

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年10月22日(2009.10.22)

【公表番号】特表2009-522295(P2009-522295A)

【公表日】平成21年6月11日(2009.6.11)

【年通号数】公開・登録公報2009-023

【出願番号】特願2008-548755(P2008-548755)

【国際特許分類】

C 07 D 239/28 (2006.01)
C 07 D 403/12 (2006.01)
A 61 K 31/506 (2006.01)
C 07 D 401/14 (2006.01)
C 07 D 413/04 (2006.01)
A 61 K 31/538 (2006.01)
A 61 K 31/505 (2006.01)
C 07 D 405/12 (2006.01)
C 07 D 409/12 (2006.01)
C 07 D 417/12 (2006.01)
C 07 D 409/14 (2006.01)
C 07 D 417/14 (2006.01)
A 61 P 43/00 (2006.01)
A 61 P 9/10 (2006.01)
A 61 P 19/02 (2006.01)
A 61 P 9/00 (2006.01)
A 61 P 35/00 (2006.01)
A 61 P 29/00 (2006.01)
A 61 P 25/04 (2006.01)
A 61 P 11/00 (2006.01)
A 61 P 25/28 (2006.01)
A 61 P 37/00 (2006.01)
A 61 K 31/519 (2006.01)
A 61 K 31/52 (2006.01)
A 61 K 31/196 (2006.01)
A 61 K 31/343 (2006.01)
A 61 K 31/675 (2006.01)
A 61 K 31/5415 (2006.01)
A 61 K 31/192 (2006.01)
A 61 K 31/405 (2006.01)
A 61 K 31/365 (2006.01)
A 61 K 31/63 (2006.01)
A 61 K 31/42 (2006.01)
A 61 K 31/436 (2006.01)
A 61 K 31/635 (2006.01)
A 61 K 45/00 (2006.01)
A 61 K 31/706 (2006.01)

【F I】

C 07 D 239/28
C 07 D 403/12 C S P
A 61 K 31/506

C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 413/04
A 6 1 K 31/538
A 6 1 K 31/505
C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 417/14
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 37/00
A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/52
A 6 1 K 31/196
A 6 1 K 31/343
A 6 1 K 31/675
A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 31/192
A 6 1 K 31/405
A 6 1 K 31/365
A 6 1 K 31/63
A 6 1 K 31/42
A 6 1 K 31/436
A 6 1 K 31/635
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/706

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月31日(2009.8.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

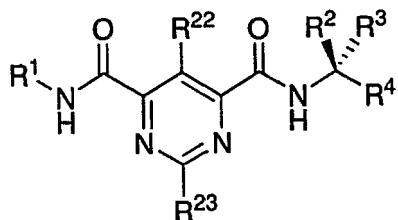
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I) :

【化1】



[式中、

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

R^1 は場合により1回以上置換され、または

R^1 は1つの $R^{1\sim 6}$ 基によって場合により置換され、および、1以上の R^9 基によって場合により置換され；

R^2 は、水素、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $\text{COOR}^{1\sim 0}$ 、 $\text{CONR}^{1\sim 0}\text{R}^{1\sim 1}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{1\sim 0}$ および $\text{SO}_2\text{NR}^{1\sim 0}\text{R}^{1\sim 1}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルは、場合により1回以上置換され；

R^3 は水素、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $\text{COOR}^{1\sim 0}$ 、 $\text{CONR}^{1\sim 0}\text{R}^{1\sim 1}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{1\sim 0}$ および $\text{SO}_2\text{NR}^{1\sim 0}\text{R}^{1\sim 1}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルは、場合により1回以上置換され；

R^4 はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、ここで、 R^4 は場合により1回以上置換され；

各々の場合の R^5 は水素、アルキル、 $\text{C(O)NR}^{1\sim 0}\text{R}^{1\sim 1}$ 、アリール、アリールアルキル、 $\text{SO}_2\text{NR}^{1\sim 0}\text{R}^{1\sim 1}$ および $\text{C(O)OR}^{1\sim 0}$ からなる群より独立して選択され

、ここで、アルキル、アリールおよびアリールアルキルは、場合により1回以上置換され；

各々の場合のR⁹はR^{1~0}、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、CHF₂、CF₃、OR^{1~0}、SR^{1~0}、COOR^{1~0}、CH(CH₃)CO₂H、(C₀-C₆)-アルキル-COR^{1~0}、(C₀-C₆)-アルキル-OR^{1~0}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-NO₂、(C₀-C₆)-アルキル-CN、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_yOR^{1~0}、(C₀-C₆)-アルキル-P(O)₂OH、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_yNR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1~0}CONR^{1~1}SO₂R^{3~0}、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_xR^{1~0}、(C₀-C₆)-アルキル-OOC(O)R^{1~0}、(C₀-C₆)-アルキル-C(=NR^{1~0})NR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1~0}C(=N-CN)NR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-C(=N-CN)NR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1~0}C(=N-NO₂)NR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-C(O)OR^{1~0}、(C₀-C₆)-アルキル-C(O)NR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-C(O)NR^{1~0}SO₂R^{1~1}、C(O)NR^{1~0}-(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロアリール、C(O)NR^{1~0}-(C₀-C₆)-アルキル-アリール、S(O)₂NR^{1~0}-(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロアリール、S(O)₂NR^{1~0}-アルキル、S(O)₂-(C₀-C₆)-アルキル-アリール、S(O)₂-(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロアリール、(C₀-C₆)-アルキル-C(O)-NR^{1~1}-CN、O-(C₀-C₆)-アルキル-C(O)NR^{1~0}R^{1~1}、S(O)_x-(C₀-C₆)-アルキル-C(O)NR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-C(O)NR^{1~0}-(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1~0}-C(O)R^{1~0}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1~0}-C(O)-NR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1~0}-S(O)_yNR^{1~0}R^{1~1}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1~0}-S(O)_yR^{1~1}、O-(C₀-C₆)-アルキル-アリールおよびO-(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

ここで、各々のR⁹基は場合により置換され、もしくは

各々のR⁹基は1以上のR^{1~4}基によって場合により置換され；

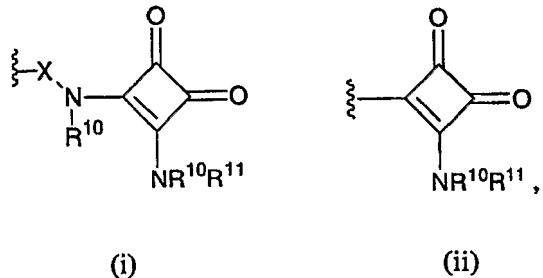
R^{1~0}およびR^{1~1}は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは場合により置換され、またはR^{1~0}およびR^{1~1}は、これらが結合する窒素原子と一緒にになるとき、炭素原子を含み、O、SもしくはNR^{5~0}から選択されるヘテロ原子を場合により含み、場合により置換される、3~8員環を完成させ；

R^{1~4}は水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルおよびハロからなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクリルアルキルは、場合により1回以上置換され；

R^{1~6}はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロ

アリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、(i) および(ii) :

【化2】



からなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルは、場合により1回以上置換され；

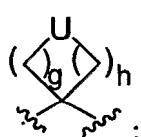
$R^{2\ 2}$ および $R^{2\ 3}$ は水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 CN 、 $SR^{1\ 0}$ 、 $SSR^{1\ 0}$ 、 $PO_3R^{1\ 0}$ 、 $NR^{1\ 0}NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 0}N=CR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 0}SO_2R^{1\ 1}$ 、 $C(O)OR^{1\ 0}$ 、 $C(O)NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $SO_2R^{1\ 0}$ 、 $SO_2NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ およびフルオロアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、およびフルオロアルキルは、場合により1回以上置換され；

$R^{3\ 0}$ はアルキルおよび($C_0 - C_6$) - アルキル - アリールからなる群より選択され、ここで、アルキルおよびアリールは場合により置換され；

$R^{5\ 0}$ は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)R^{1\ 0}$ 、 $C(O)NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $SO_2R^{1\ 0}$ および $SO_2NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、アリール、およびヘテロアリールは場合により置換され；

E は結合、 $CR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^{1\ 0})(C=O)$ 、 $(C=O)N(R^{1\ 0})$ 、 $N(R^{1\ 0})S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R^{1\ 0})$ 、 $C=N-OR^{1\ 1}$ 、 $-C(R^{1\ 0}R^{1\ 1})C(R^{1\ 0}R^{1\ 1})-$ 、 $-CH_2-W^1-$ および

【化3】



からなる群より選択され；

U は $C(R^5R^{1\ 0})$ 、 NR^5 、 O 、 S 、 $S=O$ および $S(=O)_2$ からなる群より選択され；

W^1 は O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(R^{10})$ ($C=O$)、 $N(R^{10})$ ($S=O$)₂ および $S(=O)_2N(R^{10})$ からなる群より選択され；

X は結合および $(CR^{10}R^{11})_wE(CR^{10}R^{11})_w$ からなる群より選択され；

g および h は 0 ~ 2 より独立して選択され；

w は 0 ~ 4 より独立して選択され；

x は 0 ~ 2 より選択され；

y は 1 および 2 から選択され；

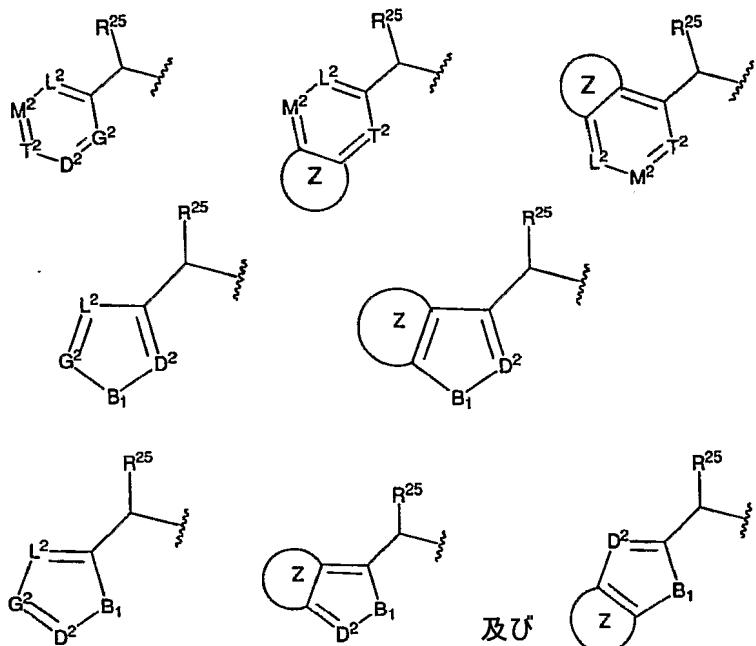
但し、 R^2 および R^3 が両者とも水素であることはない】

による化合物並びにこれらの N - オキシド、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形、ラセミ混合物および立体異性体。

