

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6878288号
(P6878288)

(45) 発行日 令和3年5月26日(2021.5.26)

(24) 登録日 令和3年5月6日(2021.5.6)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/14	(2006.01)	C 07 D 471/14	C S P
C07D 487/14	(2006.01)	C 07 D 487/14	
A61K 31/4985	(2006.01)	A 61 K 31/4985	
A61K 31/519	(2006.01)	A 61 K 31/519	
A61K 31/551	(2006.01)	A 61 K 31/551	

請求項の数 8 (全 131 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-546121 (P2017-546121)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月2日(2016.3.2)
 (65) 公表番号 特表2018-507230 (P2018-507230A)
 (43) 公表日 平成30年3月15日(2018.3.15)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/020418
 (87) 國際公開番号 WO2016/141042
 (87) 國際公開日 平成28年9月9日(2016.9.9)
 審査請求日 平成31年3月4日(2019.3.4)
 (31) 優先権主張番号 62/128, 208
 (32) 優先日 平成27年3月4日(2015.3.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 516333713
 ピメラ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
 21, サンディエゴ, メリーフィール
 ド ロウ 3210
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74) 代理人 230113332
 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

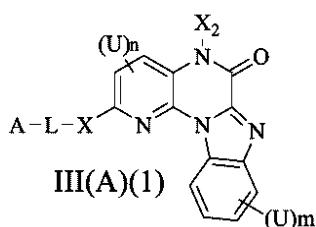
(54) 【発明の名称】新規な組成物、使用およびそれを作製するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I I (A) (1)

【化124】



10

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Lは、結合またはC₁～C₁₀アルキレンであり、Aは、ヘテロシクロアルキルまたはN R₄ R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、Hまたは置換または非置換のC₁～C₈アルキルであり、あるいはR₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを必要に応じて含有する3～8員環を形成することができ、Xは、N R₆であり、

20

R₆ は、Hまたは置換または非置換のC₁～C₈アルキルであり、あるいはR₆はR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COO R'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で置換または非置換であり、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で必要に応じて置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する3～7員環を形成することができ

X₂は、水素または置換または非置換のC₁～C₈アルキルであり、(U)_nおよび(U)_mはそれぞれ、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、またはC₁～C₁₀アルキルであり、

ここで、用語「置換」は、具体的に規定されていない場合、参照される基が、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCCH₃、および-OCF₃から選択される置換基で置換されていることを意味する、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

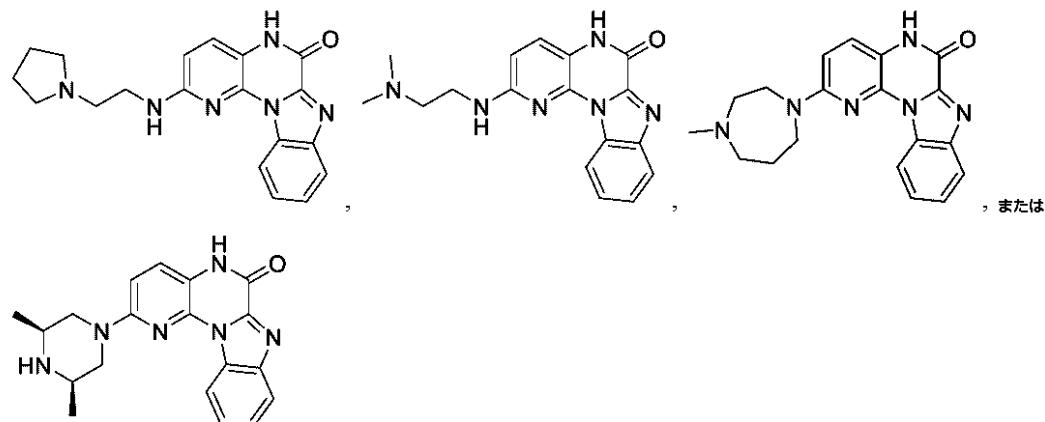
【請求項2】

X₂が、Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

以下の構造：

【化125】

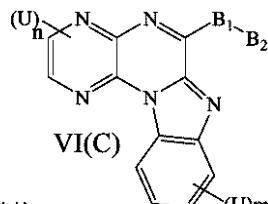
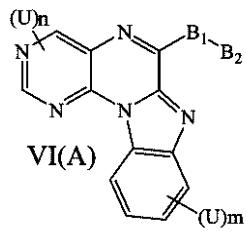
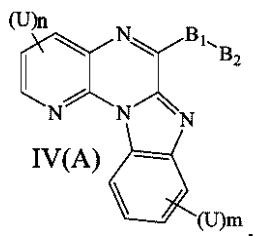


のうちの1つを有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式IV(A)、VI(A)、またはVI(C)の構造を有する化合物：

【化126】



または

10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

B₁ は、結合であり、

B₂ は、X - L - A であり、

L は、C₁ ~ C₁₀ アルキレンであり、

20

A は、ヘテロシクロアルキルまたは N R₄ R₅ であり、

R₄ および R₅ は、独立に、Hまたは置換または非置換の C₁ ~ C₈ アルキルであり、
または

R₄ および R₅ は連結して、1個もしくは複数の N、O もしくは S を必要に応じて含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、

X は、N R₆ であり、

R₆ は、Hまたは置換または非置換の C₁ ~ C₈ アルキルであり、または

R₆ は R₄ もしくは R₅ に連結して、3 ~ 8 員環を形成することができ、

(U)_n および (U)_m は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C F₃、C N、または C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、

30

ここで、用語「置換」は、具体的に規定されていない場合、参照される基が、ハロゲン、-C N、-N H₂、-O H、-N H(C H₃)、-N(C H₃)₂、-C H₃、-C H₂ C H₃、-C F₃、-O C H₃、および-O C F₃ から選択される置換基で置換されていることを意味する、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

式 V (A) の構造を有する、請求項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

式 V I (A) または VI (C) の構造を有する、請求項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項7】

請求項1から6のいずれかに記載の化合物を含む、被験体においてがんを処置するための組成物。

【請求項8】

前記がんが、乳房、肺、結腸直腸、肝臓、脾臓、リンパ節、結腸、前立腺、脳、頭頸部、皮膚、肝臓、腎臓、血液または心臓のがんである、請求項7に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

連邦政府による資金供与に関する声明

この発明は、一部、 Department of Defense Office of the Congressionally Directed Medical Research Programs によって付与された連邦政府助成金番号第 W 8 1 X W H - 1 5 - 1 - 0 2 2 4 号の下、政府の支援を受けてなされた。政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0002】

関連出願への相互参照

この出願は、2015年3月4日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 1 2 8 , 2 0 8 号（これは、その全体が参考として本明細書に援用される）への優先権を主張する。 10

【0003】

本発明は、細胞増殖を阻害し、かつ／または細胞のアポトーシスを誘発し得る、新規な化合物およびその医薬組成物を提供する。本発明はまた、このような化合物および組成物を調製する方法、ならびにこれらを作製および使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0004】

リボソーム生合成のための細胞の部位である核小体の肥大は、100年超に亘り悪性転換と関連付けされてきた。リボソームは、細胞におけるタンパク質合成（翻訳）に関与している RNA - タンパク質複合体である。成長および増殖速度のアップレギュレーションを伴う発癌は、翻訳の速度の有意な増加を必要とし、したがって細胞のリボソーム含量の増加が必要となる。リボソーム生合成は、RNAポリメラーゼ I (Pol I) によるブレ - リボソーム RNA の合成が律速段階としての機能を果たす、高度に複雑なエネルギーを消費するプロセスである。 20

【0005】

当然のことながら、正常細胞における Pol I 転写は、阻害剤としての機能を果たす複数の腫瘍抑制タンパク質（p53、pRB および PTEN を含めた）の作用によって厳重に制御されている。腫瘍抑制遺伝子の変異、または特定の発癌経路、例えば、c-Myc および PI3K / Akt / mTOR の活性化によるこのような制御の喪失は、悪性疾患において一般に見出される Pol I 転写の過剰活性化をもたらす。

【0006】

がんに加えて、Pol I 転写の過剰活性化は、多発性硬化症における予後不良と関連付けされてきており、サイトメガロウイルス、B型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスを含めた特定の病的ウイルスの感染サイクルにおいて役割を果たしていることが示してきた。したがって、Pol I 転写を選択的に攪乱する薬剤は、抗がん、抗炎症および抗ウイルス療法として概念的に魅力的である。 30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

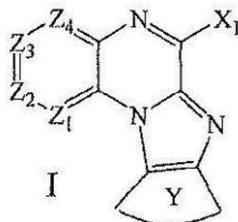
新規な化合物、および治療有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、本明細書に記載されている疾患または状態の任意の1つを処置または予防する方法が本明細書において提供される。特定の実施形態では、化合物は、POL 1 転写を阻害することによってリボソーム生合成を阻害し、疾患または状態は、POL 1 転写の阻害による処置または予防を適用可能である。 40

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目1）

式 I の化合物：

【化114】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

各 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、および Z_4 は、N、CH、またはCR₁ であり、ただし、任意の3個のNは、隣接しないことを条件とし、さらに、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、および Z_4 の1つまたは複数は、CR₁ であることを条件とし、

各R₁は、独立に、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁アリール、C₅～C₁ヘテロアリール、C₇～C₁アリールアルキル、もしくはC₆～C₁ヘテロアリールアルキル基であり、または各R₁は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂ であり、

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁アリール、C₅～C₁ヘテロアリール、C₇～C₁アリールアルキル、またはC₆～C₁ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

あるいは各R₁は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、Xは、NR₆、O、またはSであり、Wは、環員としてN、OおよびSから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている4～7員アザ環式環であり、Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンクであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅ であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁アリール、C₅～C₁ヘテロアリール、C₇～C₁アリールアルキル、またはC₆～C₁ヘテロアリールアルキル基であり、R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～

10

20

30

40

50

8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=N R'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₆はR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

Yは、任意選択で置換されている5～6員の炭素環式または複素環式環であり、

X₁は、1個もしくは複数のハロゲン、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基で任意選択で置換されている、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

各R₇、R₈およびR₉は、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、これらのそれぞれは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個もしくは複数の基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール

10

20

30

40

50

、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個もしくは複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、または

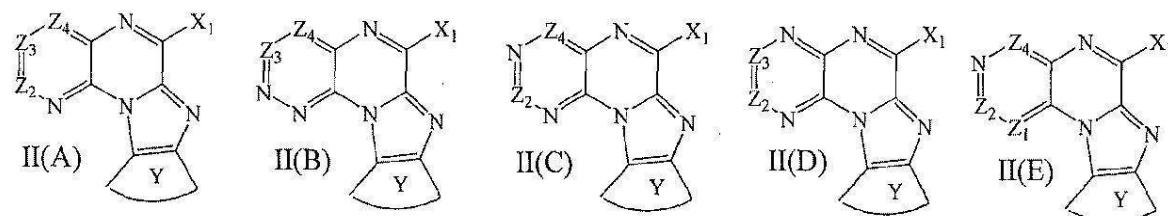
X₁ は、 NR_2R_3 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $SO_2NR_2R_3$ 、 $NR_2SO_2R_3$ 、 $NR_2CONR_2R_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、CN、 $COOR_2$ 、エステルバイオアイソスター、COOH、カルボキシバイオアイソスター、 $CONR_2R_3$ 、アミドバイオアイソスター、 $OOCR_2$ 、 COR_2 、もしくは NO_2 である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目 2)

式 II(A)、II(B)、II(C)、II(D) および II(E) の化合物

【化 115】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立に、CH または CR_1 であり、

各 R_1 は、独立に、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_1$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R_1 は、独立に、ハロ、 CF_3 、 OR_2 、 NR_2R_3 、 NR_2OR_3 、 $NR_2NR_2R_3$ 、 SR_2 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $SO_2NR_2R_3$ 、 $NR_2SO_2R_3$ 、 $NR_2CONR_2R_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、CN、 $COOR_2$ 、COOH、 $CONR_2R_3$ 、 $OOCR_2$ 、 COR_2 、もしくは NO_2 であり、

あるいは各 R_1 は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、X は、 NR_6 、O、または S であり、W は、環員として N、O および S から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている 4 ~ 7 員アザ環式環であり、L は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、または $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは NR_4R_5 であり、 R_4 および R_5 は、独立に、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、 R_4 および R_5 は連結して、1 個または複数の N、O または S を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R_4 および R_5 基、ならびに R_4 および R_5 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=N

10

20

30

40

50

R'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、またはR₆はR₄もしくはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

Yは、任意選択で置換されている5～6員の炭素環式または複素環式環であり、

X₁は、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であるか、またはNR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、極性置換基、カルボキシバイオアイソスター、C₂～C₈ヘテロアルキル、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個ま

10

20

30

40

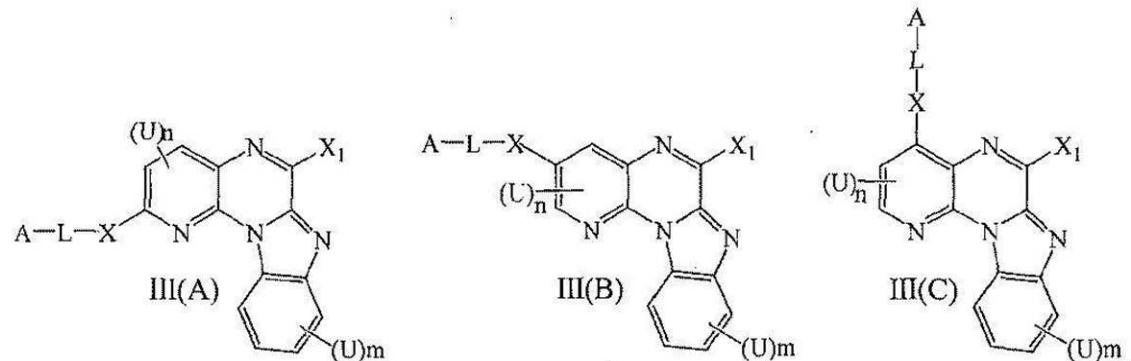
50

でのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる、化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目3)

式III(A)、III(B)およびIII(C)の化合物：

【化116】



10

またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

20

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

30

Xは、NR₆、O、またはSであり、

40

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₆はR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は

50

、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、X₁は、任意選択で置換されているC₁~C₈アルキル、C₂~C₈ヘテロアルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈ヘテロアルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₂~C₈ヘテロアルキニル、C₁~C₈アシル、C₂~C₈ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₂ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはX₁は、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、エステルバイオアイソスター、COOH、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、アミドバイオアイソスター、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3~8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、

(U)_nおよび(U)_mは、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀ヘテロアルキル、C₂~C₁₀アルケニル、またはC₂~C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3~7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

各R₇、R₈およびR₉は、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、これらのそれぞれは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄

10

20

30

40

50

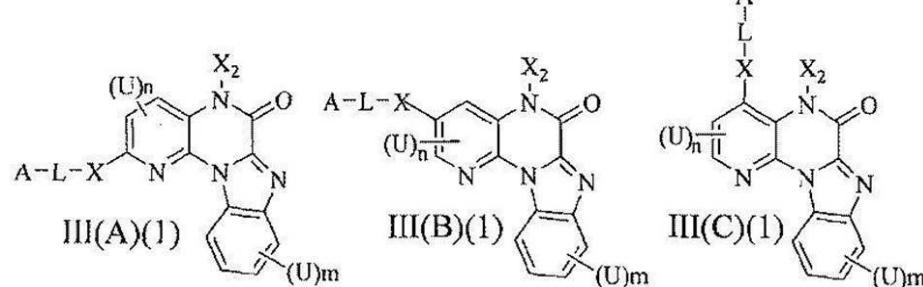
ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる。

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目4)

下記の構造を有する項目3に記載の化合物：

【化117】



10

またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

Xは、NR₆、O、またはSであり、

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁

20

30

40

50

₂ ヘテロアリールアルキル基であり、

R₆ は R₄ または R₅ に連結して、3 ~ 8員環を形成することができ、R₄ または R₅ は
、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、
SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'
、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、お
よびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'
は、独立に、H、C₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆アシル、
C₂ ~ C₆ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀アリール、C₅ ~ C₁₀ヘテロアリール、C₇ ~
C₁₂アリールアルキル、またはC₆ ~ C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの
それぞれは、ハロ、C₁ ~ C₄アルキル、C₁ ~ C₄ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆アシル
、C₁ ~ C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または
複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択
される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3 ~ 7員環を形成することができ、

10

X₂ は、水素、または任意選択で置換されているC₁ ~ C₈アルキル、C₂ ~ C₈ヘテロ

アルキル、C₂ ~ C₈アルケニル、C₂ ~ C₈ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈アルキニル

、C₂ ~ C₈ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈アシル、C₂ ~ C₈ヘテロアシル、C₆ ~ C

10 アリール、C₅ ~ C₁₂ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂アリールアルキル、もしくは

C₆ ~ C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

同じ原子または隣接する原子上のR'、およびR₃基は連結して、1個または複数のN、O

20

またはSを任意選択で含有する3 ~ 8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、

ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O

、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、

SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'

、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、

H、C₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆アシル、C₂ ~ C₆ヘ

テロアシル、C₆ ~ C₁₀アリール、C₅ ~ C₁₀ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂アリ

ールアルキル、またはC₆ ~ C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、

ハロ、C₁ ~ C₄アルキル、C₁ ~ C₄ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆アシル、C₁ ~ C₆

ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任

意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個ま

でのヘテロ原子を任意選択で含有する3 ~ 7員環を形成することができ、

(U)_n および (U)_m は、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、

SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁ ~ C₁₀アルキル、C₁ ~ C₁₀ヘテロアルキル、C

2 ~ C₁₀アルケニル、またはC₂ ~ C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれ

は、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3 ~ 7員の炭

素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

各R₇、R₈およびR₉は、H、C₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆ヘテロアルキル、C₁

40

~ C₆アシル、C₂ ~ C₆ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀アリール、C₅ ~ C₁₀ヘテロア

リール、C₇ ~ C₁₂アリールアルキル、またはC₆ ~ C₁₂ヘテロアリールアルキルか

ら独立に選択され、これらのそれぞれは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=N

R'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'

、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON

(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の基で任

意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆ヘ

テロアルキル、C₁ ~ C₆アシル、C₂ ~ C₆ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀アリール、C

5 ~ C₁₀ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂アリールアルキル、またはC₆ ~ C₁₂ヘテロ

アリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁ ~ C₄アルキル、C₁ ~ C₄

ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆アシル、C₁ ~ C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、お

よび=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は

10

20

30

40

50

連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目5)

Lが、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれが、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている、項目4に記載の化合物。

(項目6)

Aが、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基である、項目4に記載の化合物。

(項目7)

R₄およびR₅が連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基と一緒に連結することによって形成される各環が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる、項目4に記載の化合物。

(項目8)

Xが、NR₆、O、またはSである、項目4に記載の化合物。

(項目9)

R₆が、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基である、項目4に記載の化合物。

(項目10)

R₆がR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成し、R₄またはR₅が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で

10

20

30

40

50

任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができる、項目4に記載の化合物。

(項目11)

X₂が、H、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀ヘテロアルキル、C₂~C₁₀アルケニル、またはC₂~C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3~7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されている、項目4に記載の化合物。

(項目12)

(U)_nおよび(U)_mが、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀ヘテロアルキル、C₂~C₁₀アルケニル、またはC₂~C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3~7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されている、項目4に記載の化合物。

10

(項目13)

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基が連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3~8員環を形成し、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基と一緒に連結することによって形成される各環が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができる、項目4に記載の化合物。

20

(項目14)

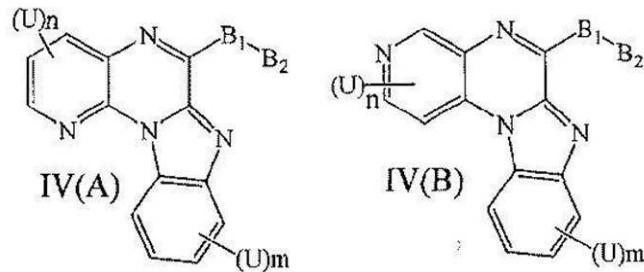
30

X₂が、Hである、項目4に記載の化合物。

(項目15)

式IV(A)およびIV(B)の化合物：

【化118】



40

またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

B₁は、結合またはC=Oであり、B₂は、X-L-Aであり、

Lは、C₁~C₁₀アルキレン、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンまたはC₂~C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁~C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

50

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₄およびR₅は連結して、1個もしくは複数のN、OもしくはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

10

Xは、CR₆R₆、NR₆、O、またはSであり、R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₆はR₄もしくはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、(U)_nおよび(U)_mは、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

20

各R₇、R₈およびR₉は、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、これらのそれぞれは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシルから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されている、

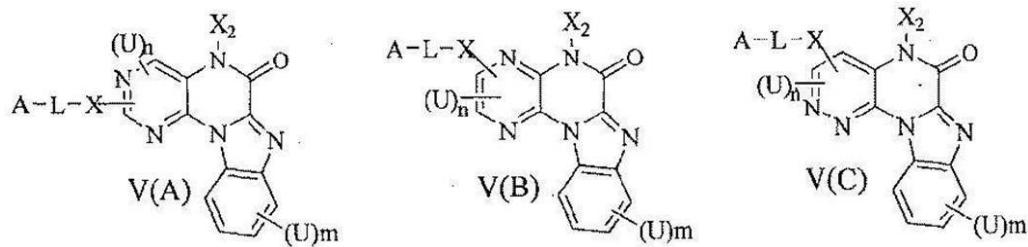
30

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目16)

式V(A)、式V(B)、および式V(C)の化合物：

【化119】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、Lは、結合、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

Xは、NR₆、O、またはSであり、

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₆はR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または

10

20

30

40

50

複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、X₂は、H、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀ヘテロアルキル、C₂~C₁₀アルケニル、またはC₂~C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3~7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されており、

(U)_nおよび(U)_mは、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀ヘテロアルキル、C₂~C₁₀アルケニル、またはC₂~C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3~7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されており、

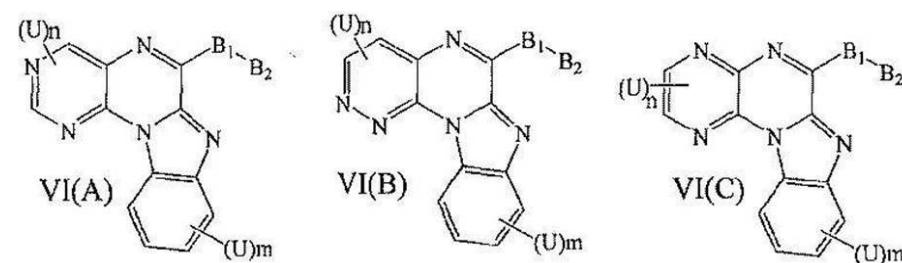
各R₇、R₈およびR₉は、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、これらのそれぞれは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシルから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されている、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目17)

式VI(A)、VI(B)およびVI(C)の化合物：

【化120】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

B₁は、結合またはC=Oであり、

B₂は、X-L-Aであり、

Lは、C₁~C₁₀アルキレン、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンまたはC₂~C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁~C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁~C₈アルキル、C₂~C₈ヘテロアルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈ヘテロアルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₂~C₈ヘテロアルキニル、C₁~C₈アシル、C₂~C₈ヘテロアシル、C₆~C₁₀

アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または R_4 および R_5 は連結して、1個もしくは複数のN、OもしくはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各 R_4 および R_5 基、ならびに R_4 および R_5 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個の R' は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

Xは、 CR_6R_6 、 NR_6 、O、またはSであり、 R_6 は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または R_6 は R_4 もしくは R_5 に連結して、3～8員環を形成することができ、 $(U)_n$ および $(U)_m$ は、独立に、H、ハロゲン、 CF_3 、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

各 R_7 、 R_8 および R_9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、これらのそれぞれは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシルから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されている、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目18)

式VIIの化合物：

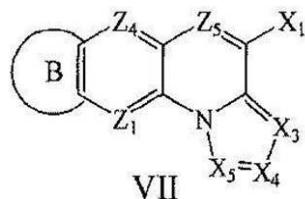
10

20

30

40

【化121】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

10

Bは、任意選択で置換されている5～6員の炭素環式または複素環式環であり、

Z₅は、NまたはCX₂であり、

各Z₁およびZ₄は、N、CH、またはCR₁であり、ただし、任意の3個のNは隣接しないことを条件とし、さらに、Z₁、Z₂、Z₃、およびZ₄の1つまたは複数は、CR₁であることを条件とし、

各R₁は、独立に、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または各R₁は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

20

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

30

隣接する原子上の2個のR₁基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールまたはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ/または環式環と縮合していくてもよく、

40

あるいは各R₁は、独立に、-W、-L-W、-X-L-Aであり、Xは、NR₆、O、またはSであり、Wは、環員としてN、OおよびSから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている4～7員アザ環式環であり、Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアル

50

ケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、

R_4 および R_5 は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各 R_4 および R_5 基、ならびに R_4 および R_5 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

R_6 は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、

R_6 は R_4 または R_5 に連結して、3～8員環を形成することができ、 R_4 または R_5 は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

X_1 は、1個もしくは複数のハロゲン、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基で任意選択で置換されている、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または

X_1 は、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、エステルバイオアイソスター、COOH、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、アミドバイオアイソスター、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

X_2 は、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、また

10

20

30

40

50

は $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3~7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

各 R_7 、 R_8 および R_9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、これらのそれぞれは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシルから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、

各 X_3 、 X_4 および X_5 は、Nまたは CR_{10} であり、

各 R_{10} は、独立に、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R_1 は、独立に、H、ハロ、 CF_3 、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂ であり、

同じ原子または隣接する原子上の R_2 および R_3 基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3~8員環を形成することができ、各 R_2 および R_3 基、ならびに R_2 および R_3 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個の R' は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、

隣接する原子上の2個の R_{10} 基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールまたはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ/または環式環と縮合していてもよく、

あるいは各 R_{10} は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、Xは、NR₆、O、またはSであり、Wは、環員としてN、OおよびSから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する、任意選択で置換されている4~7員アザ環式環であり、Lは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、または $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールま

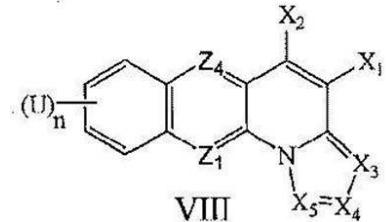
たは $N R_4 R_5$ であり、 R_4 および R_5 は、独立に、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目 19)

式 VIII の化合物：

【化 122】

10



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

20

各 Z_1 および Z_4 は、N、CH、もしくは CR_1 であり、各 R_1 は、独立に、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R_1 は、独立に、H、ハロ、 CF_3 、 OR_2 、 NR_2R_3 、 NR_2OR_3 、 $NR_2NR_2R_3$ 、 SR_2 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $SO_2NR_2R_3$ 、 $NR_2SO_2R_3$ 、 $NR_2CONR_2R_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、 CN 、 CO 、 OR_2 、 $COOH$ 、 $CONR_2R_3$ 、 $OOCR_2$ 、 COR_2 、もしくは NO_2 であり、

同じ原子または隣接する原子上の R_2 および R_3 基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各 R_2 および R_3 基、ならびに R_2 および R_3 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個の R' は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

30

あるいは各 R_1 は、独立に、-W、-L-W、-X-L-Aであり、Xは、 NR_6 、O、またはSであり、Wは、環員としてN、OおよびSから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている4～7員アザ環式環であり、Lは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、または $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは

40

50

N R₄ R₅ であり、 R₄ および R₅ は、独立に、 H、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、 C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、 C₂ ~ C₈ アルケニル、 C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、 C₂ ~ C₈ アルキニル、 C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、 C₁ ~ C₈ アシル、 C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、 C₆ ~ C₁₀ アリール、 C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、 C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、または C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基であり、

R₄ および R₅ は連結して、1個または複数の N、O または S を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R₄ および R₅ 基、ならびに R₄ および R₅ 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=N 10 R'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON (R')₂、OOCR'、COR'、および NO₂ から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₂ ~ C₆ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、または C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₁ ~ C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個の R' は連結して、N、O および S から選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

R₆ は、H、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、もしくは C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基であり、または R₆ は R₄ もしくは R₅ に連結して、3 ~ 8 員環を形成することができ、R₄ または R₅ は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、および NO₂ から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₂ ~ C₆ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、または C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₁ ~ C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個の R' は連結して、N、O および S から選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

X₁ は、1個もしくは複数のハロゲン、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、もしくは C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基で任意選択で置換されている、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、もしくは C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基であり、または

X₁ は、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、エステルバイオアイソスター、COOH、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、アミドバイオアイソスター、OOCR₂、COR₂、もしくは NO₂ であり、

X_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 OR_7 、 NR_8R_9 、 SR_7 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

各 R_7 、 R_8 および R_9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、これらのそれぞれは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシルから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、

各 X_3 、 X_4 および X_5 は、NまたはCR₁₀であり、

各R₁₀は、独立に、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または各R₁は、独立に、H、ハロ、 CF_3 、 OR_2 、 NR_2R_3 、 NR_2OR_3 、 $NR_2NR_2R_3$ 、 SR_2 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $SO_2NR_2R_3$ 、 $NR_2SO_2R_3$ 、 $NR_2CONR_2R_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、 CN 、 $COOR_2$ 、 $COOH$ 、 $CONR_2R_3$ 、 $OOCR_2$ 、 COR_2 、もしくはNO₂であり、同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

隣接する原子上の2個のR₁₀基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールまたはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ/または環式環と縮合していてもよく、あるいは

各R₁₀は、独立に、-W、-L-W、-X-L-Aであり、Xは、NR₆、O、またはSであり、Wは、環員としてN、OおよびSから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている4～7員アザ環式環であり、Lは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)

、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基である。

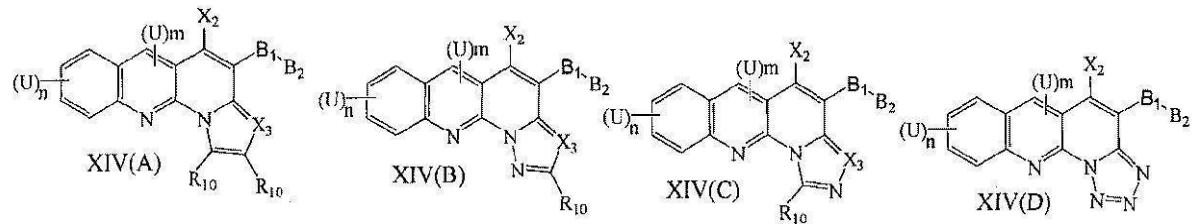
化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目20)

10

式XIV(A)、XIV(B)、XIV(C)およびXIV(D)の化合物：

【化123】



20

またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

B₁は、結合またはC=Oであり、B₂は、X-L-Aであり、

Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₄およびR₅は連結して、1個もしくは複数のN、OもしくはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、

各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

Xは、CR₆R₆、NR₆、O、またはSであり、R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈ア

30

40

50

シル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₆はR₄もしくはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、X₂は、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されてもよく、

(U)_nおよび(U)_mは、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されてもよく、

各R₇、R₈およびR₉は、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、これらのそれぞれは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシルから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、

各X₃は、NまたはCR₁₀であり、

各R₁₀は、独立に、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または各R₁は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

10

20

30

40

50

隣接する原子上の 2 個の R_{10} 基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ／もしくは環式環と縮合していてもよく、または各 R_{10} は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、X は、NR₆、O、またはS であり、W は、環員としてN、O およびS から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている 4～7 員アザ環式環であり、L は、C₁～C₁₀ アルキレン、C₁～C₁₀ ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀ アルケニレンまたはC₂～C₁₀ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆ アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅ であり、R₄ およびR₅ は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈ アルキル、C₂～C₈ ヘテロアルキル、C₂～C₈ アルケニル、C₂～C₈ ヘテロアルケニル、C₂～C₈ アルキニル、C₂～C₈ ヘテロアリキニル、C₁～C₈ アシル、C₂～C₈ ヘテロアシル、C₆～C₁₀ アリール、C₅～C₁₂ ヘテロアリール、C₇～C₁₂ アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ ヘテロアリールアルキル基である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目 21)

治療有効量の項目 1 から 21 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、被験体においてがんを処置するための方法。

(項目 22)

前記がんが、乳房、肺、結腸直腸、肝臓、脾臓、リンパ節、結腸、前立腺、脳、頭頸部、皮膚、肝臓、腎臓、血液または心臓のがんである、項目 22 に記載の方法。

【0008】

一態様では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物においてがんを処置または予防する方法が本明細書に記載されている。別の態様では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物において炎症性疾患を処置または予防する方法が本明細書に記載されている。

【0009】

また別の態様では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物において増殖性障害を処置または予防する方法が本明細書に記載されている。別の態様では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することを含む、哺乳動物において疾患または障害を処置または予防する方法が本明細書に記載されており、この化合物は、POL1 転写を阻害することによってリボソーム生合成を阻害する。

【0010】

本明細書に記載されている化合物、方法および組成物の他の目的、特徴および利点は、下記の詳細な説明から明らかとなるであろう。しかし、本開示の精神および範囲内の様々な変更および改変は詳細な説明から当業者には明らかであるため、この詳細な説明および具体例は、特定の実施形態を示す一方で、単に例示として与えられることを理解すべきである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

化合物

その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、活性代謝物および薬学的に許容される溶媒和物を含めた本明細書に記載されている化合物は、POL1 転写を阻害することによってリボソーム生合成を阻害する。

【0012】

10

20

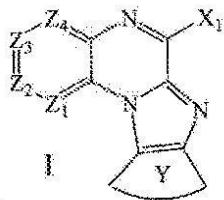
30

40

50

一態様では、本発明は、式 I の化合物：

【化 1】



ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物および互変異性体を提供し、式中、

10

【0013】

各 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、および Z_4 は、N、CH、または CR₁ であり、ただし、任意の 3 個の N は、隣接しないことを条件とし、さらに、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、および Z_4 の 1 つまたは複数は、CR₁ であることを条件とし、

【0014】

各 R₁ は、独立に、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁ ₀ アリール、C₅ ~ C₁ ₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁ ₂ アリールアルキル、もしくは C₆ ~ C₁ ₂ ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R₁ は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくは NO₂ であり、

20

【0015】

同じ原子または隣接する原子上の R₂ および R₃ 基は連結して、1 個または複数の N、O または S 原子を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R₂ および R₃ 基、ならびに R₂ および R₃ 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、および NO₂ から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₂ ~ C₆ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁ ₀ アリール、C₅ ~ C₁ ₀ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁ ₂ アリールアルキル、または C₆ ~ C₁ ₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₁ ~ C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

30

【0016】

あるいは各 R₁ は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、X は、NR₆、O、または S であり、W は、環員として N、O および S から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている 4 ~ 7 員アザ環式環であり、L は、C₁ ~ C₁ ₀ アルキレン、C₁ ~ C₁ ₀ ヘテロアルキレン、C₂ ~ C₁ ₀ アルケニレンまたは C₂ ~ C₁ ₀ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、または C₁ ~ C₆ アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは NR₄R₅ であり、R₄ および R₅ は、独立に、H、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂

40

50

～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

【0017】

R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

【0018】

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

【0019】

R₆はR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

【0020】

Yは、任意選択で置換されている5～6員の炭素環式または複素環式環であり、

【0021】

X₁は、1個もしくは複数のハロゲン、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基で任意選択で置換されている、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または

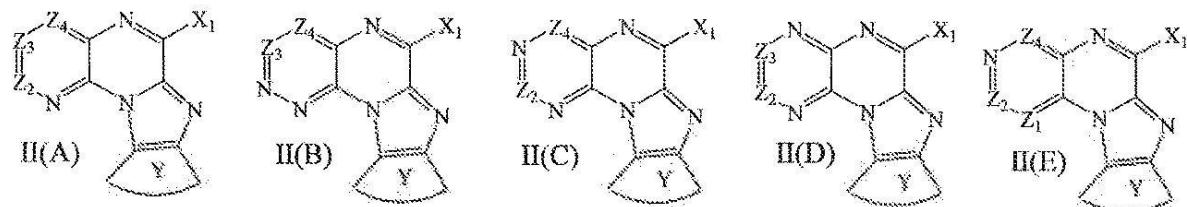
【0022】

X_1 は、 H 、 NR_2R_3 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $SO_2NR_2R_3$ 、 $NR_2SO_2R_3$ 、 $NR_2CONR_2R_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、 CN 、 $COOR_2$ 、 エステルバイオアイソスター、 $COOH$ 、 カルボキシバイオアイソスター、 $CONR_2R_3$ 、 アミドバイオアイソスター、 $OOCR_2$ 、 COR_2 、 もしくは NO_2 である。

【0023】

一態様では、本発明は、式II(A)、II(B)、II(C)、II(D)およびII(E)の化合物

【化2】



10

ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物および互変異性体を提供し、式中、

【0024】

Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立に、 CH または CR_1 であり、

【0025】

各 R_1 は、独立に、任意選択で置換されている C_1 ~ C_8 アルキル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルキル、 C_2 ~ C_8 アルケニル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルケニル、 C_2 ~ C_8 アルキニル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルキニル、 C_1 ~ C_8 アシル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアシル、 C_6 ~ C_10 アリール、 C_5 ~ C_{12} ヘテロアリール、 C_7 ~ C_{12} アリールアルキル、もしくは C_6 ~ C_{12} ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R_1 は、独立に、ハロ、 CF_3 、 OR_2 、 NR_2R_3 、 NR_2OR_3 、 $NR_2NR_2R_3$ 、 SR_2 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $SO_2NR_2R_3$ 、 $NR_2SO_2R_3$ 、 $NR_2CONR_2R_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、 CN 、 $COOR_2$ 、 $COOH$ 、 $CONR_2R_3$ 、 $OOCR_2$ 、 COR_2 、 もしくは NO_2 であり、

