

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-536448

(P2005-536448A)

(43) 公表日 平成17年12月2日(2005.12.2)

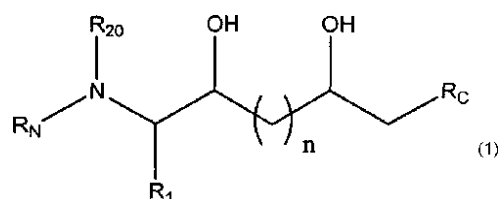
(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 07 C 233/73	C O 7 C 233/73	4 C O 2 3
A 6 1 K 31/341	A 6 1 K 31/341	4 C O 3 7
A 6 1 K 31/351	A 6 1 K 31/351	4 C O 5 4
A 6 1 K 31/381	A 6 1 K 31/381	4 C O 6 2
A 6 1 K 31/40	A 6 1 K 31/40	4 C O 6 9
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 260 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-545613 (P2003-545613)	(71) 出願人	503440174
(86) (22) 出願日	平成14年11月19日 (2002.11.19)		ファルマシア アンド アップジョン カ
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月16日 (2004.7.16)		ンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/036999		アメリカ合衆国、ミシガン、カラマズー、
(87) 国際公開番号	W02003/043975		ヘンリエッタ 3 O 1
(87) 国際公開日	平成15年5月30日 (2003.5.30)	(74) 代理人	100066692
(31) 優先権主張番号	60/333,081		弁理士 浅村 皓
(32) 優先日	平成13年11月19日 (2001.11.19)	(74) 代理人	100072040
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 浅村 肇
(31) 優先権主張番号	60/334,000	(74) 代理人	100088926
(32) 優先日	平成13年11月28日 (2001.11.28)		弁理士 長沼 暉夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102897
(31) 優先権主張番号	60/362,752		弁理士 池田 幸弘
(32) 優先日	平成14年3月8日 (2002.3.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミン1, 2-及び1, 3-ジオール化合物、及びアルツハイマー病を治療するためのその使用

(57) 【要約】

アルツハイマー病及び他の類似の疾患の治療及び／又は予防において有用である、式(1)の化合物：並びに薬剤として許容されるその塩及びエステルを開示する。式中 R_n 、 R_c 、 R_1 、 n 及び R_{20} は本明細書で定義するものである。これらの化合物は、哺乳動物中のA β ペプチドの沈着を特徴とする、アルツハイマー病及び他の疾患の治療において有用な、 β -セクレターゼ酵素の阻害剤を含む。本発明の化合物は、A β ペプチドの形成を抑制するための、薬剤組成物及び治療法において有用である。

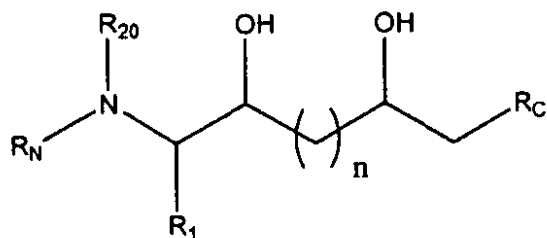


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I の化合物、又は薬剤として許容されるその塩であって、

【化 1】



(I)

10

[式中、R_N が、

(I) R_{N-1} - X_N - であり、前式で X_N が以下のものからなる群から選択され：

(A) -CO-

(B) -SO₂ -

(C) R'' 及び R''' が出現するごとに、同じであるか異なってもよく、-H 又は C₁ ~ C₄ アルキルである、-(CR''R''')_{1~6}、

(D) X_{N-1} が -O-、-S-、及び -NR'' - からなる群から選択される、-CO-(CR''R''')_{1~6} - X_{N-1}、

(E) 単結合、及び

(F) -CO-(CR''R''')_{1~6} - であって、

R_{N-1} が以下のものからなる群から選択され：

(A) R_N - アリール であって、R_N - アリール が、出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、テトラニリル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又は 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであり、これらはそれぞれ、同じであるか異なってもよい 1 個、2 個、又は 3 個の以下の置換基で場合によっては置換されており：

(1) C₁ ~ C₆ アルキル であって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル であり、

前式で R_{1-a} 及び R_{1-b} が、出現するごとに、独立に H 又は C₁ ~ C₆ アルキル であり、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br、-I、

(5) -CO₂H、

(6) -C≡N、

(7) -(CH₂)_{0~4} - CO - NR_{N-2}R_{N-3}、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が同じであるか異なっており、以下のものからなる群から選択され：

(a) -H、

(b) 以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された -C₁ ~ C₈ アルキル、

(i) -OH、

(ii) -NH₂、

(iii) フェニル、

40

50

(c) 独立に $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である、1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_8$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(i) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖

(j) $-R_1$ - アリール であって、 R_1 - アリール が出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又はテトラリニルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換され： 10

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキル であって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 20

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニル であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(iv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(v) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(vi) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(vii) $-OH$ 、

(viii) $-C \equiv N$ 、

(ix) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(x) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(xi) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(xii) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(xiii) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(k) $-R_1$ - ヘテロアリール であって、 R_1 - ヘテロアリール が出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエ 40 50

ニル、プリニル、ベンゾジオキサニル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノオキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_1 -ヘテロアリール基が、独立に以下のものである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換され：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-NR_{1-a}R_{1-b}、-C≡N、-CF₃、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(iv) -F、-Cl、-Br及び-I、

(v) 1個、2個、又は3個の-Fで場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(vi) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(vii) -OH、

(viii) -C≡N、

(ix) $(CH_2)_{0 \sim 4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_{0 \sim 4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(x) $(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(xi) $(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(xii) $(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - NR_{N-2} NR_{N-3}$ 、

(xiii) $(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(xiv) $(CH_2)_{0 \sim 4} - N(R_{N-2}) - SO_2 -$ 、及び

(xv) $(CH_2)_{0 \sim 4} - N(R_{N-2}) - C(O) -$ 、

(l) -R₁-複素環であって、R₁-複素環が出現するごとに、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS、S-ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラ

ニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S-オキシド、テトラヒドロチエニル S、S-ジオキシド及びホモチオモルホリニル S-オキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_1 - 複素環基が、水素で置換された親 R_1 - 複素環基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_1 - 複素環基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(c) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(d) ハロゲン、

(e) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(f) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(g) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(h) $-OH$ 、

(i) $-C \equiv N$ 、

(j) $(CH_2)_0 \sim 4 - (C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_0 \sim 4 - (C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

(k) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(l) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(m) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(n) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び

(o) $=O$ 、

(p) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - SO_2 -$ 、

(q) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - C(O) -$ 、

(8) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_{1-アリール}$ 、

(13) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_{1-ヘテロアリール}$ 、

(14) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_{1-複素環}$ 、

(15) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がフェニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル

10

20

30

40

50

S, S-ジオキシド、ピロリニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジルN-オキシド、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、独立にC₁～C₆アルキルである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換された-(CH₂)₀～4-CO-R_{N-4}、

(16) R_{N-5}が以下のものからなる群から選択される、-(CH₂)₀～4-CO-O-R_{N-5}：

(a) C₁～C₆アルキル、

(b) -(CH₂)₀～2-(R₁-アリール)、

(c) C₂～C₆アルケニル、

(d) C₂～C₆アルキニル、

(e) -(CH₂)₀～2-C₃～C₈シクロアルキル、

(f) -(CH₂)₀～2-(R₁-ヘテロアリール)、及び

(g) -(CH₂)₀～2-(R₁-複素環)、

(17) -(CH₂)₀～4-SO₂-NR_{N-2}R_{N-3}、

(18) -(CH₂)₀～4-SO-(C₁～C₈アルキル)、

(19) -(CH₂)₀～4-SO₂-(C₁～C₁₂アルキル)、

(20) -(CH₂)₀～4-SO₂-(C₃～C₈シクロアルキル)、

(21) -(CH₂)₀～4-N(H又はR_{N-5})-CO-O-R_{N-5}、

(22) -(CH₂)₀～4-N(H又はR_{N-5})-CO-N(R_{N-5})₂

10

20

(23) -(CH₂)₀～4-N-CS-N(R_{N-5})₂、

(24) -(CH₂)₀～4-N(H又はR_{N-5})-CO-R_{N-2}、

(25) -(CH₂)₀～4-NR_{N-2}R_{N-3}、

(26) -(CH₂)₀～4-R_{N-4}、

(27) -(CH₂)₀～4-O-CO-(C₁～C₆アルキル)、

(28) R₁₀₀が出現するごとに独立に-H又はC₁～C₄アルキルである、
-(CH₂)₀～4-O-P(O)-(OR₁₀₀)₂、

(29) -(CH₂)₀～4-O-CO-N(R_{N-5})₂、

(30) -(CH₂)₀～4-O-CS-N(R_{N-5})₂、

(31) -(CH₂)₀～4-O-(R_{N-5})、

(32) -(CH₂)₀～4-O-(R_{N-5})-COOH、

(33) -(CH₂)₀～4-S-(R_{N-5})、

(34) -(CH₂)₀～4-O-(1個、2個、3個、4個、又は5個の-F
で場合によっては置換されたC₁～C₆アルキル)、

(35) C₃～C₈シクロアルキル、

(36) C₂～C₆アルケニルであって、C₁～C₃アルキル、-F、-Cl、
-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ又は-NR_{1-a}R_{1-b}で場合によっては置換されたC₂～C₆アルケニル、

(37) C₂～C₆アルキニルであって、C₁～C₃アルキル、-F、-Cl、
-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ又は-NR_{1-a}R_{1-b}で場合によっては置換されたC₂～C₆アルキニル、

30

40

(38) -(CH₂)₀～4-N(-H又はR_{N-5})-SO₂-R_{N-2}、

(39) -(CH₂)₁～4-(C₃～C₈シクロアルキル)、

(B) -R_N-ヘテロアリールであって、R_N-ヘテロアリールがピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニ

50

ル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピリジニル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノオキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、ベンゾチオピラニル-S, S-ジオキシド、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリジル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミジノニル、及びジヒドロベンズフラノニルからなる群から選択され、

上式で R_N -ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_N -ヘテロアリール基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_N -ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C $\equiv$ N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び-NR₁-a R₁-b からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、Cl、-Br、-I、

(5) -CO₂H、

(6) -C $\equiv$ N、

(7) -(CH₂)_{0~4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}、

(8) -(CH₂)_{0~4}-CO-(C₁~C₁₂ アルキル)、

(9) -(CH₂)_{0~4}-CO-(C₂~C₁₂ アルケニル)、

(10) -(CH₂)_{0~4}-CO-(C₂~C₁₂ アルキニル)、

(11) -(CH₂)_{0~4}-CO-(C₃~C₈ シクロアルキル)、

(12) -(CH₂)_{0~4}-CO-R₁-アリール、

(13) -(CH₂)_{0~4}-CO-R₁-ヘテロアリール、

(14) -(CH₂)_{0~4}-CO-R₁-複素環、

(15) -(CH₂)_{0~4}-CO-R_{N-4}、

(16) -(CH₂)_{0~4}-CO-O-R_{N-5}、

(17) -(CH₂)_{0~4}-SO₂-NR_{N-2}R_{N-3}、

(18) -(CH₂)_{0~4}-SO-(C₁~C₈ アルキル)、

(19) -(CH₂)_{0~4}-SO₂-(C₁~C₁₂ アルキル)、

(20) -(CH₂)_{0~4}-SO₂-(C₃~C₈ シクロアルキル)、

(21) -(CH₂)_{0~4}-N(H又はR_{N-5})-CO-O-R_{N-5}、

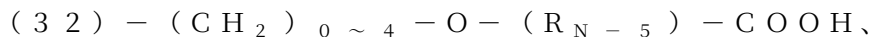
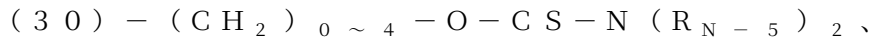
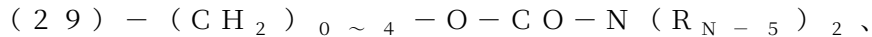
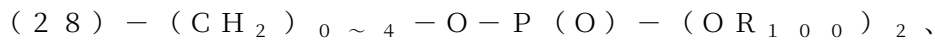
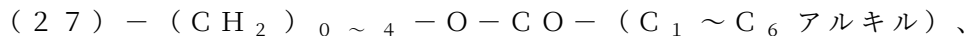
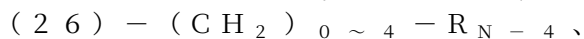
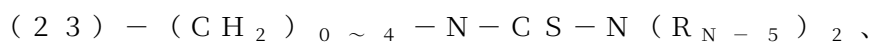
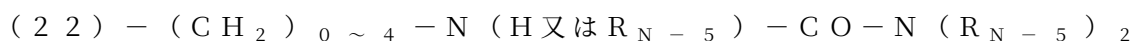
10

20

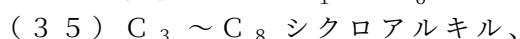
30

40

50

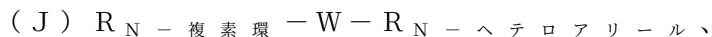
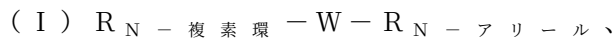
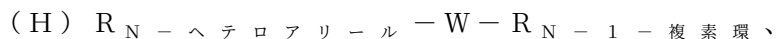
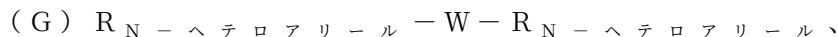
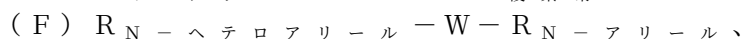
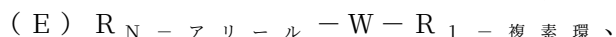
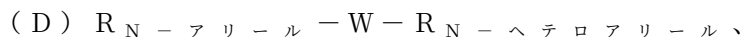
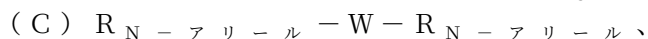
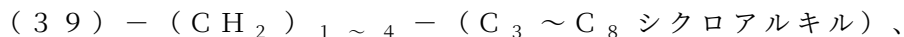
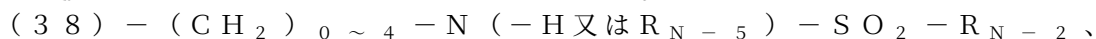


(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の} -F$
で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル)、

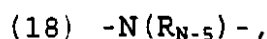
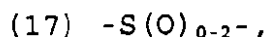
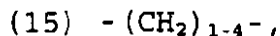


(36) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

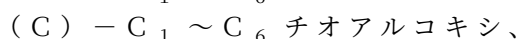
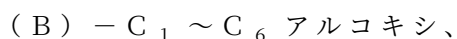
(37) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、



上式でWは以下のものであり、



(II) $-CO - (C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ であって、アルキルが以下の群からなるものから独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $-CO - (C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$:



10

20

30

40

50

(D) R_{N-8} が、出現するごとに、独立に $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-フェニル$ である、 $-CO-O-R_{N-8}$ 、

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(F) $-CO-R_{N-4}$ 、

(G) $-SO_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(H) $-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(I) $-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ 、

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(L) $-R_{N-4}$ 、

(M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ 、

(O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、

(P) $-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、又は} 3 \text{ 個の} -F、-Cl、-Br、-I \text{ で場合によっては置換された} C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(R) ハロゲン、

(S) $-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、

(T) $-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-(R_{N-2})$ 、及び

(U) $-SO_2-R_{N-2}$ 、

(III) $-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であって、それぞれのアルキルが非置換であるか、あるいは以下のものからなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で独立に置換されている $-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ ：

(A) $-OH$ 、

(B) $-C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、

(C) $-C_1 \sim C_6 \text{ チオアルコキシ}$ 、

(D) $-CO-O-R_{N-8}$ 、

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(F) $-CO-R_{N-4}$ 、

(G) $-SO_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(H) $-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(I) $-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ 、

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(L) $-R_{N-4}$ 、

(M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ 、

(O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-CO_2H$ 、

(P) $-O-(独立に} -F、-Cl、-Br、\text{又は} -I \text{ である} 1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、又は} 3 \text{ 個の基で場合によっては置換された} C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(R) ハロゲン、

(S) $-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、

(T) $-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-(R_{N-2})$ 、及び

(U) $-SO_2-R_{N-2}$ 、

(IV) $-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であって、それぞれのアルキルが非置換であるか、あるいは以下のものからなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で独立に置換されている $-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ ：

10

20

30

40

50

- (A) $-\text{OH}$ 、
 (B) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、
 (C) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ チオアルコキシ、
 (D) $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ 、
 (E) $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ 、
 (F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、
 (G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、
 (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ 、
 (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ 、
 (K) $-\text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ 、
 (L) $-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、
 (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8} \text{R}_{\text{N}-8}$ 、
 (O) $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_5 \text{ アルキル})-\text{COOH}$ 、
 (P) $-\text{O}-(\text{独立に}-\text{F}、-\text{Cl}、-\text{Br}、\text{又は}-\text{I} \text{ である } 1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、又は } 3 \text{ 個の基で場合によっては置換された } \text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (R) ハロゲン、
 (S) $-\text{N}(\text{H 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ 、
 (T) $-\text{N}(\text{H 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-(\text{R}_{\text{N}-2})$ 、及び
 (U) $-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ 、
 (V) $-\text{CO}-\text{CH}(-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-10})-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2}-\text{R}_{\text{N}-\text{アリーール}}/\text{R}_{\text{N}-\text{ヘテロアリーール}})$ 、
 上式で $\text{R}_{\text{N}-10}$ が以下のものからなる群から選択される：
- (A) $-\text{H}$ 、
 (B) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、
 (C) $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、
 (D) 1つの二重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、
 (E) 1つの三重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、
 (F) $\text{R}_1-\text{アリーール}$ 、
 (G) $\text{R}_{\text{N}}-\text{ヘテロアリーール}$ 、
 (H) $\text{R}_{\text{N}}-\text{複素環}$ 、
 (VI) $-\text{CO}-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ であって、シクロアルキル基が、以下のものからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で場合によっては置換された $\text{CO}-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ：
- (A) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{OH}$ 、
 (B) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルコキシ}$ 、
 (C) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ チオアルコキシ}$ 、
 (D) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ 、
 (E) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ 、
 (F) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、
 (G) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、
 (H) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ 、
 (I) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (J) $\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ 、
 (K) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ 、
 (L) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、
 (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8} \text{R}_{\text{N}-8}$ 、

(O) $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-CO_2H$ 、

(P) $-O-(-F, -Cl, -Br, \text{ 及び } -I \text{ から独立に選択される } 1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、}$
又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(R) ハロゲン、

(S) $-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、及び

(T) $-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-(R_{N-2})$ 、及び

(U) $-SO_2-R_{N-2}$ ；

上式で R_1 が H、アリール、ヘテロアリールであり、又は

(I) $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_7 \text{ アルキル}$ (C_1 10
 $\sim C_3 \text{ アルキル}$ 及び $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ で場合によっては置換されたもの)、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、 R_{1-a} 及び R_{1-b} が独立に $-H$ 又は $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ である $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、
及び $-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置
換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、

(II) $-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(III) $-CH_2-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(IV) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 20
 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換され
た $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、

(V) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ であって、 $-F$ 、 $-Cl$
 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された
 $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、

(VI) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1\text{-アリール})$ であって、 n_1 が 0 又は 1 であり、 $R_1\text{-アリール}$ が、アリール環上で 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下の置換基で場合によ
っては置換された、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインダニル、インデニル
、ジヒドロナフタリル、又はテトラリニルである $-(CH_2)_{n_1}-(R_1\text{-アリール})$
： 30

(A) $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、
 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換
された、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、

(B) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ であって、 $-F$ 、 $-Cl$
 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換され
た $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、

(C) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 40
 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換され
た $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(F) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6 \text{ アルコ}$
キシ、

(G) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(H) $-OH$ 、

(I) $-C \equiv N$ 、

(J) $C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv$ 50
 N 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択され

る 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(K) $-\text{CO}- (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-\text{SO}_2 - \text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、

(M) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、

(N) $-\text{SO}_2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(V I I) $-(\text{CH}_2)_{n-1} - (\text{R}_1 - \text{ヘテロアリール})$ であって、 $\text{R}_1 - \text{ヘテロアリール}$ がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニル S, S-ジオキシドからなる群から選択され、

上式で $\text{R}_1 - \text{ヘテロアリール}$ 基が、水素で置換された親 $\text{R}_N - \text{ヘテロアリール}$ 基の任意の環原子によって $-(\text{CH}_2)_{n-1}$ に結合されており、その結果 $\text{R}_1 - \text{ヘテロアリール}$ 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 又は $-\text{I}$ 、

(6) 1個、2個、又は3個の-Fで場合によっては置換された-C₁～C₆アルコキシ、

(7) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである-NR_{N-2}R_{N-3}

(8) -OH、

(9) -C≡N、

(10) C₃～C₇シクロアルキルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ及び-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されたC₃～C₇シクロアルキル、

(11) -CO-(C₁～C₄アルキル)、

(12) -SO₂-NR_{1-a}NR_{1-b}、

(13) -CO-NR_{1-a}NR_{1-b}、又は

(14) -SO₂-(C₁～C₄アルキル)、但しn₁が0であるとき、R₁-ヘテロアリールは窒素によって炭素鎖に結合されておらず、あるいは

(VII) -(CH₂)_{n₁}-(R₁-複素環)であって、R₁-複素環がモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS、S-ジオキシド、ペラジニル、ホモペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモペリジニル、ホモモルホリニル、ホモモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニルS-オキシド、テトラヒドロチエニルS、S-ジオキシド、ホモチオモルホリニルS-オキシドからなる群から選択され、

上式でR₁-複素環基が、水素で置換された親R₁-複素環基の任意の原子によって結合されており、その結果R₁-複素環基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) C₁～C₆アルキルであって、C₁～C₃アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ、及び-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₁～C₆アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有するC₂～C₆アルケニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ及び-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂～C₆アルケニル、

(3) 1つ又は2つの三重結合を有するC₂～C₆アルキニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ及び-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されたC₂～C₆アルキニル、

(4) -F、Cl、-Br又は-I、

(5) C₁～C₆アルコキシ、

(6) 1個、2個、又は3個の-Fで場合によっては置換された-C₁～C₆アルコキシ、

(7) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである-NR_{N-2}R_{N-3}

(8) -OH、

(9) -C≡N、

(10) C₃～C₇シクロアルキルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ及び-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から選

10

20

30

40

50

択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(14) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(15) $=O$ 、但し n_1 が 0 であるとき、 R_{1-} 複素環は窒素により炭素鎖に結合されておらず；

R_{20} が H 、 CH_3 、又は $C_2 \sim C_6$ アルキル若しくはアルケニルであり、これらはいずれも $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CON$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換されてもよく；

上式で n が 0 又は 1 であり；

上式で R_C が $-R_A$ 、 $-O-R_A$ 、 $-X-R_A$ 、 $-NH-NHR_A$ 、 $-NR_{20}-NHR_A$ 、 $-NH-NR_{20}R_A$ 又は $-NR_{20}-NR_{20}R_A$ であり、前式で X が $-CH_2-$ 、 $-CH(R_A)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R_{20})-$ 、 $-N(R_A)-$ 、 $-NH-N(R_A)-$ 、又は $-NR_{20}-N(R_A)-$ であり；

上式で R_A が、

(I) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-S(=O)_{0 \sim 2}R_{1-a}$ 、 $-NR_{1-a}C=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、及び $-S(=O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

上式で R_{1-a} 及び R_{1-b} が、出現するごとに、独立に H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(II) $-(CH_2)_{0 \sim 3}-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ であって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 3}-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

(III) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{C-}$ アリール であって、 R_{C-X} 及び R_{C-Y} が以下のものからなる群から独立に選択され、

$-H$ 、

1 個又は 2 個の $-OH$ で場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、

1 個、2 個、又は 3 個のハロゲンで場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルコキシ

$-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、

1 つ又は 2 つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

1 つ又は 2 つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及び

フェニル

又は

R_{C-X} 及び R_{C-Y} が、それらが結合する炭素と一緒に、炭素原子が 3 個、4 個、5 個、6 個又は 7 個の炭素環を形成し、1 つの炭素原子が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_N-2-$ 、及び R_{C-} アリール から選択される基で場合によっては置換されており、かつ

R_{C-} アリール が、出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、テトラニリル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換されており；

10

20

30

40

50

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) ハロゲン、

(5) $-CO_2H$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下のものからなる群から独立に選択される、 $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(a) $-H$ 、

(b) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(i) $-OH$ 、及び

(ii) $-NH_2$ 、

(c) 独立に $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-OH$ である、1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル}) - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(i) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖

、

(j) $-R_{1-アリール}$ であって、 $R_{1-アリール}$ が出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又はテトラリニルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(iv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(v) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(vi) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(vii) $-OH$ 、

(viii) $-C \equiv N$ 、

(ix) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シク

ロアルキル、

(x) $-\text{CO}- (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(x i) $-\text{SO}_2 - \text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、

(x i i) $-\text{CO}- \text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、又は

(x i i i) $-\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(k) $-\text{R}_1 -$ ヘテロアリールであって、 $\text{R}_1 -$ ヘテロアリールが出現する
 ごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インド
 リニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キ
 ノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾ
 リル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾ
 リル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾ
 リル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソ
 チアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソク
 ロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテ
 トラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオ
 キサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエ
 ニル、プリニル、ベンゾジオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジ
 ニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジ
 ヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベ
 ンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニ
 ル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、
 ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマ
 リニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオ
 キサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-
 オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、
 インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、
 キノオキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、
 イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、
 インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキ
 シド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-
 オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-
 オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシ
 ドからなる群から独立に選択され、

上式で $\text{R}_1 -$ ヘテロアリール基が、独立に以下のものである1個、2個、3
 個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(i) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであって、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び
 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で
 場合によっては置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

(i i) $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群か
 ら独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$
 アルケニル、

(i i i) $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群
 から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$
 アルキニル、

(i v) $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 及び $-\text{I}$ 、

(v) 1個、2個、又は3個の $-\text{F}$ で場合によっては置換された $-\text{C}_1$
 $\sim \text{C}_6$ アルコキシ、

$(vi) - (CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 $(vii) - OH$ 、
 $(viii) - C \equiv N$ 、
 $(ix) (CH_2)_{0 \sim 4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_{0 \sim 4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

$(x) (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 $(xi) (CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 $(xii) (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 $(xiii) (CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 $(xiv) (CH_2)_{0 \sim 4} - N(R_{N-2}) - SO_2 -$ 、及び
 $(xv) (CH_2)_{0 \sim 4} - N(R_{N-2}) - C(O) -$ 、
 $(8) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 $(9) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、
 $(10) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、
 $(11) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (CH_2)_{0 \sim 4} (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアル$

10

キル)、

$(12) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{アリール}$ 、
 $(13) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{ヘテロアリール}$ 、
 $(14) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{複素環}$ 、

20

上式で $R_1 - \text{複素環}$ は、出現するごとにモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S -オキシド、チオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S -オキシド、テトラヒドロチエニル S 、 S -ジオキシド及びホモチオモルホリニル S -オキシドからなる群から独立に選択され、

30

上式で $R_1 - \text{複素環}$ 基が、水素で置換された親 $R_1 - \text{複素環}$ 基の任意の原子によって結合されており、その結果 $R_1 - \text{複素環}$ 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

40

(c) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(d) ハロゲン、

(e) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(f) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

50

(g) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(h) $-OH$ 、

(i) $-C \equiv N$ 、

(j) $(CH_2)_{0 \sim 4} - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_{0 \sim 4} - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(k) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(l) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(m) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(n) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び

(o) $=O$ 、

(p) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(R_{N-2}) - SO_2 -$ 、

(q) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(R_{N-2}) - C(O) -$ 、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} が出現するごとに、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジルN-オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が出現するごとに、以下のものからなる群から独立に選択される $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - O - R_{N-5}$ ：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2} - (R_{1-a} \text{ アリール})$ 、

(c) $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - (R_{1-a} \text{ ヘテロアリール})$ 、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) R_{100} が独立に H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - P(O) - (OR_{100})_2$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CS - N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5}) - COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - S - (R_{N-5})$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であって、アルキル基が、 F 、 Cl 、 Br 、及び I からなる群から独立に選択される、1 個、2 個、3 個、4

10

20

30

40

50

個、又は5個の置換基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

(36) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、

(IV) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_C$ - ヘテロアリールであって、

上式中で R_C - ヘテロアリールが出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミジノニル、ジヒドロベンゾフラノニル、ピリジニルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、ピリミジニルN-オキシド、ピリダジニルN-オキシド、ピラジニルN-オキシド、キノリニルN-オキシド、インドリルN-オキシド、インドリニルN-オキシド、イソキノリルN-オキシド、キナゾリニルN-オキシド、キノキサリニルN-オキシド、フタラジニルN-オキシド、イミダゾリルN-オキシド、イソオキサゾリルN-オキシド、オキサゾリルN-オキシド、チアゾリルN-オキシド、インドリジニルN-オキシド、インダゾリルN-オキシド、ベンゾチアゾリルN-オキシド、ベンズイミダゾリルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、オキサジアゾリルN-オキシド、チアジアゾリルN-オキシド、トリアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシド、及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_C - ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_C - ヘテロアリール基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_C - ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが、独立に以下のものである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

10

20

30

40

50

- (4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、
 (5) $-CO-OH$ 、
 (6) $-C \equiv N$ 、
 (7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、
 (10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、
 (11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ $-$ アリール、
 (13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ $-$ ヘテロアリール、
 (14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ $-$ 複素環、
 (15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、
 (16) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$ 、
 (17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
 (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、
 (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
 (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、
 (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、
 (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (28) R_{100} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$ 、
 (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
 (30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})$ 、
 (32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})-COOH$ 、
 (33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})$ 、
 (34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
 (36) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 (37) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
 (38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、
 (39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (V) $-(CR_C-XR_C-Y)_{0-4}-R_C$ $-$ アリール $-R_{101}-R_C$ $-$ アリール、
 (VI) $-(CR_C-XR_C-Y)_{0-4}-R_C$ $-$ アリール $-R_{101}-R_C$ $-$ ヘテロアリール、
 (VII) $-(CR_C-XR_C-Y)_{0-4}-R_C$ $-$ ヘテロアリール $-R_{101}-R_C$

－アリール、

(V I I I)－(C R_C－X R_C－Y)₀－4－R_C－ヘテロアリール－R₁ 0 1－R

C－ヘテロアリール、

(I X)－(C R_C－X R_C－Y)₀－4－R_C－アリール－R₁ 0 1－R₁－複素環

、

(X)－(C R_C－X R_C－Y)₀－4－R_C－ヘテロアリール－R₁ 0 1－R₁－複

素環、

(X I)－(C R_C－X R_C－Y)₀－4－R₁－複素環－R₁ 0 1－R_C－アリール

、

(X I I)－(C R_C－X R_C－Y)₀－4－R₁－複素環－R₁ 0 1－R_C－ヘテロ 10

アリール、

(X I I I)－(C R_C－X R_C－Y)₀－4－R₁－複素環－R₁ 0 1－R₁－複素

環、

上式でR₁ 0 1が単結合、(C H₂)₀～4、－O－、－NH－、又は－N(C₁～C₆アルキル)であり、

(X I V)－(C R_C－X R_C－Y)₀－4－R₁－複素環、

(X V)－[C(R_C－1)(R_C－2)]₁～3－CO－N(R_C－3)₂であって、前式でR_C－1及びR_C－2が同じであるか異なってもよく、以下のものからなる群から選択され：

(A)－H、

(B)－C₁～C₆アルキルであって、C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、－O－フェニル、及び－NR₁－_aR₁－_bからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された－C₁～C₆アルキル、

(C) 1つ又は2つの二重結合を有するC₂～C₆アルケニルであって、C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、－O－フェニル、及び－NR₁－_aR₁－_bからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂～C₆アルケニル

、

(D) C₂～C₆アルキニルであって、C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、－O－フェニル、及び－NR₁－_aR₁－_bからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂～C₆アルキニル、 30

(E)－(C H₂)₁～2－S(O)₀～2－(C₁～C₆アルキル)、

(F)－(C H₂)₀～4－C₃～C₇シクロアルキルであって、C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、－O－フェニル、及び－NR₁－_aR₁－_bからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された－(C H₂)₀～4－C₃～C₇シクロアルキル、

(G)－(C₁～C₄アルキル)－R₁－アリール、 40

(H)－(C₁～C₄アルキル)－R_C－ヘテロアリール、

(I)－(C₁～C₄アルキル)－R₁－複素環、

(J)－R_C－ヘテロアリール、

(K)－R₁－複素環、

(M) R_C－4が－O－、－S－又は－NR(C₁～C₆アルキル)－である、－(C H₂)₁～4－R_C－4－(C H₂)₀～4－R₁－アリール、

(N)－(C H₂)₁～4－R_C－4－(C H₂)₀～4－R_C－ヘテロアリール、

(O)－R₁－アリール、

かつR_C－3が出現するごとに独立に以下のものである：

(A)－H、

(B) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(C) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(D) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(E) $-(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(F) $-R_1$ - アリール、

(G) $-R_C$ - ヘテロアリール、

(H) $-R_1$ - 複素環、

(I) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_1$ - アリール、

(J) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_C$ - ヘテロアリール、

(K) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_1$ - 複素環、

(XVI) $-CH(R_C - \text{アリール})_2$ 、

(XVII) $-CH(R_C - \text{ヘテロアリール})_2$ 、

(XVIII) $-CH(R_C - \text{アリール})(R_C - \text{ヘテロアリール})$ 、

(XIX) R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_1 - 複素環 と縮合した $-$ シクロペンチル、 $-$ シクロヘキシル、又はシクロヘプチル環であって、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は $-$ シクロヘプチルの 1 個の炭素が、 NH 、 NR_{N-5} 、 O 、 $S(=O)_0 \sim 2$ で場合によっては置換されており、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は $-$ シクロヘプチルが 1 個又は 2 個の $-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $=O$ 、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換されている、 $-$ シクロペンチル、 $-$ シクロヘキシル、又はシクロヘプチル環、

(XX) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、

(XXI) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、

(XXII) $R_C - 6$ が $-(CH_2)_0 \sim 6 - OH$ である、 $-(CH_2)_0 \sim 1 - CHR_C - 6 - (CH_2)_0 \sim 1 - R_C$ - アリール、

(XXIII) $-(CH_2)_0 \sim 1 - CHR_C - 6 - (CH_2)_0 \sim 1 - R_C$ - ヘテロアリール、

(XXIV) $-CH(-R_C - \text{アリール 又は } R_C - \text{ヘテロアリール}) - CO - O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(XXV) $-CH(-CH_2 - OH) - CH(-OH) - \text{アルキル} - NO_2$ 、

(XXVI) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - OH$ 、

10

20

30

40

50

(XXVII) $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 、

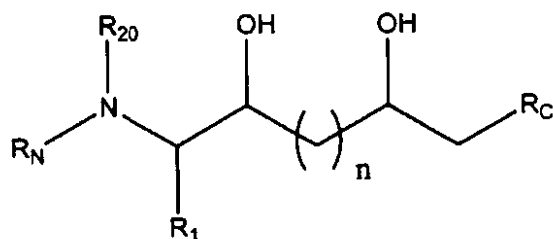
(XXVIII) $-\text{H}$ 、及び

(XXIX) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 6}-\text{C}(=\text{NR}_{1-a})(\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b})$ である
化合物、又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項2】

以下の式Iの化合物、又は薬剤として許容されるその塩であって、

【化2】



(I)

10

[式中 R_1 が、

(I) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであって、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシで場合によっては置換されたもの)、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 R_{1-a} 及び R_{1-b} が独立に $-\text{H}$ 又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、 $-\text{OC}=\text{ONR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

20

(II) $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、

(III) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、

(IV) 1つ又は2つの二重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、

30

(V) 1つ又は2つの三重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、

(VI) $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$ (R_1 -アリール) であって、 n_1 が0又は1であり、 R_1 -アリールが、アリール環上で1個、2個、3個、又は4個の以下の独立に選択された置換基で場合によっては置換された、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインデニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、テトラリニルである $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$ (R_1 -アリール)：

40

(A) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであって、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

(B) 1つ又は2つの二重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、

(C) 1つ又は2つの三重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$

50

b からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(E) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(F) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(G) $-OH$ 、

(H) $-C \equiv N$ 、

(I) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 10

(J) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(K) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(L) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(VII) $-(CH_2)_{n-1}-(R_1-\text{ヘテロアリール})$ であって、 $R_1-\text{ヘテロアリール}$ がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニル S、S-ジオキシドからなる群から選択され、 20 30 40

上式で $R_1-\text{ヘテロアリール}$ 基が、水素で置換された親 $R_N-\text{ヘテロアリール}$ 基の任意の環原子によって $-(CH_2)_{n-1}$ に結合されており、その結果 $R_1-\text{ヘテロアリール}$ 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によって 50

は置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(6) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(7) $-OH$ 、

(8) $-C \equiv N$ 、

(9) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(10) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(11) $-SO_2-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、

(12) $-CO-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、

(13) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、但し n_1 が0であるとき、 R_{1-} ヘテロアリールは窒素によって炭素鎖に結合されておらず、

(VII) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-} \text{ 複素環})$ であって、 $R_{1-} \text{ 複素環}$ がモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S -オキシド、チオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ペラジニル、ホモペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S -オキシド、テトラヒドロチエニル S 、 S -ジオキシド、ホモチオモルホリニル S -オキシドからなる群から選択され、

上式で $R_{1-} \text{ 複素環}$ 基が、水素で置換された親 $R_{1-} \text{ 複素環}$ 基の任意の原子によって結合されており、その結果 $R_{1-} \text{ 複素環}$ 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

10

20

30

40

50

(5) 1個、2個、又は3個の-Fで場合によっては置換された-C₁～C₆アルコキシ、

(6) -NR_{N-2}R_{N-3}、

(7) -OH、

(8) -C≡N、

(9) C₃～C₇シクロアルキルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されたC₃～C₇シクロアルキル、

(10) -CO-(C₁～C₄アルキル)、

(11) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b}、

(12) -CO-NR_{1-a}R_{1-b}、

(13) -SO₂-(C₁～C₄アルキル)、

(14) =O、但しn₁が0であるとき、R_{1-複素環}は窒素により炭素鎖に結合されておらず；

R_Nは、以下のものであり：

(I) R_{N-1}-X_N-であって、X_Nは以下からなる群から選択され：

(A) -CO-

(B) -SO₂-

ここで、R_{N-1}は以下からなる群から選択され：

(A) R_{N-アリール}であって、R_{N-アリール}は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラリル、インダニル、ジヒドロナフチル又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルであり、同じであるか異なってもよい1個、2個、又は3個の以下の置換基で場合によっては置換されており：

(1) C₁～C₆アルキルであって、C₁～C₃アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₁～C₆アルキル、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br、-I、

(5) -CO-OH、

(6) -C≡N、

(7) -(CH₂)_{0~4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}であって、R_{N-2}及びR_{N-3}は、同じであるか異なり、以下からなる群から選択される-(CH₂)_{0~4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}：

(a) -H、

(b) -C₁～C₆アルキルであって、

(i) -OH、

(ii) -NH₂

からなる群から選択される1個の置換基で場合によっては置換された-C₁～C₆アルキル、

(c) -C₁～C₆アルキルであって、-F、-Cl、-Br、及び-Iから独立に選択される1個から3個の基で場合によっては置換された-C₁～C₆アルキル、

(d) -C₃～C₇シクロアルキル、

(e) -(C₁～C₂アルキル)-(C₃～C₇シクロアルキル)、

(f) -(C₁～C₆アルキル)-O-(C₁～C₃アルキル)、

(g) 1つ又は2つの二重結合を有する-C₂～C₆アルケニル、

(h) 1つ又は2つの三重結合を有する-C₂～C₆アルキニル、

(i) 1つの二重結合及び1つの三重結合を有する-C₁～C₆ヒドロカル

ビル鎖、

(j) - R₁ - アリール、

(k) - R₁ - ヘテロアリール

(8) - (CH₂)_{0~4} - CO - (C₁ ~ C₁₂ アルキル)、

(9) - (CH₂)_{0~4} - CO - (1つ、2つ又は3つの二重結合を有する C₂ ~ C₁₂ アルケニル)、

(10) - (CH₂)_{0~4} - CO - (1つ、2つ又は3つの三重結合を有する C₂ ~ C₁₂ アルキニル)、

(11) - (CH₂)_{0~4} - CO - (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(12) - (CH₂)_{0~4} - CO - R₁ - アリール、

(13) - (CH₂)_{0~4} - CO - R₁ - ヘテロアリール、

(14) - (CH₂)_{0~4} - CO - R₁ - 複素環、

(15) - (CH₂)_{0~4} - CO - R_{N-4} であって、R_{N-4} が、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1個、2個、3個、又は4個の C₁ ~ C₆ アルキルで場合によっては置換された - (CH₂)_{0~4} - CO - R_{N-4}、

(16) - (CH₂)_{0~4} - CO - O - R_{N-5} であって、R_{N-5} が以下からなる群から選択され：

(a) C₁ ~ C₆ アルキル、

(b) - (CH₂)_{0~2} - (R₁ - アリール)、

(c) 1つ又は2つの二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を有する C₂ ~ C₆ アルキニル、

(e) C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

(f) - (CH₂)_{0~2} - (R₁ - ヘテロアリール)、

(17) - (CH₂)_{0~4} - SO₂ - NR_{N-2} R_{N-3}、

(18) - (CH₂)_{0~4} - SO - (C₁ ~ C₈ アルキル)、

(19) - (CH₂)_{0~4} - SO₂ - (C₁ ~ C₁₂ アルキル)、

(20) - (CH₂)_{0~4} - SO₂ - (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(21) R_{N-5} が同じであるか異なってもよい - (CH₂)_{0~4} - N (H又は R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}、

(22) R_{N-5} が同じであるか異なってもよい - (CH₂)_{0~4} - N (H又は R_{N-5}) - CO - N (R_{N-5})₂、

(23) R_{N-5} が同じであるか異なってもよい - (CH₂)_{0~4} - N - CS - N (R_{N-5})₂、

(24) - (CH₂)_{0~4} - N (-H又は R_{N-5}) - CO - R_{N-2}、

(25) - (CH₂)_{0~4} - NR_{N-2} R_{N-3}、

(26) - (CH₂)_{0~4} - R_{N-4}、

(27) - (CH₂)_{0~4} - O - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(28) R_{N-1} が -H 又は C₁ ~ C₄ アルキルである - (CH₂)_{0~4} - O - P (O) - (OR_{N-1})₂、

(29) - (CH₂)_{0~4} - O - CO - N (R_{N-5})₂、

(30) - (CH₂)_{0~4} - O - CS - N (R_{N-5})₂、

(31) - (CH₂)_{0~4} - O - (R_{N-5})₂、

(32) - (CH₂)_{0~4} - O - (R_{N-5})₂ - COOH、

(33) - (CH₂)_{0~4} - S - (R_{N-5})₂、

(34) - (CH₂)_{0~4} - O - (1個、2個、3個、4個、又は5個の - F で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル)、

(35) C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

10

20

30

40

50

(36) 1つ又は2つの二重結合を有するC₂～C₆アルケニルであって、C₁～C₃アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b}で場合によっては置換されたC₂～C₆アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有するC₂～C₆アルキニルであって、C₁～C₃アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b}で場合によっては置換されたC₂～C₆アルキニル、

(38) -(CH₂)_{0～4}-N(-H又はR_{N-5})-SO₂-R_{N-2}、又は

10

(39) -(CH₂)_{0～4}-C₃～C₇シクロアルキル、

(B) R_N-ヘテロアリールであって、R_N-ヘテロアリールがR₁-ヘテロアリールと同じ定義を有し、R_N-ヘテロアリール基が水素で置換された親R_N-ヘテロアリール基の任意の原子によって結合しており、その結果R_N-ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが以下から独立に選択された1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(1) C₁～C₆アルキルであって、C₁～C₃アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ及び-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₁～C₆アルキル、

20

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br、-I、

(5) -CO-OH、

(6) -C≡N、

(7) -(CH₂)_{0～4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}、

(C) R_N-アリール-W-R_N-アリール、

(D) R_N-アリール-W-R_N-ヘテロアリール、

(E) R_N-複素環がR₁-複素環と同じであるR_N-アリール-W-R_N-複素環

30

(F) R_N-ヘテロアリール-W-R_N-アリール、

(G) R_N-ヘテロアリール-W-R_N-ヘテロアリール、

(H) R_N-ヘテロアリール-W-R_N-複素環、

(I) R_N-複素環-W-R_N-アリール、

(J) R_N-複素環-W-R_N-ヘテロアリール、

(K) R_N-複素環-W-R_N-複素環、

Wは、以下のものであり、

(21) -(CH₂)_{0～4}-、

(22) -O-、

(23) -S(O)_{0～2}-、

40

(24) -N(R_{N-5})-、又は

(5) -CO-；

R₂₀がH、CH₃、又はC₂～C₆アルキル若しくはアルケニルであり、これらはいずれもC₁～C₃アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-CON、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されてもよく；

nが0又は1であり；

R_Cが-R_A、-O-R_A、-X-R_A、-NH-NHR_A、-NR₂₀-NHR_A、-NH-NR₂₀R_A又は-NR₂₀-NR₂₀R_Aであり、前式でXが-CH₂-、-CH(R_A)、-S-、-S(=O)、-SO₂-、-NH-、-N(R₂₀)-、-N

50

(R_A) -、-NH-N(R_A) -、又は-NR₂₀-N(R_A) -であり；

上式で R_A が、

(I) - $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、- $C \equiv N$ 、-CF₃、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、-O-フェニル、-NR_{1-a}R_{1-b}、-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}、-S(=O)_{0~2}R_{1-a}、-NR_{1-a}C=ONR_{1-a}R_{1-b}、-C=ONR_{1-a}R_{1-b}、及び-S(=O)₂NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

上式で R_{1-a} 及び R_{1-b} が、出現するごとに、独立にH又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(II) - (CH₂)_{0~3} - ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) であって、シクロアルキルが、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、- $C \equiv N$ 、-CF₃、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、-O-フェニル、-CO₂H、-CO₂ - ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、及び-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい - (CH₂)_{0~3} - ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、

(III) - (CR_{C-X}R_{C-Y})_{0~4} - R_{C-アリール} であって、R_{C-X} 及び R_{C-Y} が以下のものからなる群から独立に選択され、

-H、

1個又は2個の-OHで場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、

1個、2個、又は3個のハロゲンで場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルコキシ

、

- (CH₂)_{0~4} - $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

1つ又は2つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

1つ又は2つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及び

フェニル

又は

R_{C-X} 及び R_{C-Y} が、それらが結合する炭素と一緒に、炭素原子が3個、4個、5個、6個又は7個の炭素環を形成し、1つの炭素原子が、-O-、-S-、-SO₂-、-NR_{N-2}-、及びR_{C-アリール} から選択される基で場合によっては置換されており、かつ

R_{C-アリール} が、出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、テトラニリル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、- $C \equiv N$ 、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) ハロゲン、

(5) -CO₂H、

(6) - $C \equiv N$ 、

(7) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下のものからなる群から独立に選択される、- (CH₂)_{0~4} - CO-NR_{N-2}R_{N-3}、：

(a) -H、

(b) - $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、以下のものからなる群から選択される1個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル：

(i) -OH、及び

10

20

30

40

50

(i i) $-\text{NH}_2$ 、

(c) 独立に $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 又は OH である、1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

(d) $-\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、

(e) $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル})-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) $-\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、

(h) $-\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、

(i) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル鎖

10

(j) $-\text{R}_1$ - アリール であって、 R_1 - アリール が出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又はテトラリニルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(i) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル であって、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

(i i) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル であって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ 及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、

20

(i i i) $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル であって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ 及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、

(i v) $-\text{F}$ 、 Cl 、 $-\text{Br}$ 及び $-\text{I}$ 、

(v) 1 個、2 個、又は 3 個の $-\text{F}$ で場合によっては置換された $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、

(v i) $-\text{NR}_{N-2} \text{R}_{N-3}$ 、

30

(v i i) $-\text{OH}$ 、

(v i i i) $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、

(i x) $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル であって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ 及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、

(x) $-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(x i) $-\text{SO}_2 - \text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、

(x i i) $-\text{CO} - \text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、又は

(x i i i) $-\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

40

(k) $-\text{R}_1$ - ヘテロアリール であって、 R_1 - ヘテロアリール が出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピラジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオ

50

キサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノオキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_1 -ヘテロアリール基が、独立に以下のものである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-NR_{1-a}R_{1-b}、-C≡N、-CF₃、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(iv) -F、Cl、-Br及び-I、

(v) 1個、2個、又は3個の-Fで場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(vi) -(CH₂)_{0~4}-NR_{N-2}R_{N-3}、

(vii) -OH、

(viii) -C≡N、

(ix) (CH₂)_{0~4}-C₃~C₇ シクロアルキルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された(CH₂)_{0~4}-C₃~C₇ シクロアルキル、

(x) (CH₂)_{0~4}-CO-(C₁~C₆ アルキル)、

(xi) (CH₂)_{0~4}-SO₂-NR_{N-2}R_{N-3}、

(xii) (CH₂)_{0~4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}、

(xiii) (CH₂)_{0~4}-SO₂-(C₁~C₆ アルキル)、

(xiv) (CH₂)_{0~4}-N(R_{N-2})-SO₂-、及び

(xv) (CH₂)_{0~4}-N(R_{N-2})-C(O)-、

(8) -(CH₂)_{0~4}-CO-(C₁~C₁₂ アルキル)、

(9) -(CH₂)_{0~4}-CO-(C₂~C₁₂ アルケニル)、

(10) — (CH₂)_{0~4} — CO — (C₂ ~ C₁₂ アルキニル)、
 (11) — (CH₂)_{0~4} — CO — (CH₂)_{0~4} (C₃ ~ C₇ シクロアル
 キル)、

(12) — (CH₂)_{0~4} — CO — R₁ — アリール、
 (13) — (CH₂)_{0~4} — CO — R₁ — ヘテロアリール、
 (14) — (CH₂)_{0~4} — CO — R₁ — 複素環、

上式で R₁ — 複素環 は、出現するごとにモルホリニル、チオモルホリニル、チオ
 モルホリニル S — オキシド、チオモルホリニル S、S — ジオキシド、ピペラジニル、ホモ
 ピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テト
 ラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモ
 チオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S、S — ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジ
 ヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒ
 ドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S — オキ
 シド、テトラヒドロチエニル S、S — ジオキシド及びホモチオモルホリニル S — オキシド
 からなる群から独立に選択され、

上式で R₁ — 複素環 基が、水素で置換された親 R₁ — 複素環 基の任意の原子によ
 って結合されており、その結果 R₁ — 複素環 基との新しい結合が、水素原子及びその結合
 を置換しており、かつ複素環が独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基
 で場合によっては置換されており：

(a) C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、ハロゲン、— O
 H、— SH、— NR_{1-a} R_{1-b}、— C≡N、— CF₃、及び C₁ ~ C₃ アルコキシか
 らなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換され
 た C₁ ~ C₆ アルキル、

(b) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニルであって、—
 F、— Cl、— OH、— SH、— C≡N、— CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ及び — NR_{1-a}
 R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によ
 っては置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、

(c) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する C₂ ~ C₆ アルキニルであって、—
 F、— Cl、— OH、— SH、— C≡N、— CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ及び — NR_{1-a}
 R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によ
 っては置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、

(d) ハロゲン、

(e) C₁ ~ C₆ アルコキシ、

(f) 1 個、2 個、又は 3 個の — F で場合によっては置換された — C₁ ~ C
 6 アルコキシ、

(g) — NR_{N-2} R_{N-3}、

(h) — OH、

(i) — C≡N、

(j) (CH₂)_{0~4} — (C₃ ~ C₇ シクロアルキル) であって、— F、
 — Cl、— OH、— SH、— C≡N、— CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、及び — NR_{1-a}
 R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては
 置換された (CH₂)_{0~4} — (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(k) — (CH₂)_{0~4} — CO — (C₁ ~ C₄ アルキル)、

(l) — (CH₂)_{0~4} — SO₂ — NR_{1-a} R_{1-b}、

(m) — (CH₂)_{0~4} — CO — NR_{1-a} R_{1-b}、

(n) — (CH₂)_{0~4} — SO₂ — (C₁ ~ C₆ アルキル)、及び

(o) = O、

(p) — (CH₂)_{0~4} — N(R_{N-2}) — SO₂ —、

(q) — (CH₂)_{0~4} — N(R_{N-2}) — C(O) —、

(15) — (CH₂)_{0~4} — CO — R_{N-4} であって、前式で R_{N-4} が出現

するごとに、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジルN-オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、独立にC₁～C₆アルキルである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換された—(CH₂)_{0～4}—CO—R_{N-4}、

(16) R_{N-5} が出現するごとに、以下のものからなる群から独立に選択される—(CH₂)_{0～4}—CO—O—R_{N-5}：

(a) C₁～C₆アルキル、

(b) —(CH₂)_{0～2}—(R₁-アリール)、

(c) C₂～C₆アルケニル、

(d) C₂～C₆アルキニル、

(e) C₃～C₇シクロアルキル、及び

(f) —(CH₂)_{0～4}—(R₁-ヘテロアリール)、

(17) —(CH₂)_{0～4}—SO₂—NR_{N-2}R_{N-3}、

(18) —(CH₂)_{0～4}—SO—(C₁～C₈アルキル)、

(19) —(CH₂)_{0～4}—SO₂—(C₁～C₁₂アルキル)、

(20) —(CH₂)_{0～4}—SO₂—(C₃～C₇シクロアルキル)、

(21) —(CH₂)_{0～4}—N(H又はR_{N-5})—CO—O—R_{N-5}、

(22) —(CH₂)_{0～4}—N(H又はR_{N-5})—CO—N(R_{N-5})₂

(23) —(CH₂)_{0～4}—N—CS—N(R_{N-5})₂、

(24) —(CH₂)_{0～4}—N(H又はR_{N-5})—CO—R_{N-2}、

(25) —(CH₂)_{0～4}—NR_{N-2}R_{N-3}、

(26) —(CH₂)_{0～4}—R_{N-4}、

(27) —(CH₂)_{0～4}—O—CO—(C₁～C₆アルキル)、

(28) R₁₀₀ が独立にH又はC₁～C₄アルキルである、—(CH₂)_{0～4}—O—P(O)—(OR₁₀₀)₂、

(29) —(CH₂)_{0～4}—O—CO—N(R_{N-5})₂、

(30) —(CH₂)_{0～4}—O—CS—N(R_{N-5})₂、

(31) —(CH₂)_{0～4}—O—(R_{N-5})、

(32) —(CH₂)_{0～4}—O—(R_{N-5})—COOH、

(33) —(CH₂)_{0～4}—S—(R_{N-5})、

(34) —(CH₂)_{0～4}—O—(C₁～C₆アルキル)であって、アルキル基が、F、Cl、Br、及びIからなる群から独立に選択される、1個、2個、3個、4個、又は5個の置換基で場合によっては置換された—(CH₂)_{0～4}—O—(C₁～C₆アルキル)、

(35) —(CH₂)_{0～4}—(C₃～C₈シクロアルキル)、

(36) C₂～C₆アルケニルであって、C₁～C₃アルキル、ハロゲン、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃アルコキシ又は—NR_{1-a}R_{1-b}で場合によっては置換されたC₂～C₆アルケニル、

(37) C₂～C₆アルキニルであって、C₁～C₃アルキル、—F、—Cl、—Br、—I、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃アルコキシ、又は—NR_{1-a}R_{1-b}で場合によっては置換されたC₂～C₆アルキニル、

(38) —(CH₂)_{0～4}—N(H又はR_{N-5})—SO₂—R_{N-2}、

(IV) —(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0～4}—R_C-ヘテロアリールであって、

上式中でR_C-ヘテロアリールが出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダ

10

20

30

40

50

ゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミジノニル、ジヒドロベンゾフラノニル、ピリジニルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、ピリミジニルN-オキシド、ピリダジニルN-オキシド、ピラジニルN-オキシド、キノリニルN-オキシド、インドリルN-オキシド、インドリニルN-オキシド、イソキノリルN-オキシド、キナゾリニルN-オキシド、キノオキサリニルN-オキシド、フタラジニルN-オキシド、イミダゾリルN-オキシド、イソオキサゾリルN-オキシド、オキサゾリルN-オキシド、チアゾリルN-オキシド、インドリジニルN-オキシド、インダゾリルN-オキシド、ベンゾチアゾリルN-オキシド、ベンズイミダゾリルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、オキサジアゾリルN-オキシド、チアジアゾリルN-オキシド、トリアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシド、及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_C -ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_C -ヘテロアリール基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_C -ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが、独立に以下のものである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_1$ 、 $-aR_1-b$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの二重結合を有する} C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの三重結合を有する} C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ -アリール、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ -ヘテロアリール、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ -複素環、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、

(16) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$

10

20

30

40

50

- (17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
 (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、
 (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$

- (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、
 (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、
 (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (28) R_{100} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$ 、
 (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
 (30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})$ 、
 (32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})-COOH$ 、
 (33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})$ 、
 (34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F$ 20
 で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル)、

- (35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
 (36) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、
 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-N$
 $R_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 (37) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、
 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-N$
 $R_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
 (38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、
 (39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (V) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0-4}-R_{C-アリール}-R_{101}-R_{C-アリール}$ 30

- (VI) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0-4}-R_{C-アリール}-R_{101}-R_{C-ヘテロアリール}$ 、
 (VII) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0-4}-R_{C-ヘテロアリール}-R_{101}-R_{C-ヘテロアリール}$ 、
 (VIII) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0-4}-R_{C-ヘテロアリール}-R_{101}-R_{C-ヘテロアリール}$ 、
 (IX) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0-4}-R_{C-アリール}-R_{101}-R_{1-複素環}$

- (X) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0-4}-R_{C-ヘテロアリール}-R_{101}-R_{1-複素環}$ 、
 (XI) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0-4}-R_{1-複素環}-R_{101}-R_{C-アリール}$ 、
 (XII) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0-4}-R_{1-複素環}-R_{101}-R_{C-ヘテロアリール}$ 、
 (XIII) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0-4}-R_{1-複素環}-R_{101}-R_{1-複素環}$ 、

上式で R_{101} が単結合、 $(CH_2)_{0 \sim 4}$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり、

10

20

30

40

50

(XIV) - (C R_C - x R_C - y)₀₋₄ - R₁ - 複素環、

(XV) - [C (R_C - 1) (R_C - 2)]₁₋₃ - CO - N (R_C - 3)₂ であって、前式で R_C - 1 及び R_C - 2 が同じであるか異なってもよく、以下のものからなる群から選択され：

(A) - H、

(B) - C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a} R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル、

(C) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a} R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、

(D) C₂ ~ C₆ アルキニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a} R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、

(E) - (CH₂)₁₋₂ - S(O)₀₋₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(F) - (CH₂)₀₋₄ - C₃ ~ C₇ シクロアルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a} R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された - (CH₂)₀₋₄ - C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

(G) - (C₁ ~ C₄ アルキル) - R₁ - アリール、

(H) - (C₁ ~ C₄ アルキル) - R_C - ヘテロアリール、

(I) - (C₁ ~ C₄ アルキル) - R₁ - 複素環、

(J) - R_C - ヘテロアリール、

(K) - R₁ - 複素環、

(M) R_C - 4 が -O-、-S- 又は -NR (C₁ ~ C₆ アルキル) - である、- (CH₂)₁₋₄ - R_C - 4 - (CH₂)₀₋₄ - R₁ - アリール、

(N) - (CH₂)₁₋₄ - R_C - 4 - (CH₂)₀₋₄ - R_C - ヘテロアリール、

(O) - R₁ - アリール、

かつ R_C - 3 が出現するごとに独立に以下のものである：

(A) - H、

(B) - C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a} R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル、

(C) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a} R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、

(D) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する C₂ ~ C₆ アルキニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a} R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、

(E) - (CH₂)₀₋₄ - C₃ ~ C₇ シクロアルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ ア

ルコキシ、 $-\text{O}-$ フェニル、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、

(F) $-\text{R}_1$ - アリール、

(G) $-\text{R}_C$ - ヘテロアリール、

(H) $-\text{R}_1$ - 複素環、

(I) $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})-\text{R}_1$ - アリール、

(J) $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})-\text{R}_C$ - ヘテロアリール、

(K) $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})-\text{R}_1$ - 複素環、

(XVI) $-\text{CH}(\text{R}_C\text{-アリール})_2$ 、

(XVII) $-\text{CH}(\text{R}_C\text{-ヘテロアリール})_2$ 、

(XVIII) $-\text{CH}(\text{R}_C\text{-アリール})(\text{R}_C\text{-ヘテロアリール})$ 、

(XIX) R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_1 - 複素環 と縮合した $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、又は $-\text{シクロヘプチル}$ 環であって、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、又は $-\text{シクロヘプチル}$ の1個の炭素が、 NH 、 NR_{N-5} 、 O 、 $\text{S}(=\text{O})_{0\sim 2}$ で場合によっては置換されており、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、又は $-\text{シクロヘプチル}$ が1個又は2個の $-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $=\text{O}$ 、又は $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ で場合によっては置換されている、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、又は $-\text{シクロヘプチル}$ 環、