【請求項 2】

R^1 が、

【化 4】



[ここで、

R^{18} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 $OCHF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、場合により 1 回以上置換され；

R^{25} は水素、アルキル、シクロアルキル、 CO_2R^{10} 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、場合により 1 回以上置換され；

B_1 は NR^{10} 、 O および $S(O)_x$ からなる群より選択され；

D^2 、 G^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は CR^{18} および N からなる群より独立して選択され；並びに

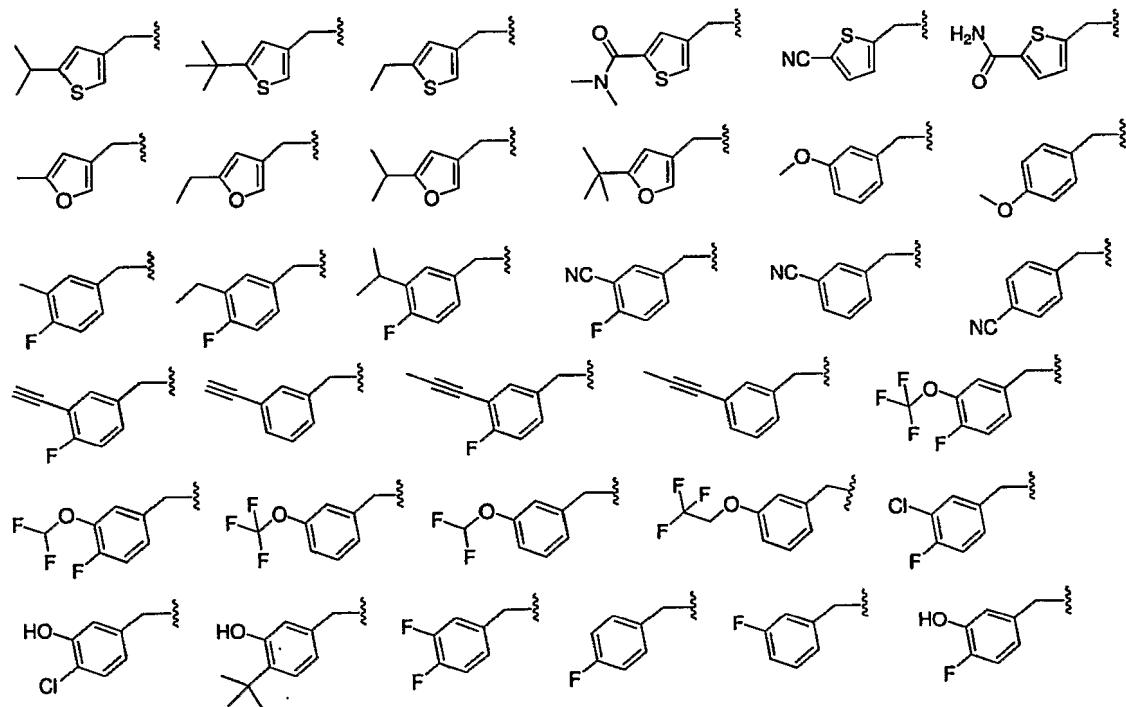
Z はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される 5 ~ 8 員環、またはアリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される 5 ~ 6 員環であり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により 1 回以上置換される】

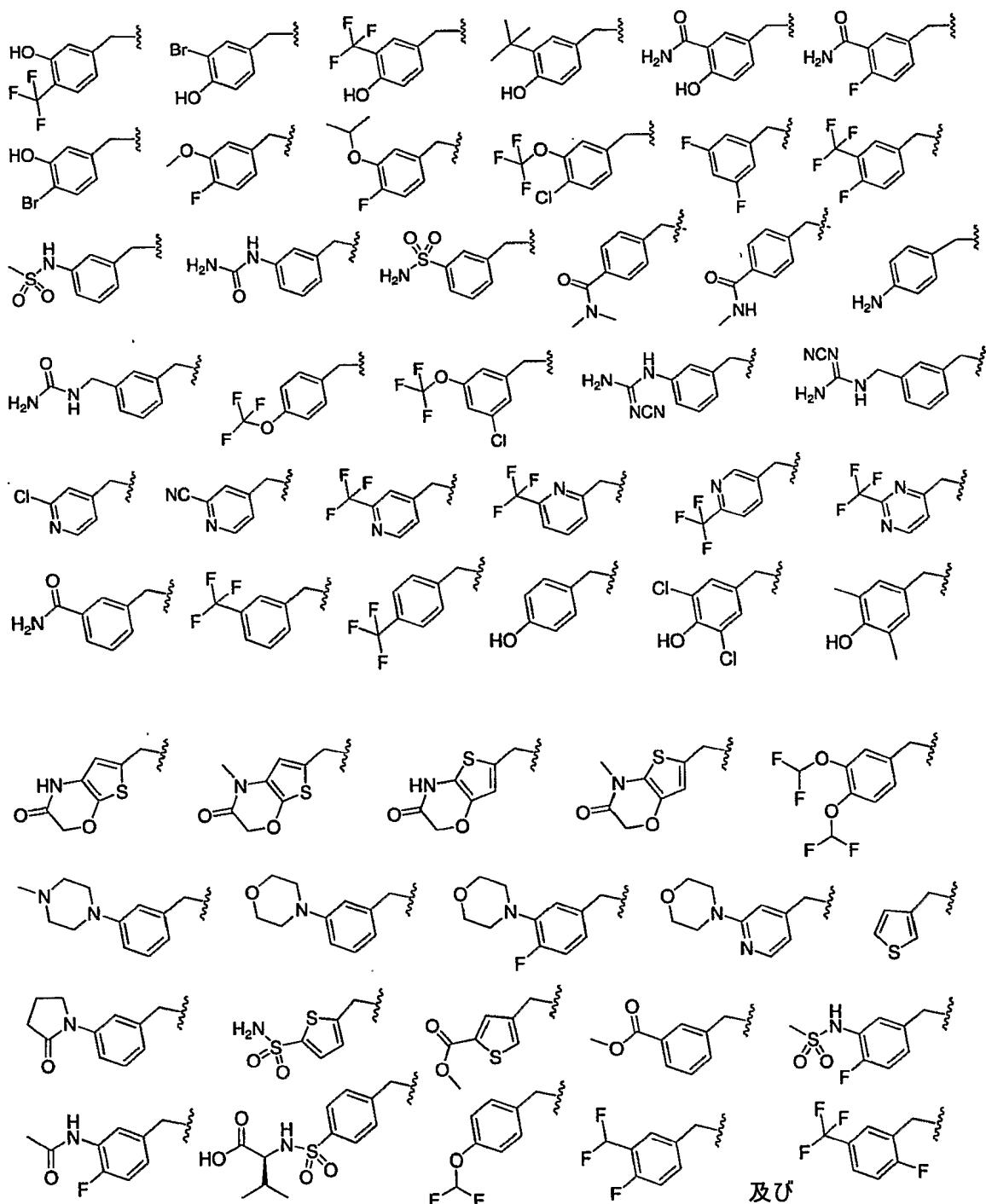
からなる群より選択される、請求項 1 に記載に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が、