20

【0026】

あるいは各 R_1 は、独立に、 $-W$ 、 $-L-W$ 、 $-X-L-A$ であり、 X は、 NR_6 、 O 、 または S であり、 W は、環員として N 、 O および S から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている 4 ~ 7 員アザ環式環であり、 L は、 C_1 ~ C_{10} アルキレン、 C_1 ~ C_{10} ヘテロアルキレン、 C_2 ~ C_{10} アルケニレンまたは C_2 ~ C_{10} ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、または C_1 ~ C_6 アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、 A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは NR_4R_5 であり、 R_4 および R_5 は、独立に、 H 、任意選択で置換されている C_1 ~ C_8 アルキル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルキル、 C_2 ~ C_8 アルケニル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルケニル、 C_2 ~ C_8 アルキニル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルキニル、 C_1 ~ C_8 アシル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアシル、 C_6 ~ C_{10} アリール、 C_5 ~ C_{12} ヘテロアリール、 C_7 ~ C_{12} アリールアルキル、または C_6 ~ C_{12} ヘテロアリールアルキル基であり、

30

【0027】

R_4 および R_5 は連結して、1 個または複数の N 、 O または S を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R_4 および R_5 基、ならびに R_4 および R_5 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、および NO_2 から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、 H 、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_2 ~ C_6 ヘテロアルキル、 C_1 ~ C_6 アシル、 C_2 ~ C_6 ヘテロアシル、 C_6 ~ C_{10} アリール

40

50

、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

【0028】

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₆はR₄もしくはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

【0029】

Yは、任意選択で置換されている5～6員の炭素環式または複素環式環であり、

【0030】

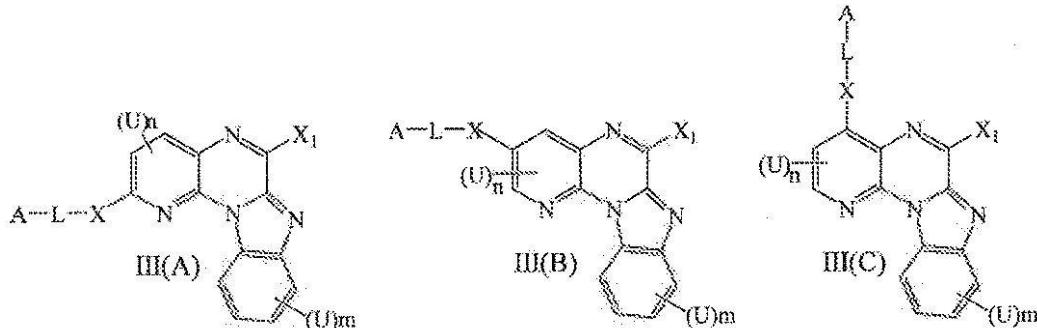
X₁は、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはX₁は、H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、極性置換基、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

【0031】

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる。

【0032】

一態様では、本発明は、式III(A)、III(B)およびIII(C)の化合物：
【化3】



10

ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物および互変異性体を提供し、式中、

【0033】

Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

【0034】

20

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

【0035】

R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

30

【0036】

Xは、NR₆、O、またはSであり、

【0037】

40

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

【0038】

50

R_6 は R_4 または R_5 に連結して、3～8員環を形成することができ、 R_4 または R_5 は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシリル、C₂～C₆ヘテロアシリル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシリル、C₁～C₆ヘテロアシリル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる。
10

【0039】

X_1 は、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシリル、C₂～C₈ヘテロアシリル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または X_1 は、H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、エステルバイオアイソスター、COOH、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、アミドバイオアイソスター、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、
20

【0040】

(U)_n および(U)_m は、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、
30

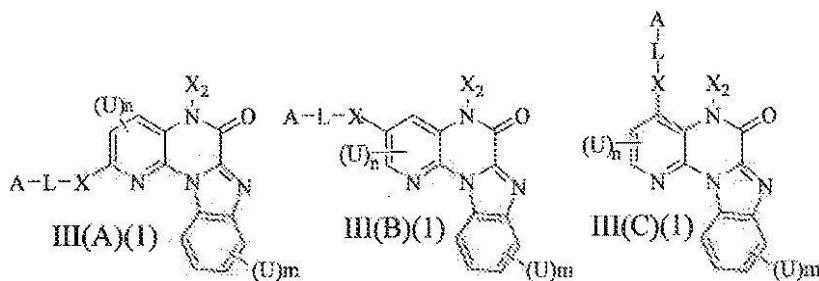
【0041】

同じ原子または隣接する原子上のR₂ およびR₃ 基は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂ およびR₃ 基、ならびにR₂ およびR₃ 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシリル、C₂～C₆ヘテロアシリル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシリル、C₁～C₆ヘテロアシリル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる。
40

【0042】

一態様では、本発明は、式III(A)(1)、III(B)(1)およびIII(C)(1)の化合物：

【化4】



ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物および互変異性体を提供し、式中、

【0043】

Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

【0044】

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

【0045】

R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

【0046】

Xは、NR₆、O、またはSであり、

【0047】

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

【0048】

R₆はR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'

10

20

30

40

50

’、NR’COR’、CN、COOR’、CON(R’)2、OOCR’、COR’、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R’は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR’は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

【0049】

10

X₂は、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

【0050】

(U)_nおよび(U)_mは、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

20

【0051】

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR’、=NR’、OR’、N(R’)2、SR’、SO₂R’、SO₂NR’2、NR’S₂R’、NR’CONR’2、NR’COOR’、NR’COR’、CN、COOR’、CON(R’)2、OOCR’、COR’、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R’は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR’は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる。

30

【0052】

一部の実施形態では、Lは、結合、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている。

40

【0053】

一部の実施形態では、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、第四級アミンまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基である。

【0054】

一部の実施形態では、R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを

50

任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる。
10

【0055】

一部の実施形態では、Xは、NR₆、O、またはSである。

【0056】

一部の実施形態では、R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基である。
20

【0057】

一部の実施形態では、R₆はR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成し、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる。
30

【0058】

一部の実施形態では、X₂は、H、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されている。
40

【0059】

一部の実施形態では、(U)_nおよび(U)_mは、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されている。

【0060】

一部の実施形態では、同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成し、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基と一緒に連結することによって形成される各環は、
50

ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができる。
10

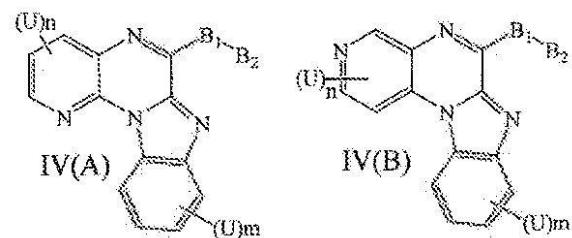
【0061】

一部の好ましい実施形態では、X₂は、Hである。

【0062】

一態様では、本発明は、式IV(A)およびIV(B)の化合物

【化5】



10

20

ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物および互変異性体を提供し、式中、

【0063】

B₁は、結合またはC=Oであり、B₂は、X-L-Aであり、

【0064】

Lは、C₁~C₁₀アルキレン、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンまたはC₂~C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁~C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、
30

30

【0065】

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁~C₈アルキル、C₂~C₈ヘテロアルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈ヘテロアルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₂~C₈ヘテロアルキニル、C₁~C₈アシル、C₂~C₈ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₂ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₄およびR₅は連結して、1個もしくは複数のN、OもしくはSを任意選択で含有する3~8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個
40

40

50

または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、

【0066】

Xは、CR₆R₆、NR₆、O、またはSであり、R₆は、H、任意選択で置換されているC₁~C₈アルキル、C₂~C₈ヘテロアルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈ヘテロアルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₂~C₈ヘテロアルキニル、C₁~C₈アシル、C₂~C₈ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₂ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₆はR₄もしくはR₅に連結して、3~8員環を形成することができ、

10

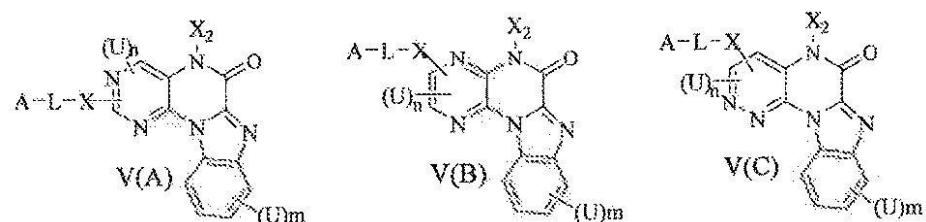
【0067】

(U)_nおよび(U)_mは、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀ヘテロアルキル、C₂~C₁₀アルケニル、またはC₂~C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3~7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよい。

【0068】

一態様では、本発明は、式V(A)、式V(B)および式V(C)の化合物：

【化6】



20

ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物および互変異性体を提供し、式中、

【0069】

Lは、結合、C₁~C₁₀アルキレン、C₁~C₁₀ヘテロアルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンまたはC₂~C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁~C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、

30

【0070】

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁~C₈アルキル、C₂~C₈ヘテロアルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈ヘテロアルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₂~C₈ヘテロアルキニル、C₁~C₈アシル、C₂~C₈ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₂ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

【0071】

R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3~8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~

40

50

C_4 ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

【0072】

X は、 NR_6 、O、または S であり、

【0073】

R_6 は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、

【0074】

R_6 は R_4 または R_5 に連結して、3 ~ 8 員環を形成することができ、 R_4 または R_5 は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

【0075】

X₂ は、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1 個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている 3 ~ 7 員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されており、

【0076】

(U)_n および (U)_m は、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1 個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている 3 ~ 7 員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されており、

【0077】

同じ原子または隣接する原子上の R_2 および R_3 基は連結して、1 個または複数の N、O または S を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R_2 および R_3 基、ならびに R_2 および R_3 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個ま

10

20

30

40

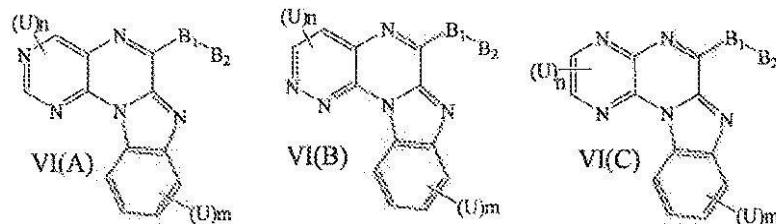
50

でのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる。

【0078】

一態様では、本発明は、式VI(A)、VI(B)およびVI(C)の化合物：

【化7】



10

ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物および互変異性体を提供し、式中、

【0079】

B₁は、結合またはC=Oであり、

【0080】

B₂は、X-L-Aであり、

【0081】

Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

20

【0082】

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₄およびR₅は連結して、1個もしくは複数のN、OもしくはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

30

【0083】

Xは、CR₆R₆、NR₆、O、またはSであり、R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₆はR₄もしくはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、

40

50

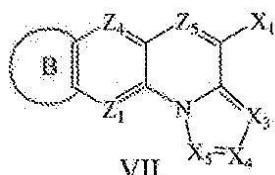
【0084】

(U)_n および (U)_m は、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀ヘテロアルキル、C₂~C₁₀アルケニル、またはC₂~C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3~7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよい。

【0085】

一様では、本発明は、式VIIの化合物：

【化8】



10

ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物および互変異性体を提供し、式中、

【0086】

Bは、任意選択で置換されている5~6員の炭素環式または複素環式環であり、

【0087】

Z₅は、NまたはCX₂であり、

20

【0088】

各Z₁およびZ₄は、N、CH、またはCR₁であり、ただし、任意の3個のNは隣接しないことを条件とし、さらに、Z₁、Z₂、Z₃、およびZ₄の1つまたは複数は、CR₁であることを条件とし、

各R₁は、独立に、任意選択で置換されているC₁~C₈アルキル、C₂~C₈ヘテロアルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈ヘテロアルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₂~C₈ヘテロアルキニル、C₁~C₈アシル、C₂~C₈ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₂ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または各R₁は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

30

【0089】

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3~8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、

40

【0090】

隣接する原子上の2個のR₁基は、カルボン酸環(carboxylic ring)、

50

複素環式環、アリールまたはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ/または環式環と縮合していてもよく、

【0091】

あるいは各 R_1 は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、X は、NR₆、O、またはS であり、W は、環員としてN、O およびS から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている4~7員アザ環式環であり、L は、C₁~C₁₀ アルキレン、C₁~C₁₀ ヘテロアルキレン、C₂~C₁₀ アルケニレンまたはC₂~C₁₀ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁~C₆ アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅ であり、R₄ およびR₅ は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁~C₈ アルキル、C₂~C₈ ヘテロアルキル、C₂~C₈ アルケニル、C₂~C₈ ヘテロアルケニル、C₂~C₈ アルキニル、C₂~C₈ ヘテロアルキニル、C₁~C₈ アシル、C₂~C₈ ヘテロアシル、C₆~C₁₀ アリール、C₅~C₁₂ ヘテロアリール、C₇~C₁₂ アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ ヘテロアリールアルキル基であり、

【0092】

R₄ およびR₅ は連結して、1個または複数のN、O またはS を任意選択で含有する3~8員環を形成することができ、各R₄ およびR₅ 基、ならびにR₄ およびR₅ 基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R' は、独立に、H、C₁~C₆ アルキル、C₂~C₆ ヘテロアルキル、C₁~C₆ アシル、C₂~C₆ ヘテロアシル、C₆~C₁₀ アリール、C₅~C₁₀ ヘテロアリール、C₇~C₁₂ アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ ヘテロアルキル、C₁~C₆ アシル、C₁~C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR' は連結して、N、O およびS から選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、

【0093】

R₆ は、H、任意選択で置換されているC₁~C₈ アルキル、C₂~C₈ ヘテロアルキル、C₂~C₈ アルケニル、C₂~C₈ ヘテロアルケニル、C₂~C₈ アルキニル、C₂~C₈ ヘテロアルキニル、C₁~C₈ アシル、C₂~C₈ ヘテロアシル、C₆~C₁₀ アリール、C₅~C₁₂ ヘテロアリール、C₇~C₁₂ アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ ヘテロアリールアルキル基であり、

【0094】

R₆ はR₄ またはR₅ に連結して、3~8員環を形成することができ、R₄ またはR₅ は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R' は、独立に、H、C₁~C₆ アルキル、C₂~C₆ ヘテロアルキル、C₁~C₆ アシル、C₂~C₆ ヘテロアシル、C₆~C₁₀ アリール、C₅~C₁₀ ヘテロアリール、C₇~C₁₂ アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ ヘテロアルキル、C₁~C₆ アシル、C₁~C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR' は連結して、N、O およびS から選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、

【0095】

10

20

30

40

50

X₁ は、1個もしくは複数のハロゲン、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基で任意選択で置換されている、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または

10

【0096】

X₁ は、H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、エステルバイオアイソスター、COOH、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、アミドバイオアイソスター、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

【0097】

X₂ は、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

20

【0098】

各X₃、X₄ およびX₅ は、NまたはCR₁₀であり、

【0099】

各R₁₀ は、独立に、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または各R₁ は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

30

【0100】

同じ原子または隣接する原子上のR₂ およびR₃ 基は連結して、1個または複数のN、O またはS 原子を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂ およびR₃ 基、ならびにR₂ およびR₃ 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R' は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR' は連結して、N、O およびS から選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

40

【0101】

隣接する原子上の2個のR₁₀ 基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールもしくはヘテ

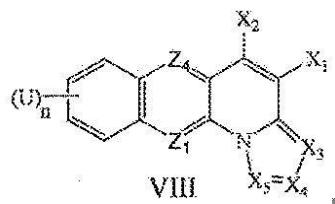
50

ロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ／もしくは環式環と縮合していてもよく、または各 R₁₀ は、独立に、 -W、 -L-W、 -X-L-A であり、X は、NR₆、O、またはS であり、W は、環員としてN、O およびS から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する、任意選択で置換されている4～7員アザ環式環であり、L は、C₁～C₁₀ アルキレン、C₁～C₁₀ ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀ アルケニレンまたはC₂～C₁₀ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆ アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅ であり、R₄ およびR₅ は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈ アルキル、C₂～C₈ ヘテロアルキル、C₂～C₈ アルケニル、C₂～C₈ ヘテロアルケニル、C₂～C₈ アルキニル、C₂～C₈ ヘテロアルキニル、C₁～C₈ アシル、C₂～C₈ ヘテロアシル、C₆～C₁₀ アリール、C₅～C₁₂ ヘテロアリール、C₇～C₁₂ アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ ヘテロアリールアルキル基である。

【 0 1 0 2 】

一態様では、本発明は、式VIIの化合物：

【化 9 】



ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物および互変異性体を提供し、式中、

[0 1 0 3]

Z_5 は、 N または $C \times \mathbb{Z}_2$ であり、

(0 1 0 4)

各 Z_1 および Z_4 は、 N、 C H、 または C R₁ であり、

【 0 1 0 5 】

各 R₁ は、独立に、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、 C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、 C₂ ~ C₈ アルケニル、 C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、 C₂ ~ C₈ アルキニル、 C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、 C₁ ~ C₈ アシル、 C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、 C₆ ~ C₁ アリール、 C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、 C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、もしくは C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R₁ は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

【 0 1 0 6 】

同じ原子または隣接する原子上の R_2 および R_3 基は連結して、1個または複数の N、O または S 原子を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R_2 および R_3 基、ならびに R_2 および R_3 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 SR' 、 SO_2R 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OOCR'$ 、 COR' 、および NO_2 から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれ

は、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

【0107】

あるいは各R₁は、独立に、-W、-L-W、-X-L-Aであり、Xは、NR₆、O、またはSであり、Wは、環員としてN、OおよびSから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている4～7員アザ環式環であり、Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

【0108】

R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

【0109】

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

【0110】

R₆はR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択

10

20

30

40

50

される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

【0111】

X_1 は、1個もしくは複数のハロゲン、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基で任意選択で置換されている、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または

【0112】

X_1 は、H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、エステルバイオアイソスター、COOH、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、アミドバイオアイソスター、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

【0113】

X_2 は、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

【0114】

各 X_3 、 X_4 および X_5 は、NまたはCR₁₀であり、

【0115】

各R₁₀は、独立に、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または各R₁は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

【0116】

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

10

20

30

40

50

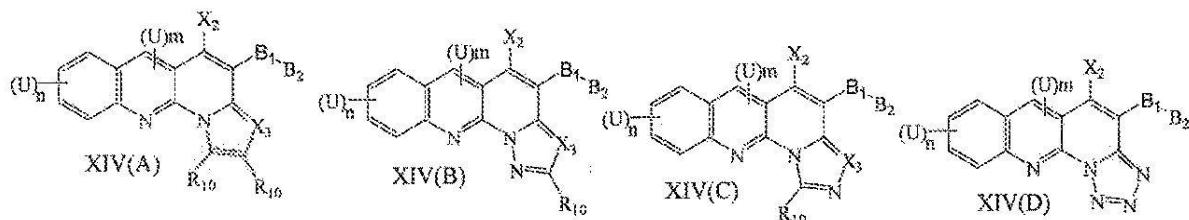
【0117】

隣接する原子上の2個のR₁₀基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ／もしくは環式環と縮合していてもよく、または各R₁₀は、独立に、-W、-L-W、-X-L-Aであり、Xは、NR₆、O、またはSであり、Wは、環員としてN、OおよびSから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている4～7員アザ環式環であり、Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基である。
10

【0118】

一態様では、本発明は、式XIV(A)、XIV(B)、XIV(C)およびXIV(D)の化合物：

【化10】



ならびにその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物および互変異性体を提供し、式中、

【0119】

B₁は、結合またはC=Oであり、B₂は、X-L-Aであり、

【0120】

Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

【0121】

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₄およびR₅は連結して、1個もしくは複数のN、OもしくはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆ア
40

シル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

【0122】

Xは、CR₆R₆、NR₆、O、またはSであり、R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₆はR₄もしくはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、

【0123】

X₂は、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

【0124】

(U)_nおよび(U)_mは、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

【0125】

各X₃、X₄およびX₅は、NまたはCR₁₀であり、

【0126】

各R₁₀は、独立に、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または各R₁は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

【0127】

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、C₁～C₆アリールアルキル、またはC₁～C₆ヘテロアリールアルキル基であり、これらは、

10

20

30

40

50

C_6 ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

【0128】

隣接する原子上の 2 個の R_{10} 基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールまたはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ / または環式環と縮合していくてもよく、

【0129】

あるいは各 R_{10} は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、X は、NR₆、O 10 、または S であり、W は、環員として N、O および S から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている 4 ~ 7 員アザ環式環であり、L は、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンまたは C₂ ~ C₁₀ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ (=O) 、または C₁ ~ C₆ アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは NR₄R₅ であり、R₄ および R₅ は、独立に、H、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、または C₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基である。 20

【0130】

様々な変数についての上記の基の任意の組合せが本明細書において意図される。本明細書を通して、基およびその置換基は、安定な部分および化合物を提供するように当業者によって選択される。

【0131】

一態様では、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に記載されている。一部の実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、鼻投与、皮膚投与、または眼への投与による、哺乳動物への投与のために製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤 (liquid) 、懸濁剤、ゲル剤、分散物、溶液剤 (solution) 、エマルジョン、軟膏剤、またはローション剤の形態である。 30

【0132】

一態様では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、本明細書に記載されている疾患または状態の任意の 1 つを処置または予防する方法が本明細書に記載されている。

【0133】

別の態様では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物においてがん、もしくは線維症、またはこれらの組合せを処置または予防する方法が本明細書に記載されている。 40

【0134】

一態様では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物においてがんを処置または予防する方法が本明細書に記載されている。一部の実施形態では、がんは、POL1 転写の阻害剤による処置を適用可能である。一部の実施形態では、方法は、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物に加えて、第 2 の治療剤を哺乳動物に投与することをさらに含む。

【0135】

一態様では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物において炎症性疾患を処置または予防する方法が本明細書に記載されている。一部の実施形態では、炎症性疾患は、P O L 1 転写の阻害剤による処置を適用可能である。一部の実施形態では、方法は、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物に加えて、第2の治療剤を哺乳動物に投与することをさらに含む。

【 0 1 3 6 】

一態様では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物において増殖性障害を処置または予防する方法が本明細書に記載されている。一部の実施形態では、増殖性障害は、P O L 1 転写の阻害剤による処置を適用可能である。一部の実施形態では、方法は、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物に加えて、第2の治療剤を哺乳動物に投与することをさらに含む。

【 0 1 3 7 】

一態様では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物を投与することを含む、哺乳動物において疾患または障害を処置または予防する方法が本明細書に記載されており、化合物は、P O L 1 転写を阻害することによってリボソーム生合成を阻害する。一部の実施形態では、方法は、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物に加えて、第2の治療剤を哺乳動物に投与することをさらに含む。

【 0 1 3 8 】

上記の態様のいずれかは、有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩が、(a) 哺乳動物へと全身的に投与され；かつ／または(b) 哺乳動物へと経口的に投与され；かつ／または(c) 哺乳動物へと静脈内投与され；かつ／または(d) 吸入によって投与され；かつ／または(e) 鼻投与によって投与され；かつ／または(f) 哺乳動物へと注射によって投与され；かつ／または(g) 哺乳動物へと局所的に投与され；かつ／または(h) 眼への投与によって投与され；かつ／または(i) 哺乳動物へと直腸投与され；かつ／または(j) 哺乳動物へと非全身的もしくは局所的に投与されるさらなる実施形態である。

【 0 1 3 9 】

上記の態様のいずれかは、化合物が哺乳動物に1日1回投与されるか、または化合物が哺乳動物に1日の長さに亘り複数回投与されるさらなる実施形態を含めた、有効量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態である。一部の実施形態では、化合物は、連続的投薬スケジュールで投与される。一部の実施形態では、化合物は、連続的な毎日の投薬スケジュールで投与される。

【 0 1 4 0 】

P O L 1 転写が関連する疾患または状態の処置を伴う上記の態様のいずれかは、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩の投与に加えて、少なくとも1種の追加の薬剤を投与することを含むさらなる実施形態である。様々な実施形態では、各薬剤は、同時を含めて任意の順序で投与される。

【 0 1 4 1 】

本明細書において開示されている実施形態のいずれかでは、哺乳動物は、ヒトである。

【 0 1 4 2 】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、ヒトに投与される。

【 0 1 4 3 】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、経口的に投与される。

【 0 1 4 4 】

包装材料、包装材料内の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、および化合物または組成物、または薬学的に許容される塩、互変異性体、薬学的

10

20

30

40

50

に許容されるN-オキシド、薬学的活性代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、またはその薬学的に許容される溶媒和物が、POL1転写を阻害することによるリボソーム生合成を阻害するために、またはPOL1転写の阻害から利益を得る疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の処置、予防もしくは回復のために使用されることを示すラベルを含む、製造品が提供される。

【0145】

一態様では、本明細書に記載されている化合物は、薬学的に許容される塩の形態である。同様に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物は、本開示の範囲に含まれる。さらに、本明細書に記載されている化合物は、薬学的に許容される溶媒、例えば、水、エタノールなどを伴って、非溶媒および溶媒和形態で存在することができる。本明細書において提示される化合物の溶媒和形態がまた、本明細書において開示されていると考えられる。10

【0146】

「薬学的に許容される」は、本明細書において使用する場合、化合物の生物活性または特性を抑止せず、相対的に無毒性である材料、例えば、担体または希釈剤を指し、すなわち、材料は、望ましくない生物学的効果をもたらさないか、またはその中に材料が含有されている組成物の構成要素のいずれかと有害な様式で相互作用せずに、個体に投与される。。

【0147】

用語「薬学的に許容される塩」は、適切なアニオンと組み合わせた治療活性剤のカチオン形態、または代わりの実施形態では、適切なカチオンと組み合わせた治療活性剤のアニオン形態からなる、治療活性剤の形態を指す。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH, 2002年. S. M. Berger, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977年、66巻、1~19頁、P. H. StahlおよびC. G. Wermuth編、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zuerich: Wiley-VCH/VHCA, 2002年。20薬学的な塩は典型的には、胃液および腸液中で非イオン種より可溶性および急速に可溶性であり、そのため固体剤形中で有用である。さらに、これらの溶解度はpHの関数であることが多いため、消化管の一部または別の部分における選択的な溶解が可能であり、この能力は、遅延および持続放出挙動の一態様として操作することができる。また、塩形成分子は中性形態と平衡状態であり得るため、生体膜を通る通過を調節することができる。30

【0148】

一部の実施形態では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載されている化合物と酸とを反応させることによって得られる。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物（すなわち、遊離塩基の形態）は塩基性であり、有機酸または無機酸と反応する。無機酸には、これらに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびメタリン酸が含まれる。有機酸には、これらに限定されないが、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸；2,2-ジクロロ酢酸；2-ヒドロキシエタンスルホン酸；2-オキソグルタル酸；4-アセトアミド安息香酸；4-アミノサリチル酸；酢酸；アジピン酸；アスコルビン酸（L）；アスパラギン酸（L）；ベンゼンスルホン酸；安息香酸；ショウノウ酸（+）；ショウノウ-10-スルホン酸（+）；カプリン酸（デカン酸）；カプロン酸（ヘキサン酸）；カプリル酸（オクタン酸）；炭酸；ケイ皮酸；クエン酸；シクラミン酸；ドデシル硫酸；エタン-1,2-ジスルホン酸；エタンスルホン酸；ギ酸；フマル酸；ガラクタル酸；ゲンチジン酸；グルコヘプトン酸（D）；グルコン酸（D）；グルクロン酸（D）；グルタミン酸；グルタル酸；グリセロリン酸；グリコール酸；馬尿酸；イソ酪酸；乳酸（DL）；ラクトビオン酸；ラウリン酸；マレイン酸；リンゴ酸（-L）；マロン酸4050

; マンデル酸 (D L) ; メタンスルホン酸 ; ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸 ; ナフタレン - 2 - スルホン酸 ; ニコチン酸 ; オレイン酸 ; シュウ酸 ; パルミチン酸 ; パモ酸 (pamoic acid) ; リン酸 ; プロピオン酸 (propionic acid) ; ピログルタミン酸 (- L) ; サリチル酸 ; セバシン酸 ; ステアリン酸 ; コハク酸 ; 硫酸 ; 酒石酸 (+ L) ; チオシアノ酸 ; トルエンスルホン酸 (p) ; およびウンデシレン酸が含まれる。

【0149】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、塩化物塩、硫酸塩、臭化物塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩として調製される。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、塩酸塩として調製される。

10

【0150】

一部の実施形態では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載されている化合物と塩基とを反応させることによって得られる。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は酸性であり、塩基と反応する。このような状況において、本明細書に記載されている化合物の酸性プロトンは、金属イオン、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、またはアルミニウムイオンによって置き換えられている。場合によって、本明細書に記載されている化合物は、これらに限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、N - メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基と配位結合する。他の場合、本明細書に記載されている化合物は、これらに限定されないが、アルギニン、リシンなどのアミノ酸と共に塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物と共に塩を形成するために使用される許容される無機塩基には、これらに限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどが含まれる。一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、N - メチルグルカミン塩またはアンモニウム塩として調製される。一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、ナトリウム塩として調製される。

20

【0151】

薬学的に許容される塩への言及は、溶媒付加形態を含むことを理解すべきである。一部の実施形態では、溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含有し、薬学的に許容される溶媒、例えば、水、エタノールなどとの結晶化のプロセスの間に形成される。溶媒が水であるとき、水和物が形成されるか、または溶媒がアルコールであるとき、アルコラートが形成される。本明細書に記載されている化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されているプロセスの間に好都合に調製または形成される。さらに、本明細書において提供される化合物は、非溶媒和および溶媒和形態で任意選択で存在する。

30

【0152】

本明細書に記載されている方法および製剤は、本明細書に記載されている化合物のN - オキシド(適当な場合)、結晶形態(また多形として公知である)、または薬学的に許容される塩、および同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。

40

【0153】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物の有機ラジカル(例えば、アルキル基、芳香族環)上の部位は、様々な代謝反応に対して感受性である。有機ラジカル上の適当な置換基の組込みは、この代謝経路を低減させるか、最小化するか、または排除する。特定の実施形態では、代謝反応に対する芳香族環の感受性を減少させるか、または排除する適当な置換基は、ほんの一例として、ハロゲン、重水素、アルキル基、ハロアルキル基、または重水素化アルキル(deuteroalkyl)基である。

【0154】

別の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、同位体的に(例えば、放射性同位体で)、またはこれらに限定されないが、発色団もしくは蛍光性部分、生物発光標識

50

、もしくは化学発光標識の使用を含めた他の手段によって標識される。

【0155】

本明細書に記載されている化合物は、1個または複数の原子は、天然に通常見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている以外は、本明細書において提示される様々な式および構造において記載したものと同一である同位体標識された化合物を含む。本化合物中に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素および塩素の同位体、例えば、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Clを含む。一態様では、本明細書に記載されている同位体標識された化合物、例えば、放射性同位体、例えば、³Hおよび¹⁴Cが組み込まれている化合物は、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。一態様では、同位体、例えば、重水素による置換によって、より大きな代謝安定性、例えば、in vivoでの半減期の増加または投与量要件の低減からもたらされるある特定の治療的利点が得られる。

【0156】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、1個または複数の立体中心を有し、各立体中心は、RまたはS配置で独立に存在する。本明細書において提示される化合物は、全てのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、アトロブ異性体、およびエピマー形態、ならびに適当なこれらの混合物を含む。本明細書において提供される化合物および方法は、全てのシス、トランス、シン、アンチ、entgegen(E)、およびzusammen(Z)異性体、ならびに適当なこれらの混合物を含む。

【0157】

個々の立体異性体は、必要に応じて、立体選択的合成および/またはキラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離などの方法によって得られる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させて、1対のジアステレオマー化合物/塩を形成させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、これらの個々の立体異性体として調製される。一部の実施形態では、エナンチオマーの分割は、本明細書に記載されている化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を使用して行われる。別の実施形態では、ジアステレオマーは、溶解度の差異に基づいた分離/分割技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の形成、および再結晶化もしくはクロマトグラフィーによる分離、または任意のこれらの組合せによって行われる。Jean Jacques, Andre Coll et, Samuel H. Wilen, 「Enantiomers, Racemates and Resolutions」, John Wiley And Sons, Inc., 1981年。一部の実施形態では、立体異性体は、立体選択的合成によって得られる。

【0158】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、親薬物へとin vivoで変換される薬剤を指す。場合によって、プロドラッグは親薬物より投与することが容易であるため、これらは有用であることが多い。これらは、例えば、経口投与によって生体利用可能であり、一方、親薬物はそうではない。さらにまたは代わりに、プロドラッグはまた、医薬組成物中で親薬物より改善された溶解度を有する。一部の実施形態では、プロドラッグの設計は、有効な水溶解度を増加させる。プロドラッグの非限定的な一例は、エステル(「プロドラッグ」として投与されるが、次いで、代謝的に加水分解されて、活性実体を提供する、本明細書に記載されている化合物である。プロドラッグのさらなる例は、酸基に結合した短いペプチド(ポリアミノ酸)であり、ここでペプチドは代謝されて、活性部分が曝露される。ある特定の実施形態では、in vivoでの投与によって、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的または治療的に活性な形態に化学的に変換される。ある特定の実施形態では、プロドラッグは、1つまたは複数のステップまたはプロセスによって、化合物の生物学的

、薬学的または治療的に活性な形態に酵素的に代謝される。

【0159】

本明細書に記載されている化合物のプロドラッグには、これらに限定されないが、エステル、エーテル、カーボネート、チオカーボネート、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、第三級アミンの第四級誘導体、N-マンニッヒ塩基、シップ塩基、アミノ酸結合体、リン酸エステル、およびスルホン酸エステルが含まれる。例えば、これらのそれぞれが参考により本明細書中に組み込まれているDesign of Prodrugs、Bundgaard, A. 編、Elseview、1985年およびMethod in Enzymology、Widder, K. ら編；Academic、1985年、42巻、309～396頁；Bundgaard, H. 「Design and Application of Prodrugs」、A Textbook of Drug Design and Development、Krosgaard-Larsen およびH. Bundgaard 編、1991年、第5章、113～191頁；ならびにBundgaard, H.、Advanced Drug Delivery Review、1992年、8巻、1～38頁を参照されたい。

【0160】

一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物中のヒドロキシル基を使用して、プロドラッグを形成し、ここでヒドロキシル基は、アシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテルなど中に組み込まれる。一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物中のヒドロキシル基は、プロドラッグであり、次いで、ヒドロキシルは in vivo で代謝されて、カルボン酸基を提供する。一部の実施形態では、カルボキシル基を使用して、エステルまたはアミド（すなわち、プロドラッグ）を提供し、これは次いで、 in vivo で代謝され、カルボン酸基を提供する。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、アルキルエステルプロドラッグとして調製される。

【0161】

プロドラッグが in vivo で代謝されて、本明細書に記載されているような本明細書に記載されている化合物を生成する、本明細書に記載されている化合物のプロドラッグ形態は、特許請求の範囲内に含まれる。場合によって、本明細書に記載されている化合物のいくつかは、別の誘導体または活性化合物についてのプロドラッグである。

【0162】

追加またはさらなる実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、必要とする生物への投与によって代謝され、代謝物が生成され、次いでこれは使用されて、所望の治療効果を含めた所望の効果を生じさせる。

【0163】

本明細書において開示されている化合物の「代謝物」は、化合物が代謝されるときに形成される、その化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝されるときに形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される」は、本明細書において使用する場合、それによって特定の物質が生物によって変化する、プロセス全体（これらに限定されないが、加水分解反応および酵素によって触媒される反応を含めた）を指す。このように、酵素は、化合物への特定の構造変化を生じさせ得る。例えば、チトクロム P 450 は、種々の酸化反応および還元反応を触媒し、一方、ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミンおよび遊離スルフヒドリル基への活性化されたグルクロン酸分子の移動を触媒する。本明細書において開示されている化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与、および宿主からの組織試料の分析によって、または in vitro での肝細胞との化合物のインキュベーション、および得られた化合物の分析によって任意選択で同定される。

【0164】

化合物の合成

10

20

30

40

50

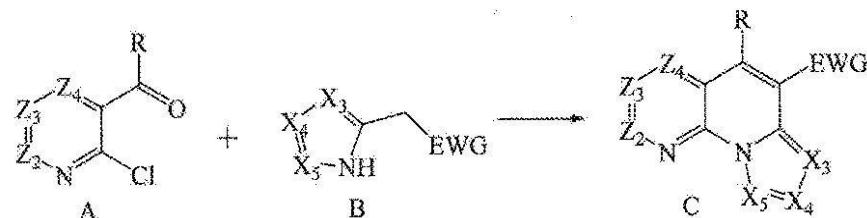
本明細書に記載されている化合物は、標準的な合成技術を使用して、または本明細書に記載されている方法と組み合わせた当技術分野で公知の方法を使用して合成される。

