

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-100331

(P2013-100331A)

(43) 公開日 平成25年5月23日 (2013.5.23)

| (51) Int.Cl.                 | F I             | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-----------------|-------------|
| <b>C07D 401/04</b> (2006.01) | C07D 401/04 CSP | 4B024       |
| <b>A61P 31/12</b> (2006.01)  | A61P 31/12 ZNA  | 4B063       |
| <b>A61P 31/14</b> (2006.01)  | A61P 31/14      | 4C050       |
| <b>A61P 1/16</b> (2006.01)   | A61P 1/16       | 4C063       |
| <b>A61P 43/00</b> (2006.01)  | A61P 43/00 121  | 4C065       |

審査請求 有 請求項の数 10 OL 外国語出願 (全 196 頁) 最終頁に続く

|              |                                  |          |                                                                 |
|--------------|----------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号    | 特願2013-9837 (P2013-9837)         | (71) 出願人 | 596129215                                                       |
| (22) 出願日     | 平成25年1月23日 (2013.1.23)           |          | メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション                                       |
| (62) 分割の表示   | 特願2009-542841 (P2009-542841) の分割 |          | Merck Sharp & Dohme Corp.                                       |
| 原出願日         | 平成19年12月17日 (2007.12.17)         |          | アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907 ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126         |
| (31) 優先権主張番号 | 60/876, 613                      |          | 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 U. S. A. |
| (32) 優先日     | 平成18年12月22日 (2006.12.22)         | (74) 代理人 | 100078282                                                       |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                          |          | 弁理士 山本 秀策                                                       |

最終頁に続く

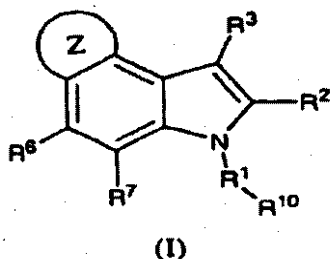
(54) 【発明の名称】 HCVおよび関連するウイルス疾患の治療または予防のための4, 5-環インドール誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 4, 5-環インドール誘導体、少なくとも1つの4, 5-環インドール誘導体を含む組成物、および患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を治療または予防するための4, 5-環インドール誘導体を使用する方法の提供。

【解決手段】 式 (I) の4, 5-環インドール誘導体、少なくとも1つの4, 5-環インドール誘導体を含む組成物、および患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を治療または予防するための4, 5-環インドール誘導体を使用する方法。式中、環Zは、ヘテロ原子を含んでもよい6員環；R<sup>1</sup>は、メチレン基；R<sup>2</sup>は、カルボキシル基、またはその誘導体の基；R<sup>3</sup>は、2-オキシ-3-ピリジル基；R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、Hまたはハロ；R<sup>10</sup>は、置換されてもよいアリール基、またはヘテロアリール基である。