(XX) $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニルであって、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{O}-$ フェニル、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、

(XXI) $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニルであって、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{O}-$ フェニル、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、

(XXII) R_C - 6 が $-(\text{CH}_2)_{0\sim 6}-\text{OH}$ である、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 1}-\text{CHR}_{C-6}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{0\sim 1}-\text{R}_C$ - アリール、

(XXIII) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 1}-\text{CHR}_{C-6}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{0\sim 1}-\text{R}_C$ - ヘテロアリール、

(XXIV) $-\text{CH}(-\text{R}_C\text{-アリール 又は } \text{R}_C\text{-ヘテロアリール})-\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、

(XXV) $-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{OH})-\text{CH}(-\text{OH})-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})-\text{NO}_2$ 、

(XXVI) $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-\text{OH}$ 、

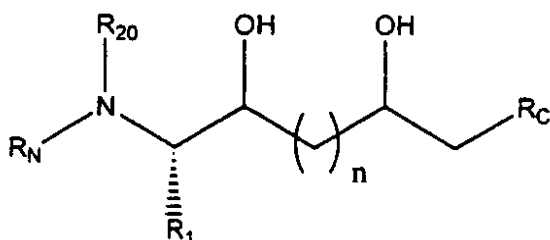
(XXVII) $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 、

(XXVIII) $-\text{H}$ 、及び

(XXIX) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 6}-\text{C}(=\text{NR}_{1-a})(\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b})$ である
] 化合物、又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項3】

【化3】



10

20

30

40

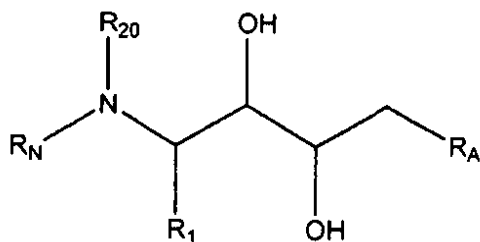
50

の配置の立体化学構造である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 I I の化合物であって、

【化 4】



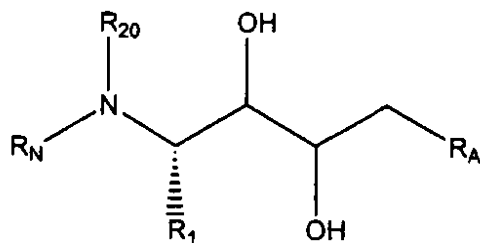
10

(II)

上式で R_N 、 R_{20} 、 R_1 、及び R_A が請求項 1 又は 2 で定義するものである化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及びエステル。

【請求項 5】

【化 5】



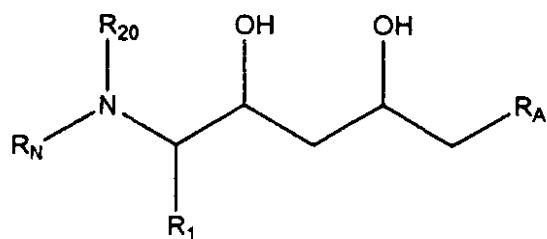
20

の配置の立体化学構造である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 I I I の化合物であって、

【化 6】



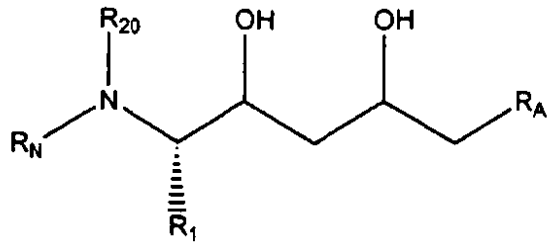
40

(III)

上式で R_N 、 R_{20} 、 R_1 、及び R_A が請求項 1 又は 2 で定義するものである化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及びエステル。

【請求項 7】

【化 7】



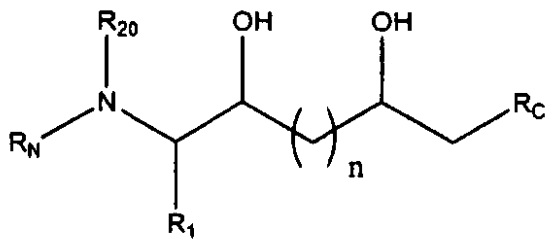
10

の配置の立体化学構造である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

式 I V の化合物、又は薬剤として許容されるその塩。

【化 8】



20

(IV)

〔式中、 R_N 、 R_{20} 、 R_1 、及び n が請求項 1 又は 2 で定義するものであり、 n が 0 のとき、 R_C が $-O-R_A$ 、 $-NH-NHR_A$ 、 $-NR_{20}-NHR_A$ 、 $-NH-NR_{20}$ 、 R_A 、又は $-NR_{20}-NR_{20}R_A$ であり、

n が 1 のとき、 R_C が $-X-R_A$ であり、かつ X が O 、 CH_2 、 CHR_A 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NH 、 NR_{20} 、 NR_A 、 $NH-NR_A$ 、又は $NR_{20}-NR_A$ であり、

30

かつ R_A が以下のものであり、

(I) $-C_1 \sim C_8$ アルキルであって、以下のものからなる群から独立に選択される 1 ～ 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_8$ アルキル：

m) アリール

n) ヘテロアリール

o) 複素環

p) CN

q) $O-R_{1-a}$

40

r) $NR_{1-a}R_{1-b}$ s) $C(O)NR_{1-a}R_{1-b}$ t) $NR_{1-a}C(O)R_{1-b}$ u) $NR_{1-a}C(O)NR_{1-a}R_{1-b}$ v) $S(O)_2R_{1-a}$ w) $S(O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ x) $NR_{1-a}S(O)_2R_{1-b}$;

50

(I I) アリール、ヘテロアリール、又は複素環であって、 $X-R_A$ が $-NH-NR_A$ R_A 又は $-NR_A R_A$ であるとき、基 $R_A R_A$ が場合によっては結合して 5 ～ 7 員環を形成することができ、その環中に場合によっては O 又は N 原子を含み、このような環は以下のもので場合によっては置換されており：

b) OH

b) $O-R_{1-a}$

f) アリール

g) ヘテロアリール

h) $(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}$

f) $(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

h) $(CH_2)_{0-4}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

h) $C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

i) $NR_{N-2}R_{N-3}$;

この実施形態中で使用するとき、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は以下のものからなる群から独立に選択され： 20

j) H

k) C_1-C_7 アルキル

l) $(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}$

m) $(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

n) $(CH_2)_{1-4}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

o) $(CH_2)_{1-4}-O-R_{N-2}$

p) アリール

q) ヘテロアリール

r) 複素環；

この実施形態中で使用するとき、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は以下のものからなる群から独立に選択され：

i) H

i i) $C_1 \sim C_7$ アルキルであって、以下のものからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_7$ アルキル： 40

1. OH

2. アリール

3. ヘテロアリール

i i i) $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$

i v) $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル

v) アリール

v i) ヘテロアリール

v i i) 複素環

R_{N-2} 及び R_{N-3} は、以下の例において一緒に出現する場合：

10

30

50

- (CH₂)₁₋₄-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}
- (CH₂)₁₋₄-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}
- (CH₂)₁₋₄-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}

5～7員環を場合によっては形成することができ、この場合環のR_{N-2}-R_{N-3}部分の0～1個の原子は、窒素又は酸素を場合によっては含むことができ；

R_{1-a}及びR_{1-b}は、以下の例において一緒に出現する場合：

10

- NR_{1-a}R_{1-b}
- C(O) NR_{1-a}R_{1-b}
- NR_{1-a}C(O) R_{1-b}
- NR_{1-a}C(O) NR_{1-a}R_{1-b}
- S(O)₂ NR_{1-a}R_{1-b}
- NR_{1-a}S(O)₂R_{1-b}；

20

5～7員環を場合によっては形成することができ、この場合環のR_{1-a}-R_{1-b}部分の0～1個の原子は、窒素又は酸素を場合によっては含むことができ；

この実施形態中で使用するとき、アルキルは直鎖、分岐鎖、シクロアルキル、及びシクロアルキルメチルを含むと定義され、1個若しくは2個のアルケン結合、又は1個のアルキン結合を場合によっては含むことができ、このようなアルキル基は以下のものからなる群から独立に選択される1～3個の基で場合によっては置換することができる：

- a) OH,
- b) NR_{1-c}R_{1-d}
- c) C(O) NR_{1-c}R_{1-d}
- d) NC(O) R_{1-c}R_{1-d}
- e) NC(O) NR_{1-c}R_{1-d}
- f) NS(O)₂R_{1-c}R_{1-d}
- g) NR_{1-c}-アリール
- h) NR_{1-c}-ヘテロアリール
- i) アリール
- j) ヘテロアリール
- k) 複素環；

30

40

この実施形態中では、アルキルがシクロアルキル又はシクロアルキルメチルであるとき、1個又は2個の環の炭素を、以下のものからなる群から独立に選択される基で場合によっては置換することができる：

- i) -O-
- ii) -NR_{1-a}
- iii) -NC(O)R_{1-c}
- iv) -NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}
- v) -NS(O)₂R_{1-c}
- vi) -N-アリアル
- vii) -N-ヘテロアリアル;

10

さらにこの実施形態中では、シクロアルキルは、追加の芳香族又は非芳香族で、炭素環又は複素環の、3～7個の環原子を含む環と場合によっては縮合することができ、この場合、この追加の縮合環は、以下のものからなる群から独立に選択される1～3個の基で場合によっては置換することができ：

1. OH
2. -O- (C₁～C₄ アルキル)
3. -NR_{1-c} 及び R_{1-d}
4. -C(O)NR_{1-c}R_{1-d}
5. -NC(O)R_{1-c}R_{1-d}
6. -NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}
7. -NC(O)₂R_{1-c}R_{1-d}
9. 芳香環上のハロゲン、縮合環が芳香族であるハロゲン；

20

さらにこの実施形態中では、シクロアルキル又はシクロアルキルメチルは、追加の芳香環と縮合しない場合、1個又は2個のアルケン結合を場合によっては含むことができ；

この実施形態中で使用するとき、ヘテロアリアルはピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、β-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニルであってよく；

30

40

この実施形態中で使用するとき、アリアルはフェニル及び二環式環から選択することができ、フェニルは3～4員を含む他の非芳香環と縮合し、その環員は炭素と、場合によっては、窒素及び酸素からなる群から独立に選択される1個又は2個の非炭素原子から構成され；

さらにこの実施形態中で使用するとき、ヘテロアリアル及びアリアルが第2の非芳香環を有する場合、前記非芳香環は、炭素環員と直接結合したカルボニル基を含むことができ；

50

さらにこの実施形態中で使用するとき、アリール及びヘテロアリールは、以下のものからなる群から独立に選択される1個又は2個の基で場合によっては置換することができ：

- a) OR_{1-c}
- b) $NR_{1-c}R_{1-d}$
- c) $C(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- d) $NC(O)R_{1-c}R_{1-d}$
- e) $NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- f) $NS(O)_2R_{1-c}R_{1-d}$
- g) NR_{1-c} チアゾリル
- h) NR_{1-c} イミダゾリル
- i) NR_{1-c} オキサゾリル；

10

さらにこの実施形態中で使用するとき、複素環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、インドリニル、又はイソクロマニルからなる群から選択することができ、かつ複素環は、以下のものからなる群から独立に選択される1個又は2個の基で場合によっては置換することができ：

20

- j) $=O$
- b) $-OH-NR_{1-c}R_{1-d}$
- k) $-C(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- l) $-NC(O)R_{1-c}R_{1-d}$
- m) $-NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- n) $-NS(O)_2R_{1-c}R_{1-d}$
- o) $-NR_{1-a}$ アリール
- p) $-NR_{1-a}$ ヘテロアリール
- q) $-$ アリール
- r) $-$ ヘテロアリール；

30

この実施形態中で使用するとき、 R_{1-c} 及び R_{1-d} は出現するごとに、以下のものからなる群から独立に選択することができ：

40

- a) -H
- b) -C₁-C₆ アルキル
- c) -(CH₂)₀₋₂-NR_{1-e}R_{1-f}
- d) -(CH₂)₀₋₂-C(O)NR_{1-e}R_{1-f}
- e) -(CH₂)₀₋₂-NR_{1-e}-C(O)R_{1-f}
- f) -(CH₂)₀₋₂-NR_{1-e}-C(O)NR_{1-e}R_{1-f}
- g) -(CH₂)₀₋₂-O-C(O)NR_{1-e}R_{1-f}
- h) -(CH₂)₀₋₂-O-R_{1-e};

10

この実施形態中使用するとき、R_{1-e} 及び R_{1-f} は出現するごとに、

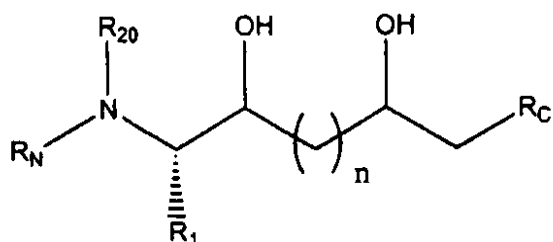
i) H

ii) C₁ ~ C₆ アルキル

からなる群から独立に選択される]

【請求項 9】

【化 9】



20

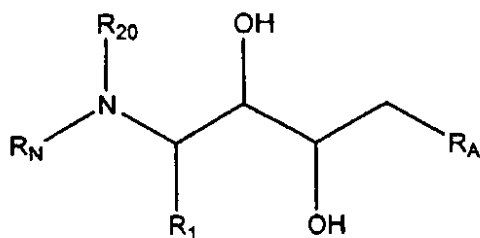
の配置の立体化学構造である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

式 V の化合物であって、

30

【化 10】



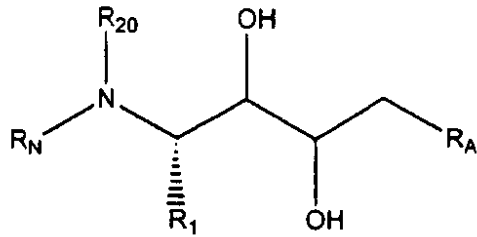
(V)

40

上式で R_N、R₂₀、及び R₁ が請求項 1 又は請求項 2 で定義するものであり、R_A が請求項 8 で定義するものである化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及びエステル。

【請求項 11】

【化 1 1】



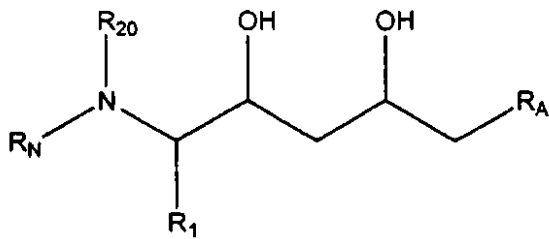
10

の配置の立体化学構造である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

式 V I の化合物であって、

【化 1 2】



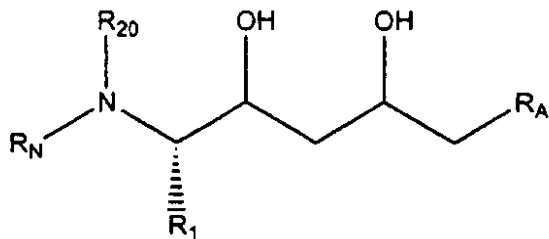
20

(VI)

上式で R_N 、 R_{20} 、及び R_1 が請求項 1 又は請求項 2 で定義するものであり、 R_A が請求項 8 で定義するものである化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及びエステル。

【請求項 1 3】

【化 1 3】



30

の配置の立体化学構造である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

40

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ であり、

R_1 が

(I) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1-アリール)$ であって、 n_1 が 0 又は 1 であり、 $R_1-アリール$ が、アリール環上で 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下の置換基で場合によっては置換された、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、又はテトラリニルである $-(CH_2)_{n_1}-(R_1-アリール)$:

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}$

50

R_{1-b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

10

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(F) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下のものからなる群から選択される：

(1) $-H$ 、

(2) 以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$ 、

20

(3) 1 個から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(6) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(7) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(8) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(9) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(10) $-R_1$ - アリール、及び

(11) $-R_1$ - ヘテロアリール、

30

(H) $-OH$ 、

(I) $-C \equiv N$ 、

(J) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(K) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(N) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、又は

(II) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1 \text{ - ヘテロアリール})$ であって、 n_1 は 0 又は 1 であり、 R_1 - ヘテロアリール がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニルからなる群から選択され、

40

上式で R_1 - ヘテロアリール 基が、水素で置換された親 R_N - ヘテロアリール 基の任意の環原子によって $-(CH_2)_{n_1}-$ に結合されており、その結果 R_1 - ヘテロアリール 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが

50

1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下のものの場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換され、 R_{1-a} 及び R_{1-b} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

10

(3) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換され、 R_{1-a} 及び R_{1-b} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(6) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-OH$ 、

20

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換され、 R_{1-a} 及び R_{1-b} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、

(13) $-CO-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、又は

(14) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、但し n_1 が 0 であるとき、 R_{1-a} ヘテロアリールは窒素によって炭素鎖に結合されていない

30

である請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 16】

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ であり、

R_{N-1} が以下のものからなる群から選択され：

フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラリニル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであって、これらのそれぞれが同じであるか異なってもよい、以下の 1 個、2 個又は 3 個の置換基で場合によっては置換されている：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

40

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_0 \sim 4-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_0 \sim 4-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_0 \sim 4-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの二重結合を有する}$

50

$C_2 \sim C_{12}$ アルケニル)、

(10) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO -$ (1つ、2つ、又は3つの三重結合を有する $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル)、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO -$ ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 -$ アリール、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 -$ ヘテロアリール、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 -$ 複素環、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ 、前式で R_{N-4} がモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、各基が1個、2個、3個又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換されており、

(16) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - O - R_{N-5}$ 、前式で、 R_{N-5} が以下のものからなる群から選択され：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2} - (R_1 -$ アリール)、

(c) 1つ又は2つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $-C_3 \sim -C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 2} - (R_1 -$ ヘテロアリール)、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO - (C_1 \sim C_8$ アルキル)、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_{12}$ アルキル)、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が同じであるか異なってもよく、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、

(28) R_{N-} アリール₋₁ が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - P(O) - (OR_{N-}$ アリール₋₁)₂、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CS - N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2 - COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - S - (R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O -$ (1個、2個、3個、4個、又は5個の $-F$ で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル)、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a} R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

10

20

30

40

50

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、又は、

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 17】

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ であり、

10

R_{N-1} が R_N -ヘテロアリールであり、前式で R_N -ヘテロアリールが以下のものからなる群から選択される：

ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル

20

前式で R_N -ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_N -ヘテロアリール基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_N -ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが、以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の置換基で場合によっては置換されており：

30

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

40

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12})$ アルキル)、

(9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ アリール、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ ヘテロアリール、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ 複素環、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、

50

- (16) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$
 (17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
 (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、
 (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が同じであるか異なってもよく、
 (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、
 (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (28) $R_{N-アリール-1}$ が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ である、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$ 、
 (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
 (30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、
 (32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、
 (33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、
 (34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (35) $C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、
 (36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、
 (37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、
 (38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、前式で、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、
 (39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、
 請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 18】

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ であり、
 R_{N-1} がフェニル、1-ナフチル、又は2-ナフチルであり、これらはそれぞれ、同じであるか異なってもよい1個、2個、又は3個の以下の置換基で場合によっては置換されている：

- (1) $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ であり、
 (2) $-OH$ 、
 (3) $-NO_2$ 、

- (4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、
 (5) $-CO-OH$ 、
 (6) $-C \equiv N$ 、
 (7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1\text{つ、}2\text{つ又は}3\text{つの二重結合を有する}C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、
 (10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1\text{つ、}2\text{つ又は}3\text{つの三重結合を有する}C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、
 (11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - アリール、
 (13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - ヘテロアリール、
 (14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - 複素環、
 (15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} が、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1個、2個、3個、又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、
 (16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$ ：
 (a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 (b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-R_1$ - アリール、
 (c) 1つ又は2つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 (d) 1つ又は2つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
 (e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び
 (f) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-R_1$ - ヘテロアリール、
 (17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
 (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、
 (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が同じであるか異なってもよく、
 (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、
 (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (28) R_{N-1} - アリールが $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-1})_2$ 、
 (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
 (30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、
 (32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、
 (33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、

10

20

30

40

50

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-$ (1個、2個、3個、4個、又は5個の-Fで場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル)、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、又は

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項19】

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} が同じであるか異なってもよい、以下の1個、2個又は3個の置換基で場合によっては置換されているフェニルである：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(2) -OH、

(3) $-NO_2$ 、

(4) -F、-Cl、-Br、又は-I、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12}$ アルキル)、

(9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-$ (1つ、2つ又は3つの二重結合を有する $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル)、

(10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-$ (1つ、2つ又は3つの三重結合を有する $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル)、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ アリール、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ ヘテロアリール、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ 複素環、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1個、2個、3個、又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$ ：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_{1-}$ アリール)、

(c) 1つ又は2つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

10

20

30

40

50

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 2} - (R_{N-1} - \text{ヘテロアリール})$ 、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が同じであるか異なってもよく、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $R_{N-1} - \text{アリール} - 1$ が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - P(O) - (OR_{N-1} - \text{アリール} - 1)_2$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CS - N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2 - COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - S - (R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の} -F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a} R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a} R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - SO_2 - R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、又は

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 20】

R_N が $R_{N-1} C(O)-$ を表し、

R_{N-1} が同じであるか異なってもよい、以下の 1 個、2 個又は 3 個の置換基で場合によっては置換されているフェニルである：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a} R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

- (4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、
 (5) $-CO-OH$ 、
 (6) $-C \equiv N$ 、
 (7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ又は} 3 \text{ つの二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、
 (10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ又は} 3 \text{ つの三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、
 (11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - アリール、
 (13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - ヘテロアリール、
 (14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - 複素環、
 (15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、
 (16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$ ：
 (a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 (b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-R_1$ - アリール、
 (c) 1 つ又は 2 つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 (d) 1 つ又は 2 つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及び
 (e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
 (17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、
 (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が同じであるか異なってもよく、
 (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、
 (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
 (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、
 (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、
 (28) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、又は
 (39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、

請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 21】

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ であり、

10

20

30

40

50

R_1 が $-(CH_2)_{n_1}$ -フェニルを表し、 n_1 が 0 又は 1 であり、フェニルが同じであるか異なる、以下の 1 個、2 個又は 3 個の置換基で場合によっては置換されている：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(F) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が独立に、以下のものからなる群から選択される：

(1) $-H$ 、

(2) 以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$ 、

(3) 1 個から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(6) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(7) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(8) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(9) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(10) $-R_1$ -アリール、及び

(11) $-R_1$ -ヘテロアリール、

(H) $-OH$ 、

(I) $-C \equiv N$ 、

(J) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(K) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(N) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R_1 がフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル基からなる群から選択され、フェニルが以下のものから独立に選択される 1 個又は 2 個の基で場合によっては置換されている：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換

10

20

30

40

50

された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(C) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(D) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が独立に、以下のものからなる群から選択される：

(1) $-H$ 、

(2) 以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$ 、

(3) 1 個から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(6) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(9) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(E) $-OH$ 、

(F) $-C \equiv N$ 、

(G) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(H) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(I) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(J) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

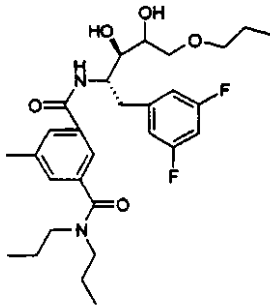
請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R_1 がベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-フルオロ-4-プロピルベンジル、3-アミノ-4-ブromoベンジル、3-クロロ-5-メチルフェネチル、3, 5-ジフルオロベンジル、2-メチルフェニルプロピル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルフェネチル、2, 3-ジクロロベンジル、及び 2-クロロ-4-シアノベンジルからなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

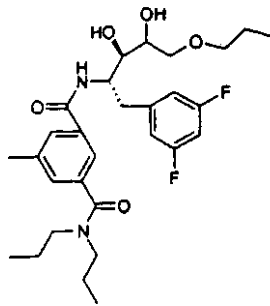
【請求項 2 4】

【化 1 4 - 1】



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-O-プロピル-L-
スレオヘンチトール

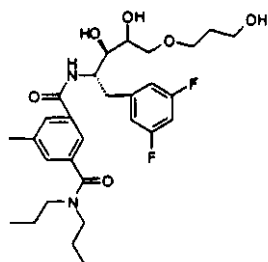
10



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-O-プロピル-L-
スレオヘンチトール

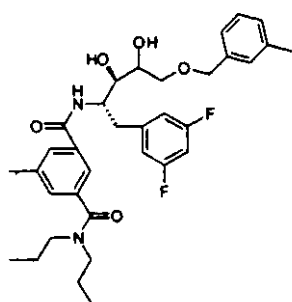
20

【化 1 4 - 2】



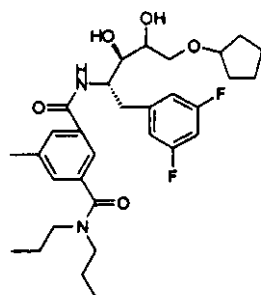
1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-[3-(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル)アミノ-5-O-(3-ヒドロキシプロピル)-L-スレオ-ペンチオール

10



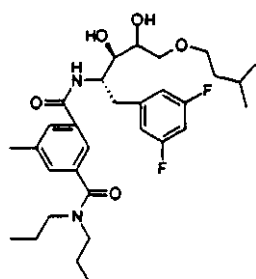
1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-($\{3-[(シブプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル\}$ アミノ)-5-O-(3-メチルベンジル)-L-スレオ-ペンチオール

20



5-O-シクロヘンチル-1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル } アミノ)-L-スレオ-ヘンチトール

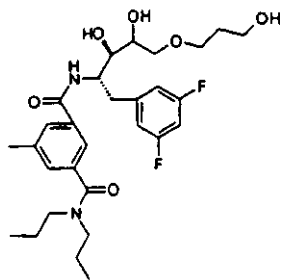
30



1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-{3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-5-オ-イソペンチル-
L-スレオ-ペンチオール

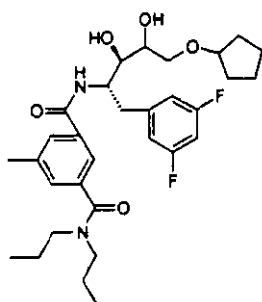
40

【化 1 4 - 3】



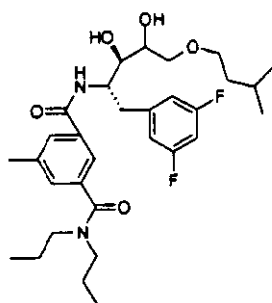
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(S)プロピルアミノ]カルボニル}-5-
メチルベンゾイルアミノ)-5-O-(3-
ヒドロキシプロピル)-L-スレオ-ペンチトール

10



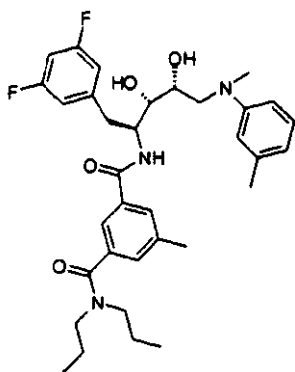
5-O-シクロペンチル-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-({3-[(S)プロピルアミノ]
カルボニル}-5-メチルベンゾイルアミノ)-
L-スレオ-ペンチトール

20



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(S)プロピルアミノ]カルボニル}-5-
メチルベンゾイルアミノ)-5-O-イソペンチル-
L-スレオ-ペンチトール

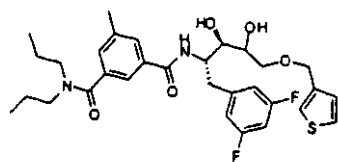
30



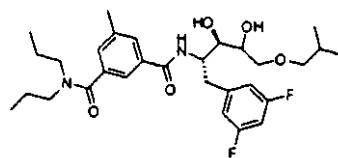
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(S)プロピルアミノ]カルボニル}-5-
メチルベンゾイルアミノ)-5-[メチル(3-
メチルフェニル)アミノ]-D-リビトール

40

【化 1 4 - 4】

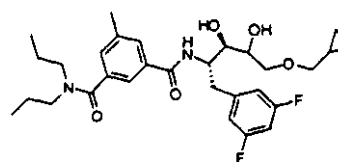


1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-((3-[(S)-ロピルアミノ]カルボニル)-5
-メチルペンツイル)アミノ)-5-O-(チエン-3-
イルメチル)-L-スレオ-ペンチトール



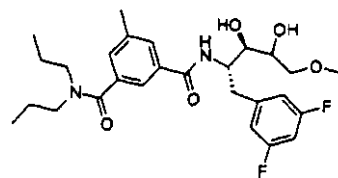
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-((3-[(S)-ロピルアミノ]カルボニル)-5
-メチルペンツイル)アミノ)-5-O-イソブチル-
L-スレオ-ペンチトール

10

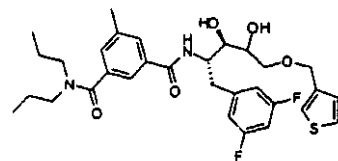


5-O-(シクロプロピルメチル)-1,2-ジデオキシ
-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-[(S)-
ロピルアミノ]カルボニル)-5-メチル
ペンツイル)アミノ)-L-スレオ-ペンチトール

20

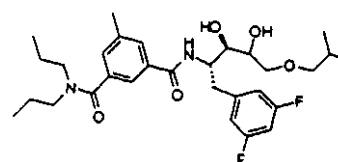


1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-((3-[(S)-ロピルアミノ]カルボニル)-5
-メチルペンツイル)アミノ)-O-エチル-L-
スレオ-ペンチトール



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-((3-[(S)-ロピルアミノ]カルボニル)-5
-メチルペンツイル)アミノ)-5-O-(チエン-3-
イルメチル)-L-スレオ-ペンチトール

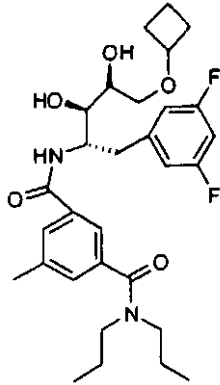
30



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-((3-[(S)-ロピルアミノ]カルボニル)-5
-メチルペンツイル)アミノ)-5-O-イソブチル-
L-スレオ-ペンチトール

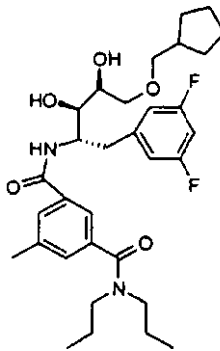
40

【化 1 4 - 5】



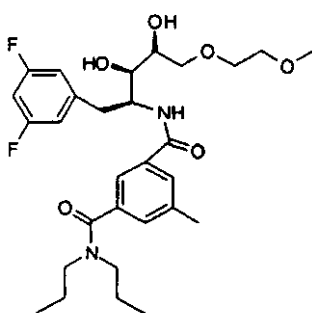
5-O-シクロプロチル-1,2-シテオキシ-1-(3,5-
シフルオロフェニル)-2-({ 3-[(シプロピルアミノ)
カルボニル]-5-メチルベンゾイル } アミノ)-D-
キシリトール

10



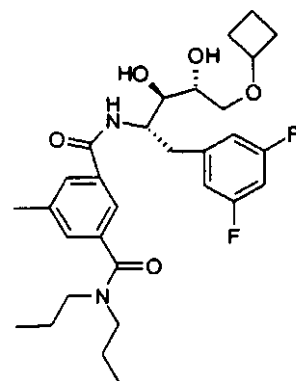
5-O-(シクロペンチルメチル)-1,2-シテオキシ-
1-(3,5-シフルオロフェニル)-2-({ 3-[(シプロ
ピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル }
アミノ)-D-キシリトール

20



1,2-シテオキシ-1-(3,5-シフルオロフェニル)-
2-({ 3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル } アミノ)-5-O-(2-メトキシエチル)-
D-キシリトール

30

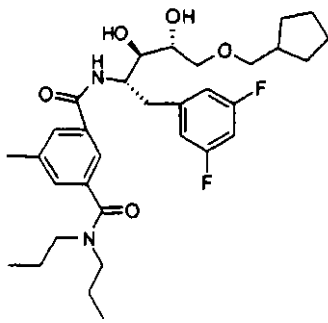


5-O-シクロプロチル-1,2-シテオキシ-1-(3,5-
シフルオロフェニル)-2-({ 3-[(シプロピルアミノ)
カルボニル]-5-メチルベンゾイル } アミノ)-D-
キシリトール

40

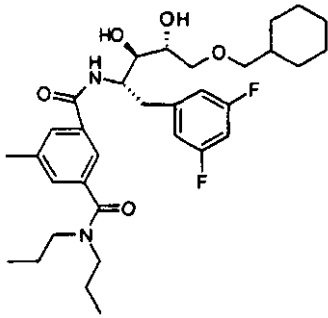
50

【化 1 4 - 6】



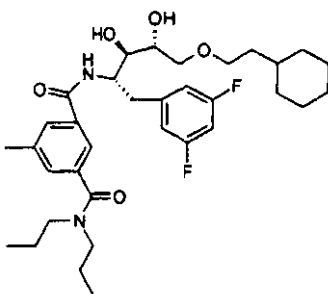
5-O-(シクロペンチルメチル)-1,2-ジイソプロキシー
1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-
[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-D-キシリトール

10



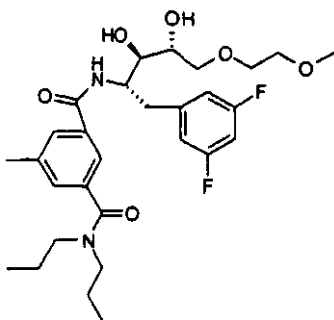
5-O-(シクロヘキシルメチル)-1,2-ジイソプロキシー
1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-
[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-D-キシリトール

20



5-O-(2-シクロヘキシルエチル)-1,2-ジイソプロキシー
1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-
[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-D-キシリトール

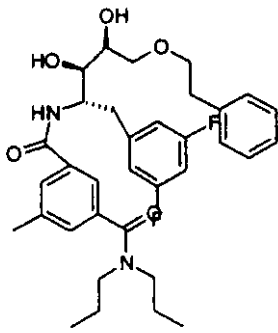
30



1,2-ジイソプロキシー-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-
2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-
5-メチルベンゾイル}アミノ)-5-O-(2-
メトキシヘキシル)-D-キシリトール

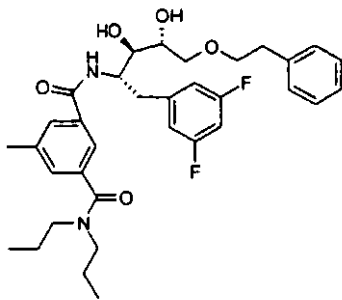
40

【化 1 4 - 7】



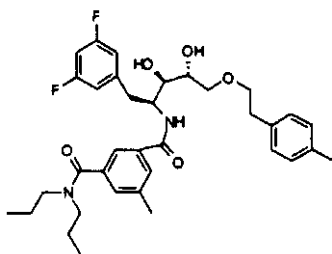
1,2-ジ^{*}オキシ-1-(3,5-ジ^{*}フルオロフェニル)-
2-({ 3-[(シ^{*}プロピルアミノ) カルボ^{*}ニル] -5-
メチルベンゾ^{*}イル } アミノ) -5-O-(2-フェニルエチル)
-D-キシリトール

10



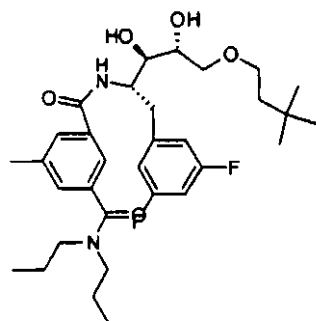
1,2-ジ^{*}オキシ-1-(3,5-ジ^{*}フルオロフェニル)-
2-({ 3-[(シ^{*}プロピルアミノ) カルボ^{*}ニル] -5-
メチルベンゾ^{*}イル } アミノ) -5-O-(2-フェニルエチル)
-D-キシリトール

20



1,2-ジ^{*}オキシ-1-(3,5-ジ^{*}フルオロフェニル)-
2-({ 3-[(シ^{*}プロピルアミノ) カルボ^{*}ニル] -5-
メチルベンゾ^{*}イル } アミノ) -5-O-[2-(4-メチル
フェニル) エチル] -D-キシリトール

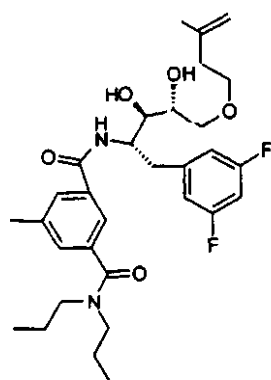
30



1,2-ジ^{*}オキシ-1-(3,5-ジ^{*}フルオロフェニル)-
5-O-(3,3-ジメチルブチル)-2-({ 3-[
(シ^{*}プロピルアミノ) カルボ^{*}ニル] -5-メチル
ベンゾ^{*}イル } アミノ) -D-キシリトール

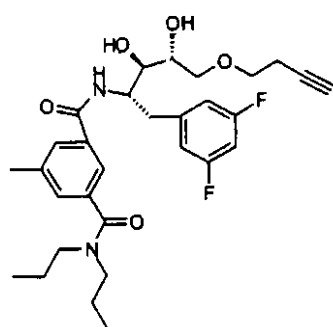
40

【化 1 4 - 8】



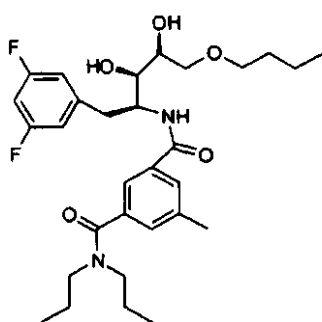
1,2-ジ・テオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
([3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-5-O-(3-
メチルブト-3-イニル)-D-キシリトール

10



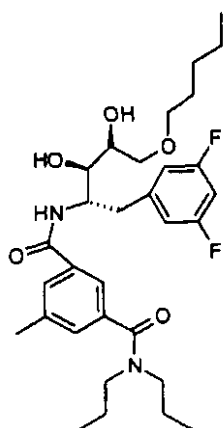
5-O-フット-3-イニル-1,2-ジテオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-(3-
[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-D-キシリトール

20



5-O-β-チル-1,2-ジ・デ・オキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-([3-
[(ジ・プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-D-キシリトール

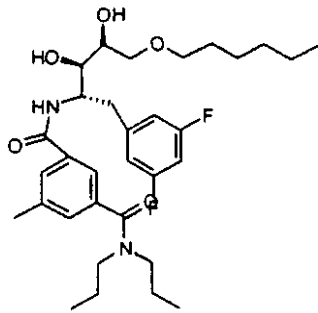
30



1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
([3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-5-O-ペンチル-D-
キシリトール

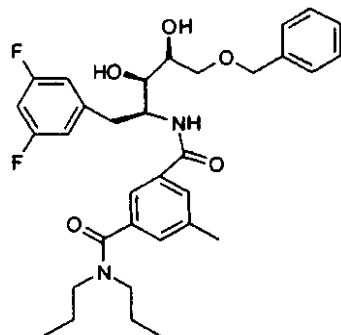
40

【化 1 4 - 9】



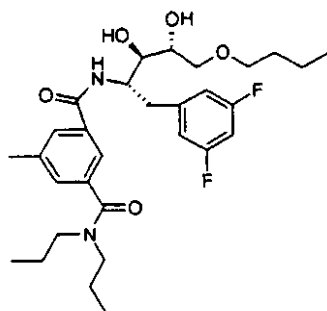
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(S)プロピルアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイルアミノ)-5-O-ヘキシル-D-
キシリトール

10



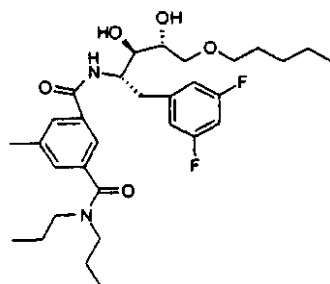
5-O-ベンジル-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-((3-
[(S)プロピルアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイルアミノ)-D-キシリトール

20



5-O-ペンチル-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-((3-
[(S)プロピルアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイルアミノ)-D-キシリトール

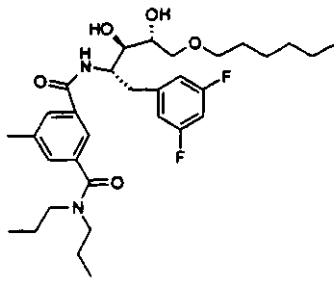
30



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(S)プロピルアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイルアミノ)-5-O-ペンチル-D-
キシリトール

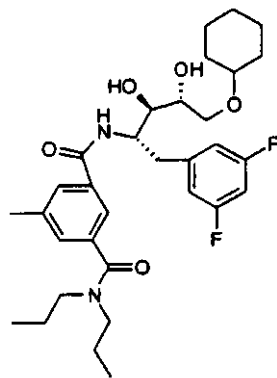
40

【化 1 4 - 1 0】



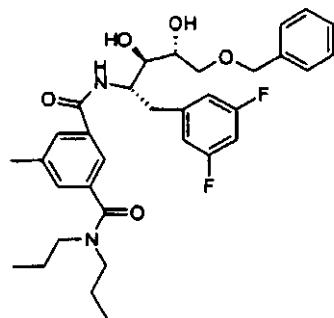
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
-((3-[(3,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-O-ヘキシル-D-
キシリトール

10



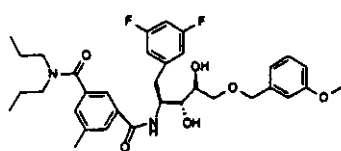
5-O-シクロヘキシル-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-((3-[(3,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-D-
キシリトール

20



5-O-ベンジル-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-((3-[(3,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-D-
キシリトール

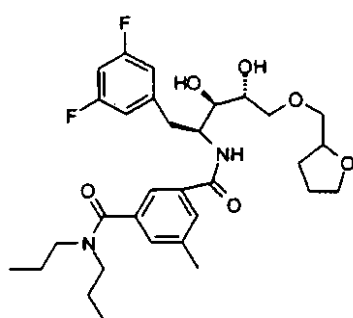
30



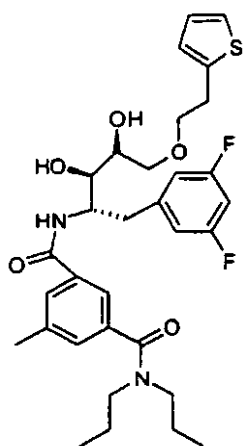
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-((3-[(3,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-O-(3-
メトキシベンジル)-D-キシリトール

40

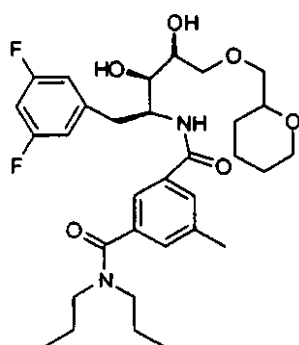
10



20

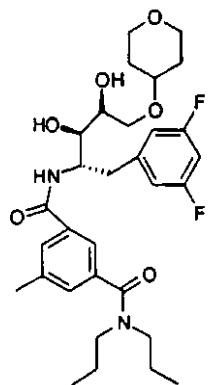


30



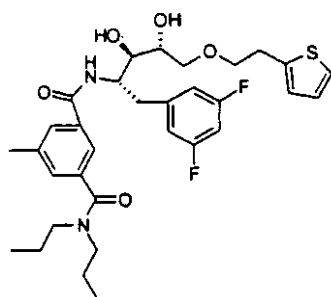
40

【化 1 4 - 1 2】



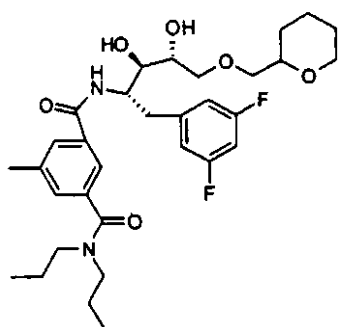
1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-O-
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-D-キシリトール

10



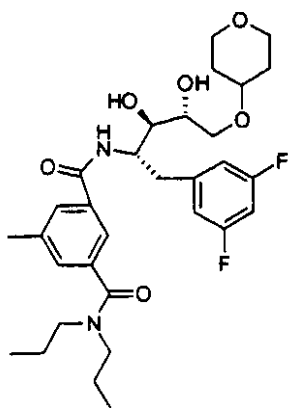
1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-O-(2-チエン-2-
イルメチル)-D-キシリトール

20



1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-O-
(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-D-
キシリトール

30

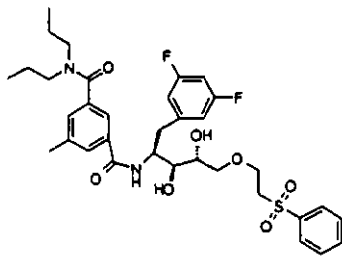


1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-O-
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-D-
キシリトール

40

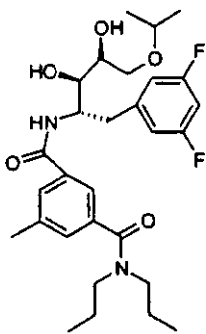
50

【化 1 4 - 1 3】



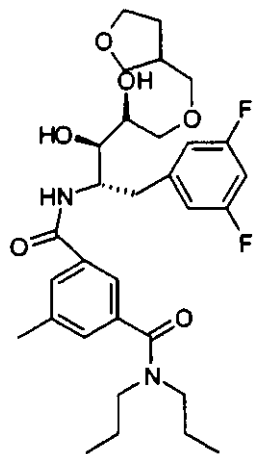
1,2-ジ*テ*オキシ-1-(3,5-ジ*フルオロフェニル)-
2-(3-[(シ*プロピル*アミノ)カルボ*ニル]-5-
メチルベンゾ*イル]アミノ)-5-O-[2-(フェニル
スルホ*ニル)エチル]-D-リビ*トール

10



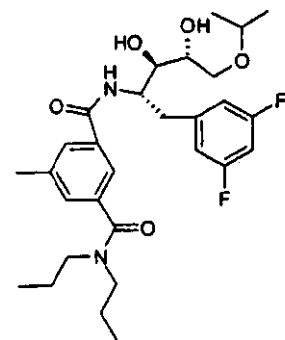
1,2-ジ*テ*オキシ-1-(3,5-ジ*フルオロフェニル)-
2-(3-[(シ*プロピル*アミノ)カルボ*ニル]-5-
メチルベンゾ*イル]アミノ)-5-O-イソ*プロピル-
D-キシリ*トール

20



1,2-ジ*テ*オキシ-1-(3,5-ジ*フルオロフェニル)-
2-(3-[(シ*プロピル*アミノ)カルボ*ニル]-5-
メチルベンゾ*イル]アミノ)-5-O-(テトラヒ*ドロファン
-3-イルメチル)-D-キシリ*トール

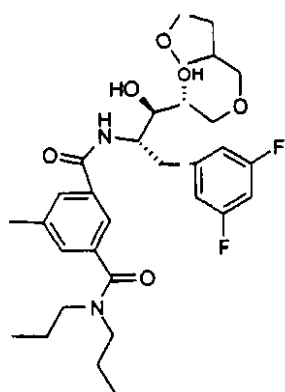
30



1,2-ジ*テ*オキシ-1-(3,5-ジ*フルオロフェニル)-
2-(3-[(シ*プロピル*アミノ)カルボ*ニル]-5-
メチルベンゾ*イル]アミノ)-5-O-イソ*プロピル-
D-キシリ*トール

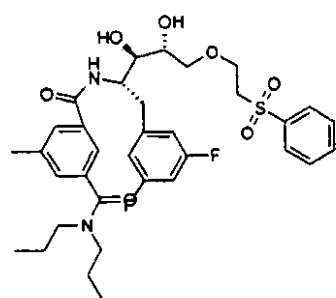
40

【化 1 4 - 1 4】



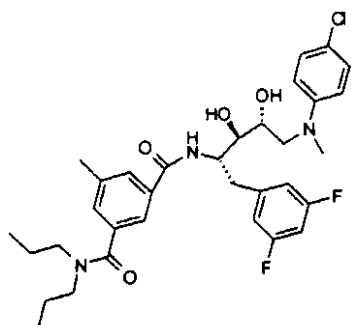
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
-メチルペンツイル}アミノ)-5-O-(テトラヒト
ファン-3-イルメチル)-D-キシリトール

10



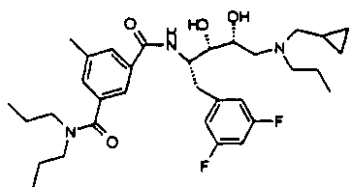
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
-メチルペンツイル}アミノ)-5-O-[2-
(フェニルスルホニル)エチル]-D-キシリトール

20



5-[(4-クロロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,5-
トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-
-5-メチルペンツイル}アミノ)-D-キシリトール

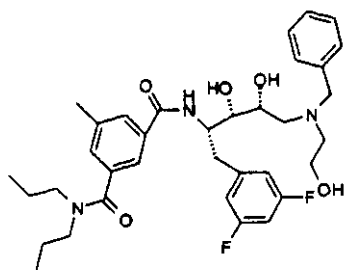
30



5-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]
-1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロ
フェニル)-2-({3-[(シプロピルアミノ)
カルボニル]-5-メチルペンツイル}アミノ)
-D-リビトール

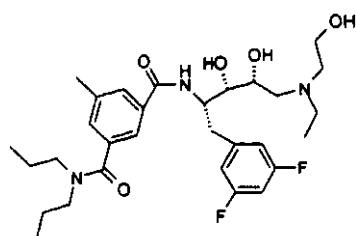
40

【化 1 4 - 1 5】



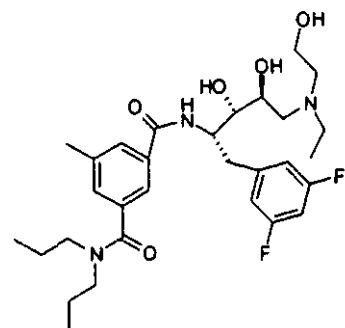
5-[1-((3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)-
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-D-リビトール

10



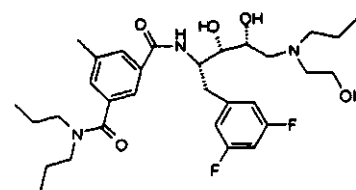
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-[エチル(2-ヒドロキシ
エチル)アミノ]-D-リビトール

20

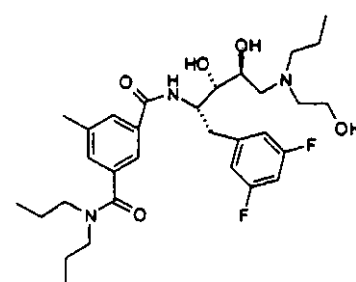


1,4,5-トリデオキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)
-4-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-1-[エチル(2-ヒドロキシ
エチル)アミノ]-L-アラビノース

30



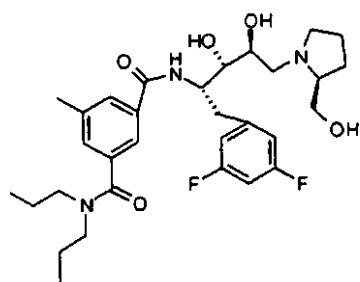
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-[(2-ヒドロキシエチル)
(プロピル)アミノ]-D-リビトール



1,4,5-トリデオキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)
-4-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-1-[(2-ヒドロキシエチル)
(プロピル)アミノ]-L-アラビノース

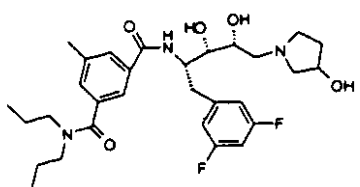
40

【化 1 4 - 1 6】

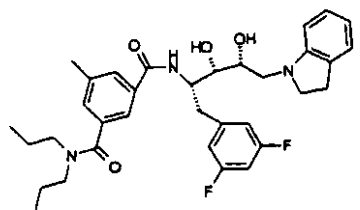


1,4,5-トリテ`オキシ-5-(3,5-シ`フルオロフェニル)-4-
({3-[(シ`プロピルアミノ)カルボ`ニル]-5-
メチルベンゾ`イル]アミノ)-1-[(2S)-2-
(ヒド`ロキシメチル)ピ`ロリジ`ン-1-イル]-L-
アラビ`ニトール

10

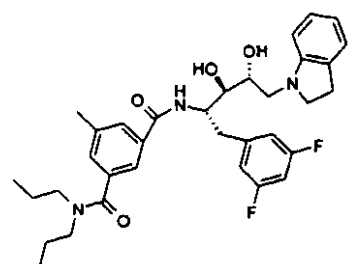


1,2,5-トリテ`オキシ-1-(3,5-シ`フルオロフェニル)-2-
({3-[(シ`プロピルアミノ)カルボ`ニル]-5-
メチルベンゾ`イル]アミノ)-5-(3-
ヒド`ロキシピ`ロリジ`ン-1-イル)-D-リ`ビトール



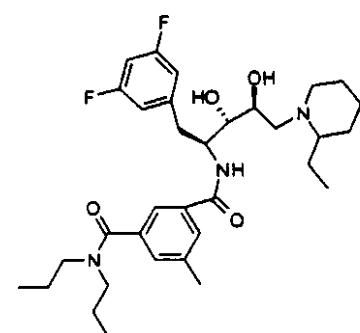
1,2,5-トリテ`オキシ-1-(3,5-シ`フルオロフェニル)-5-
(2,3-シ`ヒド`ロ-1H-インド`ール-1-イル)-2-({3-
[(シ`プロピルアミノ)カルボ`ニル]-5-
メチルベンゾ`イル]アミノ)-D-リ`ビトール

20



1,2,5-トリテ`オキシ-1-(3,5-シ`フルオロフェニル)-5-
(2,3-シ`ヒド`ロ-1H-インド`ール-1-イル)-2-({3-
[(シ`プロピルアミノ)カルボ`ニル]-5-
メチルベンゾ`イル]アミノ)-D-キシリトール

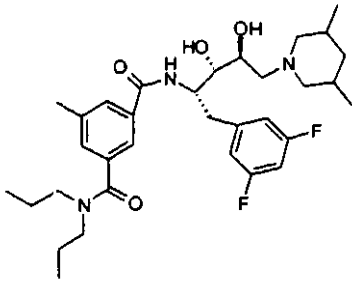
30



1,4,5-トリテ`オキシ-5-(3,5-シ`フルオロフェニル)-4-
({3-[(シ`プロピルアミノ)カルボ`ニル]-5-
メチルベンゾ`イル]アミノ)-1-(2-
エチルピ`ロリジ`ン-1-イル)-L-アラビ`ニトール

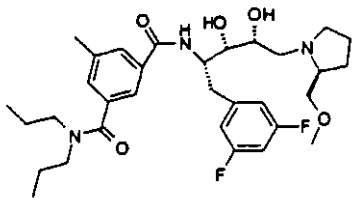
40

【化 1 4 - 1 7】



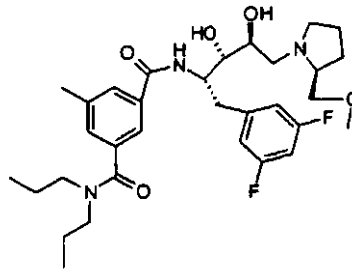
1,4,5-トリテオキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)
-1-(3,5-ジメチルヒペリジシン-1-イル)-4-
({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル} アミノ)-L-アラビニトール

10



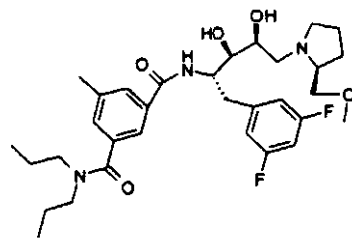
1,2,5-トリテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル} アミノ)-5-[(2S)-2-(メキシ
メチル)ヒペリジシン-1-イル]-D-リビトール

20



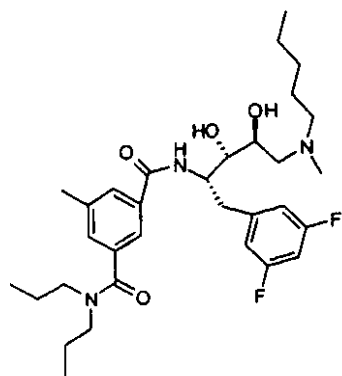
1,4,5-トリテオキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)
-4-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル} アミノ)-1-[(2S)-2-(メキシ
メチル)ヒペリジシン-1-イル]-L-アラビニトール

30



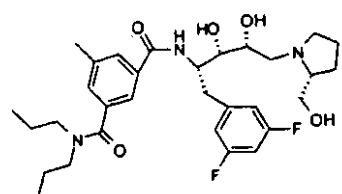
1,2,5-トリテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル} アミノ)-5-[(2S)-2-(メキシ
メチル)ヒペリジシン-1-イル]-L-アラビニトール

【化 1 4 - 1 8】



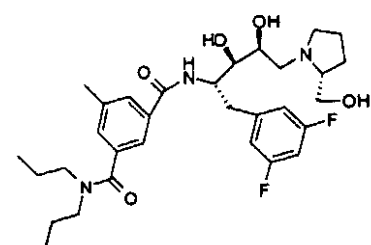
1,4,5-トリデ`オキシ-5-(3,5-ジ`フルオロフェニル)-4-
({3-[(シ`プロピルアミノ)カルボ`ニル]-5-
メチルベン`ソ`イル]アミノ)-1-
[メチル(ベン`ソ`イル)アミノ]-L-アラビ`ニトール

10



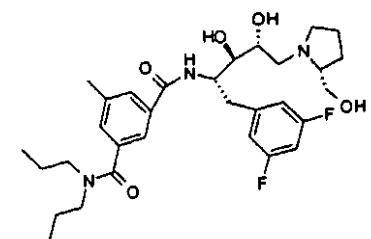
1,2,5-トリデ`オキシ-1-(3,5-ジ`フルオロフェニル)-2-
({3-[(シ`プロピルアミノ)カルボ`ニル]-5-
メチルベン`ソ`イル]アミノ)-5-[(2R)-2-
(ヒト`ロキシメチル)ピ`ロリシ`ン-1-イル]-D-
リビ`トール

20



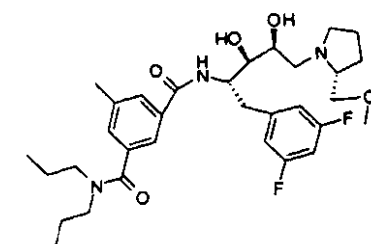
1,2,5-トリデ`オキシ-1-(3,5-ジ`フルオロフェニル)-2-
({3-[(シ`プロピルアミノ)カルボ`ニル]-5-
メチルベン`ソ`イル]アミノ)-5-[(2R)-2-
(ヒト`ロキシメチル)ピ`ロリシ`ン-1-イル]-L-
アラビ`ニトール

30



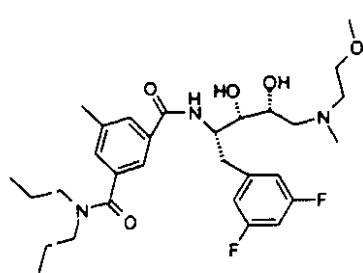
1,2,5-トリデ`オキシ-1-(3,5-ジ`フルオロフェニル)-2-
({3-[(シ`プロピルアミノ)カルボ`ニル]-5-
メチルベン`ソ`イル]アミノ)-5-[(2R)-2-
(ヒト`ロキシメチル)ピ`ロリシ`ン-1-イル]-D-
キシリ`トール

40



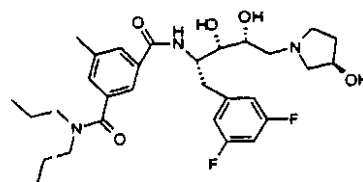
1,2,5-トリデ`オキシ-1-(3,5-ジ`フルオロフェニル)-2-
({3-[(シ`プロピルアミノ)カルボ`ニル]-5-
メチルベン`ソ`イル]アミノ)-5-[(2R)-2-
(ヒト`ロキシメチル)ピ`ロリシ`ン-1-イル]-L-
アラビ`ニトール

【化 1 4 - 1 9】



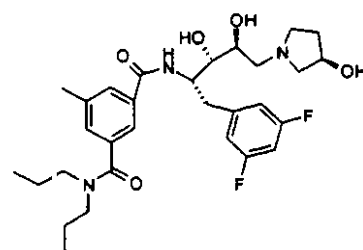
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-[(2-メチルメチル)
(メチル)アミノ]-D-リビトール

10



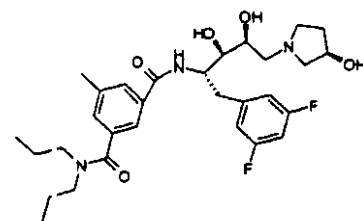
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-[(3R)-3-ヒドロキシ
ピロリジン-1-イル]-D-リビトール