【0165】

本明細書に記載されている中間体および化合物を調製するための一般合成法を、例示的スキーム1において示す。

【化11】

例示的スキーム 1



【0166】

式Cの化合物は、公知の縮合条件下で式Aの化合物と式Bの化合物とを反応させることによって形成される(例えば、Eur. J. Org. Chem.、2004年、546～551頁、J. Org. Chem.、2006年、71巻、5440～5447頁、Synthesis、2003年、555～559頁、Eur. J. Org. Chem.、2006年、3767～3770頁、Org. Lett.、2013年、15巻、1854～1857頁、J. Org. Chem.、2007年、72巻、9854～9856頁、Synlett、2011年、1723～1726頁、Org. Lett.、2013年、15巻、4564～4567頁、Eur. J. Org. Chem.、2006年、3767～3770頁を参照されたい)。

【0167】

ある特定の場合において、化合物Aおよび化合物Bの反応は、1つのステップにおいて化合物Cをもたらす。他の場合において、化合物AおよびBから化合物Cを形成するのに、2つのステップが必要とされる。第1のステップは、縮合生成物の形成、それに続く適当な条件下での求核反応である。

【0168】

本明細書に記載されている出発材料を調製するための別の一般合成法を、例示的スキーム2において示す。

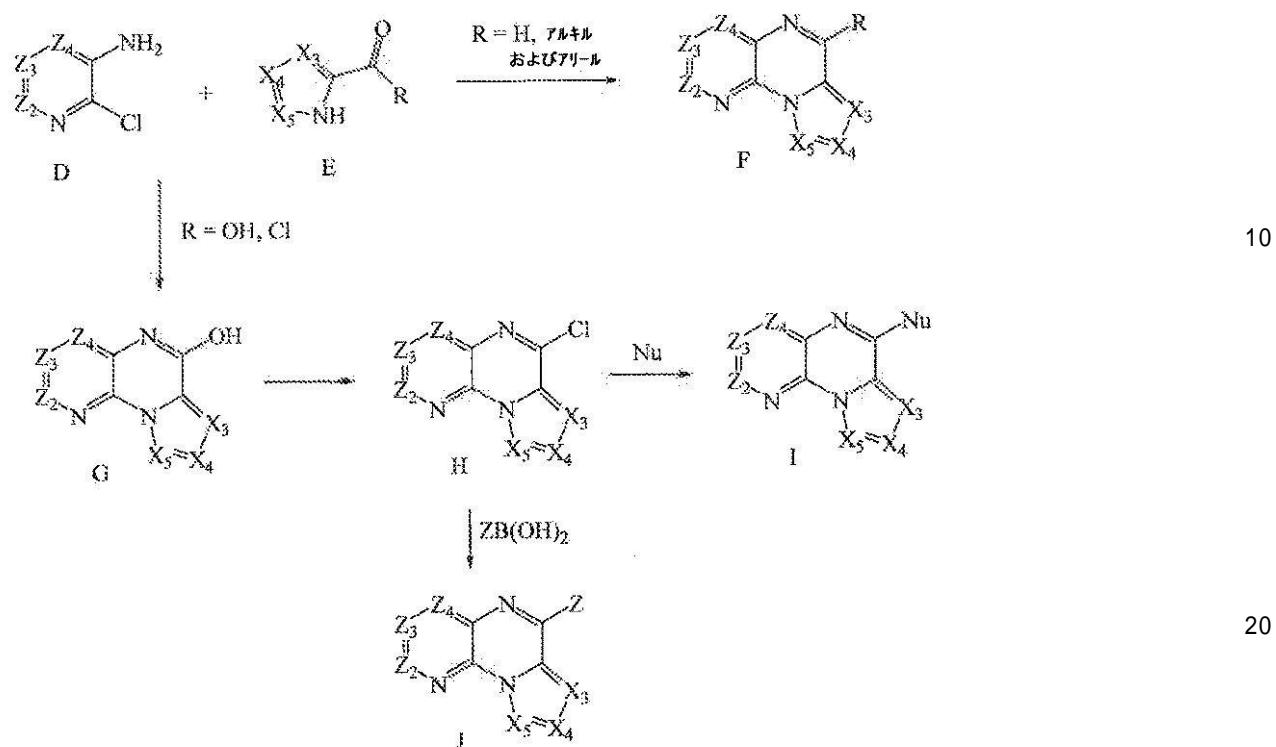
10

20

30

【化12】

例示的スキーム 2



【0169】

式Dの化合物および式Eの化合物の間の還元的アミノ化反応、それに続くクロロ基の求核置換は、式Fの化合物をもたらす。他方、式Dの化合物および式Eの化合物からのアミドの形成、それに続くクロロ基の求核置換は、式Gの化合物をもたらす。適当な条件下で塩素化試薬、例えば、 POC_1Cl_3 を使用した式Gの化合物の反応によって、式Hの化合物が得られる。式Hの化合物は、求核置換によって式Iの化合物を形成するか、または公知の方法、例えば、鈴木カップリング反応を使用した炭素-炭素結合形成によって式Jの化合物を形成する。

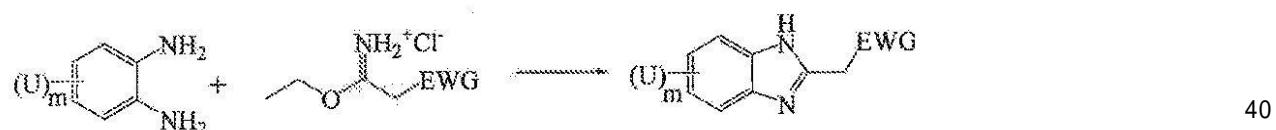
30

【0170】

本明細書に記載されている出発材料を調製するための一般合成法を、例示的スキーム3において示す。

【化13】

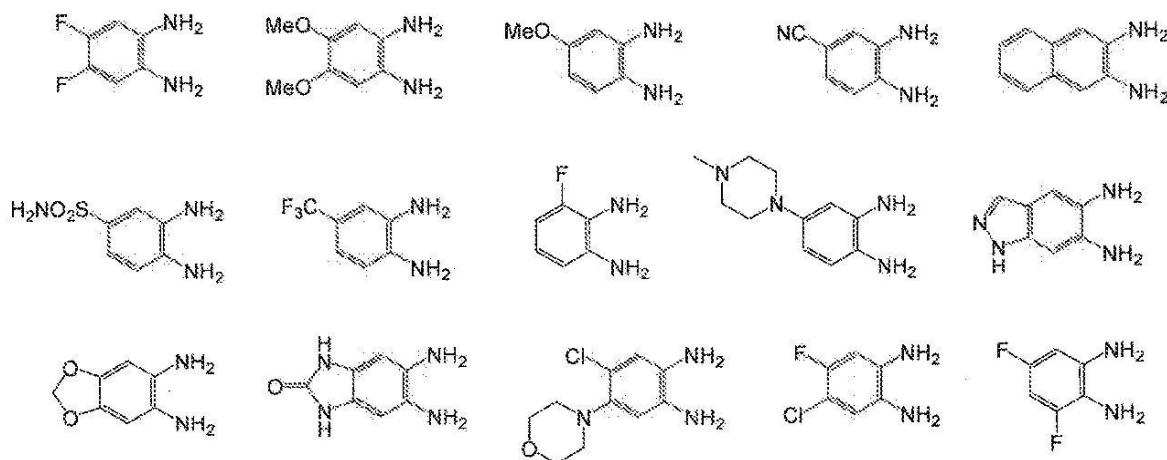
例示的スキーム 3



【0171】

例示的スキーム3において有用な例示的な出発材料は、

【化14】



を含む。

【0172】

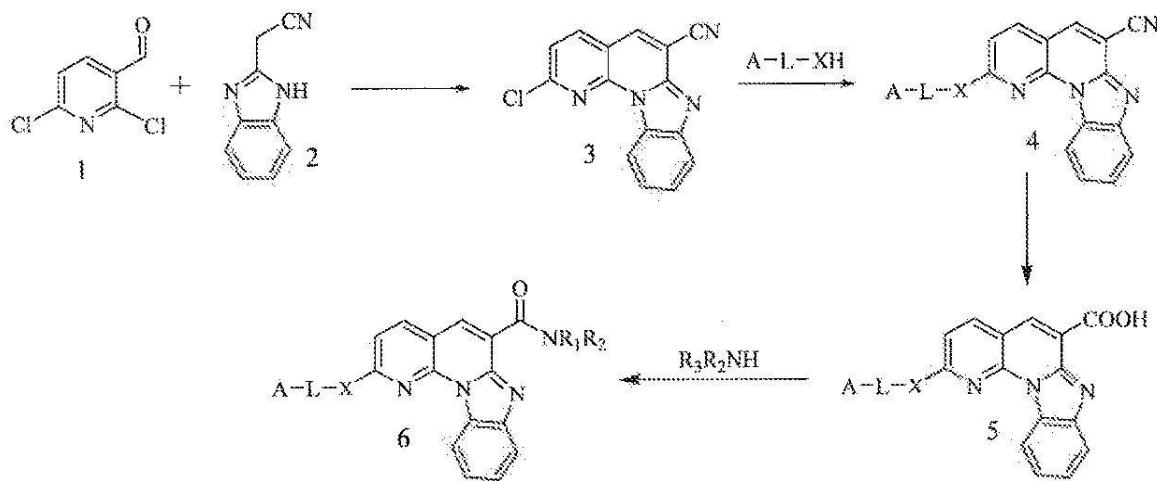
本明細書において使用する場合、「EWG」は、電子吸引基を指す。当技術分野で理解されるように、電子吸引基は、通常、共鳴効果または誘導効果によって隣接原子からそれ自体に向かって電子密度を引き付ける原子または基である。

【0173】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物の調製は、例示的スキーム4において示される一連のステップで行われる。

【化15】

例示的スキーム4



【0174】

化合物3は、クネーフェナーゲル縮合を使用して試薬1および試薬2の反応から調製される。化合物4は、化合物3と試薬A-L-XHとを反応させることによって調製される。式4の化合物からの式5の化合物の形成は、当技術分野において公知である。式6の化合物は、酸5およびアミンのカップリング反応によって調製される。

【0175】

一部の実施形態では、化合物の調製は、例示的スキーム5において示される一連のステップで行われる。

10

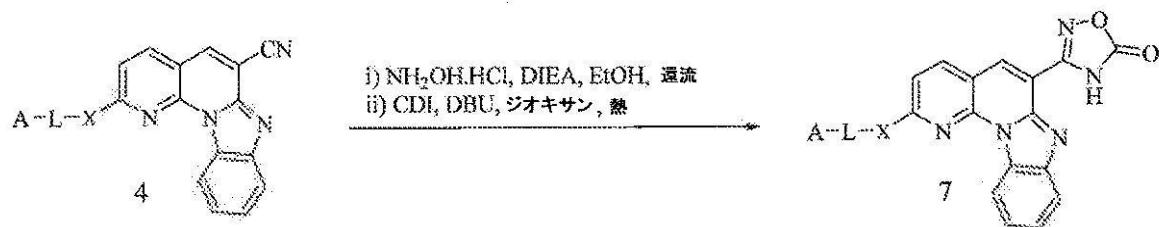
20

30

40

【化16】

例示的スキーム 5



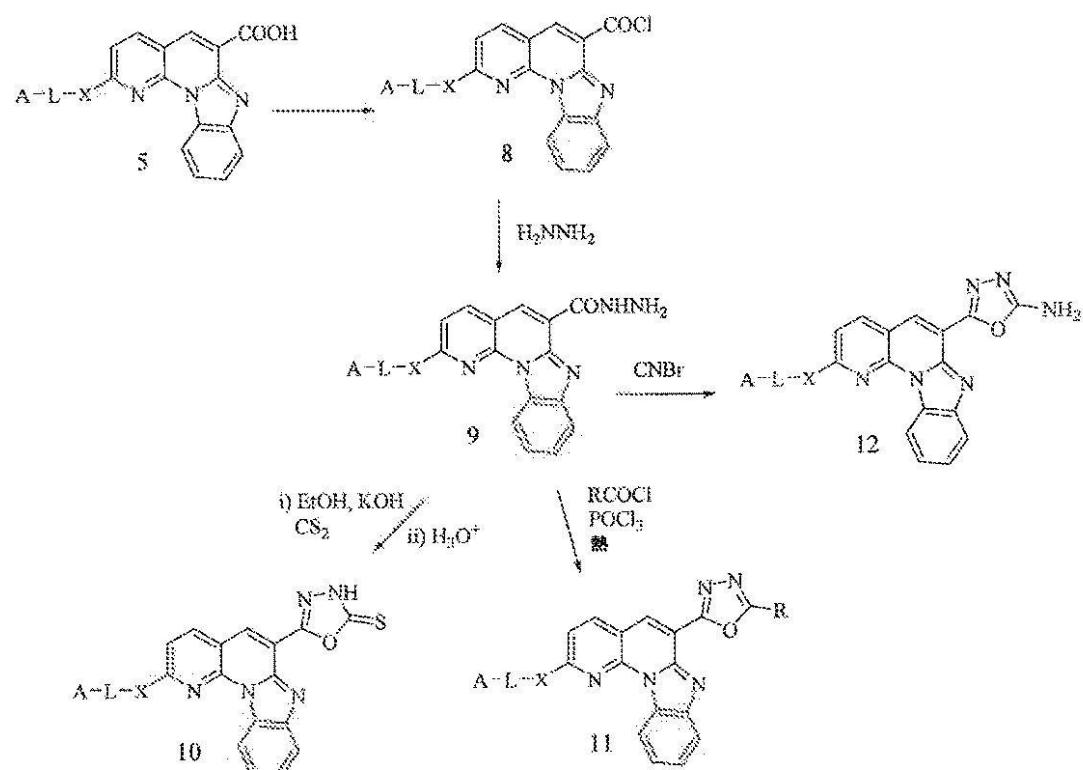
10

【0176】

一部の実施形態では、化合物の調製は、例示的スキーム 6において示される一連のステップで行われる。

【化17】

例示的スキーム 6



20

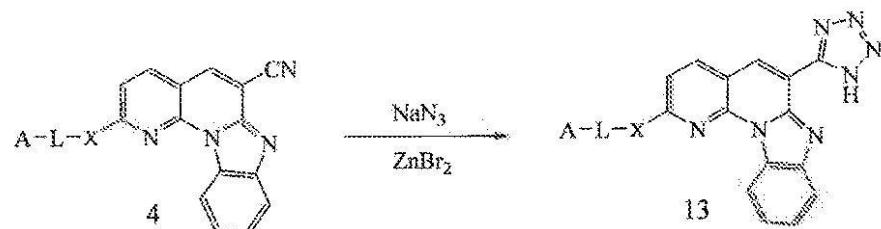
30

【0177】

一部の実施形態では、化合物の調製は、例示的スキーム 7において示される一連のステップで行われる。

【化18】

例示的スキーム 7



40

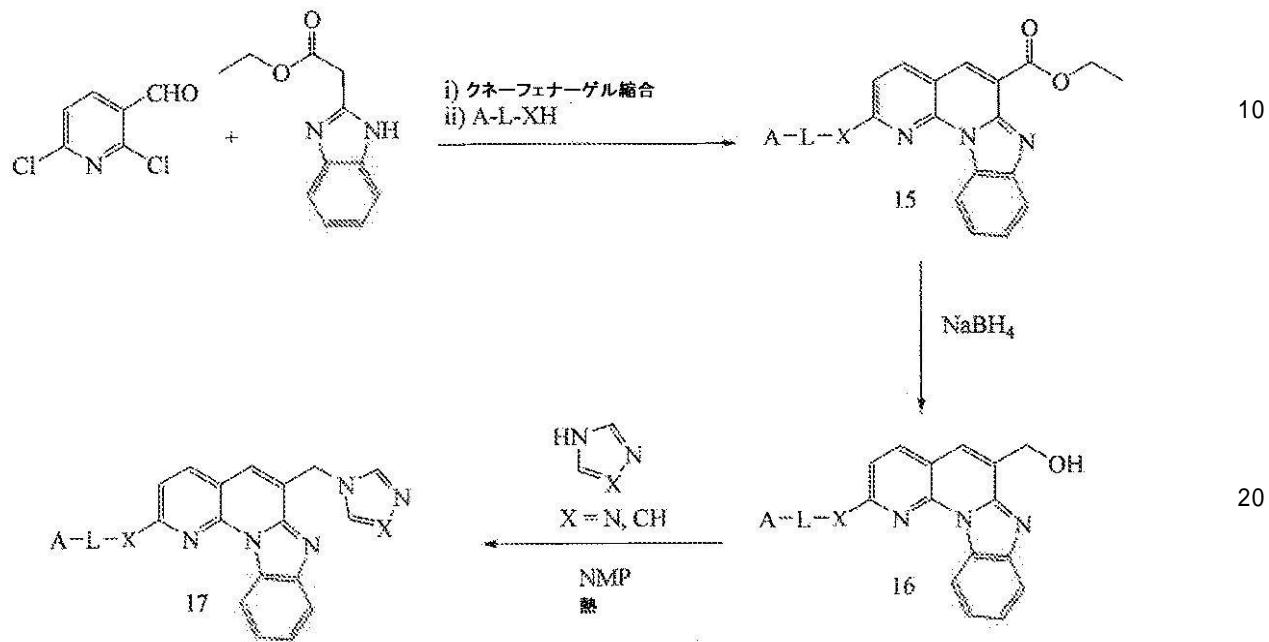
50

【 0 1 7 8 】

一部の実施形態では、化合物の調製は、例示的スキーム 8 において示される一連のステップで行われる。

【化 1 9】

例示的スキーム 8

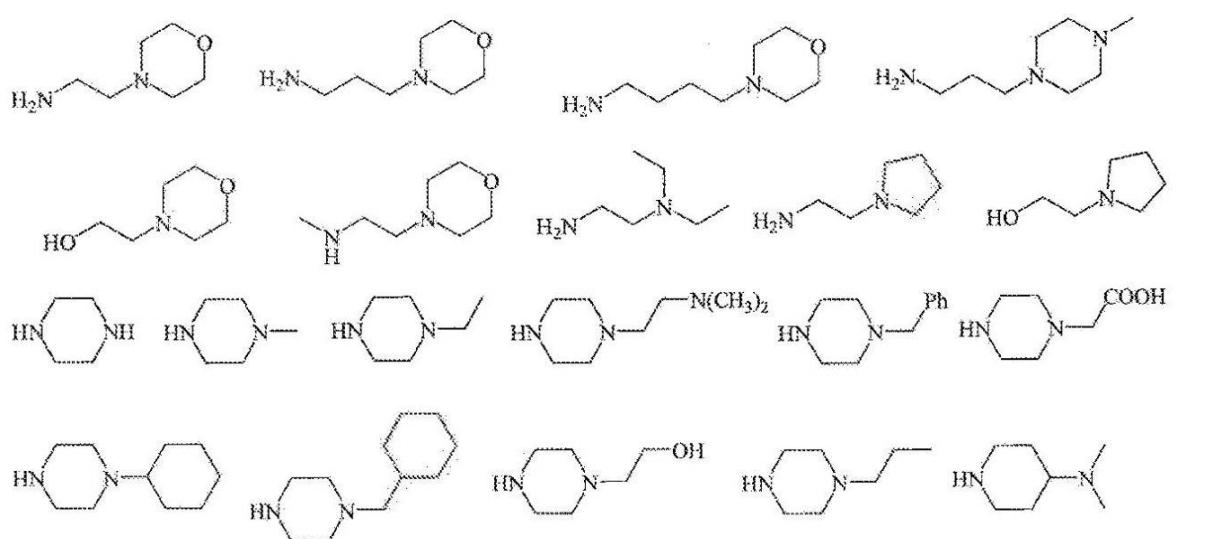


【 0 1 7 9 】

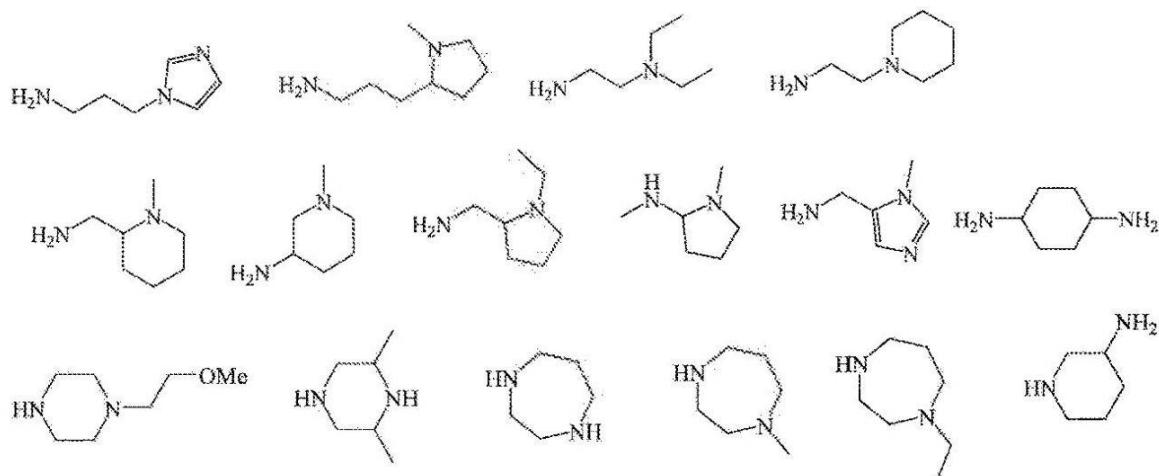
本明細書に記載されている化合物中の A - L - X H の非限定的な具体例を、図 1 において例示する。

【化 2 0 】

图 1



【化 2 1】



10

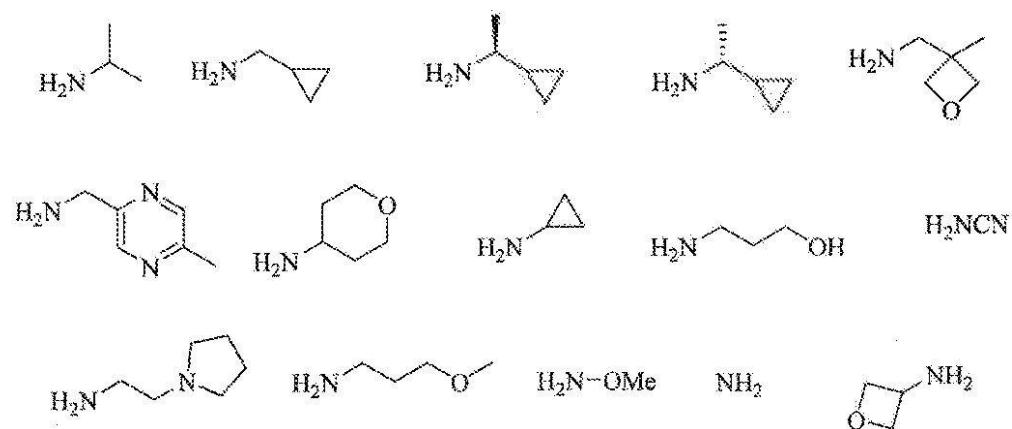
【0180】

本明細書に記載されている化合物中の R_3R_2NH の非限定的な具体例を、図 2 において例示する。

【化 2 2】

図 2

20



30

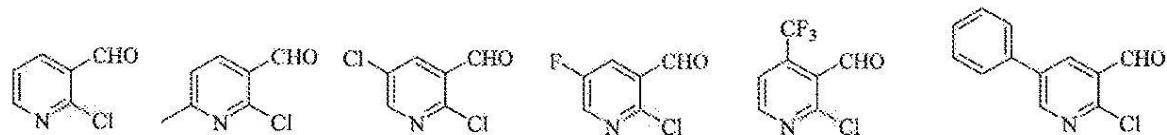
【0181】

図 3 は、置換クロロピリジンカルボキシアルデヒドの非限定的な代表例を提供する。

【化 2 3】

図 3

40

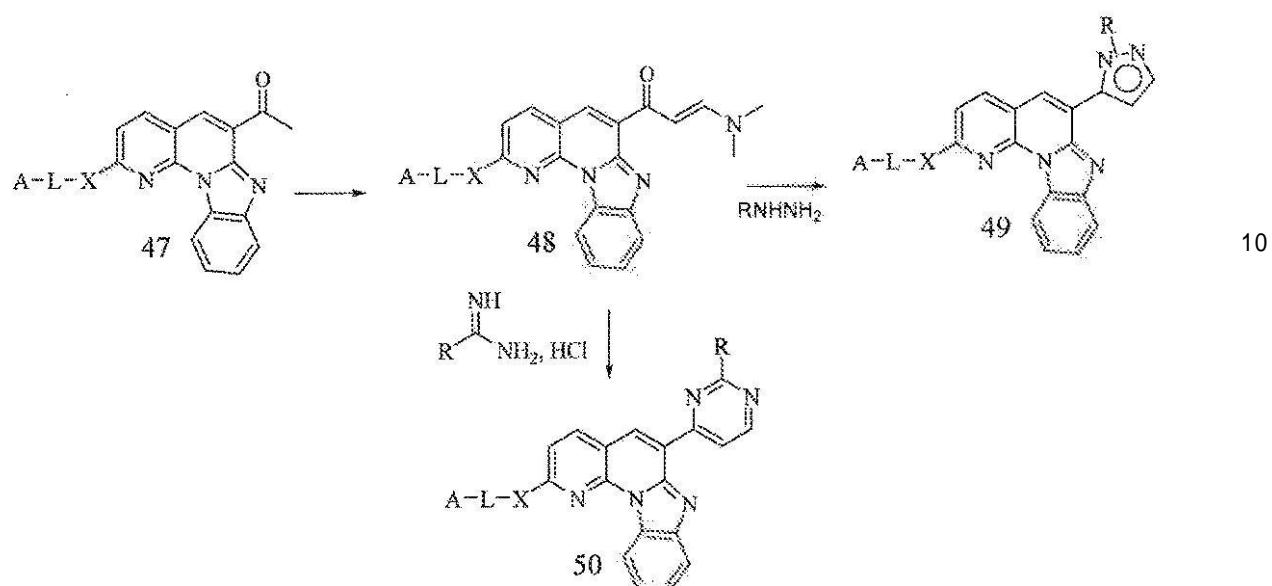


【0182】

本明細書に記載されている化合物はまた、例示的スキーム 9 に従って調製される。

【化24】

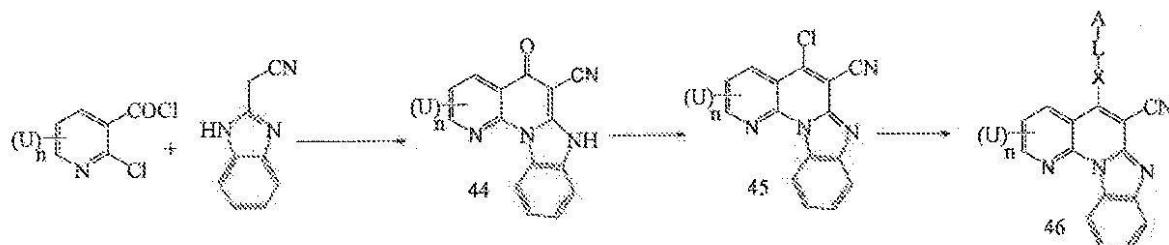
例示的スキーム 9



【0183】

式47の化合物は、下記のように調製することができる。

【化25】



【0184】

化合物44は、参考により本明細書中に組み込まれている米国特許第7,816,524号に従って調製される。塩素化剤、例えば、POCl₃を使用した式44の化合物の塩素化は、式45の化合物をもたらす。式45の化合物は、HX-L-A(上記に定義されているような)による求核置換を受け、式46の化合物が生じる。式47の化合物はN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal)と反応して、式48の化合物が得られる。式48の化合物は、置換ヒドラジンまたは置換アミジンと反応して、それぞれ、式49の化合物および式50の化合物が生じる。

【0185】

図4は、R₂R₁NHの非限定的な代表例を提供する。

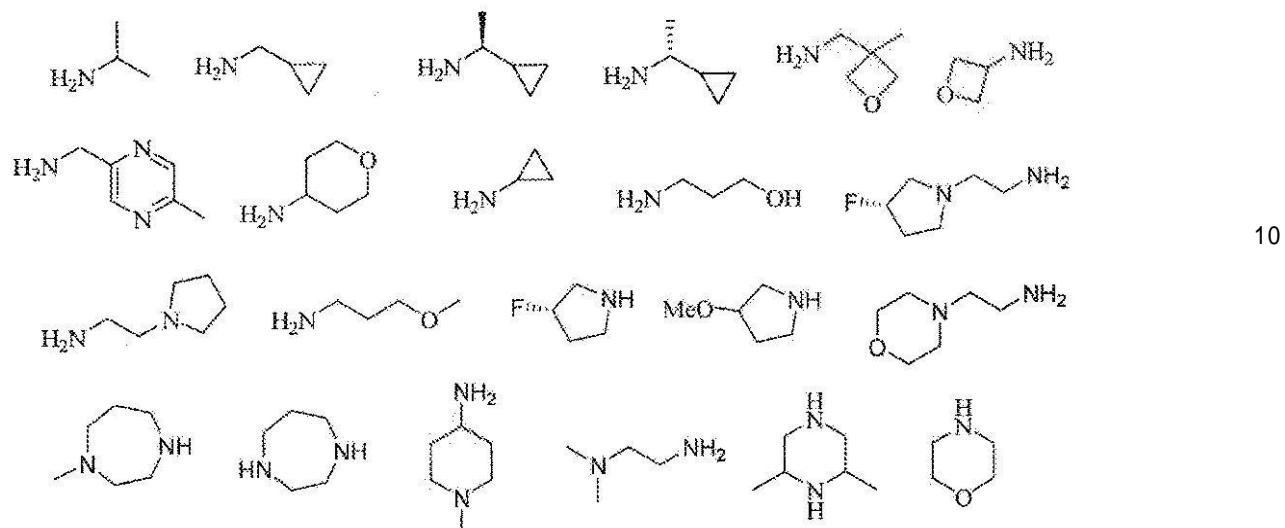
20

30

40

【化26】

図 4



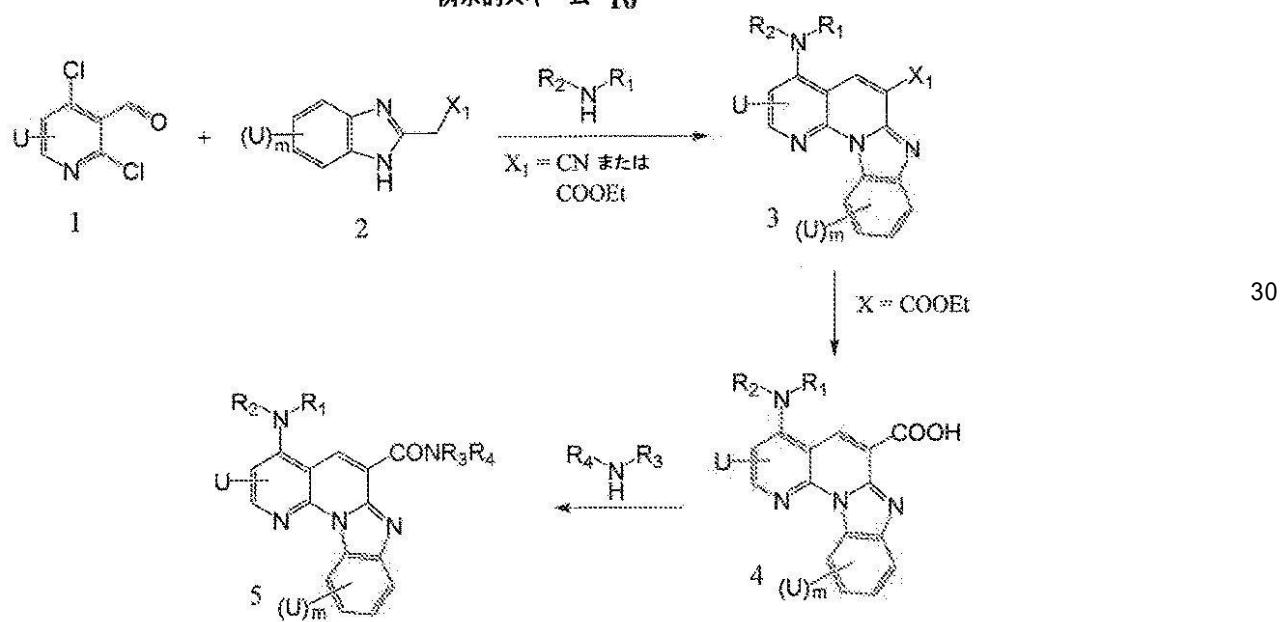
【0186】

本明細書に記載されている化合物はまた、例示的スキーム10に従って調製される。

20

【化27】

例示的スキーム 10



【0187】

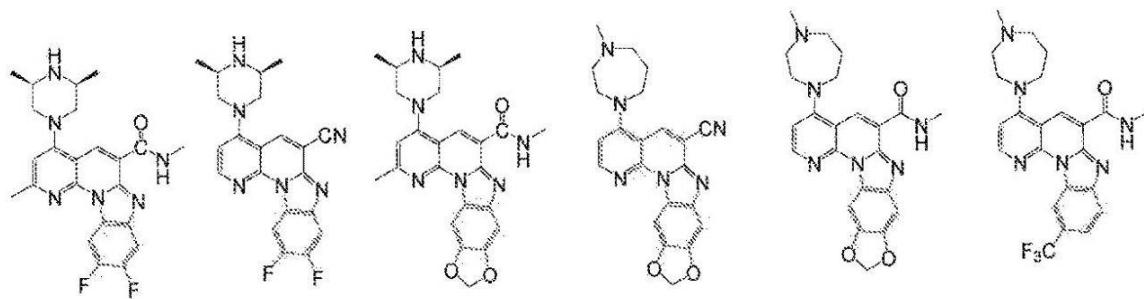
40

式3の化合物は、アミンの存在下で適当な溶媒および適当な温度で試薬1および試薬2の反応から調製される。式4の酸は、式3の化合物 ($X = \text{COOEt}$) の加水分解から調製することができ、それに続くアミドカップリングによって、式5の化合物がもたらされる。