10



【選択図】 なし

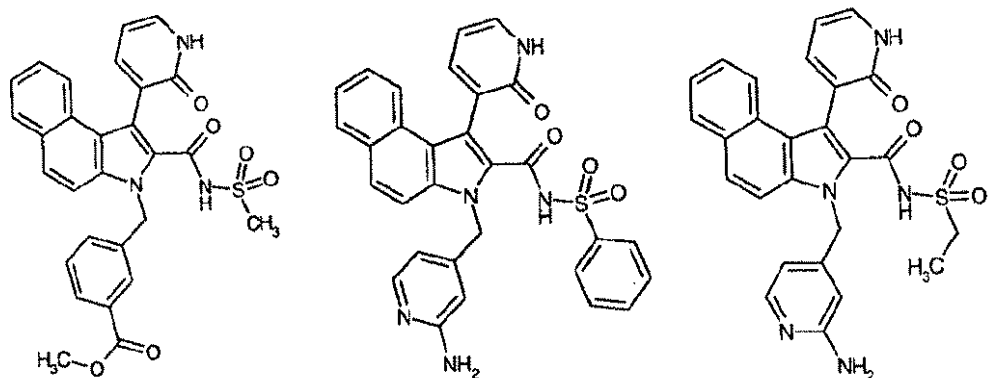
20

## 【特許請求の範囲】

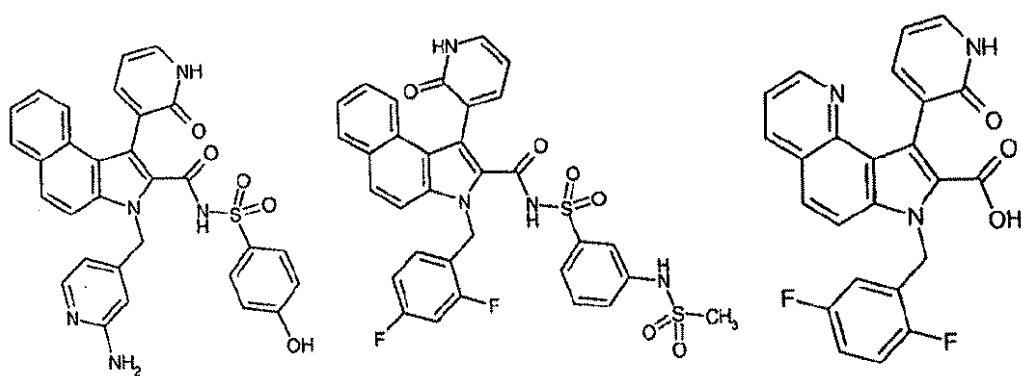
## 【請求項 1】

以下の構造を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、または溶媒和物：

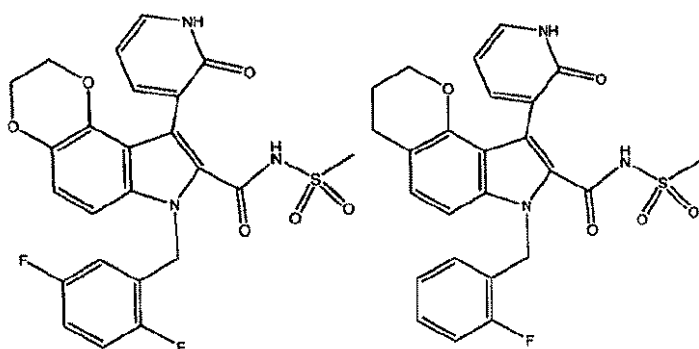
## 【化 1 - 1】



10

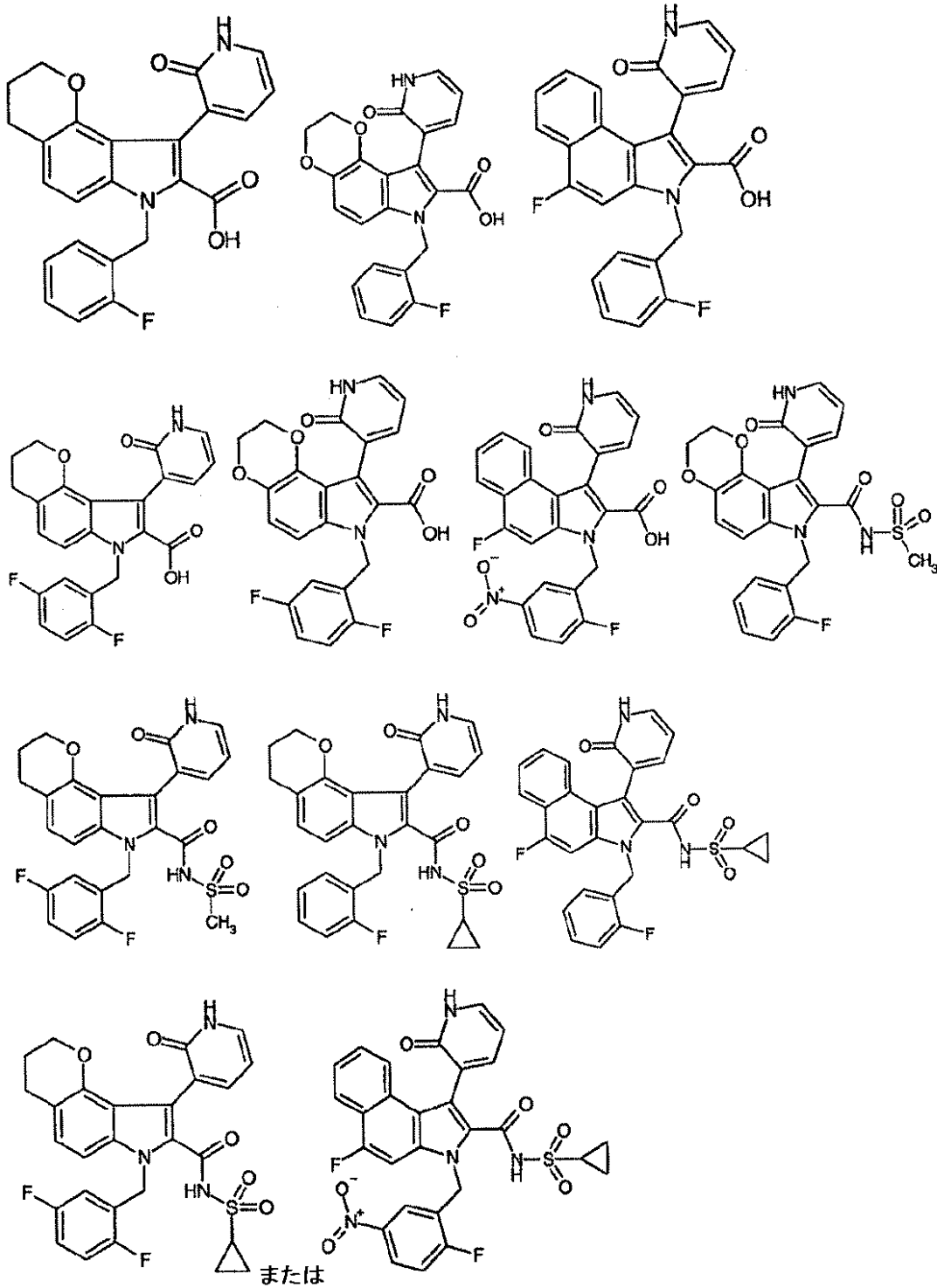


20



30

## 【化 1 - 2】



10

20

30

40

## 【請求項 2】

少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、または溶媒和物、および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

## 【請求項 3】

少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、または溶媒和物、および少なくとも 1 種のさらなる抗ウイルス剤の組み合わせ物であって、ここで、該さらなる抗ウイルス剤は請求項 1 に記載の化合物ではない、組み合わせ物。

## 【請求項 4】

前記さらなる抗ウイルス剤が、HCV ポリメラーゼ阻害剤；インターフェロン；RNA

50

複製阻害剤；アンチセンス剤；治療用ワクチン；プロテアーゼ阻害剤；抗体治療剤（モノクローナルまたはポリクローナル）；およびRNA依存性ポリメラーゼ関連障害を治療するために有用な任意の薬剤から選択される、請求項3に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記インターフェロンがインターフェロン $\alpha-2a$ 、インターフェロン $\alpha-2b$ 、インターフェロンアルファコン-1、またはペグ化インターフェロンである、請求項4に記載の組み合わせ物。

【請求項6】

前記プロテアーゼ阻害剤がHCVプロテアーゼ阻害剤またはNS-3セリンプロテアーゼ阻害剤である、請求項4に記載の組み合わせ物。

10

【請求項7】

治療によってヒトの身体を処置する方法において使用するための組成物であって、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、または溶媒和物を含む、組成物。

【請求項8】

前記治療がウイルス感染の処置である、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記ウイルス感染がHCV感染である、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

請求項8または9に規定される状態を処置するための医薬の製造のための、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、または溶媒和物の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、4, 5-環インドール誘導体、少なくとも1つの4, 5-環インドール誘導体を含む組成物、および患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を治療または予防するための4, 5-環インドール誘導体を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

HCVは、非A非B肝炎（NANBH）における主要な病原因子として関連付けられてきた（+）センス単鎖RNAウイルスである。NANBHは、A型肝炎ウイルス（HAV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、デルタ肝炎ウイルス（HDV）などの他の型のウイルス誘導性肝臓疾患、ならびに、アルコール依存症および原発性胆汁性肝硬変のような他の型の肝臓疾患とは区別される。

【0003】

C型肝炎ウイルスは、フラビウイルス科の肝炎ウイルス（hepacivirus）属のメンバーである。これは、非A非Bウイルス肝炎の主要な病原因子であり、輸血関連疾患の主要な原因であり、世界中の肝炎の症例の顕著な割合を占めている。急性HCV感染はしばしば無症候性であるが、ほぼ80%の症例が慢性肝炎に変わる。約60%の患者が、無症候性キャリア状態から慢性活動性肝炎および肝硬変（患者の約20%において起こる）の範囲の種々の臨床的結果を伴う肝臓疾患を発症し、この肝硬変は、肝細胞癌の発症（患者の約1~5%において起こる）と強く関連する。世界保健機関（The World Health Organization）は、1億7000万人がHCVに慢性的に感染していると見積もっており、400万人が米国で生活していると見積もられている。

40

【0004】

HCVは、肝硬変および肝細胞癌の誘導と関係付けられている。HCV感染は他の型の肝炎よりも治療することが困難であるので、HCV感染に罹患している患者の予後は芳し

50

くないままである。現在のデータは、肝硬変に罹患している患者の50%未満の4年生存率、および局所的に切除可能な肝細胞癌と診断された患者の30%未満の5年生存率を示している。局所的に切除可能でない肝細胞癌と診断された患者はさらに状況が悪く、1%未満の5年生存率を有する。

#### 【0005】

HCVは、約9.5 kb長の単鎖+センスRNAゲノムを含むエンベロープを有するRNAウイルスである。そのRNAゲノムは、341ヌクレオチドの5'-非翻訳領域(5' NTR)、3,010~3,040アミノ酸の単一ポリペプチドをコードする大きなオープンリーディングフレーム(ORF)、および約230ヌクレオチドの可変長の3'-非翻訳領域(3'-NTR)を含む。HCVは、アミノ酸配列およびゲノム構成がフラビ

10

#### 【0006】

ウイルスゲノムの最も保存されている領域の1つである5' NTRは、ウイルスポリタンパク質の翻訳の開始において中枢的な役割を果たす内部リボソームエンタリー部位(IRES)を含む。単一の長いリーディングフレームはポリタンパク質をコードし、これは、翻訳と同時にまたは翻訳後に、細胞またはウイルスのいずれかのプロテイナーゼによって、構造ウイルスタンパク質(コア、E1、E2、およびp7)および非構造ウイルスタンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)にプロセシングされる。3' NTRは、3つの区別できる領域からなる：ポリタンパク質の終止コ