20



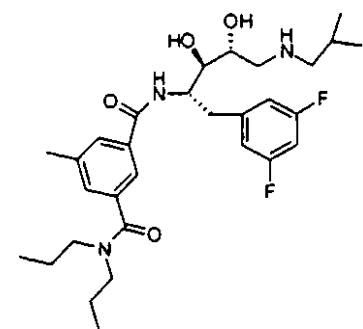
1,4,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-4-({3-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-1-[(3R)-3-ヒドロキシ
ピロリジン-1-イル]-L-アラビニトール

30

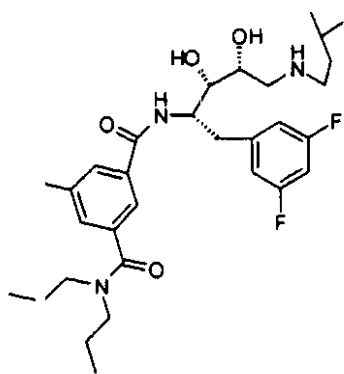


1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-[(3R)-3-ヒドロキシ
ピロリジン-1-イル]-L-アラビニトール

40

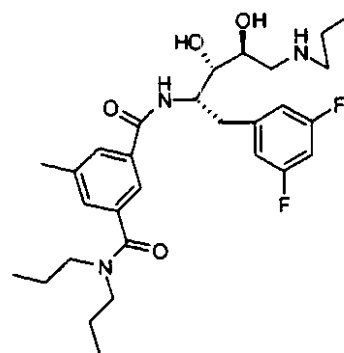


【化 1 4 - 2 0】



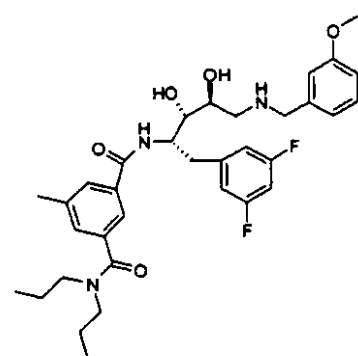
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)
-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル} アミノ)-5-(イソペンチルアミノ)
-D-リビトール

10



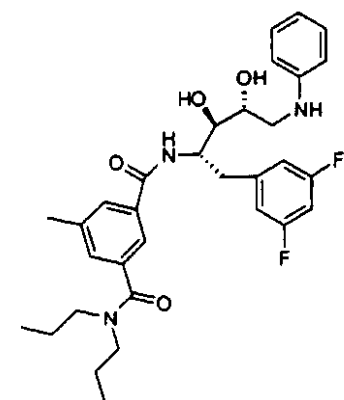
1,4,5-トリデオキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)
-4-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル} アミノ)-1-(プロピルアミノ)-
L-アラビニトール

20



1,4,5-トリデオキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)
-4-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル} アミノ)-1-[(3-メトキシベンゾ
イル) アミノ]-L-アラビニトール

30

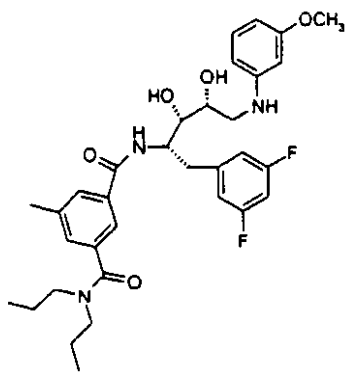


5-アニリノ-1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-({3-[(シプロピルアミノ)
カルボニル]-5-メチルベンゾイル} アミノ)-D-
キシリトール

40

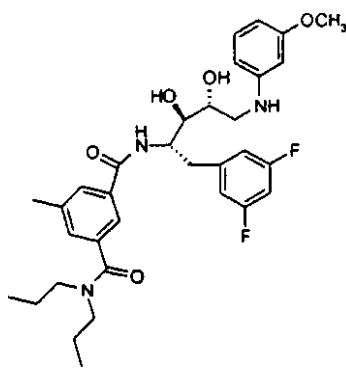
50

【化 1 4 - 2 1】



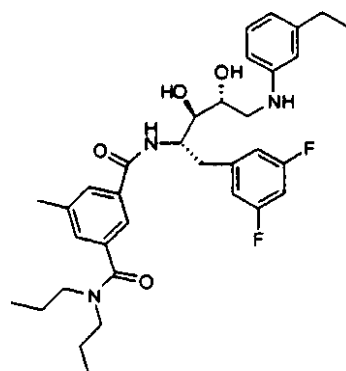
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(シクロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-[(3-
メトキシフェニル)アミノ]-D-リビトール

10



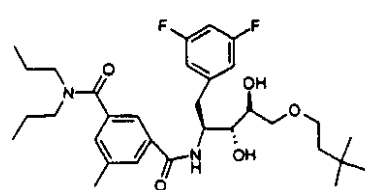
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(シクロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-[(3-
メトキシフェニル)アミノ]-D-キシリトール

20



1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(シクロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-[(3-
エチルフェニル)アミノ]-D-キシリトール

30

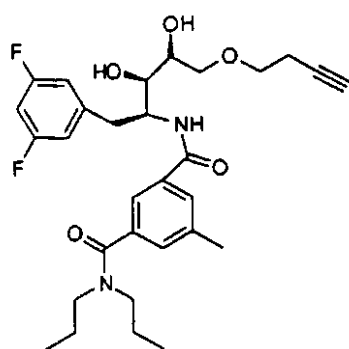


1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-
O-(3,3-ジメチルブチル)-2-[(3-
[(シクロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ]-D-キシリトール

40

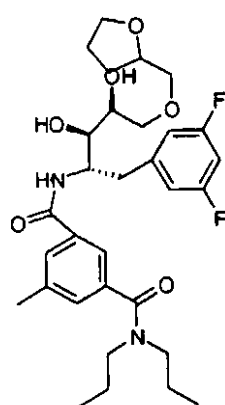
50

【化 1 4 - 2 2】



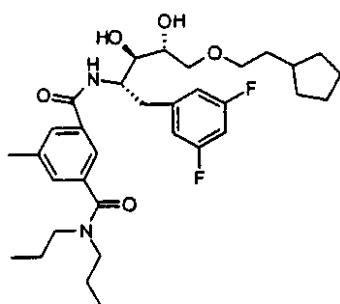
5-O-(3-allyloxy-1,2-dideoxy-1-(3,5-
-シフルオロフェニル)-2-({3-[(シプロピルアミノ)
カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-D-
キシリトール

10



1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-
-2-({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-O-(2-イルメチル)-D-キシリトール

20



5-O-(2-シクロヘンチルエチル)-1,2-dideoxy-
-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-
[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾ
イル}アミノ)-D-キシリトール

30

からなる群から選択される化合物。

【請求項 2 5】

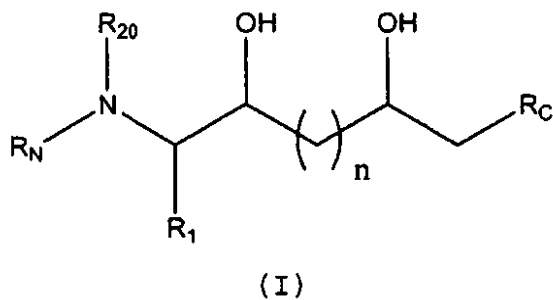
アルツハイマー病からなる群から選択される疾患又は状態を有する患者を治療するか、或いは患者が前記疾患又は状態になるのを予防する際の方法であって、アルツハイマー病の発症の予防又は遅延を助長するため、軽度認識障害 (MCI) を有する患者を治療するため、MCI から AD へと進行する恐れのある患者のアルツハイマー病の発症を予防又は遅延するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型のアミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血を治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、その予想される結果、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管性及び変性由来の混合型痴呆、パーキンソン病に付随する痴呆、進行性核上麻痺に付随する痴呆、皮質基底核変性症に付随する痴呆、びまん性レビー小体型のアルツハイマー病を含めた他の変性痴呆を治療するためであり、かつ、このような治療を必要とする患者を治療するための方法であって、 R_{20} 、 R_1 、 R_N 、 n 、及び R_C が請求項 1 又は請求項 2 で定義するものである式 (I) の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルを治療上有効量、投与することを含む方法。

30

【請求項 26】

式 (I) の化合物、

【化 15】



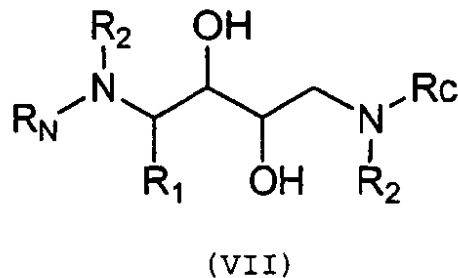
10

(上式で R_{20} 、 R_1 、 R_N 、 n 、及び R_C が請求項 1 又は請求項 2 で定義する通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルを作製するための方法。

【請求項 27】

以下の式 VII の化合物、及び薬剤として許容されるその塩及びエステルであって、

【化 16】



20

式 (VII) 中で R_1 が

(I) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルキル ($C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシで場合によっては置換されたもの)、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 R_{1-a} 及び R_{1-b} が独立に $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(II) $-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(III) $-CH_2-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(IV) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(V) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(VI) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-アリール})$ であって、 n_1 が 0 又は 1 であり、 $R_{1-アリール}$ が、アリール環上で 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下の独立に選択された置換基で場合によっては置換された、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインデニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、又はテトラリニルである $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-アリール})$ ：

50

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(E) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(F) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(G) $-OH$ 、

(H) $-C \equiv N$ 、

(I) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(J) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(K) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(L) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(VII) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-\text{ヘテロアリール}})$ であって、 n_1 は上記に定義されたものであり、 $R_{1-\text{ヘテロアリール}}$ がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N

ーオキシド、オキサジアゾリルNーオキシド、チアジアゾリルNーオキシド、トリアゾリルNーオキシド、テトラゾリルNーオキシド、ベンゾチオピラニルSーオキシド、及びベンゾチオピラニルS，Sージオキシドからなる群から選択され、

上式で R_1 -ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_1 -ヘテロアリール基の任意の環原子によって $-(CH_2)_{n_1}-$ に結合されており、その結果 R_1 -ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 Cl 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(6) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(7) $-OH$ 、

(8) $-C \equiv N$ 、

(9) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(10) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(11) $-SO_2-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、

(12) $-CO-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、

(13) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、但し n_1 が0であるとき、 R_1 -ヘテロアリールは窒素によって炭素鎖に結合されておらず、

(VII) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1-\text{複素環})$ であって、 n_1 は上記に定義したものであり、 $R_1-\text{複素環}$ がモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルSーオキシド、チオモルホリニルS，Sージオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS，Sージオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニルSーオキシド、テトラヒドロチエニルS，Sージオキシド、ホモチオモルホリニルSーオキシドからなる群から選択され、

上式で R_1 -複素環基が、水素で置換された親 R_1 -複素環基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_1 -複素環基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$

r、-I、-OH、-SH、-NR_{1-a}R_{1-b}、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₁～C₆ アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有するC₂～C₆ アルケニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂～C₆ アルケニル、

(3) 1つ又は2つの三重結合を有するC₂～C₆ アルキニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されたC₂～C₆ アルキニル、 10

(4) -F、-Cl、-Br 及び -I、

(5) 1個、2個、又は3個の-Fで場合によっては置換された-C₁～C₆ アルコキシ、

(6) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである-NR_{N-2}R_{N-3}、

(7) -OH、

(8) -C≡N、

(9) C₃～C₇ シクロアルキルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されたC₃～C₇ シクロアルキル、 20

(10) -CO-(C₁～C₄ アルキル)、

(11) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b}、

(12) -CO-NR_{1-a}R_{1-b}、

(13) -SO₂-(C₁～C₄ アルキル)、

(14) =O、但し n₁ が0であるとき、R₁-複素環は窒素により炭素鎖に結合されておらず；

ここで、R₂ は、

(I) -H、又は

(II) C₁～C₆ アルキルであって、C₁～C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-CON、-CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択された1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₁～C₆ アルキル、 30

ここで、R_N は、

(I) R_{N-1}-X_N-であって、X_N は、

(A) -CO-

(B) -SO₂-

からなる群から選択され、R_{N-1} は、以下からなる群から選択され：

(A) R_N-アリールであって、R_N-アリールは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラリニル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルであり、同じであるか異なってもよい1個、2個、又は3個の以下の置換基で場合によっては置換されており： 40

(1) C₁～C₆ アルキルであって、C₁～C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₁～C₆ アルキル、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br、-I、

(5) -CO-OH、

(6) $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、

(7) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ であって、 $\text{R}_{\text{N}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{N}-3}$ は、同じであるか異なり、以下からなる群から選択される $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$:

(a) $-\text{H}$ 、

(b) $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであって、

(i) $-\text{OH}$ 、

(ii) $-\text{NH}_2$

からなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、

(c) $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、及び $-\text{I}$ から独立に選択される 1 個から 3 個の基で場合によっては置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、

(d) $-\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、

(e) $-(\text{C}_1\sim\text{C}_2 \text{ アルキル})-(\text{C}_3\sim\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、

(h) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、

(i) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロカル

ビル鎖、

(j) $-\text{R}_1$ - アリール、

(k) $-\text{R}_1$ - ヘテロアリール

(8) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ又は} 3 \text{ つの二重結合を有する } \text{C}_2\sim\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ又は} 3 \text{ つの三重結合を有する } \text{C}_2\sim\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-(\text{C}_3\sim\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{R}_1$ - アリール、

(13) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{R}_1$ - ヘテロアリール、

(14) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{R}_1$ - 複素環、

(15) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ であって、 $\text{R}_{\text{N}-4}$ が、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、

(16) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ であって、 $\text{R}_{\text{N}-5}$ が以下からなる群から選択され：

(a) $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、

(b) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}-(\text{R}_1 \text{ - アリール})$ 、

(c) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、

(d) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、

(e) $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、

(f) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}-(\text{R}_1 \text{ - ヘテロアリール})$ 、

(17) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、

(18) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{SO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3\sim\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $\text{R}_{\text{N}-5}$ が同じであるか異なってもよい $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{N}(\text{H 又$

10

20

30

40

50

は $R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、

(22) R_{N-5} が同じであるか異なってもよい $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H$ 又は $R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$ 、

(23) 各 R_{N-5} が独立に上記で定義したものである $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H$ 又は $R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) R_{N-1} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - P(O) - (OR_{N-1})_2$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CS - N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2 - COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - S - (R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の} -F$ で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル)、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H$ 又は $R_{N-5}) - SO_2 - R_{N-2}$ 、又は

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(B) R_N - ヘテロアリールであって、 R_N - ヘテロアリールが R_1 - ヘテロアリールと同じ定義を有し、 R_N - ヘテロアリール基が水素で置換された親 R_N - ヘテロアリール基の任意の原子によって結合しており、その結果 R_N - ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが以下から独立に選択された1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、

(5) $-CO - OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(C) R_N - アリール - $W - R_N$ - アリール、

(D) R_N - アリール - $W - R_N$ - ヘテロアリール、

(E) R_N - 複素環が R_1 - 複素環と同じである R_N - アリール - $W - R_N$ - 複素環

、

(F) R_N - ヘテロアリール - $W - R_N$ - アリール、

- (G) R_N - ヘテロアリール - W - R_N - ヘテロアリール、
 (H) R_N - ヘテロアリール - W - R_N - 複素環、
 (I) R_N - 複素環 - W - R_N - アリール、
 (J) R_N - 複素環 - W - R_N - ヘテロアリール、
 (K) R_N - 複素環 - W - R_N - 複素環、

Wは、以下のものであり、

(25) - (CH₂)_{0~4} -、

(26) - O -、

(27) - S(O)_{0~2} -、

(28) R_N - 5 が上記で定義したものである - N(R_N - 5) -、又は

(5) - CO -；

10

R_C は、以下からなる群から選択され：

(I) - $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、-O-フェニル、-NR_{1-a}R_{1-b}、-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}、-S(=O)_{0~2}R_{1-a}、-NR_{1-a}C=ONR_{1-a}R_{1-b}、-C=ONR_{1-a}R_{1-b}、及び-S(=O)₂NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

上式で R_{1-a} 及び R_{1-b} が、出現するごとに、独立にH又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

20

(II) - (CH₂)_{0~3} - ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)であって、シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、-O-フェニル、-CO₂H、-CO₂ - ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、及び-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換することができる - (CH₂)_{0~3} - ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、

(III) - (CR_{C-X}R_{C-Y})_{0~4} - R_C-アリールであって、R_{C-X} 及びR_{C-Y} が以下のものからなる群から独立に選択され、

-H、

1個又は2個の-OHで場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、

1個、2個、又は3個のハロゲンで場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルコキシ

30

- (CH₂)_{0~4} - $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

1つ又は2つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

1つ又は2つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及び

フェニル

又は

R_{C-X} 及びR_{C-Y} が、それらが結合する炭素と一緒に、炭素原子が3個、4個、5個、6個又は7個の炭素環を形成し、1つの炭素原子が、-O-、-S-、-SO₂ -、-NR_{N-2} -、及びR_C-アリールから選択される基で場合によっては置換されており、かつ

40

R_C-アリールが、出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、テトラニリル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) -OH、

50

- (3) $-\text{NO}_2$ 、
 (4) ハロゲン、
 (5) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
 (6) $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、
 (7) $\text{R}_N - 2$ 及び $\text{R}_N - 3$ が以下のものからなる群から独立に選択される、
 $(\text{CH}_2)_0 \sim 4 - \text{CO} - \text{NR}_N - 2 \text{ R}_N - 3$ 、
 (a) $-\text{H}$ 、
 (b) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであって、以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル：
 (i) $-\text{OH}$ 、及び
 (ii) $-\text{NH}_2$ 、
 (c) 独立に $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 又は OH である、1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、
 (d) $-\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、
 (e) $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{ アルキル}) - (\text{C}_3 \sim \text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (f) $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}) - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、
 (g) $-\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、
 (h) $-\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、
 (i) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル鎖、
 (j) $-\text{R}_1 - \text{アリール}$ であって、 $\text{R}_1 - \text{アリール}$ が出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又はテトラリニルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：
 (i) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであって、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_1 - a \text{ R}_1 - b$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、
 (ii) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_1 - a \text{ R}_1 - b$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、
 (iii) $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_1 - a \text{ R}_1 - b$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、
 (iv) $-\text{F}$ 、 Cl 、 $-\text{Br}$ 及び $-\text{I}$ 、
 (v) 1 個、2 個、又は 3 個の $-\text{F}$ で場合によっては置換された $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、
 (vi) $-\text{NR}_N - 2 \text{ R}_N - 3$ 、
 (vii) $-\text{OH}$ 、
 (viii) $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、
 (ix) $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_1 - a \text{ R}_1 - b$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、
 (x) $-\text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、
 (xi) $-\text{SO}_2 - \text{NR}_1 - a \text{ R}_1 - b$ 、
 (xii) $-\text{CO} - \text{NR}_1 - a \text{ R}_1 - b$ 、又は
 (xiii) $-\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(k) $-R_1-$ ヘテロアリールであって、 R_1 -ヘテロアリールが出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル- N -オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル- N -オキシド、ピリミジニル- N -オキシド、ピリダジニル- N -オキシド、ピラジニル- N -オキシド、キノリニル- N -オキシド、インドリル- N -オキシド、インドリニル- N -オキシド、イソキノリル- N -オキシド、キナゾリニル- N -オキシド、キノキサリニル- N -オキシド、フタラジニル- N -オキシド、イミダゾリル- N -オキシド、イソオキサゾリル- N -オキシド、オキサゾリル- N -オキシド、チアゾリル- N -オキシド、インドリジニル- N -オキシド、インダゾリル- N -オキシド、ベンゾチアゾリル- N -オキシド、ベンズイミダゾリル- N -オキシド、ピロリル- N -オキシド、オキサジアゾリル- N -オキシド、チアジアゾリル- N -オキシド、トリアゾリル- N -オキシド、テトラゾリル- N -オキシド、ベンゾチオピラニル- S -オキシド、及びベンゾチオピラニル S 、 S -ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_1 -ヘテロアリール基が、独立に以下のものである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(iv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(v) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(vi) $-(CH_2)_0 \sim 4 - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(vii) $-OH$ 、

(viii) $-C \equiv N$ 、

(ix) $(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_1$

—_a R₁ —_b からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された (CH₂)₀ ~ 4 — C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

(x) (CH₂)₀ ~ 4 — CO — (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(xi) (CH₂)₀ ~ 4 — SO₂ — NR_{N-2} R_{N-3}、

(xii) (CH₂)₀ ~ 4 — CO — NR_{N-2} R_{N-3}、

(xiii) (CH₂)₀ ~ 4 — SO₂ — (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(xiv) (CH₂)₀ ~ 4 — N(R_{N-2}) — SO₂ —、及び

(xv) (CH₂)₀ ~ 4 — N(R_{N-2}) — C(O) —、

(8) — (CH₂)₀ ~ 4 — CO — (C₁ ~ C₁₂ アルキル)、

(9) — (CH₂)₀ ~ 4 — CO — (C₂ ~ C₁₂ アルケニル)、

(10) — (CH₂)₀ ~ 4 — CO — (C₂ ~ C₁₂ アルキニル)、

(11) — (CH₂)₀ ~ 4 — CO — (CH₂)₀ ~ 4 (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(12) — (CH₂)₀ ~ 4 — CO — R₁ — アリール、

(13) — (CH₂)₀ ~ 4 — CO — R₁ — ヘテロアリール、

(14) — (CH₂)₀ ~ 4 — CO — R₁ — 複素環、

上式で R₁ — 複素環 は、出現するごとにモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S — オキシド、チオモルホリニル S、S — ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S、S — ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S — オキシド、テトラヒドロチエニル S、S — ジオキシド及びホモチオモルホリニル S — オキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R₁ — 複素環 基が、水素で置換された親 R₁ — 複素環 基の任意の原子によって結合されており、その結果 R₁ — 複素環 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(a) C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、ハロゲン、—OH、—SH、—NR_{1-a} R_{1-b}、—C≡N、—CF₃、及び C₁ ~ C₃ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル、

(b) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニルであって、—F、—Cl、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ及び —NR_{1-a} R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、

(c) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する C₂ ~ C₆ アルキニルであって、—F、—Cl、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ及び —NR_{1-a} R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、

(d) ハロゲン、

(e) C₁ ~ C₆ アルコキシ、

(f) 1 個、2 個、又は 3 個の —F で場合によっては置換された —C₁ ~ C₆ アルコキシ、

(g) —NR_{N-2} R_{N-3}、

(h) —OH、

(i) —C≡N、

(j) (CH₂)₀ ~ 4 — (C₃ ~ C₇ シクロアルキル) であって、—F、—Cl、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、及び —NR_{1-a} R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された (CH₂)₀ ~ 4 — (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

10

20

30

40

50

- $a R_1 - b$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_0 \sim 4 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
- (k) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、
- (l) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - NR_1 - a R_1 - b$ 、
- (m) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - NR_1 - a R_1 - b$ 、
- (n) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び
- (o) $= O$ 、
- (p) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - SO_2 -$ 、
- (q) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - C(O) -$ 、
- (15) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} が出現 10
 するごとに、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジルN-オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_{N-4}$ 、
- (16) R_{N-5} が出現するごとに、以下のものからなる群から独立に選択される $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - O - R_{N-5}$ ：
- (a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- (b) $-(CH_2)_0 \sim 2 - (R_1 - \text{アリール})$ 、 20
- (c) $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
- (d) $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
- (e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び
- (f) $-(CH_2)_0 \sim 4 - (R_1 - \text{ヘテロアリール})$ 、
- (17) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、
- (18) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
- (19) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
- (20) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
- (21) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、
- (22) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$ 30
- 、
- (23) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、
- (24) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、
- (25) $-(CH_2)_0 \sim 4 - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、
- (26) $-(CH_2)_0 \sim 4 - R_{N-4}$ 、
- (27) $-(CH_2)_0 \sim 4 - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
- (28) R_{100} が独立に H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_0 \sim 4 - O - P(O) - (OR_{100})_2$ 、
- (29) $-(CH_2)_0 \sim 4 - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、
- (30) $-(CH_2)_0 \sim 4 - O - CS - N(R_{N-5})_2$ 、 40
- (31) $-(CH_2)_0 \sim 4 - O - (R_{N-5})$ 、
- (32) $-(CH_2)_0 \sim 4 - O - (R_{N-5}) - COOH$ 、
- (33) $-(CH_2)_0 \sim 4 - S - (R_{N-5})$ 、
- (34) $-(CH_2)_0 \sim 4 - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であって、アルキル基が、F、Cl、Br、及び I からなる群から独立に選択される、1 個、2 個、3 個、4 個、又は 5 個の置換基で場合によっては置換された $-(CH_2)_0 \sim 4 - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
- (35) $-(CH_2)_0 \sim 4 - (C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、
- (36) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_1 - a R_1 - b$ で場 50

合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - SO_2 - R_{N-2}$ 、

(IV) $-(CR_C - X R_C - Y)_0 \sim 4 - R_C -$ ヘテロアリール であって、

上式中で $R_C -$ ヘテロアリール が出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミジノニル、ジヒドロベンゾフラノニル、ピリジニル N -オキシド、ピロリル N -オキシド、ピリミジニル N -オキシド、ピリダジニル N -オキシド、ピラジニル N -オキシド、キノリニル N -オキシド、インドリル N -オキシド、インドリニル N -オキシド、イソキノリル N -オキシド、キナゾリニル N -オキシド、キノキサリニル N -オキシド、フタラジニル N -オキシド、イミダゾリル N -オキシド、イソオキサゾリル N -オキシド、オキサゾリル N -オキシド、チアゾリル N -オキシド、インドリジニル N -オキシド、インダゾリル N -オキシド、ベンゾチアゾリル N -オキシド、ベンズイミダゾリル N -オキシド、ピロリル N -オキシド、オキサジアゾリル N -オキシド、チアジアゾリル N -オキシド、トリアゾリル N -オキシド、テトラゾリル N -オキシド、ベンゾチオピラニル S -オキシド、及びベンゾチオピラニル S 、 S -ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で $R_C -$ ヘテロアリール 基が、水素で置換された親 $R_C -$ ヘテロアリール 基の任意の原子によって結合されており、その結果 $R_C -$ ヘテロアリール 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが、独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - (1つ、2つ、又は3つの二重結合を有する C₂ ~ C₁₂ アルケニル)、

(10) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - (1つ、2つ、又は3つの三重結合を有する C₂ ~ C₁₂ アルキニル)、

(11) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(12) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - R₁ - アリール、但し R₁ - アリール は上記に定義したものであり

(13) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - R₁ - ヘテロアリール、

(14) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - R₁ - 複素環、

(15) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - R_{N-4}、

(16) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - O - R_{N-5}

(17) - (CH₂)_{0 ~ 4} - SO₂ - NR_{N-2} R_{N-3}、

(18) - (CH₂)_{0 ~ 4} - SO - (C₁ ~ C₈ アルキル)、

(19) - (CH₂)_{0 ~ 4} - SO₂ - (C₁ ~ C₁₂ アルキル)、

(20) - (CH₂)_{0 ~ 4} - SO₂ - (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(21) - (CH₂)_{0 ~ 4} - N(H又はR_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}、

(22) - (CH₂)_{0 ~ 4} - N(H又はR_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})₂

10

(23) - (CH₂)_{0 ~ 4} - N - CS - N(R_{N-5})₂、

(24) - (CH₂)_{0 ~ 4} - N(-H又はR_{N-5}) - CO - R_{N-2}、

(25) - (CH₂)_{0 ~ 4} - NR_{N-2} R_{N-3}、

(26) - (CH₂)_{0 ~ 4} - R_{N-4}、

(27) - (CH₂)_{0 ~ 4} - O - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(28) R₁₀₀ が -H 又は C₁ ~ C₄ アルキルである、- (CH₂)_{0 ~ 4} - O - P(O) - (OR₁₀₀)₂、

(29) - (CH₂)_{0 ~ 4} - O - CO - N(R_{N-5})₂、

(30) - (CH₂)_{0 ~ 4} - O - CS - N(R_{N-5})₂、

(31) - (CH₂)_{0 ~ 4} - O - (R_{N-5})、

(32) - (CH₂)_{0 ~ 4} - O - (R_{N-5}) - COOH、

(33) - (CH₂)_{0 ~ 4} - S - (R_{N-5})、

(34) - (CH₂)_{0 ~ 4} - O - (1個、2個、3個、4個、又は5個の - F で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル)、

(35) C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

(36) C₂ ~ C₆ アルケニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、又は -NR_{1-a} R_{1-b} で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、

(37) C₂ ~ C₆ アルキニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、又は -NR_{1-a} R_{1-b} で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、

(38) - (CH₂)_{0 ~ 4} - N(H又はR_{N-5}) - SO₂ - R_{N-2}、

(39) - (CH₂)_{0 ~ 4} - (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(V) - (CR_{C-X} R_{C-Y})₀₋₄ - R_C - アリール - R₁₀₁ - R_C - アリール

(VI) - (CR_{C-X} R_{C-Y})₀₋₄ - R_C - アリール - R₁₀₁ - R_C - ヘテロアリール、

(VII) - (CR_{C-X} R_{C-Y})₀₋₄ - R_C - ヘテロアリール - R₁₀₁ - R_C - アリール、

(VIII) - (CR_{C-X} R_{C-Y})₀₋₄ - R_C - ヘテロアリール - R₁₀₁ - R_C - ヘテロアリール、

(IX) - (CR_{C-X} R_{C-Y})₀₋₄ - R_C - アリール - R₁₀₁ - R₁ - 複素環

20

30

40

50

、
 $(X) - (C R_C - X R_C - Y)_{0-4} - R_C - \text{ヘテロアリール} - R_{101} - R_1 - \text{複素環}$ 、

$(X I) - (C R_C - X R_C - Y)_{0-4} - R_1 - \text{複素環} - R_{101} - R_C - \text{アリール}$ 、

、
 $(X I I) - (C R_C - X R_C - Y)_{0-4} - R_1 - \text{複素環} - R_{101} - R_C - \text{ヘテロアリール}$ 、

$(X I I I) - (C R_C - X R_C - Y)_{0-4} - R_1 - \text{複素環} - R_{101} - R_1 - \text{複素環}$ 、

上式で R_{101} が単結合、 $(CH_2)_{0-4}$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり、

$(X I V) - (C R_C - X R_C - Y)_{0-4} - R_1 - \text{複素環}$ 、

$(X V) - [C(R_{C-1})(R_{C-2})]_{1-3} - CO - N(R_{C-3})_2$ であって、前式で R_{C-1} 及び R_{C-2} が同じであるか異なってもよく、以下のものからなる群から選択され：

(A) $-H$ 、

(B) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(C) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル

、
 (D) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(E) $-(CH_2)_{1-2} - S(O)_{0-2} - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(F) $-(CH_2)_{0-4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0-4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(G) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_1 - \text{アリール}$ 、

(H) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_C - \text{ヘテロアリール}$ 、

(I) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_1 - \text{複素環}$ 、

(J) $-R_C - \text{ヘテロアリール}$ 、

(K) $-R_1 - \text{複素環}$ 、

(M) R_{C-4} が $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ である、 $-(CH_2)_{1-4} - R_{C-4} - (CH_2)_{0-4} - R_1 - \text{アリール}$ 、

(N) $-(CH_2)_{1-4} - R_{C-4} - (CH_2)_{0-4} - R_C - \text{ヘテロアリール}$ 、

(O) $-R_1 - \text{アリール}$ 、

かつ R_{C-3} が出現するごとに独立に以下のものである：

(A) $-H$ 、

(B) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(C) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(D) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(E) $-(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 10

(F) $-R_1$ - アリール、

(G) $-R_C$ - ヘテロアリール、

(H) $-R_1$ - 複素環、

(I) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_1$ - アリール、

(J) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_C$ - ヘテロアリール、

(K) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_1$ - 複素環、 20

(XVI) $-CH(R_C - \text{アリール})_2$ 、

(XVII) $-CH(R_C - \text{ヘテロアリール})_2$ 、

(XVIII) $-CH(R_C - \text{アリール})(R_C - \text{ヘテロアリール})$ 、

(XIX) R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_1 - 複素環 と縮合した γ -シクロペンチル、 γ -シクロヘキシル、又はシクロヘプチル環であって、 R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_1 - 複素環 は上記に定義したものであり、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は γ -シクロヘプチルの1個の炭素が、 NH 、 $NR_N - 5$ 、 O 、 $S(=O)_0 \sim 2$ で場合によっては置換されており、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は γ -シクロヘプチルが1個又は2個の $-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $=O$ 、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換することができる、 γ -シクロペンチル、 γ -シクロヘキシル、又はシクロヘプチル環 30

(XX) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、

(XXI) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 40

(XXII) $R_C - 6$ が $-(CH_2)_0 \sim 6 - OH$ である、 $-(CH_2)_0 \sim 1 - CHR_{C-6} - (CH_2)_0 \sim 1 - R_C - \text{アリール}$ 、

(XXIII) $-(CH_2)_0 \sim 1 - CHR_{C-6} - (CH_2)_0 \sim 1 - R_C - \text{ヘテロアリール}$ 、

(XXIV) $-CH(-R_C - \text{アリール 又は } R_C - \text{ヘテロアリール}) - CO - O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(XXV) $-CH(-CH_2 - OH) - CH(-OH) - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - NO_2$ 、

(XXVI) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - OH$ 、

(XXVII) $-CH_2 - NH - CH_2 - CH(-O - CH_2 - CH_3)_2$ 、 50

(X X V I I I) - H、及び

(X X I X) - (C H₂)_{0 ~ 6} - C (= N R_{1 - a}) (N R_{1 - a} R_{1 - b}) である化合物、及び薬剤として許容されるその塩。

【請求項 2 8】

R_N が R_{N - 1} C (O) - である請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R_N が R_{N - 1} C (O) - を表し、

R₁ が以下のものを表し、

(I) - (C H₂)_{n 1} - (R_{1 - アリール}) であって、n₁ が 0 又は 1 であり、R_{1 - アリール} が、アリール環上で 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下の置換基で場合によっては置換された、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、又はテトラリニルである - (C H₂)_{n 1} - (R_{1 - アリール}) :

10

(A) C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、- F、- C l、- B r、- I、- O H、- S H、- C ≡ N、- C F₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、及び - N R_{1 - a} R_{1 - b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、C₁ ~ C₆ アルキル、

(B) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニルであって、- F、- C l、- O H、- S H、- C ≡ N、- C F₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ及び - N R_{1 - a} R_{1 - b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、

20

(C) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する C₂ ~ C₆ アルキニルであって、- F、- C l、- O H、- S H、- C ≡ N、- C F₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ及び - N R_{1 - a} R_{1 - b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、

(D) - F、C l、- B r 又は - I、

(F) 1 個、2 個、又は 3 個の - F で場合によっては置換された - C₁ ~ C₆ アルコキシ、

(G) R_{N - 2} 及び R_{N - 3} が以下のものからなる群から独立に選択されたものである - N R_{N - 2} R_{N - 3}、

(1) - H、

30

(2) - C₁ ~ C₆ アルキルであって、

(a) - O H、及び

(b) - N H₂

からなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された - C₁ ~ C₆ アルキル、

(3) - C₁ ~ C₆ アルキルであって、1 個から 3 個の - F、- C l、- B r 又は - I で場合によっては置換された - C₁ ~ C₆ アルキル、

(4) - C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

(5) - (C₁ ~ C₂ アルキル) - (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(6) - (C₁ ~ C₆ アルキル) - O - (C₁ ~ C₃ アルキル)、

40

(7) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する - C₂ ~ C₆ アルケニル、

(8) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する - C₂ ~ C₆ アルキニル、

(9) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する - C₁ ~ C₆ アルキル鎖、

(10) - R_{1 - アリール}、及び

(11) - R_{1 - ヘテロアリール}

(H) - O H、

(I) - C ≡ N、

(J) C₃ ~ C₇ シクロアルキルであって、- F、- C l、- O H、- S H、- C ≡ N、- C F₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ及び - N R_{1 - a} R_{1 - b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

50

(K) $-\text{CO}- (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-\text{SO}_2 - \text{NR}_1 - \text{R}_1 - \text{b}$ 、

(M) $-\text{CO}- \text{NR}_1 - \text{R}_1 - \text{b}$ 、又は

(N) $-\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、又は

(I I) $-(\text{CH}_2)_{n_1} - (\text{R}_1 - \text{ヘテロアリール})$ であって、 n_1 は 0 又は 1 であり、 $\text{R}_1 - \text{ヘテロアリール}$ がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニル S、S-ジオキシドからなる群から選択され、

上式で $\text{R}_1 - \text{ヘテロアリール}$ 基が、水素で置換された親 $\text{R}_1 - \text{ヘテロアリール}$ 基の任意の環原子によって $-(\text{CH}_2)_{n_1} -$ に結合されており、その結果 $\text{R}_1 - \text{ヘテロアリール}$ 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであって、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_1 - \text{R}_1 - \text{b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

(2) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_1 - \text{R}_1 - \text{b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換され、 $\text{R}_1 - \text{a}$ 及び $\text{R}_1 - \text{b}$ は $-\text{H}$ 又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、

(3) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_1 - \text{R}_1 - \text{b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換され、 $\text{R}_1 - \text{a}$ 及び $\text{R}_1 - \text{b}$ は $-\text{H}$ 又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、

10

20

30

40

50

(4) $-F$ 、 C_1 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(6) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-OH$ 、

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換され、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、

(13) $-CO-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、又は

(14) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、但し n_1 が 0 であるとき、 R_{1-} ヘテロアリールは窒素によって炭素鎖に結合されていない、請求項 27 に記載の化合物。

10

【請求項 30】

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} が以下のものからなる群から選択される：

フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラニリル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又は 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプチルであり、これらはそれぞれ、同じであるか異なってもよい 1 個、2 個、又は 3 個の以下の置換基で場合によっては置換されており：

20

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

30

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) 1 つ、2 つ又は 3 つの二重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) 1 つ、2 つ又は 3 つの三重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ アリール、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ ヘテロアリール、

40

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ 複素環、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$ ：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

50

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1-\text{アリール})$ 、

(c) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1-\text{ヘテロアリール})$ 、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、 10

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、但し、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なってよく、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、 20

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-1} \text{ アリール}-1)_2$ 、但し、 R_{N-1} アリール-1 は $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 30

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、又は上記に定義したものであり、 40

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 31】

R_N は $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} は $-R_N-\text{ヘテロアリール}$ であって、 $R_N-\text{ヘテロアリール}$ がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、 50

フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニルからなる群から選択され、

上式で R_N -ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_N -ヘテロアリール基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_N -ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されている：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_1 - a R_1 - b$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) 1つ、2つ又は3つの二重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) 1つ、2つ又は3つの三重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{アリール}$ 、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{ヘテロアリール}$ 、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{複素環}$ 、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ 、

(16) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - O - R_{N-5}$

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、但し R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$ 、但し R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、但し R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、但し R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、但し R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なってよく、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - P(O) - (OR_{N-1} - \text{アリール} - 1)_2$ 、但し R_{N-1} -アリール-1は $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、

10

20

30

40

50

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の} -F \text{ で場合によっては置換された} C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 10

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、又は

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 32】

20

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} がフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、これらはそれぞれ、同じであるか異なってもよい1個、2個、又は3個の以下の置換基で場合によっては置換されている：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、式で R_{1-a} 及び R_{1-b} が、上記に定義したものであり、

(2) $-OH$ 、

30

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) 1つ、2つ又は3つの二重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) 1つ、2つ又は3つの三重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、 40

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-アリール}$ 、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-ヘテロアリール}$ 、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-複素環}$ 、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S -オキシド、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1個、2個、3個、又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、 50

(16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$:

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1-アリール)$ 、

(c) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1-ヘテロアリール)$ 、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、但し、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なってよく、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、但し、 R_{N-4} であり、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $R_{N-アリール-1}$ が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、但し R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 33】

R_N は $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} は、同じ又は異なってよい 1 つ、2 個、又は 3 個の以下の置換基で場合によっては置換されたフェニルである：

10

20

30

40

50

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_1$ 、 $-aR_1-b$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) 1 個、2 個又は 3 個の二重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) 1 個、2 個又は 3 個の三重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - アリール、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - ヘテロアリール、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - 複素環、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} が、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S -オキシド、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が、以下のものからなる群から独立に選択される $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$ ：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-R_1$ - アリール、

(c) 1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-R_1$ - ヘテロアリール、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、但し、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なってよく、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) R_{N-} - アリール - $_1$ が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-}$ - アリール - $_1$ が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、

- $(CH_2)_{0 \sim 4} - O - P(O) - (OR_{N-アリール-1})_2$ 、
 $(29) - (CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、
 $(30) - (CH_2)_{0 \sim 4} - O - CS - N(R_{N-5})_2$ 、
 $(31) - (CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2$ 、
 $(32) - (CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2 - COOH$ 、
 $(33) - (CH_2)_{0 \sim 4} - S - (R_{N-5})_2$ 、
 (34) 1個、2個、3個、4個、又は5個の-Fで場合によっては置換された
 $(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 $(35) C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
 (36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 C_1 10
 $\sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C $\equiv$ N、-CF $_3$ 、
 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は-NR $_{1-a}$ R $_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$
アルケニル、
 (37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 C_1
 $\sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C $\equiv$ N、-CF $_3$ 、
 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は-NR $_{1-a}$ R $_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C$
 $_6$ アルキニル、
 $(38) - (CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - SO_2 - R_{N-2}$ 、但
し R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、
 $(39) - (CH_2)_{0 \sim 4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 20
請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 34】

R_N は $R_{N-1} C(O)-$ を表し、

R_{N-1} がフェニルであり、これは、同じであるか異なってもよい 1 個、2 個、又は 3 個の以下の置換基で場合によっては置換されている：

- $(1) C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、
-I、-OH、-SH、-C $\equiv$ N、-CF $_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び-NR $_{1-a}$
 R_{1-b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては
置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 $(2) -OH$ 、 30
 $(3) -NO_2$ 、
 $(4) -F$ 、-Cl、-Br、又は-I、
 $(5) -CO-OH$ 、
 $(6) -C \equiv N$ 、
 $(7) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、
 $(8) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (9) 1つ、2つ又は3つの二重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C$
 $_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、
 (10) 1つ、2つ又は3つの三重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - ($
 $C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、 40
 $(11) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 $(12) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{1-アリール}$ 、
 $(13) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{1-ヘテロアリール}$ 、
 $(14) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{1-複素環}$ 、
 $(15) - (CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がモル
ホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチ
オモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジ
オキシド、ピロリニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジル N-オキシド、オキサゾリル、
チアゾリル、イミダゾリル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が
、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(C$ 50

$H_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - O - R_{N-5}$:

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) R_1 -アリールは上記に定義したものであり $-(CH_2)_{0 \sim 2} - (R_1$ -アリール)、

(c) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、上記に定義したものであり、 10

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、但し、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なってよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{N-4}$ 、 20

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CS - N(R_{N-5})_2$ 、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2 - COOH$ 、

(28) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の} -F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - SO_2 - R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、又は、

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 30

請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 35】

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ であり、

R_1 が $-(CH_2)_{n-1}$ -フェニルを表し、 n_1 が 0 又は 1 であり、フェニルが同じであるか異なる、以下の 1 個、2 個又は 3 個の置換基で場合によっては置換されている：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 40

(C) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(F) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 50

(G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が独立に、以下のものからなる群から選択される：

(1) $-H$ 、

(2) 以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$ 、

(3) 1 個から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(6) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(7) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(8) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(9) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(10) $-R_1$ - アリール、及び

(11) $-R_1$ - ヘテロアリール、

(H) $-OH$ 、

(I) $-C \equiv N$ 、

(J) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(K) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(N) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 36】

R_1 がフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル基であり、フェニルが以下のものから独立に選択される 1 個又は 2 個の基で場合によって置換されている：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(C) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(D) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が独立に、以下のものからなる群から選択される：

(1) $-H$ 、

(2) 以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$ 、

(3) 1 個から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(6) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(9) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(E) $-\text{OH}$ 、

(F) $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、

(G) $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、

(H) $-\text{CO}- (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(I) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、又は

(J) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、

請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 37】

10

R_1 がベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-フルオロ-4-プロピルベンジル、3-アミノ-4-ブロモベンジル、3-クロロ-5-メチルフェネチル、3, 5-ジフルオロベンジル、2-メチルフェニルプロピル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルフェネチル、2, 3-ジクロロベンジル、及び 2-クロロ-4-シアノベンジルである、請求項 27 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミン 1, 2-及び 1, 3-ジオール誘導体に関するものであり、より詳細にはアルツハイマー病及び類似の疾患の治療及び／又は予防において有用であるような化合物に関する。より詳細には本発明は、 β -セクレターゼを阻害することができる置換アミン 1, 2-及び 1, 3-ジオールに関するものであり、この酵素はアミロイド前駆体タンパク質を切断して、アミロイド β ペプチド ($\text{A}\beta$) を生成させ、これはアルツハイマー病患者の脳内で見られるアミロイド斑の主要成分である。

20

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病 (AD) は、主に老化と関連した、進行性の脳の変性疾患である。AD の臨床上的症状は、記憶、認知能力、理性、判断力、及び見当識の喪失を特徴とする。疾患が進行するにつれて、運動、感覚、及び言語能力も影響を受け、複合的認知機能の全面的な機能障害がもたらされる。このような認知能力の喪失は徐々に生じるが、通常は重

30

【0003】

アルツハイマー病は、脳の主な 2 つの病理学的所見、すなわち神経原線維変化と、大部分は $\text{A}\beta$ として知られているペプチド断片凝集体からなる β アミロイド (若しくは神経突起) 斑を特徴とする。AD の個体は、特有の脳での β アミロイド沈着 (β アミロイド斑) 及び脳血管での β アミロイド沈着 (β アミロイド血管障害)、並びに神経原線維変化を示す。神経原線維変化は、アルツハイマー病だけでなく、他の痴呆誘発疾患でも起こる。解剖すると、通常記憶及び認知にとって重要なヒトの脳領域にこのような病変が多数見出される。

【0004】

40

臨床 AD でない高齢なヒトの大多数の脳内でも、解剖学的分布がより限定された形のこのような病変がそれよりも少数であるが見出される。アミロイド形成的な斑及び血管のアミロイド血管障害は、トリソミー 21 (ダウン症候群)、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血 (HCHWA-D)、及び他の神経形成障害に罹患した個体の脳の特徴でもある。 β アミロイドは、AD の定義をなす特徴であり、今や疾患発症の原因となる前駆体又は因子と考えられている。認知活動を担う脳領域での $\text{A}\beta$ 沈着は、AD 発症の主要な要因である。 β アミロイド斑は、大部分はアミロイド β ペプチド ($\text{A}\beta$ 、 βA4 とされることもある) からなる。 β ペプチドは、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) がタンパク質分解されることによって誘導され、39~42 個のアミノ酸からなる。APP のプロセッシングには、セクレターゼと呼ばれる数種のプロテアーゼが関与している。

50

【0005】

A P PのA β ペプチドN末端での β -セクレターゼによる切断、及びそのC末端での1種又は複数の γ -セクレターゼによる切断が β アミロイド形成経路、すなわちA β が形成される経路をなす。 α -セクレターゼによるA P Pの切断によって、 α -s A P P、すなわちA P Pの分泌型が生成するが、これは β アミロイド斑の形成をもたらさない。この交代性の経路が、A β ペプチドの形成を妨げる。A P Pのタンパク分解性プロセシング断片についての記述は、例えば、米国特許第5, 441, 870号、同第5, 721, 130号、及び同第5, 942, 400号に出ている。

【0006】

アスパルチルプロテアーゼは、 β -セクレターゼ切断部位でのA P Pのプロセシングを担う酵素として特定されている。 β -セクレターゼ酵素は、BACE、Asp、及びMemapsinを含む様々な名称を用いて開示されている。例えば、Sinha等のNature第402巻：537～554 (p501)、1999年、及び公告されたPCT出願WO00/17369を参照されたい。

【0007】

何通りかの証拠は、進行性の脳 β アミロイドペプチド(A β)沈着がADの発生において種のような役割を担い、数年又は数十年後に認知に関する症状を発生させることが示唆する。例えば、SelkoeのNeuron第6巻：487ページ、1991年を参照されたい。正常な個体及びAD患者のどちらにおいても、培養液中で成長させた神経細胞からA β が遊離すること、及び脳脊髄液(CSF)中にA β が存在することが実証された。例えば、Seubert等のNature第359巻：325～327ページ、1992年を参照されたい。

【0008】

A β ペプチドは、 β -セクレターゼによるA P Pプロセシングの結果として蓄積されるので、AD治療ではこの酵素の活性を阻害することが望ましいと提言されている。 β -セクレターゼ切断部位でのA P Pのin vivoプロセシングは、A β 生成の律速ステップであるので、AD治療のための治療ターゲットになると考えられている。例えば、Sabbagh, M. 等のAlz. Dis. Rev. 第3巻、1～19ページ1997年を参照されたい。

【0009】

BACE1ノックアウトマウスは、A β を産生せず、正常な表現型を示した。A P Pを過剰発現するトランスジェニックマウスと交雑させると、その子孫では、脳抽出物中のA β 量が対照動物に比べて減少する(Luo等のNature Neuroscience第4巻：231～232ページ、2001年)。この証拠も、脳において β -セクレターゼ活性を阻害し、A β を減少させることがAD及び他の β アミロイド障害を治療する治療方法になるという提言を支持する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

現在では、アルツハイマー病の進行を阻止し、予防し、又は後退させる有効な治療はない。したがって、アルツハイマー病の進行を遅らせ、かつ／又は第1にこれを予防できる薬剤が早急に求められている。

【0011】

β -セクレターゼの有効な阻害剤であり、 β -セクレターゼを媒介とするA P Pの切断を阻害し、A β 産生の有効な阻害剤であり、かつ／又はアミロイド β の沈着又はその斑を減少させるのに有効な、ADなど、アミロイド β の沈着又はその斑を特徴とする疾患を治療及び予防するための化合物が求められている。種々の薬剤がアルツハイマー病の治療に提案されてきたが、本物の成功はおさめられていない。

【0012】

現在では、アルツハイマー病の進行を阻止し、予防し、又は後退させる有効な治療はな

い。脳内での A β ペプチドの産生及び／又は沈着を遅らせることができる化合物が早急に求められている。これはアルツハイマー病を治療する治療手法を表す。

【課題を解決するための手段】

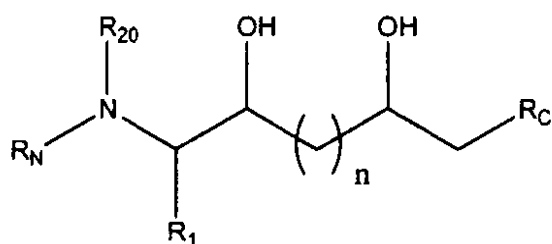
【0013】

本発明は、アルツハイマー病の治療において有用な、以下の式の化合物、これらの化合物を含む薬剤組成物、及び方法を提供する。より詳細には本発明は、 β -セクレターゼを阻害することができる化合物を提供し、この酵素はアミロイド前駆体タンパク質を切断して、A β ペプチドを生成させ、これはアルツハイマー病患者の脳内で見られるアミロイド斑の主要成分である。

【0014】

したがって、広い態様では、本発明は、以下の式 (I) の化合物、及び薬剤として許容されるその塩又はエステルであって、

【化1】



(I)

[式中、R_N が、

(I) R_{N-1} - X_N - であり、前式で X_N が以下のものからなる群から選択され：

(A) -CO-

(B) -SO₂ -

(C) R'' 及び R''' が出現するごとに、同じであるか異なってもよく、-H 又は C₁ ~ C₄ アルキルである、-(CR''R''')_{1~6}、

(D) X_{N-1} が -O-、-S-、及び -NR'' - からなる群から選択される、-CO-(CR''R''')_{1~6} - X_{N-1}、

(E) 単結合、及び

(F) -CO-(CR''R''')_{1~6} - であって、

R_{N-1} が以下のものからなる群から選択され：

(A) R_N - アリール であって、R_N - アリール が、出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、テトラニリル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又は 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであり、これらはそれぞれ、同じであるか異なってもよい 1 個、2 個、又は 3 個の以下の置換基で場合によっては置換されており：

(1) C₁ ~ C₆ アルキル であって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C $\equiv$ N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル であり、

前式で R_{1-a} 及び R_{1-b} が、出現するごとに、独立に H 又は C₁ ~ C₆ アルキル であり、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br、-I、

10

20

30

40

50

(5) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、

(6) $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、

(7) $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、前式で $\text{R}_{\text{N}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{N}-3}$ が同じであるか異なっており、以下のものからなる群から選択され：

(a) $-\text{H}$ 、

(b) 以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、

(i) $-\text{OH}$ 、

(ii) $-\text{NH}_2$ 、

(iii) フェニル、

(c) 独立に $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、又は $-\text{I}$ である、1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、

(d) $-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、

(e) $-(\text{C}_1\sim\text{C}_2 \text{ アルキル})-(\text{C}_3\sim\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、

(h) $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、

(i) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル鎖

、

(j) $-\text{R}_1$ - アリール であって、 R_1 - アリール が出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又はテトラリニルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換され：

(i) $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル であって、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、

(ii) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル であって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、

(iii) $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル であって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、

(iv) $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 及び $-\text{I}$ 、

(v) 1 個、2 個、又は 3 個の $-\text{F}$ で場合によっては置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、

(vi) $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、

(vii) $-\text{OH}$ 、

(viii) $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、

(ix) $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル であって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、

(x) $-\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(xi) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、

(xii) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、又は

(xiii) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(k) $-\text{R}_1$ - ヘテロアリール であって、 R_1 - ヘテロアリール が出現する

10

20

30

40

50

ごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インド
 リニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キ
 ノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾ
 リル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾ
 リル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾ
 リル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソ
 チアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソク
 ロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテ
 トラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオ
 キサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエ
 ニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジ
 ニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジ
 ヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベ
 ンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニ
 ル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、
 ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマ
 リニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオ
 キサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-
 オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド
 、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、
 キノオキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド
 、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド
 、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキ
 シド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-
 オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-
 オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシ
 ドからなる群から独立に選択され、

上式で R_1 -ヘテロアリール基が、独立に以下のものである1個、2個、3
 個、又は4個の基で場合によっては置換され：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、
 -Br、-I、-OH、-SH、-NR_{1-a}R_{1-b}、-C≡N、-CF₃、及び
 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で
 場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、-F、-Cl、-OH、-S
 H、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群か
 ら独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ ア
 ルケニル、

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、-F、-Cl、-OH、-
 SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は-NR_{1-a}R_{1-b}からなる群
 から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$
 アルキニル、

(iv) -F、Cl、-Br及び-I、

(v) 1個、2個、又は3個の-Fで場合によっては置換された C_1
 $\sim C_6$ アルコキシ、

(vi) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_N - 2 R_N - 3$ 、

(vii) -OH、

(viii) -C≡N、

(ix) $(CH_2)_{0 \sim 4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、-F
 、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び-NR_{1-a}
 $R_1 - b$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては

10

20

30

40

50

置換された $(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、

- (x) $(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
- (xi) $(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{SO}_2 - \text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ 、
- (xii) $(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{CO} - \text{NR}_{\text{N}-2} \text{NR}_{\text{N}-3}$ 、
- (xiii) $(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
- (xiv) $(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{N}(\text{R}_{\text{N}-2}) - \text{SO}_2 -$ 、及び
- (xv) $(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{N}(\text{R}_{\text{N}-2}) - \text{C}(\text{O}) -$ 、

(1) $-\text{R}_1$ - 複素環 であって、 R_1 - 複素環 が出現するごとに、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S-オキシド、チオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S-オキシド、テトラヒドロチエニル S、S-ジオキシド及びホモチオモルホリニル S-オキシドからなる群から独立に選択され、

10

上式で R_1 - 複素環 基が、水素で置換された親 R_1 - 複素環 基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_1 - 複素環 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

20

(a) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであって、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

(b) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、

(c) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、

30

(d) ハロゲン、

(e) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、

(f) 1 個、2 個、又は 3 個の $-\text{F}$ で場合によっては置換された $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、

(g) $-\text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ 、

(h) $-\text{OH}$ 、

(i) $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、

(j) $(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ であって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

40

(k) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(l) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{SO}_2 - \text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、

(m) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{CO} - \text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、

(n) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、及び

(o) $= \text{O}$ 、

(p) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{N}(\text{R}_{\text{N}-2}) - \text{SO}_2 -$ 、

(q) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} - \text{N}(\text{R}_{\text{N}-2}) - \text{C}(\text{O}) -$ 、

50

- (8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、
 (10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、
 (11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - アリール、
 (13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - ヘテロアリール、
 (14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - 複素環、
 (15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がフェニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S, S-ジオキシド、ピロリニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジル N-オキシド、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれ
 10
 の基が、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、
 (16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$ ：
 (a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 (b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1 \text{ - アリール})$ 、
 (c) $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 (d) $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
 (e) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、
 (f) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1 \text{ - ヘテロアリール})$ 、及び
 (g) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1 \text{ - 複素環})$ 、
 (17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
 (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、
 (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$
 30
 、
 (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、
 (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、
 (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (28) R_{100} が出現するごとに独立に $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、
 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$ 、
 (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
 (30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})$ 、
 (32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})-COOH$ 、
 (33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})$ 、
 (34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F$
 40
 で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル)、
 (35) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
 (36) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 (37) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR$
 50

1 - a R₁ - b で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、

(38) - (CH₂)_{0 ~ 4} - N(-H 又は R_{N-5}) - SO₂ - R_{N-2}、

(39) - (CH₂)_{1 ~ 4} - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、

(B) - R_N - ヘテロアリール であって、R_N - ヘテロアリール がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、β-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサニル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピリジニル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、ベンゾチオピラニル-S、S-ジオキシド、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミジノニル、及びジヒドロベンズフラニルからなる群から選択され、

上式で R_N - ヘテロアリール 基が、水素で置換された親 R_N - ヘテロアリール 基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_N - ヘテロアリール 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、及び-NR₁ - a R₁ - b からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br、-I、

(5) -CO₂H、

(6) -C≡N、

(7) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - NR_{N-2} R_{N-3}、

(8) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - (C₁ ~ C₁₂ アルキル)、

(9) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - (C₂ ~ C₁₂ アルケニル)、

(10) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - (C₂ ~ C₁₂ アルキニル)、

(11) - (CH₂)_{0 ~ 4} - CO - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、

10

20

30

40

50

- (12) - (CH₂)_{0~4} - CO - R₁ - アリール、
 (13) - (CH₂)_{0~4} - CO - R₁ - ヘテロアリール、
 (14) - (CH₂)_{0~4} - CO - R₁ - 複素環、
 (15) - (CH₂)_{0~4} - CO - R_{N-4}、
 (16) - (CH₂)_{0~4} - CO - O - R_{N-5}、
 (17) - (CH₂)_{0~4} - SO₂ - NR_{N-2} R_{N-3}、
 (18) - (CH₂)_{0~4} - SO - (C₁ ~ C₈ アルキル)、
 (19) - (CH₂)_{0~4} - SO₂ - (C₁ ~ C₁₂ アルキル)、
 (20) - (CH₂)_{0~4} - SO₂ - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、
 (21) - (CH₂)_{0~4} - N(H又はR_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}、
 (22) - (CH₂)_{0~4} - N(H又はR_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})₂

10

- (23) - (CH₂)_{0~4} - N - CS - N(R_{N-5})₂、
 (24) - (CH₂)_{0~4} - N(H又はR_{N-5}) - CO - R_{N-2}、
 (25) - (CH₂)_{0~4} - NR_{N-2} R_{N-3}、
 (26) - (CH₂)_{0~4} - R_{N-4}、
 (27) - (CH₂)_{0~4} - O - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、
 (28) - (CH₂)_{0~4} - O - P(O) - (OR₁₀₀)₂、
 (29) - (CH₂)_{0~4} - O - CO - N(R_{N-5})₂、
 (30) - (CH₂)_{0~4} - O - CS - N(R_{N-5})₂、
 (31) - (CH₂)_{0~4} - O - (R_{N-5})、
 (32) - (CH₂)_{0~4} - O - (R_{N-5}) - COOH、
 (33) - (CH₂)_{0~4} - S - (R_{N-5})、
 (34) - (CH₂)_{0~4} - O - (1個、2個、3個、4個、又は5個の - F

20

で場合によっては置換されたC₁ ~ C₆ アルキル)、

- (35) C₃ ~ C₈ シクロアルキル、

(36) C₂ ~ C₆ アルケニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、
 -Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ又は-NR_{1-a} R_{1-b} で場合によっては置換されたC₂ ~ C₆ アルケニル、

(37) C₂ ~ C₆ アルキニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、
 -Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ又は-NR_{1-a} R_{1-b} で場合によっては置換されたC₂ ~ C₆ アルキニル、