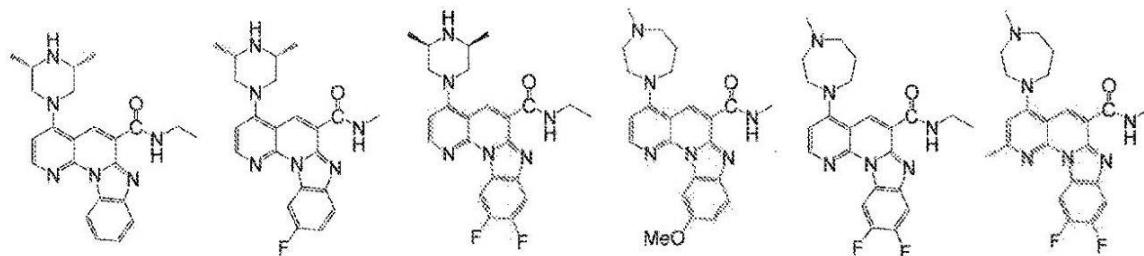
【0188】

例示的スキーム10において記載した方法によって調製することができる非限定的な具体例は、

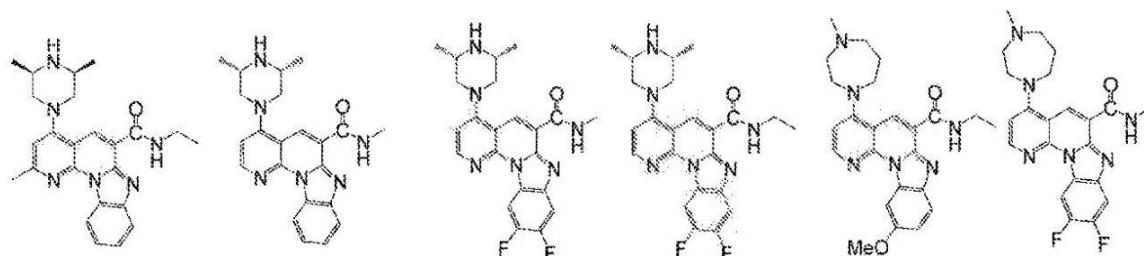
【化 2 8】



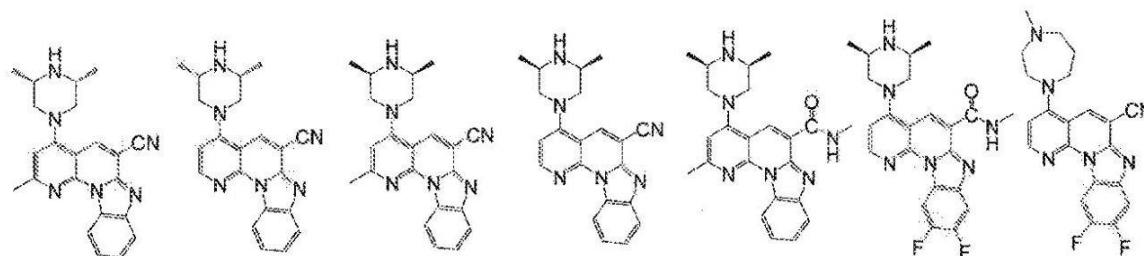
10



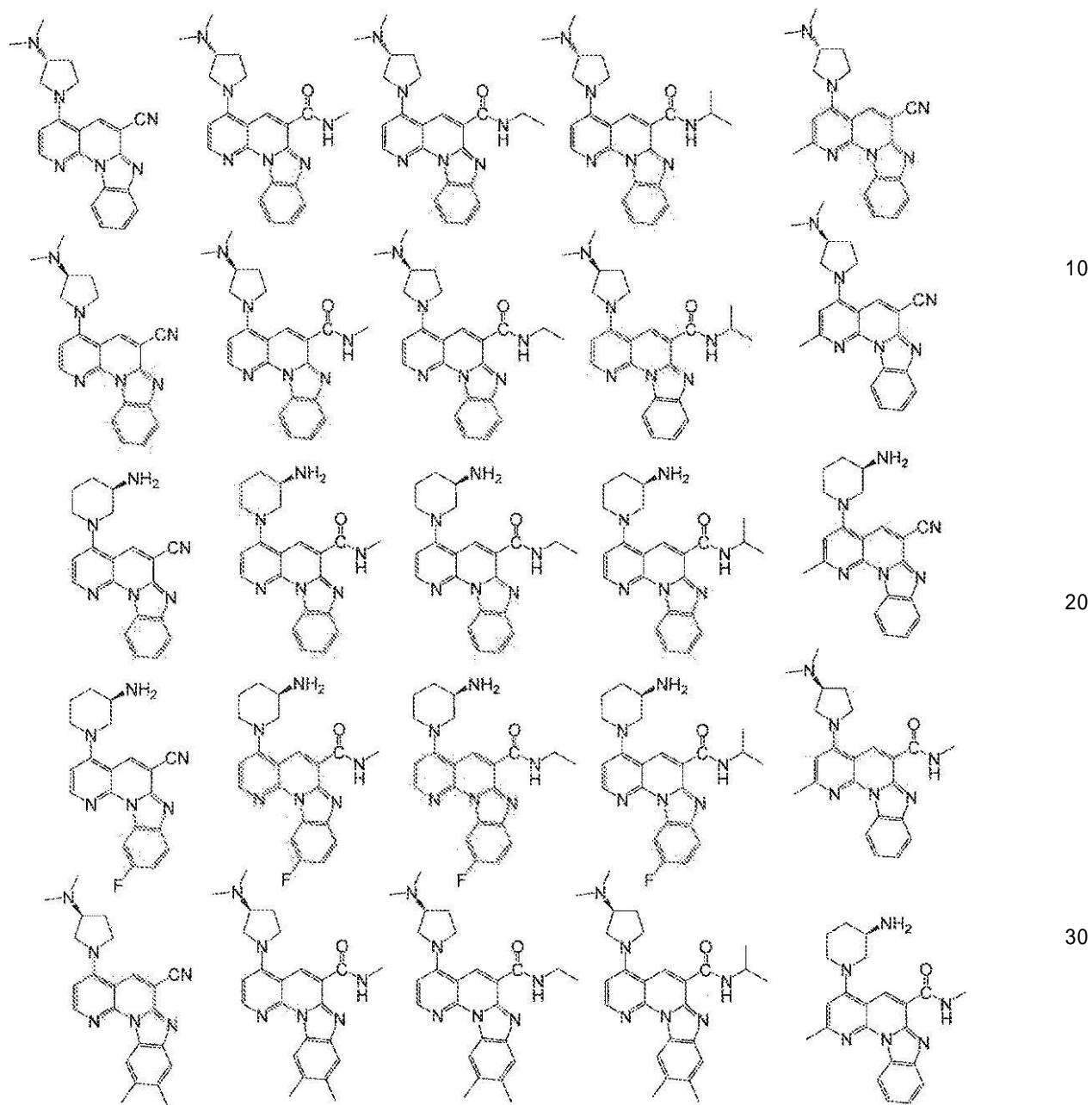
20



30



【化 29】



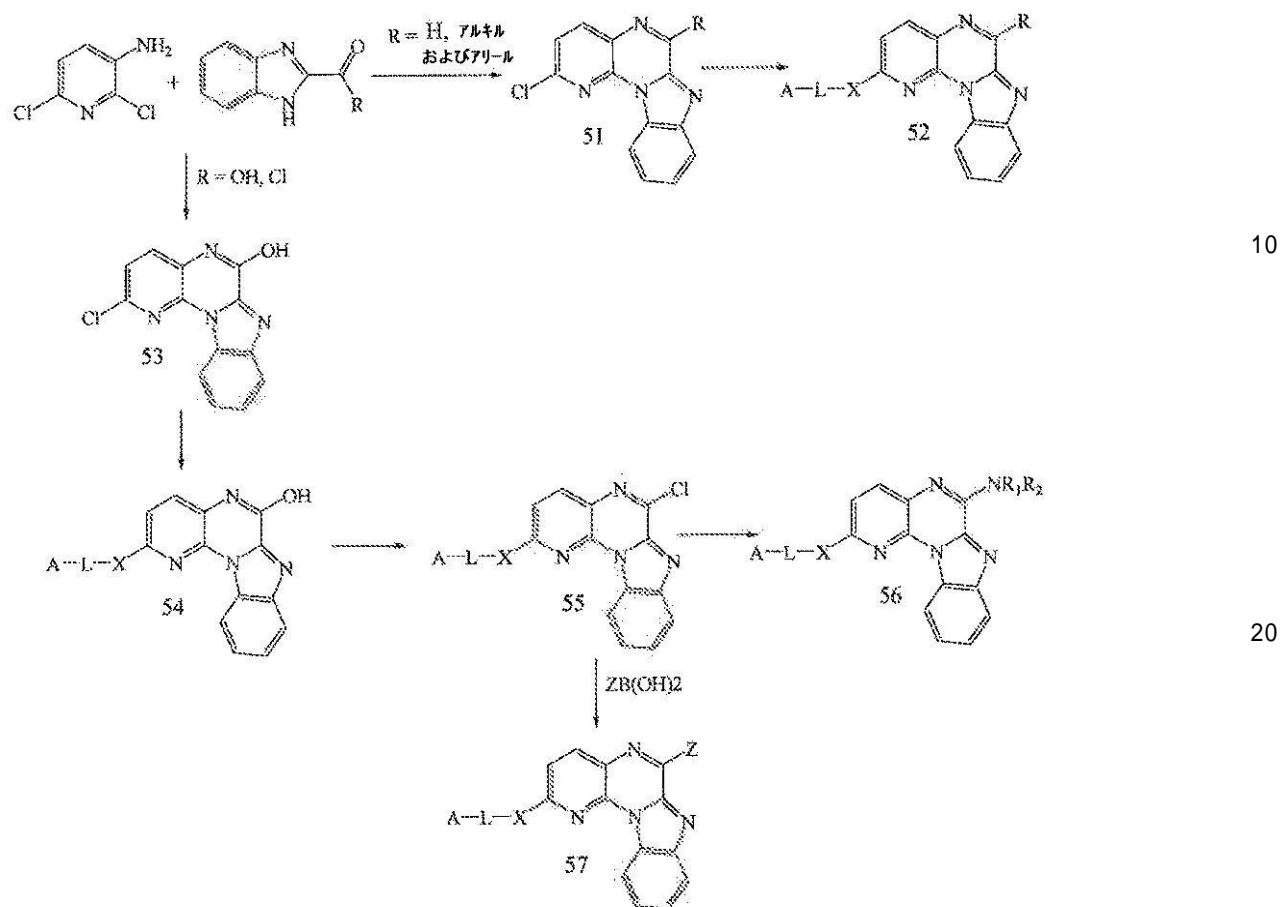
を含む。

【0189】

本明細書に記載されている化合物はまた、例示的スキーム11に従って調製される。

【化 3 0】

例示的スキーム 11



【0190】

3 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロピリジンによるアルデヒドまたはケトン試薬の還元的アミノ化、それに続く 2 - クロロ上の求核攻撃による 6 員環の形成によって、式 51 の化合物が得られる。A - L - X H (上記に定義されているような)による求核攻撃によって、式 52 の化合物がもたらされる。3 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロピリジンと酸または酸塩化物誘導体との反応からのアミド形成、およびそれに続く式 51 の化合物について記載したような環化によって、式 53 の化合物が得られる。

【0191】

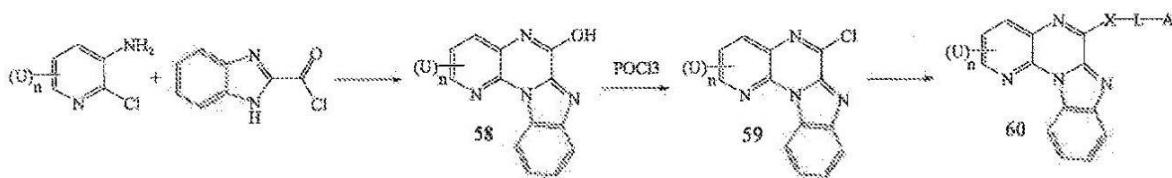
A - L - X H (上記に定義されているような)による求核攻撃によって、式 54 の化合物がもたらされる。塩素化剤、例えば、POCl₃を使用した式 54 の化合物の塩素化によって、式 55 の化合物がもたらされる。式 55 の化合物は、アミン (図 5 において定義したような R₁ R₂ NH) との求核置換を受けて、式 56 の化合物が生じるか、または C - C 結合形成反応、例えば、鈴木カップリングを受けて、式 57 の化合物が生じる。

【0192】

本明細書に記載されている化合物はまた、スキーム 12 に従って調製される。

【化31】

例示的スキーム 12



【0193】

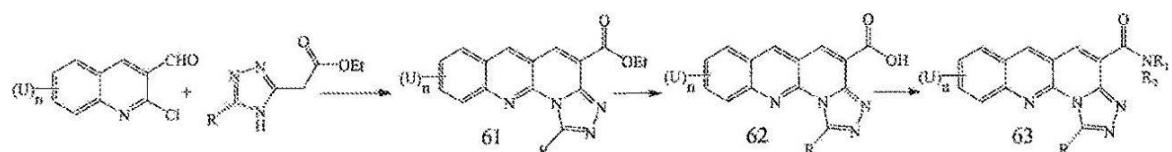
式59の化合物は、上記のように調製される。A - L - X H (上記に定義されたようないよによる求核攻撃によって、式60の化合物がもたらされる。

【0194】

本明細書に記載されている化合物はまた、スキーム13に従って調製される。

【化32】

例示的スキーム 13



10

20

【0195】

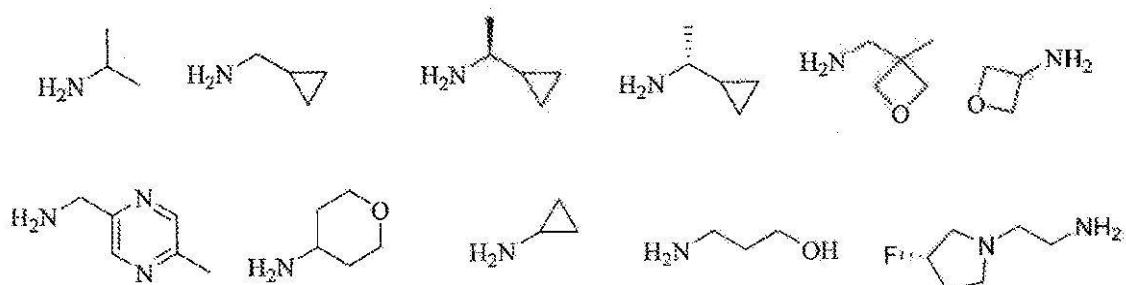
式63の化合物は、上記のように調製される。

【0196】

図5は、本明細書に記載されている方法において使用されるR₂ R₁ NHの非限定的な代表例を提供する。

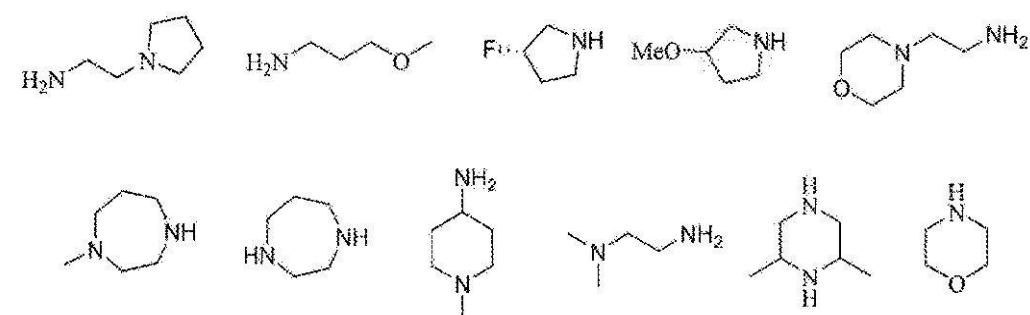
【化33】

図 5



30

【化34】



40

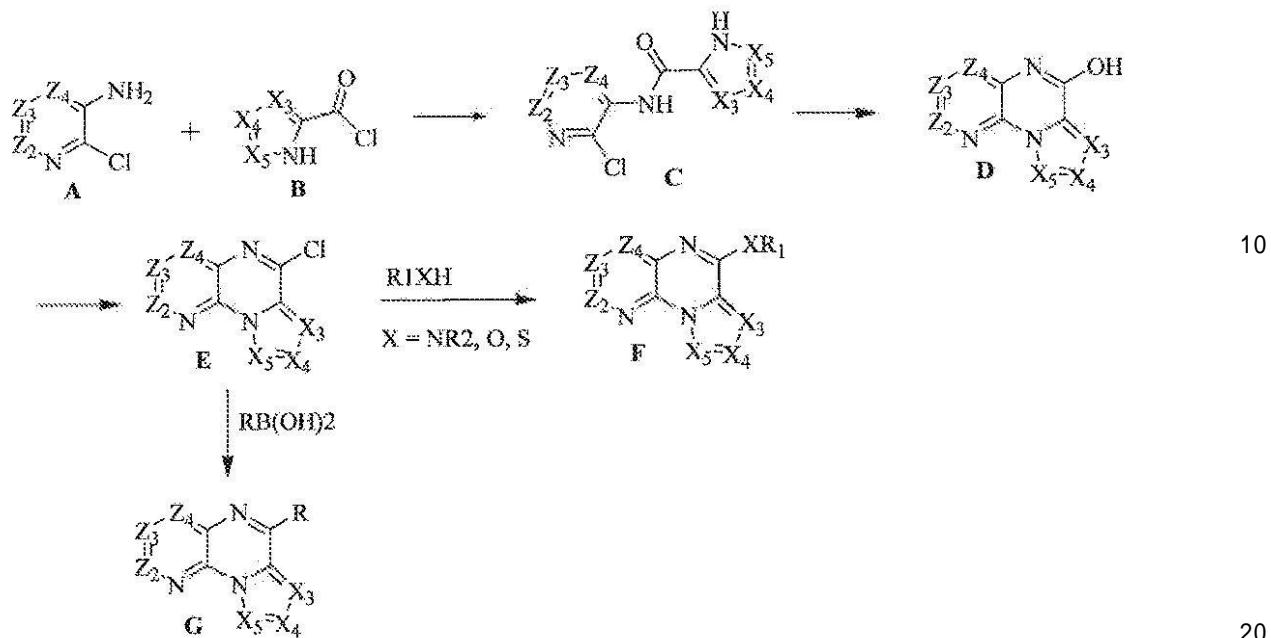
【0197】

本明細書に記載されている化合物はまた、スキーム14に従って調製される。

50

【化35】

例示的スキーム 14



【0198】

式Cの化合物は、塩基、例えば、水素化ナトリウムの存在下で式Aの化合物と式Bの化合物とを反応させることによって形成される。

【0199】

ある特定の場合において、式Aの化合物および式Bの化合物の反応は、1つのステップにおいて式Dの化合物をもたらす。他の場合において、式Dの化合物を形成するのに2つのステップが必要とされる。第1のステップは、式Cのアミド生成物の形成、それに続く適当な条件下での求核反応である。

【0200】

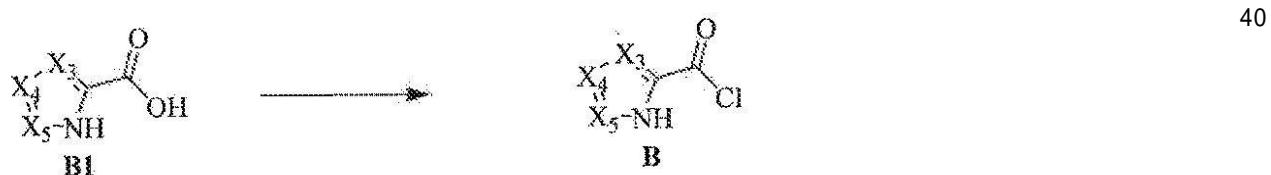
式Eの化合物は、式Dの化合物と公知の塩素化剤とを反応させることによって形成される。ある特定の場合において、求核試薬による式Eの化合物の処理によって、式Fの化合物が形成された。他の場合において、置換ボロン酸誘導体による式Eの化合物の鈴木タイプの反応によって、式Gの化合物が形成された。

【0201】

本明細書に記載されている出発材料を調製するための別の一般合成法を、例示的スキーム15において示す。

【化36】

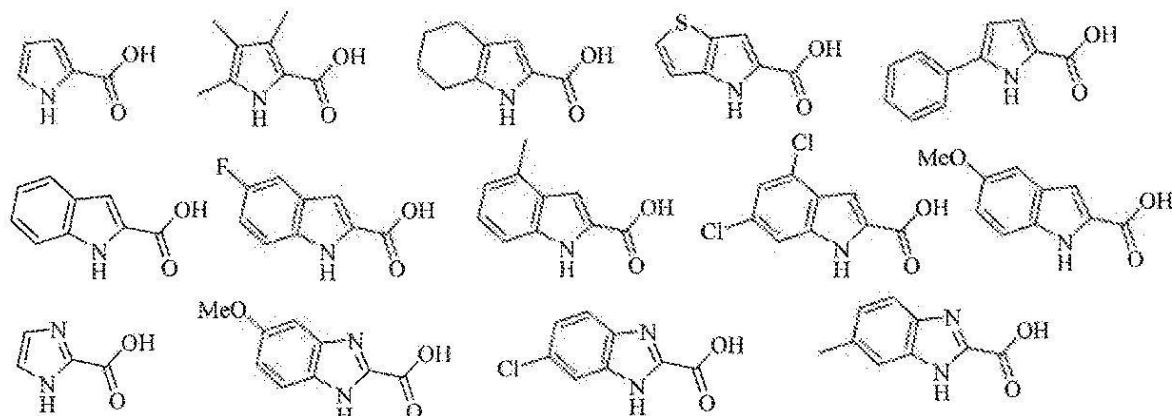
例示的スキーム 15



【0202】

例示的スキーム15において有用な例示的な出発材料は、

【化37】



10

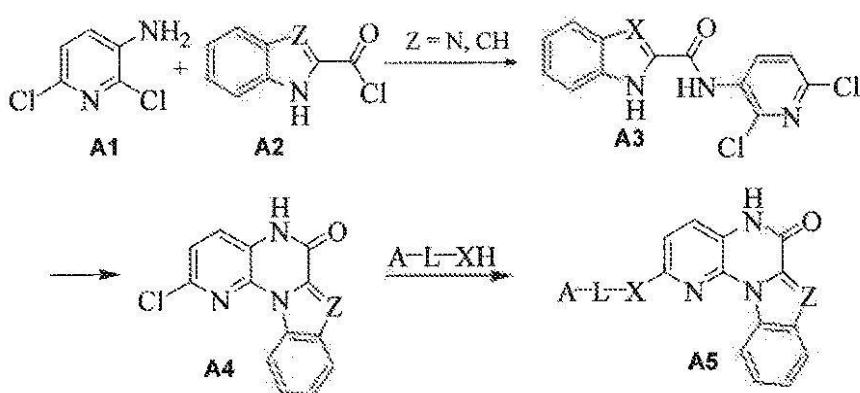
を含む。

【0203】

本明細書に記載されている式III(A)の化合物を調製するための別的一般合成法を、例示的スキーム16において示す。

【化38】

例示的スキーム 16



20

30

【0204】

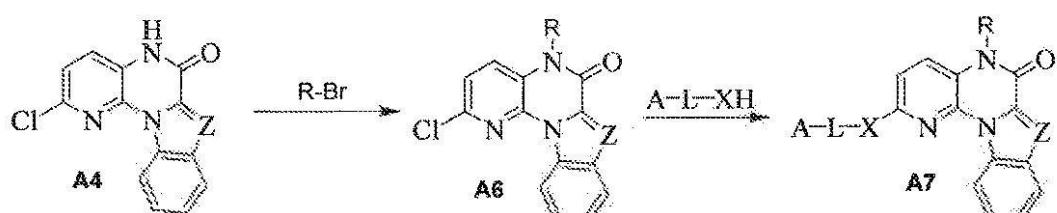
化合物A1は化合物A2と反応して、アミドA3が形成される。化合物A3は、塩基性条件下で閉環を受け、A4が形成する。上記に定義されているようなA-L-XHによるA4上の求核攻撃は、化合物A5をもたらす。

【0205】

本明細書に記載されている式III(A)(1)の化合物を調製するための別的一般合成法を、例示的スキーム17において示す。

【化39】

例示的スキーム 17



40

【0206】

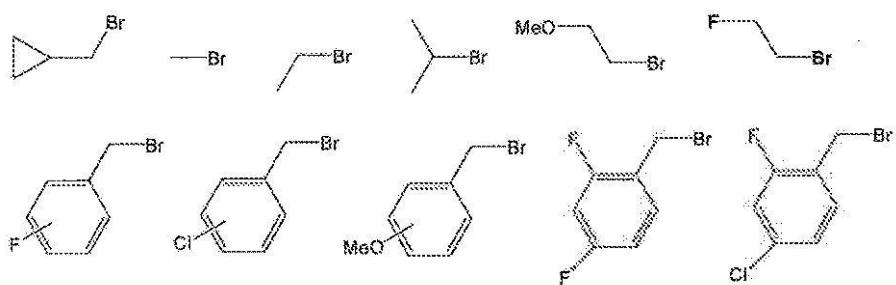
化合物A4は、塩基性条件下でR-Brと反応して、A6が形成される。上記に定義されているようなA-L-XHによるA6上の求核攻撃は、化合物A7をもたらす。

50

【0207】

例示的スキーム17において有用な例示的なR-Brは、

【化40】



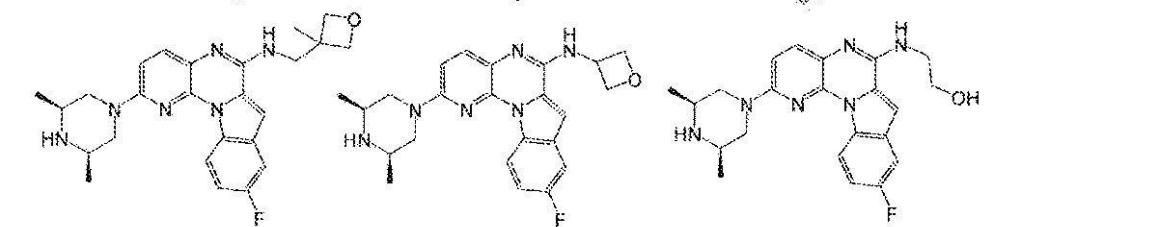
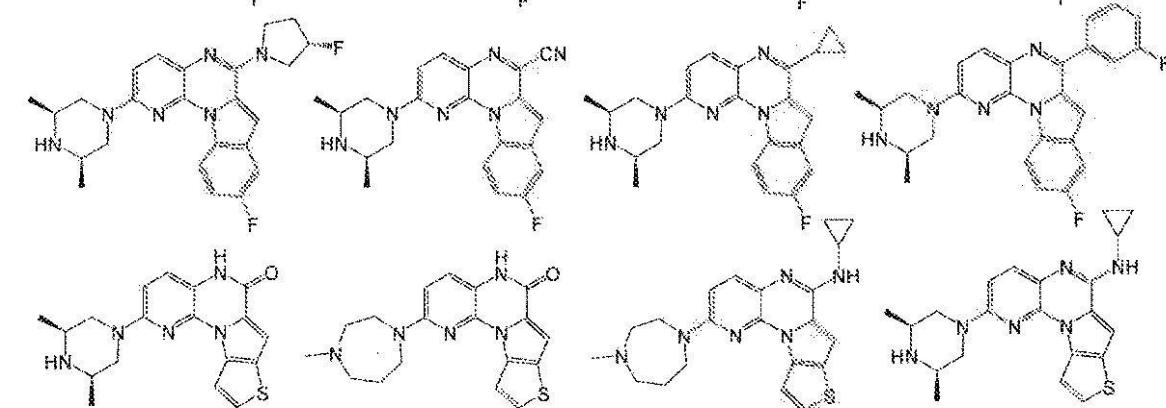
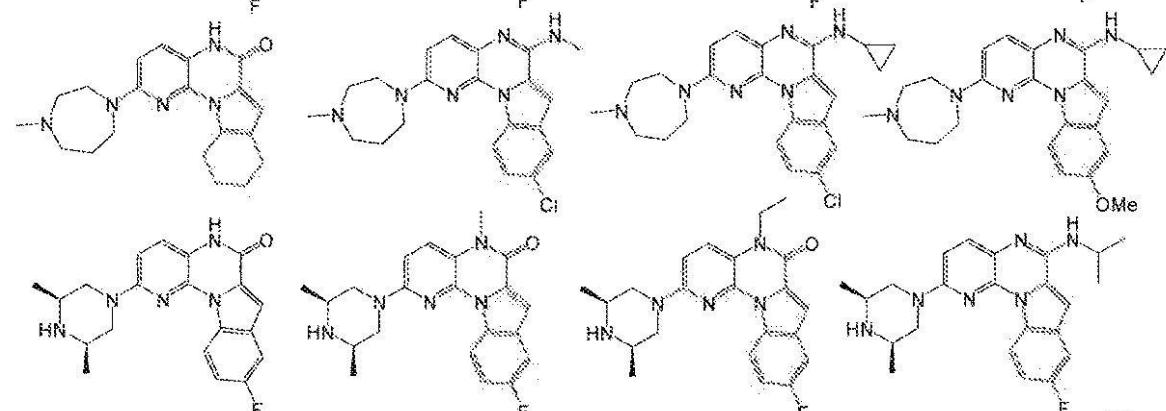
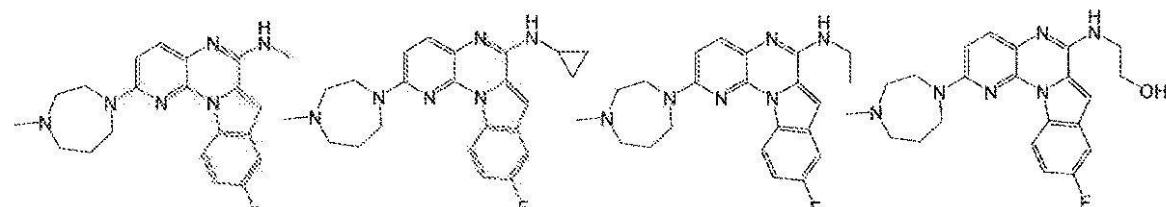
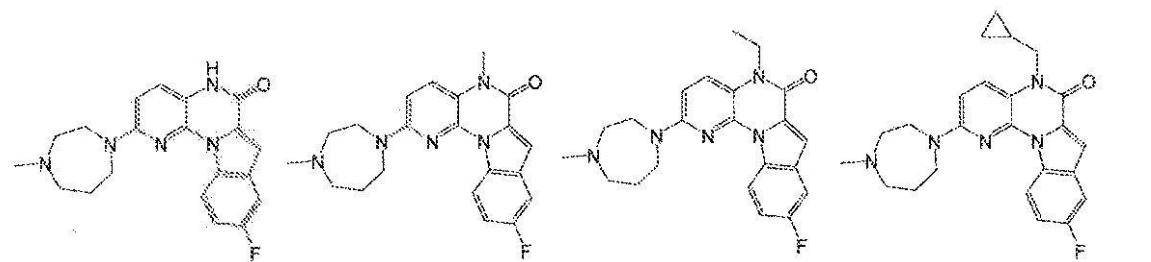
10

を含む。

【0208】

本明細書に記載されている方法によって調製される他の特定の非限定的例は、

【化 4 1】



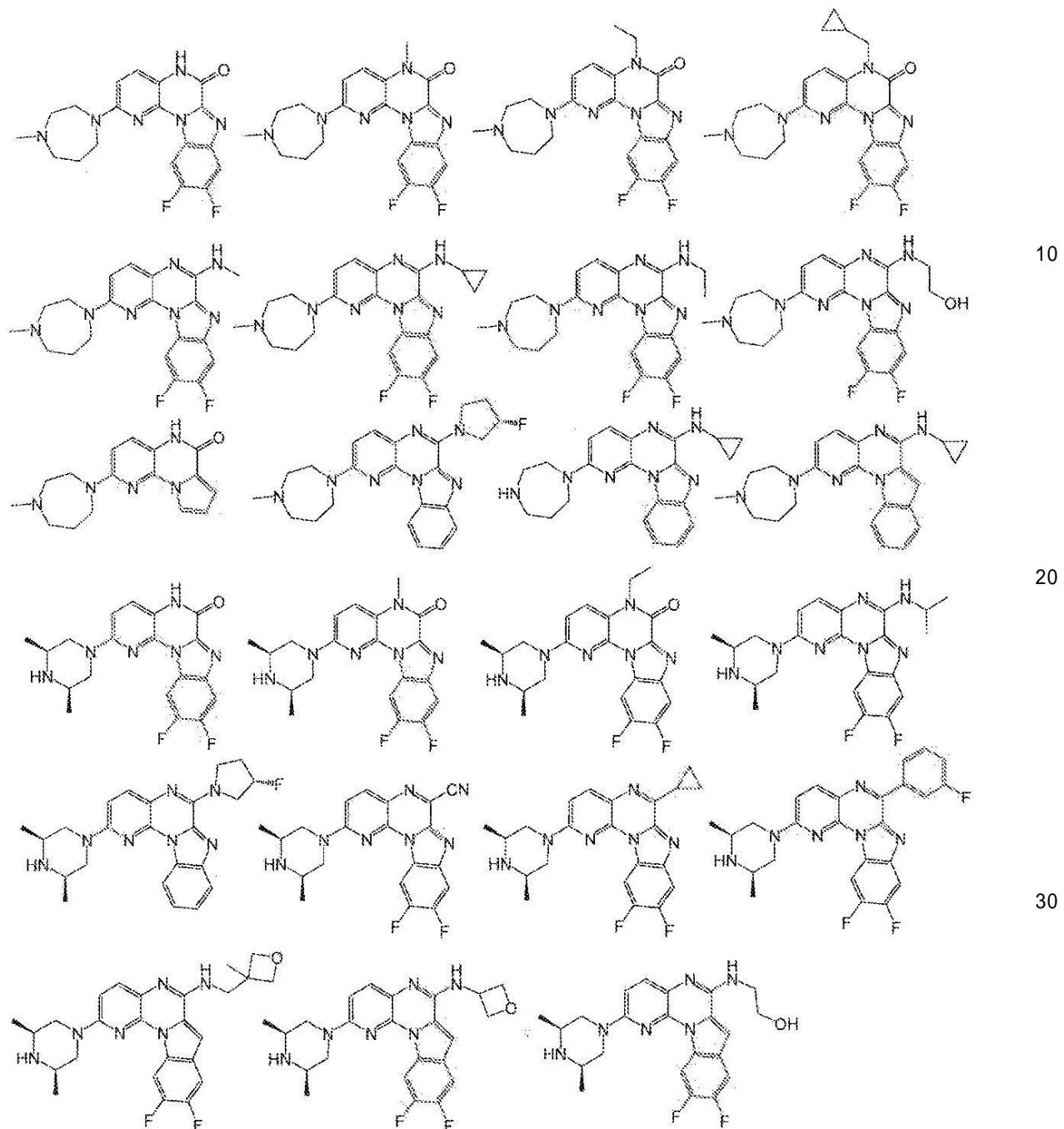
10

20

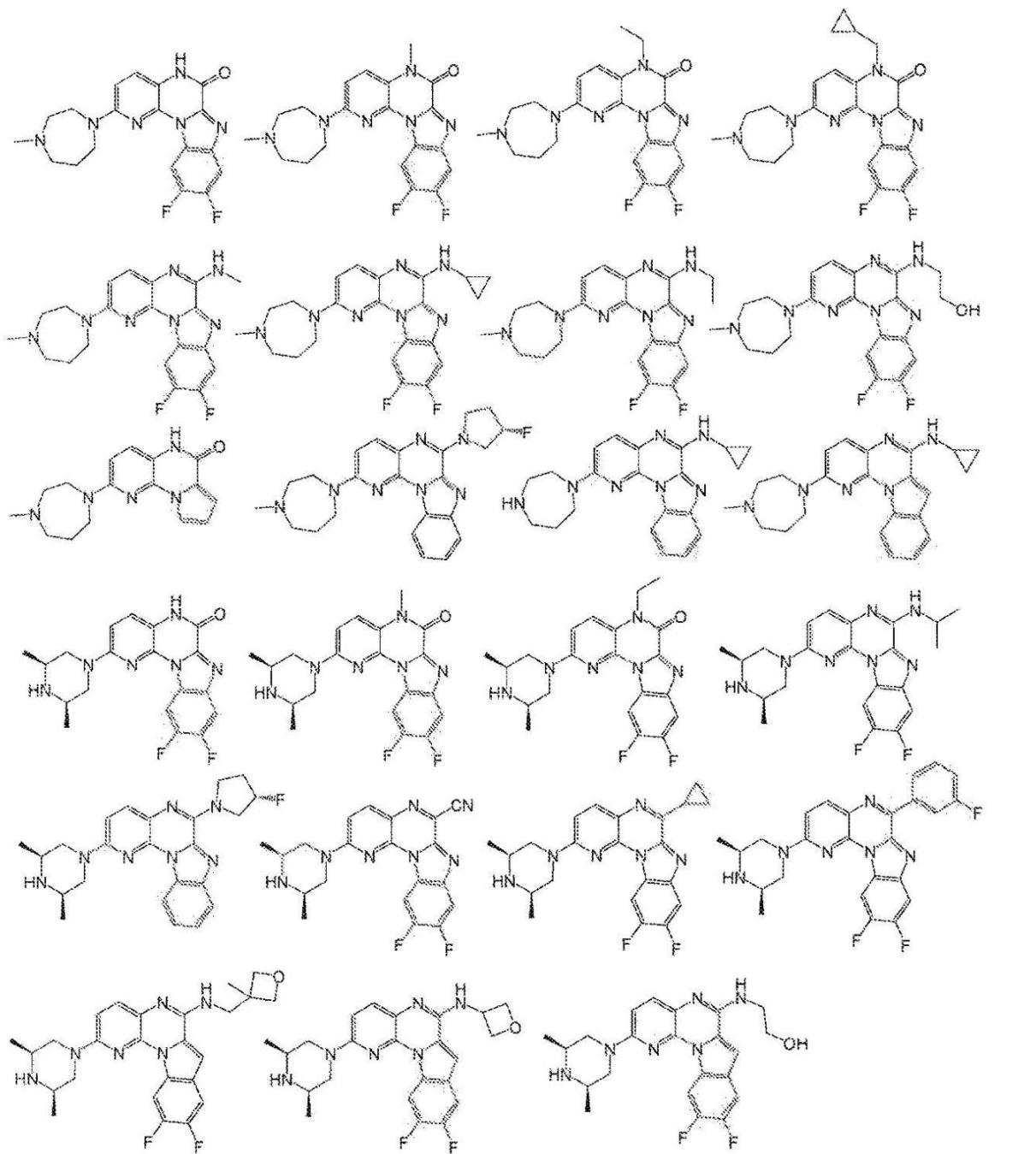
30

40

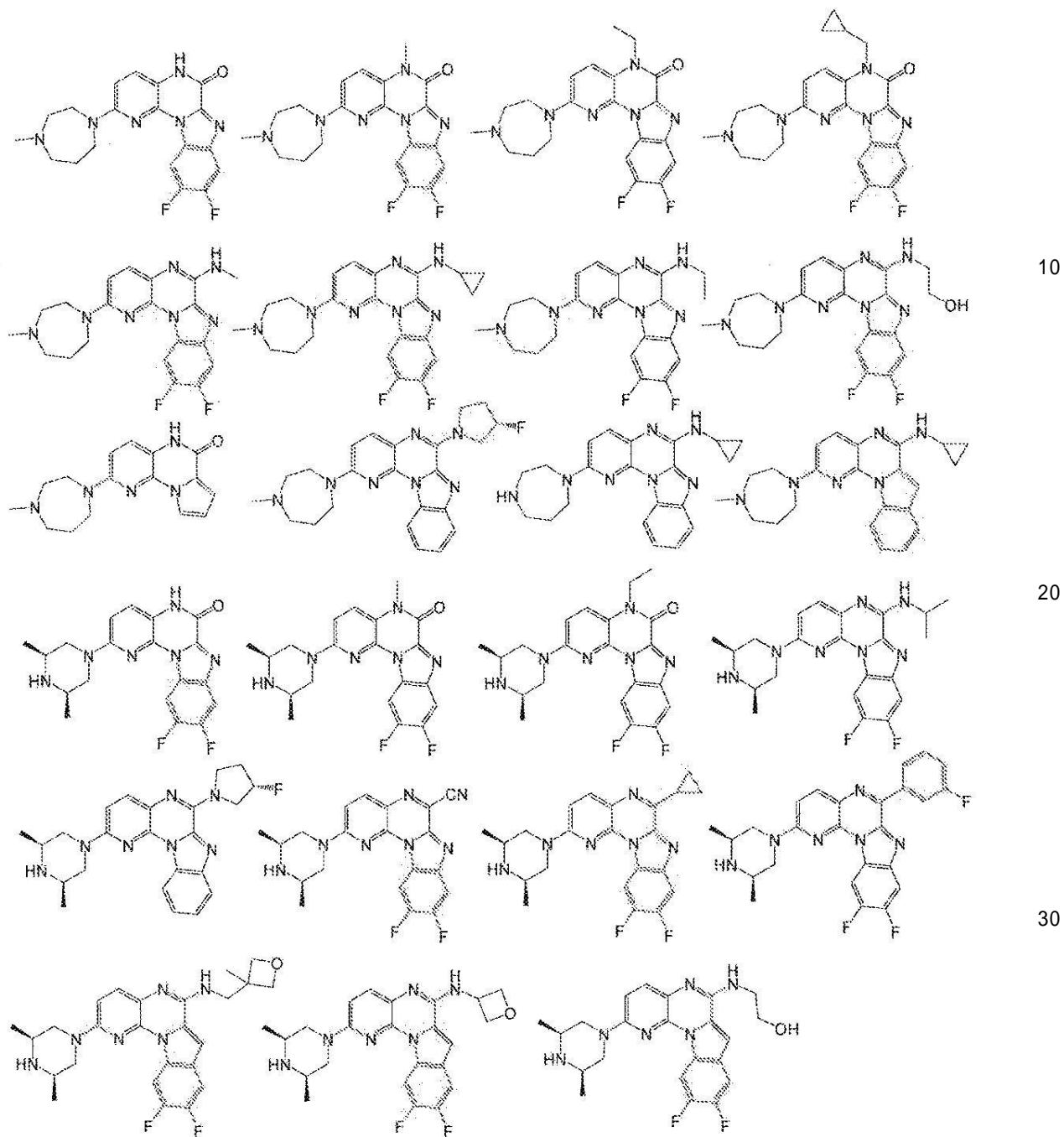
【化 4 2】



【化 4 3】



【化44】



を含む。

【0209】

特定の用語法

特に明記しない限り、本出願において使用される下記の用語は、下記で示す定義を有する。用語「含むこと」ならびに他の形態、例えば、「含む (include)」、「含む (includes)」および「含んだ」の使用は、限定的ではない。本明細書において使用されるセクション見出しあは単に構成上の目的のためであり、記載する主題を限定すると解釈されるべきでない。