20

#### 【0007】

構造タンパク質コア(C)、エンベロープタンパク質1および(E1、E2)、およびp7領域のプロセシングは、宿主シグナルペプチダーゼによって媒介される。対照的に、非構造(NS)領域の成熟は、2つのウイルス酵素によって達成される。HCVポリタン

30

#### 【0008】

HCVの複製は膜結合複製複合体中で起こると考えられている。これらの中で、ゲノムの+鎖RNAは-鎖RNAに転写され、これは、次には、子孫のゲノム+鎖の合成のための鋳型として使用可能である。少なくとも2つのウイルス酵素：NS3ヘリカーゼ/NT

40

50

めの組換えバキュロウイルスおよび基質としての合成非ウイルスRNAを使用して、2つの酵素活性：プライマー依存性RdRpおよび末端トランスフェラーゼ（TNTアーゼ）活性が、RNA複製と関連していることが同定された。続いて、このことは、基質としてのHCV RNAゲノムの使用を通して確認され、さらに特徴付けされた。他の研究は、大腸菌（*Escherichia coli*）中で発現されたC末端21アミノ酸が切断されたNS5BもまたインビトロRNA合成のために活性であることを示した。特定のRNA鋳型に対して、NS5Bは、デノボ開始メカニズムを経由してRNA合成を触媒することが示されており、このメカニズムは、インビボでのウイルス複製の様式であると仮定されたものである。単鎖3'末端、とりわけ、3'末端シチジル酸部分を含むものは、デノボ合成を効率的に指向することが見い出された。NS5Bが、複製を開始するための短いプライマーとして、ジーまたはトリヌクレオチドを利用するという証拠もまた存在している。

10

#### 【0009】

HCVの持続的な感染が慢性肝炎と関連し、そのようにして、HCV複製の障害が肝細胞癌の予防のための実行可能な戦略であることは十分に確立されている。HCV感染のための現在の治療アプローチは乏しい有効性および好ましくない副作用に悩まされており、現在、大きな労力が、HCV関連障害の治療および予防のために有用であるHCV複製阻害剤の発見に向けられている。現在研究中である新たなアプローチには、予防および治療ワクチンの開発、改善された薬理学的特徴を有するインターフェロンの同定、ならびに3つの主要なウイルスタンパク質；プロテアーゼ、ヘリカーゼ、およびポリメラーゼの機能を阻害するように設計された薬剤の発見が含まれる。加えて、HCV RNAゲノムそれ自体、特に、IRESエレメントが、アンチセンス分子および触媒性リボソームを使用する抗ウイルス剤標的として活発に利用されている。

20

#### 【0010】

HCV感染のための特定の治療には、 $\alpha$ インターフェロン単独治療、ならびに $\alpha$ インターフェロンおよびリバビリンを含む組み合わせ治療が含まれる。これらの治療は、慢性HCV感染を有するある患者においては有効であることが示されてきた。ウルソデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸などの遊離の胆汁酸、ならびにタウロウルソデオキシコール酸などの抱合胆汁酸の使用と同様に、HCV感染の治療のためのアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用もまた提案されてきた。ホスホノギ酸エステルもまた、HCVを含む種々のウイルス感染の治療のために潜在能力があるとして提案されてきた。しかし、ワクチン開発は、ウイルス株の高度な不均一性、および免疫回避、および同じ接種材料を用いる場合でさえ再感染に対する防御が欠如することによって、妨害されてきた。

30

#### 【0011】

特定のウイルス標的に対して指向される小分子阻害剤の開発は、抗HCV研究の主要な焦点となっている。リガンドが結合しているかまたは結合していない、NS3プロテアーゼ、NS3 RNAヘリカーゼ、およびNS5Bポリメラーゼの結晶構造の決定は、特定の阻害剤の合理的設計のために有用である重要な構造的洞察を提供してきた。

#### 【0012】

RNA依存性RNAポリメラーゼであるNS5Bは、小分子阻害剤のための重要かつ魅力的な標的である。耐性株がこの遺伝子の中で変異を起こしているので、ペスチウイルスを用いる研究は、小分子化合物VP32947（3-[（（2-ジプロピルアミノ）エチル）チオ]-5H-1,2,4-トリアジノ[5,6-b]インドール）がペスチウイルス複製の強力な阻害剤であり、NS5B酵素を阻害する可能性が高いことを示した。（-） $\beta$ -L-2',3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン5'-三リン酸（3TC；ラミブジン三リン酸）およびホスホノ酢酸によるRdRp活性の阻害もまた観察されている。

40

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0013】

HCVおよび関連するウイルス疾患の治療および予防に方向付けられた徹底的な労力に

50

も関わらず、ウイルスを阻害するため、ならびにウイルス感染およびウイルス関連障害を治療するために有用である、所望のまたは改善された物理化学的特性を有する、非ペプチド性の小分子化合物についての必要性が当該分野において存在している。

【課題を解決するための手段】

【0014】

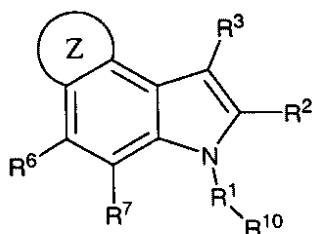
発明の概要

1つの局面において、本発明は、4, 5-環インドール誘導体（本明細書では「化学式（I）の化合物」と称する）：

【0015】

【化1】

10



(I)

およびその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、およびエステルを提供する。

20

【0016】

化学式（I）の環Zは、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、6員環ヘテロシクロアルキル、6員環ヘテロシクロアルケニル、6員環アリール、または6員環ヘテロアリール環であり、ここで、環Zは（i）1つ以上の環炭素原子上で、同じかまたは異なり、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{1,1}$ 、 $-S(O)_p R^{1,1}$ 、もしくは $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される置換基で、任意に置換されてもよく、および／または（ii）環窒素原子上で、同じかまたは異なり、アルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_r-OR^9$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_r-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{1,1}$ 、 $-S(O)_p R^{1,1}$ 、もしくは $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される置換基で、任意に置換されてもよく；

30

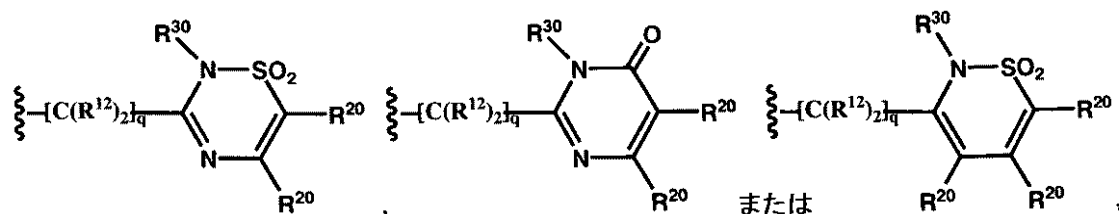
$R^1$ は、結合、 $-[C(R^{1,2})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_r-O-[C(R^{1,2})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{1,2})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-CH=CH-[C(R^{1,2})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-C \equiv C-[C(R^{1,2})_2]_q-$ 、または $-[C(R^{1,2})_2]_q-SO_2-[C(R^{1,2})_2]_q-$ であり；

$R^2$ は、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)OCH_2OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-C(O)N(R^9)C=N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{1,2})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2 R^{1,1}$ 、 $-[C(R^{1,2})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2 N(R^9)_2$ 、アルキル、

