biotechnology) #R-IFNG-50) で準備刺激し、培養液 (RPMI 1640、10% FBS、1% Pen/Strep) を用いて $0.5 \times 10^6 / 100 \mu$ L / ウェルで96ウェルのU底プレートに播種し、37℃で一晩インキュベートする。次に、細胞を1 μ g/mlのLPS (リポ多糖、シグマ (Sigma) #L2654-1MG) または0.025%のSAC (黄色ブドウ球菌Cowan、カルbiochem-ノバbiochem Corp.) #507858) で刺激し、最終DMSO濃度を0.5%未満として異なる濃度の被験化合物で16~18時間処理する。約180 μ L / ウェルの上清を回収し、ELISAキットまたはバイオプレックス (Bio-plex) (バイオラッド (Bio-Rad)) を用いて測定して、サイトカイン生成レベルを判断する。細胞計数キット-8 (同仁化学研究所 (Dojindo Molecular Technologies, Inc.)) を用いて細胞の生存を判断する。本発明の化合物は、炎症促進性サイトカインの生成を広く阻害するものと思われる。

【0826】

実施例H: ラットおよびヒトPBMCにおけるグルコルチコイド受容体レベルの抑制
細胞調製:

健康なヒトの志願者とオスのSDラットから全血試料を採取し、以下の手順でPBMCをすみやかに単離する。全血5 mlを同容量の滅菌1×PBSで希釈する。希釈血液を、

10

20

30

40

50

フィコールパークプラス (Ficoll-plus) 密度勾配溶液 5 ml を含有する底層を乱さないようにしながら滅菌遠心管に慎重に重層する。層状の血液を $1500 \times g$ で 30 分間、室温にて遠心処理する。PBMC を含有する中央の薄い層を慎重に除去し、別の滅菌遠心管に移し、PBS で 2 回洗浄してパーコールを除去する。ラットおよびヒトの単離 PBMC を 10 % ウシ胎仔血清 / DMEM にて培養する。

【0827】

処理：

ラットおよびヒトの PBMC を、濃度 0、1、5、25 または 100 nM (DMSO 中) で 16 時間、DMSO (対照)、本発明の化合物または 17-DMAG で処理する。次に、細胞を回収し、氷冷 PBS 中ですすぎ、さらに分析するまで液体窒素中で保管する。

10

【0828】

イムノブロット

ウェスタン細胞溶解緩衝液 (10 mmol/L HEPES、42 mmol/L KCl、5 mmol/L $MgCl_2$ 、0.1 mmol/L EDTA、0.1 mmol/L EGTA、1 mmol/L DTT、1 % トリトン X-100、イリノイ州ロックフォードのピアス (Pierce) から入手した 1 × プロテアーゼ阻害剤カクテルを新たに補充) で PBMC を調製する。ライセートタンパク質濃度をビシンコニン酸アッセイ (ピアス (Pierce)) で定量し、正規化する。等量のタンパク質を 10 % NuPAGE ビスートリスゲル (インビトロジェン (Invitrogen)) にロードし、続いてポリビニリデンジフルオリド膜に移す。この膜を TBST 中 5 % 乳でブロックする。サンタ・クルーズ・バイオテクノロジー・インコーポレイテッド (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) から入手したグルココルチコイド受容体の一次抗体を加え、振盪しながら室温で 1 時間インキュベートする。静かに振盪しながら 4 °C で一晩のインキュベーションのために二次抗体を加える前に、ブロットを TBST 中で十分に洗浄する。ブロットを再度十分に洗浄し、スーパーシグナルウェストフェムト (SuperSignal West Femto) 基質 (ピアス (Pierce)) で発達させる。イムノブロット解析を実施し、バイオラッド (Bio-Rad) から入手したクウォンティティワン (Quantity One) ソフトウェアで総 GR レベルを測定する。

20

【0829】

実施例 I：ヒト PBMC および腎細胞ならびに、いくつかのヒト癌細胞株におけるグルココルチコイド受容体レベルの抑制

30

細胞調製：

正常なヒト腎近位尿細管上皮細胞ならびに、MV-4-11、Kasumi-1 および HeLa の腫瘍細胞株を、それぞれキャンブレックス・バイオプロダクツ (Cambrex Bioproducts) および米国微生物系統保存機関 (American Type Culture Collection) から入手する。10 % ウシ胎仔血清 / DMEM を用いて細胞を培養する。