【0210】

本明細書において使用する場合、 $C_1 \sim C_x$ は、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_1 \sim C_3 \dots C_1 \sim C_x$ を含む。ほんの一例として、「 $C_1 \sim C_4$ 」として指定される基は、部分において 1 ~ 4 個の炭素原子が存在することを示し、すなわち、基は、1 個の炭素原子、2 個の炭素原子、3 個の炭素原子または 4 個の炭素原子を含有する。このように、ほんの一例として

、「C₁ ~ C₄ アルキル」は、アルキル基において1 ~ 4個の炭素原子が存在することを示し、すなわち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、およびt-ブチルから選択される。

【0211】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、分岐鎖または直鎖である。一部の実施形態では、「アルキル」基は、1 ~ 10個の炭素原子を有し、すなわち、C₁ ~ C₁₀ アルキルである。これが本明細書において出現するときはいつも、数値範囲、例えば、「1 ~ 10」は所与の範囲における各整数を指す。例えば、「1 ~ 10個の炭素原子」は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、10個を含めた10個までの炭素原子からなることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されない用語「アルキル」の出現も網羅する。一部の実施形態では、アルキルは、C₁ ~ C₆ アルキルである。一様では、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、またはt-ブチルである。典型的なアルキル基は、これらに決して限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、またはヘキシルを含む。

【0212】

「アルキレン」基は、二価のアルキルラジカルを指す。上記の一価のアルキル基のいずれも、アルキルからの第2の水素原子の引き抜きによりアルキレンであり得る。一部の実施形態では、アルキレン(alkene)は、C₁ ~ C₆ アルキレンである。他の実施形態では、アルキレンは、C₁ ~ C₄ アルキレンである。典型的なアルキレン基には、これらに限定されないが、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-などが含まれる。

【0213】

「アザ環式」または「アザ環式環(azacyclic ring)」は、少なくとも1個の窒素原子を含有する、飽和、部分不飽和、または芳香族の3 ~ 7員単環式環または8 ~ 12員縮合二環式環系を指す。このようなアザ環式環は、環員としてN、O、およびSから選択される1 ~ 2個の追加のヘテロ原子を任意選択で含有してもよく、このような置換が化学的に道理にかなっている範囲で任意選択で置換されていてもよい。

【0214】

「重水素化アルキル」は、アルキルの1個または複数の水素原子が重水素で置き換えられているアルキル基を指す。

【0215】

用語「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合が存在するアルキル基のタイプを指す。一部の実施形態では、アルケニル基は、式-C(R)=CR₂を有し、式中、Rは、同じでもまたは異なってもよい、アルケニル基の残りの部分を指す。一部の実施形態では、Rは、Hまたはアルキルである。アルケニル基の非限定的例は、-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CHCH₃、-C(CH₃)=CHCH₃、および-CH₂CH=CH₂を含む。

【0216】

用語「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合が存在するアルキル基のタイプを指す。一部の実施形態では、アルキニル基は、式-C-C-Rを有し、式中、Rは、アルキニル基の残りの部分を指す。一部の実施形態では、Rは、Hまたはアルキルである。アルキニル基の非限定的例は、-CCH、-CCCH₃、-C CCH₂CH₃、-CH₂CCHを含む。

【0217】

「アルコキシ」基は、(アルキル)O-基を指し、ここでアルキルは、本明細書に定義されている通りである。

【0218】

10

20

30

40

50

用語「アルキルアミン」は、 $-N(\text{アルキル})_xH_y$ 基を指し、式中、 x は、0 であり、 y は、2 であるか、または x は、1 であり、 y は、1 であるか、または x は、2 であり、 y は、0 である。

【0219】

用語「芳香族」は、 $4n+2$ 個の電子を含有する非局在化電子系を有する平面状の環を指し、 n は、整数である。用語「芳香族」は、炭素環式アリール（「アリール」、例えば、フェニル）および複素環式アリール（または「ヘテロアリール」もしくは「ヘテロ芳香族」）基（例えば、ピリジン）の両方を含む。この用語は、単環式または縮合環多環式（すなわち、炭素原子の隣接する対を共有する環）基を含む。

【0220】

用語「炭素環式」または「炭素環」は、環の骨格を形成する原子が全て炭素原子である、環または環系を指す。このように、この用語は、炭素環式を、環骨格が炭素とは異なる少なくとも1個の原子を含有する「複素環式」環または「複素環」と区別する。一部の実施形態では、二環式炭素環の2個の環のうちの少なくとも1個は、芳香族である。一部の実施形態では、二環式炭素環の両方の環は、芳香族である。

【0221】

本明細書において使用する場合、用語「アリール」は、環を形成する原子のそれぞれが炭素原子である芳香族環を指す。一態様では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。一部の実施形態では、アリールは、フェニルである。一部の実施形態では、アリールは、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。構造によって、アリール基は、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、アリーレン基）である。

【0222】

用語「シクロアルキル」は、環を形成する原子（すなわち、骨格原子）のそれぞれが炭素原子である、単環式または多環式脂肪族、非芳香族ラジカルを指す。一部の実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状または架橋化合物である。一部の実施形態では、シクロアルキルは、芳香族環と任意選択で縮合しており、付着点は、芳香族環炭素原子ではない炭素において存在する。シクロアルキル基は、3～10個の環原子を有する基を含む。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニルおよびビシクロ(bicyclo) [1.1.1] ペンチルから選択される。一部の実施形態では、シクロアルキルは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0223】

用語「ハロ」、または代わりに、「ハロゲン」もしくは「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。一部の実施形態では、ハロは、フルオロ、クロロ、またはブロモである。

【0224】

用語「フルオロアルキル」は、1個または複数の水素原子がフッ素原子によって置き換えられているアルキルを指す。一態様では、フルオロアルキル(fluoralkyl)は、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキルである。

【0225】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの1個または複数の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ ）、硫黄、またはこれらの組合せから選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子において分子の残りに付着している。一態様では、ヘテロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルである。

【0226】

用語「複素環」または「複素環式」は、環（複数可）中に1～4個のヘテロ原子を含有する、ヘテロ芳香族環（またヘテロアリールとして公知である）およびヘテロシクロアルキル環（またヘテロ脂環式基として公知である）を指し、ここで環（複数可）中の各ヘテ

10

20

30

40

50

口原子は、O、SおよびNから選択され、各複素環式基は、その環系において3～10個の原子を有し、ただし、いかなる環も、2個の隣接するOまたはS原子を含有しないことを条件とする。非芳香族複素環式基（またヘテロシクロアルキルとして公知である）は、その環系において3～10個の原子を有する環を含み、芳香族複素環式基は、その環系において5～10個の原子を有する環を含む。複素環式基は、ベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサンル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセバニル、チエバニル、オキサゼビニル、ジアゼビニル、チアゼビニル、
10 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン-2-イル、ピロリン-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサンル、1, 3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1, 3-ジオニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オニル、3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、イソインドリン-1, 3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オニル、およびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、ブテリジニル、ブリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。上記の基は、それが可能である場合、C-付着（もしくはC-連結）またはN-付着である。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル(N-付着)またはピロール-3-イル(C-付着)の両方を含む。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール-1-イルもしくはイミダゾール-3-イル(両方とも、N-付着)またはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルもしくはイミダゾール-5-イル(全て、C-付着)を含む。複素環式基は、ベンゾ縮合環系を含む。ピロリジン-2-オンなどの非芳香族複素環は、1個または2個のオキソ(=O)部分で任意選択で置換されている。一部の実施形態では、二環式複素環の2個の環のうちの少なくとも1個は、芳香族である。一部の実施形態では、二環式複素環の両方の環は、芳香族である。
20 30 30

【0227】

用語「ヘテロアリール」、または代わりに、「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。ヘテロアリール基の実例は、単環式ヘテロアリールおよび二環式ヘテロアリールを含む。単環式ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。二環式ヘテロアリールは、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ブリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 8-ナフチリジン、およびブテリジンを含む。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、環中に0～4個のN原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、環中に1～4個のN原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、環中
40 50

に 0 ~ 4 個の N 原子、 0 ~ 1 個の O 原子、 および 0 ~ 1 個の S 原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、環中に 1 ~ 4 個の N 原子、 0 ~ 1 個の O 原子、 および 0 ~ 1 個の S 原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、 C₁ ~ C₉ ヘテロアリールである。一部の実施形態では、単環式ヘテロアリールは、 C₁ ~ C₅ ヘテロアリールである。一部の実施形態では、単環式ヘテロアリールは、5 員または 6 員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、二環式ヘテロアリールは、 C₆ ~ C₉ ヘテロアリールである。

【 0 2 2 8 】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロ脂環式」基は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、アリールまたはヘテロアリールと縮合している。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン - 2 - オニル、ピロリジン - 2, 5 - ジチオニル、ピロリジン - 2, 5 - ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン - 2 - オニル、またはチアゾリジン - 2 - オニルである。ヘテロ脂環式という用語はまた、これらに限定されないが、単糖類、二糖類およびオリゴ糖類を含めた炭水化物の全ての環形態を含む。一態様では、ヘテロシクロアルキルは、 C₂ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキルである。別の態様では、ヘテロシクロアルキルは、 C₄ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環中に 0 ~ 2 個の N 原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環中に 0 ~ 2 個の N 原子、 0 ~ 2 個の O 原子および 0 ~ 1 個の S 原子を含有する。

【 0 2 2 9 】

用語「結合」または「単結合」は、結合によって接合した原子が、より大きな下部構造の部分であると考えられるとき、2 個の原子、または 2 つの部分の間の化学結合を指す。一態様では、本明細書に記載されている基が結合であるとき、参照した基は存在せず、それによって結合が残りの特定された基の間で形成されることを可能とする。

【 0 2 3 0 】

用語「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子中に埋め込まれているか、または分子に付加している、しばしば認識される化学的実体である。

【 0 2 3 1 】

用語「任意選択で置換されている」または「置換されている」は、参照した基が、ハロゲン、 - C N、 - NH₂、 - NH (アルキル)、 - N (アルキル)₂、 - OH、 - CO₂H、 - CO₂アルキル、 - C (= O) NH₂、 - C (= O) NH (アルキル)、 - C (= O) N (アルキル)₂、 - S (= O)₂ NH₂、 - S (= O)₂ NH (アルキル)、 - S (= O)₂ N (アルキル)₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから個々におよび独立に選択される 1 個または複数の追加の基で任意選択で置換されていることを意味する。一部の他の実施形態では、任意選択の置換基は、ハロゲン、 - C N、 - NH₂、 - NH (CH₃)、 - N (CH₃)₂、 - OH、 - CO₂H、 - CO₂ (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - C (= O) NH₂、 - C (= O) NH (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - C (= O) N (C₁ ~ C₄ アルキル)₂、 - S (= O)₂ NH₂、 - S (= O)₂ NH (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - S (= O)₂ N (C₁ ~ C₄ アルキル)₂、C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₁ ~ C₄ フルオロアルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₁ ~ C₄ フルオロアルコキシ、 - SC₁ ~ C₄ アルキル、 - S (= O) C₁ ~ C₄ アルキル、および - S (= O)₂ C₁ ~ C₄ アルキルから独立に選択される。一部の実施形態では、任意選択の置換基は、ハロゲン、 - C N、 - NH₂、 - OH、 - NH (CH₃) 40

10

20

30

40

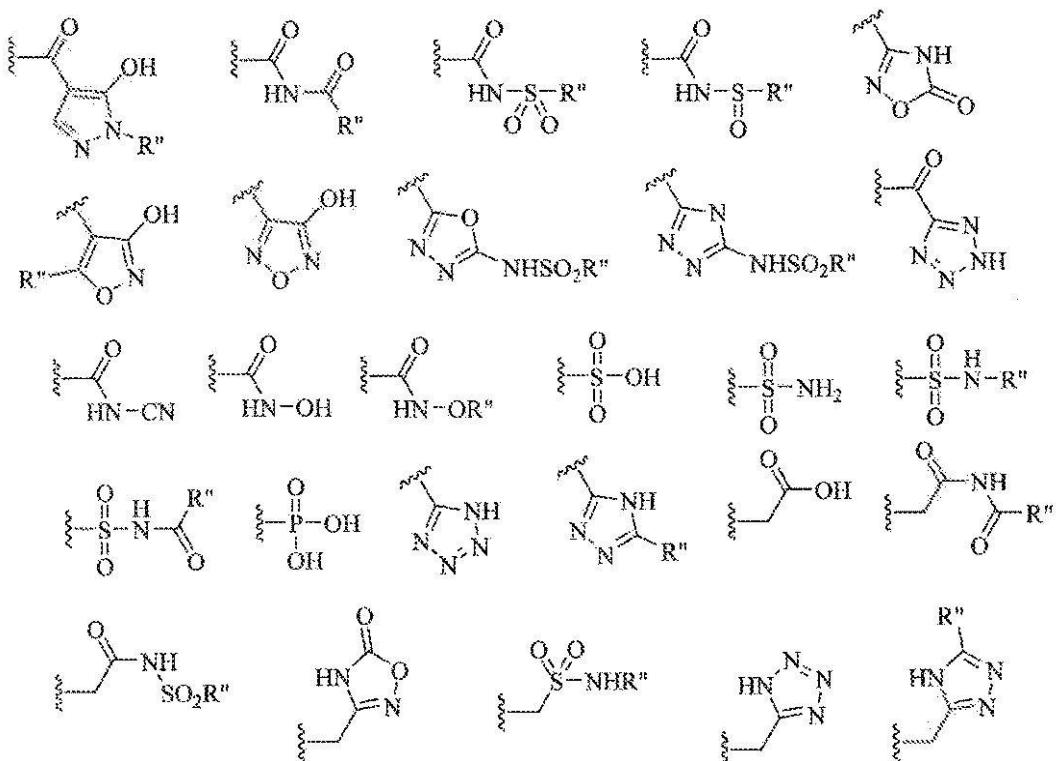
50

、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、および-OCHF₃から独立に選択される。一部の実施形態では、置換された基は、前述の基の1個または2個で置換されている。一部の実施形態では、脂肪族炭素原子(非環状または環状)上の任意選択の置換基は、オキソ(=O)を含む。

【0232】

本明細書において使用する「カルボキシレートバイオアイソスター」または「カルボキシバイオアイソスター」は、生理学的pHで相当な程度まで負に荷電していると予想される部分を指す。ある特定の実施形態では、カルボキシレートバイオアイソスターは、

【化45】



10

20

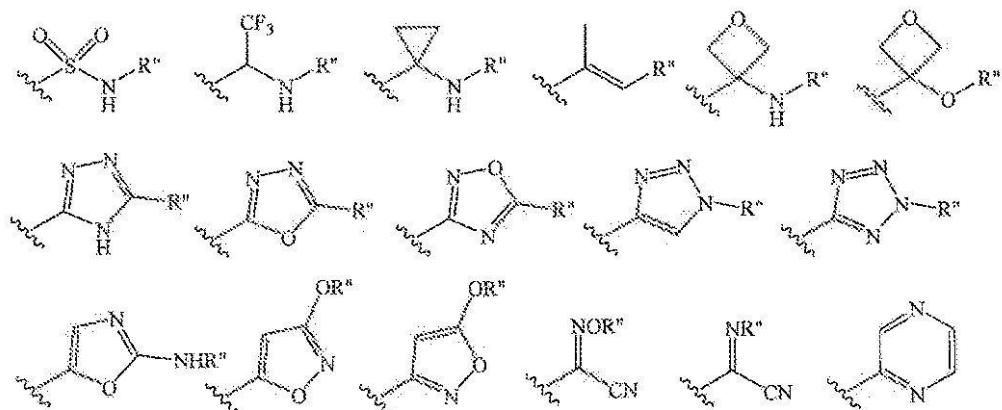
30

からなる群より選択される部分、および上記の塩であり、式中、各R''は、独立に、H、もしくはC₁~₁₀アルキル、C₂~₁₀アルケニル、C₂~₁₀ヘテロアルキル、C₃~₈炭素環式環からなる群より選択される任意選択で置換されているメンバーであるか、またはR''は、任意選択で置換されているC₃~₈炭素環式環もしくはC₃~₈複素環式環で置換されている、C₁~₁₀アルキル、C₂~₁₀アルケニル、もしくはC₂~₁₀ヘテロアルキルである。

【0233】

本明細書において使用するアミドバイオアイソスターおよびエステルバイオアイソスターは、下記の例によって表される部分を指し、

【化46】



10

式中、各 R'' は、独立に、H、もしくは C_{1～10} アルキル、C_{2～10} アルケニル、C_{2～10} ヘテロアルキル、C_{3～8} 炭素環式環からなる群より選択される任意選択で置換されているメンバーであるか、または R'' は、任意選択で置換されている C_{3～8} 炭素環式環もしくは C_{3～8} 複素環式環で置換されている、C_{1～10} アルキル、C_{2～10} アルケニル、もしくは C_{2～10} ヘテロアルキルである。

【0234】

本明細書において提示される化合物は、1つまたは複数の立体中心を有し得、各中心は、R または S 配置で存在し得る。本明細書において提示される化合物は、全てのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、およびエピマー形態、ならびに適当なこれらの混合物を含む。立体異性体は、必要に応じて、当技術分野において公知の方法、例えば、キラルクロマトグラフィーカラムまたは立体選択的合成による個々の立体異性体の分離によって得てもよい。

20

【0235】

「第四級アミン」は、構造 N R₄⁺ の正に荷電している多原子イオンであり、式中、R は、アルキルまたはアリール基である。第四級アミンを構成する4個のR基は、同じでもまたは異なってもよく、互いに接続し得る。第四級アミンは、四級化 (quaternization) と称されるプロセスにおける第三級アミンのアルキル化によって、および当技術分野において公知の他の方法によって調製することができる。

30

【0236】

用語「許容される」は、製剤、組成物または成分に関して、本明細書において使用する場合、処置される被験体の全般的な健康状態 (general health) に対して持続性の有害な効果を有さないことを意味する。

【0237】

用語「モジュレートする」は、本明細書において使用する場合、ほんの一例として、標的の活性を増進するか、標的の活性を阻害するか、標的の活性を限定するか、または標的の活性を延長させることを含めて標的の活性を変化させるために、標的と直接的または間接的に相互作用することを意味する。

40

【0238】

用語「モジュレーター」は、本明細書において使用する場合、標的と直接的または間接的に相互作用する分子を指す。相互作用には、これらに限定されないが、アゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、ディグレーダー (degrader)、またはこれらの組合せの相互作用が含まれる。一部の実施形態では、モジュレーターは、アンタゴニストである。一部の実施形態では、モジュレーターは、ディグレーダーである。

【0239】

用語「投与する」、「投与すること」、「投与」などは、本明細書において使用する場合、生物学的作用の所望の部位への化合物または組成物の送達を可能とするために使用し

50

得る方法を指す。これらの方には、これらに限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内または注入を含めた）、局所および直腸投与が含まれる。当業者は、本明細書に記載されている化合物および方法と共に用いることができる投与技術に精通している。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物および組成物は、経口的に投与される。

【0240】

用語「共投与（co-administration）」などは、本明細書において使用する場合、単一の患者への選択した治療剤の投与を包含することを意味し、薬剤が同じもしくは異なる投与経路によって、または同じもしくは異なる時に投与される処置レジメンを含むことを意図する。

10

【0241】

用語「有効量」または「治療有効量」は、本明細書において使用する場合、処置される疾患または状態の症状の1つまたは複数をある程度軽減させる、投与される薬剤または化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の徵候、症状、もしくは原因の低減および／もしくは緩和、または生物系の任意の他の所望の変化を含む。例えば、治療上の使用のための「有効量」は、疾患症状における臨床的に有意な減少を提供するのに必要とされる、本明細書に開示されているような化合物を含む組成物の量である。適当な「有効」量は、任意の個々の場合において、用量増大研究などの技術を使用して任意選択で決定される。

【0242】

用語「増進する」または「増進すること」は、本明細書において使用する場合、所望の効果を効力または持続時間において増加するか、または延長することを意味する。このように、治療剤の効果の増進に関して、用語「増進すること」は、効力または持続時間において、系に対する他の治療剤の効果を増加させるか、または延長する能力を指す。「増強有効量」は、本明細書において使用する場合、所望の系における別の治療剤の効果を増進するのに適した量を指す。

20

【0243】

用語「薬学的組合せ」は、本明細書において使用する場合、1種超の活性成分を混合するまたは合わせることからもたらされる生成物を意味し、活性成分の固定された組合せおよび固定されていない組合せの両方を含む。用語「固定された組合せ」は、活性成分、例えば、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、および併用剤（co-agent）の両方が、単一の実体または投与量の形態で患者に同時に投与されることを意味する。用語「固定されていない組合せ」は、活性成分、例えば、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、および併用剤が、特定の介在する時間の限定を伴わずに同時に、併行的にまたは逐次的に患者に別々の実体として投与されることを意味し、このような投与は、患者の体において有効なレベルの2種の化合物を提供する。後者はまた、カクテル療法（cocktail therapy）、例えば、3種またはそれ超の活性成分の投与に適用される。

30

【0244】

用語「キット」および「製造品」は、同義語として使用される。

【0245】

用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例には、これらに限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバー：ヒト、ヒトではない靈長類、例えば、チンパンジー、および他の類人猿およびサル種；農場動物、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ；家畜、例えば、ウサギ、イヌ、およびネコ；げっ歯類、例えば、ラット、マウスおよびモルモットなどを含めた実験動物が含まれる。一態様では、哺乳動物は、ヒトである。

40

【0246】

用語「処置する」、「処置すること」または「処置」は、本明細書において使用する場合、疾患もしくは状態の少なくとも1つの症状を緩和するか、和らげるか、もしくは回復させるか、追加の症状を予防するか、疾患もしくは状態を阻害するか、例えば、疾患もし

50

くは状態の発生を抑止するか、疾患もしくは状態を軽減させるか、疾患もしくは状態の退行をもたらすか、疾患もしくは状態によってもたらされる状態を軽減させるか、または疾患もしくは状態の症状を予防的および／もしくは治療的に停止させることを含む。

【0247】

医薬組成物

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、医薬組成物に製剤化される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の加工を促進する1種または複数の薬学的に許容される不活性成分を使用して、通常の様式で製剤化される。適正な製剤は、選択した投与経路によって決まることが当技術分野で理解される。本明細書に記載されている医薬組成物の概略は、例えば、このような開示について参照により本明細書中に組み込まれているRemington: The Science and Practice of Pharmacy、第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company、1995年); Hoover, John E.、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Co.、Easton, Pennsylvania、1975年; Liberman, H. A. および Lachman, L. 編、Pharmaceutical Dosage Forms、Marcel Decker、New York, N.Y.、1980年; ならびにPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第7版(Lippincott Williams & Wilkins、1999年)に見出される。

【0248】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、単独で、または医薬組成物において薬学的に許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤と組み合わせて投与される。本明細書に記載されている化合物および組成物の投与は、作用の部位への化合物の送達を可能とする任意の方法によってもたらされ得る。これらの方法は、これらに限定されないが、経腸経路(経口、胃または十二指腸への栄養管、直腸坐剤および直腸浣腸を含めた)、非経口経路(動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、髄腔内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外および皮下を含めた注射または注入)、吸入、経皮的、経粘膜的、舌下、口腔内頬側および局所(皮膚上への、皮膚、浣腸、点眼剤、点耳剤、鼻腔内、膣を含めた)投与による送達を含むが、最も適切な経路は、例えば、レシピエントの状態および障害によって決まり得る。ほんの一例として、本明細書に記載されている化合物は、例えば、手術の間の局所注入、局所適用、例えば、クリーム剤もしくは軟膏剤、注射、カテーテル、またはインプラントによって、処置を必要とする領域へと局所的に投与することができる。投与はまた、患部組織または器官の部位における直接の注射によってでよい。

【0249】

一部の実施形態では、経口投与に適した医薬組成物は、それぞれが所定の量の活性成分を含有する、個別単位、例えば、カプセル剤、カシェ剤もしくは錠剤として；散剤もしくは顆粒剤として；水性液体もしくは非水性液体中の溶液剤もしくは懸濁剤として；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして提示される。一部の実施形態では、活性成分は、ボーラス、舐剤またはペースト剤として提示される。

【0250】

経口的に使用することができる医薬組成物は、錠剤、ゼラチンでできている押込嵌めカプセル剤、ならびにゼラチンおよび可塑剤、例えば、グリセロールまたはソルビトールでできている軟質密閉カプセル剤を含む。錠剤は、任意選択で1種または複数の補助成分を伴って、圧縮または成形によって作製し得る。圧縮錠剤は、結合剤、不活性な希釈剤、または滑沢剤、表面活性剤または分散化剤と任意選択で混合した、易流動性形態、例えば、散剤または顆粒剤の活性成分を適切な機械において圧縮することによって調製し得る。成形錠剤は、適切な機械において不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を成

10

20

30

40

50

形することによって作製し得る。一部の実施形態では、錠剤はコーティングしたは刻み目を入れ、その中の活性成分の緩徐または制御放出を実現するために製剤化される。経口投与のための全ての製剤は、このような投与に適した投与量であるべきである。押込嵌めカプセル剤は、充填剤、例えば、ラクトース、結合剤、例えば、デンプン、および／または滑沢剤、例えば、タルクもしくはステアリン酸マグネシウム、および任意選択で、安定剤と混合した、活性成分を含有することができる。軟質カプセル剤において、活性化合物は、適切な液体、例えば、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールに溶解または懸濁し得る。一部の実施形態では、安定剤を加える。糖衣錠コアは、適切なコーティングと共に提供される。この目的のために、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、carbopolゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカーレ溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を任意選択で含有し得る、濃縮された糖溶液を使用し得る。色素または顔料を、同定のために、または活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングに加えてよい。

【0251】

一部の実施形態では、医薬組成物は、注射による、例えば、ボーラス注射または連続的注入による非経口投与のために製剤化される。注射のための製剤は、単位剤形、例えば、アンプル中で、または加えられた保存剤を有する複数用量容器中で提示し得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、溶液剤またはエマルジョンなどの形態をとってもよく、調合剤 (formulatory agent)、例えば、懸濁化剤、安定化剤および／または分散化剤を含有し得る。組成物は、単位用量または複数用量容器、例えば、密封されたアンプルおよびバイアル中で提示してもよく、使用の直前に無菌の液体担体、例えば、食塩水または発熱物質を含まない無菌の水を添加することのみを必要とする、粉末形態で、またはフリーズドライ（凍結乾燥）した状態で貯蔵し得る。即席注射液および懸濁剤は、従前に記載された種類の無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製し得る。

【0252】

非経口投与のための医薬組成物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および製剤を意図するレシピエントの血液と等張とさせる溶質を含有し得る、活性化合物の水性および非水性（油性）の無菌注射液；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る、水性および非水性の無菌懸濁剤を含む。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、脂肪油、例えば、ゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルもしくはトリグリセリド、またはリポソームを含む。水性注射用懸濁剤は、懸濁剤の粘度を増加させる物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランを含有し得る。任意選択で、懸濁剤はまた、適切な安定剤、または高度に濃縮された溶液の調製を可能とする化合物の溶解度を増加させる薬剤を含有し得る。

【0253】

医薬組成物はまた、デボー調製物として製剤化し得る。このような長時間作用型製剤は、埋込み（例えば、皮下もしくは筋肉内）によって、または筋肉内注射によって投与し得る。このように、例えば、化合物は、適切なポリマー材料もしくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）もしくはイオン交換樹脂と共に、またはあまり可溶性ではない誘導体として、例えば、あまり可溶性ではない塩として製剤化し得る。

【0254】

口腔内類側または舌下投与のために、組成物は、通常の様式で製剤化される錠剤、ロゼンジ剤、香錠、またはゲル剤の形態をとり得る。このような組成物は、風味をつけたベース（basis）、例えば、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に活性成分を含み得る。

【0255】

医薬組成物はまた、直腸用組成物、例えば、通常の坐剤基剤、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、または他のグリセリドを含有する坐剤または停留浣腸などに製剤化し得る。

【0256】

10

20

30

40

50

医薬組成物は、局所的に、すなわち、非全身投与によって投与し得る。これは、化合物が顕著に血流に入らないように、表皮または口腔への外側への本発明の化合物の適用、ならびに耳、眼および鼻へのこのような化合物の点滴注入を含む。対照的に、全身投与は、経口、静脈内、腹腔内および筋肉内投与を指す。

【0257】

局所投与に適した医薬組成物は、炎症の部位への皮膚を通した浸透に適した液体または半液体調製物、例えば、眼、耳または鼻への投与に適した、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤またはペースト剤、およびドロップ剤を含む。活性成分は、局所投与のために、製剤の0.001w/w% ~ 10w/w%、例えば、1重量% ~ 2重量%を構成し得る。

10

【0258】

吸入による投与のための医薬組成物は、注入器、ネプライザー加圧式パック、またはエアゾールスプレーを送達する他の好都合な手段から好都合に送達される。加圧式パックは、適切な噴霧体、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを含み得る。加圧式エアゾールの場合、投与量単位は、計量された量を送達するバルブを設けることによって決定し得る。代わりに、吸入または吹送による投与のために、医薬調製物は、乾燥粉末組成物、例えば、化合物および適切な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンの粉末ミックスの形態をとり得る。粉末組成物は、吸入器または注入器を活用してそこから粉末を投与し得る、単位剤形、例えば、カプセル、カートリッジ、ゼラチンまたはブリストーパックで提示し得る。

20

【0259】

上記で特に言及した成分に加えて、本明細書に記載されている化合物および組成物は、問題になっている製剤のタイプを考慮して当技術分野で通常である他の薬剤を含んでもよく、例えば、経口投与に適したものは、矯味矯臭剤を含み得ることを理解すべきである。

【0260】

投薬の方法および処置レジメン

一実施形態では、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩は、POL1転写を阻害することから利益を得る、哺乳動物における疾患または状態の処置のための医薬の調製において使用される。このような処置を必要とする哺乳動物における本明細書に記載されている疾患または状態のいずれかを処置する方法は、治療有効量の少なくとも1種の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、活性代謝物、プロドラッグ、もしくは薬学的に許容される溶媒和物を含む医薬組成物の、前記哺乳動物への投与を伴う。

30

【0261】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者に有効量の本発明の化合物を投与することを含む、ポリメラーゼI転写と関連する状態を処置する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、酵素と本発明の化合物とを接触させることを含む、ポリメラーゼI転写を阻害する方法を提供する。さらなる実施形態では、本発明は、in vivoで本発明の化合物に変換される第1の化合物を被験体に投与することを含む、ポリメラーゼI転写を阻害する方法を提供する。

40

【0262】

「ポリメラーゼI転写と関連する状態」は、ポリメラーゼI転写の阻害が治療上の利益を提供する障害および疾患、例えば、がん、アレルギー/喘息、免疫系の疾患および状態、炎症、中枢神経系(CNS)の疾患および状態、心血管疾患、ウイルス感染症、皮膚科疾患、ならびに制御されない血管形成と関連する疾患および状態などを含む。一般用語が本明細書においてポリメラーゼI転写と関連する状態を説明するために使用される場合、様々な診断マニュアルおよび他の材料において言及されているさらに具体的に記載された状態は、本発明の範囲内に含まれることが理解される。

【0263】

50

用語「がん」は、本明細書において使用する場合、制御されない様式で増殖し、場合によって、転移（拡散）する傾向がある、細胞の異常な成長を指す。がんのタイプには、これらに限定されないが、固形腫瘍（例えば、膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、リンパ組織（リンパ腫）、卵巣、脾臓または他の内分泌器官（甲状腺）、前立腺、皮膚（黒色腫）のもの）、または血液腫瘍（例えば、白血病）が含まれる。これらのそれが参照により本明細書中にその全体が組み込まれている、Ding X Zら、Anticancer Drugs、2005年6月；16巻（5号）：467～73頁、Review；Chen Xら、Clin Cancer Res.、2004年10月1日；10巻（19号）：6703～9頁を参照されたい。

【0264】

10

例えば、がんの処置は、これらの組織病理学的な外観に関わらず全ての新形成の処置を含むことが理解される。特に、処置することができるがんには、これらに限定されないが、骨髄線維症、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む）を含めた血液のがん、黒色腫、基底細胞癌、および扁平上皮細胞癌を含めた皮膚のがん、骨、肝臓、肺（小細胞肺腫瘍、非小細胞肺がんおよび気管支肺胞上皮がんを含めた）、脳、乳房、前立腺、喉頭、胆嚢、脾臓、直腸、胆管、副甲状腺、甲状腺、副腎、神経組織、膀胱、脾臓、あご、口、および鼻を含む頭頸部、結腸、胃、睾丸、食道、子宮、子宮頸部および外陰部、結腸直腸、気管支、胆管、膀胱、腎臓、卵巣、脾臓のがん、多発性骨髄腫、リンパ腫、基底細胞癌、潰瘍性および乳頭状タイプの両方の扁平上皮細胞癌、骨肉腫、ユーリング肉腫、細網肉腫（*reticulosarcoma*）、骨髄腫、巨細胞腫、島細胞腫瘍、急性および慢性のリンパ球性および顆粒球性腫瘍、ヘアリーセル腫瘍、腺腫、過形成、髄様癌、褐色細胞腫、粘膜ニューロン（*mucosal neuronoma*）、腸管神経節細胞腫、過形成性角膜神経腫瘍、マルファン様体質腫瘍（*marfanoid habitus tumor*）、ウィルムス腫瘍、精上皮腫、卵巣腫瘍、平滑筋腫瘍（*leiomyomatous tumor*）、子宮頸部異形成および上皮内癌（*in situ carcinoma*）、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、骨髄異形成症候群、菌状息肉腫（*mycosis fungoides*）、横紋筋肉腫、星状細胞腫、非ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、骨原性および他の肉腫、悪性高カルシウム血症、真性多血症（*polycythermia vera*）、腺癌、多形神経膠芽腫（*glioblastoma multiforme*）、神経膠腫、リンパ腫、類表皮癌、ならびに他の癌腫および肉腫が含まれる。

20

【0265】

30

良性腫瘍はまた、本発明の化合物によって処置し得、これらに限定されないが、血管腫、肝細胞腺腫、海綿状血管腫、限局性結節性過形成、聽神経腫、神経線維腫、胆管腺腫、胆管囊胞腺腫（*bile duct cystadenoma*）、線維腫、脂肪腫、平滑筋腫、中皮腫、奇形腫、粘液腫、結節性再生過形成、トラコーマ、化膿性肉芽腫など、ならびに過誤腫状態、例えば、ポイツジエガース症候群（PJS）、コードン病、バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群（BRRS）、プロテウス症候群、レルミット・ダクロス病および結節性硬化症（TSC）を含む。