40

【0017】

## 【化2】

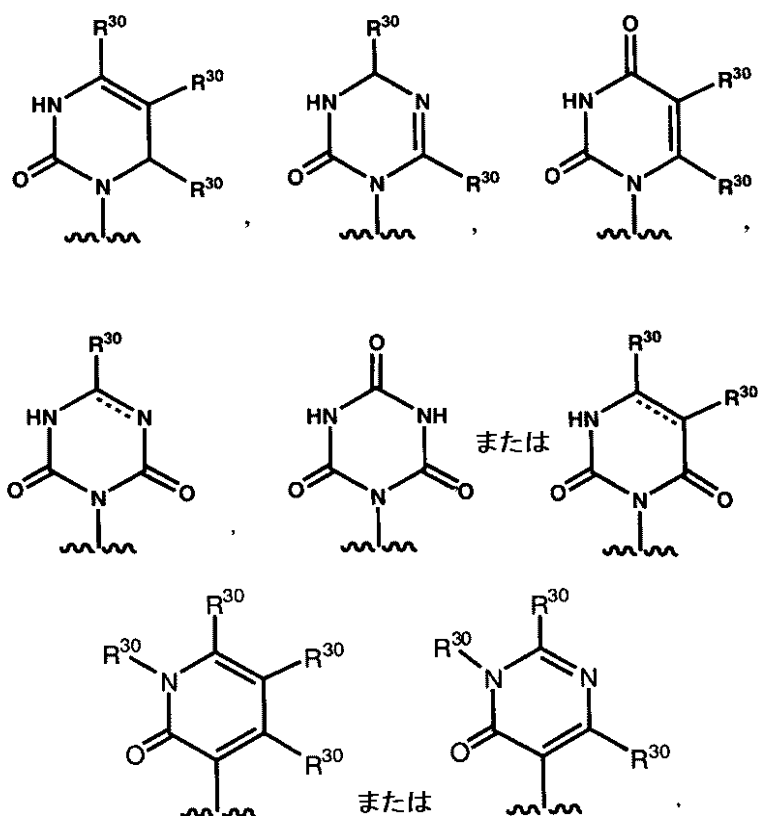


であり、ここで、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、またはヘテロアリール基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -シクロアルキル、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -シクロアルケニル、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -ヘテロアリール、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -ハロアルキル、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -ヒドロシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ - $\text{C(O)R}^8$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ - $\text{C(O)OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ - $\text{C(O)N(R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ - $\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ - $\text{N(R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ - $\text{NHC(O)R}^8$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ - $\text{NR}^8\text{C(O)N(R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ - $\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ - $\text{S(O)}_p\text{R}^{11}$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ - $\text{SO}_2\text{N(R}^9)_2$ 、および $-\text{SO}_2\text{N(R}^9)_2\text{C(O)N(R}^9)_2$ から各々独立して選択される、4個までの置換基で任意に置換可能であり；

$\text{R}^3$ は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -アルキル、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -アリール、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -シクロアルキル、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -シクロアルケニル、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -ヘテロアリール、または $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q$ -ヘテロシクロアルケニル、

## 【0018】

## 【化3】



であり、ここで、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、またはヘテロアリール基は、同じかまたは異なり、アルキル

、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、  
 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から各々独立して  
 選択される、3個までの置換基で任意に置換可能であり；

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、各々独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、  
 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{シクロアルケニル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロシクロアルケニル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヒドロキシアルキル}$ 、ハロ、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、  
 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ で  
 あり；

$\text{R}^8$  の各存在は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{シクロアルケニル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロシクロアルケニル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、ハロ  
 アルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

$\text{R}^9$  の各存在は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{シクロアルケニル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロシクロアルケニル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、ハロアルキル、  
 またはヒドロキシアルキルであり；

$\text{R}^{10}$  は、 $\text{R}^1$  が結合である場合には  $\text{R}^{10}$  が H ではないように、H、シクロアルキル、  
 シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロ  
 アリールであり、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、  
 ヘテロシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリール基は、H、アルキル、アルケ  
 ニル、アルキニル、アリール、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{シクロアルケニル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロシクロアルケニル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヒドロキシアルキル}$ 、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、  
 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、および $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ から各々独立して選択される、4個までの置換基で任意にかつ独立して置換可能であり；

$\text{R}^{11}$  の各存在は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルであり、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリール基は、4個までの置換基で任意にかつ独立して置換可能であり、これらは、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{シクロアルケニル}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_q$ 、 $-\text{ヘテロシクロア}$

ルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、-ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2$ アルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2$ シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2$ アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 、および $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から各々独立して選択され；

10

$R^{12}$ の各存在は、独立して、H、ハロ、 $-N(R^9)_2$ 、 $-OR^9$ 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルであり、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基は、4個までの置換基で任意にかつ独立して置換可能であり、これらは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)$ Oアルキル、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-O$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)$ アルキル、 $-NHSO_2$ アルキル、 $-SO_2$ アルキル、もしくは $-SO_2NH$ -アルキルから各々独立して選択されるか、または2つの $R^{12}$ 基は、それらが結合する炭素原子と一緒に、結合して、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくはC=O基を形成し；

20

$R^{20}$ の各存在は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリールであるか、または両方の $R^{20}$ 基は、それらが結合する炭素原子と一緒に、結合して、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基を形成し、ここで、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、-ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)$ 、および $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から各々独立して選択される4個までの基で置換可能であり；

30

$R^{30}$ の各存在は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、-ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 、もしくは $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ であり、または2つの隣接する $R^{30}$ 基は、それらが結合する炭素原子と一緒に、結合して、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択される3-7員環を形成し；

40

50

p の各存在は、独立して、0、1、または2であり；  
 q の各存在は、独立して、0～4の範囲の整数であり；ならびに  
 r の各存在は、独立して1～4の範囲の整数である。

## 【0019】

化学式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステルは、患者におけるウイルス感染を治療または予防するために有用であり得る。

## 【0020】

化学式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステルは、患者におけるウイルス関連障害を治療または予防するために有用であり得る。

10

## 【0021】

化学式（I）の有効量を患者に投与する工程を包含する、患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を治療または予防するための方法もまた、本発明によって提供される。

## 【0022】

本発明はさらに、化学式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステルの少なくとも1種、および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。この組成物は、患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を治療または予防するために有用であり得る。

20

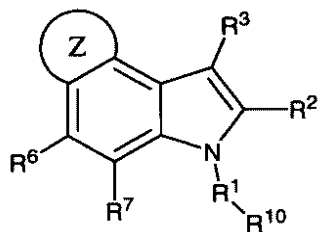
## 【0023】

本発明はまた、以下の項目も提供する。

## (項目1)

化学式：

## 【化260】



(I)

30

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステルであって、

ここで、化学式（I）の環Zは、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、6員環ヘテロシクロアルキル、6員環ヘテロシクロアルケニル、6員環アリール、または6員環ヘテロアリールであり、ここで、環Zは（i）1つ以上の環炭素原子上で、同じかまたは異なり、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-C\equiv N$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、もしくは $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される置換基で、任意に置換されてもよく、および／または（ii）環窒素原子上で、同じかまたは異なり、アルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、もしくは $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される置換基で、任意に置換されてもよく；

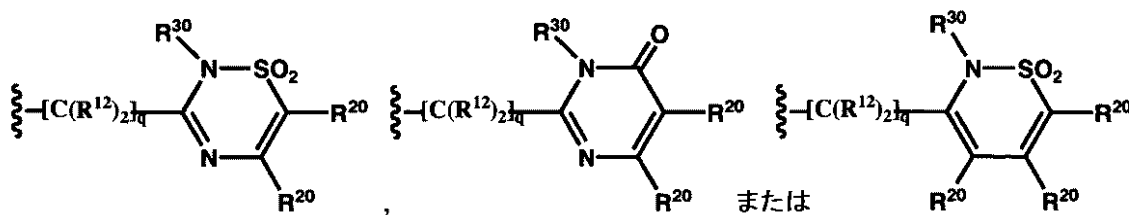
40

50

$R^1$  は、結合、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 、または  $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$  であり；