【0830】

実施例 I で説明したようにして、健康なヒトの志願者の全血試料を採取し、すみやかに PBMC を単離する。単離したヒト PBMC を 10 % ウシ胎仔血清 / DMEM 中にて培養する。

40

【0831】

処理：

ヒト PBMC、kasumi-1、mv-4-11、HeLa およびヒト腎近位尿細管上皮細胞を、濃度 0、5、25 または 100 nM (DMSO 中) で 16 時間、DMSO (対照)、本発明の化合物、17-DMAG で処理する。次に、細胞を回収し、氷冷 PBS 中ですすぎ、さらに分析するまで液体窒素中で保管する。

【0832】

イムノブロット

ウェスタン細胞溶解緩衝液 (10 mmol/L HEPES、42 mmol/L KCl

50

1、5 mmol/L MgCl₂、0.1 mmol/L EDTA、0.1 mmol/L EGTA、1 mmol/L DTT、1%トリトンX-100、イリノイ州ロックフォードのピアス（Pierce）から入手した1×プロテアーゼ阻害剤カクテルを新たに補充）で、PBMC、腎および腫瘍細胞ペレットを作製する。ライセートタンパク質濃度をビシンコニン酸アッセイ（ピアス（Pierce））で定量し、正規化する。等量のタンパク質を10%NuPAGEビスートリスゲル（インビトロジェン（Invitrogen））にロードし、続いてポリビニリデンジフルオリド膜に移す。この膜をTBST中5%乳でブロックする。サンタ・クルーズ・バイオテクノロジー・インコーポレイテッド（Santa Cruz Biotechnology, Inc.）から入手したグルココルチコイド受容体の一次抗体を加え、振盪しながら室温で1時間インキュベートする。静かに振盪しながら4℃で一晩のインキュベーションのために二次抗体を加える前に、プロットをTBST中で十分に洗浄する。プロットを再度十分に洗浄し、スーパーシグナルウェストフェムト（SuperSignal West Femto）基質（ピアス（Pierce））で発達させる。本発明の化合物は、正常なPBMCおよび腎細胞のみならず癌細胞でもグルココルチコイド受容体の発現を抑制すると思われる。

10

【0833】

実施例J：in vivoでのグルココルチコイド受容体レベルの抑制

オスのスプラグ・ドーリー（SD）ラットの成体を各群5匹ずつとして、表10に示す処置を受ける5つの試験群に無作為に割り当てる。

【0834】

20

【表10】

処置群	処置内容
G1	5 mL/kgの溶媒剤（5%DMSO/13.5%Cr-RH40/D5W）
G2	6 mg/kgの17-DMA G
G3	5 mg/kgのパクリタキセル
G4	80 mg/kgの本発明の化合物
G5	50 mg/kgの本発明の化合物

【0835】

30

4日間にわたって毎日、被験化合物を尾静脈に静脈内投与する。試験日にあたる5日目に、すべてのラットを屠殺する。1匹あたり約1~2 mLの血液試料を採取する。次に、この血液試料をPBMC単離のためにグループとして一緒にまとめる。PBMCを単離し、グルココルチコイド受容体を認識する抗体を用いるイムノプロットを実施例IおよびJで説明したようにして作製する。

【0836】

実施例K：トポイソメラーゼIIの阻害

本発明の化合物がトポイソメラーゼIIの阻害する機能について、kDNA脱連環アッセイ（フロリダ州ポートオレンジのトポゲン・インコーポレイテッド（TopoGEN, Inc.））で検討する。基質kDNAを化合物（10、100または500 μM）と混合し、37℃で30分間インキュベートする。1/5容量の停止バッファを用いて反応を停止させる。反応物20 μlを1%アガロースゲルにロードする。化合物によるkDNA脱連環の画像をコダック・イメージ・ステーション（Kodak Image Station）440で撮影する。

40

【0837】

本明細書にて引用した刊行物、特許出願、特許および他の文献についてはいずれも、その内容全体をここに援用する。矛盾が生じた場合は、定義を含めて本明細書が優先する。また、材料、方法および実施例は一例にすぎず、限定を意図したものではない。