【化 5】



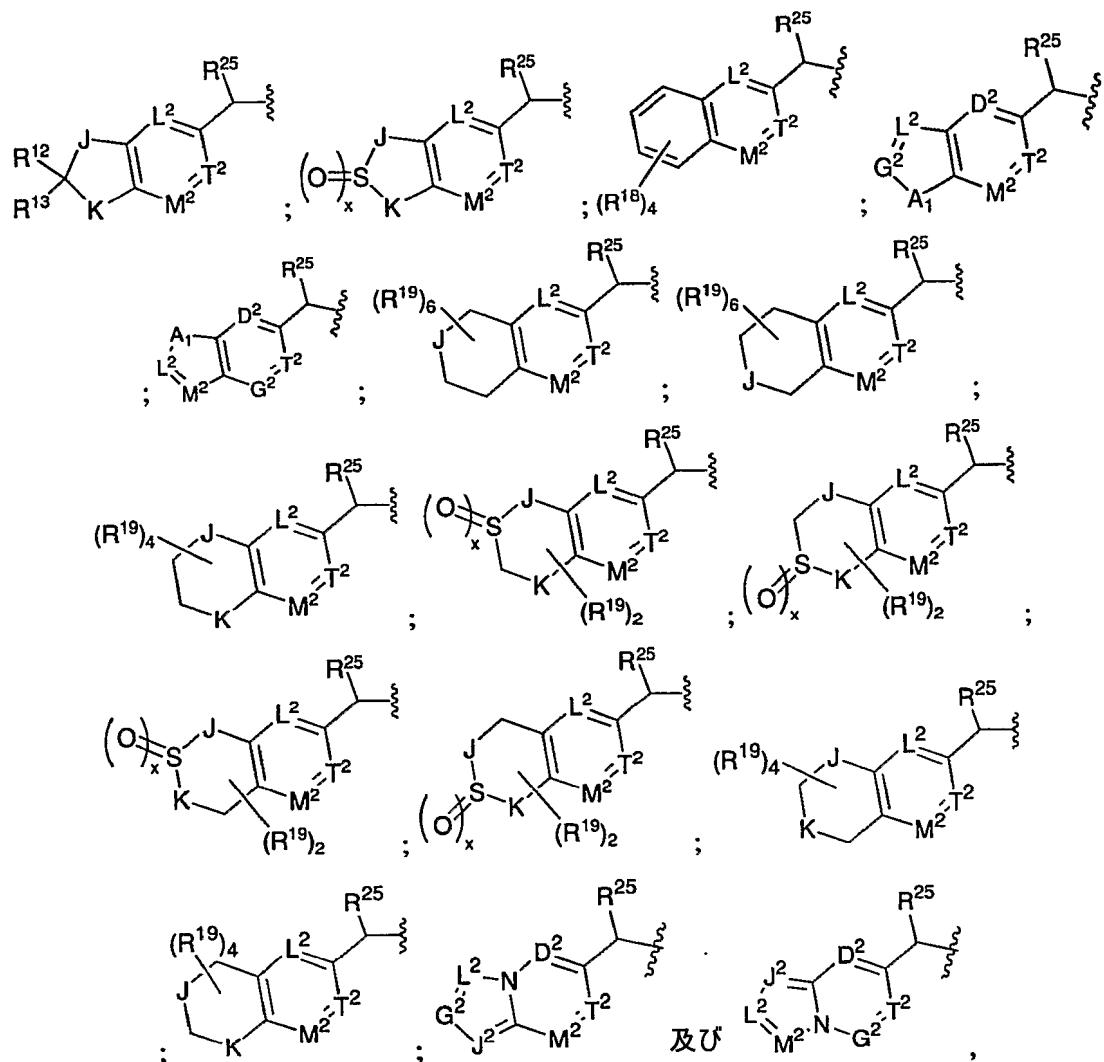


からなる群より選択される、請求項 1 に記載に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、

【化6】



[ここで、

R^{1~2} および R^{1~3} は、水素、アルキルおよびハロからなる群より独立して選択され、ここで、アルキルは、場合により1回以上置換され、または、R^{1~2} および R^{1~3} は一緒になって = O、= S もしくは = N R^{1~0} を場合により形成し；

R^{1~8} は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR^{1~0}R^{1~1}、CO₂R^{1~0}、OR^{1~0}、OCF₃、OCHF₂、NR^{1~0}CONR^{1~0}R^{1~1}、NR^{1~0}COR^{1~1}、NR^{1~0}SO₂R^{1~1}、NR^{1~0}SO₂NR^{1~0}R^{1~1}、SO₂NR^{1~0}R^{1~1} および NR^{1~0}R^{1~1} からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、場合により1回以上置換され；

R^{1~9} は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR^{1~0}R^{1~1}、CO₂R^{1~0}、OR^{1~0}、OCF₃、OCHF₂、NR^{1~0}CONR^{1~0}R^{1~1}、NR^{1~0}COR^{1~1}、NR^{1~0}SO₂R^{1~1}、NR^{1~0}SO₂NR^{1~0}R^{1~1}、SO₂NR^{1~0}R^{1~1} および NR^{1~0}R^{1~1} からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、場合により1回以上置換され、または、2つの R^{1~9} 基が1個の炭素原子と一緒にになって = O、= S もしくは = NR^{1~0} を場合により形成し；

R^{2~5} は水素、アルキル、シクロアルキル、CO₂R^{1~0}、C(O)NR^{1~0}R^{1~1} お

およびハロアルキルからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、場合により1回以上置換され；

JおよびKはCR^{1~0}R^{1~8}、NR^{1~0}、OおよびS(O)_xからなる群より独立して選択され；

A₁はNR^{1~0}、OおよびS(O)_xからなる群より選択され；並びに

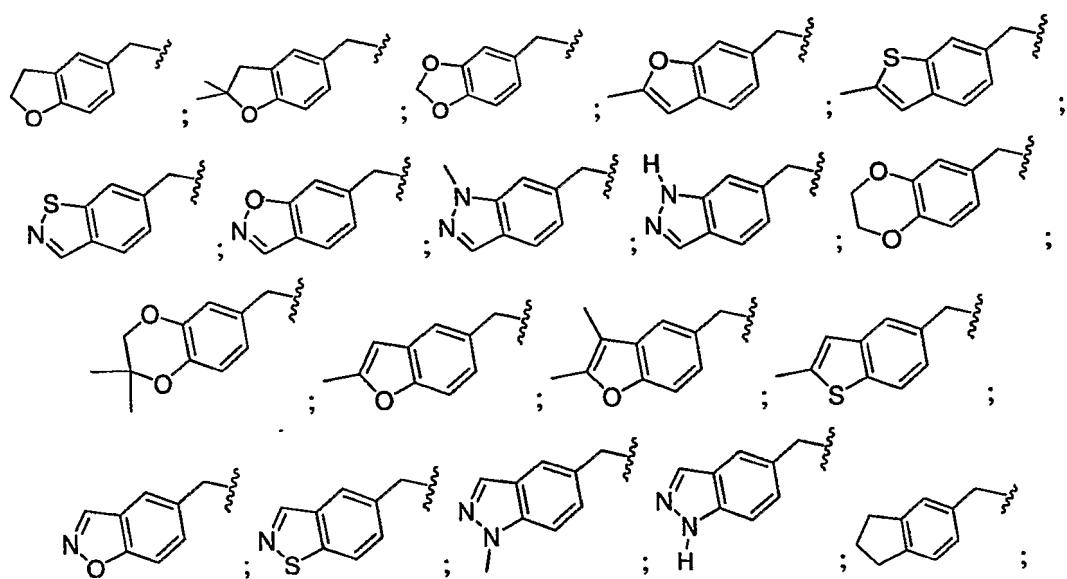
D²、G²、J²、L²、M²およびT²は、CR^{1~8}およびNからなる群より独立して選択される]