$R^2$  は、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)OCH_2OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)C=N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^9)_2$ 、アルキル、

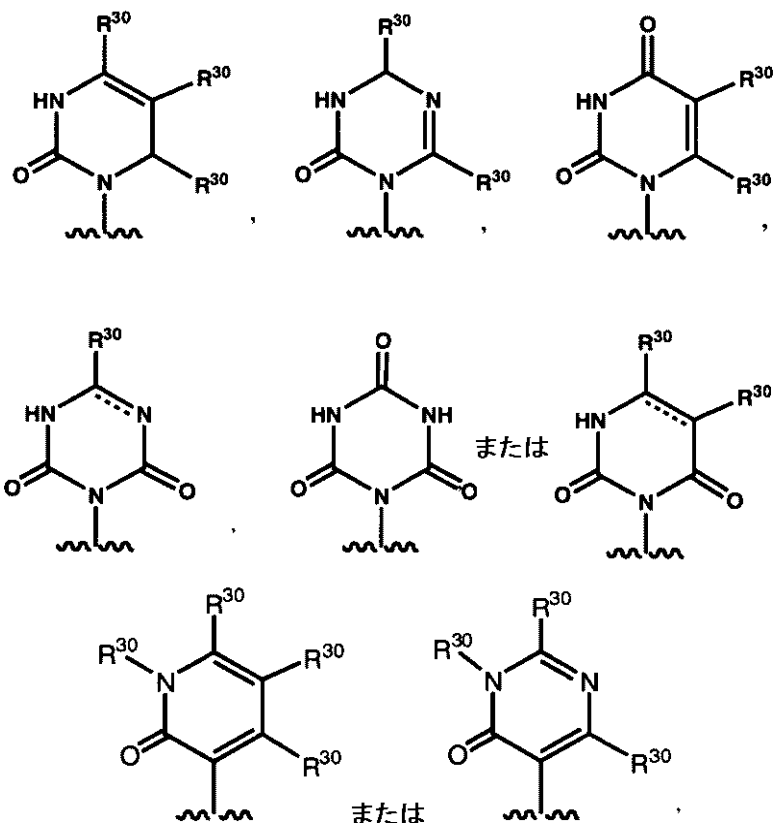
【化 261】



であり、ここで、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、またはヘテロアリール基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ハロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 、および  $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$  から各々独立して選択される、4 個までの置換基で任意に置換可能であり；

$R^3$  は、 $-H$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -アルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリール、または  $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、

【化 2 6 2】



10

20

30

40

50

であり、ここで、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、またはヘテロアリール基は、同じかまたは異なり、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-ヒドロキシ、-CN、-C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-OR<sup>9</sup>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(O)R<sup>8</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1 1</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>1 1</sup>、または-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>から選択される、3個までの置換基で任意に置換可能であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、各々独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-シクロアルキル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-シクロアルケニル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-ヘテロシクロアルキル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-ヘテロシクロアルケニル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-ヘテロアリール、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-ハロアルキル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-ヒドロキシアルキル、ハロ、-ヒドロキシ、-OR<sup>9</sup>、-CN、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-C(O)R<sup>8</sup>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-C(O)OR<sup>9</sup>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-OR<sup>9</sup>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-NHC(O)R<sup>8</sup>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-NR<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1 1</sup>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>1 1</sup>、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、または-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>であり；

R<sup>8</sup>の各存在は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-アリール、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-シクロアルキル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-シクロアルケニル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-ヘテロシクロアルキル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-ヘテロシクロアルケニル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-ヘテロアリール、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R<sup>9</sup>の各存在は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-アリール、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-シクロアルキル、-[C(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-シクロ

アルケニル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヘテロアリール、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

$\text{R}^{10}$  は、 $\text{R}^1$  が結合である場合に  $\text{R}^{10}$  が H ではないように、H、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリール基は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -シクロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -シクロアルケニル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヘテロアリール、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ハロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{OR}^9$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、および  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$  から各々独立して選択される、4 個までの置換基で任意にかつ独立して置換可能であり；

$\text{R}^{11}$  の各存在は、独立して、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルであり、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリール基は、4 個までの置換基で任意にかつ独立して置換可能であり、これらは、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -シクロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -シクロアルケニル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヘテロアリール、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ハロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ -ヒドロキシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{OR}^9$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{NH}\text{SO}_2$  アルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{NH}\text{SO}_2$  シクロアルキル、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{NH}\text{SO}_2$  アリール、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^{12}\right)_2\right]_q$ - $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、および  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$  から各々独立して選択され；

$\text{R}^{12}$  の各存在は、独立して、H、ハロ、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{OR}^9$ 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルであり、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基は、4 個までの置換基で任意にかつ独立して置換可能であり、これらは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$  アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$  オアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$  アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$  (アルキル) $_2$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$  (アルキル)、 $-\text{N}$  (アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$  アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2$  アルキル、 $-\text{SO}_2$  アルキル、もしくは  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -アルキルから各々独立して選択されるか、または 2 つの  $\text{R}^{12}$  基は、それらが結合する炭素原子と一緒に、結合して、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくは  $\text{C}=\text{O}$  基を形成し；

$\text{R}^{20}$  の各存在は、独立して、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリールであるか、または両方の  $\text{R}^{20}$  基およびそれらが結合する炭素原子は、結合して、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、また

はヘテロアリール基を形成し、ここで、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリー  
 ル、またはヘテロアリール基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ  
 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$   
 $-[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$   
 $-[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ —ハロアルキル、 $-[C$   
 $(R^{12})_2]_q$ —ヒドロキシアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $C(O)R^8$ 、 $-[C$   
 $(R^{12})_2]_q$ — $C(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $C(O)N(R^9)_2$   
 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $N(R^9)_2$ 、 $-[C$   
 $(R^{12})_2]_q$ — $NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $NR^8C(O)N(R^9)$   
 $(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $S(O)$   
 $pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $SO_2N(R^9)$ 、および $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ から各々独立して選択される4個までの基で置換可能であり；

$R^{30}$ の各存在は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-$   
 $[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ —シクロアルケニル、  
 $-[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシクロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロシク  
 ロアルケニル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ —ヘテロアリール、 $-[C(R^{12})_2]_q$ —ハ  
 ロアルキル、 $-[C(R^{12})_2]_q$ —ヒドロキシアルキル、ハロ、 $-$ ヒドロキシ、 $-O$   
 $R^9$ 、 $-CN$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $C(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $C$   
 $(O)OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$   
 $-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $NHC$   
 $(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$   
 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$ — $S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q$   
 $-SO_2N(R^9)_2$ 、もしくは $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ であ  
 り、または2つの隣接する $R^{30}$ 基は、それらが結合する炭素原子と一緒に、結合して、  
 アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され  
 る3-7員環を形成し；

pの各存在は、独立して、0、1、または2であり；

qの各存在は、独立して、0~4の範囲の整数であり；ならびに

rの各存在は、独立して、1~4の範囲の整数である、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステル。  
 (項目2)

$R^1$ が結合または $-[C(R^{12})_2]_r$ —である、請求項1に記載の化合物。

(項目3)