30

- (38) - (CH₂)_{0~4} - N(H又はR_{N-5}) - SO₂ - R_{N-2}、

- (39) - (CH₂)_{1~4} - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、

- (C) R_N - アリール - W - R_N - アリール、

- (D) R_N - アリール - W - R_N - ヘテロアリール、

- (E) R_N - アリール - W - R₁ - 複素環、

- (F) R_N - ヘテロアリール - W - R_N - アリール、

- (G) R_N - ヘテロアリール - W - R_N - ヘテロアリール、

- (H) R_N - ヘテロアリール - W - R_N - 複素環、

40

- (I) R_N - 複素環 - W - R_N - アリール、

- (J) R_N - 複素環 - W - R_N - ヘテロアリール、

- (K) R_N - 複素環 - W - R_{N-1} - 複素環、

上式でWは以下のものであり、

- (1) $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$,
- (2) $-\text{O}-$,
- (3) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$,
- (4) $-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})-$,
- (5) $-\text{CO}-$; 又は
- (6) 結合;

10

(I I) $-\text{CO}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル) であって、アルキルが以下の群からなるものから独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-\text{CO}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル) :

- (A) $-\text{OH}$ 、
- (B) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、
- (C) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ チオアルコキシ、
- (D) $\text{R}_{\text{N}-8}$ が、出現するごとに、独立に $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又は $-\text{フェニル}$ である、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ 、
- (E) $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、
- (F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、
- (G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、
- (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、
- (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
- (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ 、
- (K) $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、
- (L) $-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、
- (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
- (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8}\text{R}_{\text{N}-8}$ 、
- (O) $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_5 \text{ アルキル})-\text{COOH}$ 、
- (P) $-\text{O}-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、又は} 3 \text{ 個の} -\text{F}、-\text{Cl}、-\text{Br}、-\text{I} \text{ で場合によっては置換された} \text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
- (Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
- (R) ハロゲン、
- (S) $-\text{N}(\text{H 又は} \text{R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ 、
- (T) $-\text{N}(\text{H 又は} \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-(\text{R}_{\text{N}-2})$ 、及び
- (U) $-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ 、

20

30

(I I I) $-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ であって、それぞれのアルキルが非置換であるか、あるいは以下のものからなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で独立に置換されている $-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$:

40

- (A) $-\text{OH}$ 、
- (B) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、
- (C) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ チオアルコキシ、
- (D) $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ 、
- (E) $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、
- (F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、
- (G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、
- (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、
- (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
- (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ 、

50

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(L) $-R_{N-4}$ 、

(M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ 、

(O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-CO_2H$ 、

(P) $-O-$ (独立に $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル)、

(Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(R) ハロゲン、

(S) $-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、

(T) $-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-(R_{N-2})$ 、及び

(U) $-SO_2-R_{N-2}$ 、

(IV) $-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であって、それぞれのアルキルが非置換であるか、あるいは以下のものからなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で独立に置換されている $-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ ：

(A) $-OH$ 、

(B) $-C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、

(C) $-C_1 \sim C_6 \text{ チオアルコキシ}$ 、

(D) $-CO-O-R_{N-8}$ 、

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(F) $-CO-R_{N-4}$ 、

(G) $-SO_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(H) $-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(I) $-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ 、

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(L) $-R_{N-4}$ 、

(M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ 、

(O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、

(P) $-O-$ (独立に $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル)、

(Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(R) ハロゲン、

(S) $-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、

(T) $-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-(R_{N-2})$ 、及び

(U) $-SO_2-R_{N-2}$ 、

(V) $-CO-CH(-(CH_2)_{0 \sim 2}-O-R_{N-10})-(CH_2)_{0 \sim 2}-R_{N-10}$ $- \text{アリール} / R_{N-10} \text{ヘテロアリール}$ 、

上式で R_{N-10} が以下のものからなる群から選択される：

(A) $-H$ 、

(B) $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、

(C) $C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、

(D) 1 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、

(E) 1 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、

(F) $R_1 \text{ - アリール}$ 、

(G) $R_{N-10} \text{ - ヘテロアリール}$ 、

(H) $R_{N-10} \text{ - 複素環}$ 、

(VI) $-CO-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ であって、シクロアルキル基が、以下

10

20

30

40

50

のものからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基で場合によっては置換されたC O - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル) :

- (A) - (CH₂)_{0 ~ 4} - OH、
- (B) - (CH₂)_{0 ~ 4} - C₁ ~ C₆ アルコキシ、
- (C) - (CH₂)_{0 ~ 4} - C₁ ~ C₆ チオアルコキシ、
- (D) - (CH₂)_{0 ~ 4} - C O - O - R_{N - 8}、
- (E) - (CH₂)_{0 ~ 4} - C O - N R_{N - 2} R_{N - 3}、
- (F) - (CH₂)_{0 ~ 4} - C O - R_{N - 4}、
- (G) - (CH₂)_{0 ~ 4} - S O₂ - (C₁ ~ C₈ アルキル)、
- (H) - (CH₂)_{0 ~ 4} - S O₂ - N R_{N - 2} R_{N - 3}、
- (I) - (CH₂)_{0 ~ 4} - N H - C O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、
- (J) N H - C O - O - R_{N - 8}、
- (K) - (CH₂)_{0 ~ 4} - N R_{N - 2} R_{N - 3}、
- (L) - (CH₂)_{0 ~ 4} - R_{N - 4}、
- (M) - O - C O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、
- (N) - O - C O - N R_{N - 8} R_{N - 8}、
- (O) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル) - C O₂ H、
- (P) - O - (-F、-Cl、-Br、及び-I から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されたC₁ ~ C₆ アルキル)、
- (Q) - N H - S O₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、
- (R) ハロゲン、
- (S) - N (H又はR_{N - 5}) - S O₂ - R_{N - 2}、及び
- (T) - N (H又はR_{N - 5}) - C O - (R_{N - 2})、及び
- (U) - S O₂ - R_{N - 2} ;

10

20

上式でR₁がH、アリール、ヘテロアリールであり、又は

(I) C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₇ アルキル (C₁ ~ C₃ アルキル及びC₁ ~ C₃ アルコキシで場合によっては置換されたもの)、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、R_{1 - a} 及びR_{1 - b} が独立に-H又はC₁ ~ C₆ アルキルである-N R_{1 - a} R_{1 - b}、及び-O C = O N R_{1 - a} R_{1 - b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された、C₁ ~ C₆ アルキル、

30

(I I) - CH₂ - S (O)_{0 ~ 2} - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(I I I) - CH₂ - CH₂ - S (O)_{0 ~ 2} - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(I V) 1つ又は2つの二重結合を有するC₂ ~ C₆ アルケニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ及び-N R_{1 - a} R_{1 - b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂ ~ C₆ アルケニル、

(V) 1つ又は2つの三重結合を有するC₂ ~ C₆ アルキニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ及び-N R_{1 - a} R_{1 - b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂ ~ C₆ アルキニル、

40

(V I) - (CH₂)_{n₁} - (R_{1 - アリール}) であって、n₁が0又は1であり、R_{1 - アリール}が、アリール環上で1個、2個、3個、又は4個の以下の置換基で場合によっては置換された、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、又はテトラリニルである - (CH₂)_{n₁} - (R_{1 - アリール}) :

(A) C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、及び-N R_{1 - a} R_{1 - b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された、C₁ ~ C₆ アルキル、

50

(B) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(F) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 10

(G) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(H) $-OH$ 、

(I) $-C \equiv N$ 、

(J) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(K) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 20

(N) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(VII) $-(CH_2)_n-1-(R_1-\text{ヘテロアリール})$ であって、 $R_1-\text{ヘテロアリール}$ がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニル-S，S-ジオキシドからなる群から選択され、 40

上式で $R_1-\text{ヘテロアリール}$ 基が、水素で置換された親 $R_N-\text{ヘテロアリール}$ 基の任 50

意の環原子によって $-(CH_2)_{n-1}-$ に結合されており、その結果 R_1 - ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 10

(3) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(6) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(7) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 20

(8) $-OH$ 、

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、

(13) $-CO-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、又は

(14) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、但し n_1 が0であるとき、 R_1 - ヘテロアリールは窒素によって炭素鎖に結合されておらず、あるいは 30

(VII) $-(CH_2)_{n-1}-(R_1 - \text{複素環})$ であって、 $R_1 - \text{複素環}$ がモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S-オキシド、チオモルホリニル S、S-ジオキシド、ペラジニル、ホモペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモペリジニル、ホモモルホリニル、ホモモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S-オキシド、テトラヒドロチエニル S、S-ジオキシド、ホモチオモルホリニル S-オキシドからなる群から選択され、 40

上式で $R_1 - \text{複素環}$ 基が、水素で置換された親 $R_1 - \text{複素環}$ 基の任意の原子によって結合されており、その結果 $R_1 - \text{複素環}$ 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}$ 50

R_{1-b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}$ R_{1-b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(5) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(6) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(7) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである $-NR_{N-2}R_{N-3}$

10

(8) $-OH$ 、

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}$ R_{1-b} からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(14) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

20

(15) $=O$ 、但し n_1 が 0 であるとき、 R_{1-} 複素環は窒素により炭素鎖に結合されておらず；

R_{20} が H 、 CH_3 、又は $C_2 \sim C_6$ アルキル若しくはアルケニルであり、これらはいずれも $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CON$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}$ R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換されてもよく；

上式で n が 0 又は 1 であり；

上式で R_C が $-R_A$ 、 $-O-R_A$ 、 $-X-R_A$ 、 $-NH-NHR_A$ 、 $-NR_{20}-NH$ R_A 、 $-NH-NR_{20}R_A$ 又は $-NR_{20}-NR_{20}R_A$ であり、前式で X が $-CH_2-$ 、 $-CH(R_A)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R_{20})-$ 、 $-N(R_A)-$ 、 $-NH-N(R_A)-$ 、又は $-NR_{20}-N(R_A)-$ であり；

30

上式で R_A が、

(I) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}$ R_{1-b} 、 $-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-S(=O)_{0 \sim 2}R_{1-a}$ 、 $-NR_{1-a}C=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、及び $-S(=O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

40

上式で R_{1-a} 及び R_{1-b} が、出現するごとに、独立に H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(II) $-(CH_2)_{0 \sim 3}-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ であって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、及び $-NR_{1-a}$ R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 3}-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

(III) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{C-}$ アリール であって、 R_{C-X} 及び R_{C-Y} が以下のものからなる群から独立に選択され、

$-H$ 、

50

1 個又は 2 個の $-OH$ で場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、
1 個、2 個、又は 3 個のハロゲン場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルコキシ

、
 $-(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
1 つ又は 2 つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
1 つ又は 2 つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及び
フェニル

又は

R_{C-X} 及び R_{C-Y} が、それらが結合する炭素と一緒に、炭素原子が 3 個、4 個、5 個、6 個又は 7 個の炭素環を形成し、1 つの炭素原子が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_{N-2}-$ 、及び $R_{C-アリール}$ から選択される基で場合によっては置換されており、かつ

$R_{C-アリール}$ が、出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、テトラニリル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) ハロゲン、

(5) $-CO_2H$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下のものからなる群から独立に選択される、 $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、：

(a) $-H$ 、

(b) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(i) $-OH$ 、及び

(ii) $-NH_2$ 、

(c) 独立に $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は OH である、1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル}) - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(i) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖

、
(j) $-R_{1-アリール}$ であって、 $R_{1-アリール}$ が出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又はテトラリニルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであっ

て、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(iv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(v) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(vi) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(vii) $-OH$ 、

(viii) $-C\equiv N$ 、

(ix) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(x) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(xi) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(xii) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(xiii) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(k) $-R_1$ - ヘテロアリールであって、 R_1 - ヘテロアリールが出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニル-S，S-ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_1 - ヘテロアリール基が、独立に以下のものである 1 個、2 個、3

10

20

30

40

50

個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 10

(iv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(v) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(vi) $-(CH_2)_0 \sim 4 - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(vii) $-OH$ 、

(viii) $-C \equiv N$ 、

(ix) $(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 20

(x) $(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(xi) $(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(xii) $(CH_2)_0 \sim 4 - CO - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(xiii) $(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(xiv) $(CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - SO_2 -$ 、及び

(xv) $(CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - C(O) -$ 、

(8) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、 30

(9) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (CH_2)_0 \sim 4 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_1 - \text{アリール}$ 、

(13) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_1 - \text{ヘテロアリール}$ 、

(14) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_1 - \text{複素環}$ 、

上式で $R_1 - \text{複素環}$ は、出現するごとにモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S -オキシド、チオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S -オキシド、テトラヒドロチエニル S 、 S -ジオキシド及びホモチオモルホリニル S -オキシドからなる群から独立に選択され、 40

上式で $R_1 - \text{複素環}$ 基が、水素で置換された親 $R_1 - \text{複素環}$ 基の任意の原子によって結合されており、その結果 $R_1 - \text{複素環}$ 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が独立に以下のものである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(c) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 10

(d) ハロゲン、

(e) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(f) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(g) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(h) $-OH$ 、

(i) $-C \equiv N$ 、

(j) $(CH_2)_0 \sim 4 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_0 \sim 4 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 20

(k) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(l) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(m) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(n) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び

(o) $=O$ 、

(p) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - SO_2 -$ 、

(q) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - C(O) -$ 、 30

(15) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} が出現するごとに、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジル N -オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S -オキシド、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が出現するごとに、以下のものからなる群から独立に選択される $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - O - R_{N-5}$:

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 40

(b) $-(CH_2)_0 \sim 2 - (R_1 - \text{アリール})$ 、

(c) $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_0 \sim 4 - (R_1 - \text{ヘテロアリール})$ 、

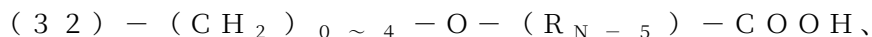
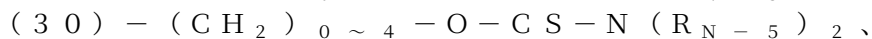
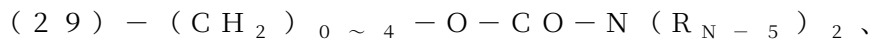
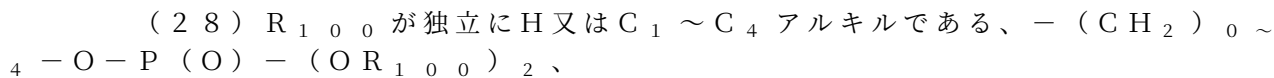
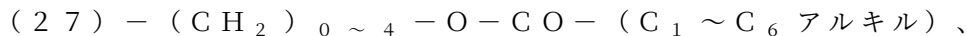
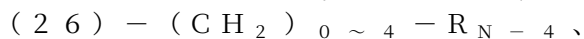
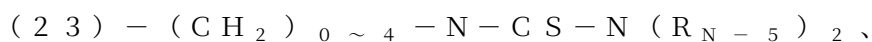
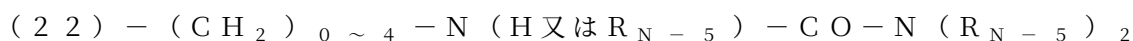
(17) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

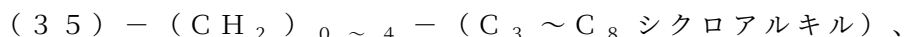
(19) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_0 \sim 4 - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、 50

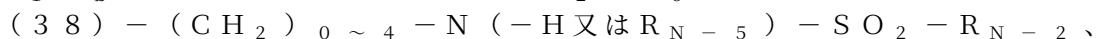


(34) $- (CH_2)_{0 \sim 4} - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であって、アルキル基が、F、Cl、Br、及びIからなる群から独立に選択される、1個、2個、3個、4個、又は5個の置換基で場合によっては置換された $- (CH_2)_{0 \sim 4} - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、



(36) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、



上式中で $R_C - \text{ヘテロアリール}$ が出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミジノニル、ジヒドロベンゾフラノニル、ピリジニルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、ピリミジニルN-オキシド、ピリダジニルN-オキシド、ピラジニルN-オキシド、キノリニルN-オキシド、インドリルN-オキシド、インドリニルN-オキシド、イソキノリルN-オキシド、キナゾリニルN-オキシド、キノキサリニルN-オキシド、フタラジニルN-オキシド、イミダゾリルN-

オキシド、イソオキサゾリルN-オキシド、オキサゾリルN-オキシド、チアゾリルN-オキシド、インドリジニルN-オキシド、インダゾリルN-オキシド、ベンゾチアゾリルN-オキシド、ベンズイミダゾリルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、オキサジアゾリルN-オキシド、チアジアゾリルN-オキシド、トリアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシド、及びベンゾチオピラニルS, S-ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式でR_C-ヘテロアリール基が、水素で置換された親R_C-ヘテロアリール基の任意の原子によって結合されており、その結果R_C-ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが、独立に以下のものである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(1) C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、及び-NR₁-a R₁-b からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されたC₁ ~ C₆ アルキル、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br、-I、

(5) -CO-OH、

(6) -C≡N、

(7) -(CH₂)_{0 ~ 4} -CO-NR_{N-2} R_{N-3}、

(8) -(CH₂)_{0 ~ 4} -CO-(C₁ ~ C₁₂ アルキル)、

(9) -(CH₂)_{0 ~ 4} -CO-(1つ、2つ、又は3つの二重結合を有するC₂ ~ C₁₂ アルケニル)、

(10) -(CH₂)_{0 ~ 4} -CO-(1つ、2つ、又は3つの三重結合を有するC₂ ~ C₁₂ アルキニル)、

(11) -(CH₂)_{0 ~ 4} -CO-(C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(12) -(CH₂)_{0 ~ 4} -CO-R₁-アリール、

(13) -(CH₂)_{0 ~ 4} -CO-R₁-ヘテロアリール、

(14) -(CH₂)_{0 ~ 4} -CO-R₁-複素環、

(15) -(CH₂)_{0 ~ 4} -CO-R_{N-4}、

(16) -(CH₂)_{0 ~ 4} -CO-O-R_{N-5}

(17) -(CH₂)_{0 ~ 4} -SO₂-NR_{N-2} R_{N-3}、

(18) -(CH₂)_{0 ~ 4} -SO-(C₁ ~ C₈ アルキル)、

(19) -(CH₂)_{0 ~ 4} -SO₂-(C₁ ~ C₁₂ アルキル)、

(20) -(CH₂)_{0 ~ 4} -SO₂-(C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(21) -(CH₂)_{0 ~ 4} -N(H又はR_{N-5})-CO-O-R_{N-5}、

(22) -(CH₂)_{0 ~ 4} -N(H又はR_{N-5})-CO-N(R_{N-5})₂

、

(23) -(CH₂)_{0 ~ 4} -N-CS-N(R_{N-5})₂、

(24) -(CH₂)_{0 ~ 4} -N(-H又はR_{N-5})-CO-R_{N-2}、

(25) -(CH₂)_{0 ~ 4} -NR_{N-2} R_{N-3}、

(26) -(CH₂)_{0 ~ 4} -R_{N-4}、

(27) -(CH₂)_{0 ~ 4} -O-CO-(C₁ ~ C₆ アルキル)、

(28) R₁₀₀が-H又はC₁ ~ C₄ アルキルである、-(CH₂)_{0 ~ 4} -O-P(O)-(OR₁₀₀)₂、

(29) -(CH₂)_{0 ~ 4} -O-CO-N(R_{N-5})₂、

(30) -(CH₂)_{0 ~ 4} -O-CS-N(R_{N-5})₂、

(31) -(CH₂)_{0 ~ 4} -O-(R_{N-5})、

(32) -(CH₂)_{0 ~ 4} -O-(R_{N-5})-COOH、

(33) -(CH₂)_{0 ~ 4} -S-(R_{N-5})、

10

20

30

40

50

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個}, 2 \text{ 個}, 3 \text{ 個}, 4 \text{ 個}, \text{又は} 5 \text{ 個の}-F$
 で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル)、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(V) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{C-アリール}-R_{101}-R_{C-アリール}$

、
 (VI) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{C-アリール}-R_{101}-R_{C-ヘテロアリール}$ 、

(VII) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{C-ヘテロアリール}-R_{101}-R_{C-アリール}$ 、

(VIII) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{C-ヘテロアリール}-R_{101}-R_{C-ヘテロアリール}$ 、

(IX) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{C-アリール}-R_{101}-R_{1-複素環}$

、
 (X) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{C-ヘテロアリール}-R_{101}-R_{1-複素環}$ 、

(XI) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{1-複素環}-R_{101}-R_{C-アリール}$ 、

(XII) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{1-複素環}-R_{101}-R_{C-ヘテロアリール}$ 、

(XIII) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{1-複素環}-R_{101}-R_{1-複素環}$ 、

上式で R_{101} が単結合、 $(CH_2)_{0 \sim 4}$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり、

(XIV) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_{1-複素環}$ 、

(XV) $[C(R_{C-1})(R_{C-2})]_{1 \sim 3}-CO-N(R_{C-3})_2$ であって、前式で R_{C-1} 及び R_{C-2} が同じであるか異なってもよく、以下のものから群から選択され：

(A) $-H$ 、

(B) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(C) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(D) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(E) $-(CH_2)_{1 \sim 2}-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(F) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(G) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-R_1$ - アリール、

(H) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-R_C$ - ヘテロアリール、

(I) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-R_1$ - 複素環、

(J) $-R_C$ - ヘテロアリール、

(K) $-R_1$ - 複素環、

10

(M) R_{C-4} が $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ である、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_1$ - アリール、

(N) $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_C$ - ヘテロアリール、

(O) $-R_1$ - アリール、

かつ R_{C-3} が出現するごとに独立に以下のものである：

(A) $-H$ 、

(B) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

20

(C) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(D) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(E) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

30

(F) $-R_1$ - アリール、

(G) $-R_C$ - ヘテロアリール、

(H) $-R_1$ - 複素環、

(I) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-R_1$ - アリール、

(J) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-R_C$ - ヘテロアリール、

(K) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-R_1$ - 複素環、

40

(XVI) $-CH(R_C\text{-アリール})_2$ 、

(XVII) $-CH(R_C\text{-ヘテロアリール})_2$ 、

(XVIII) $-CH(R_C\text{-アリール})(R_C\text{-ヘテロアリール})$ 、

(XIX) R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_1 - 複素環 と縮合した $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、又は シクロヘプチル環 であって、 シクロペンチル 、 シクロヘキシル 、又は $-\text{シクロヘプチルの 1 個の炭素が、}NH、NR_N-5、O、S(=O)_{0 \sim 2}$ で場合によっては置換されており、 シクロペンチル 、 シクロヘキシル 、又は $-\text{シクロヘプチルが 1 個又は 2 個の} -C_1 \sim C_3 \text{ アルキル、} -F、-OH、-SH、-C \equiv N、-CF_3、C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ、} =O、$ 又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換されている、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、又は シクロヘプチル環 、

50

(XX) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、

(XXI) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、

(XXI) R_{C-6} が $-(CH_2)_{0 \sim 6}-OH$ である、 $-(CH_2)_{0 \sim 1}-CH(R_{C-6})-(CH_2)_{0 \sim 1}-R_{C-アリール}$ 、

(XXII) $-(CH_2)_{0 \sim 1}-CH(R_{C-6})-(CH_2)_{0 \sim 1}-R_{C-ヘテロアリール}$ 、

(XXIII) $-CH(R_{C-アリール} \text{ 又は } R_{C-ヘテロアリール})-CO-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(XXIV) $-CH(CH_2-OH)-CH(OH)-アルキル-NO_2$ 、

(XXV) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-OH$ 、

(XXVII) $-CH_2-NH-CH_2-CH(O-CH_2-CH_3)_2$ 、

(XXVIII) $-H$ 、及び

(XXIX) $-(CH_2)_{0 \sim 6}-C(=NR_{1-a})(NR_{1-a}R_{1-b})$ である
] 化合物、及び薬剤として許容されるその塩又はエステルを意図する。

【0015】

本発明はまた、 β -セクレターゼ仲介のアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の切断を阻害するための、化合物、組成物、キット及び方法も提供する。より詳細には、本発明の化合物、組成物及び方法は、 $A\beta$ ペプチドの生成を阻害するため、及び病原形の $A\beta$ ペプチドと関連がある、任意のヒト又は動物の疾患又は状態を治療及び／又は予防するために有効である。

【0016】

本発明はまた、アルツハイマー病の発生の防止又は遅延を助長するため、軽度認知障害 (MCI) の患者を治療し、MCI から AD へと進行する恐れのある者においてアルツハイマー病の発生を防止又は遅延するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、起こり得るその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管性変性混合型痴呆を含む他の変性痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、パーキンソン症状を伴う前頭側頭部の痴呆 (FTDP)、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、又はびまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療するための、アルツハイマー病からなる群から選択された疾患若しくは状態を有し、又は患者が発症するのを予防する際に、そのような治療を必要とする患者を治療する方法であって、治療有効量の次式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルを投与することを含む方法を含む。

【0017】

本発明の化合物は、 β -セクレターゼ阻害活性を有する。本発明の化合物の阻害活性は、例えば、本明細書に記載してあるか当分野で知られている、1つ又は複数のアッセイを使用することによって容易に実証される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

一実施形態では、この治療方法は、疾患がアルツハイマー病である場合に使用できる。

【0019】

一実施形態では、この治療方法は、アルツハイマー病の発症を防ぎ又は遅らせるのを助長できる。

【0020】

一実施形態では、この治療方法は、疾患が軽度認知障害である場合に使用できる。

【0021】

一実施形態では、この治療方法は、疾患がダウン症候群である場合に使用できる。

【0022】

一実施形態では、この治療方法は、疾患がオランダ型遺伝性アミロイド性脳出血である場合に使用できる。

【0023】

一実施形態では、この治療方法は、疾患が脳アミロイド血管障害である場合に使用できる。

【0024】

一実施形態では、この治療方法は、疾患が変性痴呆である場合に使用できる。

【0025】

一実施形態では、この治療方法は、疾患がびまん性レビー小体型アルツハイマー病である場合に使用できる。

【0026】

一実施形態では、この治療方法は、現存する疾患を治療することができる。

【0027】

一実施形態では、この治療方法は、疾患が発生するのを予防することができる。

【0028】

一実施形態では、この治療方法は、次の治療有効量、すなわち、経口投与では約0.1 mg/日～約3,000 mg/日、好ましくは約1,000 mg/日、非経口、舌下、鼻腔内、くも膜下投与では約0.5～約500 mg/日、好ましくは約100 mg/日、デポー投与及び植込錠では約0.5 mg/日～約50 mg/日、局所投与では約0.5 mg/日～約200 mg/日、直腸投与では約0.5 mg～約500 mgを使用することができる。

【0029】

一実施形態では、この治療方法は、次の治療有効量、すなわち、経口投与では約1 mg/日～約100 mg/日、非経口投与では1日約5～約50 mgを使用することができる。

【0030】

一実施形態では、この治療方法は、約5 mg/日～約50 mg/日の経口投与の治療有効量を使用することができる。

【0031】

本発明はまた、本明細書中の式の化合物又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルを含む薬剤組成物を含む。

【0032】

本発明はまた、アルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせるのを助長する、軽度認知障害(MCI)の患者を治療し、MCIからADへと進行するはずの患者においてはアルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせる、ダウン症候群を治療する、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療する、脳アミロイド血管障害を治療し、可能性のあるその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐ、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するための、アルツハイマー病からなる群から選択された疾患若しくは状態を有する患者、及びそのような治療を必要とする患者の治療、又は患者におけるそのような疾患若しくは状態の予防に使用する医薬品の製造での本明細書中の式の化合物又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルの使用を含む。

【0033】

一実施形態では、本明細書中の式の化合物のこの使用法は、疾患がアルツハイマー病である場合に用いることができる。

10

20

30

40

50

【0034】

一実施形態では、本明細書中の式の化合物のこの使用法は、アルツハイマー病の発症を防ぐ又は遅らせるのを助長できる。

【0035】

一実施形態では、本明細書中の式の化合物のこの使用法は、疾患が軽度認知障害である場合に用いることができる。

【0036】

一実施形態では、本明細書中の式の化合物のこの使用法は、疾患がダウン症候群である場合に用いることができる。

【0037】

一実施形態では、本明細書中の式の化合物のこの使用法は、疾患がオランダ型遺伝性アミロイド性脳出血である場合に用いることができる。

【0038】

一実施形態では、本明細書中の式の化合物のこの使用法は、疾患が脳アミロイド血管障害である場合に用いることができる。

【0039】

一実施形態では、本明細書中の式の化合物のこの使用法は、疾患が変性痴呆である場合に用いることができる。

【0040】

一実施形態では、本明細書中の式の化合物のこの使用法は、疾患がびまん性レビー小体型アルツハイマー病である場合に用いることができる。

【0041】

一実施形態では、置換アミンのこの使用法は、次の酸、すなわち、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ (式中、 n は0から4)、 $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ (式中、 n は0から4)、 $\text{HOOC} - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOH}$ 、及びフェニル- COOH の塩からなる群から選択された薬剤として許容される酸の塩を用いる。

【0042】

本発明は、 β -セクレターゼ活性を阻害し、反応混合物中で、APP-695アミノ酸アイソタイプの番号のMet 596とAsp 597の間の部位、又はそのアイソタイプ若しくは変異体の対応する部位でのアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の切断を阻害し、細胞中でアミロイド β ペプチド (A β) の産生を抑制し、動物において β アミロイド斑の生成を抑制し、また脳中の β アミロイドの沈着を特徴とする疾患を治療又は予防する諸方法も含む。これらの方法はそれぞれ、治療有効量の本明細書中の式の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルを投与することを含む。

【0043】

本発明は、 β -セクレターゼ活性を阻害する方法であって、前記 β -セクレターゼを有効阻害量の本明細書中の式の化合物又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルに曝すことを含む方法も含む。

【0044】

一実施形態では、本発明の方法は、50マイクロモル未満の濃度で酵素の活性の50%を阻害する、化合物を使用する。

【0045】

一実施形態では、本発明の方法は、10マイクロモル以下の濃度で酵素の活性の50%を阻害する、化合物を使用する。

【0046】

一実施形態では、本発明の方法は、1マイクロモル以下の濃度で酵素の活性の50%を阻害する、化合物を使用する。

【0047】

一実施形態では、本発明の方法は、10ナノモル以下の濃度で酵素の活性の50%を阻

10

20

30

40

50

害する、化合物を使用する。

【0048】

一実施形態では、この方法は、前記β-セクレターゼを前記化合物に *in vitro* で曝すことを含む。

【0049】

一実施形態では、この方法は、前記β-セクレターゼを前記化合物に細胞中で曝すことを含む。

【0050】

一実施形態では、この方法は、動物の細胞中で前記β-セクレターゼを前記化合物に曝すことを含む。

10

【0051】

一実施形態では、この方法は、ヒトにおいて前記β-セクレターゼを前記化合物に曝すことを含む。

【0052】

本発明は、反応混合物中で、A P P-695アミノ酸アイソタイプの番号のM e t 596とA s p 597の間の部位、又はそのアイソタイプ若しくは変異体の対応する部位でのアミロイド前駆体タンパク質（A P P）の切断を阻害する方法であって、前記反応混合物を有効阻害量の本明細書中の式の化合物又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルに曝すことを含む方法も含む。

【0053】

20

一実施形態では、この方法は、次の切断部位、すなわち、A P P-751アイソタイプの番号のM e t 652とA s p 653の間、A P P-770アイソタイプの番号のM e t 671とA s p 672の間、A P P-695スウェーデン変異のL e u 596とA s p 597の間、A P P-751スウェーデン変異のL e u 652とA s p 653の間、又はA P P-770スウェーデン変異のL e u 671とA s p 672の間を使用する。

【0054】

一実施形態では、この方法は、前記反応混合物を *in vitro* で曝す。

【0055】

一実施形態では、この方法は、前記反応混合物を細胞中で曝す。

【0056】

30

一実施形態では、この方法は、動物細胞中で前記反応混合物を曝す。

【0057】

一実施形態では、この方法は、ヒト細胞中で前記反応混合物を曝す。

【0058】

本発明は、細胞中でアミロイドβペプチド（Aβ）の産生を阻害する方法であって、前記細胞に有効阻害量の本明細書中の式の化合物又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルを投与することを含む方法も含む。

【0059】

一実施形態では、この方法は、動物に投与することを含む。

【0060】

40

一実施形態では、この方法は、ヒトに投与することを含む。

【0061】

本発明は、動物においてβアミロイド斑の生成を阻害する方法であって、前記動物に有効阻害量の本明細書中の式の化合物又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルを投与することを含む方法も含む。

【0062】

一実施形態では、この方法は、ヒトに投与することを含む。

【0063】

本発明は、脳中のβアミロイドの沈着を特徴とする疾患を治療又は予防する方法であって、患者に有効治療量の本明細書中の式のヒドロキシエチレン化合物又は薬剤として許容

50

されるその塩若しくはエステルを投与することを含む方法も含む。

【0064】

一実施形態では、本発明の方法は、50マイクロモル未満の濃度で酵素の活性の50%を阻害する、化合物を使用する。

【0065】

一実施形態では、本発明の方法は、10マイクロモル以下の濃度で酵素の活性の50%を阻害する、化合物を使用する。

【0066】

一実施形態では、本発明の方法は、1マイクロモル以下の濃度で酵素の活性の50%を阻害する、化合物を使用する。

10

【0067】

一実施形態では、本発明の方法は、10ナノモル以下の濃度で酵素の活性の50%を阻害する、化合物を使用する。

【0068】

一実施形態では、この方法は、約0.1～約1000mg/日の範囲の治療量で化合物を使用する。

【0069】

一実施形態では、この方法は、約15～約1500mg/日の範囲の治療量で化合物を使用する。

【0070】

一実施形態では、この方法は、約1～約100mg/日の範囲の治療量で化合物を使用する。

20

【0071】

一実施形態では、この方法は、約5～約50mg/日の範囲の治療量で化合物を使用する。

【0072】

一実施形態では、この方法は、前記疾患がアルツハイマー病である場合に使用することができる。

【0073】

一実施形態では、この方法は、前記疾患が軽度認知障害、ダウン症候群、又はオランダ型遺伝性アミロイド性脳出血である場合に使用することができる。

30

【0074】

本発明は、本明細書中の式の化合物又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルとの錯体にした β -セクレターゼを含む組成物も含む。

【0075】

本発明は、 β -セクレターゼ錯体を生成する方法であって、前記錯体の生成に適する条件下、反応混合物中で β -セクレターゼを本明細書中の式の化合物又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルに曝すことを含む方法も含む。

【0076】

一実施形態では、この方法は、*in vitro*で曝すことを含む。

40

【0077】

一実施形態では、この方法は、反応混合物を細胞として使用する。

【0078】

本発明は、少なくとも1個の構成要素が、容器に封入された本明細書中の式の化合物を含んでいる、組み立ての可能な構成要素を含むコンポーネントキットも含む。

【0079】

一実施形態では、このコンポーネントキットは、凍結乾燥された化合物と、希釈剤を含めた少なくとも1種の別の構成要素とを含む。

【0080】

本発明は、複数の容器を含み、各容器が本明細書中の式の化合物又は薬剤として許容さ

50

れるその塩若しくはエステル of 1 回分又は複数回分の単位用量を含んでいる容器キットも含む。

【0081】

一実施形態では、この容器キットは、経口送達向けにできた各容器を含み、かつ錠剤、ゲル剤、又はカプセル剤を含む。

【0082】

一実施形態では、この容器キットは、非経口送達向けにできた各容器を含み、かつデポ製剤、シリンジ、アンプル、又はバイアルを含む。

【0083】

一実施形態では、この容器キットは、局所送達向けにできた各容器を含み、かつパッチ、メディパッド、軟膏、又はクリームを含む。 10

【0084】

本発明は、本明細書中の式の化合物又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルと、抗酸化剤、抗炎症薬、 γ セクレターゼ阻害剤、神経栄養剤 (neurotrophic agent)、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、スタチン、 $A\beta$ ペプチド、及び抗 $A\beta$ 抗体からなる群から選択された1種又は複数の治療薬とを含む薬品キットも含む。

【0085】

本発明は、本明細書中の式の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステル、及び不活性希釈剤又は可食担体を含む、組成物も含む。

【0086】

一実施形態では、本発明の組成物は、油である担体を含む。 20

【0087】

本発明は、本明細書中の式の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステル、及び結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、又は金箔を含む、組成物も含む。

【0088】

本発明は、本明細書中の式の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルを含む組成物も含み、これはクリーム、軟膏、又はパッチ中に分配される。

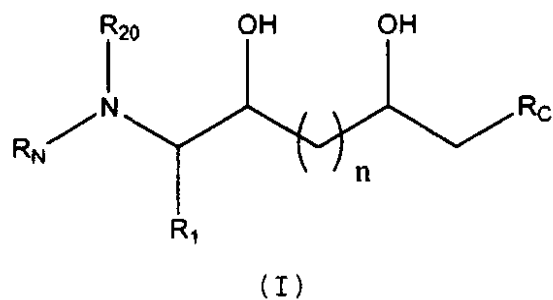
【0089】

本発明は、アルツハイマー病からなる群から選択される疾患又は状態を有する患者を治療するか、或いは患者が前記疾患又は状態になるのを予防する際の方法であって、アルツハイマー病の発症の予防又は遅延を助長するため、軽度認知障害 (MCI) を有する患者を治療するため、MCI から AD へと進行する恐れのある患者のアルツハイマー病の発症を予防又は遅延するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型のアミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血を治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、その予想される結果、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管性及び変性由来の混合型痴呆、パーキンソン病に付随する痴呆、進行性核上麻痺に付随する痴呆、皮質基底核変性症に付随する痴呆、びまん性レビー小体型のアルツハイマー病を含めた他の変性痴呆を治療するためであり、かつ、このような治療を必要とする患者を治療するための方法であって、 R_{20} 、 R_1 、 R_N 、 n 、及び R_C が上記又は下記で定義するものである式 (I) の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルを治療上有効量、投与することを含む方法を意図する。 30 40

【0090】

本発明はまた、式 (I) の化合物、

【化 2】



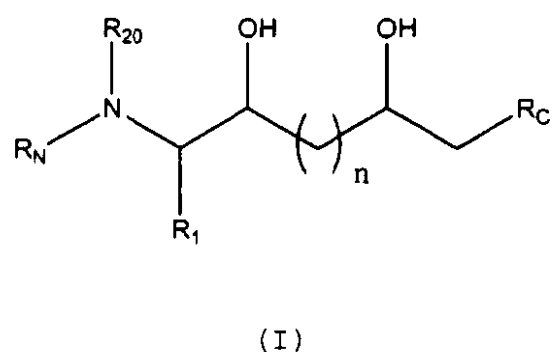
10

(上式で R_{20} 、 R_1 、 R_N 、 n 、及び R_C が上記又は下記で定義する通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくはエステルを作製するための方法を含む。

【0091】

広い態様では、本発明は、式 I

【化 3】



20

(R_N 、 R_{20} 、 R_1 、 n 及び R_C は上記で定義するものである) の化合物並びに薬剤として許容されるその塩及びエステルを提供する。一般に、本明細書中で開示した種々の式では、 R_{20} は H であることが好ましい。

30

【0092】

別の広い態様では、本発明は、式中、

R_1 が、

(I) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、($C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシで場合によっては置換された) $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (R_{1-a} 及び R_{1-b} は独立に、 $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである)、 $-OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(II) $-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

40

(III) $-CH_2-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(IV) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(V) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(VI) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-アリール})$ であって、 n_1 が 0 又は 1 であり、 R

50

1 - アリール がフェニル、 1 - ナフチル、 2 - ナフチル及びインダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラリニルであり、このような基はそのアリール環上で以下の独立に選択された 1 個、 2 個、 3 個、又は 4 個で場合により置換されており：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、 2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、 2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、 2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(E) 1 個、 2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(F) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(G) $-OH$ 、

(H) $-C \equiv N$ 、

(I) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、 2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(J) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(K) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(L) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(V I I) $-(CH_2)_{n-1}-(R_{1-} \text{ヘテロアリール})$ であって、 R_{1-} ヘテロアリールが、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリニル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、

10

20

30

40

50

キノオキサリニルN-オキシド、フタラジニルN-オキシド、イミダゾリルN-オキシド、イソオキサゾリルN-オキシド、オキサゾリルN-オキシド、チアゾリルN-オキシド、インドリジニルN-オキシド、インダゾリルN-オキシド、ベンゾチアゾリルN-オキシド、ベンズイミダゾリルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、オキサジアゾリルN-オキシド、チアジアゾリルN-オキシド、トリアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシド、ベンゾチオピラニルS, S-ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_1 -ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_1 -ヘテロアリール基の任意の環原子によって $-(CH_2)_{n_1}-$ に結合されており、その結果 R_1 -ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールは1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(6) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(7) $-OH$ 、

(8) $-C \equiv N$ 、

(9) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(10) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(11) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(12) $-CO-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、

(13) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ (但し、 n_1 が0 のとき、 R_1 -ヘテロアリールは窒素で炭素鎖結合していない)

(VII) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1\text{-複素環})$ であって、 R_1 -複素環が、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS, S-ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS, S-ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニルS-オキシド、テトラヒドロチエニルS, S-ジオキシド、ホモチオモルホリニルS-オキシドからなる群から選択され、

上式で R_1 -複素環基が、水素で置換された親 R_1 -複素環基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_1 -複素環基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換

10

20

30

40

50

されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 10

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(6) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(7) $-OH$ 、

(8) $-C \equiv N$ 、

(9) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 20

(10) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(11) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(12) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(13) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(14) $=O$ 、但し n_1 が0であるとき、 $R_{1-\text{複素環}}$ は窒素によって炭素鎖と結合しておらず；

ここで、 R_N は、 30

(I) $R_{N-1}-X_N$ であって、 X_N は、

(A) $-CO-$ 、

(B) $-SO_2-$

からなる群から選択され、 R_{N-1} は、以下からなる群から選択され：

(A) R_N -アリールであって、 R_N -アリールは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラリニル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルであり、同じであるか異なってもよい1個、2個、又は3個の以下の置換基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 40

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ であって、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じであるか異なり、以下からなる群から選択される $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ：

- (a) $-H$ 、
 (b) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、
 (i) $-OH$ 、
 (ii) $-NH_2$

からなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(c) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-I$ から独立に選択される 1 個から 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

- (d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
 (e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、
 (g) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 (h) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、
 (i) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ ヒドロカル

10

ビル鎖、

(j) $-R_1$ - アリール、

(k) $-R_1$ - ヘテロアリール

(8) $-(CH_2)_0 \sim 4 -CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_0 \sim 4 -CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ又は} 3 \text{ つの二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

20

(10) $-(CH_2)_0 \sim 4 -CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ又は} 3 \text{ つの三重結合を有する } C_2 \sim C_7 \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_0 \sim 4 -CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_0 \sim 4 -CO-R_1$ - アリール、

(13) $-(CH_2)_0 \sim 4 -CO-R_1$ - ヘテロアリール、

(14) $-(CH_2)_0 \sim 4 -CO-R_1$ - 複素環、

(15) $-(CH_2)_0 \sim 4 -CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S -オキシド、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_0 \sim 4 -CO-R_{N-4}$ 、

30

(16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_0 \sim 4 -CO-O-R_{N-5}$ ：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_0 \sim 2 - (R_1 \text{ - アリール})$ 、

(c) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

40

(f) $-(CH_2)_0 \sim 2 - (R_1 \text{ - ヘテロアリール})$ 、

(17) $-(CH_2)_0 \sim 4 -SO_2 -NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_0 \sim 4 -SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_0 \sim 4 -SO_2 -(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_0 \sim 4 -SO_2 -(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) R_{N-5} が同じであるか異なってもよい、 $-(CH_2)_0 \sim 4 -N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、

(22) R_{N-5} が同じであるか異なってもよい、 $-(CH_2)_0 \sim 4 -N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、

(23) R_{N-5} が同じであるか異なってもよい、 $-(CH_2)_0 \sim 4 -N-C$

50

S - N (R_{N-5})₂、

(24) - (CH₂)_{0~4} - N (H又はR_{N-5}) - CO - R_{N-2}、

(25) - (CH₂)_{0~4} - NR_{N-2}R_{N-3}、

(26) - (CH₂)_{0~4} - R_{N-4}、

(27) - (CH₂)_{0~4} - O - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(28) R_{N-1} が -H 又は C₁ ~ C₄ アルキルである、- (CH₂)_{0~4} -

O - P (O) - (OR₁₀₀)₂、

(29) - (CH₂)_{0~4} - O - CO - N (R_{N-5})₂、

(30) - (CH₂)_{0~4} - O - CS - N (R_{N-5})₂、

(31) - (CH₂)_{0~4} - O - (R_{N-5})₂、

(32) - (CH₂)_{0~4} - O - (R_{N-5})₂ - COOH、

(33) - (CH₂)_{0~4} - S - (R_{N-5})₂、

(34) - (CH₂)_{0~4} - O - (1個、2個、3個、4個、又は5個の - F

で場合によっては置換されたC₁ ~ C₆ アルキル)、

(35) C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

(36) 1つ又は2つの二重結合を有するC₂ ~ C₆ アルケニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} で場合によっては置換されたC₂ ~ C₆ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有するC₂ ~ C₆ アルキニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} で場合によっては置換されたC₂ ~ C₆ アルキニル、

(38) - (CH₂)_{0~4} - N (-H又はR_{N-5}) - SO₂ - R_{N-2}、又は

(39) - (CH₂)_{0~4} - C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

(B) - R_N - ヘテロアリール であって、R_N - ヘテロアリール が R₁ - ヘテロアリール と同じ定義を有し、上式で R_N - ヘテロアリール 基が、水素で置換された親 R_N - ヘテロアリール 基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_N - ヘテロアリール 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが以下から独立に選択された1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(1) C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₁ ~ C₆ アルキル、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br、-I、

(5) -CO-OH、

(6) -C≡N、

(7) - (CH₂)_{0~4} - CO - NR_{N-2}R_{N-3}、

(C) R_N - アリール - W - R_N - アリール、

(D) R_N - アリール - W - R_N - ヘテロアリール、

(E) R_N - 複素環 が R₁ - 複素環 と同じである R_N - アリール - W - R_N - 複素環

、

(F) R_N - ヘテロアリール - W - R_N - アリール、

(G) R_N - ヘテロアリール - W - R_N - ヘテロアリール、

(H) R_N - ヘテロアリール - W - R_N - 複素環、

(I) R_N - 複素環 - W - R_N - アリール、

(J) R_N - 複素環 - W - R_N - ヘテロアリール、

10

20

30

40

50

(K) R_N - 複素環 - W - R_N - 複素環、
上式でWは以下のものであり、

- (7) $-(CH_2)_0 \sim 4-$ 、
(8) $-O-$ 、
(9) $-S(O)_0 \sim 2-$ 、
(10) $-N(R_N - 5)-$ 、又は
(5) $-CO-$ 、

R_{20} がH、 CH_3 、又は $C_2 \sim C_6$ アルキル若しくはアルケニルであり、これらはいずれも $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CON$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されてもよく；

n が0又は1であり；

R_C が $-R_A$ 、 $-O-R_A$ 、 $-X-R_A$ 、 $-NH-NHR_A$ 、 $-NR_{20}-NHR_A$ 、 $-NH-NR_{20}R_A$ 又は $-NR_{20}-NR_{20}R_A$ であり、前式でXが $-CH_2-$ 、 $-CH(R_A)$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R_{20})-$ 、 $-N(R_A)-$ 、 $-NH-N(R_A)-$ 、又は $-NR_{20}-N(R_A)-$ であり；

上式で R_A が、

(I) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-S(=O)_0 \sim 2R_{1-a}$ 、 $-NR_{1-a}C=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、及び $-S(=O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

上式で R_{1-a} 及び R_{1-b} が、出現するごとに、独立にH又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(II) $-(CH_2)_0 \sim 3-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ であって、シクロアルキルが $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい $-(CH_2)_0 \sim 3-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$

(III) $-(CR_C - X R_C - Y)_0 \sim 4-R_C$ -アリールであって、 $R_C - X$ 及び $R_C - Y$ が以下のものからなる群から独立に選択され、

- $-H$ 、
1個又は2個の $-OH$ で場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、
1個、2個、又は3個のハロゲンで場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルコキシ

- $-(CH_2)_0 \sim 4-C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、
1つ又は2つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
1つ又は2つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及び
フェニル

又は

$R_C - X$ 及び $R_C - Y$ が、それらが結合する炭素と一緒に、炭素原子が3個、4個、5個、6個又は7個の炭素環を形成し、1つの炭素原子が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_N - 2-$ 、及び R_C -アリールから選択される基で場合によっては置換されており、かつ

R_C -アリールが、出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、テトラニリル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されており；

10

20

30

40

50

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) ハロゲン、

(5) $-CO_2H$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下のものからなる群から独立に選択される、 $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(a) $-H$ 、

(b) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(i) $-OH$ 、及び

(ii) $-NH_2$ 、

(c) 独立に $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-OH$ である、1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル}) - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(i) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖

、

(j) $-R_{1-アリール}$ であって、 $R_{1-アリール}$ が出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又はテトラリニルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(iv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(v) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(vi) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(vii) $-OH$ 、

(viii) $-C \equiv N$ 、

(ix) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シク

ロアルキル、

(x) $-\text{CO}- (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(x i) $-\text{SO}_2 - \text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、

(x i i) $-\text{CO}- \text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、又は

(x i i i) $-\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

(k) $-\text{R}_1 -$ ヘテロアリールであって、 $\text{R}_1 -$ ヘテロアリールが出現する
 ごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インド
 リニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キ
 ノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾ
 リル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾ
 リル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾ
 リル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソ
 チアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソク
 ロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテ
 トラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオ
 キサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエ
 ニル、プリニル、ベンゾジオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジ
 ニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジ
 ヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベ
 ンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニ
 ル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、
 ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマ
 リニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオ
 キサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-
 オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、
 インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、
 キノオキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、
 イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、
 インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキ
 シド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-
 オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-
 オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシ
 ドからなる群から独立に選択され、

上式で $\text{R}_1 -$ ヘテロアリール基が、独立に以下のものである1個、2個、3
 個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(i) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであって、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び
 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で
 場合によっては置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

(i i) $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群か
 ら独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$
 アルケニル、

(i i i) $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであって、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a} \text{R}_{1-b}$ からなる群
 から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$
 アルキニル、

(i v) $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 及び $-\text{I}$ 、

(v) 1個、2個、又は3個の $-\text{F}$ で場合によっては置換された $-\text{C}_1$
 $\sim \text{C}_6$ アルコキシ、

$(vi) - (CH_2)_0 \sim 4 - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 $(vii) - OH$ 、
 $(viii) - C \equiv N$ 、
 $(ix) (CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_1 - a R_1 - b$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

$(x) (CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 $(xi) (CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 $(xii) (CH_2)_0 \sim 4 - CO - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 $(xiii) (CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 $(xiv) (CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - SO_2 -$ 、及び
 $(xv) (CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - C(O) -$ 、
 $(8) - (CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 $(9) - (CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、
 $(10) - (CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、
 $(11) - (CH_2)_0 \sim 4 - CO - (CH_2)_0 \sim 4 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアル$

10

キル)、

$(12) - (CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_1 - \text{アリール}$ 、
 $(13) - (CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_1 - \text{ヘテロアリール}$ 、
 $(14) - (CH_2)_0 \sim 4 - CO - R_1 - \text{複素環}$ 、

20

上式で $R_1 - \text{複素環}$ は、出現するごとにモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S -オキシド、チオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S -オキシド、テトラヒドロチエニル S 、 S -ジオキシド及びホモチオモルホリニル S -オキシドからなる群から独立に選択され、

30

上式で $R_1 - \text{複素環}$ 基が、水素で置換された親 $R_1 - \text{複素環}$ 基の任意の原子によって結合されており、その結果 $R_1 - \text{複素環}$ 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_1 - a R_1 - b$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_1 - a R_1 - b$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

40

(c) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_1 - a R_1 - b$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(d) ハロゲン、

(e) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(f) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

50

(g) $-N R_{N-2} R_{N-3}$ 、

(h) $-OH$ 、

(i) $-C \equiv N$ 、

(j) $(CH_2)_{0 \sim 4} - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-N R_{1-a} R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_{0 \sim 4} - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(k) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(l) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - N R_{1-a} R_{1-b}$ 、

(m) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - N R_{1-a} R_{1-b}$ 、

(n) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び

(o) $=O$ 、

(p) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(R_{N-2}) - SO_2 -$ 、

(q) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(R_{N-2}) - C(O) -$ 、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} が出現するごとに、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジルN-オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が出現するごとに、以下のものからなる群から独立に選択される $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - O - R_{N-5}$ ：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2} - (R_{1-a} \text{ アリール})$ 、

(c) $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - (R_{1-a} \text{ ヘテロアリール})$ 、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - N R_{N-2} R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N R_{N-2} R_{N-3}$ 、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) R_{100} が独立に H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - P(O) - (OR_{100})_2$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CS - N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5}) - COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - S - (R_{N-5})$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であって、アルキル基が、 F 、 Cl 、 Br 、及び I からなる群から独立に選択される、1 個、2 個、3 個、4

10

20

30

40

50

個、又は5個の置換基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

(36) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、

(IV) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_{0 \sim 4}-R_C$ - ヘテロアリールであって、

上式中で R_C - ヘテロアリールが出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミジノニル、ジヒドロベンゾフラノニル、ピリジニルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、ピリミジニルN-オキシド、ピリダジニルN-オキシド、ピラジニルN-オキシド、キノリニルN-オキシド、インドリルN-オキシド、インドリニルN-オキシド、イソキノリルN-オキシド、キナゾリニルN-オキシド、キノキサリニルN-オキシド、フタラジニルN-オキシド、イミダゾリルN-オキシド、イソオキサゾリルN-オキシド、オキサゾリルN-オキシド、チアゾリルN-オキシド、インドリジニルN-オキシド、インダゾリルN-オキシド、ベンゾチアゾリルN-オキシド、ベンズイミダゾリルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、オキサジアゾリルN-オキシド、チアジアゾリルN-オキシド、トリアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシド、及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_C - ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_C - ヘテロアリール基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_C - ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが、独立に以下のものである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

10

20

30

40

50

- (4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、
 (5) $-CO-OH$ 、
 (6) $-C \equiv N$ 、
 (7) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (8) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (9) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (1\text{つ、}2\text{つ、又は}3\text{つの二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、
 (10) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (1\text{つ、}2\text{つ、又は}3\text{つの三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、
 (11) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (12) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{アリール}$ 、
 (13) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{ヘテロアリール}$ 、
 (14) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{複素環}$ 、
 (15) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ 、
 (16) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - O - R_{N-5}$ 、
 (17) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (18) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
 (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、
 (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$ 、
 (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、
 (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、
 (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{N-4}$ 、
 (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (28) R_{100} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ である、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - P(O) - (OR_{100})_2$ 、
 (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、
 (30) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CS - N(R_{N-5})_2$ 、
 (31) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})$ 、
 (32) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5}) - COOH$ 、
 (33) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - S - (R_{N-5})$ 、
 (34) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (1\text{個、}2\text{個、}3\text{個、}4\text{個、又は}5\text{個の}-F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (35) $C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、
 (36) $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、
 (37) $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、
 (38) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - SO_2 - R_{N-2}$ 、
 (39) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (V) $-(CR_C - X R_C - Y)_{0 \sim 4} - R_C - \text{アリール} - R_{101} - R_C - \text{アリール}$ 、
 (VI) $-(CR_C - X R_C - Y)_{0 \sim 4} - R_C - \text{アリール} - R_{101} - R_C - \text{ヘテロアリール}$ 、
 (VII) $-(CR_C - X R_C - Y)_{0 \sim 4} - R_C - \text{ヘテロアリール} - R_{101} - R_C$

－アリール、

(V I I I)－(C R_C－X R_C－Y)₀₋₄－R_C－ヘテロアリール－R_{1 0 1}－R

C－ヘテロアリール、

(I X)－(C R_C－X R_C－Y)₀₋₄－R_C－アリール－R_{1 0 1}－R₁－複素環

、

(X)－(C R_C－X R_C－Y)₀₋₄－R_C－ヘテロアリール－R_{1 0 1}－R₁－複

素環、

(X I)－(C R_C－X R_C－Y)₀₋₄－R₁－複素環－R_{1 0 1}－R_C－アリール

、

(X I I)－(C R_C－X R_C－Y)₀₋₄－R₁－複素環－R_{1 0 1}－R_C－ヘテロ

アリール、

(X I I I)－(C R_C－X R_C－Y)₀₋₄－R₁－複素環－R_{1 0 1}－R₁－複素

環、

上式でR_{1 0 1}が単結合、(CH₂)₀₋₄、－O－、－NH－、又は－N(C₁～C₆アルキル)であり、

(X I V)－(C R_C－X R_C－Y)₀₋₄－R₁－複素環、

(X V)－[C(R_{C-1})(R_{C-2})]₁₋₃－CO－N(R_{C-3})₂であって、前式でR_{C-1}及びR_{C-2}が同じであるか異なってもよく、以下のものからなる群から選択され：

(A)－H、

(B)－C₁～C₆アルキルであって、C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、－O－フェニル、及び－NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された－C₁～C₆アルキル、

(C) 1つ又は2つの二重結合を有するC₂～C₆アルケニルであって、C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、－O－フェニル、及び－NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂～C₆アルケニル

、

(D) C₂～C₆アルキニルであって、C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、－O－フェニル、及び－NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂～C₆アルキニル、

(E)－(CH₂)₁₋₂－S(O)₀₋₂－(C₁～C₆アルキル)、

(F)－(CH₂)₀₋₄－C₃～C₇シクロアルキルであって、C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、－O－フェニル、及び－NR_{1-a}R_{1-b}からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された－(CH₂)₀₋₄－C₃～C₇シクロアルキル、

(G)－(C₁～C₄アルキル)－R₁－アリール、

(H)－(C₁～C₄アルキル)－R_C－ヘテロアリール、

(I)－(C₁～C₄アルキル)－R₁－複素環、

(J)－R_C－ヘテロアリール、

(K)－R₁－複素環、

(M) R_{C-4}が－O－、－S－又は－NR(C₁～C₆アルキル)－である、－(CH₂)₁₋₄－R_{C-4}－(CH₂)₀₋₄－R₁－アリール、

(N)－(CH₂)₁₋₄－R_{C-4}－(CH₂)₀₋₄－R_C－ヘテロアリール、

(O)－R₁－アリール、

かつR_{C-3}が出現するごとに独立に以下のものである：

(A)－H、

10

20

30

40

50

(B) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(C) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(D) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(E) $-(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(F) $-R_1$ - アリール、

(G) $-R_C$ - ヘテロアリール、

(H) $-R_1$ - 複素環、

(I) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_1$ - アリール、

(J) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_C$ - ヘテロアリール、

(K) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_1$ - 複素環、

(XVI) $-CH(R_C - \text{アリール})_2$ 、

(XVII) $-CH(R_C - \text{ヘテロアリール})_2$ 、

(XVIII) $-CH(R_C - \text{アリール})(R_C - \text{ヘテロアリール})$ 、

(XIX) R_C - アリール又は R_C - ヘテロアリール又は R_1 - 複素環と縮合した $-シクロペンチル$ 、 $-シクロヘキシル$ 、又は $-シクロヘプチル$ 環であって、 $-シクロペンチル$ 、 $-シクロヘキシル$ 、又は $-シクロヘプチル$ の 1 個の炭素が、 NH 、 NR_{N-5} 、 O 、 $S(=O)_0 \sim 2$ で場合によっては置換されており、 $-シクロペンチル$ 、 $-シクロヘキシル$ 、又は $-シクロヘプチル$ が 1 個又は 2 個の $-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $=O$ 、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換されていてもよい、 $-シクロペンチル$ 、 $-シクロヘキシル$ 、又は $-シクロヘプチル$ 環、

(XX) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、

(XXI) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、

(XXII) $R_C - 6$ が $-(CH_2)_0 \sim 6 - OH$ である、 $-(CH_2)_0 \sim 1 - CHR_C - 6 - (CH_2)_0 \sim 1 - R_C$ - アリール、

(XXIII) $-(CH_2)_0 \sim 1 - CHR_C - 6 - (CH_2)_0 \sim 1 - R_C$ - ヘテロアリール、

(XXIV) $-CH(-R_C - \text{アリール} \text{ 又は } R_C - \text{ヘテロアリール}) - CO - O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(XXV) $-CH(-CH_2 - OH) - CH(-OH) - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - NO_2$ 、

10

20

30

40

50

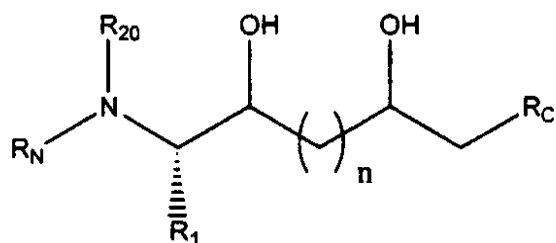
(XXV) - (C₁ ~ C₆ アルキル) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル) - OH、
 (XXVII) - CH₂ - NH - CH₂ - CH (-O - CH₂ - CH₃)₂、
 (XXVIII) - H、及び
 (XXIX) - (CH₂)_{0 ~ 6} - C (=NR_{1-a}) (NR_{1-a} R_{1-b}) である
 式 I の化合物を提供する。