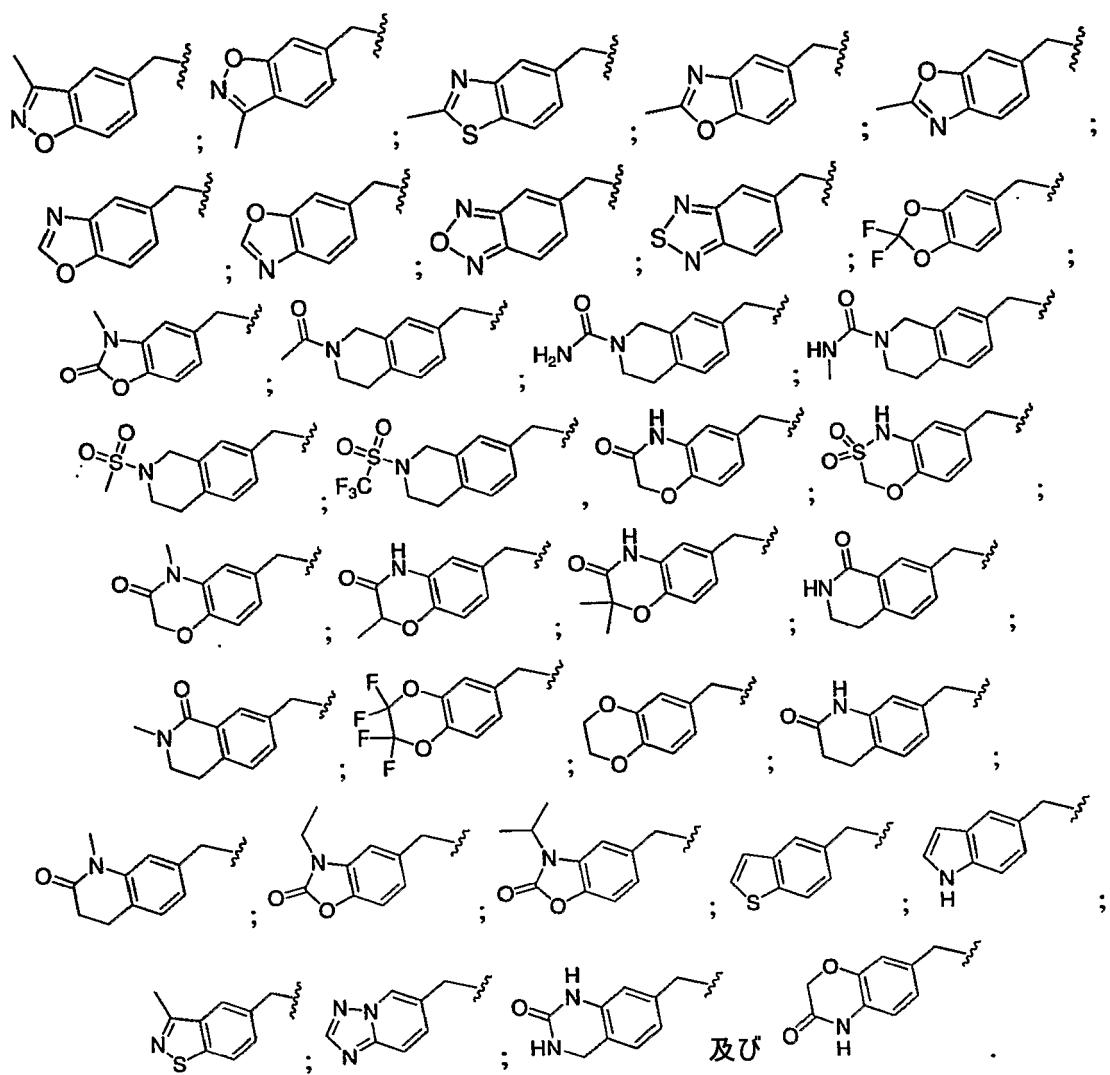
からなる群より選択される、請求項1に記載に記載の化合物。

【請求項5】

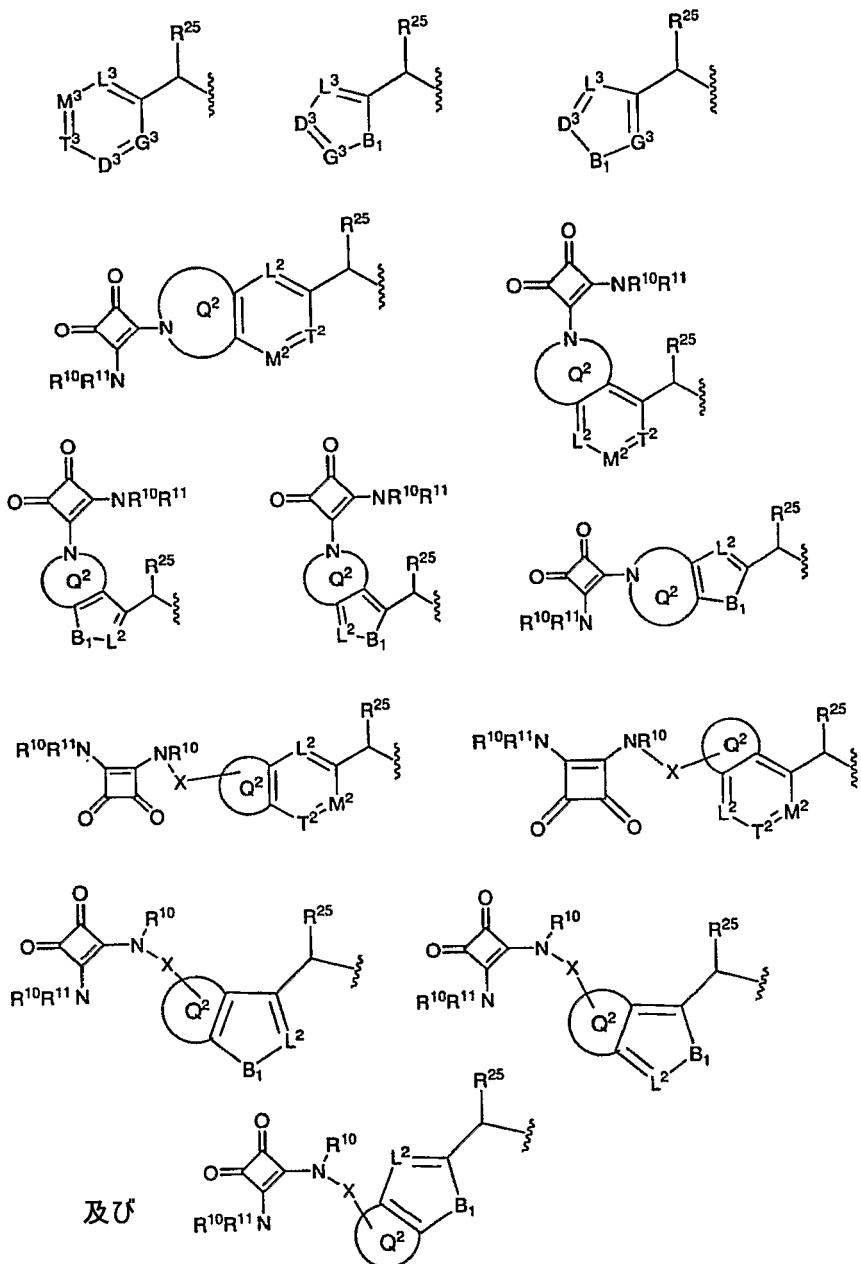
R¹が、

【化7】





【化 8】



[ここで、

R^{1-8} は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 $C_2O_2R^{1-0}$ 、 OR^{1-0} 、 $OCHF_3$ 、 OCH_2F_2 、 $NR^{1-0}CONR^{1-0}R^{1-1}$ 、 $NR^{1-0}COR^{1-1}$ 、 $NR^{1-0}SO_2R^{1-1}$ 、 $NR^{1-0}SO_2NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 $SO_2NR^{1-0}R^{1-1}$ および $NR^{1-0}R^{1-1}$ からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、場合により 1 回以上置換され；

R^{1-9} は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 $C_2O_2R^{1-0}$ 、 OR^{1-0} 、 $OCHF_3$ 、 OCH_2F_2 、 $NR^{1-0}CONR^{1-0}R^{1-1}$ 、 $NR^{1-0}COR^{1-1}$ 、 $NR^{1-0}SO_2R^{1-1}$ 、 $NR^{1-0}SO_2NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 $SO_2NR^{1-0}R^{1-1}$ および $NR^{1-0}R^{1-1}$ からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、場合により 1 回以上置換され、または、2 つの R^{1-9} 基が 1 個の炭素原子と

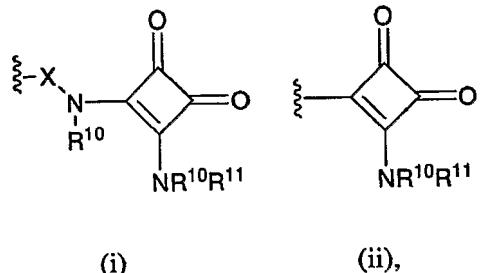
一緒にあって = O、 = S もしくは = N R^{1~0} を場合により形成し；

R^{2~5} は水素、アルキル、シクロアルキル、C O N R^{1~0} R^{1~1} およびハロアルキルからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、場合により 1 回以上置換され；

L²、M²、および T² は C R^{1~8} および N からなる群より独立して選択され；

D³、G³、L³、M³、および T³ は、N、C R^{1~8}、(i)、もしくは (ii)、

【化 9】



から独立して選択され、

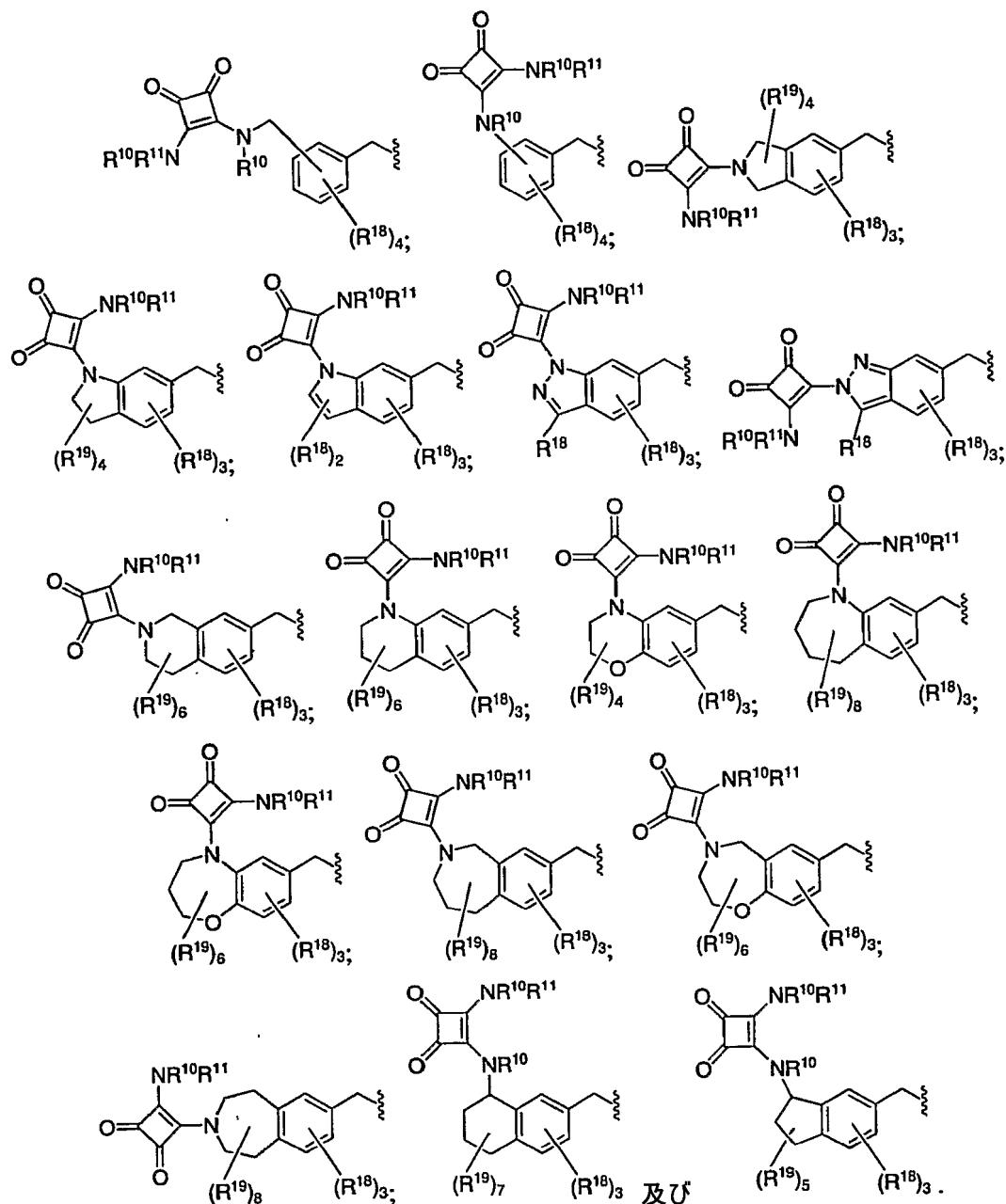
但し、L³、M³、T³、D³、および G³ のうちの 1 つは (i) もしくは (ii) であり；

B₁ は、N R^{1~0}、O および S (O)_x からなる群より選択され；並びに
Q₂ は R^{1~9} で場合により 1 回以上置換される、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される 5 ~ 8 員環である]
からなる群より選択される、請求項 1 に記載に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ が、