$R^1$ が結合または $-CH_2$ —である、請求項1に記載の化合物。

(項目4)

$R^{10}$ が二環式ヘテロアリール基である、請求項2に記載の化合物。

(項目5)

$R^{10}$ が、フェニル、ピリジル、ベンズイミダゾール、ベンズイミダゾロン、キノリン  
 、キノリノン、キノキサリン、キノキサリノン、キナゾリン、キナゾリノン、ナフチリジ  
 ン、ナフチリジノン、プテリジン、プテリジノンであり、これらの各々は、同じかまたは  
 異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、  
 $-O$ —ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ —アルキル、 $-N$ (アルキル)  
 $_2$ 、または $-NHSO_2$ —アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能  
 である、請求項2に記載の化合物。

(項目6)

$R^{10}$ が、フェニル、ピリジル、またはピリミジニルである、請求項5に記載の化合物

。

(項目7)

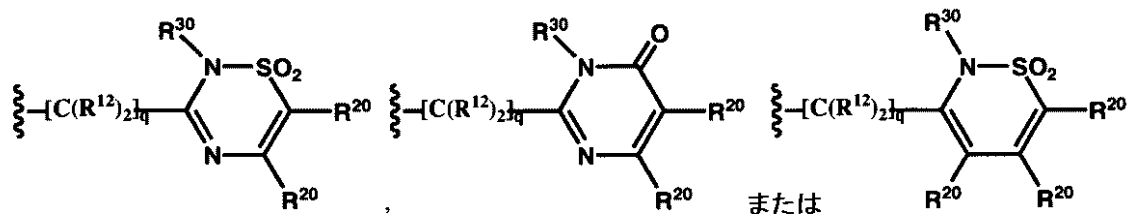
$R^{10}$ が、キノリン、キノリノン、プテリジン、またはプテリジノンであり、そのい  
 ずれかが、同じかまたは異なり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ

、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NH}\text{SO}_2-$ アルキルから選択される3個までの置換基で任意に置換可能である、請求項4に記載の化合物。

(項目8)

$\text{R}^2$  が、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、ヘテロアリール、

【化263】



10

であり、ここで、ヘテロアリール基が、同じかまたは異なり、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2]_q-\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2]_q-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である、請求項1に記載の化合物。

20

(項目9)

$\text{R}^2$  が、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2-$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2-$ シクロアルキル、または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2-$ アルキレンシクロアルキルである、請求項8に記載の化合物。

(項目10)

$\text{R}^2$  が、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2-$ シクロアルキルである、請求項8に記載の化合物。

(項目11)

$\text{R}^3$  が、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、この各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換される、請求項1に記載の化合物。

30

(項目12)

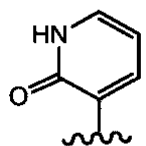
$\text{R}^3$  が、ピリジルまたはフェニルであり、これは、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2]_q-\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2]_q-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、または $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ から選択される1~3個の置換基で任意にかつ独立して置換される、請求項11に記載の化合物。

40

(項目13)

$\text{R}^3$  が

【化 2 6 4】



である、請求項 1 に記載の化合物。

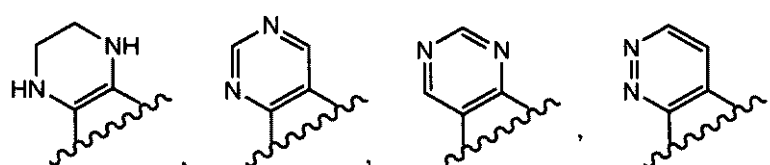
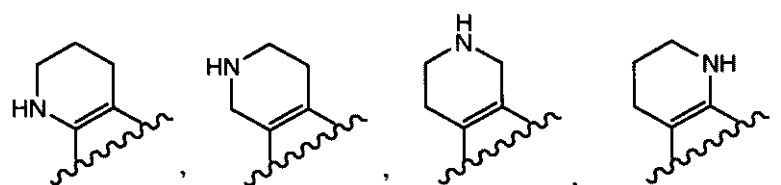
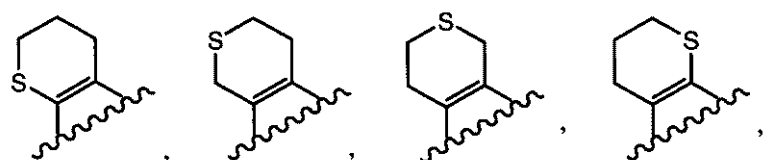
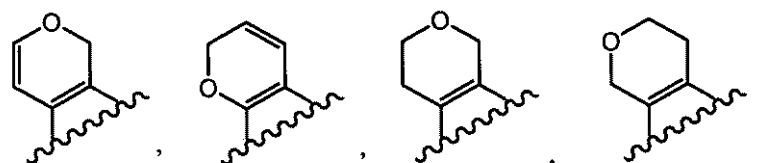
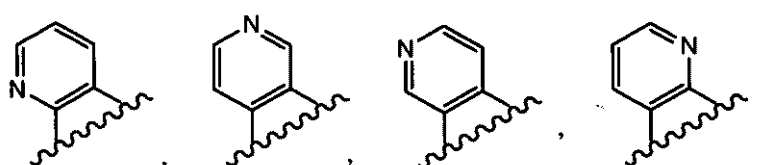
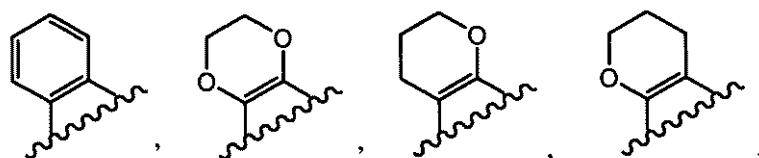
(項目 1 4)

環 Z が 6 員環ヘテロシクロアルキル、6 員環ヘテロアリール、または 6 員環ヘテロアリール、またはシクロヘキシルである、請求項 1 に記載の化合物。 10

(項目 1 5)

環 Z が

【化 2 6 5】

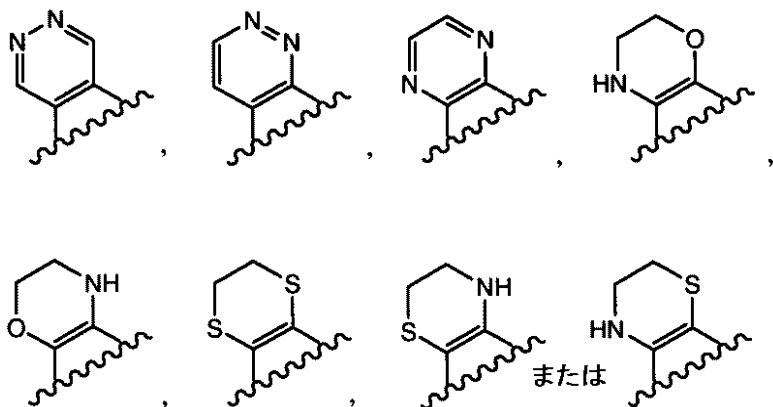


10

20

30

## 【化 2 6 6】



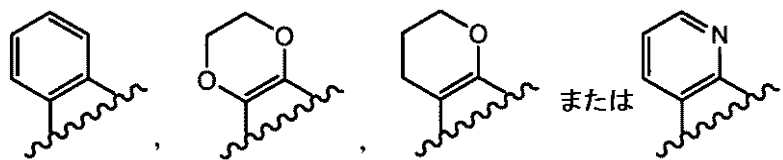
10

であり、ここで、該環は請求項 1 において上記に示されるように任意に置換可能である、請求項 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