【0093】

本発明の一態様では、式 I の化合物は以下に示した立体化学を有することが好ましい。

【0094】

【化4】



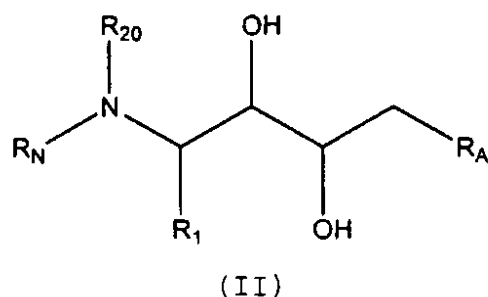
10

【0095】

別の態様では、本発明は、式 II の化合物及び薬剤として許容できるその塩及びエステルを提供する：

20

【化5】

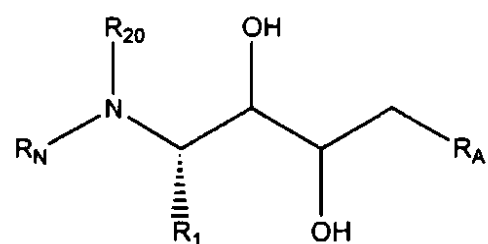


30

式中、R_N、R₂₀、R₁ 及び R_A は上記で定義するものである。この実施形態に従って、式 II の化合物は以下に示した立体化学を有することが好ましい。

【0096】

【化6】

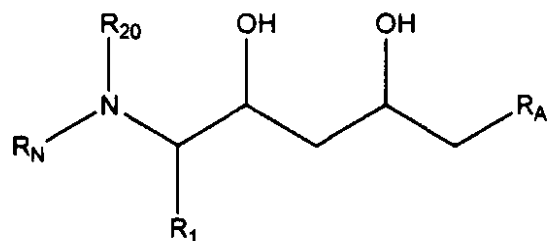


40

【0097】

さらに別の実施形態では、本発明は、式 III の化合物及び薬剤として許容できるその塩及びエステルを提供する：

【化 7】



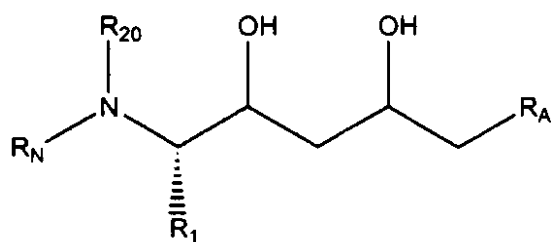
(III)

10

式中、 R_N 、 R_{20} 、 R_1 及び R_A は上記で定義するものである。この実施形態に従って、式 III の化合物は以下に示した立体化学を有することが好ましい。

【0098】

【化 8】

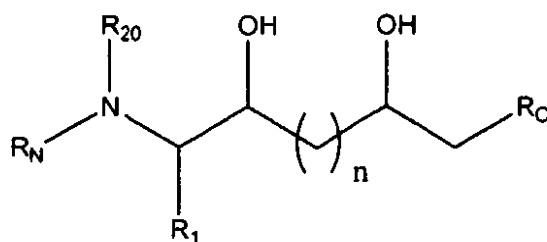


20

【0099】

さらに別の実施形態では、本発明は、式 (IV) の化合物及び薬剤として許容できるその塩及びエステルを提供する：

【化 9】



(IV)

30

[式中、 R_N 、 R_{20} 、 R_1 、及び n が上記で定義するものであり、 n が 0 のとき、 R_C が $-O-R_A$ 、 $-NH-NHR_A$ 、 $-NR_{20}-NHR_A$ 、 $-NH-NR_{20}-R_A$ 、又は $-NR_{20}-NR_{20}-R_A$ であり、

n が 1 のとき、 R_C が $-X-R_A$ であり、かつ X が O 、 CH_2 、 CHR_A 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NH 、 NR_{20} 、 NR_A 、 $NH-NR_A$ 、又は $NR_{20}-NR_A$ であり、

かつ R_A が以下のものであり、

(I) $-C_1 \sim C_8$ アルキルであって、以下のものからなる群から独立に選択される 1 ～ 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_8$ アルキル：

40

- a) アリール
- b) ヘテロアリール
- c) ヘテロシクリル
- d) CN
- e) O-R_{1-a}
- f) NR_{1-a}R_{1-b}
- g) C(O) NR_{1-a}R_{1-b}
- h) NR_{1-a}C(O) R_{1-b}
- i) NR_{1-a}C(O) NR_{1-a}R_{1-b}
- j) S(O)₂R_{1-a}
- k) S(O)₂ NR_{1-a}R_{1-b}
- l) NR_{1-a}S(O)₂R_{1-b};

10

(I I) アリール、ヘテロアリール、又は複素環であって、X-R_A が-NH-NR_A 20
 R_A 又は-NR_A R_A であるとき、基 R_A R_A が場合によっては結合して5～7員環を形成することができ、その環中に場合によってはO又はN原子を含み、このような環は以下の
 のもので場合によっては置換されており：

- a) OH
- b) O-R_{1-a}
- c) アリール
- d) ヘテロアリール
- e) (CH₂)₀₋₄-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}
- f) (CH₂)₀₋₄-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}
- g) (CH₂)₀₋₄-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}
- h) C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}
- i) NR_{N-2}R_{N-3};

30

この実施形態中で使用するとき、R_{1-a} 及び R_{1-b} は以下のものからなる群から独 40
 立に選択され：

- a) H
- b) C_1-C_7 アルキル
- c) $(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}$
- d) $(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$
- e) $(CH_2)_{1-4}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$
- f) $(CH_2)_{1-4}-O-R_{N-2}$
- g) アリール
- h) ヘテロアリール
- i) ヘテロシクリル;

10

この実施形態中で使用するとき、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は以下のものからなる群から独立に選択され：

i) H

ii) $C_1 \sim C_7$ アルキルであって、以下のものからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_7$ アルキル：

20

1. OH

2. アリール

3. ヘテロアリール

iii) $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$

iv) $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル

v) アリール

vi) ヘテロアリール

vii) 複素環

R_{N-2} 及び R_{N-3} は、以下の例において一緒に出現する場合：

- $(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}$

30

- $(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

- $(CH_2)_{1-4}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

5～7 員環を場合によっては形成することができ、この場合環の $R_{N-2}-R_{N-3}$ 部分の 0～1 個の原子は、窒素又は酸素を場合によっては含むことができ；

R_{1-a} 及び R_{1-b} は、以下の例において一緒に出現する場合：

- $NR_{1-a}R_{1-b}$

40

- $C(O)NR_{1-a}R_{1-b}$

- $NR_{1-a}C(O)R_{1-b}$

- $NR_{1-a}C(O)NR_{1-a}R_{1-b}$

- $S(O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$

- $NR_{1-a}S(O)_2R_{1-b}$;

5～7 員環を場合によっては形成することができ、この場合環の $R_{1-a}-R_{1-b}$ 部分の 0～1 個の原子は、窒素又は酸素を場合によっては含むことができ；

50

この実施形態中で使用するとき、アルキルは直鎖、分岐鎖、シクロアルキル、及びシクロアルキルメチルを含むと定義され、1個若しくは2個のアルケン結合、又は1個のアルキン結合を場合によっては含むことができ、このようなアルキル基は以下のものからなる群から独立に選択される1～3個の基で場合によっては置換することができる：

- a) OH,
- b) $\text{NR}_{1-c}\text{R}_{1-d}$
- c) $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{1-c}\text{R}_{1-d}$
- d) $\text{NC}(\text{O})\text{R}_{1-c}\text{R}_{1-d}$
- e) $\text{NC}(\text{O})\text{NR}_{1-c}\text{R}_{1-d}$
- f) $\text{NS}(\text{O})_2\text{R}_{1-c}\text{R}_{1-d}$
- g) NR_{1-c} -アリール
- h) NR_{1-c} -ヘテロアリール
- i) アリール
- j) ヘテロアリール
- k) ヘテロシクリル；

10

20

この実施形態中では、アルキルがシクロアルキル又はシクロアルキルメチルであるとき、1個又は2個の環の炭素を、以下のものからなる群から独立に選択される基で場合によっては置換することができる：

- i) -O-
- ii) $-\text{NR}_{1-a}$
- iii) $-\text{NC}(\text{O})\text{R}_{1-c}$
- iv) $-\text{NC}(\text{O})\text{NR}_{1-c}\text{R}_{1-d}$
- v) $-\text{NS}(\text{O})_2\text{R}_{1-c}$
- vi) -N-アリール
- vii) -N-ヘテロアリール；

30

さらにこの実施形態中では、シクロアルキルは、追加の芳香族又は非芳香族で、炭素環又は複素環の、3～7個の環原子を含む環と場合によっては縮合することができる、この場合、この追加の縮合環は、以下のものからなる群から独立に選択される1～3個の基で場合によっては置換することができる：

40

1. OH
2. $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)
3. $-\text{NR}_{1-c}$ 及び R_{1-d}
4. $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{1-c}\text{R}_{1-d}$
5. $-\text{NC}(\text{O})\text{R}_{1-c}\text{R}_{1-d}$
6. $-\text{NC}(\text{O})\text{NR}_{1-c}\text{R}_{1-d}$
7. $-\text{NC}(\text{O})_2\text{R}_{1-c}\text{R}_{1-d}$
8. 芳香環上のハロゲン、縮合環が芳香族であるハロゲン；

さらにこの実施形態中では、シクロアルキル又はシクロアルキルメチルは、追加の芳香環と縮合しない場合、1個又は2個のアルケン結合を場合によっては含むことがで

50

き；

この実施形態中で使用するとき、ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニルであってよく；

10

この実施形態中で使用するとき、アリールはフェニル及び二環式環から選択することができ、フェニルは3～4員を含む他の非芳香環と縮合し、その環員は炭素と、場合によっては、窒素及び酸素からなる群から独立に選択される1個又は2個の非炭素原子から構成され；

20

さらにこの実施形態中で使用するとき、ヘテロアリール及びアリールが第2の非芳香環を有する場合、前記非芳香環は、炭素環員と直接結合したカルボニル基を含むことができ；

さらにこの実施形態中で使用するとき、アリール及びヘテロアリールは、以下のものからなる群から独立に選択される1個又は2個の基で場合によっては置換することができる；

30

- a) OR_{1-c}
- b) $NR_{1-c}R_{1-d}$
- c) $C(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- d) $NC(O)R_{1-c}R_{1-d}$
- e) $NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- f) $NS(O)_2R_{1-c}R_{1-d}$
- g) NR_{1-c} チアゾリル
- h) NR_{1-c} イミダゾリル
- i) NR_{1-c} オキサゾリル；

40

さらにこの実施形態中で使用するとき、複素環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、インドリニル、又はイソクロマニルからなる群から選択することができ、かつ複素環は、以下のものからなる群から独立に選択される1個又は2個の基で場合によっては置換することができる；

- a) =O
- b) -OH-NR_{1-c}R_{1-d}
- b) -C(O)NR_{1-c}R_{1-d}
- c) -NC(O)R_{1-c}R_{1-d}
- d) -NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}
- e) -NS(O)₂R_{1-c}R_{1-d}
- f) -NR_{1-a} アリール
- g) -NR_{1-a} ヘテロアリール
- h) -アリール
- i) -ヘテロアリール;

10

この実施形態中使用するとき、R_{1-c} 及び R_{1-d} は出現するごとに、以下のものからなる群から独立に選択することができ：

- a) -H
- b) -C₁-C₆ アルキル
- c) -(CH₂)₀₋₂-NR_{1-e}R_{1-f}
- d) -(CH₂)₀₋₂-C(O)NR_{1-e}R_{1-f}
- e) -(CH₂)₀₋₂-NR_{1-e}-C(O)R_{1-f}
- f) -(CH₂)₀₋₂-NR_{1-e}-C(O)NR_{1-e}R_{1-f}
- g) -(CH₂)₀₋₂-O-C(O)NR_{1-e}R_{1-f}
- h) -(CH₂)₀₋₂-O-R_{1-e};

20

30

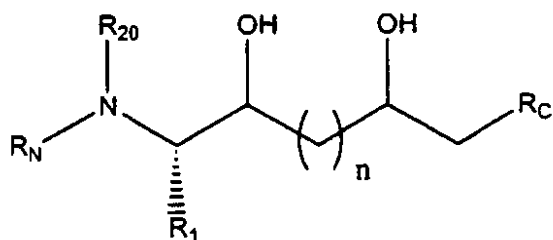
この実施形態中使用するとき、R_{1-e} 及び R_{1-f} は出現するごとに、

- i) H
 - i i) C₁ ~ C₆ アルキル
- からなる群から独立に選択される。

【0100】

式 I V の化合物は、

【化10】



40

の配置の立体化学を有することが好ましい。

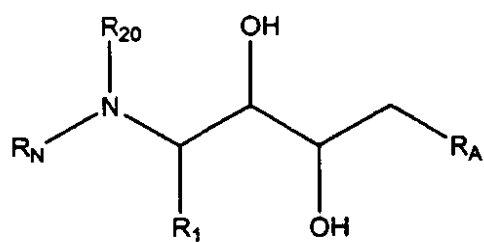
【0101】

別の形態では、本発明は、式 (V) の化合物並びに薬剤として許容できるその塩及びエ

50

ステルを提供する：

【化 1 1】



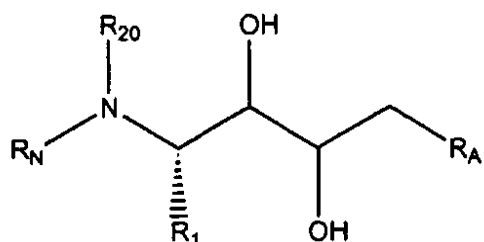
(V)

10

式中、 R_N 、 R_{20} 及び R_1 は上記で定義するものであり、 R_A は式 (I V) の化合物において上記で定義するものである。この実施形態に従って、式 V の化合物は以下に示した立体化学を有することが好ましい。

【0 1 0 2】

【化 1 2】



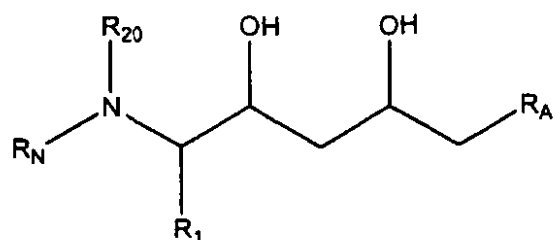
20

【0 1 0 3】

この好ましい実施形態にさらに従って、本発明は、式 V I の化合物並びに薬剤として許容できるその塩及びエステルを提供する：

30

【化 1 3】



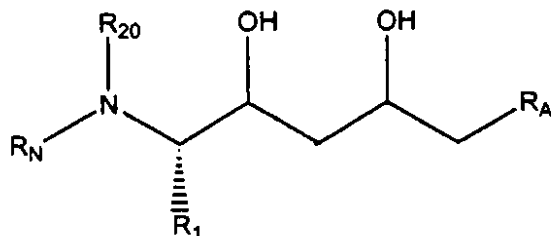
(VI)

40

式中、 R_N 、 R_{20} 及び R_1 は上記で定義するものであり、 R_A は式 (I V) の化合物において上記で定義するものである。この実施形態に従って、式 V I の化合物は以下に示した立体化学を有することが好ましい。

【0 1 0 4】

【化 1 4】



【0105】

10

式 I のさらに好ましい化合物には、 R_N が $R_{N-1}C(O)-$ であるものが含まれる。

【0106】

本発明の他の好ましい化合物では、

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_1 が以下のものを表す：

(I) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1-アリール)$ であって、 n_1 が 0 又は 1 であり、 $R_1-アリール$ が、アリール環上で 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下の置換基で場合によっては置換された、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、又はテトラリニルである $-(CH_2)_{n_1}-(R_1-アリール)$ ：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

20

(B) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

30

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(F) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下のものからなる群から選択される：

(1) $-H$ 、

(2) 以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$ 、

40

(3) 1 個から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(6) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(7) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(8) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(9) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(10) $-R_1-アリール$ 、及び

50

(11) $-R_1$ - ヘテロアリール、

(H) $-OH$ 、

(I) $-C \equiv N$ 、

(J) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(K) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(N) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、又は

10

(II) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1 \text{ - ヘテロアリール})$ であって、 n_1 は0又は1であり、 R_1 - ヘテロアリールがピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニルからなる群から選択され、

上式で R_1 - ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_N - ヘテロアリール基の任意の環原子によって $-(CH_2)_{n_1}-$ に結合されており、その結果 R_1 - ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

20

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換され、 R_{1-a} 及び R_{1-b} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $C_2 \sim C_6$ アルケニル

30

(3) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換され、 R_{1-a} 及び R_{1-b} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $C_2 \sim C_6$ アルキニル

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(6) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

40

(8) $-OH$ 、

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換され、 R_{1-a} 及び R_{1-b} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、

(13) $-CO-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、又は

(14) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、但し n_1 が0であるとき、 R_1 -

50

ヘテロアリールは窒素によって炭素鎖に結合されていない。

【0107】

本発明の他の好ましい化合物では、

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} が以下のものからなる群から選択される：

フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラリニル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであって、これらのそれぞれが同じであるか異なってもよい、以下の1個、2個又は3個の置換基で場合によっては置換されている：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-COOH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの二重結合を有する}$

$C_2 \sim C_{12}$ アルケニル)、

(10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの三重結合を有する}$
 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル)、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-アリール}$ 、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-ヘテロアリール}$ 、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-複素環}$ 、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、前式で R_{N-4} がモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、各基が1個、2個、3個又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換されており、

(16) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$ 、前式で、 R_{N-5} が以下のものからなる群から選択され：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_{1-アリール})$ 、

(c) 1つ又は2つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $-C_3 \sim -C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_{1-ヘテロアリール})$ 、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が

同じであるか異なってもよく、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が同じであるか異なってもよく、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $R_{N-アリアル-1}$ が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-アリアル-1})_2$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、又は、

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル。

【0108】

本発明のさらに他の好ましい化合物では、

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} が R_N -ヘテロアリアルであり、前式で R_N -ヘテロアリアルが以下のものからなる群から選択される：

ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル

前式で R_N -ヘテロアリアル基が、水素で置換された親 R_N -ヘテロアリアル基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_N -ヘテロアリアル基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリアルが、以下のものである1個、

10

20

30

40

50

2 個、3 個、又は 4 個の置換基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_1 - a R_1 - b$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{アリール}$ 、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{ヘテロアリール}$ 、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{複素環}$ 、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ 、

(16) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - O - R_{N-5}$

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$

、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が同じであるか異なってもよく、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $R_{N-1} - \text{アリール} - 1$ が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - P(O) - (OR_{N-1} - \text{アリール} - 1)_2$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CS - N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2$ 、ここで R_{N-5}

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (R_{N-5})_2 - COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - S - (R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - (1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の} -F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、前式で、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル。

【0109】

本発明のより好ましい化合物では、

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} がフェニル、1-ナフチル、又は2-ナフチルであり、これらはそれぞれ、同じであるか異なってもよい1個、2個、又は3個の以下の置換基で場合によっては置換されている：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12})$ アルキル)、

(9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ又は} 3 \text{ つの二重結合を有する } C_2 \sim C_{12})$ アルケニル)、

(10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ又は} 3 \text{ つの三重結合を有する } C_2 \sim C_{12})$ アルキニル)、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ アリール、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ ヘテロアリール、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ 複素環、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} が、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1個、2個、3個、又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$ ：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-R_{1-}$ アリール)、

(c) 1つ又は2つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-R_{1-}$ ヘテロアリール)、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

10

20

30

40

50

- (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、
 (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が同じであるか異なってもよく、
 (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、
 (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (28) $R_{N-アリール-1}$ が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ である、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$ 、
 (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
 (30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、
 (32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、
 (33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、
 (34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (35) $C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、
 (36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、
 (37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、
 (38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、又は
 (39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル}$ 。

【0110】

本発明のさらに好ましい化合物では、

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} が同じであるか異なってもよい、以下の1個、2個又は3個の置換基で場合によっては置換されているフェニルである：

- (1) $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ であり、
- (2) $-OH$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、
- (5) $-CO-OH$ 、
- (6) $-C \equiv N$ 、
- (7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

- (8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ又は} 3 \text{ つの二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、
 (10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ又は} 3 \text{ つの三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、
 (11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - アリール、
 (13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - ヘテロアリール、
 (14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - 複素環、
 (15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がモル
 ホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチ
 オモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジ
 オキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1
 個、2 個、3 個、又は 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)$
 $_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、
 (16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}$
 $-CO-O-R_{N-5}$:
 (a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 (b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1$ - アリール)、
 (c) 1 つ又は 2 つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 (d) 1 つ又は 2 つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
 (e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び
 (f) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1$ - ヘテロアリール)、
 (17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
 (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、前
 式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$
 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、
 (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が
 同じであるか異なってもよく、
 (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、前式
 で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、
 (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3}
 が同じであるか異なってもよく、
 (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、
 (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (28) R_{N-} アリール-1 が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)$
 $_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-}$ アリール-1) $_2$ 、
 (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
 (30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、
 (32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、
 (33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、
 (34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F$
 で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル)、
 (35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
 (36) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 C_1

10

20

30

40

50

～C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、
C₁～C₃ アルコキシ又は-NR_{1-a}R_{1-b} である場合には置換されたC₂～C₆
アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有するC₂～C₆ アルキニルであって、C₁
～C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、
C₁～C₃ アルコキシ又は-NR_{1-a}R_{1-b} である場合には置換されたC₂～C₆
アルキニル、

(38) -(CH₂)_{0～4}-N(-H又はR_{N-5})-SO₂-R_{N-2}、前
式でR_{N-5}及びR_{N-2}が同じであるか異なってもよく、又は

(39) -(CH₂)_{0～4}-(C₃～C₇ シクロアルキル)。

10

【0111】

本発明の特に好ましい化合物では、

R_NがR_{N-1}C(O)-を表し、

R_{N-1}が同じであるか異なってもよい、以下の1個、2個又は3個の置換基で場合に
よっては置換されているフェニルである：

(1) C₁～C₆ アルキルであって、C₁～C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、
-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、及び-NR_{1-a}
R_{1-b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては
置換されたC₁～C₆ アルキルであり、

(2) -OH、

20

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br、又は-I、

(5) -CO-OH、

(6) -C≡N、

(7) -(CH₂)_{0～4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}、

(8) -(CH₂)_{0～4}-CO-(C₁～C₁₂ アルキル)、

(9) -(CH₂)_{0～4}-CO-(1つ、2つ又は3つの二重結合を有するC
2～C₁₂ アルケニル)、

(10) -(CH₂)_{0～4}-CO-(1つ、2つ又は3つの三重結合を有する
C₂～C₁₂ アルキニル)、

30

(11) -(CH₂)_{0～4}-CO-(C₃～C₇ シクロアルキル)、

(12) -(CH₂)_{0～4}-CO-R₁-アリール、

(13) -(CH₂)_{0～4}-CO-R₁-ヘテロアリール、

(14) -(CH₂)_{0～4}-CO-R₁-複素環、

(15) -(CH₂)_{0～4}-CO-R_{N-4}であって、前式でR_{N-4}がモル
ホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチ
オモルホリニル、ホモチオモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジ
オキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1
個、2個、3個、又は4個のC₁～C₆ アルキルで場合によっては置換された-(CH₂)
0～4-CO-R_{N-4}、

40

(16) R_{N-5}が以下のものからなる群から選択される、-(CH₂)_{0～4}
-CO-O-R_{N-5}：

(a) C₁～C₆ アルキル、

(b) -(CH₂)_{0～2}-(R₁-アリール)、

(c) 1つ又は2つの二重結合を含むC₂～C₆ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を含むC₂～C₆ アルキニル、及び

(e) C₃～C₇ シクロアルキル、

(17) -(CH₂)_{0～4}-N(H又はR_{N-5})-CO-O-R_{N-5}、前
式でR_{N-5}が同じであるか異なってもよく、

(18) -(CH₂)_{0～4}-N(H又はR_{N-5})-CO-N(R_{N-5})₂

50

、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、前式で R_{N-5} が同じであるか異なってもよく、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が同じであるか異なってもよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、

(28) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は } 5 \text{ 個の } -F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、前式で R_{N-5} 及び R_{N-2} が同じであるか異なってもよく、又は

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 。

【0112】

本発明の特に好ましい化合物では、

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_1 が $-(CH_2)_{n_1}-$ フェニルを表し、 n_1 が 0 又は 1 であり、フェニルが同じであるか異なる、以下の 1 個、2 個又は 3 個の置換基で場合によっては置換されている：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(F) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が独立に、以下のものからなる群から選択される：

(1) $-H$ 、

(2) 以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$ 、

(3) 1 個から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(6) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

10

20

30

40

50

- (7) 1つ又は2つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 (8) 1つ又は2つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、
 (9) 1つの二重結合及び1つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、
 (10) $-R_1$ - アリール、及び
 (11) $-R_1$ - ヘテロアリール、

(H) $-OH$ 、

(I) $-C \equiv N$ 、

(J) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

10

(K) $-CO-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(N) $-SO_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)。

【0113】

とくに好ましい R_1 基には、フェニル($C_1 \sim C_6$) アルキル基が含まれ、このフェニルは以下のものから独立に選択される1個又は2個の基で場合によって置換されている：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

20

(B) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(C) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(D) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が独立に、以下のものからなる群から選択される：

(1) $-H$ 、

(2) 以下のものからなる群から選択される1個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$ 、

30

(3) 1個から3個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2$ アルキル) $-(C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、

(6) $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-O-(C_1 \sim C_3$ アルキル)、

(9) 1つの二重結合及び1つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(E) $-OH$ 、

(F) $-C \equiv N$ 、

(G) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

40

(H) $-CO-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、

(I) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(J) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 。

【0114】

代表的な R_1 基には、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-フルオロ-4-プロピルベンジル、3-アミノ-4-プロモベンジル、3-クロロ-5-メチルフェネチル、3, 5-ジフルオロベンジル、2-メチルフェニルプロピル、4-トリフルオロメチルベン

50

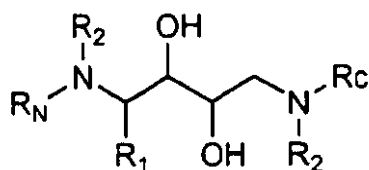
ジル、4-トリフルオロメチルフェネチル、2,3-ジクロロベンジル、及び2-クロロ-4-シアノベンジルが含まれる。

【0115】

[追加の01-1724実施形態をここに挿入する]

別の態様では、本発明は次式VIIの化合物、及び薬剤として許容されるその塩及びエステルであって、

【化15】



(VII)

10

式(VII)中で R_1 が

(I) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルキル ($C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシで場合によっては置換されたもの)、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 R_{1-a} 及び R_{1-b} が独立に $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

20

(II) $-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(III) $-CH_2-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(IV) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(V) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

30

(VI) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-アリール})$ であって、 n_1 が0又は1であり、 $R_{1-アリール}$ が、アリール環上で1個、2個、3個、又は4個の以下の独立に選択された置換基で場合によっては置換された、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインデニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、又はテトラリニルである $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-アリール})$ ：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

40

(B) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

50

(D) $-F$ 、 Cl 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(E) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(F) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(G) $-OH$ 、

(H) $-C \equiv N$ 、

(I) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(J) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(K) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(L) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(V I I) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1-\text{ヘテロアリール})$ であって、 n_1 は上記に定義されたものであり、 $R_1-\text{ヘテロアリール}$ がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル- N -オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル- N -オキシド、ピリミジニル- N -オキシド、ピリダジニル- N -オキシド、ピラジニル- N -オキシド、キノリニル- N -オキシド、インドリル- N -オキシド、インドリニル- N -オキシド、イソキノリル- N -オキシド、キナゾリニル- N -オキシド、キノキサリニル- N -オキシド、フタラジニル- N -オキシド、イミダゾリル- N -オキシド、イソオキサゾリル- N -オキシド、オキサゾリル- N -オキシド、チアゾリル- N -オキシド、インドリジニル- N -オキシド、インダゾリル- N -オキシド、ベンゾチアゾリル- N -オキシド、ベンズイミダゾリル- N -オキシド、ピロリル- N -オキシド、オキサジアゾリル- N -オキシド、チアジアゾリル- N -オキシド、トリアゾリル- N -オキシド、テトラゾリル- N -オキシド、ベンゾチオピラニル- S -オキシド、及びベンゾチオピラニル- S 、 S -ジオキシドからなる群から選択され、

上式で $R_1-\text{ヘテロアリール}$ 基が、水素で置換された親 $R_1-\text{ヘテロアリール}$ 基の任意の環原子によって $-(CH_2)_{n_1}-$ に結合されており、その結果 $R_1-\text{ヘテロアリール}$ 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、

10

20

30

40

50

—C₁、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、—NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂～C₆ アルケニル、

(3) 1つ又は2つの三重結合を有するC₂～C₆ アルキニルであって、—F、—C₁、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、—NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂～C₆ アルキニル、

(4) —F、C₁、—Br 及び—I、

(5) 1個、2個、又は3個の—Fで場合によっては置換された—C₁～C₆ アルコキシ、

(6) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである—NR_{N-2}R_{N-3}

10

(7) —OH、

(8) —C≡N、

(9) C₃～C₇ シクロアルキルであって、—F、—C₁、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、—NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されたC₃～C₇ シクロアルキル、

(10) —CO—(C₁～C₄ アルキル)、

(11) —SO₂—NR_{1-a}NR_{1-b}、

(12) —CO—NR_{1-a}NR_{1-b}、

(13) —SO₂—(C₁～C₄ アルキル)、但し n₁ が0であるとき、R₁—ヘテロアリールは窒素によって炭素鎖に結合されておらず、あるいは

20

(V I I I) —(CH₂)_{n₁}—(R₁—複素環)であって、n₁ は上記に定義したものであり、R₁—複素環がモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS—オキシド、チオモルホリニルS、S—ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS、S—ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニルS—オキシド、テトラヒドロチエニルS、S—ジオキシド、ホモチオモルホリニルS—オキシドからなる群から選択され、

30

上式でR₁—複素環基が、水素で置換された親R₁—複素環基の任意の原子によって結合されており、その結果R₁—複素環基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) C₁～C₆ アルキルであって、C₁～C₃ アルキル、—F、—C₁、—Br、—I、—OH、—SH、—NR_{1-a}R_{1-b}、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₁～C₆ アルキル、

40

(2) 1つ又は2つの二重結合を有するC₂～C₆ アルケニルであって、—F、—C₁、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、—NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₂～C₆ アルケニル、

(3) 1つ又は2つの三重結合を有するC₂～C₆ アルキニルであって、—F、—C₁、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、—NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されたC₂～C₆ アルキニル、

(4) —F、C₁、—Br 及び—I、

50

(5) 1個、2個、又は3個の-Fで場合によっては置換された-C₁～C₆アルコキシ、

(6) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下に定義するものである-NR_{N-2}R_{N-3}

(7) -OH、

(8) -C≡N、

(9) C₃～C₇ シクロアルキルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換されたC₃～C₇ シクロアルキル、

(10) -CO-(C₁～C₄ アルキル)、

(11) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b}、

(12) -CO-NR_{1-a}R_{1-b}、

(13) -SO₂-(C₁～C₄ アルキル)、

(14) =O、但し n₁ が0であるとき、R_{1-複素環} は窒素により炭素鎖に結合されておらず；

ここで、R₂ は、

(I) -H、又は

(II) C₁～C₆ アルキルであって、C₁～C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-CON、-CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択された1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₁～C₆ アルキル、

ここで、R_N は、

(I) R_{N-1}-X_N-であって、X_N は、

(A) -CO-

(B) -SO₂-

からなる群から選択され、R_{N-1} は、以下からなる群から選択され：

(A) R_{N-アリール} であって、R_{N-アリール} は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラリニル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルであり、同じであるか異なってもよい1個、2個、又は3個の以下の置換基で場合によっては置換されており：

(1) C₁～C₆ アルキルであって、C₁～C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換されたC₁～C₆ アルキル、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br、-I、

(5) -CO-OH、

(6) -C≡N、

(7) -(CH₂)_{0~4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3} であって、R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じであるか異なり、以下からなる群から選択される-(CH₂)_{0~4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}：

(a) -H、

(b) -C₁～C₆ アルキルであって、

(i) -OH、

(ii) -NH₂

からなる群から選択される1個の置換基で場合によっては置換された-C₁～C₆ アルキル、

(c) -C₁～C₆ アルキルであって、-F、-Cl、-Br、及び-I から独立に選択される1個から3個の基で場合によっては置換された-C₁～C₆ アルキル

10

20

30

40

50

- 、
- (d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
- (e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル}) - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
- (f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、
- (g) 1つ又は2つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、
- (h) 1つ又は2つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、
- (i) 1つの二重結合及び1つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ ヒドロカルビル鎖、
- (j) $-R_1 - \text{アリール}$ 、
- (k) $-R_1 - \text{ヘテロアリール}$ 10
- (8) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
- (9) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (1\text{つ、}2\text{つ又は}3\text{つの二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、
- (10) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (1\text{つ、}2\text{つ又は}3\text{つの三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、
- (11) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
- (12) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{アリール}$ 、
- (13) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{ヘテロアリール}$ 、
- (14) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{複素環}$ 、
- (15) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ であって、 R_{N-4} が、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1個、2個、3個、又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ 、 20
- (16) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - O - R_{N-5}$ であって、 R_{N-5} が以下からなる群から選択され：
- (a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- (b) $-(CH_2)_{0 \sim 2} - (R_1 - \text{アリール})$ 、
- (c) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 30
- (d) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
- (e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
- (f) $-(CH_2)_{0 \sim 2} - (R_1 - \text{ヘテロアリール})$ 、
- (17) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、
- (18) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
- (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
- (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - SO_2 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
- (21) R_{N-5} が同じであるか異なってもよい $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、
- (22) R_{N-5} が同じであるか異なってもよい $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$ 、 40
- (23) 各 R_{N-5} が独立に上記で定義したものである $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ 、
- (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ 、
- (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、
- (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{N-4}$ 、
- (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
- (28) R_{N-1} が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - P(O) - (OR_{N-1})_2$ 、
- (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - O - CO - N(R_{N-5})_2$ 、 50

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ で場合によっては置換された} C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、又は

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(B) R_{N-} ヘテロアリールであって、 R_{N-} ヘテロアリールが R_{1-} ヘテロアリールと同じ定義を有し、 R_{N-} ヘテロアリール基が水素で置換された親 R_{N-} ヘテロアリール基の任意の原子によって結合しており、その結果 R_{N-} ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが以下から独立に選択された1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(C) R_{N-} アリール $-W-R_{N-}$ アリール、

(D) R_{N-} アリール $-W-R_{N-}$ ヘテロアリール、

(E) R_{N-} 複素環が R_{1-} 複素環と同じである R_{N-} アリール $-W-R_{N-}$ 複素環

(F) R_{N-} ヘテロアリール $-W-R_{N-}$ アリール、

(G) R_{N-} ヘテロアリール $-W-R_{N-}$ ヘテロアリール、

(H) R_{N-} ヘテロアリール $-W-R_{N-}$ 複素環、

(I) R_{N-} 複素環 $-W-R_{N-}$ アリール、

(J) R_{N-} 複素環 $-W-R_{N-}$ ヘテロアリール、

(K) R_{N-} 複素環 $-W-R_{N-}$ 複素環、

Wは、以下のものであり、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-$ 、

(12) $-O-$ 、

(13) $-S(O)_{0 \sim 2}-$ 、

(14) R_{N-5} が上記で定義したものである $-N(R_{N-5})-$ 、又は

(5) $-CO-$ ；

R_C は、以下からなる群から選択され：

10

20

30

40

50

(I) $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-S(=O)_0 \sim 2 R_{1-a}$ 、 $-NR_{1-a}C=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C=ONR_{1-a}R_{1-b}$ 、及び $-S(=O)_2 NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

上式で R_{1-a} 及び R_{1-b} が、出現するごとに、独立に H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(II) $-(CH_2)_0 \sim 3 - (C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ であって、シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換することができる $-(CH_2)_0 \sim 3 - (C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

10

(III) $-(CR_{C-X}R_{C-Y})_0 \sim 4 - R_{C-アリール}$ であって、 R_{C-X} 及び R_{C-Y} が以下のものからなる群から独立に選択され、

$-H$ 、

1 個又は 2 個の $-OH$ で場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、

1 個、2 個、又は 3 個のハロゲンで場合によっては置換された $C_1 \sim C_4$ アルコキシ

20

$-(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、

1 つ又は 2 つの二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

1 つ又は 2 つの三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及び

フェニル

又は

R_{C-X} 及び R_{C-Y} が、それらが結合する炭素と一緒に、炭素原子が 3 個、4 個、5 個、6 個又は 7 個の炭素環を形成し、1 つの炭素原子が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_{N-2}-$ 、及び $R_{C-アリール}$ から選択される基で場合によっては置換されており、かつ

$R_{C-アリール}$ が、出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、テトラニリル、インダニル、ジヒドロナフチル、又は 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換されており：

30

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) ハロゲン、

40

(5) $-CO_2H$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下のものからなる群から独立に選択される、 $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、：

(a) $-H$ 、

(b) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(i) $-OH$ 、及び

(ii) $-NH_2$ 、

(c) 独立に $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-OH$ である、1 個、2 個、又

50

は 3 個の基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(i) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖

、
(j) $-R_1$ - アリール であって、 R_1 - アリール が出現するごとに独立に、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又はテトラリニルであり、これらはそれぞれ、独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(iv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(v) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(vi) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(vii) $-OH$ 、

(viii) $-C \equiv N$ 、

(ix) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(x) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(xi) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(xii) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(xiii) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(k) $-R_1$ - ヘテロアリール であって、 R_1 - ヘテロアリール が出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジ

10

20

30

40

50

ニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノオキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニル-S、S-ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_1 - ヘテロアリール基が、独立に以下のものである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-NR_{1-a}R_{1-b}、-C≡N、-CF₃、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(ii) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(iv) -F、Cl、-Br 及び -I、

(v) 1個、2個、又は3個の-Fで場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(vi) $-(CH_2)_0 \sim 4 - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(vii) -OH、

(viii) -C≡N、

(ix) $(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、-F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び-NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(x) $(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(xi) $(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(xii) $(CH_2)_0 \sim 4 - CO - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(xiii) $(CH_2)_0 \sim 4 - SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(xiv) $(CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - SO_2 -$ 、及び

(xv) $(CH_2)_0 \sim 4 - N(R_{N-2}) - C(O) -$ 、

(8) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_0 \sim 4 - CO - (CH_2)_0 \sim 4 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアル$

10

20

30

40

50

キル)、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - アリール、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - ヘテロアリール、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ - 複素環、

上式で R_1 - 複素環 は、出現するごとにモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S-オキシド、チオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、オキサゾリジノリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S-オキシド、テトラヒドロチエニル S、S-ジオキシド及びホモチオモルホリニル S-オキシドからなる群から独立に選択され、

10

上式で R_1 - 複素環 基が、水素で置換された親 R_1 - 複素環 基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_1 - 複素環 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつ複素環が独立に以下のものである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換されており：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

20

(b) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(c) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(d) ハロゲン、

30

(e) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(f) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(g) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(h) $-OH$ 、

(i) $-C \equiv N$ 、

(j) $(CH_2)_{0 \sim 4}-(C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)であって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $(CH_2)_{0 \sim 4}-(C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、

40

(k) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、

(l) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(m) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(n) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、及び

(o) $=O$ 、

(p) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(R_{N-2})-SO_2-$ 、

(q) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(R_{N-2})-C(O)-$ 、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} が出現するごとに、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジル N-オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、

50

ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が出現するごとに、以下のものからなる群から独立に選択される $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$:

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1-アリール)$ 、

(c) $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-(R_1-ヘテロアリール)$ 、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$

10

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) R_{100} が独立に H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})-COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であって、アルキル基が、F、Cl、Br、及び I からなる群から独立に選択される、1 個、2 個、3 個、4 個、又は 5 個の置換基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、

(36) $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、

(IV) $-(CR_C-XR_C-Y)_{0 \sim 4}-R_C$ -ヘテロアリール であって、

上式中で R_C -ヘテロアリール が出現するごとに、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オ

20

30

40

50

キサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミジノニル、ジヒドロベンゾフラノニル、ピリジニルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、ピリミジニルN-オキシド、ピリダジニルN-オキシド、ピラジニルN-オキシド、キノリニルN-オキシド、インドリルN-オキシド、インドリニルN-オキシド、イソキノリルN-オキシド、キナゾリニルN-オキシド、キノオキサリニルN-オキシド、フタラジニルN-オキシド、イミダゾリルN-オキシド、イソオキサゾリルN-オキシド、オキサゾリルN-オキシド、チアゾリルN-オキシド、インドリジニルN-オキシド、インダゾリルN-オキシド、ベンゾチアゾリルN-オキシド、ベンズイミダゾリルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、オキサジアゾリルN-オキシド、チアジアゾリルN-オキシド、トリアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシド、及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシドからなる群から独立に選択され、

上式で R_C -ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_C -ヘテロアリール基の任意の原子によって結合されており、その結果 R_C -ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが、独立に以下のものである1個、2個、3個、又は4個の基で場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_1$ 、 $-aR_1-b$ からなる群から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの二重結合を有する} C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(1 \text{ つ、} 2 \text{ つ、又は} 3 \text{ つの三重結合を有する} C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ アリール、但し R_{1-} アリールは上記に定義したものであり

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ ヘテロアリール、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-}$ 複素環、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、

(16) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

10

20

30

40

50

(18) - (CH₂)_{0~4} - SO - (C₁ ~ C₈ アルキル)、
 (19) - (CH₂)_{0~4} - SO₂ - (C₁ ~ C₁₂ アルキル)、
 (20) - (CH₂)_{0~4} - SO₂ - (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、
 (21) - (CH₂)_{0~4} - N(H又はR_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}、
 (22) - (CH₂)_{0~4} - N(H又はR_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})₂

、
 (23) - (CH₂)_{0~4} - N - CS - N(R_{N-5})₂、
 (24) - (CH₂)_{0~4} - N(-H又はR_{N-5}) - CO - R_{N-2}、
 (25) - (CH₂)_{0~4} - NR_{N-2}R_{N-3}、
 (26) - (CH₂)_{0~4} - R_{N-4}、
 (27) - (CH₂)_{0~4} - O - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、
 (28) R₁₀₀ が -H 又は C₁ ~ C₄ アルキルである、 - (CH₂)_{0~4} -
 O - P(O) - (OR₁₀₀)₂、
 (29) - (CH₂)_{0~4} - O - CO - N(R_{N-5})₂、
 (30) - (CH₂)_{0~4} - O - CS - N(R_{N-5})₂、
 (31) - (CH₂)_{0~4} - O - (R_{N-5})、
 (32) - (CH₂)_{0~4} - O - (R_{N-5}) - COOH、
 (33) - (CH₂)_{0~4} - S - (R_{N-5})、
 (34) - (CH₂)_{0~4} - O - (1個、2個、3個、4個、又は5個の - F
 で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル)、

10

20

(35) C₃ ~ C₇ シクロアルキル、
 (36) C₂ ~ C₆ アルケニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、
 -Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、又は -N
 R_{1-a}R_{1-b} で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、
 (37) C₂ ~ C₆ アルキニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、
 -Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、又は -N
 R_{1-a}R_{1-b} で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、
 (38) - (CH₂)_{0~4} - N(H又はR_{N-5}) - SO₂ - R_{N-2}、
 (39) - (CH₂)_{0~4} - (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

30

(V) - (CR_{C-X}R_{C-Y})₀₋₄ - R_C-アリール - R₁₀₁ - R_C-アリール
 、
 (VI) - (CR_{C-X}R_{C-Y})₀₋₄ - R_C-アリール - R₁₀₁ - R_C-ヘテロ
 アリール、
 (VII) - (CR_{C-X}R_{C-Y})₀₋₄ - R_C-ヘテロアリール - R₁₀₁ - R_C-
 アリール、
 (VIII) - (CR_{C-X}R_{C-Y})₀₋₄ - R_C-ヘテロアリール - R₁₀₁ - R_C-
 ヘテロアリール、
 (IX) - (CR_{C-X}R_{C-Y})₀₋₄ - R_C-アリール - R₁₀₁ - R₁-複素環

40

、
 (X) - (CR_{C-X}R_{C-Y})₀₋₄ - R_C-ヘテロアリール - R₁₀₁ - R₁-複
 素環、
 (XI) - (CR_{C-X}R_{C-Y})₀₋₄ - R₁-複素環 - R₁₀₁ - R_C-アリール
 、
 (XII) - (CR_{C-X}R_{C-Y})₀₋₄ - R₁-複素環 - R₁₀₁ - R_C-ヘテロ
 アリール、
 (XIII) - (CR_{C-X}R_{C-Y})₀₋₄ - R₁-複素環 - R₁₀₁ - R₁-複素
 環、

上式で R₁₀₁ が単結合、(CH₂)_{0~4}、-O-、-NH-、又は -N(C₁ ~ C₆ アルキル) であり、

(XIV) - (CR_{C-X}R_{C-Y})₀₋₄ - R₁-複素環、

50

(XV) - [C(R_{C-1})(R_{C-2})]_{1~3} - CO - N(R_{C-3})₂ であって、前式で R_{C-1} 及び R_{C-2} が同じであるか異なってもよく、以下のものからなる群から選択され：

(A) - H、

(B) - C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル、

(C) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、

(D) C₂ ~ C₆ アルキニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、

(E) - (CH₂)_{1~2} - S(O)_{0~2} - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(F) - (CH₂)_{0~4} - C₃ ~ C₇ シクロアルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された - (CH₂)_{0~4} - C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

(G) - (C₁ ~ C₄ アルキル) - R₁ - アリール、

(H) - (C₁ ~ C₄ アルキル) - R_C - ヘテロアリール、

(I) - (C₁ ~ C₄ アルキル) - R₁ - 複素環、

(J) - R_C - ヘテロアリール、

(K) - R₁ - 複素環、

(M) R_{C-4} が -O-、-S- 又は -NR(C₁ ~ C₆ アルキル)- である、- (CH₂)_{1~4} - R_{C-4} - (CH₂)_{0~4} - R₁ - アリール、

(N) - (CH₂)_{1~4} - R_{C-4} - (CH₂)_{0~4} - R_C - ヘテロアリール、

(O) - R₁ - アリール、

かつ R_{C-3} が出現するごとに独立に以下のものである：

(A) - H、

(B) - C₁ ~ C₆ アルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₁ ~ C₆ アルキル、

(C) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、

(D) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する C₂ ~ C₆ アルキニルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、

(E) - (CH₂)_{0~4} - C₃ ~ C₇ シクロアルキルであって、C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-フェニル、及び -NR_{1-a}R_{1-b} からなる群から独立に選択される

1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(F) $-R_1$ - アリール、

(G) $-R_C$ - ヘテロアリール、

(H) $-R_1$ - 複素環、

(I) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_1$ - アリール、

(J) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_C$ - ヘテロアリール、

(K) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) - R_1$ - 複素環、

(XVI) $-CH(R_C - \text{アリール})_2$ 、

(XVII) $-CH(R_C - \text{ヘテロアリール})_2$ 、

(XVIII) $-CH(R_C - \text{アリール})(R_C - \text{ヘテロアリール})$ 、

(XIX) R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_1 - 複素環 と縮合した α -シクロペンチル、 α -シクロヘキシル、又は α -シクロヘプチル環であって、 R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_1 - 複素環 は上記に定義したものであり、 α -シクロペンチル、 α -シクロヘキシル、又は α -シクロヘプチルの 1 個の炭素が、NH、 NR_{N-5} 、O、 $S(=O)_{0 \sim 2}$ で場合によっては置換されており、 α -シクロペンチル、 α -シクロヘキシル、又は α -シクロヘプチルが 1 個又は 2 個の $-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $=O$ 、又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換することができる、 α -シクロペンチル、 α -シクロヘキシル、又は α -シクロヘプチル環

(XX) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、

(XXI) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、

(XXII) $R_C - 6$ が $-(CH_2)_{0 \sim 6}-OH$ である、 $-(CH_2)_{0 \sim 1}-CH(R_C - 6)-(CH_2)_{0 \sim 1}-R_C$ - アリール、

(XXIII) $-(CH_2)_{0 \sim 1}-CH(R_C - 6)-(CH_2)_{0 \sim 1}-R_C$ - ヘテロアリール、

(XXIV) $-CH(-R_C - \text{アリール 又は } R_C - \text{ヘテロアリール})-CO-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(XXV) $-CH(-CH_2-OH)-CH(-OH)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-NO_2$ 、

(XXVI) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-OH$ 、

(XXVII) $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$ 、

(XXVIII) $-H$ 、及び

(XXIX) $-(CH_2)_{0 \sim 6}-C(=NR_{1-a})(NR_{1-a}R_{1-b})$ である化合物、及び薬剤として許容されるその塩を提供する。

【0116】

式 VII の好ましい化合物には、 R_N が $R_{N-1}C(O)-$ であるものが含まれる。

【0117】

本発明の式 VII の好ましい化合物では、 R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_1 が以下のものを表す：

(I) $-(CH_2)_{n-1}-(R_1 - \text{アリール})$ であって、 n が 0 又は 1 であり、 R_1 - アリール が、アリール環上で 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の以下の置換基で場合によっては置換された、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、又はテトラリニルである $-(CH_2)_{n-1}-(R_1 - \text{アリール})$ ：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 10

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(F) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(G) R_{N-2} 及び R_{N-3} が以下のものからなる群から独立に選択されたものである $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(1) $-H$ 、

(2) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$

からなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(3) $-C_1 \sim C_6$ アルキルであって、1 個から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(6) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(7) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(8) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、 30

(9) 1 つの二重結合及び 1 つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(10) $-R_1$ - アリール、及び

(11) $-R_1$ - ヘテロアリール

(H) $-OH$ 、

(I) $-C \equiv N$ 、

(J) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(K) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 40

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(N) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、又は

(II) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1-\text{ヘテロアリール})$ であって、 n_1 は 0 又は 1 であり、 R_1 - ヘテロアリール がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カ 50

ルポリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノオキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシドからなる群から選択され、

上式で R_1 -ヘテロアリール基が、水素で置換された親 R_1 -ヘテロアリール基の任意の環原子によって $-(CH_2)_n-$ に結合されており、その結果 R_1 -ヘテロアリール基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されており：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換され、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換され、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(6) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-OH$ 、

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換され、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}NR_{1-b}$ 、

(13) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{NR}_{1-b}$ 、又は

(14) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{ アルキル})$ 、但し n_1 が 0 であるとき、 R_{1-}

ヘテロアリールは窒素によって炭素鎖に結合されていない。

【0118】

本発明の式 V I I の他の好ましい化合物では、

R_N が $\text{R}_{N-1}\text{C}(\text{O})-$ を表し、

R_{N-1} が以下のものからなる群から選択される：

フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラニリル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、又は 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプチルであり、これらはそれぞれ、同じであるか異なってもよい 1 個、2 個、又は 3 個の以下の置換基で場合によっては置換されており：

(1) $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであって、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり、

(2) $-\text{OH}$ 、

(3) $-\text{NO}_2$ 、

(4) $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、又は $-\text{I}$ 、

(5) $-\text{CO}-\text{OH}$ 、

(6) $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、

(7) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ 、

(8) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_{12}\text{ アルキル})$ 、

(9) 1 つ、2 つ又は 3 つの二重結合を有する $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-(\text{C}_2\sim\text{C}_{12}\text{ アルケニル})$ 、

(10) 1 つ、2 つ又は 3 つの三重結合を有する $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-(\text{C}_2\sim\text{C}_{12}\text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-(\text{C}_3\sim\text{C}_7\text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-\text{R}_{1-}\text{アリール}$ 、

(13) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-\text{R}_{1-}\text{ヘテロアリール}$ 、

(14) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-\text{R}_{1-}\text{複素環}$ 、

(15) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-\text{R}_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-\text{R}_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$ ：

(a) $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、

(b) $-(\text{CH}_2)_{0\sim2}-(\text{R}_{1-}\text{アリール})$ 、

(c) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、

(d) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、

(e) $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、

(f) $-(\text{CH}_2)_{0\sim2}-(\text{R}_{1-}\text{ヘテロアリール})$ 、

(17) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ 、

(18) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{SO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{ アルキル})$ 、

(19) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_{12}\text{ アルキル})$ 、

(20) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3\sim\text{C}_7\text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(\text{CH}_2)_{0\sim4}-\text{N}(\text{H 又は } \text{R}_{N-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$ 、但

し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

10

20

30

40

50

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$
、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、但し、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なってよく、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

10

(28) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$ 、但し、 $R_{N-アリール-1}$ は $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

20

(36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、又は上記に定義したものであり、

30

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル。

【0119】

本発明の式 V I I のさらに他の好ましい化合物では、

R_N は $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} は $-R_{N-ヘテロアリール}$ であって、 $R_{N-ヘテロアリール}$ がピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニルからなる群から選択され、

40

上式で $R_{N-ヘテロアリール}$ 基が、水素で置換された親 $R_{N-ヘテロアリール}$ 基の任意の原子によって結合されており、その結果 $R_{N-ヘテロアリール}$ 基との新しい結合が、水素原子及びその結合を置換しており、かつヘテロアリールが1個、2個、3個、又は4個の以下のもので場合によっては置換されている：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-B$

50

r、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によつては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 Cl 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C\equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

10

(9) 1 個、2 個又は 3 個の二重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) 1 個、2 個又は 3 個の三重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-アリール}$ 、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-ヘテロアリール}$ 、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-複素環}$ 、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、

(16) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$

20

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、但し R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、但し R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、但し R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

30

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、但し R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、但し R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なってよく、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$ 、但し $R_{N-アリール-1}$ は $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、

(30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

40

(31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、

(32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、

(33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、

(34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、2 個、3 個、4 個、又は 5 個の } -F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) 1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであつて、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 Cl 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

50

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、又は

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル。

【0120】

本発明の式 V I I のさらに好ましい化合物では、

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} がフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、これらはそれぞれ、同じであるか異なってもよい1個、2個、又は3個の以下の置換基で場合によっては置換されている：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、式で R_{1-a} 及び R_{1-b} が、上記に定義したものであり、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) 1つ、2つ又は3つの二重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) 1つ、2つ又は3つの三重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-アリール}$ 、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-ヘテロアリール}$ 、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{1-複素環}$ 、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS-オキシド、ホモチオモルホリニルS、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1個、2個、3個、又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、

(16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$ ：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_{1-アリール})$ 、

(c) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_{1-ヘテロアリール})$ 、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

10

20

30

40

50

- (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、
 (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、
 (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、
 (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、
 (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、但し、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なってよく、
 (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、但し、 R_{N-4} であり、
 (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (28) $R_{N-アリール-1}$ が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ である、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$ 、
 (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
 (30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
 (31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、
 (32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、
 (33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、
 (34) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ で場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (35) $C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、
 (36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、
 (37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、
 (38) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、
 (39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 。

【0121】

本発明の式VIIのさらに好ましい化合物では、

R_N は $R_{N-1}C(O)-$ を表し、

R_{N-1} は、同じ又は異なってよい1つ、2個、又は3個の以下の置換基で場合によっては置換されたフェニルである：

- (1) $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ であって、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、
 (2) $-OH$ 、
 (3) $-NO_2$ 、
 (4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、
 (5) $-CO-OH$ 、
 (6) $-C \equiv N$ 、
 (7) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
 (8) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

- (9) 1つ、2つ又は3つの二重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_{2 \sim C_{12}}$ アルケニル)、
- (10) 1つ、2つ又は3つの三重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_{2 \sim C_{12}}$ アルキニル)、
- (11) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_{3 \sim C_7}$ シクロアルキル)、
- (12) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ -アリール、
- (13) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ -ヘテロアリール、
- (14) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_1$ -複素環、
- (15) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} が、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1個、2個、3個、又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{N-4}$ 、
- (16) R_{N-5} が、以下のものからなる群から独立に選択される $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{N-5}$:
- (a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- (b) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1$ -アリール)、
- (c) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
- (d) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
- (e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び
- (f) $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(R_1$ -ヘテロアリール)、
- (17) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
- (18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、
- (19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12}$ アルキル)、
- (20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、
- (21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H$ 又は $R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、
- (22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H$ 又は $R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、
- (23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、
- (24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H$ 又は $R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、
- (25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、但し、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なってよく、
- (26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、
- (27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、
- (28) R_{N-} アリール-1 が $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{N-}$ アリール-1) $_2$ 、
- (29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
- (30) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
- (31) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、
- (32) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、
- (33) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{N-5})_2$ 、
- (34) 1個、2個、3個、4個、又は5個の $-F$ で場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、
- (35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
- (36) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_3$ アルコキシ又は $-NR_1 - a R_1 - b$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $-NR_1 - a R_1 - b$ で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - SO_2 - R_{N-2}$ 、但し R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル。

【0122】

10

本発明の式 V I I の特に好ましい化合物では、

R_N は $R_{N-1} C(O)-$ を表し、

R_{N-1} がフェニルであり、これは、同じであるか異なってもよい1個、2個、又は3個の以下の置換基で場合によっては置換されている：

(1) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_1 - a R_1 - b$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

20

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - NR_{N-2} R_{N-3}$ 、

(8) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) 1つ、2つ又は3つの二重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) 1つ、2つ又は3つの三重結合を有する $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

30

(12) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{アリール}$ 、

(13) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{ヘテロアリール}$ 、

(14) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_1 - \text{複素環}$ 、

(15) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ であって、前式で R_{N-4} がモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピロリニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジニル N-オキシド、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、及びピロリジニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1個、2個、3個、又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合によっては置換された $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - R_{N-4}$ 、

40

(16) R_{N-5} が以下のものからなる群から選択される、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} - CO - O - R_{N-5}$ ：

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $R_1 - \text{アリール}$ は上記に定義したものであり $-(CH_2)_{0 \sim 2} - (R_1 - \text{アリール})$ 、

(c) 1つ又は2つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1つ又は2つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(17) $-(CH_2)_{0 \sim 4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、上記に定義したものであり、

50

(18) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$
、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(19) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、但し、 R_{N-5} は同じ又は異なってよく、

(20) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、

(21) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、但し、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なってよく、

(22) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{N-4}$ 、

(23) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(24) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、

(25) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、

(26) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2$ 、

(27) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ 、

(28) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個、} 3 \text{ 個、} 4 \text{ 個、又は} 5 \text{ 個の}-F \text{ の場合によっては置換された } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(29) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、但し、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なってよく、又は、

(39) $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 。

10

20

【0123】

本発明の式 V I I の特に好ましい化合物では、

R_N が $R_{N-1}C(O)-$ であり、

R_1 が $-(CH_2)_{n_1}-$ フェニルを表し、 n_1 が 0 又は 1 であり、フェニルが同じであるか異なる、以下の 1 個、2 個又は 3 個の置換基で場合によっては置換されている：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) 1 つ又は 2 つの二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) 1 つ又は 2 つの三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基で場合によっては置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(F) 1 個、2 個、又は 3 個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が独立に、以下のものからなる群から選択される：

(1) $-H$ 、

(2) 以下のものからなる群から選択される 1 個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル：

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$ 、

(3) 1 個から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

50

- (6) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、
 (7) 1つ又は2つの二重結合を有する $-C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、
 (8) 1つ又は2つの三重結合を有する $-C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、
 (9) 1つの二重結合及び1つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル鎖}$ 、
 (10) $-R_1$ - アリール、及び
 (11) $-R_1$ - ヘテロアリール、

(H) $-OH$ 、

(I) $-C \equiv N$ 、

(J) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 10

(K) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(N) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 。

【0124】

式V I Iの化合物の特に好ましい R_1 基には、フェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル基が含まれ、フェニルが以下のものから独立に選択される1個又は2個の基で場合によって置換されている：

(A) $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の置換基で場合によっては置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 20

(B) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ 、

(C) 1個、2個、又は3個の $-F$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(D) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、前式で R_{N-2} 及び R_{N-3} が独立に、以下のものからなる群から選択される：

(1) $-H$ 、

(2) 以下のものからなる群から選択される1個の置換基で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル： 30

(a) $-OH$ 、及び

(b) $-NH_2$ 、

(3) 1個から3個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ で場合によっては置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(4) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(5) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(6) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(9) 1つの二重結合及び1つの三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(E) $-OH$ 、 40

(F) $-C \equiv N$ 、

(G) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択される1個、2個、又は3個の基で場合によっては置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(H) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(I) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(J) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 。