【化10】

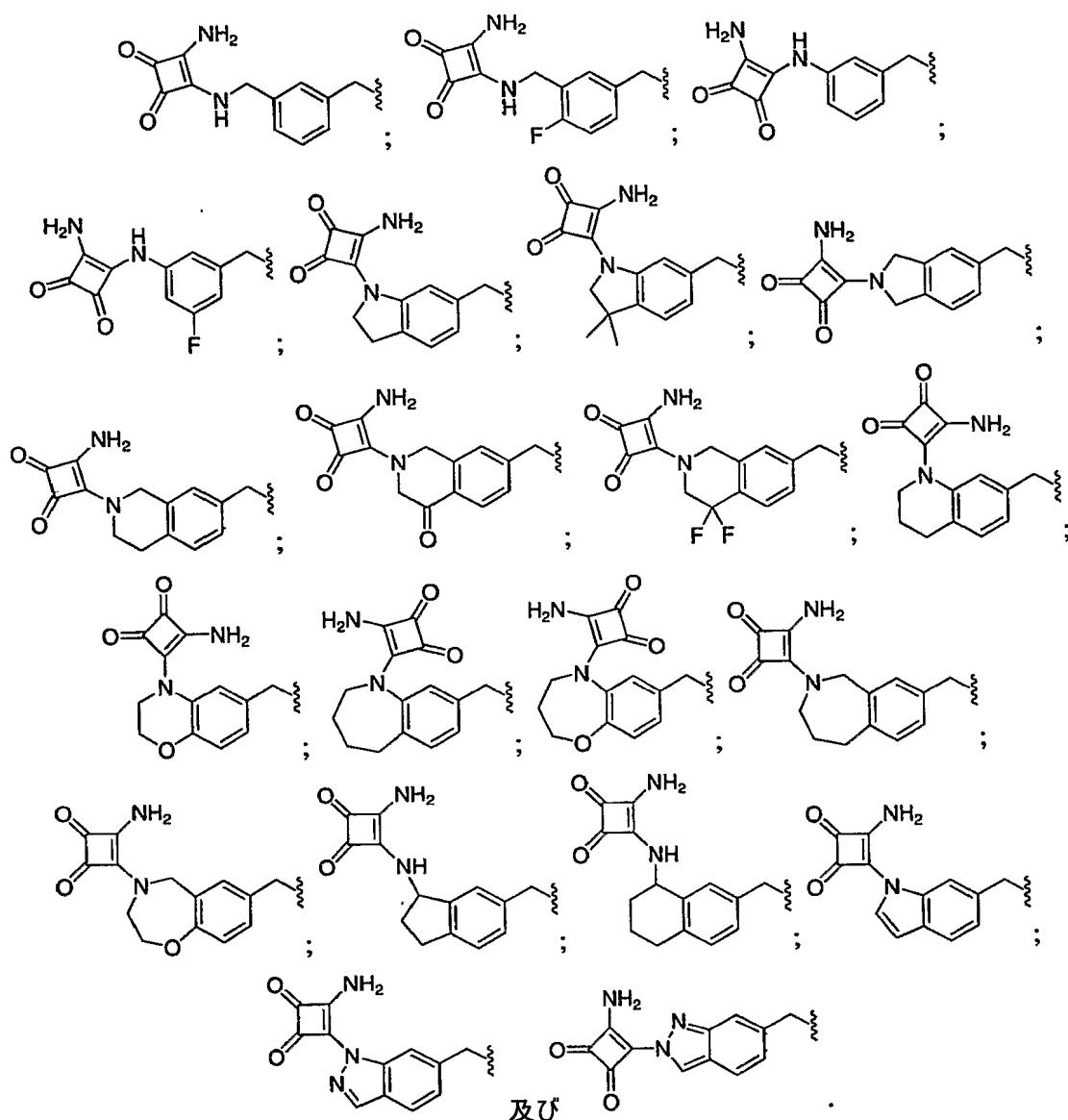


からなる群より選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R¹が、

【化11】



からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R^2 がアルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} および $SO_2NR^{10}R^{11}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルは、場合により1回以上置換され；並びに

R^3 が水素である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R^2 がアルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ ¹ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキルは、場合により1回以上置換され；および

R^3 が水素である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^2 が場合により 1 回以上置換される、アルキルであり；および

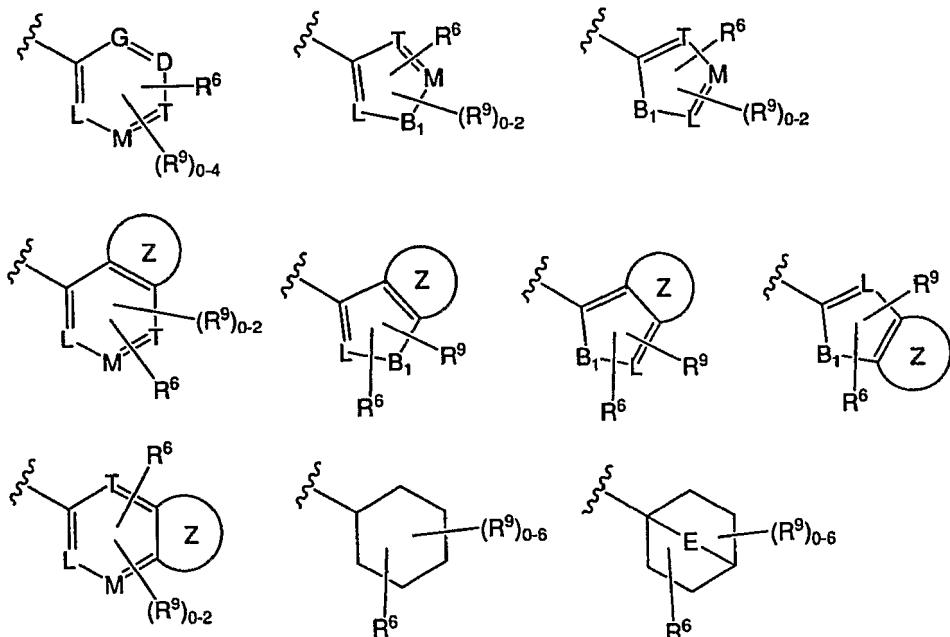
R^3 が水素である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^4 が、

【化 1 2】



[式中、

R^6 は R^9 、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^{1-0}$ 、 $CH(CH_3)CO_2H$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- COR^{1-0} 、 (C_0-C_6) -アルキル- OR^{1-0} 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- NO_2 、 (C_0-C_6) -アルキル- CN 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)yOR^{1-0}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $P(O)_2OH$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)yNR^{1-0}R^{1-1}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{1-0}CONR^{1-1}SO_2R^{3-0}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)xR^{1-0}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OCC(O)R^{1-0}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $CC(=NR^{1-0})NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{1-0}C(=N-R^{1-1})NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{1-0}C(=N-CN)NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $CC(=N-CN)NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{1-0}C(=N-NO_2)NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)OR^{1-0}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{1-0}SO_2R^{1-1}$ 、 $C(O)NR^{1-0}-$ (C_0-C_6) -アルキル-ヘテロアリール、 $C(O)NR^{1-0}-$ (C_0-C_6) -アルキル-アリール、 $S(O)_2NR^{1-0}-$ (C_0-C_6) -アルキル-ヘテロアリール、 $S(O)_2NR^{1-0}-$ (C_0-C_6) -アルキル、 $S(O)_2-$ (C_0-C_6) -アルキル-アリール、 $S(O)_2-$ (C_0-C_6) -アルキル-ヘテロアリール、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 $S(O)_x-$ (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{1-0}R^{1-1}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{1-0}-$ (C_0-C_6) -

アルキル - $N R^{1 \sim 0} R^{1 \sim 1}$ 、 $(C_0 - C_6) -$ アルキル - $N R^{1 \sim 0} - C(O) R^{1 \sim 0}$ 、 $(C_0 - C_6) -$ アルキル - $N R^{1 \sim 0} - C(O) OR^{1 \sim 0}$ 、 $(C_0 - C_6) -$ アルキル - $N R^{1 \sim 0} - C(O) - NR^{1 \sim 0} R^{1 \sim 1}$ 、 $(C_0 - C_6) -$ アルキル - $N R^{1 \sim 0} - S(O)_y R^{1 \sim 1}$ 、 $(C_0 - C_6) -$ アルキル - $N R^{1 \sim 0} - S(O)_y R^{1 \sim 1}$ 、 $O - (C_0 - C_6) -$ アルキル - アリールおよび $O - (C_0 - C_6) -$ アルキル - ヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、各々の R^6 基は、1 以上の $R^{1 \sim 4}$ 基によって場合により置換され；

B_1 は $N R^{1 \sim 0}$ 、 O もしくは $S(O)_x$ から選択され；

L 、 M 、 T 、 D および G は C もしくは N から独立して選択され；

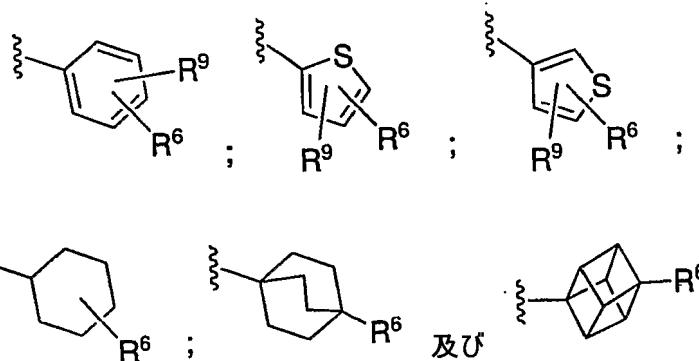
Z はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される 5 ~ 8 員環もしくはアリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される 5 ~ 6 員環であり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により 1 回以上置換される]