環 Z が

## 【化 2 6 7】



20

である、請求項 1 5 に記載の化合物。

(項目 1 7)

$R^6$  および  $R^7$  が、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、または $-NH-SO_2$ -アルキルから各々独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

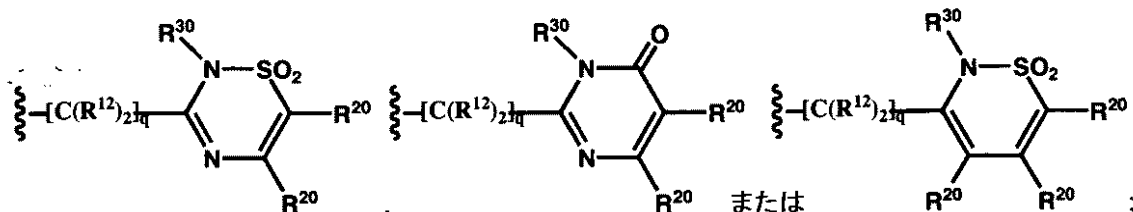
30

(項目 1 8)

環 Z が 6 員環ヘテロシクロアルキル、6 員環ヘテロアリール、6 員環ヘテロアリール、またはシクロペンチルであり；

$R^2$  が $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)NH-SO_2R^{11}$ 、

## 【化 2 6 8】



40

であり；

$R^3$  は、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、その各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)$

50

$\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、 $\text{H}$ 、アルキル、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{NH}\text{SO}_2$ -アルキルから各々独立して選択され；ならびに

$\text{R}^{10}$  は、フェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、その各々は、同じかまたは異なり、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である、

請求項2に記載の化合物。

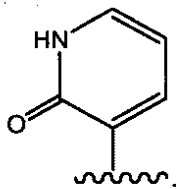
(項目19)

$\text{R}^2$  が $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ である、請求項18に記載の化合物。

(項目20)

$\text{R}^3$  が

【化269】



である、請求項19に記載の化合物。

(項目21)

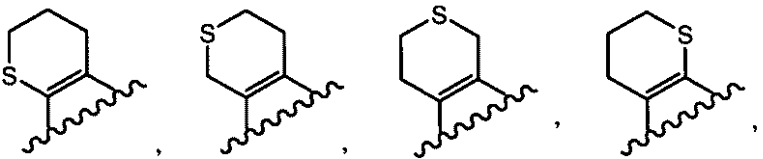
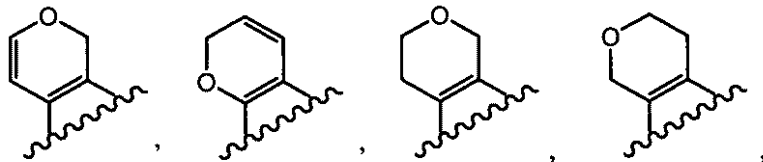
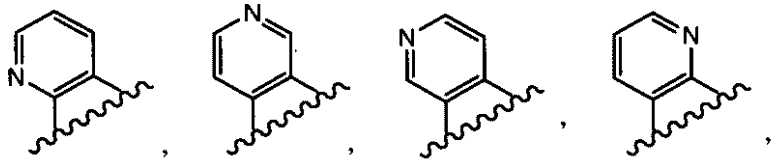
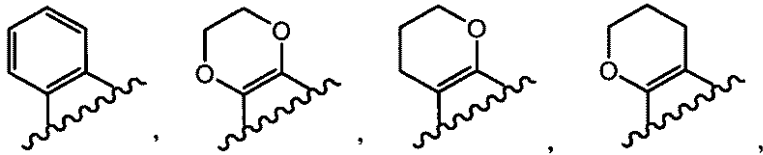
環Zが

10

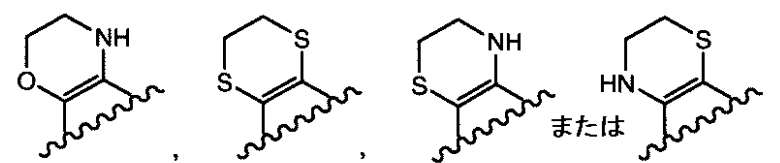
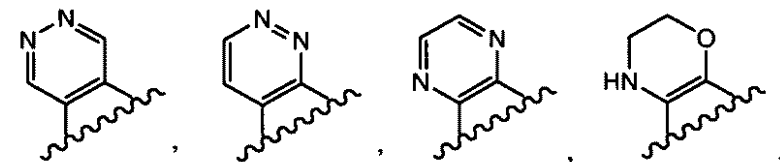
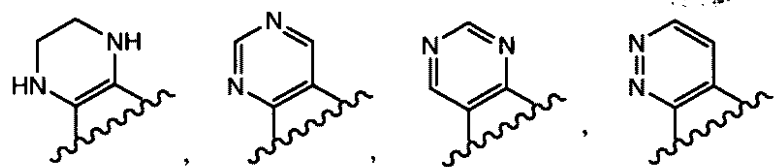
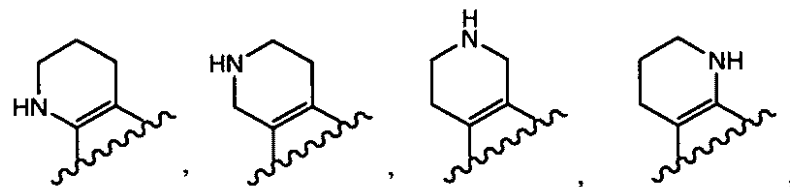
20

30

## 【化 2 7 0】



## 【化 2 7 1】



または

であり、ここで、該環は請求項 1 において上記に示されるように任意に置換可能である、

10

20

30

40

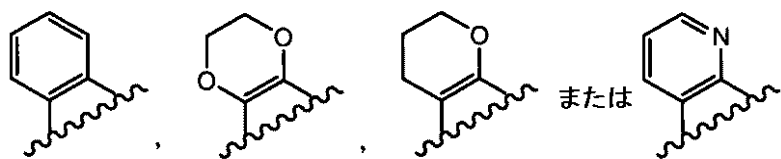
50

請求項 20 に記載の化合物。

(項目 22)

環 Z が

【化 272】



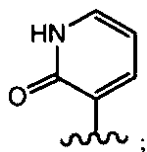
10

である、請求項 21 に記載の化合物。

(項目 23)

$R^1$  が  $-CH_2-$  であり、 $R^2$  が  $-C(O)OH$  または  $-C(O)NH SO_2 R^{11}$  であり； $R^3$  が

【化 273】



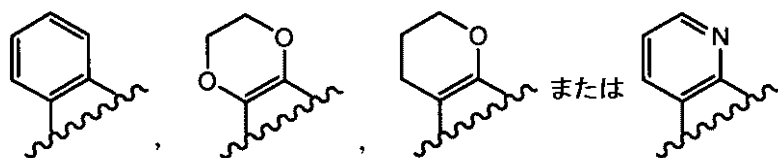
20

であり；かつ  $R^{10}$  が二環式ヘテロアリールである、請求項 16 に記載の化合物。

(項目 24)