【0266】

40

本発明の化合物をまた使用して、手術の間の身体組織への侵襲による異常な細胞増殖を処置し得る。これらの侵襲は、種々の外科的処置、例えば、関節手術、腸の手術、およびケロイド瘢痕の結果として生じ得る。線維症性組織を生ずる疾患は、気腫を含む。本発明を使用して処置し得る反復運動障害は、手根管症候群を含む。

【0267】

本発明の化合物はまた、再狭窄の予防、すなわち血管系疾患の処置におけるステントの導入に応答しての、血管系における正常細胞の望まれない増殖の制御において有用であり得る。

【0268】

本発明のPol I転写阻害剤を使用して処置し得る、器官移植と関連する増殖反応は

50

、潜在的な器官拒絶または関連する合併症の一因となる増殖反応を含む。具体的には、これらの増殖反応は、心臓、肺、肝臓、腎臓、および他の体の器官または器官系の移植の間に起こり得る。

【0269】

本発明の化合物はまた、関節リウマチを随伴する異常な血管形成、虚血性再灌流に関連する脳浮腫および傷害、皮質虚血、卵巣過形成および血管分布過多(多嚢胞性卵巣症候群)、子宮内膜症、乾癬、糖尿病性網膜症(diabetic retinopathy)、ならびに他の眼の血管形成疾患、例えば、未熟児網膜症(後水晶体線維増殖症(retrolental fibroplastic))、黄斑変性症、角膜移植片拒絶、血管新生線内障(neurovascular glaucoma)、オスラー・ウェーバー症候群(Osler Webber syndrome)、網膜/脈絡膜血管新生(neuvascularization)および角膜血管新生、ベスト病、近視、視窓(optic pit)、Stargardt病、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、鎌状赤血球貧血、サルコイド、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、頸動脈閉塞性疾患(carotid artery obstructive diseases)、慢性ブドウ膜炎/硝子体炎、マイコバクテリア感染症、ライム病、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosis)、未熟児網膜症、イールズ病、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、ベーチェット病(Bechets diseases)、網膜炎または脈絡膜炎(choroiditis)をもたらす感染症、推定眼ヒストプラスマ症、毛様体扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラズマ症、外傷およびレーザー後合併症、ルベオーシス(rubesis)(隅角の血管新生)と関連する疾患、全ての形態の増殖性硝子体網膜症を含めた、血管結合組織または線維性組織の異常な増殖によって生じる疾患、アトピー性角膜炎、上方輪部角角膜炎(superior limbic keratitis)、翼状片乾燥角膜炎(pterygium keratitis sicca)、シェーグレン、酒さ性ざ瘡、フリクテン症(phylectenulosis)、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植片拒絶、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁性表皮剥離(marginal keratolysis)、多発性動脈炎、ヴェーゲナーサルコイドーシス、強膜炎、類天疱瘡(periphigo id)、放射状角膜切開術、血管新生線内障および水晶体後線維増殖症、梅毒、マイコバクテリア感染症、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、帯状疱疹感染症、原虫感染症、およびカポジ肉腫、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、てんかん、発作、ハンチントン病、ポリグルタミン病、外傷性脳傷害、虚血性および出血性脳卒中；外傷性傷害、急性低酸素症、虚血またはグルタミン酸神経毒性に起因するアポトーシス駆動神経変性疾患を含めた脳虚血または神経変性疾患を含めた、異常な血管形成の処置において有用であり得る。

【0270】

例えば、炎症の処置には、これらに限定されないが、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、アレルギー、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群、ならびに制御されない血管形成と関連する慢性炎症性疾患、炎症性腸疾患、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎、乾癬、サルコイドーシス(sarcoidosis)、ならびに関節リウマチ、サルコイドーシス、ならびに多系統肉芽腫性障害が含まれると理解される。

【0271】

例えば、自己免疫の処置には、これらに限定されないが、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、多発性硬化症、またはシェーグレン症候群が含まれると理解される。

【0272】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている化合物(複数可)を含有する組成

10

20

30

40

50

物は、予防的および／または治療的処置のために投与される。ある特定の治療適用において、組成物は、疾患または状態の症状の少なくとも1つを治癒または少なくとも部分的に抑止するのに十分な量で、疾患または状態を既に患っている患者に投与される。この使用のために有効な量は、疾患または状態の重症度および経過、従前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物への応答、ならびに担当の医師の判断によって決まる。治療有効量は、これらに限定されないが、用量増大および／または用量決定臨床治験（dose ranging clinical trial）を含めた方法によって任意選択で決定される。

【0273】

予防適用において、本明細書に記載されている化合物を含有する組成物は、特定の疾患、障害もしくは状態に対して感受性であるか、またはその他の点でその危険性がある患者に投与される。このような量は、「予防的有効量または用量」であると定義される。この使用において、正確な量はまた、患者の健康状態、体重などによって決まる。患者において使用されるとき、この使用のための有効量は、疾患、障害または状態の重症度および経過、従前の治療、患者の健康状態、および薬物への応答、ならびに担当の医師の判断によって決まる。一態様では、予防的処置は、処置される疾患の少なくとも1つの症状を従前に経験しており、現在寛解期である哺乳動物に、疾患または状態の症状の再発を防止するために、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0274】

患者の状態が改善していないある特定の実施形態では、化合物の投与は、医師の裁量によって、患者の疾患もしくは状態の症状を回復させるか、またはその他の点で制御もしくは制限するために、慢性的に、すなわち、患者の寿命に亘る場合を含めて長時間投与される。

【0275】

患者の状態が改善するある特定の実施形態では、投与される薬物の用量は、ある特定の期間（すなわち、「休薬期間」）一時的に低減または一時的に保留される。特定の実施形態では、休薬期間の長さは、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、または28日超を含めて2日から1年である。休薬期間の間の用量低減は、ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、および100%を含めた、ほんの一例として、10%～100%である。

【0276】

患者の状態の改善が起こると、必要に応じて維持用量を投与する。引き続いて、特定の実施形態では、投与量もしくは投与の頻度、または両方は、改善された疾患、障害または状態が保持されるレベルまで症状に応じて低減される。しかし、ある特定の実施形態では、患者は、症状の任意の再発によって長期ベースで断続的な処置を必要とする。

【0277】

このような量に対応する所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患状態およびその重症度、処置を必要とする被験体または宿主の正体（例えば、体重、性別）などの要因によって変動するが、それにも関わらず、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、処置される状態、および処置される被験体または宿主を含めた、症例を取り巻く特定の状況によって決定される。

【0278】

しかし一般に、成人のヒトの処置のために用いられる用量は典型的には、1日当たり0.01mg～5000mgの範囲である。一態様では、成人のヒトの処置のために用いられる用量は、1日当たり約1mg～約1000mgである。一実施形態では、所望の用量は、単回用量で、または同時にもしくは適当な間隔で、例えば、1日当たり2つ、3つ、4つもしくはそれ超の部分用量として投与される分割用量で好都合に提示される。

10

20

30

40

50

【0279】

一実施形態では、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩に適した1日投与量は、約0.01～約50mg/体重kgである。一部の実施形態では、剤形中の活性剤(active)の1日投与量または量は、個々の処置レジメンに関するいくつかの変数に基づいて、本明細書において示される範囲より低いかまたは高い。様々な実施形態では、1日投与量および単位投与量は、これらに限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または状態、投与のモード、個々の被験体の要件、処置される疾患または状態の重症度、および医師の判断を含めいくつかの変数によって変化する。

【0280】

このような治療レジメンの毒性および治療有効性は、これらに限定されないが、LD₅₀およびED₅₀の決定を含めた、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定される。毒性効果および治療効果の間の用量比は治療指数であり、これはLD₅₀およびED₅₀の間の比として表される。ある特定の実施形態では、細胞培養アッセイおよび動物研究から得られるデータは、ヒトを含めた哺乳動物における使用のために、治療的に有効な1日投与量範囲および/または治療的に有効な単位投与量を製剤化することにおいて使用する。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物の1日投与量は、最小毒性を伴うED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。ある特定の実施形態では、1日投与量範囲および/または単位投与量は、用いる剤形および利用する投与経路によってこの範囲内で変動する。

10

20

【0281】

上記の態様のいずれかは、有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩が、(a) 哺乳動物へと全身的に投与され；かつ/または(b) 哺乳動物へと経口的に投与され；かつ/または(c) 哺乳動物へと静脈内投与され；かつ/または(d) 哺乳動物へと注射によって投与され；かつ/または(e) 哺乳動物へと局所的に投与され；かつ/または(f) 哺乳動物へと非全身的もしくは局所的に投与されるさらなる実施形態である。

【0282】

上記の態様のいずれかは、(i) 化合物が1日1回投与されるか；または(ii) 化合物が哺乳動物に1日の長さに亘り複数回投与されるさらなる実施形態を含めた、有効量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態である。

30

【0283】

上記の態様のいずれかは、(i) 化合物が単回用量におけるように連続的または断続的に投与され；(ii) 複数回投与の間の時間が6時間毎であり、(iii) 化合物が8時間毎に哺乳動物に投与され；(iv) 化合物が12時間毎に哺乳動物に投与され；(v) 化合物が24時間毎に哺乳動物に投与されるさらなる実施形態を含めた、有効量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態である。さらなるまたは代わりの実施形態では、方法は、休薬期間を含み、ここで化合物の投与は、一時的に保留されるか、または投与される化合物の用量は、一時的に低減され、休薬期間の終わりに、化合物の投薬を再開する。一実施形態では、休薬期間の長さは、2日から1年で変動する。

40

【0284】

ある特定の場合において、少なくとも1種の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩を、1種または複数の他の治療剤と組み合わせて投与することは適当である。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1種または複数の抗がん剤をさらに含む。

【0285】

一実施形態では、本明細書に記載されている化合物の1つの治療有効性は、アジュvantの投与によって増進される(すなわち、それ自体でアジュvantは最小の治療上の利益を有するが、別の治療剤と組み合わせて、患者への全体的な治療上の利益が増進される)。あるいは一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物の1つを、また治療上

50

の利益を有する別の薬剤（また治療レジメンを含む）と共に投与することによって、患者が経験する利益は増加する。

【0286】

多種多様の治療剤は、本発明による化合物と治療上の相加効果または相乗効果を有し得る。1種または複数の他の治療剤と共に1種または複数の本発明の化合物を含む併用療法を使用して、例えば、（1）1種もしくは複数の本発明の化合物および／または1種もしくは複数の他の治療剤の治療効果（複数可）を増進し；（2）1種もしくは複数の本発明の化合物および／または1種もしくは複数の他の治療剤によって示される副作用を低減させ；かつ／あるいは（3）1種もしくは複数の本発明の化合物および／または1種もしくは複数の他の治療剤の有効用量を低減させることができる。併用療法は、互いの前または後に薬剤が投与される場合（逐次療法）、および薬剤が同時に投与される場合を網羅することが意図されることが留意される。

10

【0287】

本化合物と組み合わせて使用し得るこのような治療剤の例には、これらに限定されないが、抗細胞増殖剤、抗がん剤、アルキル化剤、抗生剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、植物由来の薬剤、および生物学的薬剤が含まれる。

【0288】

本発明の化合物と組み合わせて有用な抗細胞増殖剤には、これらに限定されないが、レチノイド酸（retinoid acid）およびその誘導体、2-メトキシエストラジオール、ANGIOSTATIN（商標）タンパク質、ENDOSTATIN（商標）タンパク質、スラミン、スクアラミン、メタロプロテイナーゼ-Iの組織阻害剤、メタロプロテイナーゼ-2の組織阻害剤、プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤-1、プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤-2、軟骨由来の阻害剤、パクリタキセル、血小板第4因子、硫酸プロタミン（クルペイン）、硫酸化キチン誘導体（ズワイガニの殻から調製）、硫酸化多糖類ペプチドグリカン複合体（sp-pg）、スタウロスポリン、マトリックス代謝のモジュレーター、これに含まれるものとして例えば、プロリン類似体（1-アゼチジン-2-カルボン酸（LACA）、cisヒドロキシプロリン、d, 1-3, 4-デヒドロプロリン、チアプロリン）、ベータ-アミノプロピオニトリルフマレート、4-プロピル-5-（4-ピリジル）-2（3H）-オキサゾロン、メトレキサート、ミトキサントロン、ヘパリン、インターフェロン、2マクログロブリン-血清、chimp-3、キモスタチン、ベータ-シクロデキストリンテトラデカルフェート、エポネマイシン（eponemycin）；フマギリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、d-ペニシラミン（CDPT）、ベータ-1-抗コラゲナーゼ-血清、アルファ-2-抗プラスミン、ビサントレン、ロベンザリットニナトリウム、n-（2-カルボキシフェニル）-4-クロロアントロニル酸（chloroanthronilic acid）ニナトリウムまたは「CCA」、サリドマイド、血管新生抑制ステロイド（angostatinc steroid）、カルボキシアミノイミダゾール（cargboxynaminolmidazole）、メタロプロテイナーゼ阻害剤、例えば、BB94が含まれる。使用し得る他の抗血管形成剤は、抗体、好ましくは、これらの血管形成成長因子：bFGF、aFGF、FGF-5、VEGFアイソフォーム、VEGF-C、HGF/SFおよびAng-1/Ang-2に対するモノクローナル抗体を含む。

20

30

40

【0289】

mTOR、PI3K、MEK、MAPK、PIMまたはERKキナーゼの阻害剤は、本発明の化合物と組み合わせて有用である。具体的には、（R）-3-（2, 3-ジヒドロキシプロピル）-6-フルオロ-5-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-8-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7（3H, 8H）-ジオンは、本発明の化合物と組み合わせて有用である。ヘッジホッグキナーゼの阻害剤は、本発明の化合物と組み合わせて有用である。プロテアソーム阻害剤、特に、ボルテゾミブは、本発明の化合物と組み合わせて有用である。

【0290】

50

N A E 阻害剤、V P S 3 4 阻害剤、A u r o r a A 阻害剤を含めたオーロラキナーゼ、およびE G F R 阻害剤（抗体およびキナーゼ阻害剤の両方）は、本発明の化合物と組み合わせて有用である。

【 0 2 9 1 】

本明細書において開示されている化合物と組み合わせて有用であるアルキル化剤には、これらに限定されないが、ビスクロロエチルアミン（ナイトロジエンマスターード、例えば、クロランブシリル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスターード）、アジリジン（例えば、チオテバ）、アルキルアルカンスルホネート（*al k y l a l k o n e s u l f o n a t e*）（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン）、非古典的アルキル化剤（アルトレタミン、ダカルバジン、およびプロカルバジン）、白金化合物（カルボプラチン（*c a r b o p l a s t i n*）およびシスプラチン）が含まれる。ポリメラーゼI 阻害剤およびアルキル化剤を含む併用療法は、がんの処置において治療上の相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連する副作用を低減させると予想される。

【 0 2 9 2 】

本明細書において開示されている化合物と組み合わせて有用である抗生剤の例には、これらに限定されないが、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびアントラセンジオン（*a n t h r a c e n e d i o n e*））、マイトイマイシンC、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカトマイシン（*p l i c a t o m y c i n*）が含まれる。これらの抗生剤は、異なる細胞構成要素を標的とすることによって細胞成長を妨げる。

【 0 2 9 3 】

本明細書において開示されている化合物と組み合わせて有用である代謝拮抗剤には、これらに限定されないが、フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン（5-FUDR）、メトトレキサート、ロイコボリン、ヒドロキシ尿素、チオグアニン（6-TG）、メルカプトブリン（6-MP）、シタラビン、ペントスタチン、リン酸フルダラビン、クラドリビン（2-CDA）、アスパラギナーゼ、およびゲムシタビンが含まれる。本明細書において開示されている化合物および代謝拮抗剤を含む併用療法は、がんに対して治療上の相乗効果を有し、かつこれらの化学療法剤と関連する副作用を低減させることが予想される。

【 0 2 9 4 】

本明細書において開示されている化合物と組み合わせて有用であるホルモン剤は、合成エストロゲン（例えば、ジエチルスチルベストロール（*d i e t h y l s t i b e s t r o l*））、抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、フルオキシメステロール（*f l u o x y m e s t e r o l*）およびラロキシフェン）、抗アンドロゲン剤（ビカルタミド、ニルタミド、およびフルタミド）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾールおよびテトラゾール）、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイブロリド、酢酸メゲストロールおよびミフェブリストンを含む。本明細書において開示されている化合物およびホルモン剤を含む併用療法は、がんに対して治療上の相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連する副作用を低減させると予想される。本明細書において開示されている化合物と組み合わせて有用である植物由来の薬剤には、これらに限定されないが、ビンカアルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビンデシン、ビンゾリジン（*v i n z o l i d i n e*）およびビノレルビン）、ポドフィロトキシン（例えば、エトポシド（VP-16）およびテニポシド（VM-26））、タキサン（例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル）が含まれる。これらの植物由来の薬剤は一般に、チューブリンに結合し、有糸分裂を阻害する、有糸分裂阻害剤として作用する。ポドフィロトキシン、例えば、エトポシドは、トポイソメラーゼII と相互作用して、DNA鎖の切断をもたらすことによってDNA合成を妨げると考えられる。本明細書において開示されている化合物および植物由来の薬剤を含む併用療法は、がんに対して治療上の相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連する副作用を低減させると予想される。

10

20

30

40

50

【 0 2 9 5 】

どのような場合でも、処置される疾患、障害または状態に関わらず、患者が経験する全体的な利益は単純に2種の治療剤の相加的なものであるか、または患者は相乗的な利益を経験する。

【 0 2 9 6 】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物の異なる治療有効投与量は、本明細書において開示されている化合物が、1種または複数の追加の薬剤、例えば、追加の治療的に有効な薬物、アジュバントなどと組み合わせて投与されるとき、医薬組成物の製剤化において、および/または処置レジメンにおいて利用される。併用処置レジメンにおいて使用するための薬物および他の薬剤の治療有効投与量は、活性剤自体について本明細書の上で記載したものと同様の手段によって任意選択で決定される。さらに、本明細書に記載されている予防/処置の方法は、メトロノミック投薬の使用、すなわち、毒性の副作用を最小化するためにより頻繁なより低い用量を提供することを包含する。一部の実施形態では、併用処置レジメンは、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩の投与を、本明細書に記載されている第2の薬剤による処置の前、間、または後に開始し、第2の薬剤による処置の間の任意の時まで、または第2の薬剤による処置の終了後に続ける処置レジメンを包含する。これはまた、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、および組み合わせて使用される第2の薬剤が、同時にもしくは異なる時に、および/または処置期間の間に漸減もしくは漸増する間隔で投与される処置を含む。併用処置は、患者の臨床管理を支援するために様々な時に開始および停止する周期的な処置をさらに含む。

10

【 0 2 9 7 】

軽減が求められている状態（複数可）を処置するか、予防するか、または回復させる投与量レジメンは、種々の要因（例えば、被験体が患っている疾患、障害または状態；被験体の年齢、体重、性別、食事、および医学的状態）によって修正されることが理解される。このように、場合によって、実際に用いられる投与量レジメンは変動し、一部の実施形態では、本明細書において記載する投与量レジメンから逸脱する。

20

【 0 2 9 8 】

本明細書に記載されている併用療法のために、共投与された化合物の投与量は、用いられる併用薬物（co-drug）のタイプ、用いられる特定の薬物、処置される疾患または状態などによって変動する。追加の実施形態では、1種または複数の他の治療剤と共に投与されるとき、本明細書において提供される化合物は、1種もしくは複数の他の治療剤と同時に、または逐次的に投与される。

30

【 0 2 9 9 】

併用療法において、複数の治療剤（これらの1つは、本明細書に記載されている化合物の1つである）は、任意の順序でまたはさらには同時に投与される。投与が同時である場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の統合された形態で、または複数の形態（例えば、単一の丸剤として、もしくは2個の別々の丸剤として）で提供される。

【 0 3 0 0 】

本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、および併用療法は、疾患もしくは状態の出現の前、間または後に投与され、化合物を含有する組成物を投与するタイミングは変動する。このように、一実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、予防法として使用され、疾患または状態の出現を予防するために、状態または疾患を発生させる傾向を有する被験体に連続的に投与される。別の実施形態では、化合物および組成物は、症状の間、または症状の開始の後できるだけ早く、被験体に投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、疾患もしくは状態の開始が検出または疑われた後、疾患の処置のために必要とされる期間、できる限り速やかに投与される。一部の実施形態では、処置のために必要とされる長さは変動し、処置の長さは、各被験体の特定のニーズに合うように調節される。例えば、特定の実施形態では、本明細書に記載されている化合物、または化合物を含有する製剤は、少なくとも2週間、約1力

40

50

月から約5年投与される。

【0301】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩は、化学療法、ホルモン遮断療法、放射線療法、モノクローナル抗体、またはこれらの組合せと組み合わせて投与される。

【0302】

化学療法は、1種または複数の抗がん剤の使用を含む。

【実施例】

【0303】

下記の実施例は例示の目的のみのために提供され、本明細書において提供する特許請求の範囲を限定しない。

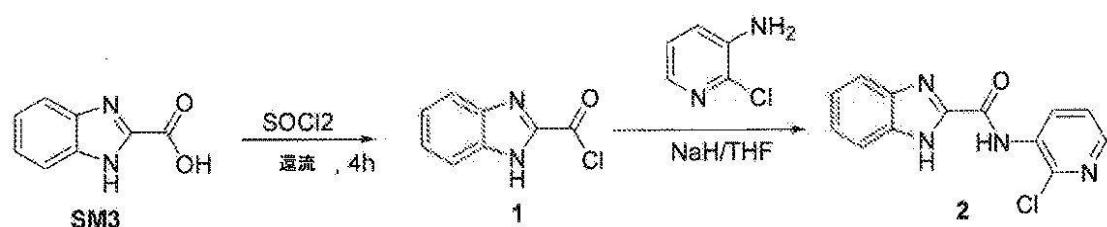
10

【0304】

これまで本発明をおおまかに記載してきたが、例示として提供され、かつ明記されない限り本発明を限定することを意図しない、下記の実施例を参照することによって本発明はより容易に理解される。

(実施例1)

【化47】



20

【0305】

SOCl_2 (20mL) 中の SM3 (648mg, 4mmol) の混合物を4時間還流させ、濃縮し、塩化アシル(化合物1)を得た。2-クロロピリジン-3-アミン (512mg, 4mmol) の乾燥 THF (20mL) 溶液に、氷浴において 60% NaH (480mg, 12mmol) を添加し、氷浴において 0.5 時間攪拌した。

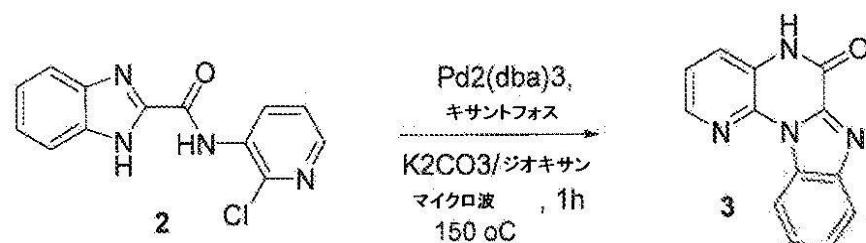
【0306】

30

塩化アシルの乾燥 THF (10mL) 溶液を添加し、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム ($\text{PE/EtOAc} = 5:1 \sim 2:1$) によって精製し、1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-アミド(化合物2) (320mg, 32% 収率) を灰色の固体として得た。LC-MS: 273.1 [M+1]⁺

(実施例2)

【化48】



40

【0307】

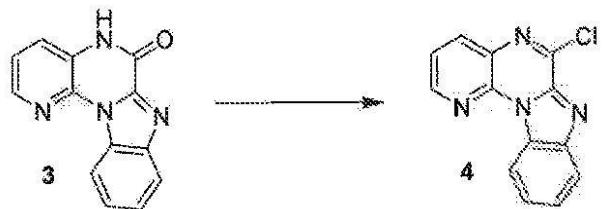
ジオキサン (15mL) 中の化合物2 (320mg, 1.17mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (120mg, 0.23mmol)、キサントフオス (130mg, 0.23mmol) および K_2CO_3 (242mg, 1.75mmol) の混合物を、マイクロ波によって 150 にて 1 時間加熱した。冷却後、混合物を水中に注ぎ、濾過し、 EtOAc で

50

洗浄し、化合物 3 (270 mg、82% 収率) を灰色の固体として得た。L C - M S : 237.2 [M + 1]⁺。

(実施例 3)

【化 4 9】



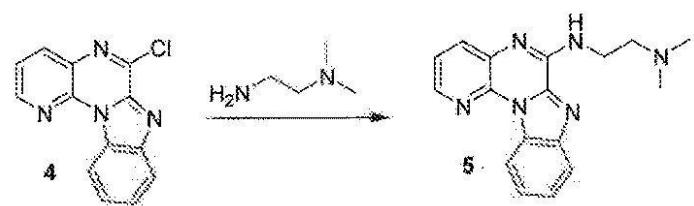
10

【0308】

P O C l₃ (10 ml) 中の化合物 3 (230 mg、0.97 mmol) の混合物を、3 時間還流させながら攪拌した。冷却後、混合物を濃縮し、E t O A c で洗浄し、化合物 4 (210 mg、85% 収率) を灰色の固体として得た。L C - M S : 255.2 [M + 1]⁺。

(実施例 4)

【化 5 0】



20

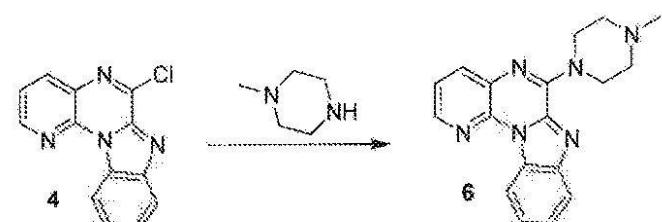
【0309】

ジオキサン (2 ml) 中の化合物 4 (54 mg、0.21 mmol)、P d₂ (d b a)₃ (22.2 mg、0.042 mmol)、キサントフォス (23.6 mg、0.042 mmol)、K₂ C O₃ (43 mg、0.315 mmol) および N 1, N 1 - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (38 mg、0.42 mmol) の混合物を、マイクロ波によって 150 にて 1 時間攪拌した。冷却後、混合物を E t O A c で希釈し、水で洗浄し、濃縮し、プレ - H P L C によって精製し、化合物 5 (16 mg、25% 収率) を淡黄色の固体として得た。L C - M S : 307.2 [M + 1]⁺。

30

(実施例 5)

【化 5 1】



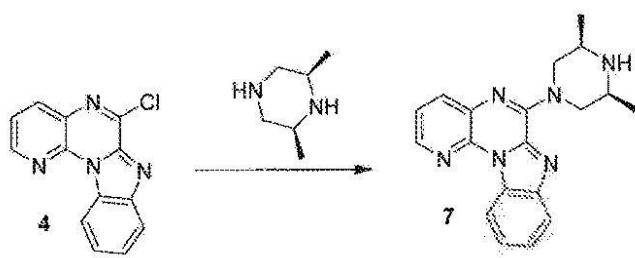
40

【0310】

化合物 6 は、実施例 4 において記載した手順に従って調製する。収率 = 32%、21 mg、淡黄色の固体。L C - M S : 319.2 [M + 1]⁺。

(実施例 6)

【化52】

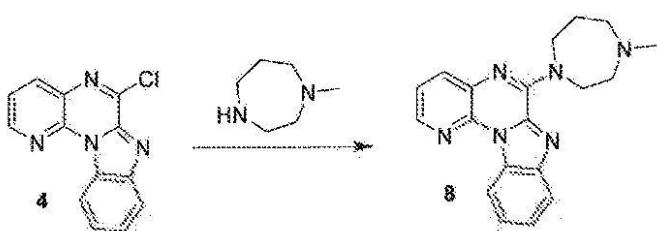


【0311】

化合物7は、実施例4において記載した手順に従って調製する。収率 = 33%、24mg、淡黄色の固体。LC-MS : 333.2 [M + 1]⁺。

(実施例7)

【化53】



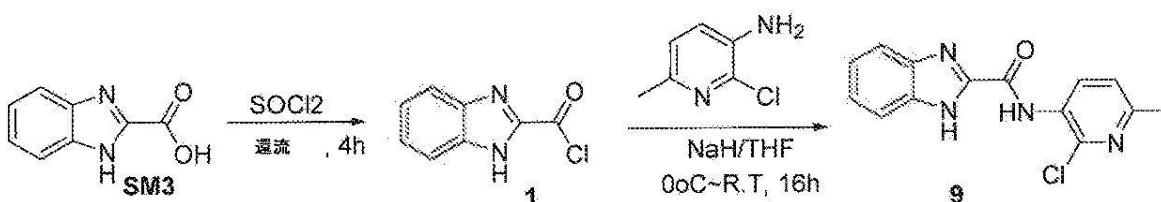
10

【0312】

化合物8は、実施例4において記載した手順に従って調製する。収率 = 33%、23mg、淡黄色の固体。LC-MS : 333.4 [M + 1]⁺。

(実施例8)

【化54】



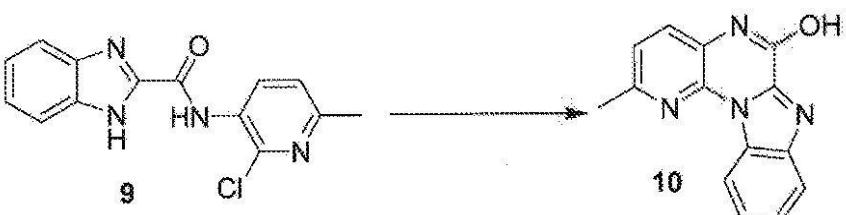
30

【0313】

化合物9は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 32%、380mg、白色の固体。LC-MS : 286.9 [M + 1]⁺。

(実施例9)

【化55】



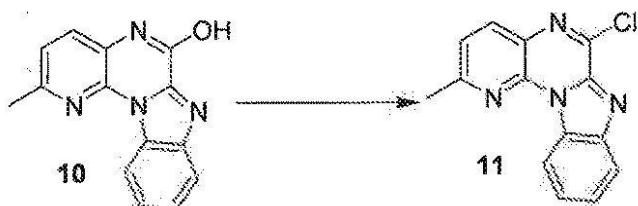
40

【0314】

化合物10は、実施例2において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 98%、362mg、オフホワイトの固体。LC-MS : 251.2 [M + 1]⁺。

(実施例10)

【化56】



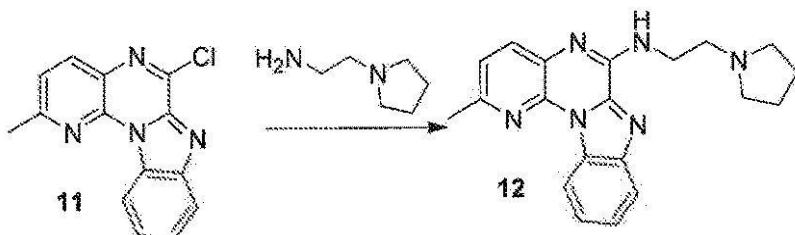
【0315】

化合物11は、実施例3において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 98%、
380mg、茶色の固体。LC-MS: 269.2 [M+1]⁺。

10

(実施例11)

【化57】



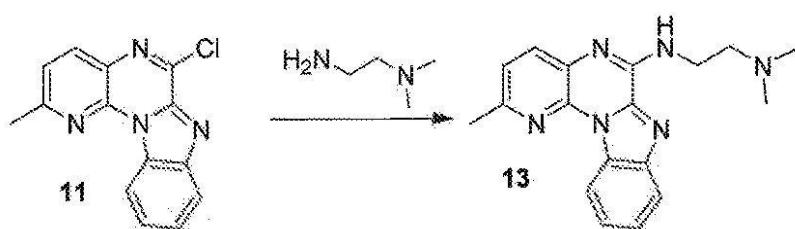
【0316】

20

化合物12は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 30%、
30mg、淡黄色の固体。LC-MS: 347.2 [M+1]⁺。

(実施例12)

【化58】



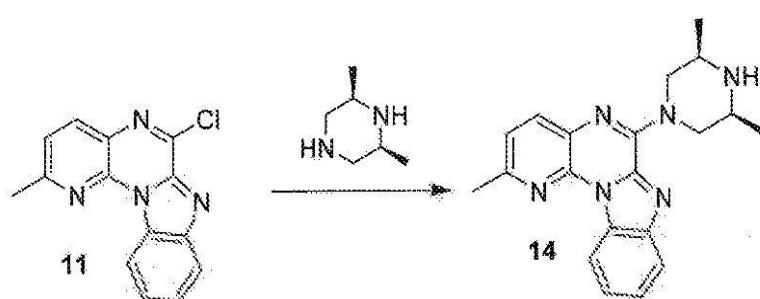
30

【0317】

化合物13は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 33%、
32mg、淡黄色の固体。LC-MS: 321.2 [M+1]⁺。

(実施例12)

【化59】



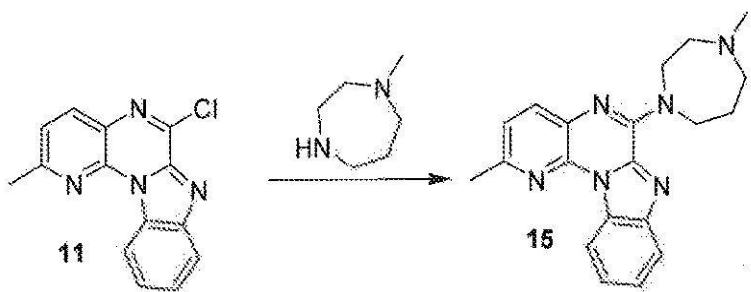
40

【0318】

化合物14は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 28%、
28mg、灰色の固体。LC-MS: 347.2 [M+1]⁺。

(実施例13)

【化 6 0】

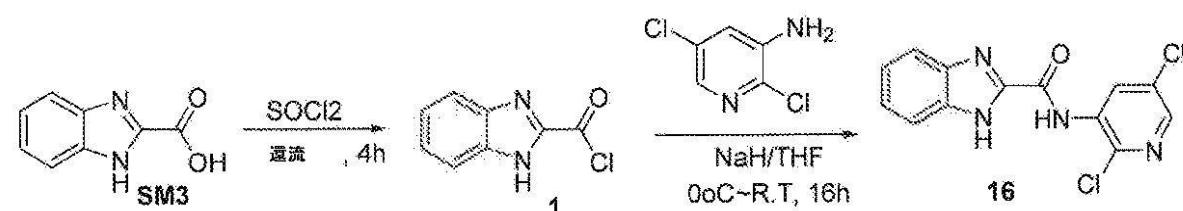


【0319】

化合物 15 は、実施例 4 において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 18 %、
18 mg、灰色の固体。LC-MS : 347.2 [M + 1]⁺。

(実施例 14)

【化 6 1】



10

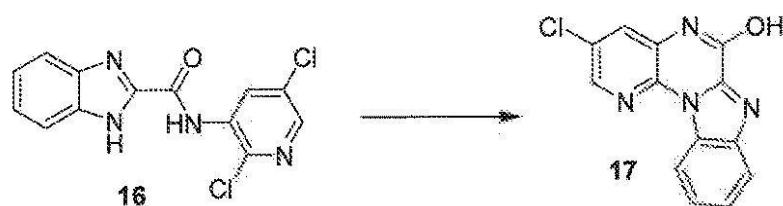
20

【0320】

化合物 16 は、実施例 1 において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 79 %、
900 mg、灰色の固体。LC-MS : 309.1 [M + 1]⁺。

(実施例 15)

【化 6 2】



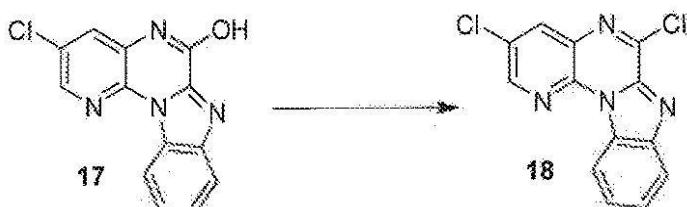
30

【0321】

化合物 17 は、実施例 2 において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 92 %、
365 mg、灰色の固体。LC-MS : 271.1 [M + 1]⁺。

(実施例 16)

【化 6 3】



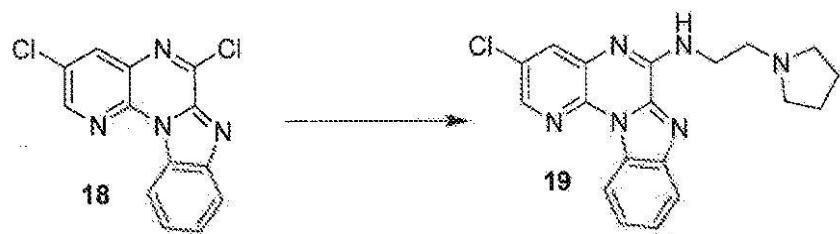
40

【0322】

化合物 18 は、実施例 3 において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 98 %、
380 mg、茶色の固体。LC-MS : 289.1 [M + 1]⁺。