式V I Iの代表的な R_1 基には、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-フルオロ-4-プロピルベンジル、3-アミノ-4-ブromoベンジル、3-クロロ-5-メチルフェネチル、3, 5-ジフルオロベンジル、2-メチルフェニルプロピル、4-トリフルオロ 50

メチルベンジル、4-トリフルオロメチルフェネチル、2,3-ジクロロベンジル、及び2-クロロ-4-シアノベンジルが含まれる。

【0125】

本発明の化合物及び薬剤として許容されるその塩又はエステルは、アルツハイマー病を有するヒトを治療するため、アルツハイマー病の発生の防止又は遅延を助長するため、軽度認知障害(MCI)の患者を治療し、MCIからADへと進行する恐れのある者においてアルツハイマー病の発生の防止又は遅延を実現するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、起こり得るその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管性変性混合型痴呆を含む他の変性痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療するために有用である。疾患はアルツハイマー病であることが好ましい。

10

【0126】

本発明の化合物はまた、 β -セクレターゼを阻害し、斑の形成を減少させる又は阻害するのに有用である。

【0127】

これらの疾患を治療する際、本発明の化合物は、患者にとって最適であるように、個々に使用することも、併用することもできる。

【0128】

こうした疾患については、用語「治療する」とは、本発明の化合物が、現に疾患のあるヒトにおいて使用できることを意味する。本発明の化合物は、疾患に罹っている患者に必ずしも治癒をもたらさないが、疾患の進行の遅延若しくは緩慢化を実現し、それによって個人により有益な余生を与えることになる。

20

【0129】

用語「予防する」とは、その時点では疾患に罹っていないが、通常なら疾患を発症し、又は疾患の危険に曝されるはずの者に本発明の化合物を投与すれば、その対象者が疾患を発症しないことを意味する。さらに、「予防する」は、最終的に疾患を発症し、又は疾患の危険に曝されるはずの個体において疾患の発症を遅らせることも含む。本発明の化合物は、疾患の発生を遅らせることによって、個体が通常なら疾患に罹っているはずの期間中にその個体が疾患に罹らないようにし、或いは疾患が発達する速度、又は個人が最終的に疾患に罹る時期に至るまで本発明の化合物を投与しなかった場合の結果のいくらかを低減する。

30

【0130】

上記の疾患の治療又は予防では、本発明の化合物を治療有効量投与する。治療有効量は、当分野の技術者に知られているように、使用するその化合物及び投与経路に応じてさまざまである。

【0131】

上記の状態のいずれかが診断されている患者の治療では、医師は、1種又は複数の本発明の化合物を直ちに投与し、無期限に投与を続けるべきである。

40

【0132】

アルツハイマー病はないが、将来アルツハイマー病を発症するリスクが有意にあると考えられる患者の治療では、医師は、患者が加齢に伴う記憶又は認知能力の問題など、初期のアルツハイマー予備症状を最初に経験したときに治療を開始するべきである。さらに、アルツハイマー病の前兆となる遺伝的標識形質APOE4を有するために高いリスクがある患者も存在する。そのような状況では、患者に疾患がなくても、本発明の化合物の投与を疾患の症状が現れる前に開始し、発症する可能性のある疾患の発生を予防又は延引するために投与を無期限に続けるべきである。

【0133】

本発明の化合物は、経口、非経口(IV、IM、デポーIM、SQ、及びデポーSQ)

50

、舌下、鼻腔内（吸入）、くも膜下、局所、及び直腸投与することができる。ここでの発明は本発明の化合物である。投与経路や剤形について新規なものはない。当分野の技術者に知られている剤形は、本発明の化合物の送達に適している。

【0134】

本発明の化合物は、経口投与する場合、当分野の技術者によく知られているような通常の経口投与用剤形で投与することができる。このような剤形には、通常の固体単位剤形である錠剤及びカプセル剤、並びに溶液、懸濁液、エリキシルなど、液体剤形が含まれる。固体剤形を使用する場合、本発明の化合物の投与が1日1回又は2回だけで済むように、徐放タイプのものにすることが好ましい。

【0135】

経口用剤形は、1日に1回から4回患者に投与する。本発明の化合物は、1日に3回又はより少ない回数、より好ましくは1日に1回又は2回投与することが好ましい。したがって、本発明の化合物は、固体剤形で投与することが好ましく、固体剤形は1日の投与が1回又は2回ですむ徐放形態であることがさらに好ましい。どんな剤形を使用するにしても、それが本発明の化合物を胃の酸性環境から守るように設計されていることが好ましい。腸溶コーティングされた錠剤は、当分野の技術者によく知られている。さらに、それぞれをコーティングして胃の酸から保護した小球を充填したカプセル剤も、当分野の技術者によく知られている。経口投与する場合、治療有効量は、約0.1mg/日から約30,000mg/日、好ましくは1,000mg/日である。経口での用量が約1mg/日～約100mg/日であることがより好ましい。経口での用量が約5mg/日～約50mg/日であることがより好ましい。患者は同じ用量から始めてよいが、その用量は、患者の状態が変化するにつれて時間の経過と共に変動しなければならないことが理解されよう。

【0136】

本発明の化合物は、非経口的に、例えば、IV、IM、デポーIM、SC、又はデポーSCによって投与できる。非経口投与する場合、約0.5～約100mg/日、好ましくは約5～約50mgの治療有効量を毎日送達すべきである。デポー製剤が1カ月に1度又は2週間に1度注射に使用される場合、投与量は、約0.5mg/日～約50mg/日とする、又は毎月の投与量を約15mg～約1,500mgとすべきである。アルツハイマー病の患者は、ある程度健忘症であるので、非経口剤形がデポー製剤であることが好ましい。

【0137】

本発明の化合物は、舌下投与することができる。本発明の化合物は、舌下で与える場合、1日に1～4回、IM投与の場合と同量を与えるべきである。

【0138】

本発明の化合物は、鼻腔内投与することができる。この投与経路で与える場合の適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、鼻内噴霧器又は乾燥粉末である。本発明の化合物の鼻腔内投与向け投与量は、上記でIM投与の場合と同量である。

【0139】

本発明の化合物は、くも膜下投与することができる。この投与経路で与える場合の適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、非経口剤形とすることができる。本発明の化合物のくも膜下投与向け投与量は、上記でIM投与の場合と同量である。

【0140】

本発明の化合物は、局所投与することができる。この経路で与える場合の適切な剤形は、クリーム、軟膏、又はパッチである。本発明の化合物の投与すべき量を考慮すると、パッチが好ましい。局所投与する場合の投与量は、約0.5mg/日～約200mg/日である。パッチによって送達できる量は限られるので、2個以上のパッチを使用してよい。当分野の技術者に知られているように、パッチの数及び大きさは重要でなく、重要なのは本発明の化合物が治療有効量だけ送達されることである。本発明の化合物は、当分野の技術者に知られているように、坐剤によって直腸投与することができる。坐剤によって投与する場合の治療有効量は、約0.5mg～約500mgである。

【0141】

本発明の化合物は、当分野の技術者に知られているように、植込錠によって投与することができる。本発明の化合物を植込錠によって投与する場合の治療有効量は、デポー投与の場合と同量である。

【0142】

MCI（軽度認知障害）に罹患した患者を治療し、MCIからADへと進行するはずの対象においてはアルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせる、ダウン症候群を治療する、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療する、脳アミロイド血管障害を治療し、可能性のあるその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐ、血管と変性に由来する混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するためにも、本発明の各化合物は、投与スケジュールで、同じ製薬上の剤形を使用して、かつ同じ投与経路によって同じ方式で使用される。

10

【0143】

本発明の諸化合物は、互いに、又は前掲の状態を治療又は予防するのに使用される他の薬品と併用することができる。そのような薬品には、 γ セクレターゼ阻害薬；塩酸ドネペジル（ARICEPT錠）、塩酸タクリン（COGNEXカプセル）、他のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬などの抗アミロイドワクチン及び薬剤、さらに将来の直接若しくは間接的な向神経薬が含まれる。

【0144】

さらに、本発明の化合物は、P-gp阻害剤と併用することもできる。P-gp阻害剤の使用は、当分野の技術者に知られている。例えば、Cancer Research、第53巻、4595～4602ページ（1993年）；Clin. Cancer Res.、第2巻、7～12ページ（1996年）；Cancer Research、第56巻、4171～4179ページ（1996年）；国際公開WO99/64001；及びWO01/10387を参照されたい。重要なのは、P-gp阻害剤の血中濃度が、P-gpによる本発明の化合物の脳血中濃度の低下を阻止する際にその効果が発揮される程度であることである。そのため、P-gp阻害剤及び本発明の化合物は、同じ若しくは異なる投与経路によって同時に投与することも、又は別の時間に投与することもできる。投与の時間ではなく、P-gp阻害剤の血中濃度が有効であることが重要である。

20

30

【0145】

適切なP-gp阻害剤には、シクロスポリンA、ベラパミル、タモキシフェン、キニジン、ビタミンE-TGPS、リトナビル、酢酸メゲステロール、プロゲステロン、ラパマイシン、10,11-メタノジベンゾスベラン（10,11-methanodibenzosuberane）、フェノチアジン、GF120918などのアクリジン誘導体、FK506、VX-710、LY335979、PSC-833、GF102、918及び他のステロイドが含まれる。同じ機能を有する追加の薬品が見つかりそれらも有用であるとみなされることを理解されたい。

【0146】

P-gp阻害剤は、経口、非経口、（IV、IM、IM-デポー、SQ、SQ-デポー）、局所、舌下、直腸、鼻腔内、及びくも膜下投与、及び植込錠によって投与することができる。

40

【0147】

治療有効量のP-gp阻害剤は、約0.1～約300mg/kg/日、好ましくは1日約0.1～約150mg/kgである。患者はある用量から開始されるにしても、その用量は、患者の状態が変化するにつれて時間と共にさまざまに変えなければならないであろうと理解される。

【0148】

P-gp阻害剤は、経口投与する場合には、当分野の技術者に知られているように、経

50

口投与向けの通常の剤形にして投与することができる。そのような剤形には、錠剤及びカプセル剤の通常の固体単位剤形、並びに溶液、懸濁液、エリキシルなどの液体剤形が含まれる。固体剤形を使用する場合には、P-gp阻害剤を1日1回又は2回しか投与しなくて済むように徐放型の剤形とすることが好ましい。経口用剤形は、患者に1日1回から4回投与する。P-gp阻害剤は、1日に3回又はそれよりも少なく投与することが好ましく、1日に1回又は2回がより好ましい。したがって、P-gp阻害剤は、固体剤形にして投与することが好ましく、さらに、固体剤形は、1日1回又は2回の投与を可能にする徐放形態とすることが好ましい。胃の酸性環境からP-gp阻害剤を保護するように設計された剤形ならどんなものを使用することも好ましい。腸溶コーティングを施された錠剤は、当分野の技術者によく知られている。さらに、酸性の胃から保護されるように各々がコーティングされた小球を充填したカプセル剤も、当分野の技術者によく知られている。 10

【0149】

さらに、P-gp阻害剤は、非経口的に投与することもできる。非経口的に投与する場合には、この阻害剤は、IV、IM、デポーIM、SQ、又はデポーSQ投与することができる。P-gp阻害剤は、舌下投与することもできる。舌下投与する場合には、P-gp阻害剤は、IM投与と同じ量を1日に1回から4回投与すべきである。

【0150】

P-gp阻害剤は、鼻腔内投与することもできる。この投与経路によって投与する場合には、適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、点鼻用のスプレー又は乾燥粉末である。P-gp阻害剤を鼻腔内投与するための投与量は、IM投与と同じである。 20

【0151】

P-gp阻害剤は、くも膜下投与することもできる。この投与経路によって投与する場合には、適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、非経口剤形とすることができる。

【0152】

P-gp阻害剤は、局所投与することもできる。この投与経路によって投与する場合には、適切な剤形は、クリーム、軟膏、又はパッチである。投与する必要のあるP-gp阻害剤量を理由としてパッチが好ましい。しかし、パッチによって送達できる量は限られている。したがって、2個以上のパッチが必要になることもある。当分野の技術者に知られているように、パッチの数及び大きさは重要でなく、治療有効量のP-gp阻害剤が送達 30

【0153】

P-gp阻害剤は、当分野の技術者に知られているように、座薬によって直腸投与することもできる。

【0154】

P-gp阻害剤は、当分野の技術者に知られているように、植込錠によって投与することもできる。

【0155】

P-gp阻害剤を投与する投与経路及び剤形は当技術分野において知られている。特定のP-gp阻害剤及び所望の剤形の場合について、当分野の技術者ならば、P-gp阻害 40

【0156】

当分野の技術者には、厳密な投与量及び投与頻度が、投与する本発明の特定の化合物、治療するその状態、治療する状態の重症度、その患者の年齢、体重、体調全般、及び個体が受け得る他の投薬に応じて変わることがわかるはずであり、同様に、当業者にもよく知られているはずである。

【0157】

本発明の化合物はまた、 β -セクレターゼを阻害し、斑の形成を減少させ又は阻害するのにも有用である。

【0158】

A P P 切断の阻害

本発明の化合物は、A P P 6 9 5 アイソフォーム若しくはその変異体の番号の M e t 5 9 5 と A s p 5 9 6 の間、又は A P P 7 5 1 や A P P 7 7 0 など、異なるアイソフォーム若しくはその変異体の対応する部位（「 β -セクレターゼ部位」と呼ぶこともある）での A P P の切断を阻害する。特定の理論に拘泥しないが、 β -セクレターゼ活性の抑制によって β アミロイドペプチド（A- β 又は A β ）の産生が抑制されると考えられている。 β -セクレターゼ切断部位での切断をもたらすのに通常は十分である条件下、A- β -セクレターゼ酵素存在下での A P P 基質の切断を阻害化合物の存在下で分析する、さまざまな阻害アッセイの 1 つで阻害活性が実証されている。未処理又は不活性対照と比較した、A P P の β -セクレターゼ切断部位での切断の減少は、阻害活性と関連している。本発明の化合物阻害剤の効力を証明するのに使用できるアッセイ系は、知られている。代表的なアッセイ系は、例えば、米国特許第 5, 9 4 2, 4 0 0 号、同第 7 4 4, 3 4 6 号、並びに以下の実施例に記載されている。

10

【0159】

天然、変異、かつ／又は合成 A P P 基質、天然、変異、かつ／又は合成酵素、及び試験化合物を使用して、*i n v i t r o* 又は *i n v i v o* での β -セクレターゼ酵素活性及び A β 産生を分析できる。この分析では、天然、変異、かつ／又は合成 A P P 及び酵素を発現する一次細胞又は二次細胞を要件としてもよく、この基質及び酵素を発現するトランスジェニック動物モデルを利用してもよい。酵素活性は、例えば、イムノアッセイ、蛍光定量アッセイ、色素生産性アッセイ、H P L C、又は他の検出手段によって 1 種又は複

20

【0160】

 β -セクレターゼ

さまざまな形の β -セクレターゼ酵素が知られており、酵素活性アッセイ及び酵素活性阻害に利用可能かつ有用である。これらには、天然、組換え型、及び合成の形の酵素が含まれる。ヒト β -セクレターゼは、 β 部位 A P P 切断酵素（B A C E）、A s p 2、及びマメブシン 2 として知られており、例えば、米国特許第 5, 7 4 4, 3 4 6 号、公告された P C T 特許出願 W O 9 8 / 2 2 5 9 7、W O 0 0 / 0 3 8 1 9、W O 0 1 / 2 3 5 3 3

30

【0161】

好ましい化合物は、約 5 0 マイクロモルより低い濃度、好ましくは約 1 0 マイクロモル未満、より好ましくは約 1 マイクロモル未満、最も好ましくは約 1 0 ナノモル未満の濃度で β -セクレターゼ酵素活性を 5 0 % 阻害するのに有効である化合物を使用する。

40

【0162】

A P P 基質

β -セクレターゼを媒介とする A P P 切断の阻害を証明するアッセイでは、N a t u r e 第 3 2 5 巻 7 3 3 ~ 6 ページ（1987 年）に記載されている 6 9 5 アミノ酸「正常」アイソタイプ、N a t u r e 第 3 3 1 巻 5 3 0 ~ 5 3 2 ページ（1981 年）に記載されている 7 7 0 アミノ酸アイソタイプ、及びスウェーデン変異体（K M 6 7 0 - 1 N L）（A P P - S W）、ロンドン変異体（V 7 1 7 6 F）、その他などの変異体を含む、知られている形の A P P のいずれかを利用できる。知られている種々の突然変異体の検討には、

50

例えば、米国特許第 5, 766, 846 号、また Nature Genet. 第 1 巻 233 ~ 234 ページ (1992 年) を参照されたい。それ以外の有用な基質には、例えば WO 00 / 17369 に開示されている二塩基性アミノ酸修飾体の APP-KK、APP 断片及び β -セクレターゼ切断部位を含む合成ペプチド、野生型 (WT) 又は、例えば米国特許第 5, 942, 400 号及び WO 00 / 03819 に記載の突然変異型、例えば SW が含まれる。

【0163】

APP 基質は、APP の β -セクレターゼ切断部位 (KM-DA 又は NL-DA)、例えば、完全な APP ペプチド若しくは変異体、APP 断片、組換え型若しくは合成 APP、又は融合ペプチドを含む。融合ペプチドは、酵素アッセイに有用な部分を有する、例えば、単離及び／又は検出特性を有するペプチドと融合した β -セクレターゼ切断部位を含むことが好ましい。有用な部位は、抗原結合用抗体エピトープ、標識部分、若しくは他の検出部分、結合基質などであるといえる。

10

【0164】

抗体

産物の APP 切断特性は、例えば、Neuro. Lett. 第 249 巻 21 ~ 4 ページ (1999 年)、及び米国特許第 5, 612, 486 号に記載されているさまざまな抗体を使用するイムノアッセイによって測定できる。A β の検出に有用な抗体には、例えば、A β ペプチドのアミノ酸 1 ~ 16 上のエピトープを特異的に認識する単クローン性抗体 6E10 (Senecek、ミズーリ州セントルイス) ; それぞれヒト A β 1 ~ 40 及び 1 ~ 42 に特異的な抗体 162 及び 164 (New York State Institute for Basic Research、ニューヨーク市スタッテンアイランド) ; 及び β アミロイドペプチドの接合区域、すなわち残基 16 と残基 17 の間の部位を認識する、米国特許第 5, 593, 846 号に記載の抗体が含まれる。米国特許第 5, 604, 102 号及び同第 5, 721, 130 号に記載されているように、APP 残基 591 ~ 596 の合成ペプチドに対して出現した抗体、及びスウェーデン変異体の 590 ~ 596 に対して出現した SW192 抗体も、APP 及びその切断産物のイムノアッセイに有用である。

20

【0165】

アッセイ系

β -セクレターゼ切断部位での APP 切断を定量するアッセイは、当技術分野でよく知られている。アッセイの例は、例えば、米国特許第 5, 744, 346 号及び同第 5, 942, 400 号に記載されており、以下の実施例でも述べる。

30

【0166】

細胞未使用アッセイ

本発明の化合物の阻害活性を証明するために使用できるアッセイの例は、例えば、WO 00 / 17369、WO 00 / 03819、及び米国特許第 5, 942, 400 号及び同第 5, 744, 346 号に記載されている。そのようなアッセイは、細胞未使用でインキュベートする形で、或いは A- β -セクレターゼ発現細胞及び A- β -セクレターゼ切断部位含有 APP 基質を使用して、細胞をインキュベートする形で実施できる。

40

【0167】

酵素の切断活性に適するインキュベート条件下、 β -セクレターゼ酵素、その断片、又は β -セクレターゼ活性を有し、APP の β -セクレターゼ切断部位の切断に有効な合成若しくは組換え型ポリペプチド変異体の存在下、APP β -セクレターゼ切断部位含有 APP 基質、例えば、完全 APP 若しくは変異体、APP 断片、又はアミノ酸配列 KM-DA 又は NL-DA を含む組換え型若しくは合成 APP 基質をインキュベートする。適切な基質は、任意選択で、誘導体を含むが、これらは基質ペプチドとペプチド若しくはその β -セクレターゼ切断産物を精製若しくは検出しやすくするのに有用な修飾物とを含む融合タンパク質又は融合ペプチドとされる。有用な修飾には、抗体結合のための知られている抗原エピトープの挿入、標識又は検出可能部分の結合、結合性基質の結合などが含まれる

50

。

【0168】

細胞未使用 *in vitro* アッセイのための適切なインキュベート条件には、例えば、pH 4～7 付近かつ約 37℃ の水溶液中、基質を約 200 ナノモル～10 マイクロモル、酵素を 10～200 ピコモル、及び阻害化合物を約 0.1 ナノモル～10 マイクロモルとし、時間を約 10 分間～3 時間とすることが含まれる。このようなインキュベート条件は単に例に過ぎず、特定のアッセイ成分及び／又は所望の測定系の要件に応じて変更できる。特定のアッセイ成分向けにインキュベート条件を最適化するなら、使用する特定の β -セクレターゼ酵素及びその最適 pH、アッセイで使用するかもしれない追加の酵素及び／又は標識などについて考えるべきである。そのような最適化は、決まりきったものであり、大袈裟な実験は必要ない。

10

【0169】

有用なアッセイの 1 つでは、マルトース結合タンパク質 (MBP) と APP-SW の C 末端 125 アミノ酸が融合した融合ペプチドが利用される。MBP タンパク質は、抗 MBP 捕捉抗体によってアッセイ基質上で捕捉される。 β -セクレターゼの存在下、捕捉された融合タンパク質をインキュベートすると、基質の β -セクレターゼ切断部位が切断される。切断活性は、例えば、切断産物のイムノアッセイによって分析できる。このようなイムノアッセイの 1 つでは、例えば、抗体 SW192 を使用して、切断された融合タンパク質のカルボキシ末端を露出した独特なエピトープが検出される。このアッセイは、例えば、米国特許第 5,942,400 号に記載されている。

20

【0170】

細胞アッセイ

β -セクレターゼ活性及び／又は A β を遊離させる APP プロセシングの分析には、非常に多くの細胞系アッセイが使用できる。細胞内、かつ本発明の化合物阻害剤の存在下又は不在下、APP 基質に A- β -セクレターゼ酵素を接触させることによって、この化合物の β -セクレターゼ阻害活性を実証することができる。有用な阻害化合物の存在下でのアッセイによって、酵素活性が非阻害対照の少なくとも約 30%、最も好ましくは少なくとも約 50% 阻害されることが好ましい。

【0171】

一実施形態では、 β -セクレターゼを天然に発現する細胞を使用する。或いは、細胞に手を加えて、上記で論じた組換え型 β -セクレターゼ又は合成変異体酵素を発現させる。APP 基質は、培地に加えてもよいが、細胞中に発現させることが好ましい。APP、APP の変異体若しくは突然変異体を天然に発現する細胞、又は APP、突然変異体若しくは変異体の APP、組換え型若しくは合成 APP、APP 断片、 β -セクレターゼ APP 切断部位を含む合成 APP ペプチド若しくは融合タンパク質のアイソフォームを発現するように形質転換した細胞を使用するが、但し、発現した APP は、酵素との接触が可能であり、酵素による切断活性が分析できるものである。

30

【0172】

APP を A β へと正常にプロセシングするヒト細胞系が、本発明の化合物の阻害活性を検定するための有用な手段となる。例えば、ウェスタンブロット又は ELISA などの酵素結合イムノアッセイ (EIA) など、イムノアッセイによって、A- β 及び／又は他の切断産物の産生及び培地への遊離を測定する。

40

【0173】

化合物阻害剤の存在下、APP 基質及び活性 β -セクレターゼを発現する細胞をインキュベートすると、対照と比較した酵素活性の阻害が実証できる。 β -セクレターゼ活性は、APP 基質の 1 種又は複数の切断産物を分析することによって測定できる。例えば、基質 APP に対する β -セクレターゼ活性の阻害によって、A β など、特定の β -セクレターゼ誘発 APP 切断産物の遊離が減少することが予想されるはずである。

【0174】

神経細胞と非神経細胞のどちらもが A- β をプロセシングし、遊離させるが、内在する

50

β -セクレターゼ活性が低レベルであり、E L Aで検出するのは難しい。したがって、 β -セクレターゼ活性がより高く、A P PのA β へのプロセッシングがより顕著であり、かつ／又はA- β の産生もより顕著であると知られている細胞型の使用が好ましい。例えば、細胞にスウェーデン変異体の形のA P P (A P P-S W)、A P P-K K、又はA P P-S W-K Kを形質移入すると、 β -セクレターゼ活性及びA- β 産生量が容易に測定できるまでに向上した細胞が得られる。

【0175】

そのようなアッセイでは、例えば、A P P基質の β -セクレターゼ切断部位での β -セクレターゼ酵素活性に適する条件下の培地で、A P P及び β -セクレターゼを発現する細胞がインキュベートされる。細胞に化合物阻害剤を作用させると、培地中に遊離するA β 量及び／又は細胞可溶化液中のA P P C T F 9 9断片量が対照よりも減少する。A P Pの切断産物は、例えば、上記で論じた特異的な抗体との免疫反応によって分析できる。

10

【0176】

β -セクレターゼ活性の分析に好ましい細胞には、初代ヒト神経細胞、導入遺伝子がA P Pである初代トランスジェニック動物神経細胞、及びA P Pを発現する安定な2 9 3細胞系、例えばA P P-S Wなど、他の細胞が含まれる。

【0177】

i n v i v oアッセイ：動物モデル

上述のとおり、 β -セクレターゼ活性及び／又はA β を遊離させるA P Pプロセッシングの分析には、さまざまな動物モデルが使用できる。例えば、A P P基質及び β -セクレターゼ酵素を発現するトランスジェニック動物を利用して、本発明の化合物の阻害剤活性を実証することができる。例えば、米国特許第5, 8 7 7, 3 9 9号、同第5, 6 1 2, 4 8 6号、同第5, 3 8 7, 7 4 2号、同第5, 7 2 0, 9 3 6号、同第5, 8 5 0, 0 0 3号、同第5, 8 7 7, 0 1 5号、同第5, 8 1 1, 6 3 3号、及びN a t u r e第3 7 3巻5 2 3ページ(1 9 9 5年)に、ある種のトランスジェニック動物モデルが記載されている。A Dの病態生理に随伴する特性を示す動物が好ましい。本明細書に記載のトランスジェニックマウスに本発明の化合物阻害剤を投与すれば、その化合物の阻害活性を実証する代替法となる。また、化合物が薬剤として有効な担体中に含まれ、かつ標的組織に適切な治療量が到達する投与経路によって投与されることが好ましい。

20

【0178】

このような動物では、 β -セクレターゼを媒介とする、A P Pの β -セクレターゼ切断部位での切断の阻害、及びA β 遊離の抑制が、動物の脳脊髄液などの体液中又は組織中の切断断片を測定することによって分析できる。脳組織のA β 沈着又はA β 斑を分析することが好ましい。

30

【0179】

酵素によって媒介されるA P Pの切断及び／又は基質からのA β の遊離が十分可能である条件下、本発明の阻害化合物の存在下でA P P基質にA- β -セクレターゼ酵素を接触させる場合、本発明の化合物は、 β -セクレターゼを媒介とする、 β -セクレターゼ切断部位でのA P P切断を低減するのに有効であり、かつ／又はA β が遊離する量を減少させるのにも有効である。このような接触として、例えば上述のような動物モデルに、本発明の阻害化合物を投与すれば、この化合物は、動物脳組織でのA β 沈着を低減し、 β アミロイド斑の数を減少させ、かつ／又はその大きさを縮小するのに有効である。その投与をヒトの対象に行えば、A β 量の増加を特徴とする疾患の進行を抑制又は緩慢化する、A Dの進行を緩慢化する、かつ／又はA Dの恐れのある患者においてこの疾患の発生又は発症を予防するのに有効である。

40

【0180】

別段の定義づけがない限り、本明細書で使用する科学技術用語はすべて、本発明が属する分野の技術者に一般に理解されているものと同じ意味である。

【0181】

定義及び慣例

50

以下の定義及び説明は、明細書および特許請求の範囲の両方を含むこの文書全体にわたって使用した用語についてのものである。

【0182】

定義

薬剤として許容可能とは、組成物、製剤、安定性、患者の忍容性、及び生物学的利用能に関して、薬理学／毒物学の観点から患者に許容され、かつ物理学／化学の観点から製薬の化学者に容認される特性及び／又は物質を指す。

【0183】

ADとは、アルツハイマー病を指す。

【0184】

APP、すなわちアミロイド前駆体タンパク質とは、例えば米国特許第5,766,846に記載されているように、APP変異体、突然変異体、及びアイソフォームを含む任意のAPPポリペプチドであると定義する。

【0185】

A-β（又はAβ）、すなわちアミロイドβペプチドとは、39、40、41、42、及び43個のアミノ酸からなるペプチドを含み、β-セクレターゼ切断部位からアミノ酸39、40、41、42、又は43にまで伸長している、β-セクレターゼを媒介とするAPPの切断によって生じた任意のペプチドであると定義する。

【0186】

β-セクレターゼ（β-セクレターゼ、BACE1、Asp2、メマプシン2）とは、APPがAβのアミノ末端側の縁で切断されるのを媒介するアスパルチルプロテアーゼである。ヒトβ-セクレターゼは、例えばWO00/17369に記載されている。

【0187】

DMSOとは、ジメチルスルホキシドを指す。

【0188】

温度はすべて摂氏である。

【0189】

HPLCとは、高圧液体クロマトグラフィーを指す。

【0190】

BOCとは、1,1-ジメチルエトキシカルボニル又はt-ブトキシカルボニル、-CO-O-C(CH₃)₃を指す。

【0191】

保護基とは、一般に、本明細書の化合物を調製する合成経路と適合する任意の適切な保護基を指す。一般に、適切な保護基は、Protective Groups in Organic Synthesis、Greeneら、第2版、John Wiley & Sons、1991年、及び第3版、John Wiley & Sons、1999年に見出されるものである。より具体的な保護基は、α-メチルベンジル、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ホルミル、トリチル、フタルイミド、トリクロロアセチル、クロロアセチル、ブromoアセチル、ヨードアセチル、4-フェニルベンジルオキシカルボニル、2-メチルベンジルオキシカルボニル、4-エトキシベンジルオキシカルボニル、4-フルオロベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、3-クロロベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-ブromoベンジルオキシカルボニル、3-ブromoベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-シアノベンジルオキシカルボニル、2-(4-キセニル)イソプロポキシカルボニル、1,1-ジフェニルエト-1-イルオキシカルボニル、1,1-ジフェニルプロプ-1-イルオキシカルボニル、2-フェニルプロプ-2-イルオキシカルボニル、2-(p-トルイル)プロプ-2-イルオキシカルボニル、シクロペンタニルオキシカルボニル、1-メチルシクロペンタニルオキシカルボニル、シクロヘキサニルオキシカルボニル、1-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-(4-

10

20

30

40

50

トルイルスルホニル) エトキシカルボニル、2-(メチルスルホニル) エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスフィノ) エトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル) エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1-(トリメチルシリルメチル) プロプ-1-エニルオキシカルボニル、5-ベンズイソキサリルメトキシカルボニル、4-アセトキシベンジルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-エチニル-2-プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、4-(デシルオキシ) ベンジルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル及び1-ピペリジルオキシカルボニル、9-フルオロエニルメチルカーボネート、 $-CH=CH_2$ 、並びにフェニル-C(=N)-Hである。

【0192】

10

食塩水とは、飽和塩化ナトリウム水溶液を指す。

【0193】

クロマトグラフィー(カラム及びフラッシュクロマトグラフィー)とは、(担体、溶離液)として表される化合物の精製/分離を指す。適切な画分をプールし、濃縮して、所望の化合物を得ることであると理解される。

【0194】

薬剤として許容可能とは、組成物、製剤、安定性、患者の忍容性、及び生物学的利用能に関して、薬理学/毒物学の観点から患者に許容され、かつ物理学/化学の観点から製薬の化学者に容認される特性及び/又は物質を指す。

【0195】

20

治療有効量とは、治療対象となる少なくとも1種の疾患症状を低減又は軽減し、或いはその疾患の1種又は複数の臨床兆候又は症状の発症を低減又は緩慢化するのに有効な量であると定義する。

【0196】

本明細書及び添付の特許請求の範囲では、単数形「a」、「an」、及び「the」には、その内容によって別段明示されていない限り、複数の指示対象が含まれることに留意すべきである。したがって、例えば、「a compound」を含有する組成物に対する言及には、2種以上の化合物の混合物が含まれる。また用語「又は(若しくは)」が、一般に、その内容によって別段明示されていない限り、「及び/又は(若しくは)」を含む意味で用いられることにも留意すべきである。

30

【0197】

別段の定義づけがない限り、本明細書で使用する科学技術用語はすべて、本発明が属する分野の技術者に一般に理解されているものと同じ意味である。

【0198】

本明細書で参考文献とした特許及び刊行物はすべて、いかなる目的でも参照により本明細書に組み込む。

【0199】

本発明では、「アルキル」及び「C₁~C₆アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、3-メチルペンチルなど、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味する。置換基(例えば、アルキル、アルコキシ、又はアルケニル基)のアルキル鎖が6炭素よりも短く、又は長い場合では、例えば、「C₁~C₁₀」が最多数の10個の炭素を示すというように、2番目の「C」に表示されることが理解される。

40

【0200】

本発明では、「アルコキシ」及び「C₁~C₆アルコキシ」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、3-メチルペントキシなど、少なくとも1個の2価の酸素原子を通して結合している、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味する。

50

【0201】

用語「ハロゲン」とは、本発明では、フッ素、臭素、塩素、及びヨウ素を意味する。

【0202】

「アルケニル」及び「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」とは、2～6個の炭素原子及び1個～3個の二重結合を有する直鎖及び分枝鎖の炭化水素基を意味し、例えば、エテニル、プロペニル、1-ブター-3-エニル、1-ペンター-3-エニル、3-ヘキサ-5-エニルなどが含まれる。

【0203】

「アルキニル」及び「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」とは、2～6個の炭素原子及び1個又は2個の三重結合を有する直鎖及び分枝鎖の炭化水素基を意味し、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチン-2-イルなどが含まれる。

10

【0204】

本明細書では、用語「シクロアルキル」とは、3個～12個の炭素原子を有する飽和炭素環基を指す。シクロアルキルは、単環式でも、多環式縮合系でもよい。そのような基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。好ましいシクロアルキル基は、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルである。シクロアルキル基は、本明細書では、非置換であるか、又は指定のとおり1箇所又は複数の置換可能な位置が様々な基で置換されている。例えば、そのようなシクロアルキル基は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、又はジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルによって任意選択で置換されていてよい。

20

【0205】

「アリール」とは、1個の環（例えば、フェニル）、複数の環（例えば、ビフェニル）、又は少なくとも1個が芳香族である縮合した複数の環（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、ナフチル）を有し、任意選択で一、二、若しくは三置換されている芳香族炭素環基を意味する。本発明の好ましいアリール基は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラリニル、又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルである。本明細書では、アリール基は、非置換であるか、又は指定のとおり1箇所又は複数の置換可能な位置が様々な基で置換されている。例えば、そのようなアリール基は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、又はジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルによって任意選択で置換されていてよい。

30

【0206】

「ヘテロアリール」とは、5、6、若しくは7員環からなる1個又は複数の芳香環系を意味し、これには、窒素、酸素、又は硫黄から選択された少なくとも1個かつ最高で4個のヘテロ原子を含む9～11個の原子からなる縮合環系が含まれる。本発明の好ましいヘテロアリール基には、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニ

40

50

ル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、ベンゾチオピラニル-S, S-ジオキシドが含まれる。本明細書では、ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は指定のとおり 1 箇所又は複数の置換可能な位置が様々な基で置換されている。例えば、そのようなヘテロアリール基は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、又はジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキルによって任意選択で置換されていてよい。

【0207】

「複素環」、「ヘテロシクロアルキル」、又は「ヘテロシクリル」とは、4、5、6、若しくは7員環からなる1個又は複数の炭素環系を意味し、これには、窒素、酸素、又は硫黄から選択された少なくとも1個かつ最高で4個のヘテロ原子を含む9~11個の原子からなる縮合環系が含まれる。本発明の好ましい複素環には、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル-S-オキシド、チオモルホリニル-S, S-ジオキシド、ピペリジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル-S, S-ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル-S-オキシド、テトラヒドロチエニル-S, S-ジオキシド、及びホモチオモルホリニル-S-オキシドが含まれる。本明細書では、複素環基は、非置換であるか、又は指定のとおり 1 箇所又は複数の置換可能な箇所が様々な基で置換されている。例えば、そのような複素環基は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、又は=Oによって任意選択で置換されていてよい。

【0208】

調製の方式

本発明の化合物は、様々な知られている化学的変換を使用して、調製することができる

。本質的に、本明細書中に記載した式の化合物の調製は、当分野で知られているものと類似した技法及び化学プロセスを使用して行うことができ；特定の経路の選択は、出発物質の利用性及びコスト、中間体及び最終化合物の分離及び精製における時間及び難点、及び当業者によってよく知られており一般的に認められているような他の要因などの、薬剤研究の慣習における一般的な要因に依存する。実際、本発明の化合物を調製するための、2つ以上の方法が一般に存在するであろう。当業者は、以下の実施例により示されるように、出発物質は様々であってよく、他のステップを使用して、本発明に含まれる化合物が生成されることを理解するであろう。

【0209】

出発物質及び様々な中間体は、市販品から得ることができ、市販の有機化合物から調製することができ、若しくはよく知られている合成法を使用して、調製することができる。いくつかの場合、反応性官能基の保護が、いくつかの変換を行うために必要である可能性がある。一般に、このような保護基に関する必要性、及びこのような基との結合及び除去のために必要な条件は、有機合成の分野の当業者には明らかであろう。

【0210】

式(I)の化合物は、その化合物の化学構造を知りさえすれば、当業者が調製することができる。その化学的性質は、当業者に知られている。実際、本発明の化合物を調製するための、2つ以上の方法が存在する。

【0211】

本発明の化合物を調製するのに適した代表的な合成法は、当分野で開示されている。調製法の具体例も、当分野において見出すことができる。例えば、J. Med. Chem. 1993、36、941～952；J. Med. Chem. 1991、34、2344～2356；J. Med. Chem. 1987、30、976～982；Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999、9、3027～3030；Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993、3、819～824；J. Am. Chem. Soc. 1996、118、8511～8517、及びそれらの中で引用された参考文献を参照のこと。このような例は、参照として本明細書に組み込まれる米国特許第4,864,017号、及びその中で引用された参考文献中にも記載されている。

【0212】

式Iの化合物を調製するための代表的な手順は、スキームI～VIIにおいて以下で述べる。基 R_1 、 R_{20} 、 R_N 及び R_C は式Iに関して前述した定義を有する。用語「Pg」は、保護基を指す。

【0213】

スキームIに示すように、N保護 α アミノアルデヒド(中間体A)は、当分野で知られている方法によって、知られている α アミノ酸又はその誘導体から合成される。例えば、Chem. Rev. 1989、89、149を参照のこと。適切な保護基、及びそれらの使用、すなわち保護及び脱保護に関する方法は、Wuts and Green、「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、1st～3rd Ed中に記載されている。

【0214】

スキームIIに示すように、N保護 α アミノアルデヒド(中間体B)は、当分野で知られている方法を使用して、知られている α アミノ酸又はその誘導体から合成することができる。例えば、Chem. Rev. 1989、89、149を参照のこと。適切な保護基、及びそれらの使用、すなわち保護及び脱保護に関する方法は、Wuts and Green、「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、1st～3rd Ed中に記載されている。

【0215】

文献中の手順を使用して、スキームIII～VIにおいて述べる変換を行うことができる。例えば、J. Med. Chem. 1989、32、1371～1378、J. Med. Chem. 1987、30、1729～1737、J. Med. Chem. 1991、

10

20

30

40

50

34、2692～2701、J. Med. Chem. 1993、36、2788～2800、Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999、7、2063～2072、J. Org. Chem. 2000、65、7609～7611を参照のこと。

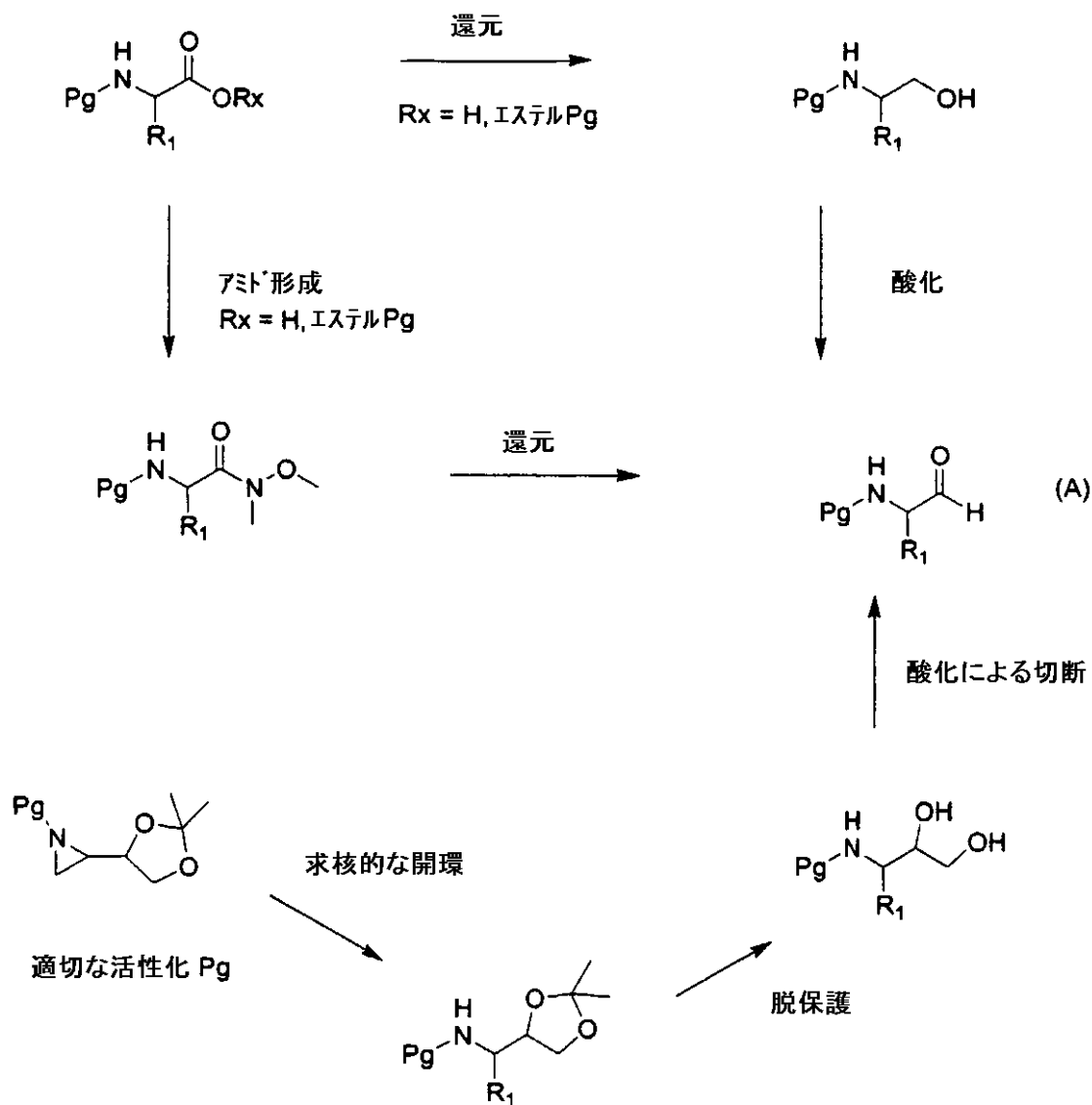
【0216】

スキームVIIに述べる変換を行うのに適した文献中の手順は、例えばChem. Pharm. Bull. 1994、42、2164～2166中に見出される。

【0217】

【化16】

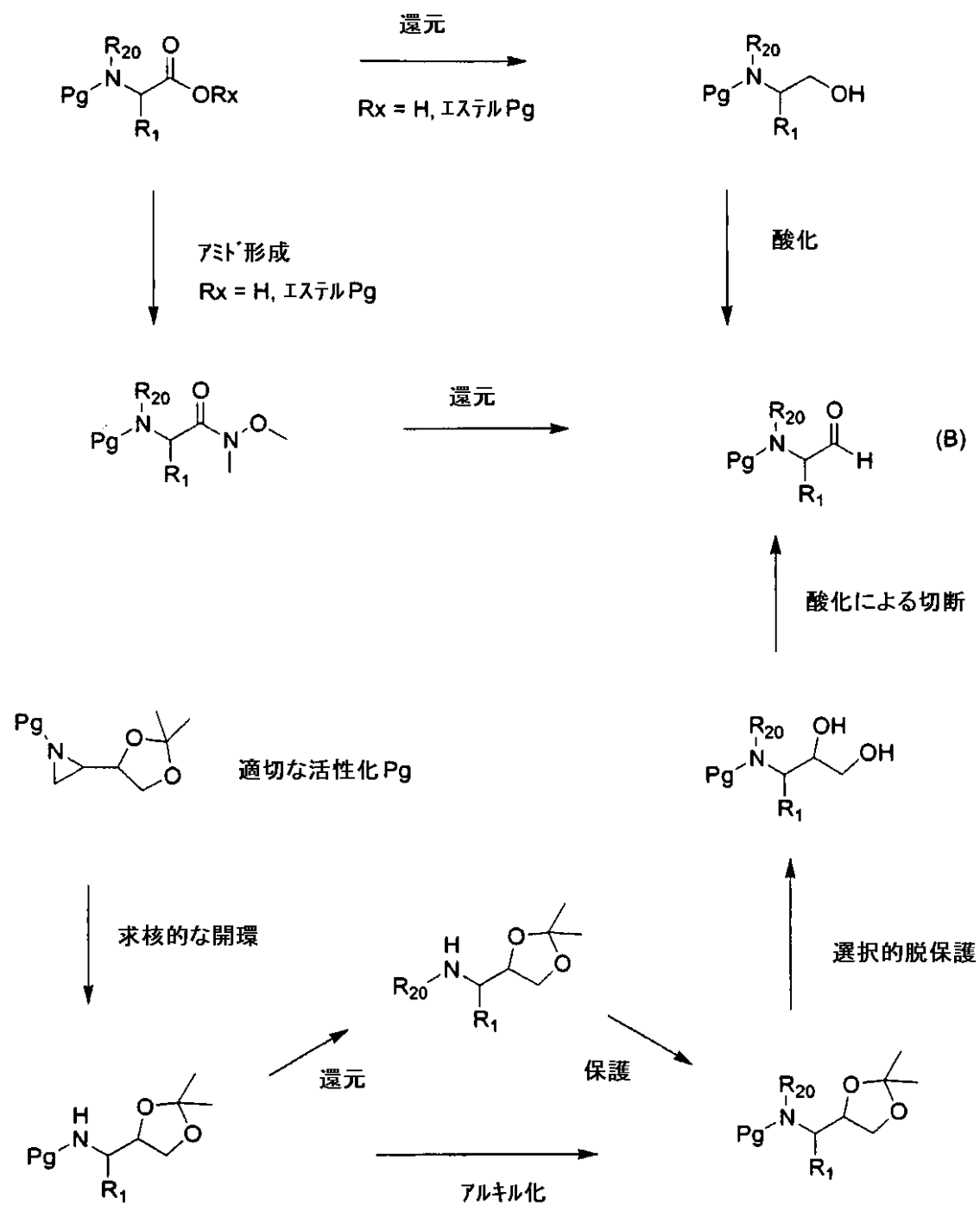
スキームI



【0218】

【化 17】

スキーム II



10

20

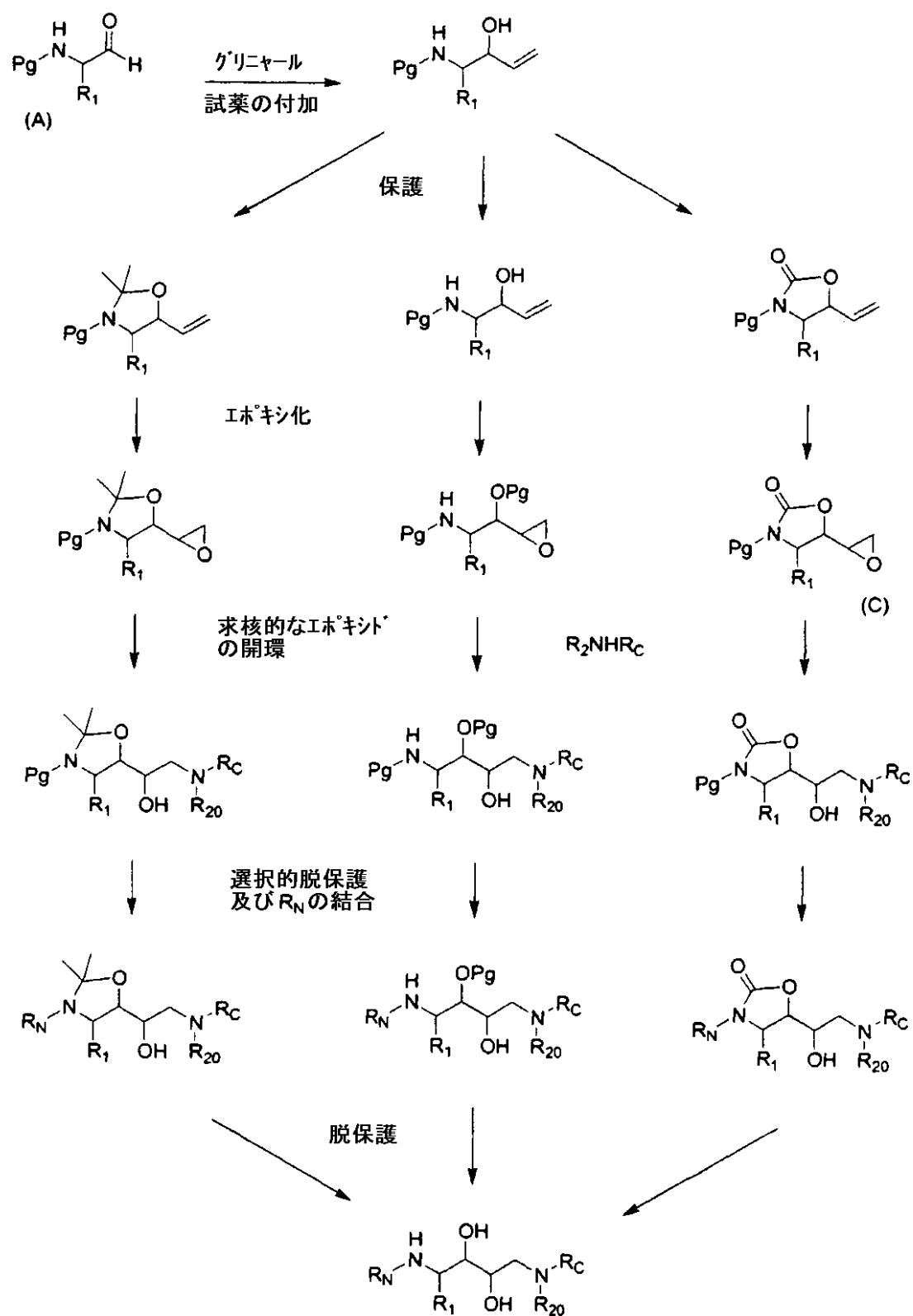
30

40

【0219】

【化18】

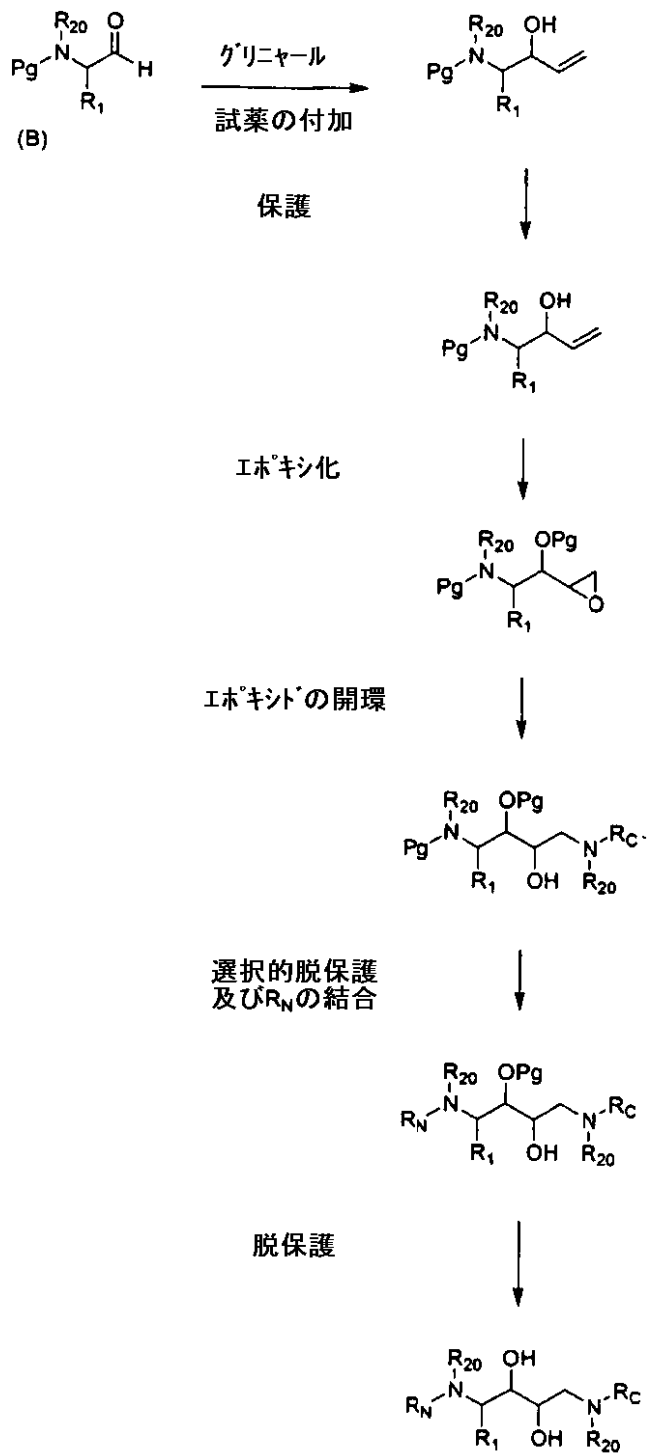
スキーム III



【0220】

【化 1 9】

スキーム IV



10

20

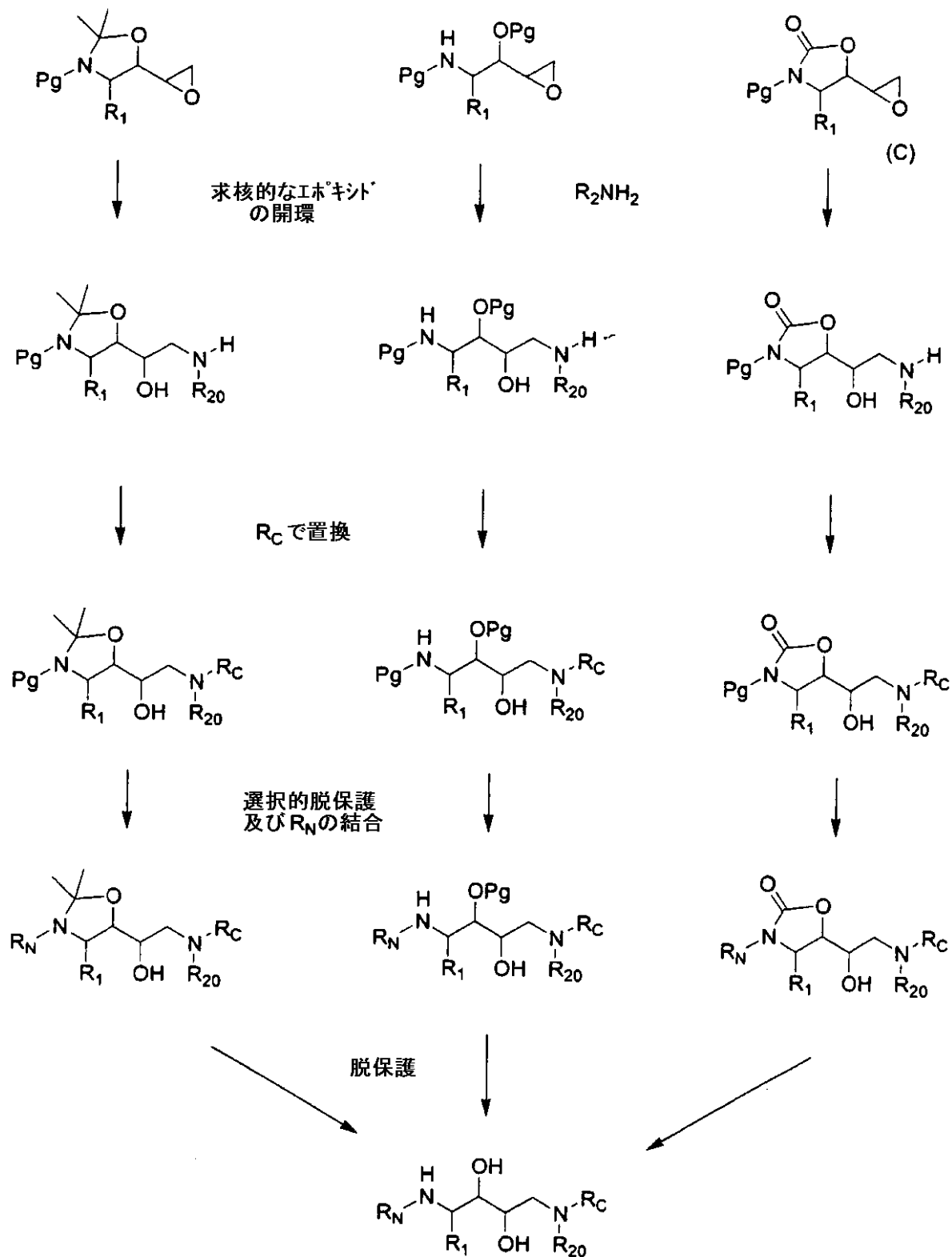
30

40

【 0 2 2 1】

【化 2 0】

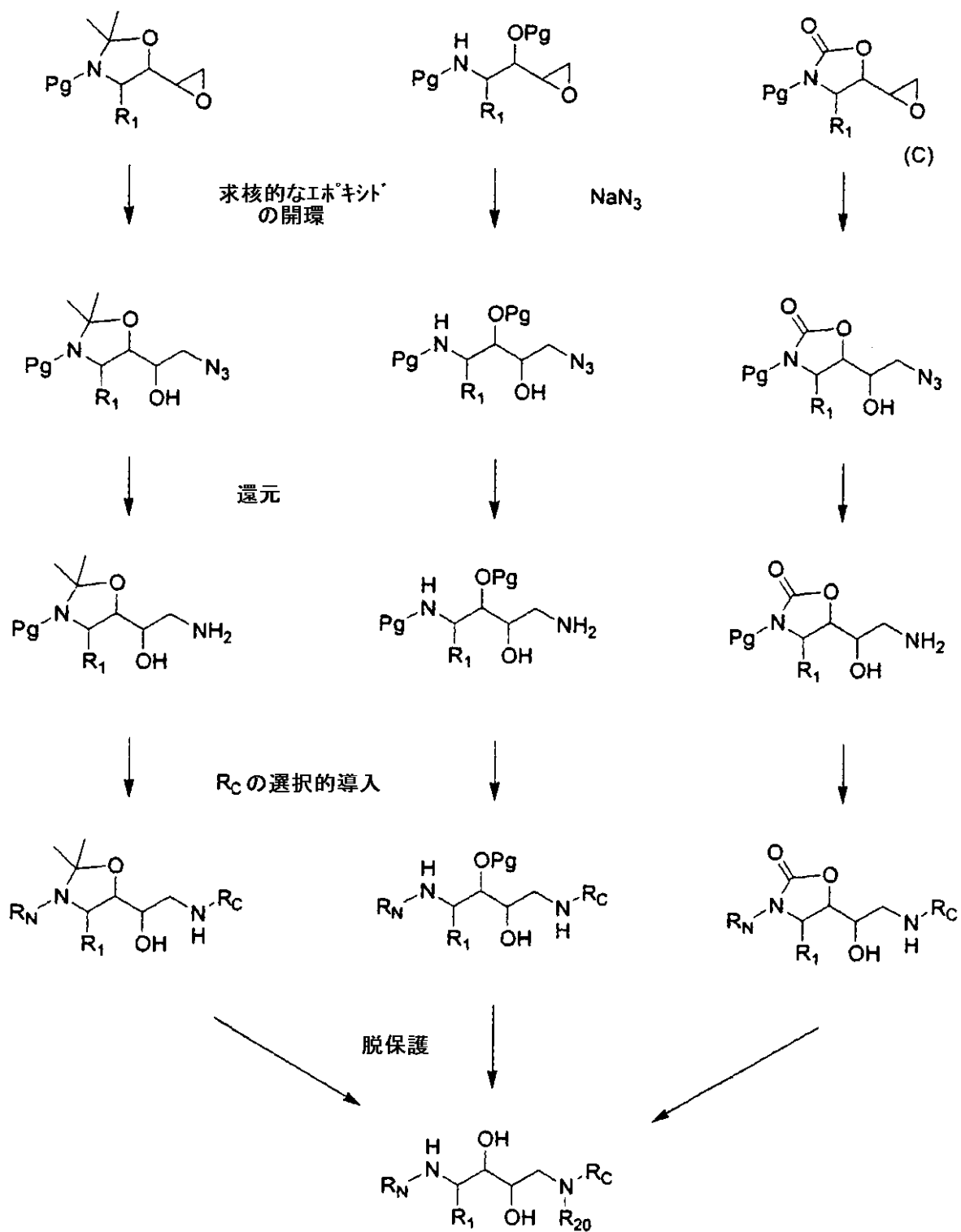
スキーム V



【 0 2 2 2 】

【化 2 1】

スキーム VI



10

20

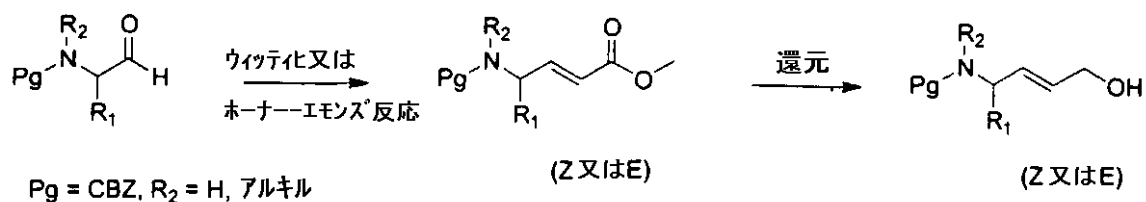
30

40

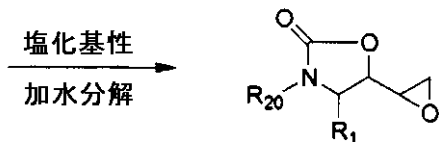
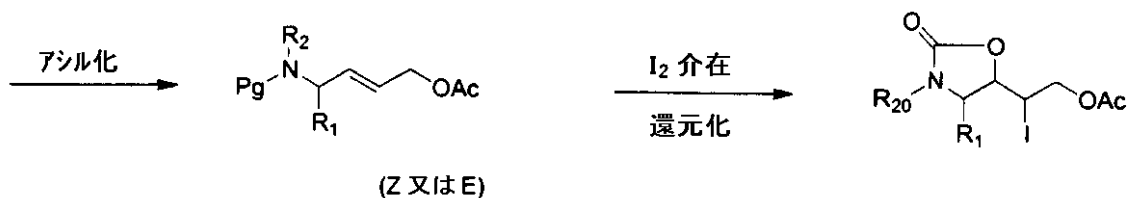
【 0 2 2 3 】