からなる群より選択される、請求項 1 に記載に記載の化合物。

【請求項 13】

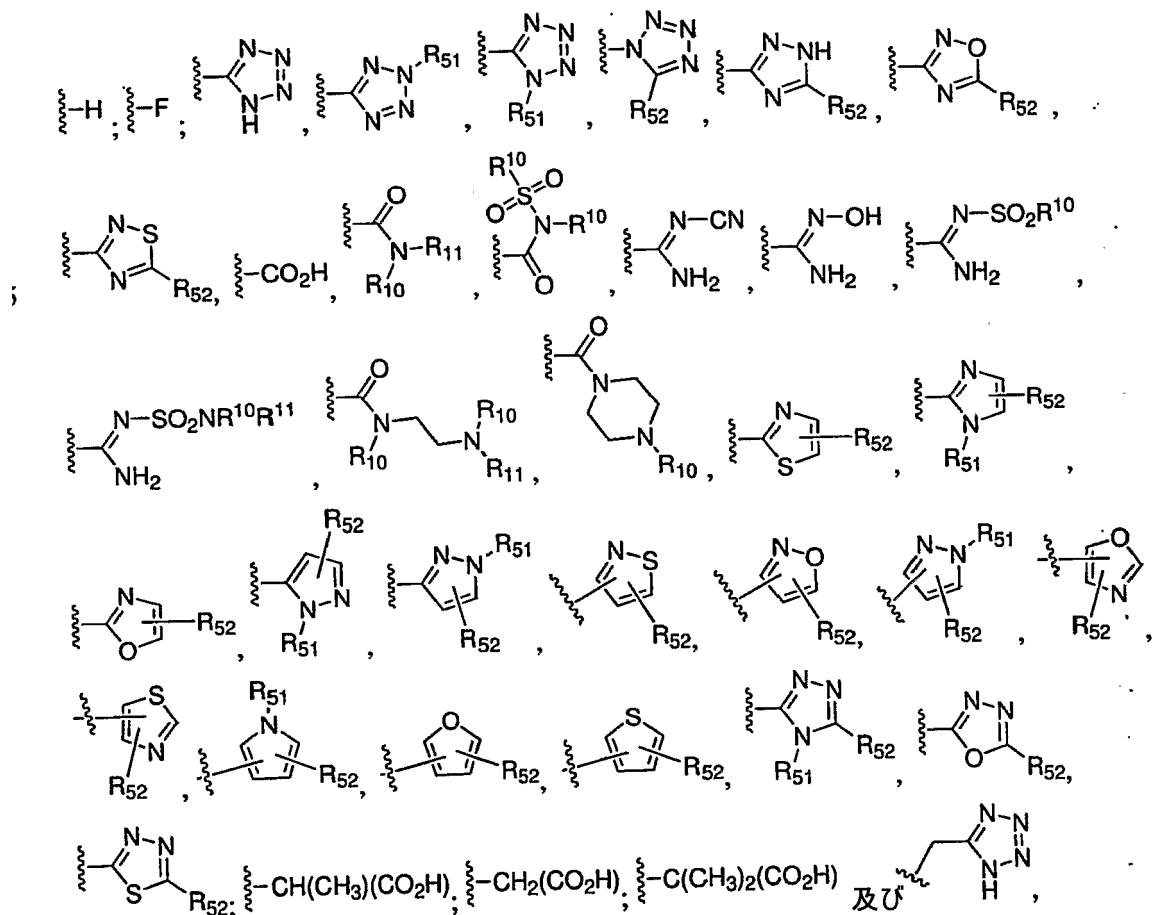
R^4 が、

【化 13】



[ここで、
 R^6 は、

【化 1 4】



からなる群より選択され、

R⁹ は水素、アルキル、ハロ、CF₃、COR¹⁻⁰、OR¹⁻⁰、NR¹⁻⁰R¹⁻¹、NO₂、CNからなる群より選択され、ここで、アルキルは場合により置換され；

R^{5-1} は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルからなる群より選択され、ここで、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは場合により置換され；

R^5 は水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ハロアルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ および $SO_2NR^{10}R^{11}$ からなる群より選択され、ここで、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは場合により置換される】

からなる群より選択される、請求項 1 に記載に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R⁶ が COOH もしくは ヘテロアリールである、請求項 1 2 による化合物。

【請求項 15】

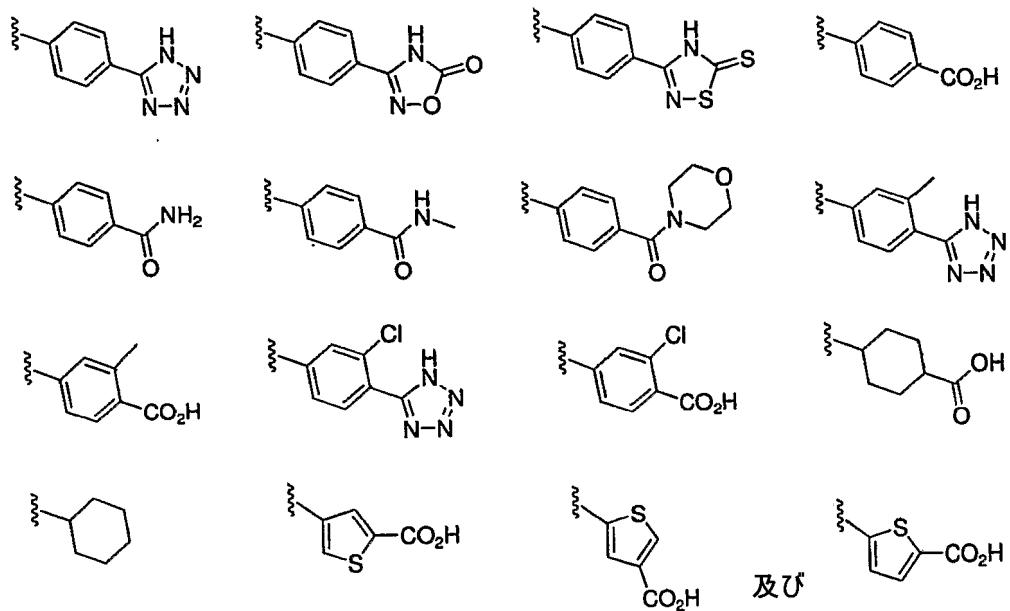
R^6 が COOH 、ジオキソール、イミダゾール、フラン、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、モルホリン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2-オキサジン、1, 3-オキサジン、1, 4-オキサジン、オキシラン、オキサゾール、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール、5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール、ピペルジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チア

ジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,5-チアジアゾール、チアトリアゾール、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、チアゾール、5-チオキソ-1,2,4-ジアゾール、チオモルホリン、チオフェン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,4-トリアゾール、1,2,3-トリアゾール、およびトリアゾロンからなる群より選択され、R⁶は場合により置換される、請求項12に記載に記載の化合物。