(実施例 17)

【化64】

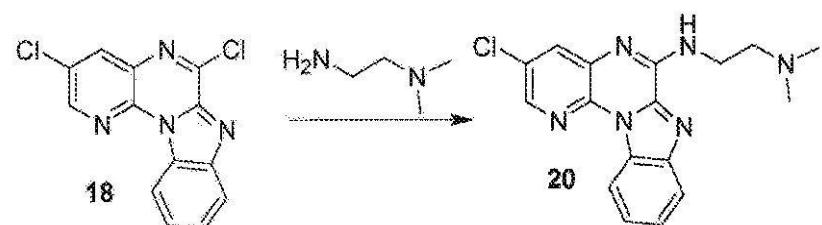


【0323】

化合物19は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 29%、
29 mg、灰色の固体。LC-MS: 367.2 [M + 1]⁺。

(実施例18)

【化65】



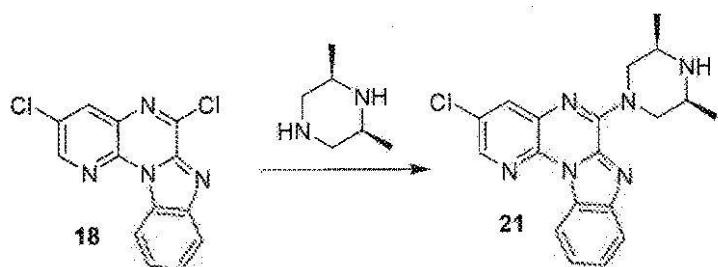
20

【0324】

化合物20は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 20%、
18 mg、灰色の固体。LC-MS: 341.1 [M + 1]⁺。

(実施例19)

【化66】



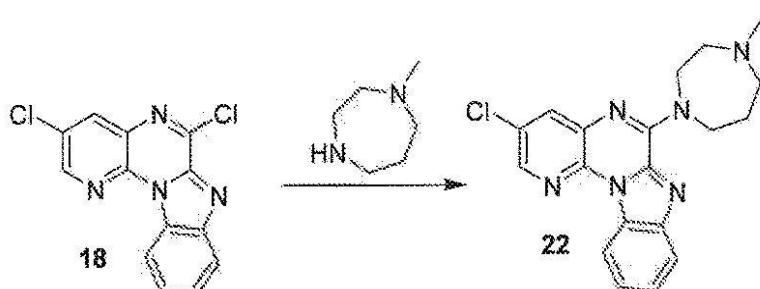
30

【0325】

化合物21は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 17%、
17 mg、灰色の固体。LC-MS: 367.2 [M + 1]⁺。

(実施例20)

【化67】



40

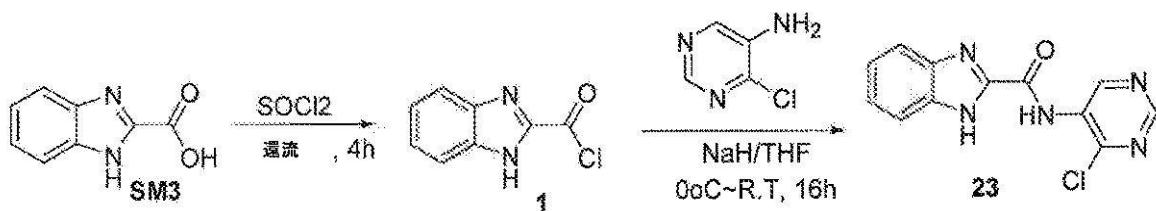
【0326】

化合物22は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 27%、
27 mg、灰色の固体。LC-MS: 367.2 [M + 1]⁺。

(実施例21)

50

【化68】

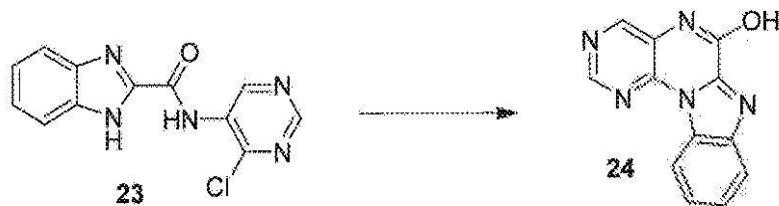


【0327】

化合物23は、実施例1において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 69%、
690mg、灰色の固体。LC-MS: 274.1 [M+1]⁺。

(実施例22)

【化69】



【0328】

化合物24は、実施例2において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 76%、
230mg、灰色の固体。LC-MS: 238.2 [M+1]⁺。

(実施例23)

【化70】

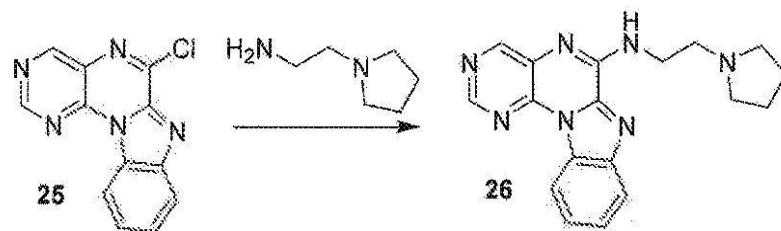


【0329】

化合物25は、実施例3において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 99%、
250mg、茶色の固体。LC-MS: 256.2 [M+1]⁺。

(実施例24)

【化71】

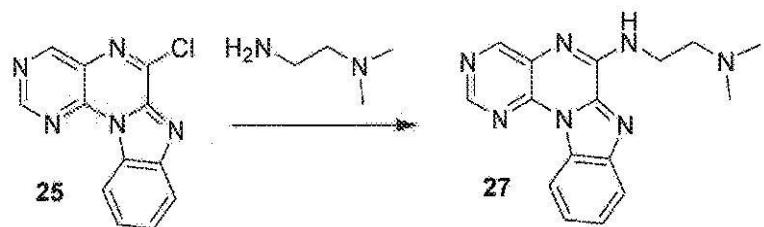


【0330】

化合物26は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 26%、
20mg、灰色の固体。LC-MS: 334.0 [M+1]⁺。

(実施例25)

【化72】



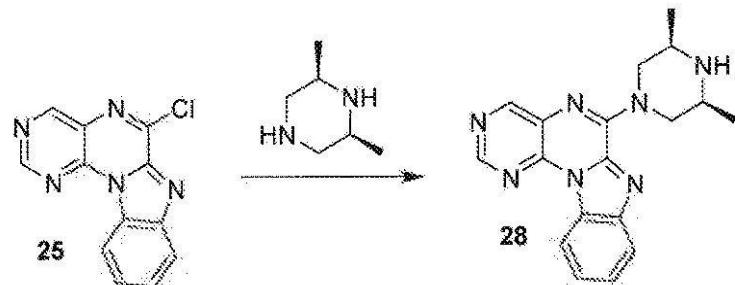
【0331】

化合物27は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 22%、
16mg、灰色の固体。LC-MS: 308.2 [M + 1]⁺。

10

(実施例26)

【化73】



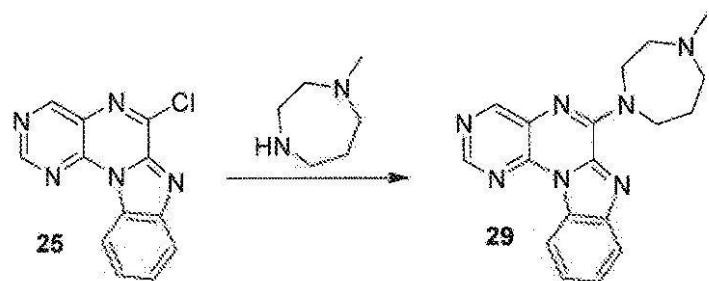
20

【0332】

化合物28は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 23%、
18mg、灰色の固体。LC-MS: 334.2 [M + 1]⁺。

(実施例27)

【化74】



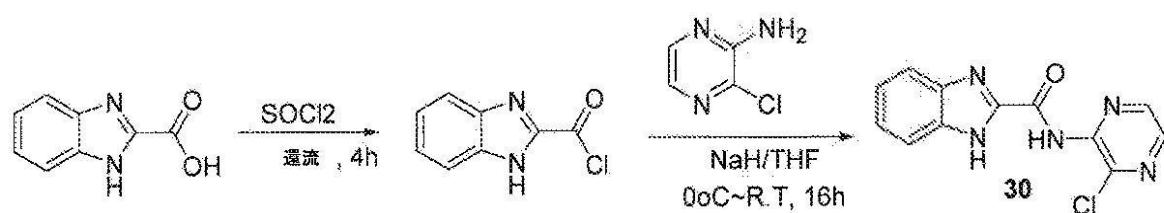
30

【0333】

化合物29は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 28%、
23mg、灰色の固体。LC-MS: 334.2 [M + 1]⁺。

(実施例28)

【化75】



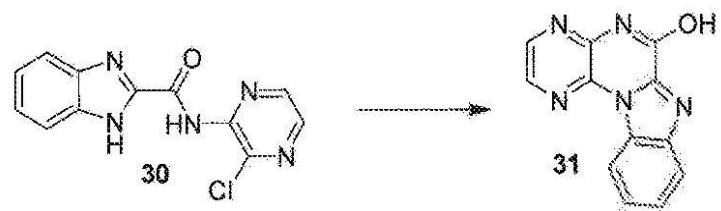
40

【0334】

化合物30は、実施例1において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 65%、
520mg、灰色の固体。LC-MS: 274.1 [M + 1]⁺。

(実施例29)

【化76】



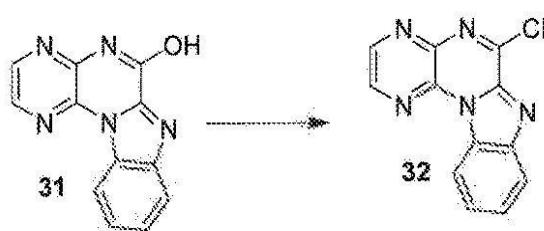
【0335】

化合物31は、実施例2において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 97%、
270mg、灰色の固体。LC-MS: 238.2 [M + 1]⁺。

10

(実施例30)

【化77】



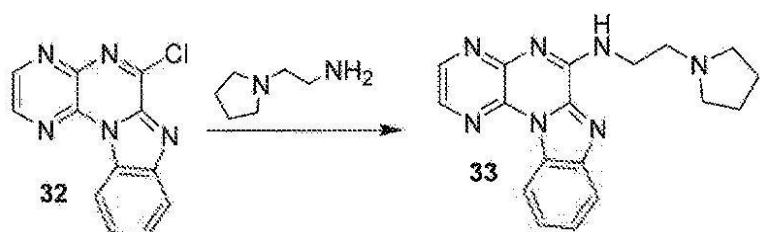
【0336】

20

化合物32は、実施例3において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 92%、
266mg、茶色の固体。LC-MS: 255.9 [M + 1]⁺。

(実施例31)

【化78】



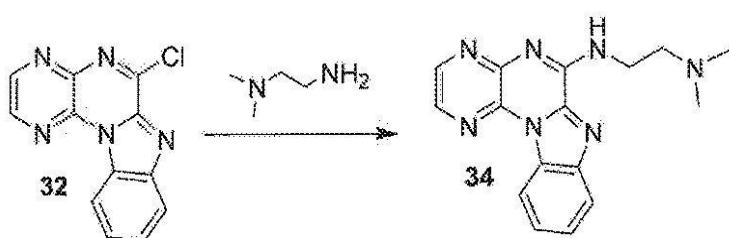
30

【0337】

化合物33は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 26%、
20mg、灰色の固体。LC-MS: 334.3 [M + 1]⁺。

(実施例32)

【化79】



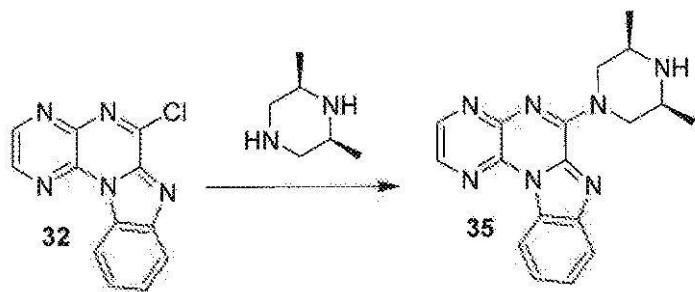
40

【0338】

化合物34は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 22%、
16mg、灰色の固体。LC-MS: 308.3 [M + 1]⁺。

(実施例33)

【化 8 0】

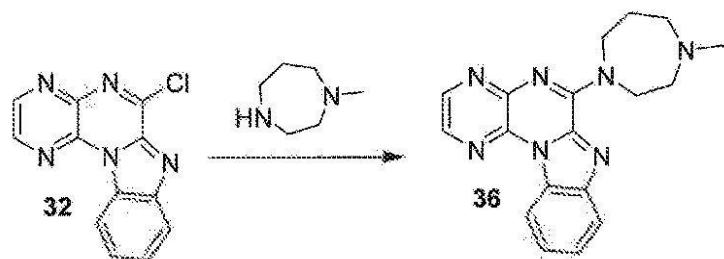


【0339】

化合物 35 は、実施例 4 において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 23%、
1.8 mg、灰色の固体。LC-MS : 334.2 [M + 1]⁺。

(実施例 34)

【化 8 1】



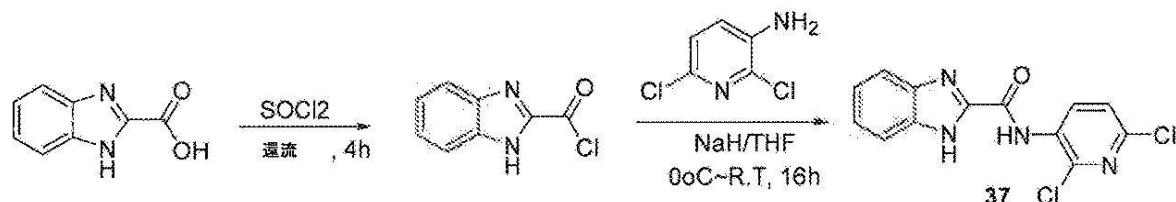
10

【0340】

化合物 36 は、実施例 4 において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 28%、
2.3 mg、灰色の固体。LC-MS : 334.2 [M + 1]⁺。

(実施例 35)

【化 8 2】



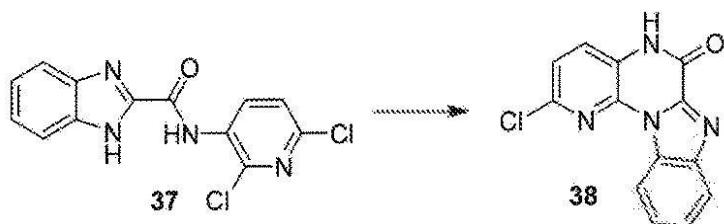
20

【0341】

化合物 37 は、実施例 1 において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 76%、
7.40 mg、茶色の固体。LC-MS : 307.1 [M + 1]⁺。

(実施例 36)

【化 8 3】



30

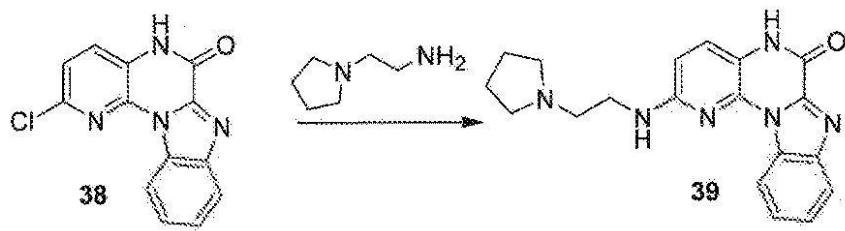
【0342】

化合物 38 は、実施例 2 において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 71%、
2.20 mg、茶色の固体。LC-MS : 271.1 [M + 1]⁺。

(実施例 37)

40

【化 8 4】

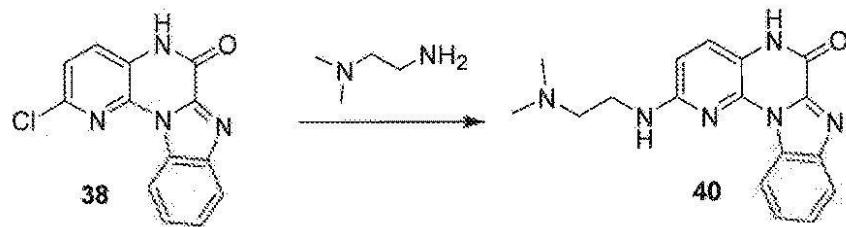


【0343】

化合物39は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 40%、
2.8 mg、黄色の固体。LC-MS: 349.1 [M + 1]⁺。

(実施例38)

【化 8 5】



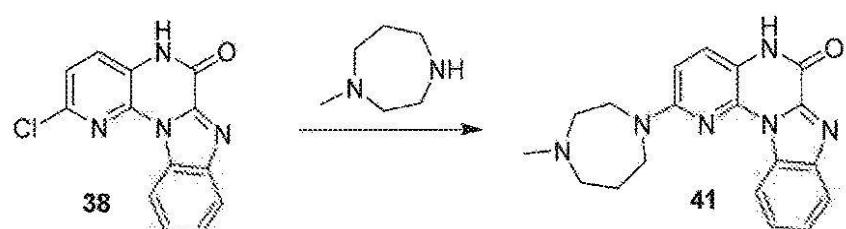
20

【0344】

化合物40は、実施例4において概要を述べた手順に従って調製する。収率 = 32%、
2.3 mg、黄色の固体。LC-MS: 323.0 [M + 1]⁺。

(実施例39)

【化 8 6】



30

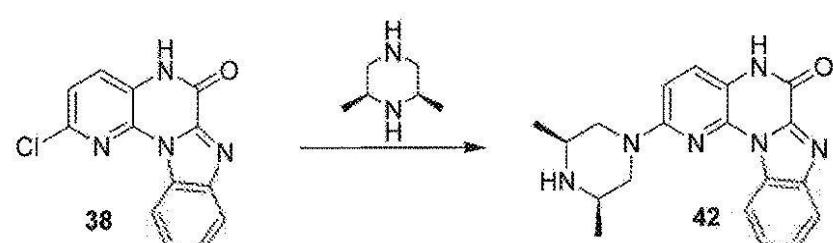
【0345】

化合物38 (370 mg、1.37 mmol) およびN-メチルホモピペラジン (313 mg、2.75 mmol) のNMP (15 mL) 溶液を、マイクロ波によって200にて7時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をMeOHで洗浄し、2-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-5H-1,5,7,11b-テトラアザ-ベンゾ[c]フルオレン-6-オン (化合物41) (260 mg、収率 = 54%) を茶色の固体として得た。LC-MS: 349.1 [M + 1]⁺。

(実施例40)

40

【化 8 7】



【0346】

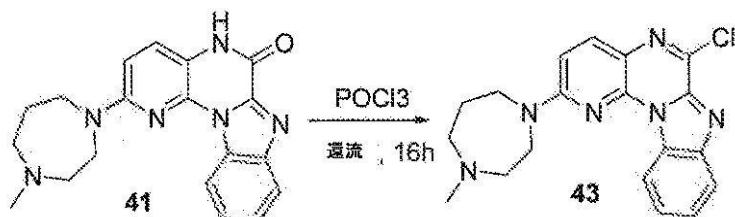
化合物42は、実施例38において記載した手順に従って調製する。収率 = 28%、1 mg

50

6 mg、黄色の固体。LC-MS: 349.3 [M+1]⁺。

(実施例41)

【化88】



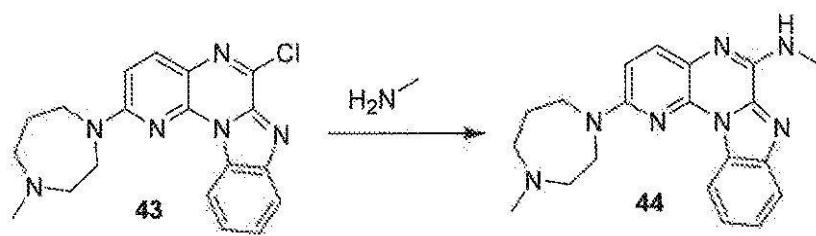
10

【0347】

化合物43は、実施例3において記載した手順に従って調製する。収率 = 98%、270 mg、茶色の固体。LC-MS: 367.3 [M+1]⁺。

(実施例42)

【化89】



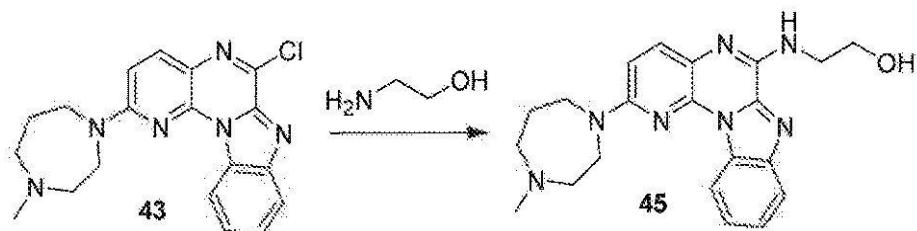
20

【0348】

化合物43 (70 mg、0.191 mmol) のCH₃NH₂/EtOH (2M、2mL) 懸濁物を16時間加熱還流させた。冷却後、混合物を濃縮し、残渣を水に添加し、室温で1時間攪拌し、濾過し、CH₃CNで洗浄し、所望の生成物 (68 mg、98%収率) を黄色の固体として得た。LC-MS: 362.3 [M+1]⁺。

(実施例43)

【化90】



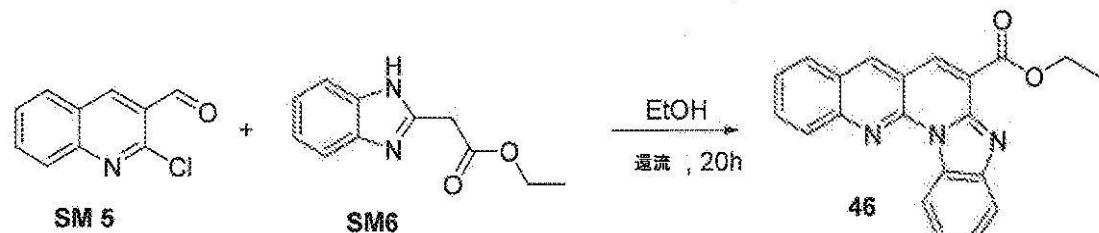
30

【0349】

化合物45は、実施例41において記載した手順に従って調製する。LC-MS: Rt = 1.06分、392.4 [M+1]⁺

(実施例44)

【化91】



40

【0350】

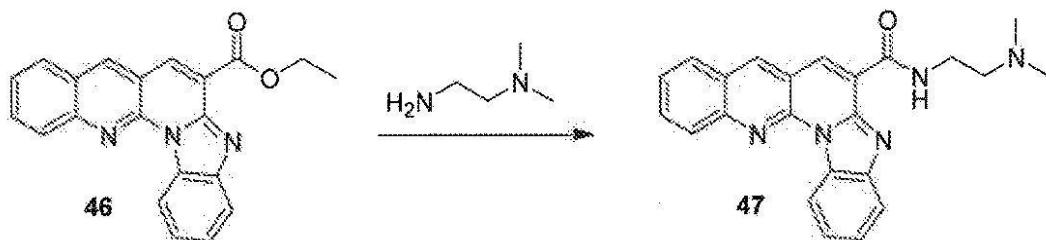
2-メトキシエタノール (8mL) 中の2- (20mL) 中の化合物SM5 (0.96

50

g、5 mmol) および化合物SM6(1.02g、5 mmol)の溶液に、Et₃N(2mL、15 mmol)を添加し、混合物を18時間還流させながら攪拌した。冷却後、混合物を濾過し、EtOHで洗浄し、化合物46(940mg、55%収率)を茶色の固体として得た。LC-MS: 342.3 [M+1]⁺。

(実施例45)

【化92】

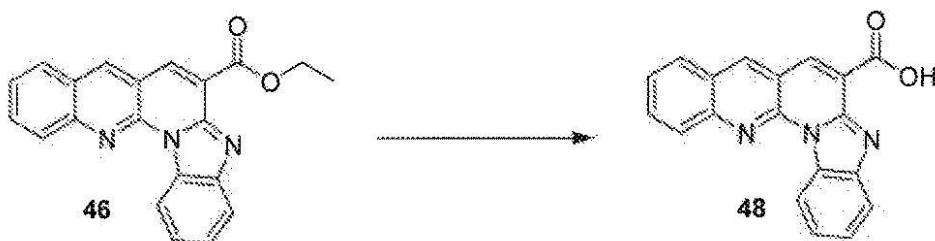


【0351】

化合物46(50mg、0.147mmol)のEtOH(2mL)懸濁物に、N1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(0.2mL、2.14mmol)を添加し、混合物を5時間還流させながら攪拌した。冷却後、混合物を濾過し、EtOHで洗浄し、化合物47(30mg、53%収率)を黄色の固体として得た。LC-MS: Rt = 1.153分、384.2 [M+1]⁺。

(実施例46)

【化93】

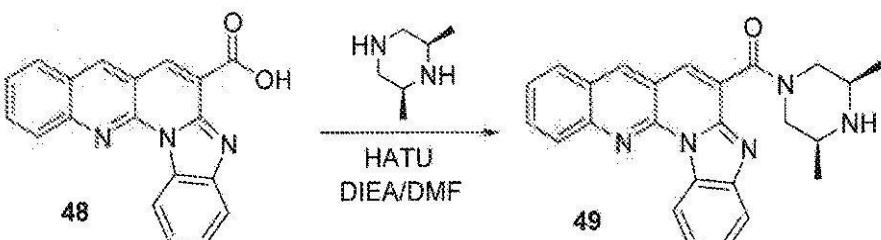


【0352】

化合物46(0.6g、1.76mmol)のEtOH(10mL、1:1v/v)懸濁物に、4NのNaOH(水性、2.2mL、8.8mmol)を添加し、混合物を60で30分間攪拌した。2NのHClを添加することによって混合物をpH6に酸性化し、室温で30分間攪拌し、混合物を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、化合物48(540mg、98%収率)を黄色の固体として得た。LC-MS: Rt = 1.38分、314.2 [M+1]⁺。

(実施例47)

【化94】



【0353】

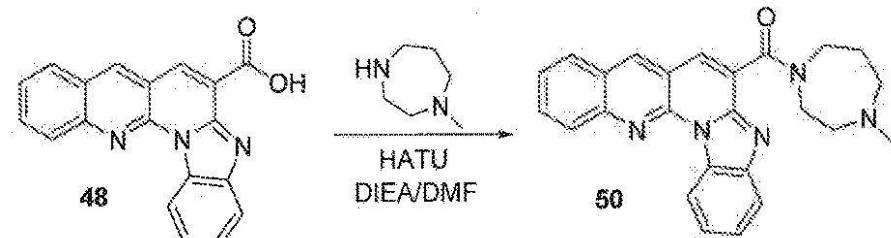
DMF(8mL)中の化合物48(100mg、0.319mmol)、HATU(183mg、0.478mmol)および(2S,6R)-2,6-ジメチルビペラジン(73mg、0.638mmol)の混合物に、DIEA(0.2mL)を添加し、50にて一晩攪拌した。混合物を水中に注ぎ、濾過し、水で洗浄し、プレ-HPLCによって

50

精製し、化合物 49 (38 mg、29% 収率) を黄色の固体として得た。L C - M S : R t = 1.207 分、410.0 [M + 1] +

(実施例 48)

【化 95】



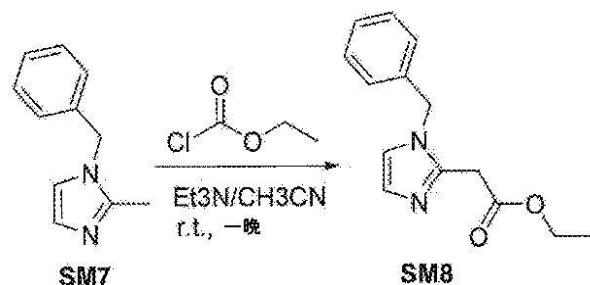
10

【0354】

化合物 50 は、実施例 47 において記載した手順に従って調製する。収率 = 15%、26 mg、黄色の固体。L C - M S : 410.2 [M + 1] +。

(実施例 49)

【化 96】



20

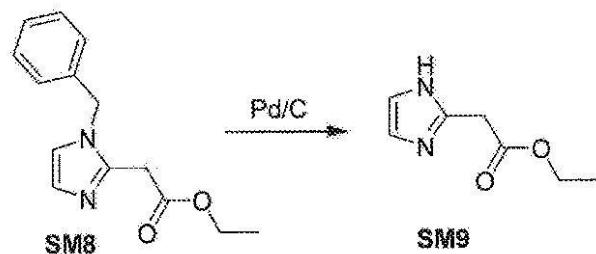
【0355】

SM7 (17.2 g、100 mmol) および Et₃N (27.7 ml、200 mmol) の MeCN 溶液に、エチルカルボノクロリデート (14.2 ml、150 mmol) を 0° にて滴下添加し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc に溶解し、H₂O、ブラインで洗浄し、次いで、シリカゲルカラム (ペトロエーテル : EtOAc = 5 : 1) によって精製し、SM8 を黄色の油として得た (12.6 g、51.6% 収率)。L C - M S : 245.1 [M + 1] +。

30

(実施例 50)

【化 97】



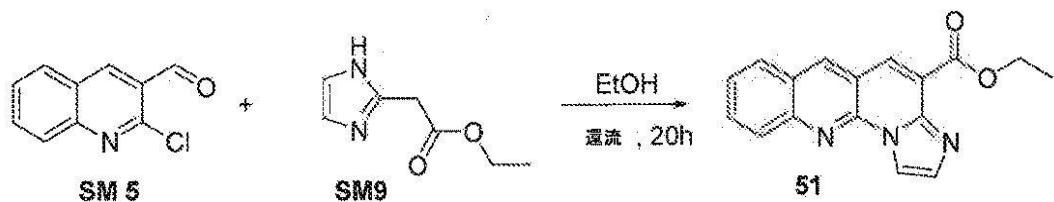
40

【0356】

SM8 (3.48 mmol) の EtOH 溶液に、10% Pd/C (70 mg) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、真空下で乾燥させ、化合物 SM9 を得た：収率 = 89%、480 mg、淡黄色の油。L C - M S : 155.3 [M + 1] +。

(実施例 51)

【化98】

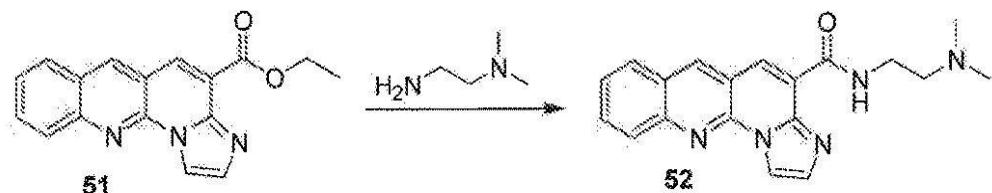


【0357】

化合物SM5 (595mg、3.1mmol) および化合物SM9 (480mg、3.1mmol) のエタノール (8mL) 溶液に、Et₃N (1.2mL、8.6mmol) を添加し、混合物を18時間還流させながら攪拌した。冷却後、混合物を濃縮し、残渣をEtOAcで希釈し、化合物51 (430mg、47%収率) を茶色の固体として得た。LC-MS: R_t = 1.073分、292.0 [M + 1]⁺。

(実施例52)

【化99】



10

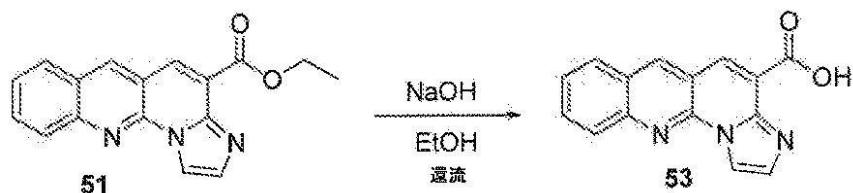
20

【0358】

化合物52は、実施例41において記載した手順に従って調製する。収率 = 58%、40mg、黄色の固体。LC-MS: 333.9 [M + 1]⁺。

(実施例53)

【化100】



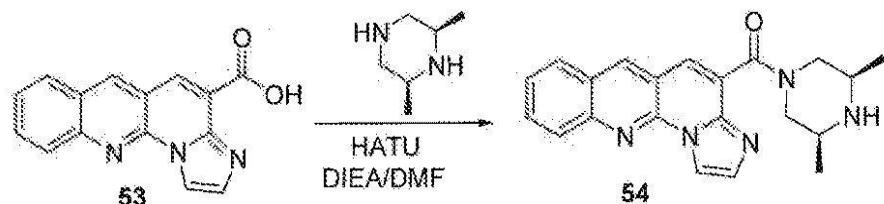
30

【0359】

化合物53は、実施例47において記載した手順に従って調製する。収率 = 95%、320mg、黄色の固体。LC-MS: 263.9 [M + 1]⁺。

(実施例54)

【化101】



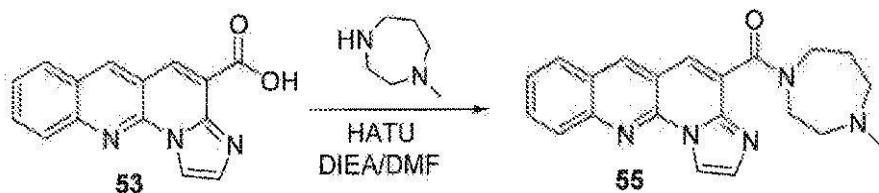
40

【0360】

化合物54は、実施例47において記載した手順に従って調製する。収率 = 13%、18mg、黄色の固体。LC-MS: 360.0 [M + 1]⁺。

(実施例55)

【化 1 0 2 】



〔 0 3 6 1 〕

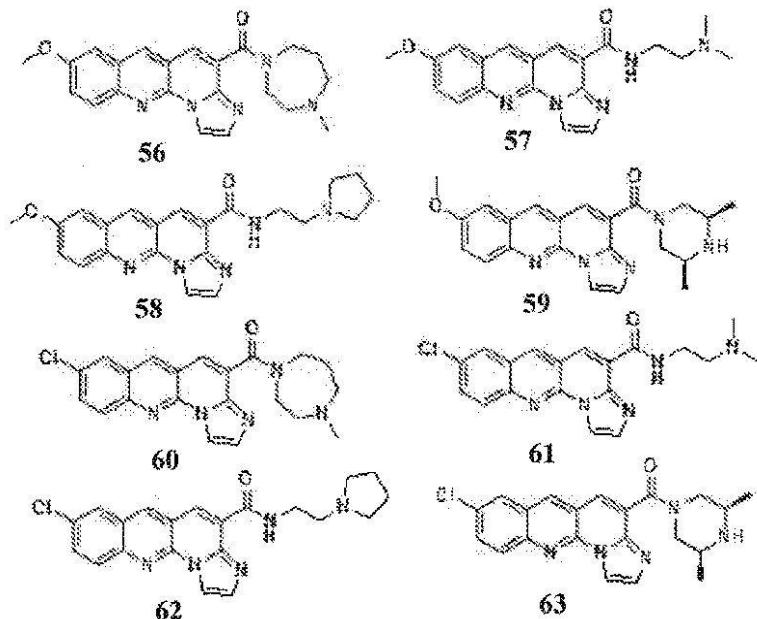
化合物 5-4 は、実施例 4-7 において記載した手順に従って調製する。収率 = 14%、3.2 mg、黄色の固体。LC-MS: 360.2 [M + 1]⁺。

【 0 3 6 2 】

(実施例 5 6)

下記の化合物は、化合物 5-2 および 5-3 の調製のために使用される方法に従って調製する。

【化 1 0 3】



【 0 3 6 3 】

(实施例 5 7)

代表的な細胞ベースの I C ₅ ₀ データ

細胞増殖に対する本発明の代表的な化合物の阻害活性を、以下に記載するようなアラマ－ブルー細胞生存率アッセイを使用して決定した。

【 0 3 6 4 】

100 μ Lの細胞培養培地中の3000個のがん細胞を、96ウェル透明底ブラックウオール細胞培養事前処理プレートの各ウェルに蒔いた。

【 0 3 6 5 】

翌日、化合物を 96 ウェルポリプロピレンマザープレートの A 列から F 列に亘って段階希釈し（細胞培養培地中に 3 倍）、各試験化合物について 6 つの濃度（10 μ M、3.3 μ M、1.1 μ M、370 nM、124 nM および 41 nM）を得る。G 列および H 列は、DMSO のみを含有する。

【 0 3 6 6 】

用量設定 (titration) 後、細胞を有するプレート中の培地を処分し、100 μ L の薬物希釈物を、細胞を有するプレートに移す。37°での96時間のインキュベーションの後、アラマーブルー細胞生存率キット (Invitrogen, Carlsbad, CA) からの10 μ L のレサズリン溶液を培地に添加し、細胞を37°にてさらに3

時間インキュベートした。このインキュベーションの終わりに、Spectrmax M2マイクロプレートリーダー(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)を使用してレスフリン(resofurin)の生成を測定した。