【化 2 2】

スキーム VII



10



他の変換に関しては、スキームIIIを参照のこと。

20

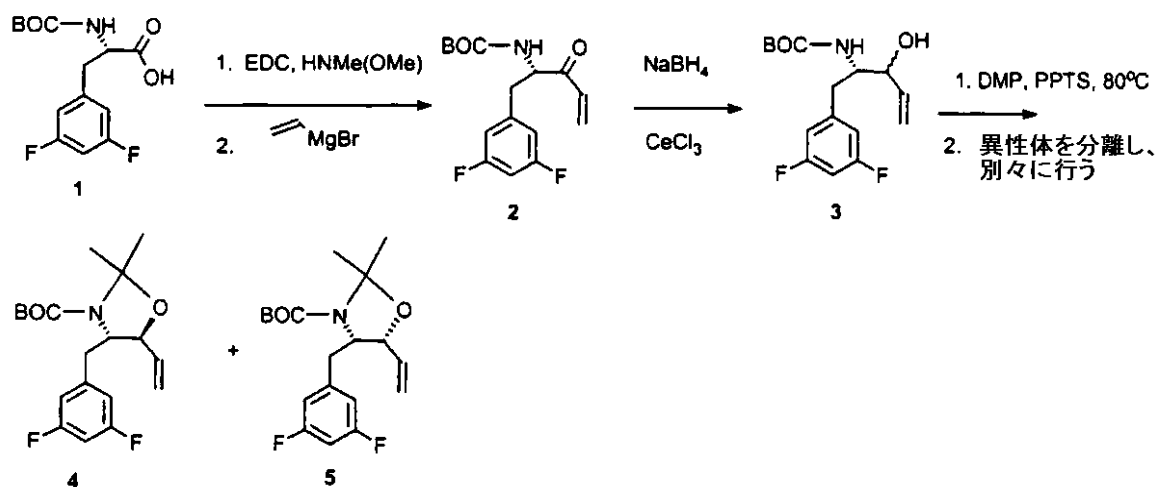
【0 2 2 4】

本発明の化合物を調製するための、合成経路の他の例は、スキーム 1 ～ 6 において以下で述べる。

【0 2 2 5】

【化 2 3】

スキーム 1



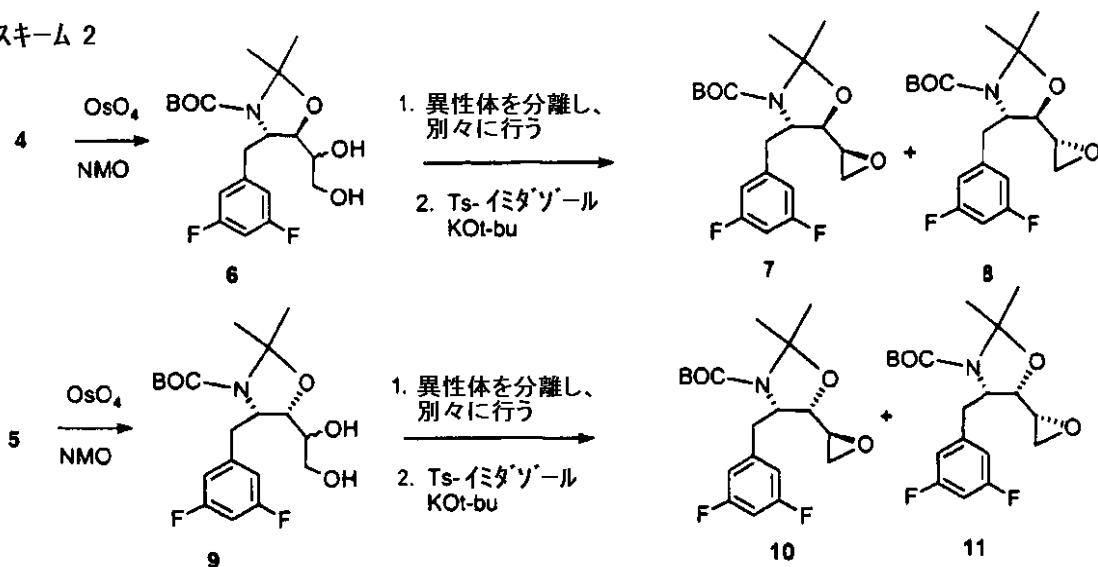
30

40

【0 2 2 6】

【化 2 4】

スキーム 2



10

【0227】

A. tert-ブチル(1S)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-オキシプロト-3-エニルカルバメート(2)の調製

20

N-(tert-ブトキシカルボニル)-3,5-ジフルオロ-L-フェニルアラニン(1)を、DMFに溶かしたHOBtの存在下において、カルボジイミドEDCを使用して、N-メチル-N-メトキシルアミンと結合させる。次いで「Weinreb」アミド生成物(融点48℃)を、THFに溶かした臭化ビニルマグネシウムで0℃において2時間処理する。与えられたビニルケトン2(融点115℃)を後処理する。

【0228】

B. tert-ブチル(1S)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロト-3-エニルカルバメート(3)の調製

ケトン(2)を、0℃においてメタノール中で水素化ホウ素ナトリウム/塩化セリウム(Luche条件)を用いて還元して、アルコールのエピマーの混合物として、アリルアルコール3を得た(白い固体)。

30

【0229】

C. tert-ブチル(4S,5S)-4-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,2-ジメチル-5-ビニル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(4)、及びtert-ブチル(4S,5R)-4-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,2-ジメチル-5-ビニル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(5)の調製

アルコールのエピマーの混合物(3)を、75℃においてトルエン溶媒中で、ジメトキシプロパン(10当量)及びピリジニウムp-トルエンスルホン酸(0.05当量)を用いて縮合させて、4及び5を得る。これらを別々にクロマトグラフィーにかけて、分離したジアステレオ異性体を得た。あるいは、この反応を25℃において3時間行い、後処理することができる；トランス5員環(すなわち4)を形成することができるアルコールによって、アセトニド生成物が与えられるが、シス環アセトニドは形成されない。アセトニド4は、結晶化又はクロマトグラフィーによって未反応アルコールから容易に分離することができ、その後単離したアルコールを、前に記載したさらに強力なアセタール化条件下において、そのシス環アセトニド(5)に転換することができる。

40

【0230】

D. tert-ブチル(4S,5R)-4-(3,5-ジフルオロベンジル)-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(6)の調製

オレフィン4及び5を、同様の条件を使用してエポキシド7、8、10、及び11に対

50

して別々に保った。一例として4を使用し、NMOの存在下においてオレフィンを触媒 OsO_4 で処理して、ジオール異性体の混合物(6)を得た。ジオールをChiral Pak ADカラム上で分離し、ヘプタン中の10%イソプロパノールを用いて溶出した。類似の方法で、オレフィン5をジオール9に転換し、これをWhelek-01カラム上で分離し、ヘプタン中の5%イソプロパノールを用いて溶出した。

【0231】

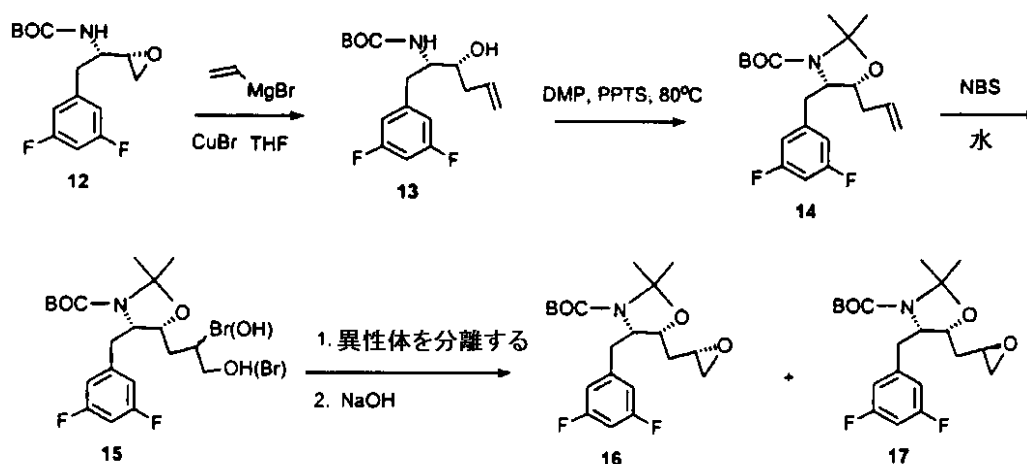
E. tert-ブチル(4S, 5R)-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-5-[(2S)-オキシラン-2-イル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(7)の調製

前で合成及び分離したジオールを、次いでトシルイミダゾール/カリウムt-ブトキシドを用いて別々に処理して、エポキシド7及び8を得た。同じ手順を使用して、エポキシド10及び11を得た。

【0232】

【化25】

スキーム3



【0233】

F. tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシペンタ-4-エニルカルバメート(13)の調製

臭化ビニルマグネシウムを、臭化銅(I)-硫化ジメチル錯体をテトラヒドロフランに低温で加えた。tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラン-2-イル]エチルカルバメート(12)をテトラヒドロフランに加えた。室温において、飽和塩化アンモニウムで反応を停止させ、抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥させた。白い固体(13)を濃縮して得た。

【0234】

G. tert-ブチル(4S, 5R)-5-アリル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(14)の調製

アルコール13を、ピリジニウムp-トルエンスルホン酸及び2, 2-ジメトキシプロパンを含むクロロホルム中で、加熱しながら攪拌して、後処理後に黄褐色の固体として(14)を得た。

【0235】

H. tert-ブチル(4S, 5R)-5-(2-ブロモ-3-ヒドロキシプロピル)-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート及びその位置異性体、tert-ブチル(4S, 5R)-5-(3-ブロモ-2-ヒドロキシプロピル)-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(15)の調製

10

20

30

40

50

オレフィン 14 を、N-ブロモスクシンイミドを t-ブタノール及び水に溶かしたものと共に攪拌し、次いで亜硫酸ナトリウムを用いて反応を停止させ、抽出を行って、いずれも 4 つのプロモヒドリンの位置異性体及び立体異性体として (15) を得た。

【0236】

I. tert-ブチル (4S, 5R) - 4 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2, 2-ジメチル-5-(オキシラン-2-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (16 及び 17) の調製

プロモヒドリンの混合物 (15) をジエチルエーテルに溶かし、水酸化カリウムをメタノールに溶かした溶液を加え攪拌した。反応混合物を抽出し、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して 2 つのジアステレオ異性体エポキシドを混合物として得た。

10

【0237】

J. tert-ブチル (4S, 5R) - 4 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2, 2-ジメチル-5-[(2S)-オキシラン-2-イルメチル] - 1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレートと、tert-ブチル (4S, 5R) - 4 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2, 2-ジメチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イルメチル] - 1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (16 及び 17) を分離するための分取キラル HPLC

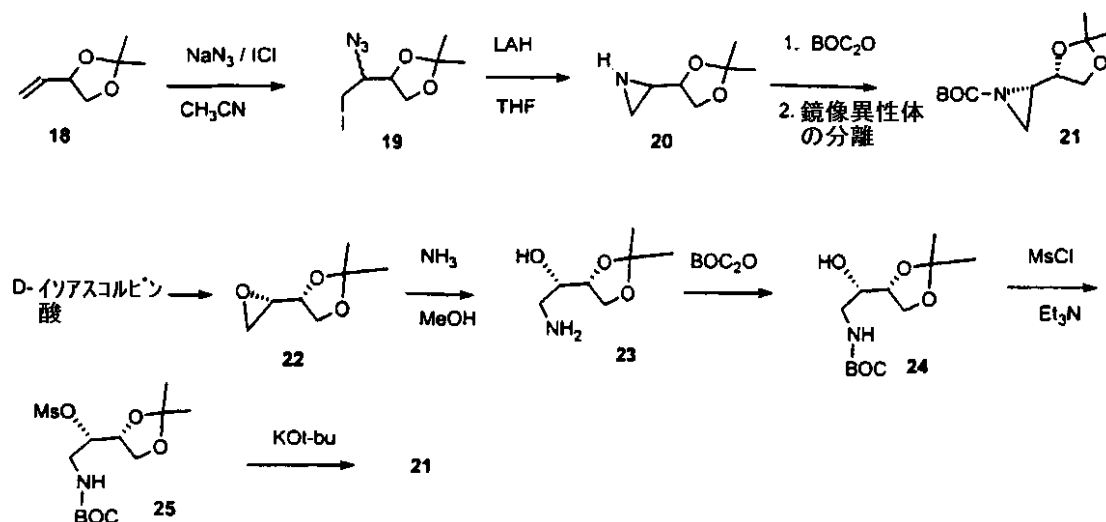
ジアステレオ異性体 (16 と 17) の混合物を、Whe l k-0 1 カラム上での分取キラル HPLC によって分離して、(16) 及び (17) を白い固体として得た。

【0238】

20

【化26】

スキーム 4: 鏡像体として純粋なアジリジン中間体の調整



30

【0239】

K. 4-(1-アジド-2-ヨードエチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソラン (19) の調製

40

一塩化ヨウ素 (1.15 当量) を、アジ化ナトリウム (2.3 当量) をアセトニトリルに溶かしたスラリーに加える。次いでオレフィン 18 をこのスラリーに加え、一晩攪拌する。反応混合物を氷浴中で冷却し、次いでエーテル及び亜硫酸ナトリウム水溶液、重炭酸ナトリウム水溶液、及び水を用いて抽出した。生成物は液体として得て、追加の精製をせずに次のステップを行った。

【0240】

L. 2-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソラン-4-イル) アジリジン (20) の調製

ヨードアジド 19 を、メチル t-ブチルエーテル (MTBE) 溶液として、溶媒が非常

50

に穏かに還流されるような低速で、MTBE中のLAHに加えた。アジド添加の終了時に、反応混合物を一晩攪拌し、次いで4 mLの水、及び使用したLAHのmg当たりmLの2 N水酸化ナトリウム水溶液を加えることによって後処理する。このスラリーを濾過し、20のエーテル溶液を次のステップで行った。

【0241】

M. 20からのラセミtert-ブチル2-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)アジリジン-1-カルボキシレート(21)の調製

アジリジン20をBOC₂Oで処理して、N-BOCアジリジン(21)を得た。溶媒を除去して、4つの立体異性体として、この生成物を得た(液体)。

【0242】

N. ラセミ体21からの、鏡像体として純粋なtert-ブチル(2S)-2-[(4S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル]アジリジン-1-カルボキシレート(21)のキラル体精製

立体異性体の混合物を、5%イソプロパノール/ヘプタンを使用する、Chiralpak ADカラムを使用して分離した。所望のS, S-鏡像異性体、液体は、[25]_D²⁵ = -49° (c = 0.82, MeOH)という特異的な旋光度を有していた。

【0243】

O. (1S)-2-アミノ-1-[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル]エタノール(23)の調製

安価で鏡像体として純粋なD-イソアスコルビン酸から、エポキシド22を調製した(Y. L. Merrer 他、Tetrahed. Lett. 1988, 31, 1003; M. Pottie 他、1991, 2, 329; A. H. Al-Hakim 他、Synthesis, 1985, 207)。エポキシドを過剰のメタノールに溶かし、アンモニアをメタノールに溶かした多量の飽和溶液に加え、24時間放置した。溶媒を蒸発させて、アミノアルコール23を得た。

【0244】

P. tert-ブチル(2S)-2-[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル]-2-ヒドロキシエチルカルバメート(24)の調製

アミノアルコール23をTHFに溶かし、BOC₂Oを加え、数時間攪拌した。溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して、生成物を精製した。

【0245】

Q. (1S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル]エチルメタンスルホン酸(25)の調製

アルコール24をジクロロメタンに溶かし、0℃に冷却した。トリエチルアミン及び塩化メタンスルホニルを加え、反応が終了するまで溶液を攪拌した。溶液を抽出し、溶媒を除去してメシレート(25)を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用してこれを精製した。溶媒の除去によって液体を得た。

【0246】

Q. (25)からの、tert-ブチル2-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)アジリジン-1-カルボキシレート(21)の調製

メシレート25をTHFに溶かし、-40℃に冷却した。カリウムtert-ブトキシドをTHFに溶かした溶液を加え(1当量)、溶液を30分間攪拌した。反応混合物をエーテル及び水を用いて抽出し、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーを使用した簡単な精製によって、BOC保護アジリジン21を透明な液体として得た。これはスキーム4に記載の別手順を使用して合成した物質と性質が同じであった。

【0247】

10

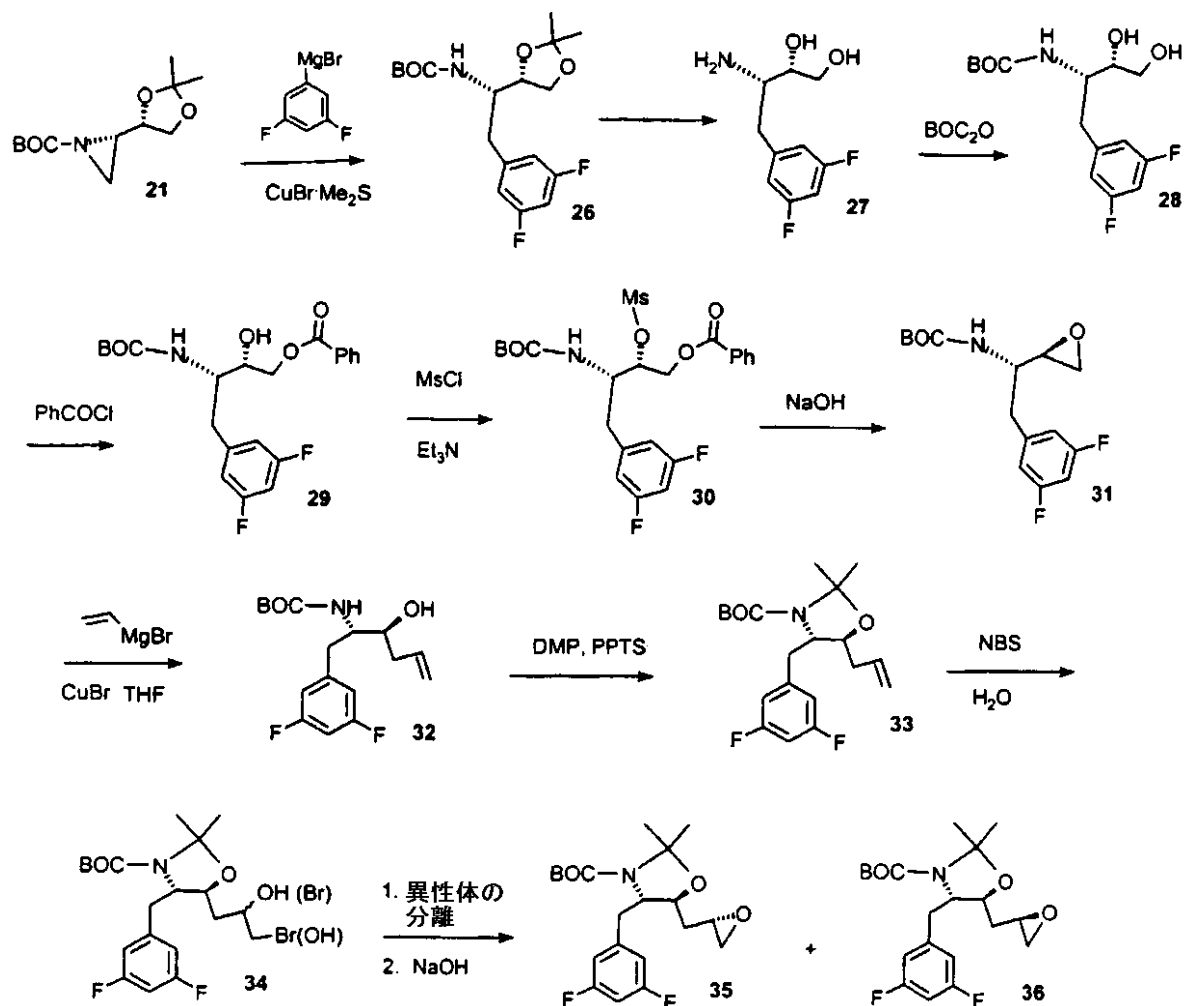
20

30

40

【化 27】

スキーム 5



10

20

30

【0248】

R. tert-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(4S) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル] エチルカルバメート (26) の調製

BOC-アジリジン (21)、臭化銅-硫化ジメチル (0.15 当量)、及び THF を -20° に冷却し、(3, 5-ジフルオロフェニル) 臭化マグネシウム (1.25 当量) を THF に溶かしたものを加えた。反応混合物を 20° に温め、一晚攪拌した。反応混合物を抽出し、溶媒を除去して、シロップとして粗製生成物 (26) を得た。

【0249】

S. (2S, 3S) - 3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル) ブタン-1, 2-ジオール (27) の調製

粗製生成物 (26) をメタノールに溶かし、5 ミリグラム当量/グラム担持量のスルホン酸官能基を含む、ポリスチレン樹脂を加えた (4 当量のスルホン酸官能基/出発 BOC-アジリジン mmol)。スラリーを 55° に加熱し、3 時間軽く攪拌した。冷却したスラリーを濾過し、樹脂を MeOH で洗浄した。次いでアンモニアを MeOH に溶かした 4 M の溶液を使用して、樹脂を洗浄し、アミノジオール 27 を溶出除去した。溶媒の除去によって純粋な形の 27、融点 = 93° を得た。

【0250】

T. tert-ブチル (1S, 2S) - 1 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2, 3-ジヒドロキシプロピルカルバメート (28) の調製

40

50

アミノジオール 27 を THF に溶かし、BOC₂O を加え、一晚攪拌した。溶媒の除去によって 28 を得て、これを直接次のステップに持ち込んだ；分析サンプルの融点 = 122°。

【0251】

U. (2S, 3S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシブチルベンゾエート (29) の調製

BOC-保護アミノジオール 28 をジクロロメタン及びトリエチルアミンに溶かし、0℃に冷却した。塩化ベンゾイル (1.0 当量) を加え、出発物質すべてが消費されるまで、溶液を攪拌した。抽出後、ベンゾイルエステル (29) を、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製した。

10

【0252】

V. (2S, 3S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - [(メチルスルホニル) オキシ] ブチルベンゾエート (30) の調製

ベンゾイルエステル 29 をジクロロメタン及びトリエチルアミンに溶かし、0℃に冷却した。塩化メタンスルホニルを加え、溶液を 3 時間攪拌した。溶液を抽出し、メシレート生成物を濃厚な油として得た。

【0253】

W. tert-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2R) - オキシラン - 2 - イル] エチルカルバメート (31) の調製

20

メシレート 30 を 0℃においてメタノール／水に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液を加えた。出発物質すべてが消費された後、反応混合物を抽出し、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して残留物を精製して、エポキシド 31、融点 = 99°を白い固体として得た。

【0254】

X. tert-ブチル (1S, 2S) - 1 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシペント - 4 - エニルカルバメート (32) の調製

臭化ビニルマグネシウムを、テトラヒドロフラン中の臭化銅 (I) - 硫化ジメチル錯体に低温に加えた。テトラヒドロフラン中の tert-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2R) - オキシラン - 2 - イル] エチルカルバメート (31) を加えた。室温において、飽和塩化アンモニウムで反応を停止させ、抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥させた。白い固体 (32) を濃縮して得た。

30

【0255】

Y. tert-ブチル (4S, 5S) - 5 - アリル - 4 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2, 2-ジメチル - 1, 3-オキサゾリジン - 3-カルボキシレート (33) の調製

アルコール (32) を、ピリジニウム p-トルエンスルホン酸及び 2, 2-ジメトキシプロパンを含むクロロホルム中で攪拌して、後処理後に琥珀色の油として (33) を得た。

【0256】

40

Z. tert-ブチル (4S, 5S) - 5 - (3-ブロモ - 2-ヒドロキシプロピル) - 4 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2, 2-ジメチル - 1, 3-オキサゾリジン - 3-カルボキシレート、及び tert-ブチル (4S, 5S) - 5 - (2-ブロモ - 3-ヒドロキシプロピル) - 4 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2, 2-ジメチル - 1, 3-オキサゾリジン - 3-カルボキシレート (34) の調製

オレフィン (33) を、t-ブタノール及び水の中で N-ブロモスクシンイミドと共に攪拌し、次いで亜硫酸ナトリウムを用いて反応を停止させ、抽出を行って、プロモヒドリンの位置異性体及び立体異性体全 4 種の混合物として 34 を得た。

【0257】

AA. 4 種の異性体プロモヒドリン (すなわち 34) を分離するための分取キラル H P

50

L C

(34)によって示される位置異性体及び立体異性体を、Chiralpak ADカラム上での分取HPLCによって大まかに分離し、次いでWhealk-O(R, R)カラム上でさらに精製した。4種のプロモヒドリンすべてを分離し、別々に行った。

【0258】

BB. tert-ブチル(4S, 5S)-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-5-[(2S)-オキシラン-2-イルメチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(35)、及びtert-ブチル(4S, 5S)-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イルメチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(36)の調製

10

4種の異性体プロモヒドリン(34)をジエチルエーテルに別々に溶かし、水酸化カリウムのメタノール溶液で処理した。反応混合物を抽出し、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、同一の異性体を合わせた後に、(35)及び(36)を油として得た。

【0259】

エポキシド中間体からの類似体の調製

以下の一般的手順1~6を使用して、エポキシド試薬37及び44から類似体を調製した。

【0260】

一般的手順1: エーテルを調製するための、アルコールを用いたエポキシド試薬の開環
ジクロロメタン中のエポキシド37を、アルコール試薬及び触媒量のイッテルビウムトリフルオロメタンスルホン酸に加え、加熱しながら攪拌して、粗製エーテル生成物(38)を得た。過剰なDOWEX 50WX2-400イオン交換樹脂(約3~6当量)及びメタノールを加え、反応混合物を2時間加熱した。少量の水を加え、反応混合物をさらに1~3時間加熱した。樹脂をジクロロメタンとメタノールで交互に洗浄し、次に4Mアンモニアのメタノール溶液を用いて生成物を溶出させることによって、アミノジオール生成物(39)を得た。

20

【0261】

一般的手順2: エーテルを調製するための、アルコールを用いたエポキシド試薬の開環
芳香族アルコール(フェノールなど)を、THF中でカリウムt-ブトキシドを使用して反応させた。過剰なDOWEX 50WX2-400イオン交換樹脂(約3~6当量)及びメタノールを加え、反応混合物を2時間加熱した。少量の水を加え、反応混合物をさらに1~3時間加熱した。樹脂をジクロロメタンとメタノールで交互に洗浄し、次にアンモニアメタノールの溶液を用いて生成物を溶出させることによって、アミノジオール生成物(39)を得た。

30

【0262】

一般的手順3: アミドを調製するためのアミンのアシル化

アミン39をジクロロメタン及びHOBT(1.5当量)に溶かし、カルボジイミドEDC(1.5当量)を前記カルボン酸(1.2当量)と共に加えた。この溶液を数時間攪拌し、次いで2~6「窒素」当量、好ましくは4当量の市販の「トリスアミン」樹脂(ポリスチレン結合トリス(2-アミノエチル)アミン、Aldrich, Inc.から得られる)を加えた。このスラリーを数時間攪拌した。同じ反応容器中に、次いで3~7当量、好ましくは4当量のDOWEX-50WX2-200スルホン酸官能型ポリスチレン樹脂、及び同量のDOWEX又はAmbertite強塩基性イオン交換樹脂、例えばDOWEX 1X2-400、IRA-900、又はIRA-400(使用前に水酸化物対イオン形に転換)など、及びメタノールを加えた。数時間攪拌した後、スラリーを濾過し、メタノールですすいだ。溶媒を除去した後、アミド生成物を得た。

40

【0263】

一般的手順4: アミドを調製するためのアミンのアシル化

アミン42を、THF中でカルボジイミドDIC(1.5当量)、HOBT(1.5当量)、及び前記カルボン酸(1.5当量)で処理した。この溶液を数時間攪拌し、次いで

50

2～6「窒素」当量、好ましくは4当量の市販の「トリスアミン」樹脂（ポリスチレン結合トリス（2-アミノエチル）アミン、Aldrich、Inc. から得られる）を加えた。このスラリーを数時間攪拌した。同じ反応容器中に、次いで3～7当量、好ましくは4当量のDOWEX-50WX2-200スルホン酸樹脂及びメタノールを加えた。スラリーを1時間攪拌した後、次いで濾過し、メタノールで洗浄した。生成物を4Mアンモニアのメタノール溶液で溶出させた。溶媒を除去することによって、アミド生成物（43）を得た。

【0264】

一般的手順5：アミンを用いたエポキシド試薬の開環

エポキシド37を2-プロパノールに溶かし、アミン試薬を加えた（1～2当量）。この溶液を数時間攪拌し、次いで溶媒を除去し、アミノアルコール生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。アルコール生成物（41）を、DOWEX-50WX2400スルホン酸樹脂（3～6当量）の存在下でメタノールに溶かし、55°、3時間加熱した。少量の水を加え、スラリーをさらに3時間攪拌した。スラリーを濾過し、メタノールで洗浄した。メタノール中4Mアンモニアで樹脂を溶出して、ジアミノジオール生成物（42）を得た。

10

【0265】

一般的手順6：有機マグネシウム試薬を用いたエポキシド試薬の開環

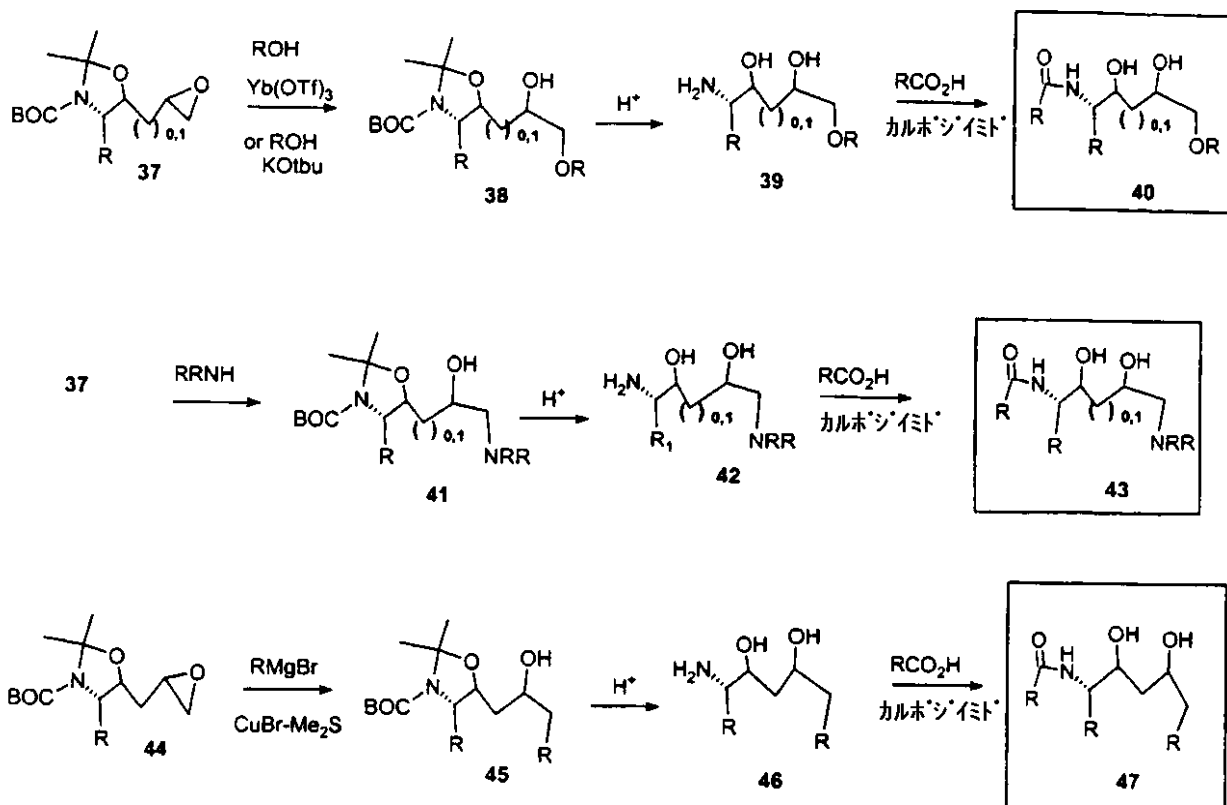
エポキシド44を、臭化銅-硫化ジメチル（0.15当量）を含むTHFに溶かし、-40°に冷却した。有機マグネシウム試薬（「グリニャール」試薬）を加え、溶液を数時間攪拌し、溶液を0°にゆっくりと温めた。出発エポキシドが消費された後、飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて反応を停止させ、エーテル、水などで抽出を行った。粗製アルコール生成物（45）を、DOWEX-50WX2400スルホン酸樹脂（3～6当量）の存在下でメタノールに溶かし、55°、3時間加熱した。少量の水を加え、スラリーをさらに3時間攪拌した。スラリーを濾過し、メタノールで洗浄した。メタノール中4Mアンモニアで樹脂を溶出して、アミノジオール（46）を得た。

20

【0266】

【化 2 8】

スキーム 6



10

20

30

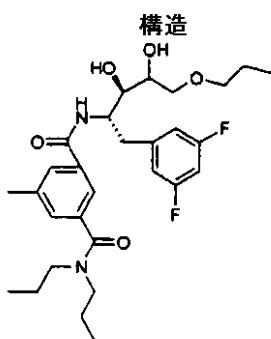
40

【0 2 6 7】

本発明は以下の実施例によってさらに例示され、これらは前述の手順に従って調製されたものであり、これらの実施例は、本発明の範囲又は精神を実施例中に記載した特定の手順に制限するものとして解釈すべきではない。

【0 2 6 8】

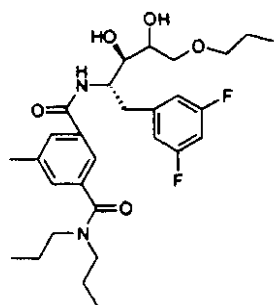
【化 2 9 - 1】



化合物名(s)
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-
2-({3-[(3,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルペンチル}アミノ)-5-O-7-エピヘキシル-
スレオ-ヘンチトール

実測値(m+H)
535.4

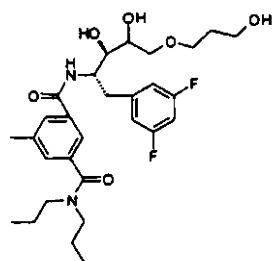
【化 2 9 - 2】



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-O-(3-
メチルブチル)-L-スレオ-ペンチトール

535.4

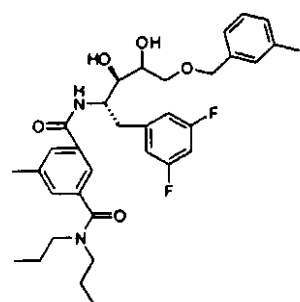
10



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-O-(3-
ヒドロキシプロピル)-L-スレオ-ペンチトール

551.6

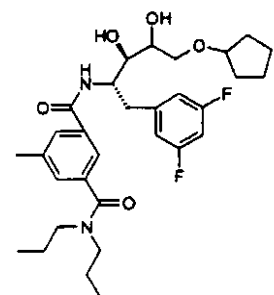
20



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-O-(3-
メチルベンジル)-L-スレオ-ペンチトール

597.2

30

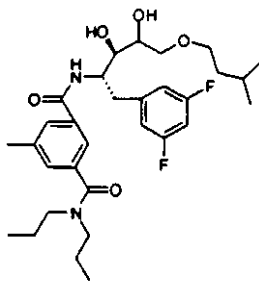


5-O-シクロペンチル-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-({3-[(シプロピルアミノ)
カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-L-
スレオ-ペンチトール

561.8

40

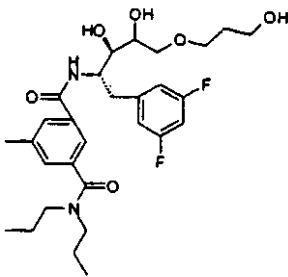
【化 29-3】



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(3'プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-O-イソペンチル-
L-スレオ-ペンチトール

563.6

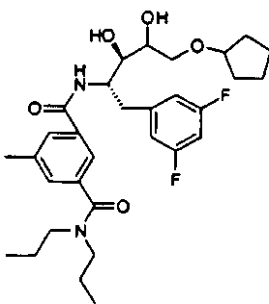
10



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(3'プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-O-(3-
ヒドロキシプロピル)-L-スレオ-ペンチトール

551.4

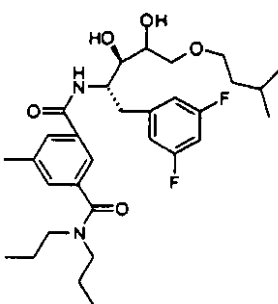
20



5-O-シクロペンチル-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-({3-[(3'プロピルアミノ)
カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-L-
スレオ-ペンチトール

561.4

30

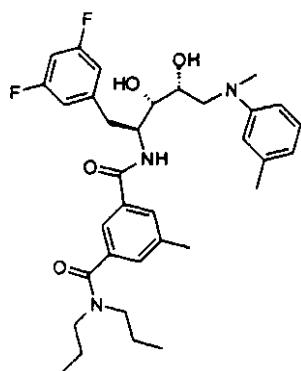


1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(3'プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-O-イソペンチル-
L-スレオ-ペンチトール

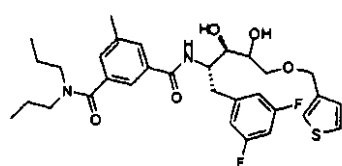
563.6

40

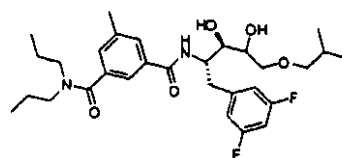
【化 29-4】



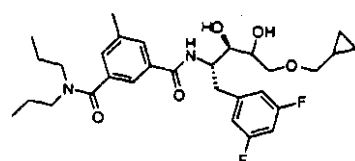
1,2,5-トリテ^oキシ-1-(3,5-ジ^oフルオロフェニル)-2-
(3-[(シ^oプロピ^oルアミノ)カルボ^oニル]-5-
メチルベン^oゾ^oイル]アミノ)-5-[メチル(3-メチレフェニル)
アミノ]-D-リヒ^oトール 596.2



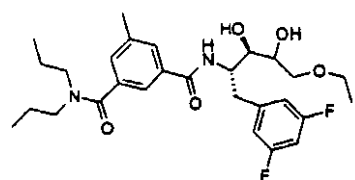
1,2-ジ^oテ^oキシ-1-(3,5-ジ^oフルオロフェニル)-2-
(3-[(シ^oプロピ^oルアミノ)カルボ^oニル]-5-
メチルベン^oゾ^oイル]アミノ)-5-O-(チエン-3-
イルメチル)-L-スレオ-ヘンチトール 589.6



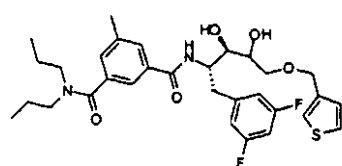
1,2-ジ^oテ^oキシ-1-(3,5-ジ^oフルオロフェニル)-2-
(3-[(シ^oプロピ^oルアミノ)カルボ^oニル]-5-
メチルベン^oゾ^oイル]アミノ)-5-O-イソプロ^oチル-L-
スレオ-ヘンチトール 549.9



5-O-(シクロプロ^oピ^oルメチル)-1,2-ジ^oテ^oキシ-
1-(3,5-ジ^oフルオロフェニル)-2-((3-
[(シ^oプロピ^oルアミノ)カルボ^oニル]-5-
メチルベン^oゾ^oイル]アミノ)-L-スレオ-ヘンチトール 547.7



1,2-ジ^oテ^oキシ-1-(3,5-ジ^oフルオロフェニル)-2-
(3-[(シ^oプロピ^oルアミノ)カルボ^oニル]-5-
メチルベン^oゾ^oイル]アミノ)-5-O-エチル-L-
スレオ-ヘンチトール 521.6



1,2-ジ^oテ^oキシ-1-(3,5-ジ^oフルオロフェニル)-2-
(3-[(シ^oプロピ^oルアミノ)カルボ^oニル]-5-
メチルベン^oゾ^oイル]アミノ)-5-O-(チエン-3-
イルメチル)-L-スレオ-ヘンチトール 589.7

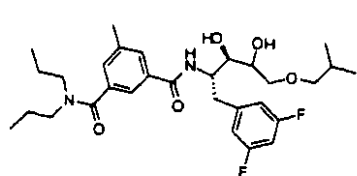
10

20

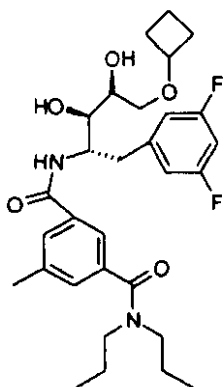
30

40

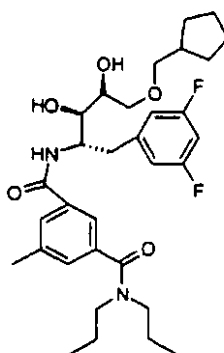
【化 29-5】



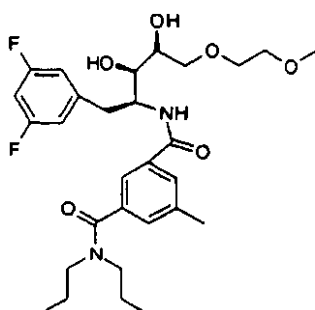
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(3,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-5-O-イソプロピル-L-
スレオヘンチトール 549.8



5-O-シクロプロピル-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-({3-[(3,5-ジフルオロフェニル)
カルボニル]-5-メチルベンゾイル]アミノ)-D-
キシリトール 547.4



5-O-(シクロペンチルメチル)-1,2-ジデオキシ
-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-
[(3,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-D-キシリトール 575.5



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(3,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-5-O-(2-メトキシエチル)
-D-キシリトール 551.4

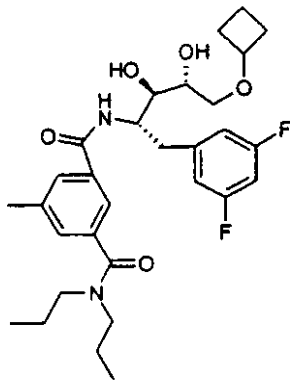
10

20

30

40

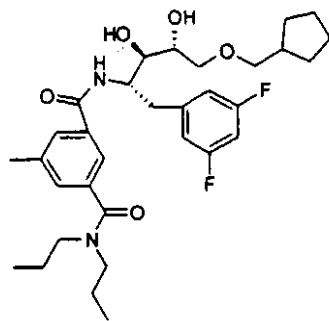
【化 29-6】



5-O-(シクロブチル)-1,2-O-イソキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル)アミノ)-D-キシリトール

547.4

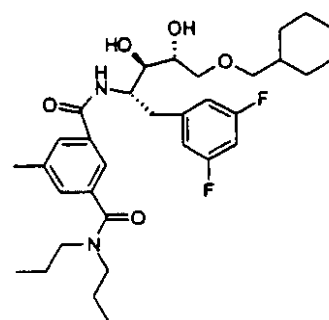
10



5-O-(シクロペンチルメチル)-1,2-O-イソキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル)アミノ)-D-キシリトール

575.5

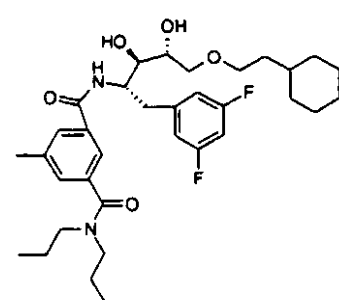
20



5-O-(シクロヘキシルエチル)-1,2-O-イソキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル)アミノ)-D-キシリトール

589.5

30

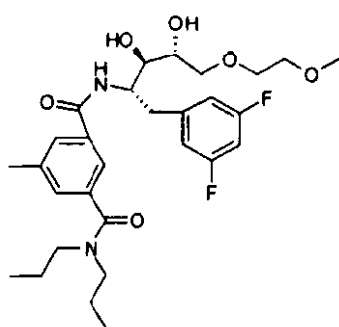


5-O-(2-シクロヘキシルメチル)-1,2-O-イソキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-[(シプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル)アミノ)-D-キシリトール

603.5

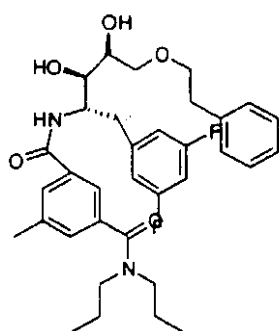
40

【化 2 9 - 7】



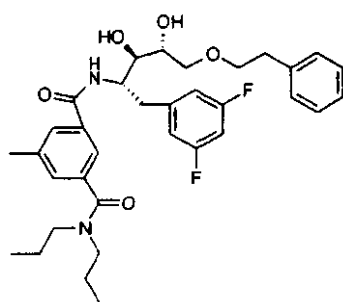
1,2-ジ・テ・オキシ-1-(3,5-ジ・フルオロフェニル)-2-
({3-[(ジ・プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-O-(2-
メトキシエチル)-D-キシリトール

10



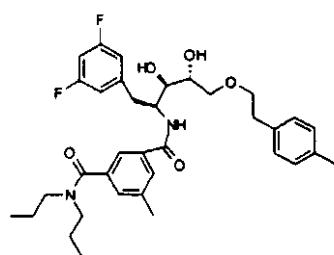
1,2-ジ¹デ²オキシ-1-(3,5-ジ³フルオロフェニル)-2-
{3-[⁴(ジ⁵プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルペンゾイル}アミノ)-5-O-(2-
フェニルエチル)-D-キシリトール

20



1,2-ジ・テ・オキシ-1-(3,5-ジ・フルオロフェニル)-2-
({3-[(ジ・プロピルアミ)カルボニル]-5-
メチルペンゾイル}アミノ)-5-O-(2-
フェニルエチル)-D-キシトール

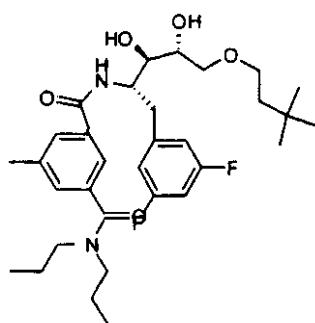
30



1,2-ジ・テ・オキシ-1-(3,5-ジ・フルオロフェニル)-2-
({3-[(ジ・プロピルアミ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイルアミノ)-5-O-[2-(4-
メチルフェニル)エチル]-D-キシリトール

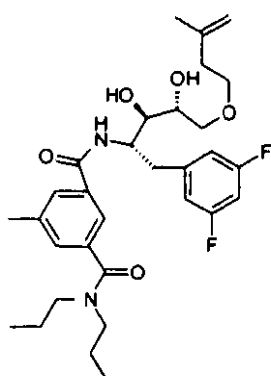
40

【化 2 9 - 8】



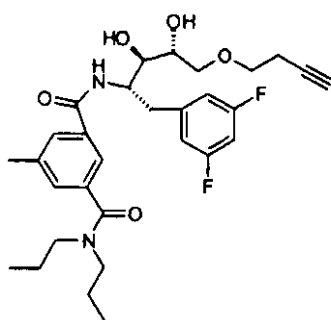
1,2-ジ^テオキシ-1-(3,5-ジ^{フル}オロ^{フェ}ニル)-5-577.4
O-(3,3-ジ^{メチル}ブ^{チル})-2-{3-
[(ジ^{フル}ロ^{ピル}アミ^ノ)カル^ボニル]-5-
メチルヘ^{ンソ}イル]アミ^ノ}-D-キシリトール

10



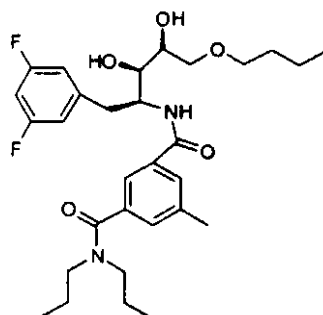
1,2-ジ²テオキシ-1-(3,5-ジ²フルオロフェニル)-2-
{3-[²(シ²プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルペンゾイル}アミノ)-5-O-(3-
メチルブト-3-エニル)-D-キシリトール

20



5-O- β -ト-3-イニル-1,2-ジ β -オキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{[3-(β -プロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルヘンソイル}アミノ-D-キシリトール 545.4

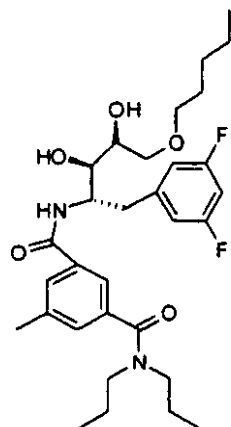
30



5-O- β -チル-1,2-ジ β -オキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2- $\{$ 3-
[(シ β -ロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-D-キシリトール

40

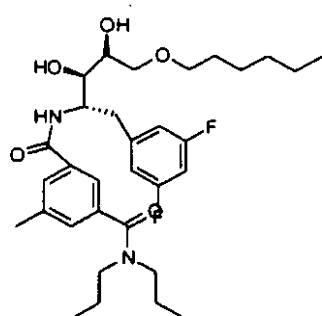
【化 29-9】



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(S)プロリンアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-5-O-ペンチル-D-
キシリトール

563.4

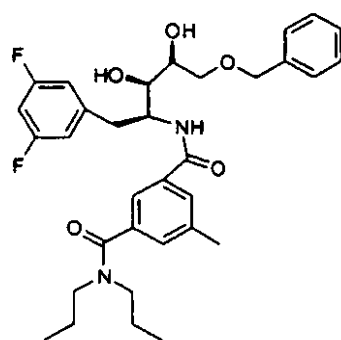
10



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(S)プロリンアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-5-O-ヘキシル-D-
キシリトール

577.4

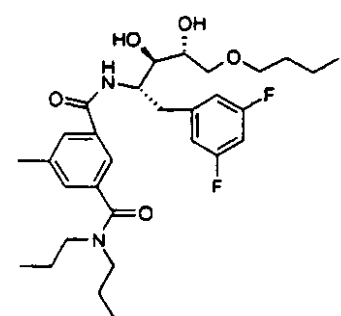
20



5-O-ベンジル-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-((3-
[(S)プロリンアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-D-キシリトール

583.4

30

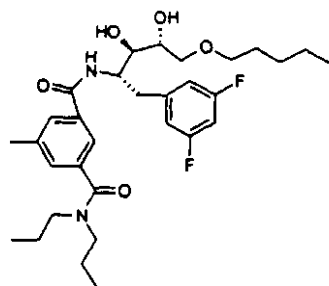


5-O-ブチル-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-((3-
[(S)プロリンアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイル]アミノ)-D-キシリトール

549.4

40

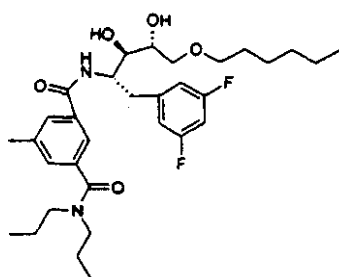
【化 29-10】



1,2-シテ^{*}オキシ-1-(3,5-シ^{*}フルオロフェニル)-2-
({3-[(シ^{*}フロヒ^{*}ルアミノ)カルホ^{*}ニル]-5-
メチルベンゾ^{*}イル]アミノ)-5-O-ペンチル-D-
キシリトール

563.4

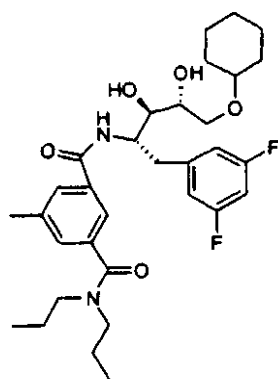
10



1,2-シテ^{*}オキシ-1-(3,5-シ^{*}フルオロフェニル)-2-
({3-[(シ^{*}フロヒ^{*}ルアミノ)カルホ^{*}ニル]-5-
メチルベンゾ^{*}イル]アミノ)-5-O-ヘキシル-D-
キシリトール

577.4

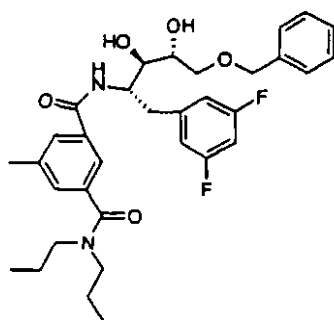
20



5-O-シクロヘキシル-1,2-シテ^{*}オキシ-1-(3,5-
シ^{*}フルオロフェニル)-2-({3-
[(シ^{*}フロヒ^{*}ルアミノ)カルホ^{*}ニル]-5-
メチルベンゾ^{*}イル]アミノ)-D-キシリトール

575.4

30

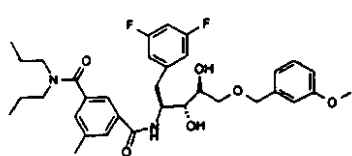


5-O-ベンジル-1,2-シテ^{*}オキシ-1-(3,5-
シ^{*}フルオロフェニル)-2-({3-
[(シ^{*}フロヒ^{*}ルアミノ)カルホ^{*}ニル]-5-
メチルベンゾ^{*}イル]アミノ)-D-キシリトール

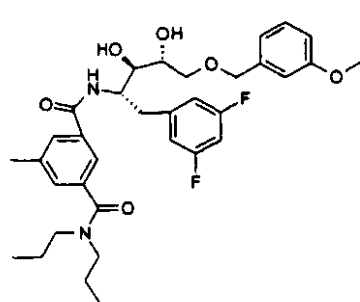
583.4

40

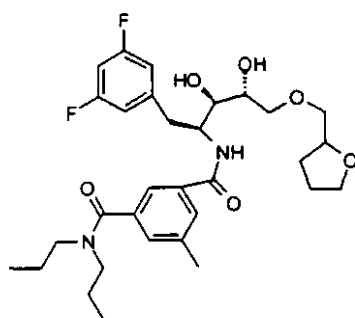
【化 2 9 - 1 1】



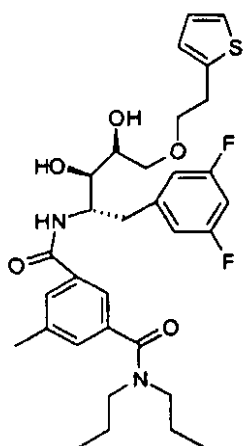
1,2-ジ・テ・オキシ-1-(3,5-ジ・フルオロフェニル)-2-
(3-[ジ・プロピルアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイルアミノ)-5-O-(3-
メトキシベンジル)-D-キシリトール



1,2-ジ・テ・オキシ-1-(3,5-ジ・フルオロフェニル)-2-
(3-[ジ・プロピルアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイルアミノ-5-O-(3-
メトキシベンジル)-D-キシリトール

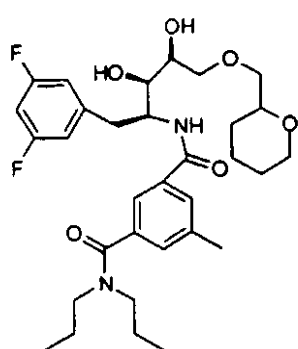


1,2-ジ・テオキシ-1-(3,5-ジ・フルオロフェニル)-2-
(3-[(ジ・フロロヒルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイルアミノ)-5-O-
(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-D-キシリトール



1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-O-(2-チエン-2-
イルエチル)-D-キシリトール

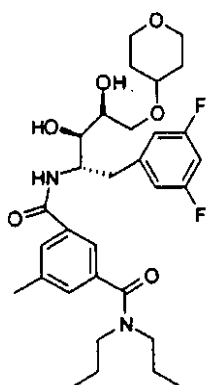
【化 2 9 - 1 2】



1,2-ジ^テオキシ-1-(3,5-ジ^{フル}オロフェニル)-2- 591.5
({3-[^シプロピルアミノ]カルボニル}-5-
メチルベンゾイル)アミノ-5-O-
(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-D-
キシリトール

591.5

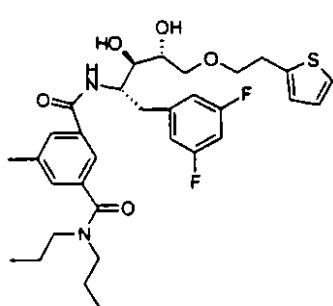
10



1,2-ジ・テ・オキシ-1-(3,5-ジ・フルオロフェニル)-2-
{3-[(ジ・プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ-5-O-テトラヒドロー
2H-ピラン-4-イル-D-キシリトール

577.4

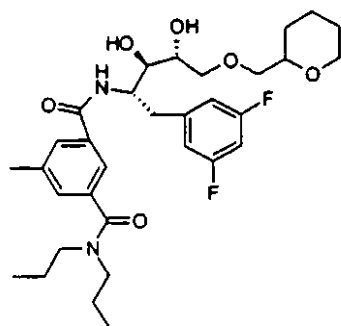
20



1,2-ジテオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2- 603.4
(3-[ジプロピルアミノ]カルボニル)-5-
メチルベンゾイルアミノ)-5-O-(2-チエン-2-
イルエチル)-D-キシトール

603.4

30

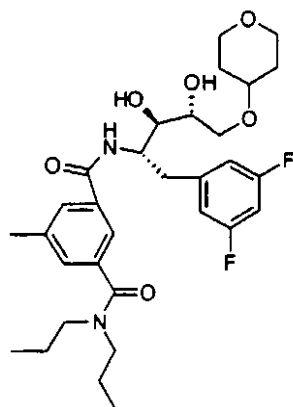


1,2-ジ・テ・オキシ-1-(3,5-ジ・フルオロフェニル)-2-
(3-[(ジ・プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-5-O-
(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-D-
キシリトール

591.5

40

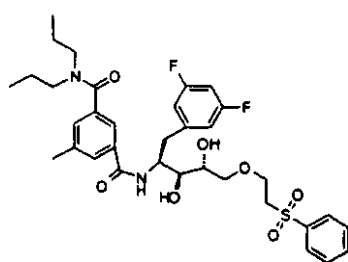
【化 29-13】



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルペンツイル)アミノ)-5-O-テトラヒト
2H-ピラン-4-イル-D-キシリトール