【請求項16】

R⁴が、

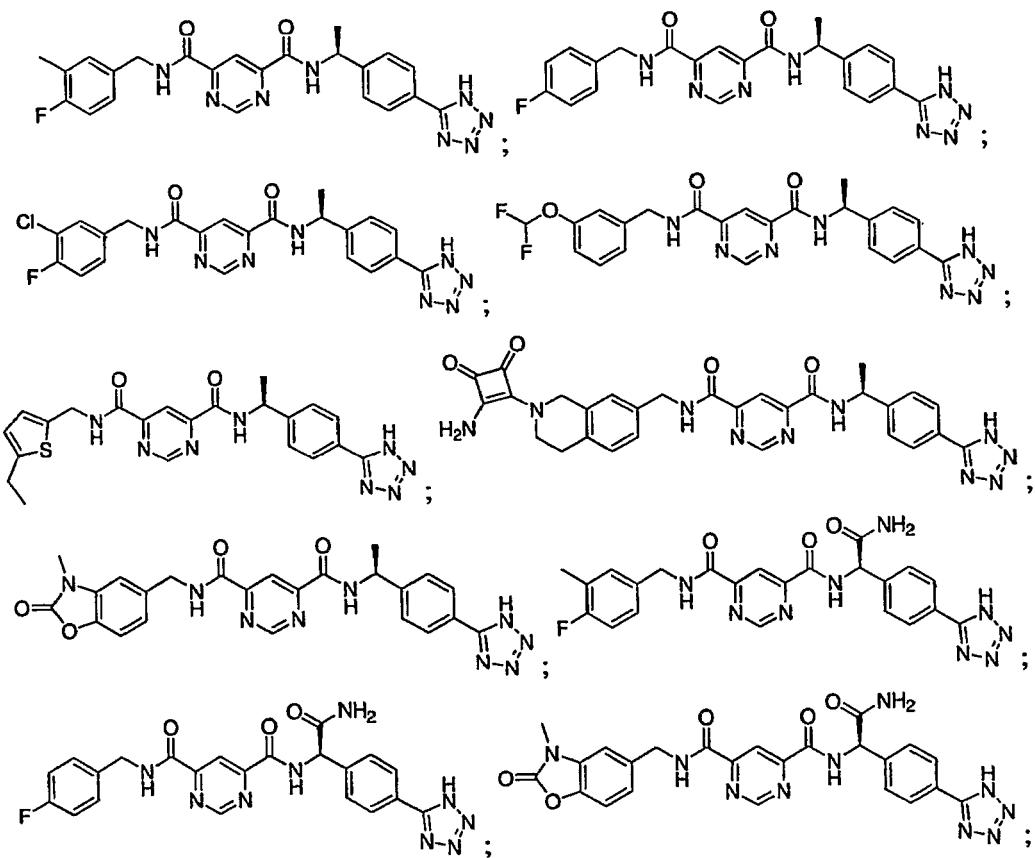
【化15】

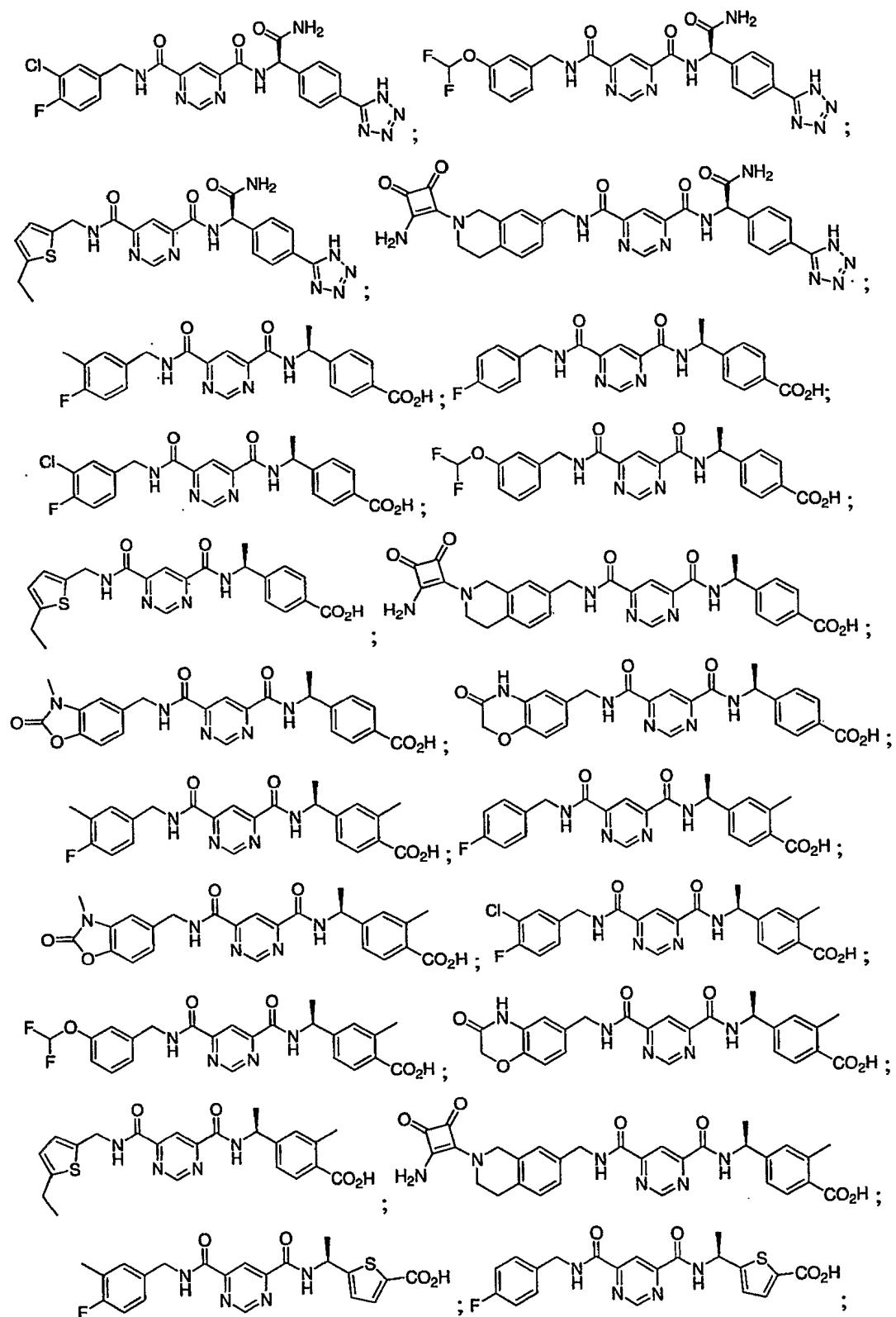


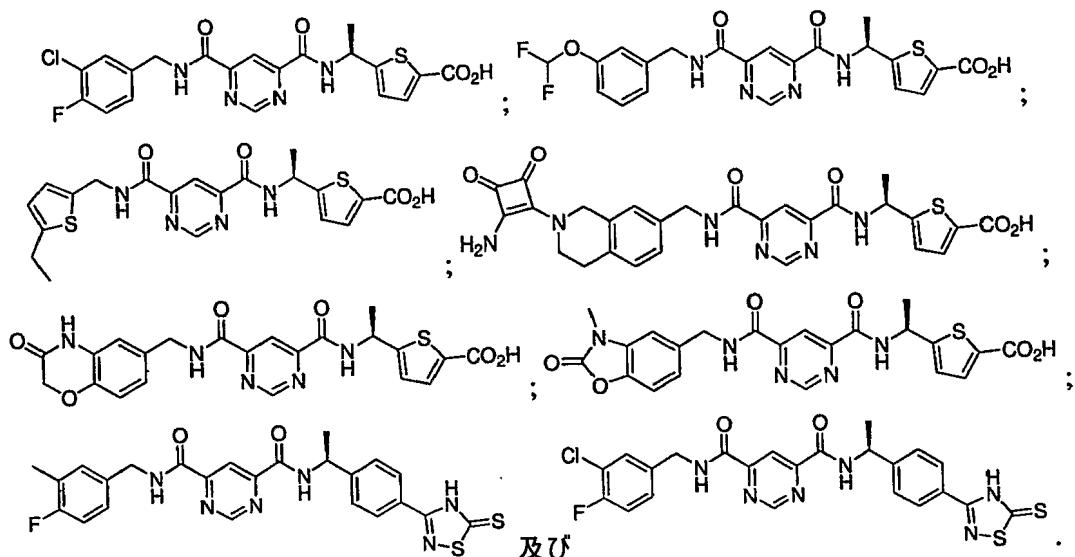
からなる群より選択される、請求項1に記載に記載の化合物。

【請求項17】

【化 16】



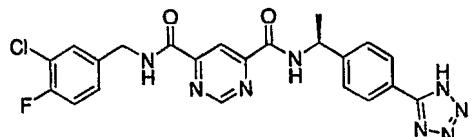




からなる群より選択される、請求項 1 に記載に記載の化合物。

【請求項 1 8】

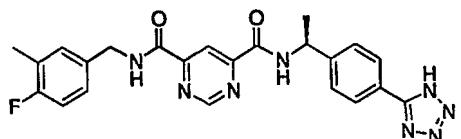
【化 1 7】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載に記載の化合物。

【請求項 1 9】

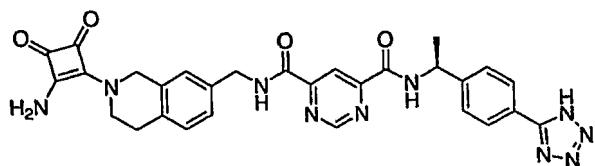
【化 1 8】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載に記載の化合物。

【請求項 2 0】

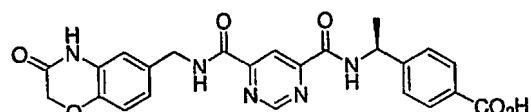
【化 1 9】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載に記載の化合物。

【請求項 2 1】

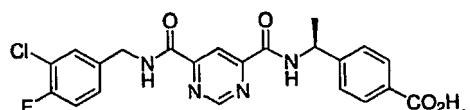
【化 2 0】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

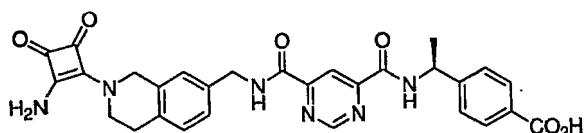
【化 2 1】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

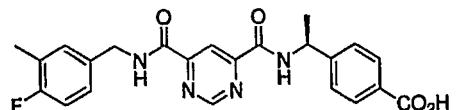
【化 2 2】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

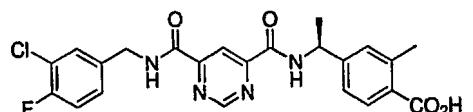
【化 2 3】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項 25】

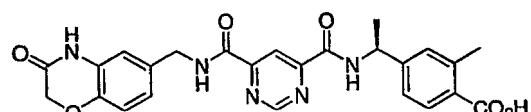
【化 2 4】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項 26】

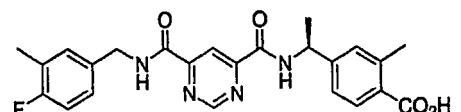
【化 2.5】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項 27】

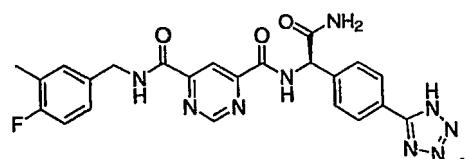
【化 2 6】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

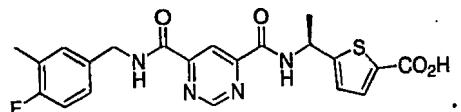
【化27】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項29】

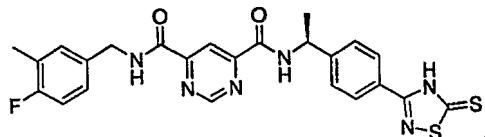
【化28】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項30】

【化29】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項31】

請求項1に記載の化合物の有効量と、医薬的に許容される坦体と、を含む医薬組成物。

【請求項32】

メタロプロテアーゼ酵素を阻害するための、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記メタロプロテアーゼ酵素がMMP-13酵素から選択される、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項34】

メタロプロテアーゼ介在疾患を治療するための、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患がMMP-13介在疾患である、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記疾患が、関節リウマチ、変形性関節炎、腹部大動脈瘤、癌、炎症障害、アテローム性動脈硬化、疼痛、炎症性疼痛、骨疼痛、関節疼痛、慢性閉塞性肺疾患および多発性硬化症から選択される、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項37】

メタロプロテアーゼ酵素が介在する疾患を治療するための医薬の製造における、請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項38】

前記メタロプロテアーゼ酵素がMMP-13酵素から選択される、請求項37に記載の化合物の使用。

【請求項39】

薬物、薬剤もしくは治療薬が、前記請求項1の化合物と組み合わせて用いられ、前記薬物、薬剤もしくは治療薬が、(a)疾患修飾性抗リウマチ薬；(b)非ステロイド抗炎症薬；(c)COX-2選択的阻害剤；(d)COX-1阻害剤；(e)免疫抑制剤；(f)ステロイド；(g)生物学的応答修飾剤；および(h)ケモカイン介在疾患の治療に有

用な他の抗炎症剤もしくは治療薬からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項40】

前記疾患修飾性抗リウマチ薬が、メトレキセート、アザチオプトリネルフルノミド、ペニシラミン、金塩、マイコフェノレート、モフェチルおよびシクロホスファミドからなる群より選択される、請求項39に記載の使用。

【請求項41】

前記非ステロイド抗炎症薬が、ピロキシカム、ケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびイブプロフェンからなる群より選択される、請求項39に記載の使用。

【請求項42】

前記COX-2選択的阻害剤が、ロフェコキシブ、セレコキシブ、およびバルデコキシブからなる群より選択される、請求項39に記載の使用。

【請求項43】

前記COX-1阻害剤がピロキシカムである、請求項39に記載の使用。

【請求項44】

前記免疫抑制剤が、メトレキセート、シクロスボリン、レフルニミド、タクロリムス、ラパマイシンおよびスルファサラジンからなる群より選択される、請求項39に記載の使用。

【請求項45】

前記ステロイドが、p-メタゾン、プレドニゾン、コルチゾン、プレドニゾロンおよびデキサメタゾンからなる群より選択される、請求項39に記載の使用。

【請求項46】

前記生物学的応答修飾剤が、抗-TNF抗体、TNF-アンタゴニスト、IL-1アンタゴニスト、抗-CD40、抗-CD28、IL-10および抗-接着分子からなる群より選択される、請求項39に記載の使用。

【請求項47】

前記他の抗炎症剤もしくは治療薬が、p38キナーゼ阻害剤、PDE4阻害剤、TAC-E阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、タリドミド、ロイコトリエン阻害剤およびその他の炎症促進性サイトカイン生成の小分子阻害剤からなる群より選択される、請求項39に記載の使用。