【0367】

(実施例58)

RNAポリメラーゼI転写の選択的阻害のためのqRT-PCRアッセイ 100uLの細胞培養培地中の3000個のがん細胞を、96ウェル透明底ブラックウォール細胞培養事前処理プレートの各ウェルに蒔いた。

【0368】

翌日、化合物を96ウェルポリプロピレンマザープレートのA列からF列に亘って段階希釈し(細胞培養培地中で3倍)、各試験化合物について6つの濃度(10uM、3.3uM、1.1uM、370nM、124nMおよび41nM)を得る。G列およびH列は、DMSOのみを含有する。

【0369】

用量設定後、細胞を有するプレート中の培地を処分し、100uLの薬物希釈物を、細胞を有するプレートに移す。37での96時間のインキュベーションの後、アラマーブルーカラーチューブ(Invitrogen, Carlsbad, CA)からの10uLのレスズリン溶液を培地に添加し、細胞を37にてさらに3時間インキュベートした。

【0370】

このインキュベーションの終わりに、Spectrmax M2マイクロプレートリーダー(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)を使用して、レスフリンの生成を測定した。

【0371】

Pool I転写アッセイを使用して、rRNA対mRNAの合成の化合物依存性阻害を測定した。手短に述べると、この手順は、薬物で処理されたがん細胞において新規に合成されたrRNAおよびmRNAの量を定量化する定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応アッセイ(qRT-PCR)を利用する。このアッセイのフォーマットは、試験した全ての細胞株について同じである。アッセイプロトコールを以下に記載する。

【0372】

2mLの細胞培養培地中の 2^*10^5 個のがん細胞を、6ウェル透明底ブラックウォール細胞培養事前処理プレートの各ウェルに蒔いた。翌日、化合物を15mLのコニカルチューブにおいて段階希釈し(細胞培養培地中で5倍)、各試験化合物について6つの濃度(25uM、5uM、1uM、200nM、40nMおよび8nM)を得る。

【0373】

用量設定後、細胞を有するプレート中の培地を処分し、2mLの薬物希釈物を、細胞を有するプレートに移す。37での2時間のインキュベーション後、薬物希釈物を有する培地を処分し、プレート中の細胞を2mLの氷冷のPBSで1回洗浄し、細胞からの総RNAを、メーカーのプロトコールに従ってRNAqueous(登録商標)-Micro Total RNA単離キット(Lechnologies, Carlsbad, CA)を使用して単離し、その濃度をRibogreen試薬(Life Lechnologies, Carlsbad, CA)を使用して決定した。

【0374】

45Sプレ-rRNAおよびc-myc mRNAの相対的レベルは、c-myc mRNAについてApplied Biosystems'(Foster City, CA)専売のプライマー-プローブセット、およびプレ-rRNAについて特注されたプライマープローブセット(フォワードプライマー: CCGCGCTCTACCTTACCT ACCCT(配列番号1)、リバースプライマー: GCATGGCTTAATCTTTGA GACAAAG(配列番号2)、プローブ: TTGATCCTGCCAGTAGC(配列番号3))を使用して測定した。分析は、7500HT Real Time PCRシステム

10

20

30

40

50

テム (Applied Biosystems, Foster City, CA) 上で行った。

【0375】

(実施例59)

無細胞 Pol I 転写アッセイ

RNAポリメラーゼI転写に対する代表的な化合物の直接の効果を測定するために、核抽出物ベースのアッセイを使用した。アッセイプロトコールを以下に記載する。

【0376】

化合物を96ウェルポリプロピレンマザープレートのA列からE列に亘って段階希釈し (細胞培養培地中で5倍)、各試験化合物について5つの濃度 (50 uM, 10 uM, 2 uM, 400 nMおよび80 nM)を得る。G列は、DMSOのみを含有した。 10

【0377】

用量設定後、10 mMのTris HCl、pH 8.0、80 mMのKCl、0.8% ポリビニルアルコール、10 mg / mLのa-アマニチンを含有する緩衝液中の、rDNA上の(-160/+379)領域に対応する30 ng / uLのDNA鑄型、およびHeLa S3細胞から単離した3 mg / mLの核抽出物からなる反応混合物を、試験化合物と合わせ、周囲温度で20分間インキュベートした。

【0378】

rNTPミックス (New England Biolabs, Ipswich, MA) を1 mMの最終濃度まで添加することによって転写を開始させ、30にて1時間インキュベートした。その後、DNアーゼIを添加し、反応物を、37にて2時間さらにインキュベートした。10 mMの最終濃度までEDTAを添加することによってDNアーゼ消化を終了させ、それに続いて直ちに75にて10分のインキュベーションを行い、次いで、試料を4に移した。生成した転写物のレベルは、下記のプライマー-プローブセット: Pol I プローブ ctctggcc tacccggtgaccggcta、Pol I フォワードプライマー-gctgacacgctgtccctctggcgおよびPol I リバースプライマー-ggcctcaaggcaggagcgcggcを使用して、7500 HT Real Time PCRシステム (Applied Biosystems, Foster City, CA) でqRT-PCRによって分析した。 20

【0379】

(実施例60)

RNAポリメラーゼIおよびIIによって推進される転写の阻害の試験

MM231細胞を、2*10^5個の細胞 / ウェルで一晩6ウェルフォーマットに蒔いた。翌日、細胞を希釈系列 (全部で6つの用量: 25 uM, 5 uM, 1 uM, 200 nM, 40 nM, 8 nM) の試験化合物によって処理した。処理の開始の2時間後に、細胞を洗浄し、RNAqueous-Mini Total RNA単離キット (Ambion) を使用して行ったRNA単離のために溶解した。

【0380】

得られたRNA濃度を、Quant-iT Ribogreen RNAアッセイキット (Molecular Probes) を使用して決定した。RNAポリメラーゼIおよびRNAポリメラーゼIIによって推進される転写に対する効果は、それぞれ、45S プレ-rRNAおよびcMYC mRNAの結果として生じたレベルをモニターすることによって評価した。このために、本発明者らは、45S プレ-rRNA (Dryginら、2009年、Cancer Res、69巻: 7653頁) について特注されたプライマー-プローブセット、およびcMYC mRNAについてHs00153408_m1 プライマー-プローブミックス (Life Technologies) によって、TaqMan (登録商標) RNA-to-Ct (商標) 1-Stepキット (Life Technologies) を使用して、Taqman qRT-PCRアッセイを行った。アッセイは、絶対的定量化方法を使用してApplied Biosystems 7500 FastリアルタイムPCRシステム (ABI) で行った。GraphPad Pri 40

s m (G r a p h P a d) ソフトウェアを使用してデータを分析した。

【 0 3 8 1 】

定量的 P C R (Q P C R) (実施例 8 6 および実施例 8 7) データからの M M 2 3 1 細胞株における代表的な P o l I 転写阻害を、表 1 において提供する。

【 表 1 】

表 1

化合物 ID	41	42	44	45	52	5
Pol I	A	B	B	A	D	D

+++は、1 μ M 未満の活性を示し、++は、1 μ M 超かつ 5 μ M 未満の活性を示し、+は、5 μ m 超かつ 10 μ M 未満の活性を示し、-は、10 μ M 超の活性を示す。

10

【 0 3 8 2 】

(実施例 6 1)

代表的な化合物の抗がん活性

アラマーブルーアッセイ (例えば、本明細書における実施例 8 4) からの代表的な細胞増殖阻害を、表 2 において提供する。

【 表 2 】

表 2

化合物 ID	細胞株	
	MDA-MB-231	SK-BR-3
12	B	B
13	B	B
15	B	B
14	B	B
19	B	B
20	B	B
22	C	B
21	D	D
26	B	B
27	B	B
29	B	B
28	B	B
34	B	B
36	B	B
35	B	B
62	D	D
61	D	D
60	D	D
63	D	D
58	B	B
57	B	B
56	D	D

20

30

40

A は、1 μ M 未満の活性を示し、B は、1 μ M 超かつ 5 μ M 未満の活性を示し、C は、5 μ m 超かつ 10 μ M 未満の活性を示し、D は、10 μ M 超の活性を示す。

【 0 3 8 3 】

(実施例 6 2)

代表的な化合物の抗がん活性

アラマーブルーアッセイ (例えば、本明細書における実施例 8 4) からの代表的な細胞

50

増殖阻害を、表 3 において提供する。

【表 3】

表 3

細胞株	化合物 ID				
	5	52	55	39	41
SKM-1_1	B	A			
P12-					
ICHIKAWA	B	B			
THP-1	B	B			10
KG-1	B	B			
NB-4-1	B	B			
ML-2	B	B			
MM231			D	B	
SK-BR-3			D	B	A

A は、 $1 \mu M$ 未満の活性を示し、B は、 $1 \mu M$ 超かつ $5 \mu M$ 未満の活性を示し、C は、 $5 \mu M$ 超かつ $10 \mu M$ 未満の活性を示し、D は、 $10 \mu M$ 超の活性を示す。

【0384】

20

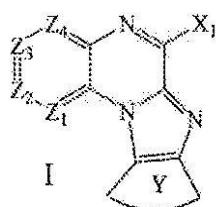
任意の当業者が本発明を作製または使用することを可能とするために、開示された実施形態の上記の説明を提供する。これらの実施形態への様々な改変は当業者には容易に明らかであり、本明細書に記載されている一般原理は、本発明の精神または範囲を逸脱することなく他の実施形態に適用することができる。このように、本明細書において提示する説明および図面は、本発明の現在好ましい実施形態を表し、したがって、本発明によって広範に意図される主題の代表的なものであることを理解すべきである。本発明の範囲は、当業者には明らかとなり得る他の実施形態を完全に包含し、本発明の範囲はそれゆえに限定されないことがさらに理解される。

(項目 1)

式 I の化合物：

30

【化104】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

各 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、および Z_4 は、N、CH、または CR₁ であり、ただし、任意の 3 個の N は、隣接しないことを条件とし、さらに、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、および Z_4 の 1 つまたは複数は、CR₁ であることを条件とし、

各 R₁ は、独立に、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁ ₀ アリール、C₅ ~ C₁ ₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁ ₂ アリールアルキル、もしくは C₆ ~ C₁ ₂ ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R₁ は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR

40

50

NO_2 で、もしくは NO_2 であり、

同じ原子または隣接する原子上の R_2 および R_3 基は連結して、1個または複数の N 、 O または S 原子を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R_2 および R_3 基、ならびに R_2 および R_3 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、
 $=\text{O}$ 、 $=\text{N}-\text{CN}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}'$ 、 $=\text{NR}'$ 、 OR' 、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 SR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}'_2$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{CONR}'_2$ 、 $\text{NR}'\text{COOR}'$ 、 $\text{NR}'\text{COR}'$ 、 CN 、 COOR' 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 OOCR' 、 COR' 、および NO_2 から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アシル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ ヘテロアシル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アリールアルキル、または $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および $=\text{O}$ から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、 N 、 O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、
 あるいは各 R_1 は、独立に、 $-\text{W}$ 、 $-\text{L}-\text{W}$ 、 $-\text{X}-\text{L}-\text{A}$ であり、 X は、 NR_6 、 O 、または S であり、 W は、環員として N 、 O および S から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている 4 ~ 7 員アザ環式環であり、 L は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニレンまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ ($=\text{O}$)、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、 A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは NR_4R_5 であり、 R_4 および R_5 は、独立に、 H 、任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アシル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアシル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アリールアルキル、または $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、
 R_4 および R_5 は連結して、1 個または複数の N 、 O または S を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R_4 および R_5 基、ならびに R_4 および R_5 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、 $=\text{O}$ 、 $=\text{N}-\text{CN}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}'$ 、 $=\text{NR}'$ 、 OR' 、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 SR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}'_2$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{CONR}'_2$ 、 $\text{NR}'\text{COOR}'$ 、 $\text{NR}'\text{COR}'$ 、 CN 、 COOR' 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 OOCR' 、 COR' 、および NO_2 から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アシル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ ヘテロアシル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アリールアルキル、または $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および $=\text{O}$ から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、 N 、 O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、
 R_6 は、 H 、任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アシル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアシル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アリールアルキル、または $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、
 R_6 は R_4 または R_5 に連結して、3 ~ 8 員環を形成することができ、 R_4 または R_5 は、ハロ、 $=\text{O}$ 、 $=\text{N}-\text{CN}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}'$ 、 $=\text{NR}'$ 、 OR' 、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 SR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}'_2$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{CONR}'_2$ 、 $\text{NR}'\text{COOR}'$ 、 $\text{NR}'\text{COR}'$ 、 CN 、 COOR' 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 OOCR' 、 COR' 、お

10

20

30

40

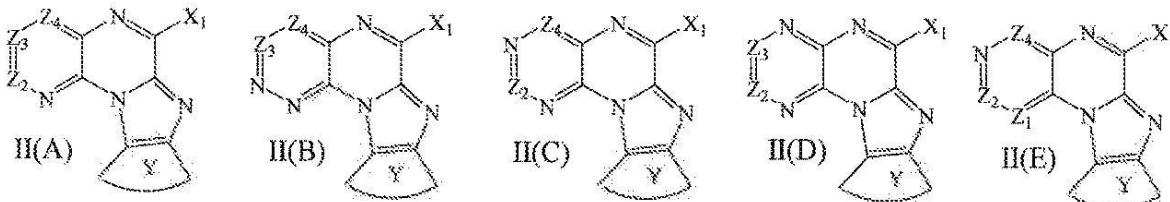
50

より NO_2 から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アシリル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ ヘテロアシリル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アリールアルキル、または $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アシリル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアシリル、ヒドロキシ、アミノ、および $=\text{O}$ から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、 N 、 O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、 Y は、任意選択で置換されている 5 ~ 6 員の炭素環式または複素環式環であり、

X_1 は、1 個もしくは複数のハロゲン、 $=\text{O}$ 、 CF_3 、 CN 、 OR_7 、 NR_8R_9 、 SR_7 、 $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アシリル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアシリル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アリールアルキル、もしくは $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリールアルキル基で任意選択で置換されている、任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アシリル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアシリル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アリールアルキル、もしくは $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリールアルキルであるか、または X_1 は、 H 、 NR_2R_3 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、 CN 、 COOR_2 、エステルバイオアイソスター、 COOH 、カルボキシバイオアイソスター、 CONR_2R_3 、アミドバイオアイソスター、 OOCR_2 、 COR_2 、もしくは NO_2 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目 2)

式 II(A)、II(B)、II(C)、II(D) および II(E) の化合物
【化 105】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立に、 CH または CR_1 であり、

各 R_1 は、独立に、任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アシリル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアシリル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アリールアルキル、もしくは $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R_1 は、独立に、ハロ、 CF_3 、 OR_2 、 NR_2R_3 、 NR_2OR_3 、 $\text{NR}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 SR_2 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、 CN 、 COOR_2 、 COOH 、 CONR_2R_3 、 OOCR_2 、 COR_2 、もしくは NO_2 であり、

あるいは各 R_1 は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、 X は、 NR_6 、 O 、または S であり、W は、環員として N 、 O および S から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている 4 ~ 7 員アザ環式環であり、L は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキレン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニレンまたは C_2

10

20

30

40

50

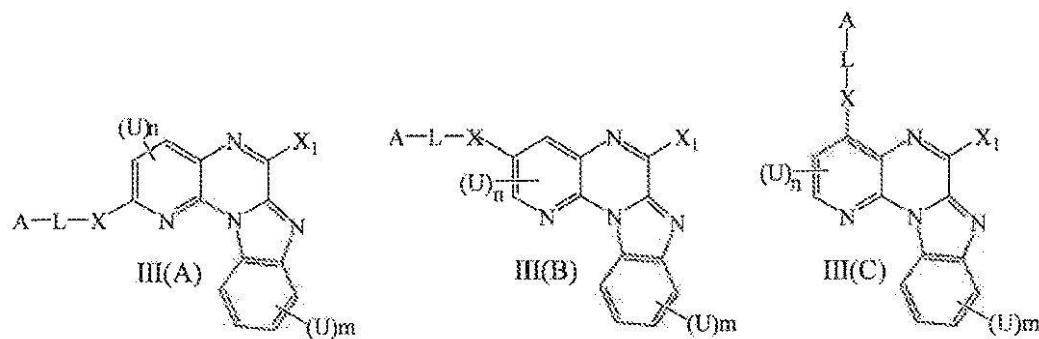
～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₆はR₄もしくはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、Yは、任意選択で置換されている5～6員の炭素環式または複素環式環であり、X₁は、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であるか、またはX₁は、H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、極性置換基、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、

ならびに R_2 および R_3 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる。
10 化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目3)

式III(A)、III(B)およびIII(C)の化合物：

【化106】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、
30

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、
40 および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、
50

、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、

Xは、NR₆、O、またはSであり、

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁~C₈アルキル、C₂~C₈ヘテロアルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈ヘテロアルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₂~C₈ヘテロアルキニル、C₁~C₈アシル、C₂~C₈ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₂ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₆はR₄またはR₅に連結して、3~8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、

X₁は、任意選択で置換されているC₁~C₈アルキル、C₂~C₈ヘテロアルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈ヘテロアルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₂~C₈ヘテロアルキニル、C₁~C₈アシル、C₂~C₈ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₂ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはX₁は、H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、エステルバイオアイソスター、COOH、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、アミドバイオアイソスター、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

(U)_nおよび(U)_mは、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀ヘテロアルキル、C₂~C₁₀アルケニル、またはC₂~C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3~7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3~8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₂~C₆ヘテロアシル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₇~C₁₂アリールアルキル、またはC₆~C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アシル、C₁~C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができる、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは

10

20

30

40

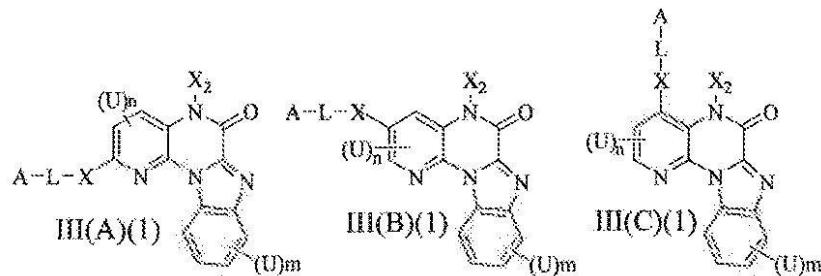
50

互変異性体。

(項目4)

下記の構造を有する項目3に記載の化合物：

【化107】



10

またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₄およびR₅は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

Xは、NR₆、O、またはSであり、

R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₆はR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、

40

50

$C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、 X_2 は、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、

(U)_n および (U)_m は、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニル、またはC₂ ~ C₁₀ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1 個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている 3 ~ 7 員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

同じ原子または隣接する原子上の R₂ および R₃ 基は連結して、1 個または複数の N、O または S を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R₂ および R₃ 基、ならびに R₂ および R₃ 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₂ ~ C₆ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、またはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₁ ~ C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができる、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目 5)

L が、結合、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンまたはC₂ ~ C₁₀ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれが、ハロゲン、オキソ (=O)、またはC₁ ~ C₆ アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されている、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

A が、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、第四級アミンまたはNR₄R₅ であり、R₄ および R₅ は、独立に、H、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、またはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基である、項目 4 に記載の化合物。

(項目 7)

R₄ および R₅ が連結して、1 個または複数の N、O または S を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R₄ および R₅ 基、ならびに R₄ および R₅ 基を一緒に連結することによって形成される各環が、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CO

10

20

30

40

50

$N(R')、 $OOCR'$ 、 COR' 、および NO_2 から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および $=O$ から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個の R' は連結して、 N 、 O および S から選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる、項目4に記載の化合物。$

(項目8)

10

X が、 NR_6 、 O 、または S である、項目4に記載の化合物。

(項目9)

R_6 が、 H 、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルである、項目4に記載の化合物。

(項目10)

R_6 が R_4 または R_5 に連結して、3～8員環を形成し、 R_4 または R_5 が、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OOCR'$ 、 COR' 、および NO_2 から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および $=O$ から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個の R' は連結して、 N 、 O および S から選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる、項目4に記載の化合物。

20

(項目11)

30

X_2 が、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが、1個もしくは複数のハロゲン、 $=O$ 、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されている、項目4に記載の化合物。

(項目12)

40

$(U)_n$ および $(U)_m$ が、独立に、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 OR_7 、 NR_8R_9 、 SR_7 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが、1個もしくは複数のハロゲン、 $=O$ 、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されている、項目4に記載の化合物。

(項目13)

同じ原子または隣接する原子上の R_2 および R_3 基が連結して、1個または複数の N 、 O または S を任意選択で含有する3～8員環を形成し、各 R_2 および R_3 基、ならびに R_2 および R_3 基を一緒に連結することによって形成される各環が、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OOCR'$ 、 COR' 、および NO_2 から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、 H 、 $C_1 \sim$

50

C_6 アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができる、項目 4 に記載の化合物。

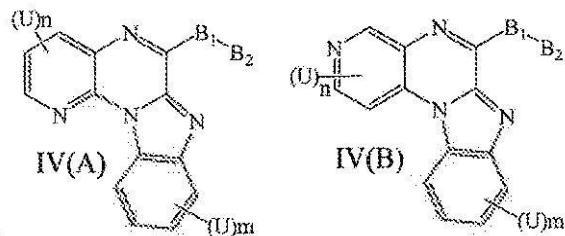
(項目 14)

X_2 が、H である、項目 4 に記載の化合物。

(項目 15)

式 IV (A) および IV (B) の化合物：

【化 108】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

B_1 は、結合または $C = O$ であり、 B_2 は、 $X - L - A$ であり、

L は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ (=O)、または $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは NR_4R_5 であり、 R_4 および R_5 は、独立に、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または R_4 および R_5 は連結して、1 個もしくは複数の N、O もしくは S を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R_4 および R_5 基、ならびに R_4 および R_5 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、および NO₂ から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

X は、 CR_6R_6 、 NR_6 、O、または S であり、 R_6 は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、

10

20

30

40

50

$C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または R_6 は R_4 もしくは R_5 に連結して、3～8員環を形成することができる、化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目16)

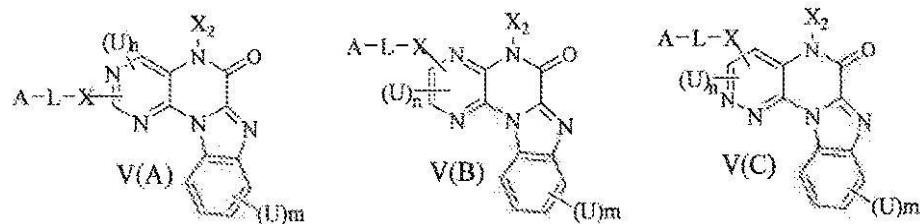
$(U)_n$ および $(U)_m$ は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 OR_7 、 NR_8R_9 、 SR_7 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよい。

10

(項目17)

式V(A)、式V(B)、および式V(C)の化合物：

【化109】



20

またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

Lは、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、または $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは NR_4R_5 であり、 R_4 および R_5 は、独立に、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、

30

R_4 および R_5 は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各 R_4 および R_5 基、ならびに R_4 および R_5 基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

40

Xは、 NR_6 、O、またはSであり、

R_6 は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリ

50

ール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、

R₆はR₄またはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、R₄またはR₅は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、10

X₂は、H、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されており、

(U)_nおよび(U)_mは、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されており、20

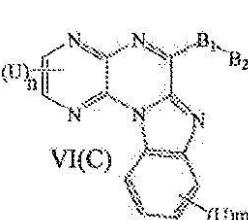
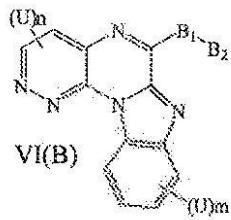
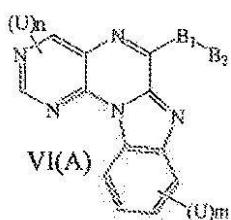
同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができる、30

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目18)

式VI(A)、VI(B)およびVI(C)の化合物：

【化110】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性

体であって、式中、

B_1 は、結合または $C = O$ であり、

B_2 は、 $X - L - A$ であり、

L は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、または $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは NR_4R_5 であり、 R_4 および R_5 は、独立に、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または R_4 および R_5 は連結して、1 個もしくは複数の N、O もしくは S を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R_4 および R_5 基、ならびに R_4 および R_5 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

X は、 CR_6R_6 、 NR_6 、O、または S であり、 R_6 は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または R_6 は R_4 もしくは R_5 に連結して、3 ~ 8 員環を形成することができ、

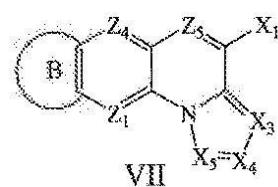
$(U)_n$ および $(U)_m$ は、独立に、H、ハロゲン、 CF_3 、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1 個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている 3 ~ 7 員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよい、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目 19)

式 V I I の化合物：

【化 1 1 1】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性

10

20

30

40

50

体であって、式中、

B は、任意選択で置換されている 5 ~ 6 員の炭素環式または複素環式環であり、

Z₅ は、N または CX₂ であり、

各 Z₁ および Z₄ は、N、CH、または CR₁ であり、ただし、任意の 3 個の N は隣接しないことを条件とし、さらに、Z₁、Z₂、Z₃、および Z₄ の 1 つまたは複数は、CR₁ であることを条件とし、

各 R₁ は、独立に、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁ アリール、C₅ ~ C₁ ~ C₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁ ~ C₂ アリールアルキル、もしくは C₆ ~ C₁ ~ C₂ ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R₁ は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくは NO₂ であり、

同じ原子または隣接する原子上の R₂ および R₃ 基は連結して、1 個または複数の N、O または S 原子を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R₂ および R₃ 基、ならびに R₂ および R₃ 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、および NO₂ から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₂ ~ C₆ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁ ~ C₂ アリール、C₅ ~ C₁ ~ C₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁ ~ C₂ アリールアルキル、または C₆ ~ C₁ ~ C₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₁ ~ C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および =O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

隣接する原子上の 2 個の R₁ 基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールまたはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ / または環式環と縮合していてもよく、

あるいは各 R₁ は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、X は、NR₆、O、または S であり、W は、環員として N、O および S から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている 4 ~ 7 員アザ環式環であり、L は、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンまたは C₂ ~ C₁₀ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ (=O)、または C₁ ~ C₆ アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは NR₄R₅ であり、R₄ および R₅ は、独立に、H、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁ ~ C₂ アリール、C₅ ~ C₁ ~ C₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁ ~ C₂ アリールアルキル、または C₆ ~ C₁ ~ C₂ ヘテロアリールアルキル基であり、

R₄ および R₅ は連結して、1 個または複数の N、O または S を任意選択で含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、各 R₄ および R₅ 基、ならびに R₄ および R₅ 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、および NO₂ から選択される 1 個または複数の置換

10

20

30

40

50

基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₂ ~ C₆ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、またはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₁ ~ C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

R₆ は、H、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、またはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基であり、

R₆ は R₄ または R₅ に連結して、3 ~ 8 員環を形成することができ、R₄ または R₅ は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₂ ~ C₆ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、またはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₁ ~ C₆ アシル、C₁ ~ C₆ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、2 個の R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択で含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

X₁ は、1 個もしくは複数のハロゲン、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、もしくはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基で任意選択で置換されている、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、もしくはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基であり、または

X₁ は、H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、エヌテルバイオアイソスター、COOH、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、アミドバイオアイソスター、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂ であり、

X₂ は、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニル、またはC₂ ~ C₁₀ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1 個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている 3 ~ 7 員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

各 X₃、X₄ および X₅ は、N または CR₁₀ であり、

各 R₁₀ は、独立に、任意選択で置換されている C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、もしくはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R₁ は、独立に、H、ハロ、C

10

20

30

40

50

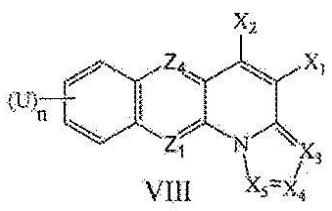
F_3 、 OR_2 、 NR_2R_3 、 NR_2OR_3 、 $NR_2NR_2R_3$ 、 SR_2 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $SO_2NR_2R_3$ 、 $NR_2SO_2R_3$ 、 $NR_2CONR_2R_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、 CN 、 $COOR_2$ 、 $COOH$ 、 $CONR_2R_3$ 、 $OOCR_2$ 、 COR_2 、もしくは NO_2 であり、

同じ原子または隣接する原子上の R_2 および R_3 基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3~8員環を形成することができ、各 R_2 および R_3 基、ならびに R_2 および R_3 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OOCR'$ 、 COR' 、および NO_2 から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_2 ~ C_6 ヘテロアルキル、 C_1 ~ C_6 アシル、 C_2 ~ C_6 ヘテロアシル、 C_6 ~ C_{10} アリール、 C_5 ~ C_{10} ヘテロアリール、 C_7 ~ C_{12} アリールアルキル、または C_6 ~ C_{12} ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 C_1 ~ C_4 アルキル、 C_1 ~ C_4 ヘテロアルキル、 C_1 ~ C_6 アシル、 C_1 ~ C_6 ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および $=O$ から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個の R' は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3~7員環を形成することができ、隣接する原子上の2個の R_{10} 基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールまたはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ/または環式環と縮合していくてもよく、あるいは各 R_{10} は、独立に、-W、-L-W、-X-L-Aであり、Xは、 NR_6 、O、またはSであり、Wは、環員としてN、OおよびSから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する、任意選択で置換されている4~7員アザ環式環であり、Lは、 C_1 ~ C_{10} アルキレン、 C_1 ~ C_{10} ヘテロアルキレン、 C_2 ~ C_{10} アルケニレンまたは C_2 ~ C_{10} ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、または C_1 ~ C_6 アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは NR_4R_5 であり、 R_4 および R_5 は、独立に、H、任意選択で置換されている C_1 ~ C_8 アルキル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルキル、 C_2 ~ C_8 アルケニル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルケニル、 C_2 ~ C_8 アルキニル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルキニル、 C_1 ~ C_8 アシル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアシル、 C_6 ~ C_{10} アリール、 C_5 ~ C_{12} ヘテロアリール、 C_7 ~ C_{12} アリールアルキル、または C_6 ~ C_{12} ヘテロアリールアルキル基である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目20)

式VIIIの化合物：

【化112】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

Z_5 は、N、もしくは CX_2 であり、

各 Z_1 および Z_4 は、N、CH、もしくは CR_1 であり、

各 R_1 は、独立に、任意選択で置換されている C_1 ~ C_8 アルキル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルキル、 C_2 ~ C_8 アルケニル、 C_2 ~ C_8 ヘテロアルケニル、 C_2 ~ C_8 アルキニル、

10

20

30

40

50

$C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_1$ アリール、 $C_5 \sim C_{1,2}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{1,2}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{1,2}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または各 R_1 は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂ であり、

同じ原子または隣接する原子上の R_2 および R_3 基は連結して、1個または複数のN、O またはS 原子を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各 R_2 および R_3 基、ならびに R_2 および R_3 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、
=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'
'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'
COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{1,0}$ アリール、 $C_5 \sim C_{1,0}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{1,2}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{1,2}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個の R' は連結して、N、O およびS から選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

あるいは各 R_1 は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、X は、NR₆、O、またはS であり、W は、環員としてN、O およびS から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている4～7員アザ環式環であり、L は、 $C_1 \sim C_{1,0}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{1,0}$ ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim C_{1,0}$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_{1,0}$ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、または $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅ であり、R₄ およびR₅ は、独立に、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{1,0}$ アリール、 $C_5 \sim C_{1,2}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{1,2}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{1,2}$ ヘテロアリールアルキル基であり、

R₄ およびR₅ は連結して、1個または複数のN、O またはS を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄ およびR₅ 基、ならびにR₄ およびR₅ 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'
'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'₂、NR'SO₂R'₂、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂ から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各 R' は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{1,0}$ アリール、 $C_5 \sim C_{1,0}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{1,2}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{1,2}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個の R' は連結して、N、O およびS から選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

R₆ は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{1,0}$ アリ

10

20

30

40

50

ール、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であり、または R_6 は R_4 もしくは R_5 に連結して、3 ~ 8員環を形成することができ、 R_4 または R_5 は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、または $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3 ~ 7員環を形成することができ、
10

X₁は、1個もしくは複数のハロゲン、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、もしくはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基で任意選択で置換されている、任意選択で置換されているC₁ ~ C₈ アルキル、
20

X₁は、H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、エステルバイオアイソスター、COOH、カルボキシバイオアイソスター、CONR₂R₃、アミドバイオアイソスター、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、
X₂は、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、
30

、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニル、またはC₂ ~ C₁₀ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3 ~ 7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、
各X₃、X₄およびX₅は、NまたはCR₁₀であり、
各R₁₀は、独立に、任意選択で置換されているC₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、もしくはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基であり、または各R₁は、独立に、H、ハロ、C
40

F₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3 ~ 8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキル
50

、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

隣接する原子上の2個のR₁₀基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールまたはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ/または環式環と縮合していてもよく、あるいは

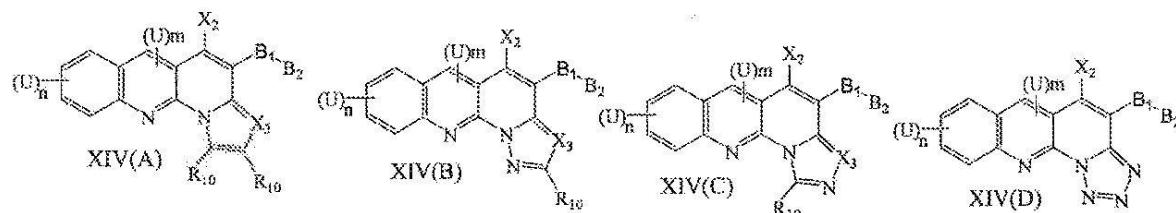
各R₁₀は、独立に、-W、-L-W、-X-L-Aであり、Xは、NR₆、O、またはSであり、Wは、環員としてN、OおよびSから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている4～7員アザ環式環であり、Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目21)

式XIV(A)、XIV(B)、XIV(C)およびXIV(D)の化合物：

【化113】



またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

B₁は、結合またはC=Oであり、B₂は、X-L-Aであり、

Lは、C₁～C₁₀アルキレン、C₁～C₁₀ヘテロアルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンまたはC₂～C₁₀ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁～C₆アルキルからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、

Aは、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅であり、R₄およびR₅は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₄およびR₅は連結して、1個もしくは複数のN、OもしくはSを任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₄およびR₅基、ならびにR₄およびR₅基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'C

10

20

30

40

50

OOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

10

Xは、CR₆R₆、NR₆、O、またはSであり、R₆は、H、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、またはR₆はR₄もしくはR₅に連結して、3～8員環を形成することができ、

X₂は、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

20

(U)_nおよび(U)_mは、独立に、H、ハロゲン、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれは、1個もしくは複数のハロゲン、=O、または任意選択で置換されている3～7員の炭素環式もしくは複素環式環で任意選択で置換されていてもよく、

各X₃、X₄およびX₅は、NまたはCR₁₀であり、

各R₁₀は、独立に、任意選択で置換されているC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₂ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であり、または各R₁は、独立に、H、ハロ、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂、もしくはNO₂であり、

30

同じ原子または隣接する原子上のR₂およびR₃基は連結して、1個または複数のN、OまたはS原子を任意選択で含有する3～8員環を形成することができ、各R₂およびR₃基、ならびにR₂およびR₃基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており、各R'は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、2個のR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択で含有する3～7員環を形成することができ、

40

50

隣接する原子上の 2 個の R_{10} 基は、カルボン酸環、複素環式環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し得、これらのそれぞれは、任意選択で環式環で置換され、かつ / もしくは環式環と縮合していてもよく、または各 R_{10} は、独立に、-W、-L-W、-X-L-A であり、X は、NR₆、O、またはS であり、W は、環員としてN、O およびS から選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含有する任意選択で置換されている 4 ~ 7 員アザ環式環であり、L は、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンまたはC₂ ~ C₁₀ ヘテロアルケニレンリンカーであり、これらのそれぞれは、ハロゲン、オキソ(=O)、またはC₁ ~ C₆ アルキルからなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、A は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはNR₄R₅ であり、R₄ およびR₅ は、独立に、H、任意選択で置換されているC₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₂ ~ C₈ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₈ アシル、C₂ ~ C₈ ヘテロアシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₂ ヘテロアリール、C₇ ~ C₁₂ アリールアルキル、またはC₆ ~ C₁₂ ヘテロアリールアルキル基である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、もしくは互変異性体。

(項目 22)

治療有効量の項目 1 から 21 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、被験体においてがんを処置するための方法。

(項目 23)

上記がんが、乳房、肺、結腸直腸、肝臓、脾臓、リンパ節、結腸、前立腺、脳、頭頸部、皮膚、肝臓、腎臓、血液または心臓のがんである、項目 22 に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

(72)発明者 ハダッチ, ムスタバ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92121, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3
210

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 韓国公開特許第10-2012-0061056 (KR, A)
Organic Letters, 2013年, Vol.15, No.21, p.5480-5483
Chemische Berichte, 1974年, Vol.107, No.5, p.1614-1636
Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 1969年, Vol.3, No.10, p.15-20

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
A 6 1 P 3 5 / 0 0
C 0 7 D 4 8 7 / 1 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)