577.4

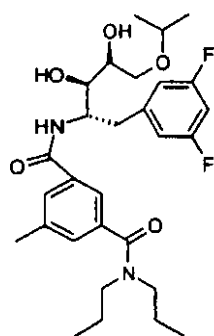
10



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルペンツイル)アミノ)-5-O-[2-
フェニルスルホニル)エチル]-D-リビトール

661.5

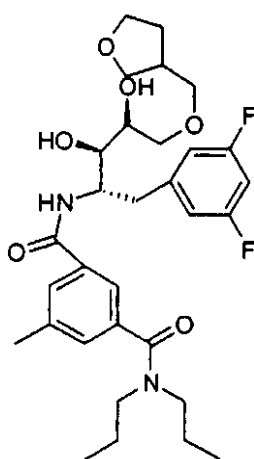
20



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルペンツイル)アミノ)-5-O-イソプロピル
-D-キシリトール

535.5

30



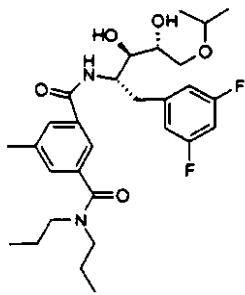
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-5-
メチルペンツイル)アミノ)-5-O-
(テトラヒトピラン-3-イルメチル)-D-キシリトール

577.4

40

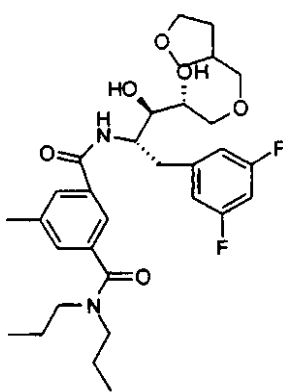
50

【化 2 9 - 1 4】



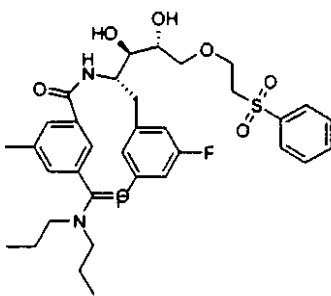
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(3'-プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルペンツイル}アミノ)-5-O-イソプロピル-
D-キシリトール 535.5

10



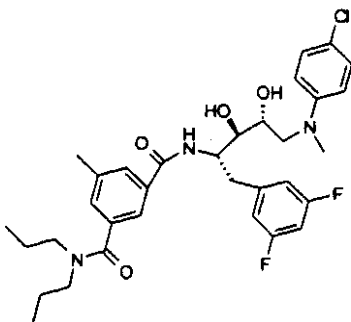
1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(3'-プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルペンツイル}アミノ)-5-O-
(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-D-キシリトール 577.4

20



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(3'-プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルペンツイル}アミノ)-5-O-[2-
(フェニルスルホニル)エチル]-D-キシリトール 661.4

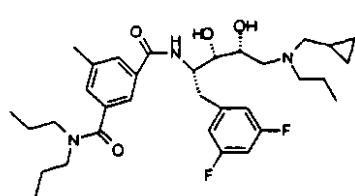
30



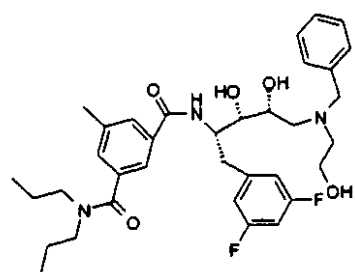
5-[(4-クロロフェニル)(メチル)アミノ]-
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(3'-プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルペンツイル}アミノ)-D-キシリトール 616.4

40

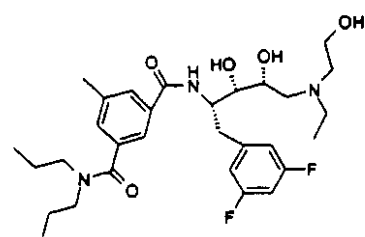
【化 29-15】



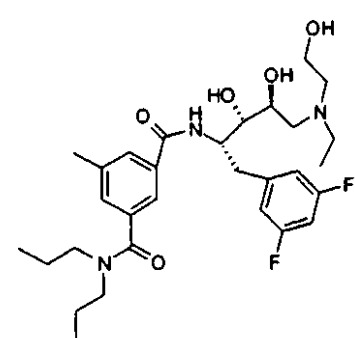
5-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-
1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(3-プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-D-リビトール 588.5



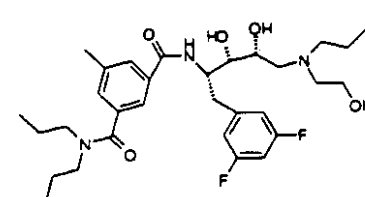
5-[ベンジル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1,2,5-
トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-
[(3-プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-D-リビトール 626.5



1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2
-({3-[(3-プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-[エチル(2-
ヒドロキシエチル)アミノ]-D-リビトール 564.5



1,4,5-トリデオキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4
-({3-[(3-プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-1-[エチル(2-
ヒドロキシエチル)アミノ]-L-アラビニトール 564.4



1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2
-({3-[(3-プロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル}アミノ)-5-[(2-
ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ]-D-リビトール 578.5

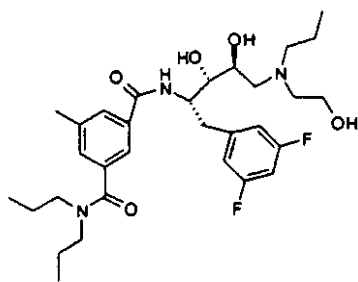
10

20

30

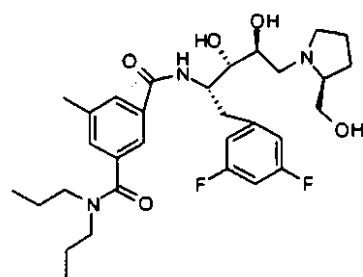
40

【化 29-16】



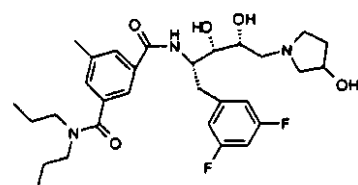
1,4,5-トリデ⁺オキシ-5-(3,5-ジ⁺フルオロフェニル)-4- 578.5
({3-[(シ⁺プロピルアミノ)カルボ⁺ニル]-5-
メチルベンゾ⁺イル]アミノ)-1-[(2-
ヒド⁺ロキシエチル)(プロピル)アミノ]-L-アラビ⁺ニトール

10

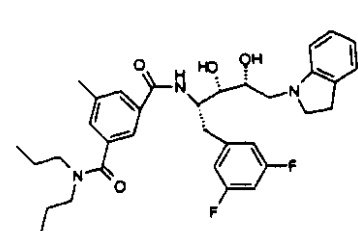


1,4,5-トリデ⁺オキシ-5-(3,5-ジ⁺フルオロフェニル)-4- 576.4
({3-[(シ⁺プロピルアミノ)カルボ⁺ニル]-5-
メチルベンゾ⁺イル]アミノ)-1-[(2S)-2-
(ヒド⁺ロキシメチル)ピ⁺ロリジ⁺ン-1-イル]-L-アラビ⁺ニトール

20

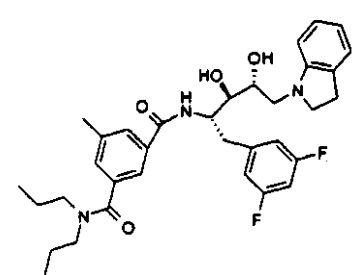


1,2,5-トリデ⁺オキシ-1-(3,5-ジ⁺フルオロフェニル)-2- 562.4
({3-[(シ⁺プロピルアミノ)カルボ⁺ニル]-5-
メチルベンゾ⁺イル]アミノ)-5-(3-
ヒド⁺ロキシピ⁺ロリジ⁺ン-1-イル)-D-リビ⁺トール



1,2,5-トリデ⁺オキシ-1-(3,5-ジ⁺フルオロフェニル)-5- 594.4
(2,3-ジ⁺ヒド⁺ロ-1H-インド⁺ール-1-イル)-2-({3-
[(シ⁺プロピルアミノ)カルボ⁺ニル]-5-
メチルベンゾ⁺イル]アミノ)-D-リビ⁺トール

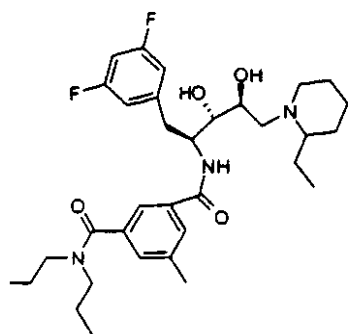
30



1,2,5-トリデ⁺オキシ-1-(3,5-ジ⁺フルオロフェニル)-5- 594.4
(2,3-ジ⁺ヒド⁺ロ-1H-インド⁺ール-1-イル)-2-({3-
[(シ⁺プロピルアミノ)カルボ⁺ニル]-5-
メチルベンゾ⁺イル]アミノ)-D-キシリ⁺トール

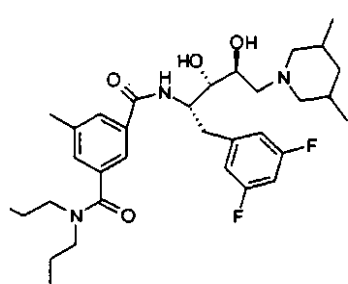
40

【化 29-17】



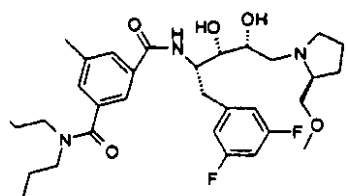
1,4,5-トリテ°オキシ-5-(3,5-ジ°フルオロフェニル)-4- 588.5
({3-[({ジ°プロピル°ルアミノ)カルホ°ニル]-5-
メチルベンゾ°イル}アミノ)-1-(2-
エチルヒ°ヘリシン-1-イル)-L-アラビ°ニトール

10



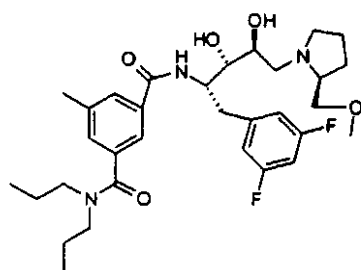
1,4,5-トリテ°オキシ-5-(3,5-ジ°フルオロフェニル)-1- 588.4
(3,5-ジ°メチルヒ°ヘリシン-1-イル)-4-({3-
[({ジ°プロピル°ルアミノ)カルホ°ニル]-5-
メチルベンゾ°イル}アミノ)-L-アラビ°ニトール

20



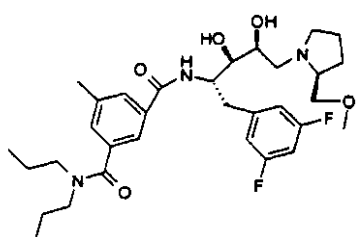
1,2,5-トリテ°オキシ-1-(3,5-ジ°フルオロフェニル)-2- 590.4
({3-[({ジ°プロピル°ルアミノ)カルホ°ニル]-5-
メチルベンゾ°イル}アミノ)-5-[(2S)-2-
(メトキシメチル)ヒ°ロリシン-1-イル]-D-リビ°トール

30



1,4,5-トリテ°オキシ-5-(3,5-ジ°フルオロフェニル)-4- 590.2
({3-[({ジ°プロピル°ルアミノ)カルホ°ニル]-5-
メチルベンゾ°イル}アミノ)-1-[(2S)-2-
(メトキシメチル)ヒ°ロリシン-1-イル]-L-アラビ°ニトール

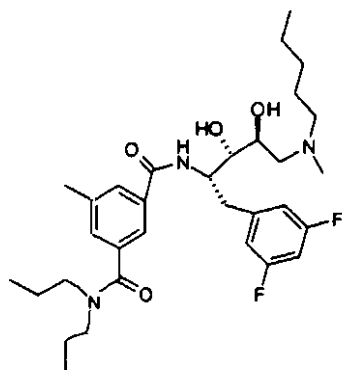
40



1,2,5-トリテ°オキシ-1-(3,5-ジ°フルオロフェニル)-2- 590.1
({3-[({ジ°プロピル°ルアミノ)カルホ°ニル]-5-
メチルベンゾ°イル}アミノ)-5-[(2S)-2-
(メトキシメチル)ヒ°ロリシン-1-イル]-L-アラビ°ニトール

50

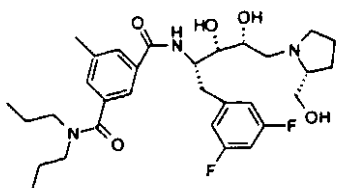
【化 29-18】



1,4,5-トリデオキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-
({3-[(シ'プロピルアミノ)カルボ'ニル]-5-
メチルベンゾ'イル]アミノ)-1-
[メチル(ヘ'ンチル)アミノ]-L-アラビ'ニトール

576.4

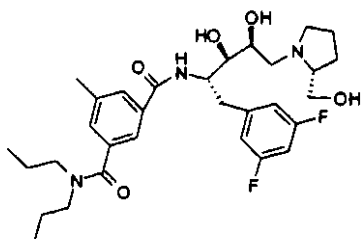
10



1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(シ'プロピルアミノ)カルボ'ニル]-5-
メチルベンゾ'イル]アミノ)-5-[(2R)-2-
(ヒト'ロキシメチル)ピ'ロリシ'ン-1-イル]-D-リビ'トール

576.3

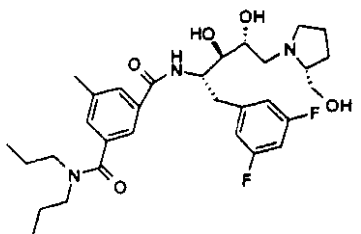
20



1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(シ'プロピルアミノ)カルボ'ニル]-5-
メチルベンゾ'イル]アミノ)-5-[(2R)-2-
(ヒト'ロキシメチル)ピ'ロリシ'ン-1-イル]-L-アラビ'ニトール

576.4

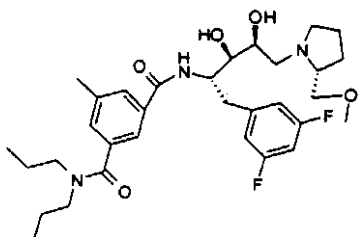
30



1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(シ'プロピルアミノ)カルボ'ニル]-5-
メチルベンゾ'イル]アミノ)-5-[(2R)-2-
(ヒト'ロキシメチル)ピ'ロリシ'ン-1-イル]-D-キシリ'トール

576.4

40



1,2,5-トリデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
({3-[(シ'プロピルアミノ)カルボ'ニル]-5-
メチルベンゾ'イル]アミノ)-5-[(2R)-2-
(ヒト'ロキシメチル)ピ'ロリシ'ン-1-イル]-L-アラビ'ニトール

590.4

CCN(CC)C(=O)c1ccc(C)cc1C(=O)N[C@H](O)[C@H](O)CN(C)CCOC

564.4

562.4

CCN(CC)C(=O)c1ccc(C)cc1C(=O)N[C@@H](c2cc(F)cc(F)c2)[C@H](O)[C@H](O)CN3CCCC3O

562.4

CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1)C(=O)N[C@H](C(F)(F)c1ccc(F)c(F)c1)[C@@H](O)[C@H](O)CN2CC[C@H](O)C2

562.3

CC(C)NCC(O)[C@H](Cc1ccc(F)cc1)C(=O)Nc2ccc(C)cc2C(=O)N(CC)CC

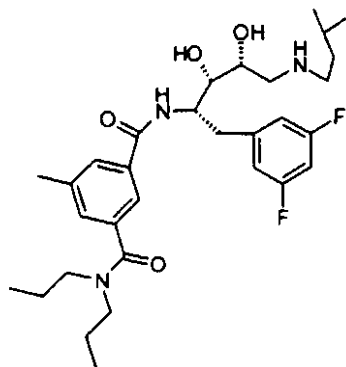
548.5

20

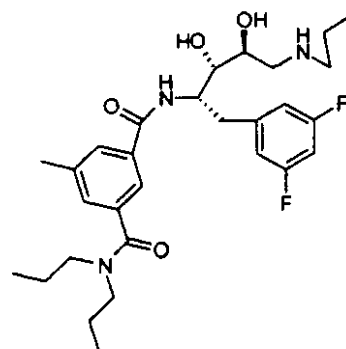
30

40

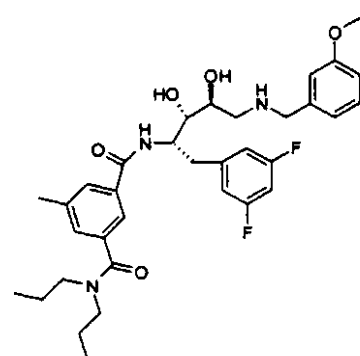
【化 2 9 - 2 0】



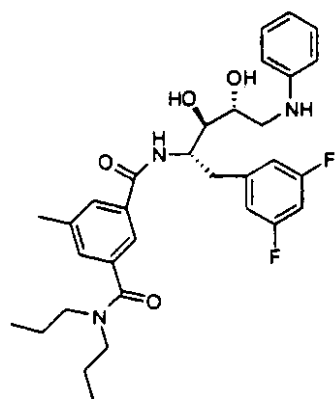
1,2,5-トリテ^ラオキシ-1-(3,5-ジ^ラフルオロフェニル)-2
 -(3-[(ジ^ラプロピルアミノ)カルボニル]-5-
 メチルベンゾ^ライル)アミノ)-5-
 (イソペンチルアミノ)-D-リビ^ラトール 562.6



1,4,5-トリデ^oキシ-5-(3,5-シ^oフルオロフェニル)-4
-({3-[シ^oプロピルアミノ]カルボニル}-5-
メチルベンゾイルアミノ)-1-
(プロピルアミノ)-L-アラビニール

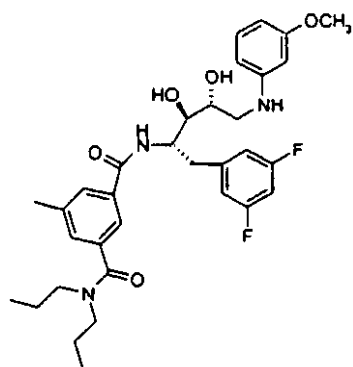


1,4,5-トリテオキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4
-([3-(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-
メチルベンゾイル)アミノ)-1-[(3-
メトキシベンジル)アミノ]-L-アラビニトール



5-アニリノ-1,2,5-トリデ^oキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(シ^oプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルヘンソ^oイル}アミノ)-D-εキチトール

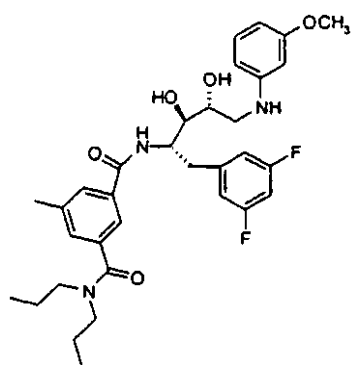
【化 2 9 - 2 1】



1,2,5-トリデ^{*}オキシ-1-(3,5-ジ^{*}フルオロフェニル)-2-
({3-[(シ^{*}プロピ^{*}ルアミノ)カルボ^{*}ニル]-5-
メチルベンゾ^{*}イル]アミノ)-5-[(3-
メトキシフェニル)アミノ]-D-キシトール

598.5

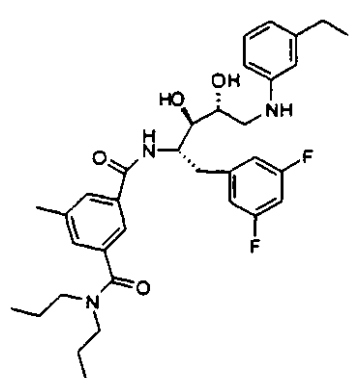
10



1,2,5-トリデ^{*}オキシ-1-(3,5-ジ^{*}フルオロフェニル)-2-
({3-[(シ^{*}プロピ^{*}ルアミノ)カルボ^{*}ニル]-5-
メチルベンゾ^{*}イル]アミノ)-5-[(3-
メトキシフェニル)アミノ]-D-キシリトール

598.5

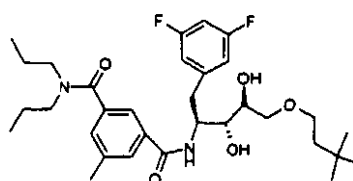
20



1,2,5-トリデ^{*}オキシ-1-(3,5-ジ^{*}フルオロフェニル)-2-
({3-[(シ^{*}プロピ^{*}ルアミノ)カルボ^{*}ニル]-5-
メチルベンゾ^{*}イル]アミノ)-5-[(3-
エチルフェニル)アミノ]-D-キシリトール

596.5

30



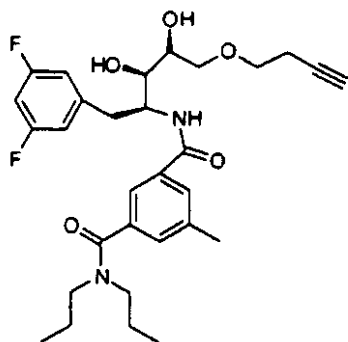
1,2-ジ^{*}デ^{*}オキシ-1-(3,5-ジ^{*}フルオロフェニル)-5-
O-(3,3-ジ^{*}メチルブチ^{*}ル)-2-({3-
[(シ^{*}プロピ^{*}ルアミノ)カルボ^{*}ニル]-5-
メチルベンゾ^{*}イル]アミノ)-D-キシリトール

577.4

40

50

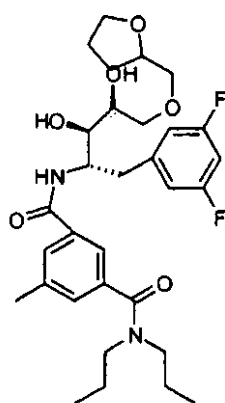
【化 29-22】



5-O-(2-プロパ-3-エニル)-1,2-ジデオキシ-1-(3,5-
ジフルオロフェニル)-2-({3-
[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-
メチルペンソイル]アミノ]-D-キシリトール

545.4

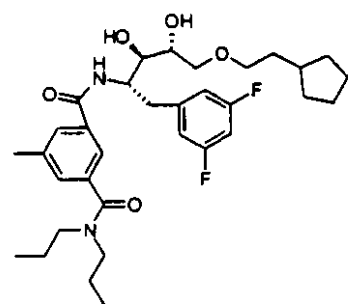
10



1,2-ジデオキシ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-
(3-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-
メチルペンソイル]アミノ]-5-O-
(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-D-キシリトール

577.4

20



5-O-(2-シクロペンチルエチル)-1,2-ジデオキシ-
1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-
[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-
メチルペンソイル]アミノ]-D-キシリトール

589.5

30

【0269】

本発明の化合物は、幾何異性体又は立体異性体、及び互変異性体として存在することができる。したがって本発明は、あらゆる互変異性体及び幾何異性体、E及びZ幾何異性体など、及びこれらの混合物を含む。さらに本発明は、純粋な鏡像異性体及びジアステレオ異性体、及びこれらの混合物を、ラセミ混合物を含めて含む。個々の幾何異性体、鏡像異性体、又はジアステレオ異性体は、当分野で知られている方法によって調製又は単離することができる。

40

【0270】

指定の立体化学構造である本発明の化合物が、ラセミ混合物を含めた混合物中に、他の鏡像異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体又は互変異性体と共に含まれてよい。指定の立体化学構造を有する本発明の化合物は、典型的にはこれらの混合物中に50%を超えて存在する。指定の立体化学構造を有する本発明の化合物は、これらの混合物中に80%を超えて存在することが好ましい。指定の立体化学構造を有する本発明の化合物は、これらの混合物中に90%を超えて存在することが最も好ましい。

【0271】

前述の式(I)の化合物のいくつかはアミンであり、したがって酸と反応すると塩を形

50

成する。薬剤として許容される塩が、本発明の対応するアミンよりも一般的に好ましい。なぜならそれらは、水溶性、安定性及び／又は結晶性が各々向上した化合物を、普通生成するからである。薬剤として許容される塩は、親化合物の活性を保っており、塩を投与する被験者に対して、かつ塩を投与することの関連で、いかなる有害又は望ましくない影響も与えない任意の塩である。薬剤として許容される塩は、無機酸及び有機酸の塩を含む。好ましい薬剤として許容される塩には、以下の酸、酢酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、重硫酸、重酒石酸、酪酸、エデト酸カルシウム、カムシン酸、炭酸、クロロ安息香酸、クエン酸、エデト酸、エディシン酸、エストール酸、エシル酸、エシル酸、ギ酸、フマル酸、グルセプト酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキサノ酸、ヘキシルレソルシノール酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硝酸、メチル硫酸、粘液酸、ムコン酸、ナブシル酸、硝酸、シュウ酸、p-ニトロメタンスルホン酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、フタル酸、ポリガラクトウロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、スルホン酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクリン酸、及びトルエンスルホン酸の塩がある。他の許容可能な塩に関しては、Int. J. Pharm.、33、201～217 (1986) 及び J. Pharm. Sci.、66 (1)、1、(1977) を参照のこと。

10

【0272】

20

本発明は、 β -セクレターゼの酵素活性及びA β ペプチドの生成を阻害するための、化合物、組成物、キット、及び方法を提供する。 β -セクレターゼの酵素活性を阻害することによって、APPからのA β の生成を停止させるかあるいは低下させ、脳中の β -アミロイド堆積物の形成を低下させるかあるいは排除する。

【0273】

本発明の方法

上記で言及した通り、本発明の化合物及び薬剤として許容されるその塩又はエステルは、 β アミロイド斑など、 β アミロイドペプチドの病理形態を特徴とする状態に罹患しているヒト又は動物を治療し、このような状態の発生の防止又は遅延を助長するのに有用である。例えば、この化合物は、アルツハイマー病を治療するため、アルツハイマー病の発生の防止又は遅延を助長するため、MCI（軽度認知障害）の患者を治療し、MCIからADへと進行する恐れのある者においてアルツハイマー病の発生の防止又は遅延を実現するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、起こり得るその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管性変性混合型痴呆を含む他の変性痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、及びびまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療するために有用である。本発明の化合物及び組成物は、アルツハイマー病を治療又は予防するのに特に有用である。これらの疾患を治療又は予防する際、本発明の化合物は、患者にとって最適であるように、個々に使用することも、併用することもできる。

30

40

【0274】

組成物を調製するには、本発明の1種又は複数の化合物と薬剤として許容可能で適切な担体を混合する。化合物を混合又は添加する際、得られる混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液などとしてよい。リポソーム懸濁液も薬剤として許容される担体として適切であるといえる。これらは、当分野の技術者に知られている方法に従って調製してよい。得られる混合物の形状は、目的の投与方式、及び選択された担体又は溶剤中での化合物の溶解性を含むいくつかの要因に応じて決める。有効濃度は、治療する疾患、障害、又は状態の少なくとも1種の症状を軽減又は改善するのに十分なものであり、経験的に決定してよい。

【0275】

本明細書で提示する化合物の投与に適する薬剤用担体又は溶剤には、ある投与方式に適

50

することが当分野の技術者に知られている何らかの担体が含まれる。活性材料はその上、所望の作用を弱めない他の活性材料、又は所望の作用を補う若しくは別の作用を有する材料と混合することもできる。化合物は、組成物中に1種だけの薬剤活性成分として処方してもよく、他の活性材料と合わせてもよい。

【0276】

化合物の溶解性が不十分である場合、可溶化する方法を利用してよい。そのような方法は知られており、これには、それだけに限らないが、ジメチルスルホキシド（DMSO）など、共溶媒を使用すること、Tween（登録商標）など、界面活性剤を使用すること、及び水性重炭酸塩ナトリウムに溶解させることが含まれる。有効な薬剤組成物を処方するために、塩やプロドラッグなど、化合物の誘導体を使用してもよい。

10

【0277】

化合物濃度は、化合物の投与目的である障害の少なくとも1種の症状を軽減又は改善する投与量の送達に有効なものである。通常、組成物は1回投与用に処方される。

【0278】

本発明の化合物は、徐放性の処方やコーティングなど、体からの急速な排泄を防ぐ担体と共に調製してよい。そのような担体には、それだけに限らないが、マイクロカプセル化送達系など、徐放製剤が含まれる。活性化合物は、治療する患者への望ましくない副作用がない状態で治療上有効な作用を発揮するのに十分な量の薬剤として許容される担体中に含まれる。治療上有効な濃度は、知られている *in vitro* 及び *in vivo* モデル系で、治療する障害について化合物を試験することによって、経験的に決定してよい。

20

【0279】

本発明の化合物及び組成物は、複数回又は1回分の容器に封入することができる。封入された化合物及び組成物は、例えば、組み立てて使用できる構成要素を含むキットの形で提供できる。例えば、凍結乾燥した形の化合物阻害剤と適切な希釈剤を、使用前に合わせるために別々の成分として提供してよい。同時投与用のキットは、化合物阻害剤及び第2の治療薬を含んでいてよい。阻害剤及び第2の治療薬を別々の構成要素として提供してもよい。キットは、複数の容器を含み、各容器が本発明の化合物の1又は複数単位分を収容していてよい。容器は、それだけに限らないが、経口投与では錠剤、ゲルカプセル剤、徐放カプセル剤など、非経口投与ではデポー製品、充填済シリンジ、アンプル、バイアルなど、局所投与ではパッチ、メディパッド、クリームなどを含む所望の投与方式に適合していることが好ましい。

30

【0280】

薬物組成物中の活性化合物濃度は、活性化合物の吸収率、不活性化率、排泄率、投与スケジュール、及び投与量、並びに当分野の技術者に知られている他の要因に応じて決まる。

【0281】

活性成分は、一度に投与しても、数回分に小分けして、時間間隔をおいて投与してもよい。厳密な用量及び治療期間は、治療する疾患に応じて変わるものであり、知られている試験プロトコルを使用して経験的に、或いは *in vivo* 又は *in vitro* 試験データからの補外によって決定してよいことは理解されよう。濃度及び用量の値は、緩和すべき状態の重症度によっても変わり得ることを留意されたい。さらに、時間の経過と共に、各個の必要度、及びこの組成物の投与を管理又は監督する者による専門的判断に従い、特定の投与レジメンを、あるいはいずれかの対象向けに調整すべきであること、並びに本明細書で述べる濃度範囲は例に過ぎず、特許請求の範囲に記載の組成物の範囲又は実施を限定するものでないことも理解されたい。

40

【0282】

経口投与が望ましい場合、化合物は、それを胃の酸性環境から守る組成物の形で提供すべきである。例えば、胃ではその完全性を維持し、腸で活性化合物を放出する腸溶コーティング中に組成物を処方することができる。組成物を制酸剤又はそのような他の成分と合わせて処方してもよい。

50

【0283】

経口組成物は、一般に不活性希釈剤又は可食担体を含んでおり、錠剤に圧縮し、又はゼラチンカプセルに封入してよい。経口で治療的に投与する目的では、活性化化合物に添加剤を混ぜ、錠剤、カプセル剤、又はトローチ剤の形で使用することができる。組成物の成分として、薬剤として適合する結合剤及び補助材料を含んでいてもよい。

【0284】

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の材料、すなわち、それだけに限らないが、トラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプン、ゼラチンなど、結合剤；微結晶性セルロース、デンプン、ラクトースなど、賦形剤；それだけに限らないが、アルギン酸やトウモロコシデンプンなど、崩壊剤；それだけに限らないが、ステアリン酸マグネシウムなど、滑沢剤；それだけに限らないが、コロイド状二酸化ケイ素など、流動促進剤（*g i l d a n t*）；スクロースやサッカリンなど、甘味剤；及びペパーミント、サリチル酸メチル、果実香料など、着香剤；並びに性質が類似の化合物のいずれかを含有してよい。

10

【0285】

単位剤形がカプセル剤である場合、上記のタイプの材料に加えて、脂肪油などの液体担体も含有してよい。さらに、剤形単位は、剤形の物理的形状を改変する他のさまざまな材料、例えば、糖衣及び他の腸溶性薬品類も含んでよい。化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、カシェ剤、チューインガムなどの成分として投与することもできる。シロップは、活性化化合物に加えて、甘味剤及びある種の保存剤としてのスクロース、色素及び着色剤、着香剤を含んでよい。

20

【0286】

活性材料は、所望の作用を弱めない他の活性材料又は所望の作用を補う材料と混合することもできる。

【0287】

非経口、皮内、皮下、又は局所投与に使用する溶液又は懸濁液は、以下の成分、すなわち、注射用水、食塩水、不揮発性油など、無菌希釈剤、ゴマ油、ヤシ油、ラッカセイ油、綿実油など、天然の植物油、又はオレイン酸エチルなど、合成脂肪溶剤；ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒；ベンジルアルコールやメチルパラベンなど、抗菌剤；アスコルビン酸や亜硫酸水素ナトリウムなど、抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸（*E D T A*）など、キレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩など、緩衝剤；及び塩化ナトリウムやデキストロースなど、浸透圧調整剤のいずれかを含んでよい。非経口製剤は、ガラス又はプラスチック製又は他の適切な材料製のアンプル、使い捨てシリンジ、又は複数回分のバイアルに封入することができる。必要に応じて、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤などを混ぜてよい。

30

【0288】

静脈内投与する場合、適切な担体には、生理食塩水、リン酸緩衝食塩水（*P B S*）、並びにグルコース、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、これらの混合物など、増粘剤及び可溶化剤を含む溶液が含まれる。組織を標的とするリポソームを含むリポソーム懸濁液も薬剤として許容される担体として適切であるといえる。これらは、例えば、米国特許第4, 522, 811号に記載されているような知られている方法に従って調製してよい。

40

【0289】

活性化化合物は、徐放性の処方やコーティングなど、化合物が体から急速に排泄されるのを防ぐ担体と共に調製してよい。そのような担体には、それだけに限らないが、植込剤やマイクロカプセル化送達系などの徐放製剤、及びコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸など、生分解性、生体適合性ポリマーが含まれる。このような処方の調製方法は、当分野の技術者に知られている。

【0290】

本発明の化合物は、経口、非経口（*I V*、*I M*、デポー *I M*、*S Q*、及びデポー *S Q*）

50

、舌下、鼻腔内（吸入）、くも膜下、局所、又は直腸投与することができる。当分野の技術者に知られている剤形は、本発明の化合物の送達に適している。

【0291】

本発明の化合物は、経腸的又は非経口的に投与してよい。本発明の化合物は、経口投与する場合、当分野の技術者によく知られているような通常の経口投与用剤形で投与することができる。このような剤形には、通常の固体単位剤形である錠剤及びカプセル剤、並びに溶液、懸濁液、エリキシルなど、液体剤形が含まれる。固体剤形を使用する場合、本発明の化合物の投与が1日1回又は2回だけで済むように、徐放タイプのものにすることが好ましい。

【0292】

対象への経口用剤形の投与は、1日に1回、2回、3回、又は4回である。本発明の化合物は、1日に3回又はより少ない回数、より好ましくは1日に1回又は2回投与することが好ましい。したがって、本発明の化合物は、経口用剤形で投与することが好ましい。どんな経口用剤形を使用するにしても、それが本発明の化合物を胃の酸性環境から守るように設計されていることが好ましい。腸溶コーティングされた錠剤は、当分野の技術者によく知られている。さらに、それぞれをコーティングして胃の酸から保護した小球を充填したカプセル剤も、当分野の技術者によく知られている。

10

【0293】

経口投与する場合、 β -セクレターゼ活性を阻害し、 $A\beta$ 産生を抑制し、 $A\beta$ 沈着を抑制し、又はADを治療若しくは予防するのに治療的に有効な投与量は、約0.1mg/日～約1,000mg/日である。経口での用量が約1mg/日～約100mg/日であることが好ましい。経口での用量が約5mg/日～約50mg/日であることがより好ましい。対象は同じ用量から始めてよいが、その用量は、対象の状態が変化するにつれて時間の経過と共に変動することが理解されよう。

20

【0294】

また本発明の化合物は、ナノ結晶分散処方の形で送達すると有利である。そのような処方の調製は、例えば、米国特許第5,145,684号に記載されている。米国特許第6,045,829号には、HIVプロテアーゼ阻害剤のナノ結晶分散系及びその使用方法が記載されている。ナノ結晶性処方は、通常、薬物化合物の生物学的利用能をより高くする。

30

【0295】

本発明の化合物は、互いに合わせ、或いは上記で挙げた状態を治療若しくは予防するために使用される他の治療薬又は手法と併せて使用することができる。そのような薬品又は手法には、タクリン（COGNEX（登録商標）として市販されている、テトラヒドロアミノアクリジン）、（アリセプト（登録商標）として市販されている）塩酸ドネペジル、及び（エクセロン（登録商標）として市販されている）リバスチグミンなど、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤； γ セクレターゼ阻害剤；シクロオキシゲナーゼII阻害剤など、抗炎症薬；ビタミンEやギンコリドなど、抗酸化剤；例えば、 $A\beta$ ペプチドでの免疫化や抗 $A\beta$ ペプチド抗体の投与など、免疫学的手法；スタチン；及びセレブロリジン（Cerebrolysin（登録商標））、AIT-082（Emilie uのArch. Neurol. 第57巻454ページ、2000年）、他の将来の向神経薬など、直接又は間接的な向神経薬が含まれる。

40

【0296】

当分野の技術者には、厳密な投与量及び投与頻度が、投与する本発明の特定の化合物、治療するその状態、治療する状態の重症度、その患者の年齢、体重、体調全般、及び個体が受け得る他の投薬に応じて変わることがわかるはずであり、同様に、投与を行う当分野に通じた医師にもよく知られているはずである。

【0297】

本発明は、以下の生物学的実施例を参照するとより深く理解されよう。そうした実施例は、本発明の具体的な実施形態を代表するものであり、本発明を限定するものではない。

50

【0298】

生物学的実施例

生物学的実施例 A

酵素阻害アッセイ

M B P - C 1 2 5 アッセイを利用して、本発明の化合物の阻害活性を分析する。このアッセイでは、 β -セクレターゼによるモデル A P P 基質 M B P - C 1 2 5 S W の切断について、未処理対照と比べ、化合物による相対的阻害を決定する。アッセイパラメータの詳細な説明は、例えば、米国特許第 5, 9 4 2, 4 0 0 号に出ている。簡単に述べれば、基質は、マルトース結合タンパク質 (M B P) とスウェーデン変異体 A P P - S W のカルボキシ末端側アミノ酸 1 2 5 個とから形成される融合タンパク質である。 β -セクレターゼ酵素は、S i n h a 等の 1 9 9 9 年 N a t u r e 第 4 0 巻 5 3 7 ~ 5 4 0 ページで記載されているように、ヒト脳組織から取り出す、或いは全長酵素 (アミノ酸 1 ~ 5 0 1) として組換えによって作製され、例えば、W O 0 0 / 4 7 6 1 8 に記載されているように、組換え型 c D N A を発現する 2 9 3 細胞から調製できる。

10

【0299】

酵素の阻害は、例えば酵素切断産物のイムノアッセイによって分析する。E L I S A の一例では、抗 M B P 捕捉抗体が使用され、予めコートし、ブロックした 9 6 ウェルの高結合プレートにこの抗体を付着させてから、希釈した酵素を、反応上清と共にインキュベートし、特定のレポーター抗体、例えばビオチン標識抗 S W 1 9 2 レポーター抗体と共にインキュベートし、さらにストレプトアビジン / アルカリホスファターゼと共にインキュベートする。このアッセイでは、無傷の M B P - C 1 2 5 S W 融合タンパク質が切断されると、切断されたアミノ末端断片が生じ、カルボキシ末端に新しい S W - 1 9 2 抗体陽性エピトープが露出する。ホスファターゼによる切断の蛍光基質シグナルによって検出を行う。E L I S A は、基質の A P P - S W 7 5 1 変異部位の L e u 5 9 6 に続く切断だけを検出する。

20

【0300】

具体的なアッセイ手順

1 試験化合物につき 9 6 プレートの 1 列として、6 段階濃度曲線 (1 濃度につき 2 ウェル) に対して 1 : 1 で化合物を連続希釈した。各々の試験化合物を D M S O 中に調製して、1 0 ミリモルの保存溶液を作製した。この保存溶液を D M S O で連続的に希釈して、最終化合物濃度を 6 段階希釈曲線の高位置にある 2 0 0 m M にする。5 2 m M の N a O A c、7. 9 % の D M S O、p H 4. 5 各 1 9 0 マイクロリットルを予め加えておいた対応する V 底プレートの列 C 上の、各々の 2 ウェルに各希釈物 1 0 マイクロリットルを加える。N a O A c で希釈した化合物を遠心沈殿させて、沈殿物をペレット状にし、2 0 マイクロリットル / ウェルを平底プレートに移し、これに 3 0 マイクロリットルの氷冷酵素 - 基質混合物 (3 0 マイクロリットル当たり 2. 5 マイクロリットルの M B P - C 1 2 5 S W 基質、0. 0 3 マイクロリットルの酵素、及び 2 4. 5 マイクロリットルの氷冷 0. 0 9 % T X 1 0 0) を加える。曲線最高点である 2 0 0 m M の化合物の最終反応混合物は、5 % の D M S O、2 0 m M の N a O A c、0. 0 6 % の T X 1 0 0、p H 4. 5 に含まれる。

30

【0301】

プレートを 3 7 °C に温めて、酵素反応を開始させた。9 0 分後、3 7 °C で、2 0 0 マイクロリットル / ウェルの冷試料希釈物を加えて、反応を停止し、8 0 マイクロリットル / ウェルの試料希釈物を含む、対応する抗 M B P 抗体でコートした捕捉用の E L I S A プレートに、2 0 マイクロリットル / ウェルを移した。この反応物を終夜 4 °C でインキュベートし、翌日、抗 1 9 2 S W 抗体、次いでストレプトアビジン - A P 接合物及び蛍光物質と共に 2 時間インキュベートした後 E L I S A を展開する。信号を蛍光プレートリーダーで読み取る。

40

【0302】

化合物を加えていない対照ウェルでの酵素反応シグナルと比べ、検出されたシグナルが 5 0 % 低下した化合物濃度 (I C₅₀) を算出することによって、化合物の相対的阻害効

50

力を決定する。このアッセイでは、本発明の化合物は50マイクロモル未満のIC₅₀を示した。

【0303】

生物学の実施例B

合成APP基質を使用する細胞未使用の阻害アッセイ

β-セクレターゼによって切断でき、N末端ビオチンを有し、Cys残基にオレゴングリーンを共有結合させたために蛍光を発することのできる、合成APP基質を使用して、本発明の阻害化合物の存在下又は不在下でのβ-セクレターゼ活性を検定した。有用な基質には、以下のもの、すなわち、

ビオチン-SEVNL-DAEFR [オレゴングリーン] KK

[配列番号1]

ビオチン-SEVKM-DAEFR [オレゴングリーン] KK

[配列番号2]

ビオチン-GLNIKTEEISEISY-EVEFRC [オレゴングリーン] KK

[配列番号3]

ビオチン-ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [オレゴングリーン] KK

[配列番号4]

ビオチン-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPKA [オレゴングリーン] KK

[配列番号5]

が含まれる。

【0304】

予めブロックした、融和性の低い、黒色プレート(384ウェル)中、37°で、酵素(0.1nM)及び試験化合物(0.001~100mM)を30分間インキュベートすることによって、反応を開始する。最終のアッセイ条件は、0.001~100mMの化合物阻害剤、0.1Mの酢酸ナトリウム(pH4.5)、150nMの基質、0.1nMの可溶性β-セクレターゼ、0.001%のTween20、及び2%のDMSOである。アッセイ混合物を37℃で3時間インキュベートし、飽和濃度の免疫的に純粋な(immunopure)ストレプトアビジンを加えて反応を停止した。ストレプトアビジンと共に室温で15分間インキュベートした後、例えば、LJL Acquest (Ex485nm/Em530nm)を使用して、蛍光偏光を測定する。β-セクレターゼ酵素の活性は、酵素によって基質が切断されたときに起こる蛍光偏光の変化によって検出する。化合物阻害剤の存在下又は不在下でインキュベートすることによって、合成APP基質のβ-セクレターゼ酵素による切断が特異的に阻害されることが実証される。このアッセイでは、本発明の化合物は50マイクロモル未満のIC₅₀を示した。

【0305】

生物学の実施例C

β-セクレターゼ阻害：P26-P4'SWアッセイ

APPのβ-セクレターゼ切断部位を含む合成基質を使用して、例えば、公告されたPCT出願WO00/47618に記載されている方法を用いる、β-セクレターゼ活性のアッセイを行う。P26-P4'SW基質は、配列(ビオチン)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLDAEF [配列番号6]のペプチドである。P26-P1標準体は、配列(ビオチン)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL [配列番号7]を有する。

【0306】

簡潔に述べれば、このアッセイでは、ビオチン結合合成基質を約0~約200mMの濃度でインキュベートする。阻害化合物を試験する場合、約1.0mMの濃度の基質が好ましい。5%の最終DMSO濃度の反応混合物に、DMSOで希釈した化合物を加える。対照も、最終DMSO濃度の5%を含有している。反応物中のβ-セクレターゼ酵素の濃度を変えて、ELISAアッセイの段階的な範囲、すなわち希釈後約125~2000ピコ

10

20

30

40

50

モルを有する生成物濃度を得る。

【0307】

反応混合物は、20 mMの酢酸ナトリウム、pH 4.5、0.06%のトリトンX100も含んでおり、37℃で約1～3時間インキュベートされる。次いで、試料をアッセイ緩衝液（例えば、145.4 mMの塩化ナトリウム、9.51 mMのリン酸ナトリウム、7.7 mMのアジ化ナトリウム、0.05%のトリトンX405、6 g／リットルのウシ血清アルブミン、pH 7.4）で希釈して、反応を失活させ、次いで切断産物のイムノアッセイに向けてさらに希釈する。

【0308】

切断産物は、ELISAによって検定できる。捕捉抗体、例えば、SW192をコートしたアッセイプレート中で、希釈した試料及び標準物質を4℃で24時間インキュベートする。TTBS緩衝液（150 mMの塩化ナトリウム、25 mMのトリス、0.05%のTween 20、pH 7.5）で洗浄後、製造者の指示に従って、試料をストレプトアビジンAPと共にインキュベートする。室温で1時間インキュベートした後、サンプルをTTBSで洗浄し、蛍光物質溶液A（31.2 g／リットルの2-アミノ-2-メチルー1-プロパノール、30 mg／リットル、pH 9.5）と共にインキュベートする。ストレプトアビジンアルカリリン酸と反応させると、蛍光法での検出が可能になる。β-セクレターゼ活性の有効な阻害剤である化合物では、基質の切断が対照に比べて減少している。

【0309】

生物学の実施例 D

合成オリゴペプチド基質を使用するアッセイ

知られているβ-セクレターゼ切断部位、及び任意選択で、蛍光性若しくは色素生産性部分など、検出可能なタグを含む合成オリゴペプチドを調製する。このようなペプチドの例、並びにその製造方法及び検出方法は、米国特許第5,942,400号に記載されており、これを参照により本明細書に組み込む。切断産物は、当技術分野でよく知られている方法に従って、検出するペプチドに適する高速液体クロマトグラフィー又は蛍光若しくは色素生産検出法を使用して検出できる。

【0310】

例として、あるそのようなペプチドは、配列SEVNL-DAEF〔配列番号8〕を有し、切断部位が残基5と6の間にある。別の好ましい基質は、配列ADRGLTTRPGSGLTNIKTTEEISEVNL-DAEF〔配列番号9〕を有し、切断部位が残基26と27の間にある。

【0311】

β-セクレターゼを媒介とする基質の切断をもたらすのに十分な条件下、β-セクレターゼの存在下でこのような合成APP基質をインキュベートする。化合物阻害剤が存在下での切断結果を対照の結果と比較すると、その化合物の阻害活性の大きさが明らかとなる。

【0312】

生物学の実施例 E

β-セクレターゼ活性の阻害－細胞アッセイ

米国特許第5,604,102号に記載されているように、β-セクレターゼ活性の阻害を分析するアッセイの例は、天然発生の二重突然変異体Lys651Met52～Asn651Leu652（APP751の番号）を含むAPP751を形質移入した、ヒト胎児腎細胞系HEKp293（ATCC受入れ番号CRL-1573）を利用しているが、これは一般にスウェーデン変異体と呼ばれ、Aβを過剰産生することが示されている（Citron等のNature第360巻672～674ページ、1992年）。

【0313】

所望の濃度、一般に最高で10マイクログラム／mlの（DMSOで希釈した）阻害剤化合物の存在下／不在下で、細胞をインキュベートする。処理の終わりに、例えば、切断断片の分析によって、条件を整えた培地のβ-セクレターゼ活性を分析する。Aβは、特

10

20

30

40

50

定の検出抗体を使用するイムノアッセイによって分析できる。化合物阻害剤の存在下及び不在下で酵素活性を測定すると、 β -セクレターゼを媒介とするA P P基質の切断が特異的に阻害されることが実証される。

【0314】

生物学の実施例 F

A D動物モデルでの β -セクレターゼの阻害

β -セクレターゼ活性のスクリーニングには、さまざまな動物モデルが使用できる。本発明で使用する動物モデルの例には、それだけに限らないが、マウス、モルモット、イヌなどが含まれる。使用する動物は、野生型モデル、トランスジェニックモデル、又はノックアウトモデルでよい。さらに、哺乳動物モデルも、本明細書に記載のA P P 6 9 5 - S Wなど、A P Pの変異体を発現できる。ヒトでない哺乳動物のトランスジェニックモデルの例は、米国特許第5, 6 0 4, 1 0 2号、同第5, 9 1 2, 4 1 0号、及び同第5, 8 1 1, 6 3 3号に記載されている。

10

【0315】

推定上の阻害剤化合物の存在下、*in vivo*でA β 遊離の抑制を分析するには、G a m e s等のN a t u r e第373巻523~527ページ、1995年に記載されているとおりに準備したP D A P Pマウスが有用である。米国特許第6, 1 9 1, 1 6 6号に記載されているように、生後4カ月のP D A P Pマウスに、トウモロコシ油などの溶剤中に処方した化合物を投与する。マウスは化合物(1~30mg/ml、好ましくは1~10mg/ml)を投与される。時間経過後、例えば3~10時間後、動物を屠殺し、分析用に脳を取り出す。

20

【0316】

トランスジェニック動物には、選択した投与方式に適する担体中に処方された、ある量の化合物阻害剤を投与する。対照動物は、未処置とする、担体で処置する、又は不活性化化合物で処置する。投与は、急性向け、すなわち1回投与又は複数回投与を1日で行うことも、或いは、慢性向け、すなわち数日間毎日投与を繰り返すこともできる。0時間から始め、選択した動物から脳組織又は脳脊髄液を得、例えば、A β 検出用の特定の抗体を使用するイムノアッセイを利用して、A β を含む、A P P切断ペプチドの存在を分析する。試験期間の終わりに動物を屠殺し、脳組織又は脳脊髄液のA β 及び/又は β アミロイド斑の存在を分析する。組織の壊死についても分析する。

30

【0317】

本発明の化合物阻害剤を投与した動物では、未処置対象に比べ、脳組織又は脳脊髄液中のA β が減少し、脳組織中の β アミロイド斑が縮小することが予想される。

【0318】

生物学の実施例 G

ヒト患者でのA β 産生の阻害

アルツハイマー病(A D)に罹患した患者は、脳のA β 量の増加を示す。A D患者に、選択した投与方式に適する担体中に処方した、ある量の阻害剤を投与する。試験期間中、投与を毎日繰り返す。0日から始め、例えば1カ月に1度、認知及び記憶能力の試験を実施する。

40

【0319】

化合物阻害剤を投与した患者では、1種又は複数の以下の疾患パラメータ、すなわち、C S F又は血漿中に存在するA β 、脳又は海馬の体積、脳でのA β 沈着、脳のアミロイド斑、認知及び記憶機能についての成績の変化を分析した場合、対照の未処置の対象と比べ、疾患の進行が緩慢化又は安定化することが予想される。

【0320】

生物学の実施例 H

A Dのリスクのある対象でのA β 産生の予防

家族性の遺伝パターン、例えば、スウェーデン変異の存在を見分ける、かつ/又は診断パラメータをモニタすることによって、A D発生の素因又はリスクのある患者を識別する

50

。AD発生の素因又はリスクがあると識別された患者に、選択した投与方式に適する担体中に処方した、ある量の化合物阻害剤を投与する。試験期間中、投与を毎日繰り返す。0日から始め、例えば1カ月に1度、認知及び記憶能力の試験を実施する。

【0321】

化合物阻害剤を投与した患者では、1種又は複数の以下の疾患パラメータ、すなわち、CSF又は血漿中に存在するA β 、脳又は海馬の体積、脳のアミロイド斑、認知及び記憶機能についての成績の変化を分析した場合、対照の未処置の患者と比べ、疾患の進行が緩慢化又は安定化することが予想される。

【0322】

本明細書及び添付の特許請求の範囲では、単数形「a」、「an」、及び「the」には、その内容によって別段明示されていない限り、複数の指示対象が含まれることに留意すべきである。したがって、例えば、「a compound」を含有する組成物に対する言及には、2種以上の化合物の混合物が含まれる。また用語「又は（若しくは）」が、一般に、その内容によって別段明示されていない限り、「及び／又は（若しくは）」を含む意味で用いられることにも留意すべきである。

【0323】

別段の規定がない限り、本明細書で使用する科学技術用語はすべて、本発明が属する分野の技術者に一般に理解されているものと同じ意味を有する。

【0324】

本明細書が言及する特許及び刊行物はすべて、あらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる。

【0325】

本発明は、詳細で好ましい様々な実施形態及び技術に則して記載している。しかし、本発明の意図及び範囲内に留まりつつ、多くの変形及び変更を添えてよいことを理解されたい。

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月22日(2004.7.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0303

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0303】

生物学の実施例B

合成APP基質を使用する細胞未使用の阻害アッセイ

β -セクレターゼによって切断でき、N末端ビオチンを有し、Cys残基にオレゴングリーンを共有結合させたために蛍光を発することのできる、合成APP基質を使用して、本発明の阻害化合物の存在下又は不在下での β -セクレターゼ活性を検定した。有用な基質には、以下のもの、すなわち、

ビオチン-SEVNLD AEFRC [オレゴングリーン] KK

[配列番号1]

ビオチン-SEVKMD AEFRC [オレゴングリーン] KK

[配列番号2]

ビオチン-GLNIKT E E I S E I S Y - E V E F R C [オレゴングリーン] KK

[配列番号3]

ビオチン-ADRG L T T R P G S G L T N I K T E E I S E V N L - D A E F C [オレゴングリーン] KK

[配列番号4]

ビオチン-FVNQHLCoxGSHLV E A L Y - L V C o x G E R G F F Y T P K A C [オレゴングリーン] KK

が含まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/36999

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C235/84 A61K31/165 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 70672 A (ELAN PHARM INC) 27 September 2001 (2001-09-27) page 142; tables 1,2 ---	1, 24
E	WO 02 100818 A (CHRUSCIEL ROBERT ALAN ;SCHOSTAREZ HEINRICH JOSEF (US); UPJOHN CO () 19 December 2002 (2002-12-19) pages 100, 105, 112, 127, 142, 144, 145; claim 1; abstract ---	1, 24
A,P	US 2002/016320 A1 (JOHN VARGHESE ET AL) 7 February 2002 (2002-02-07) page 41 -page 45 ---	1, 24
A,P	US 2002/128255 A1 (JAGODZINSKA BARBARA ET AL) 12 September 2002 (2002-09-12) abstract; claim 1 ---	1, 24
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 2003

Date of mailing of the international search report

10/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/36999

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 02 02520 A (UPJOHN CO ;ELAN PHARM INC (US)) 10 January 2002 (2002-01-10) abstract; claim 1 ----	1,24
A,P	WO 02 02505 A (ELAN PHARM INC) 10 January 2002 (2002-01-10) abstract; claims 1-10 ----	1,24
A,P	WO 02 02512 A (UPJOHN CO ;ELAN PHARM INC (US)) 10 January 2002 (2002-01-10) abstract; claim 1 -----	1,24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 02 86999

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-5,8-11,14-23,26-37 all partially

Present claims 1-23,26-37 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds/products/apparatus/methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds according to formula (I) wherein:

n = 0,
R20 is hydrogen,
RN according to claim 33,
R1 according to claim 35, wherein n1 is 1,
Rc is -O-RA, -NHRA, -N(R20)(RA) or -N(RA)2, wherein RA and R20 are defined according to claim 1.

It is stressed that the subject-matter of claims 6,7,12 and 13 is not falling under this limitation.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/36999

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 25 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds of formula (I) with the abovementioned limitation.
2. ☒ Claims Nos.: 1-5,8-11,14-23,26-37 all partially
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/36999

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0170672	A	27-09-2001	AU 5295801 A EP 1265849 A2 WO 0170672 A2 US 2002022623 A1 US 2002019403 A1 US 2003013881 A1	03-10-2001 18-12-2002 27-09-2001 21-02-2002 14-02-2002 16-01-2003
WO 02100818	A	19-12-2002	WO 02100818 A2	19-12-2002
US 2002016320	A1	07-02-2002	AU 7168601 A AU 7309401 A AU 7311301 A AU 7313201 A AU 7313701 A WO 0202505 A2 WO 0202518 A2 WO 0202506 A2 WO 0202520 A2 WO 0202512 A2 US 2002143177 A1 US 2002128255 A1	14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 03-10-2002 12-09-2002
US 2002128255	A1	12-09-2002	AU 7168601 A AU 7309401 A AU 7311301 A AU 7313201 A AU 7313701 A WO 0202505 A2 WO 0202518 A2 WO 0202506 A2 WO 0202520 A2 WO 0202512 A2 US 2002143177 A1 US 2002016320 A1	14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 03-10-2002 07-02-2002
WO 0202520	A	10-01-2002	US 2002143177 A1 AU 7168601 A AU 7309401 A AU 7311301 A AU 7313201 A AU 7313701 A WO 0202505 A2 WO 0202518 A2 WO 0202506 A2 WO 0202520 A2 WO 0202512 A2 US 2002128255 A1 US 2002016320 A1	03-10-2002 14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 12-09-2002 07-02-2002
WO 0202505	A	10-01-2002	AU 7168601 A AU 7309401 A AU 7311301 A AU 7313201 A AU 7313701 A WO 0202505 A2 WO 0202518 A2 WO 0202506 A2 WO 0202520 A2	14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 14-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002 10-01-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

Internat Application No

PCT/US 02/36999

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202505 A		WO 0202512 A2	10-01-2002
		US 2002143177 A1	03-10-2002
		US 2002128255 A1	12-09-2002
		US 2002016320 A1	07-02-2002
WO 0202512 A	10-01-2002	AU 7168601 A	14-01-2002
		AU 7309401 A	14-01-2002
		AU 7311301 A	14-01-2002
		AU 7313201 A	14-01-2002
		AU 7313701 A	14-01-2002
		WO 0202505 A2	10-01-2002
		WO 0202518 A2	10-01-2002
		WO 0202506 A2	10-01-2002
		WO 0202520 A2	10-01-2002
		WO 0202512 A2	10-01-2002
		US 2002143177 A1	03-10-2002
		US 2002128255 A1	12-09-2002
		US 2002016320 A1	07-02-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/404	A 6 1 K 31/404	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/445	A 6 1 K 31/445	4 C 2 0 4
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	4 H 0 0 6
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
C 0 7 C 233/78	C 0 7 C 233/78	
C 0 7 D 207/08	C 0 7 D 207/08	
C 0 7 D 207/12	C 0 7 D 207/12	
C 0 7 D 209/08	C 0 7 D 209/08	
C 0 7 D 211/22	C 0 7 D 211/22	
C 0 7 D 307/12	C 0 7 D 307/12	
C 0 7 D 309/06	C 0 7 D 309/06	
C 0 7 D 309/10	C 0 7 D 309/10	
C 0 7 D 333/16	C 0 7 D 333/16	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロメロ、アーサー、グレン

アメリカ合衆国、ミシガン、カラマズー、 モーニングスター ウェイ 6 6 2 9

(72)発明者 ショスターレツ、ハインリッヒ

アメリカ合衆国、ミシガン、ポーテッジ、 ロスト パイン ウェイ 3 2 3 6

(72)発明者 ロエルス、クリスティーナ、エム.

アメリカ合衆国、ミシガン、バトル クリーク、 グリーントリー 3 0、アパートメント ナン
バー 3 1 エイ

Fターム(参考) 4C023 BA02

4C037 CA08

4C054 AA02 BB01 CC03 DD03 DD08 EE01 FF01

4C062 AA06 AA17

4C069 AA05 AA12

4C086 AA01 AA03 BA03 BA07 BB02 BC07 BC13 BC21 GA13 GA16

MA01 NA14 ZA01 ZA02 ZA16 ZB21

4C204 BB01 CB03 DB01 EB01 FB17 GB01

4H006 AA01 AB21 BJ50 BM30 BM71 BN10 BP10 BU32 BU46 BV72