【請求項48】

a) 請求項1に記載の化合物の有効量；
b) 医薬的に許容される坦体；および
c) (a) 疾患修飾性抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド抗炎症薬；(c) COX-2選択的阻害剤；(d) COX-1阻害剤；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物学的応答修飾剤、または(h) 炎症促進性サイトカイン生成の小分子阻害剤からなる群より選択されるメンバー、
を含む医薬組成物。

【請求項49】

前記COX-2選択的阻害剤が、ロフェコキシブ、セレコキシブ、およびバルデコキシブからなる群より選択される、請求項48に記載の医薬組成物。

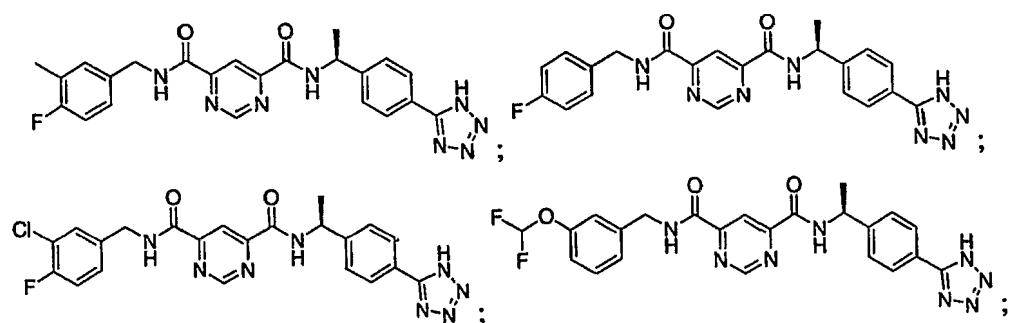
【請求項50】

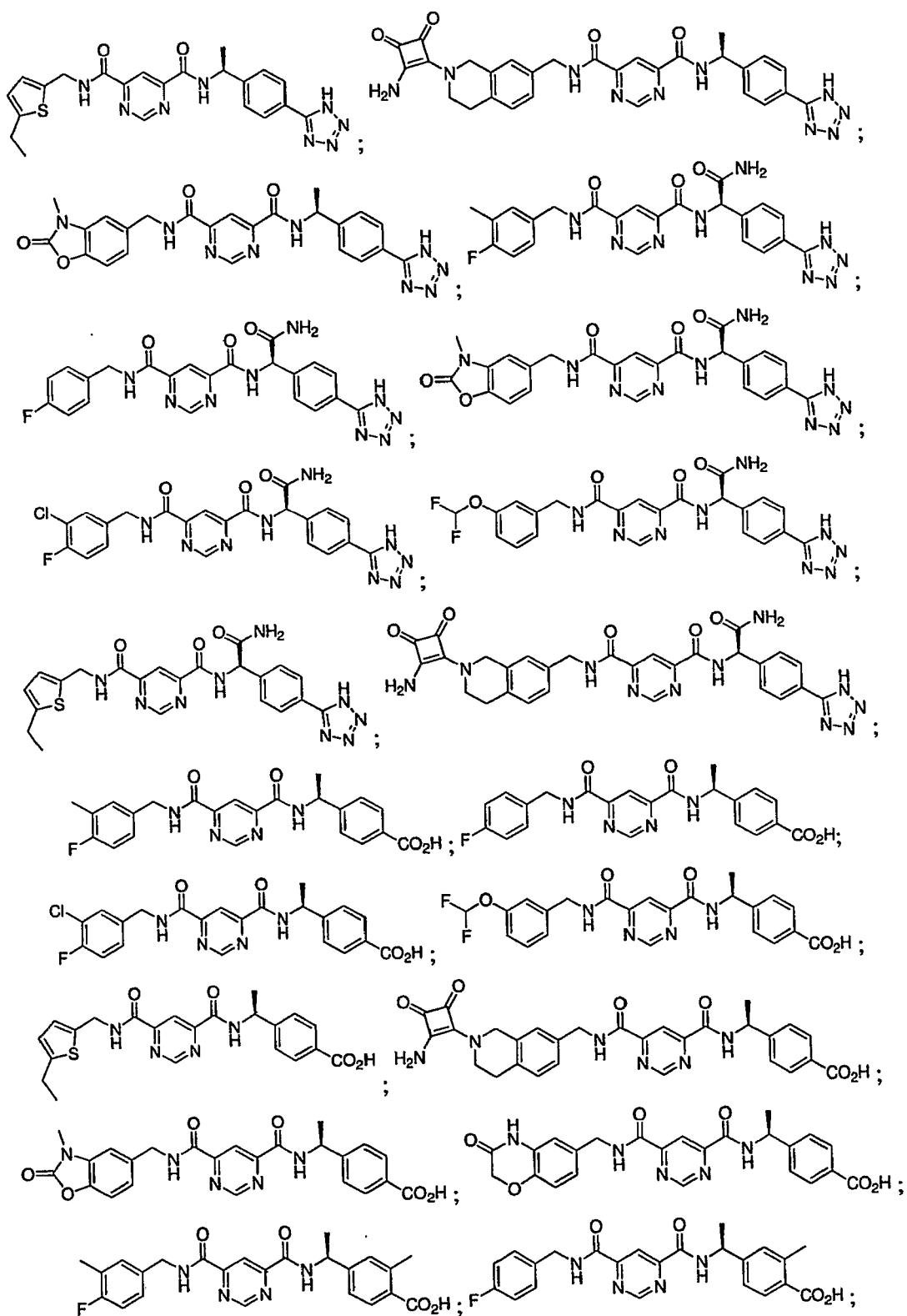
前記COX-1阻害剤がピロキシカムである、請求項48に記載の医薬組成物。

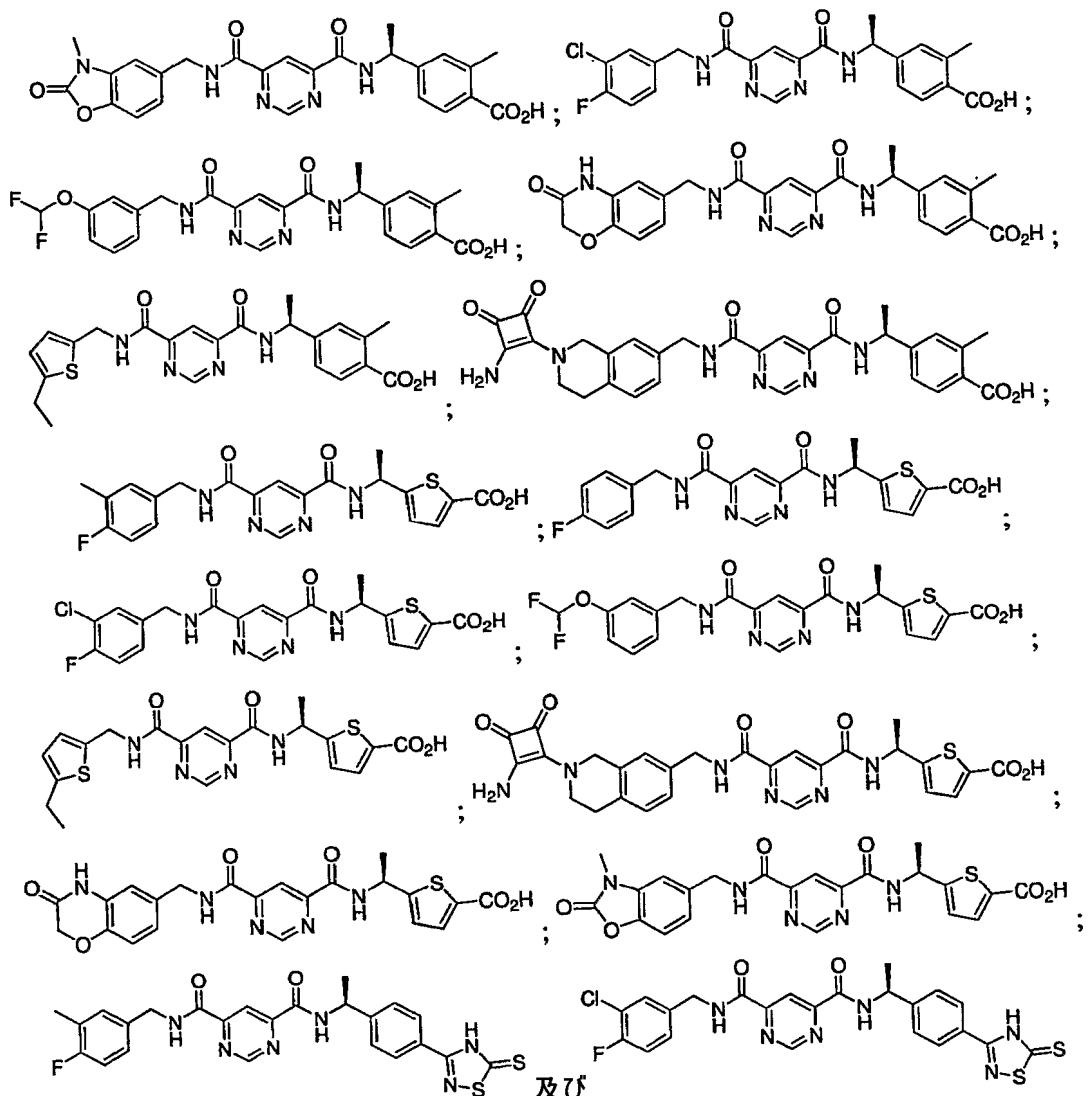
【請求項51】

MMP-13酵素が介在する疾患を治療するための医薬の製造における、

【化 3 0】







からなる群より選択される化合物もしくはこれらの医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 5 2】

請求項 5 1 に記載の化合物の使用であって、薬物、薬剤もしくは治療薬が前記化合物と組み合わせて用いられ、前記薬物、薬剤もしくは治療薬が、(a) 疾患修飾性抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド抗炎症薬；(c) COX-2 選択的阻害剤；(d) COX-1 阻害剤；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物学的応答修飾剤；および(h) ケモカイン介在疾患の治療に有用な他の抗炎症剤もしくは治療薬からなる群より選択される使用。