【0838】

以上、本発明の好ましい態様を参照して本発明について示し、説明してきたが、添付の

50

特許請求の範囲に包含される本発明の範囲を逸脱することなく形態および詳細に対してさまざまな変更をほどこし得ることは、当業者であれば理解できよう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<i>C 0 7 D</i> 249/12 (2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 249/12 5 0 1
<i>A 6 1 K</i> 31/4196 (2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 249/12 5 1 0
<i>A 6 1 K</i> 31/4709 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/4196
<i>A 6 1 K</i> 31/422 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/4709
<i>A 6 1 K</i> 31/4439 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/422
<i>A 6 1 K</i> 31/496 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/4439
<i>A 6 1 K</i> 31/5377 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/496
<i>A 6 1 K</i> 45/00 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/5377
<i>A 6 1 P</i> 43/00 (2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 45/00
<i>A 6 1 P</i> 35/00 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 43/00 1 0 5
<i>A 6 1 P</i> 9/00 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 35/00
<i>A 6 1 P</i> 35/02 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 43/00 1 1 1
<i>A 6 1 P</i> 31/00 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 9/00
<i>A 6 1 P</i> 31/10 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 35/02
<i>A 6 1 P</i> 31/04 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 31/00
<i>A 6 1 P</i> 31/12 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 31/10
<i>A 6 1 P</i> 33/00 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 31/04
<i>A 6 1 P</i> 29/00 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 31/12
<i>A 6 1 P</i> 37/02 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 33/00
<i>A 6 1 P</i> 37/06 (2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 29/00
	<i>A 6 1 P</i> 37/02
	<i>A 6 1 P</i> 37/06

- (31)優先権主張番号 60/808,255
 (32)優先日 平成18年5月25日(2006.5.25)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/808,276
 (32)優先日 平成18年5月25日(2006.5.25)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/808,284
 (32)優先日 平成18年5月25日(2006.5.25)
 (33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

- (74)代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一
 (74)代理人 100148699
 弁理士 佐藤 利光
 (74)代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一
 (74)代理人 100129506
 弁理士 小林 智彦
 (74)代理人 100130845
 弁理士 渡邊 伸一
 (74)代理人 100114340
 弁理士 大関 雅人

- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 イン ウェイウエン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 エーア ユニット 29 ビー リトルトン ロード 55
- (72)発明者 プジェヴロカ テレサ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 チュークスベリ メリマック メドウズ レーン 23
- (72)発明者 チャエ ジュンユン
大韓民国 ソウル ヨンデンポーク シンジルー 2 ドン ウーサン 4-チャ アpartment
402-203
- (72)発明者 チャン シジェ
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ナシュア ロイコ ドライブ 27
- (72)発明者 リー ハオ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブルックライン パーク ストリート 73
- (72)発明者 ドウ チェンジャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ノースボロー オーバーロック ドライブ 18
- (72)発明者 ジュームズ デヴィッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ フロン アベニュー 700 アpartment
メント 2エル
- (72)発明者 チマナマダ ディネシュ ユー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォルサム リバティ ストリート 26 - ビー
- (72)発明者 エヌジー ハワード ピー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ベルモント ナンバー 1 ウースター ストリート 17
- (72)発明者 フォーレイ ケヴィン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォルサム ブラック ベアー ドライブ 67 ナンバー
1515
- (72)発明者 デムコ ザカリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 サマービレ セイント ジェイムズ アベニュー 31 ビー
- (72)発明者 サン リジュン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ハーバード デポット ロード 148
- (72)発明者 チョウ ダン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ブロッサムクレスト ロード 64
- (72)発明者 チン シュジェン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウェスト ロクスベリー ファーミントン ロード 29

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 国際公開第05/000300 (WO, A1)
国際公開第06/087077 (WO, A1)
国際公開第07/134678 (WO, A1)
特表2008-520702 (JP, A)
特表2009-504772 (JP, A)
Chem. Pharm. Bull., 1974年, vol.22, no.12, p.2778-2783
Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 1996年, vol.5, p.237-238

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/14

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)