請求項 23 に記載の化合物であって、Z が

【化 274】



30

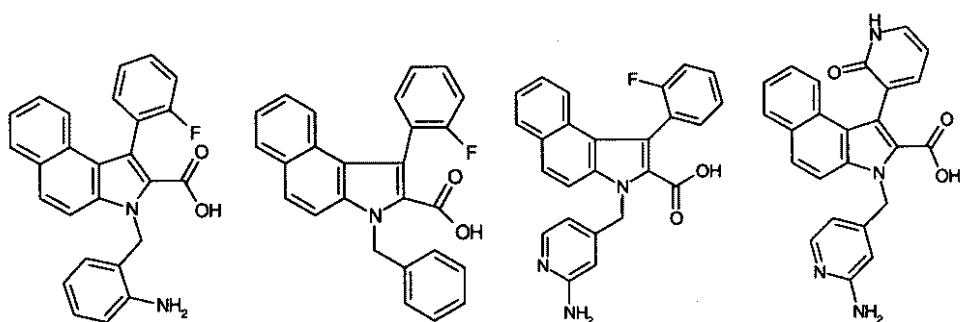
であり、ここで、該環は請求項 1 において上記に示されるように任意に置換可能であり、 $R^{10}$  は、キノリン、キノリノン、プテリジン、またはプテリジノンであり、これらのいずれかは、同じかまたは異なる、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、または  $-NH SO_2-$ アルキルから選択される 3 個までの置換基で任意に置換可能である、化合物。

40

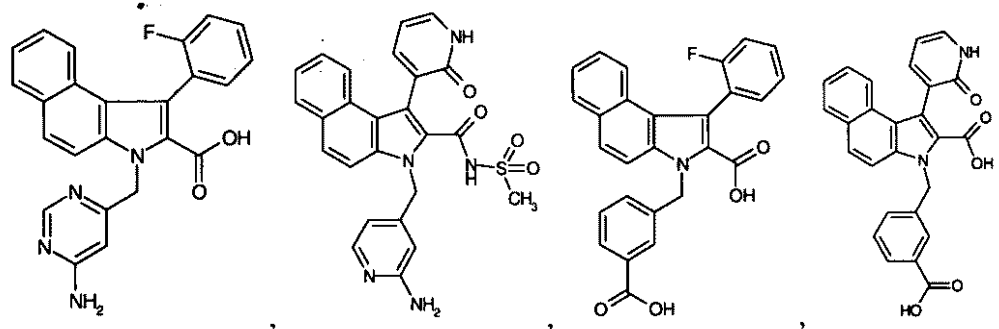
(項目 25)

以下の構造を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステル：

【化 2 7 5】

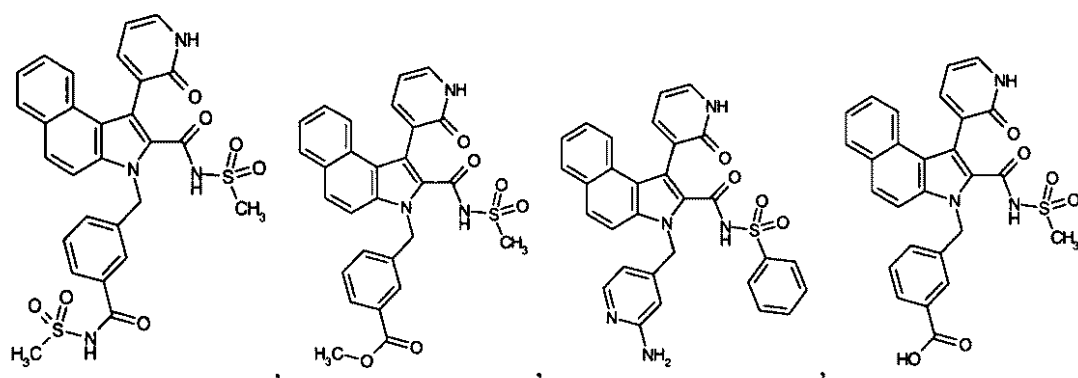


10

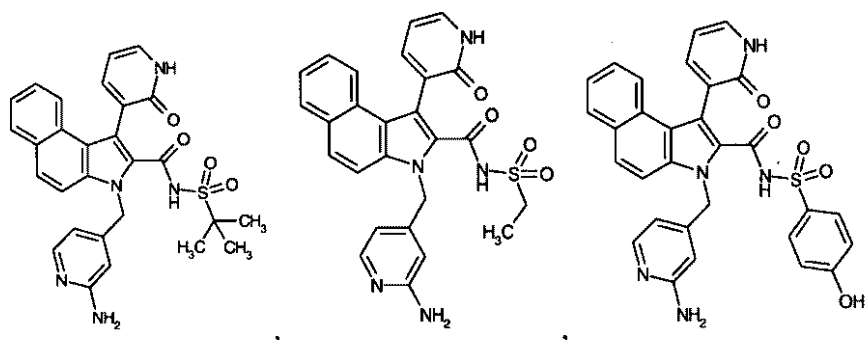


20

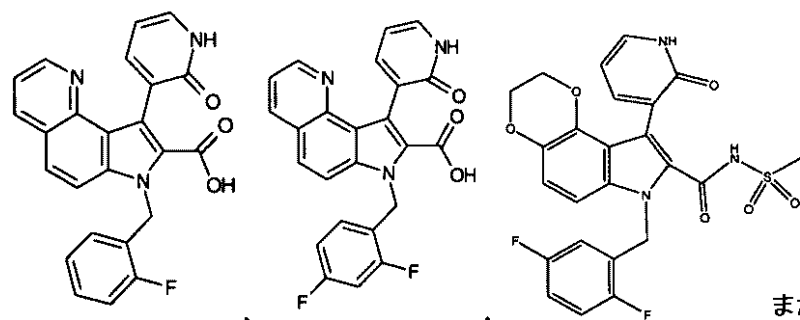
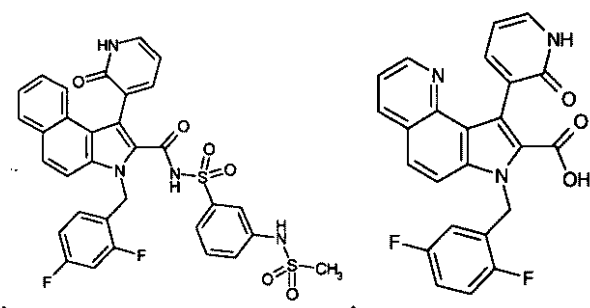
【化 2 7 6】



10



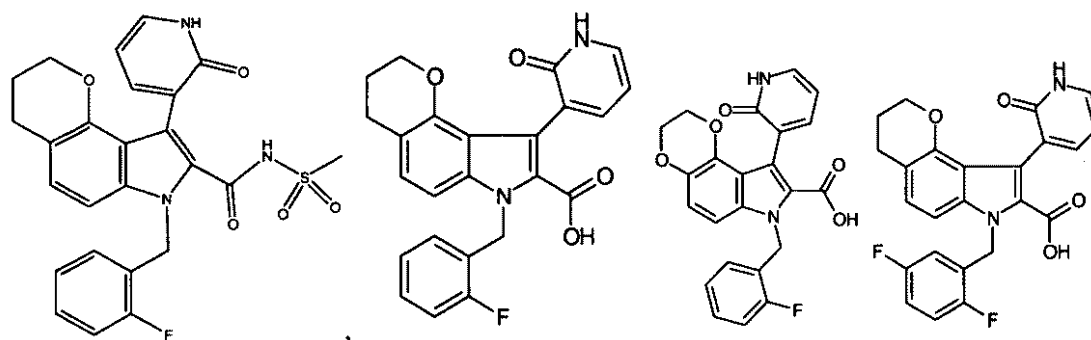
20



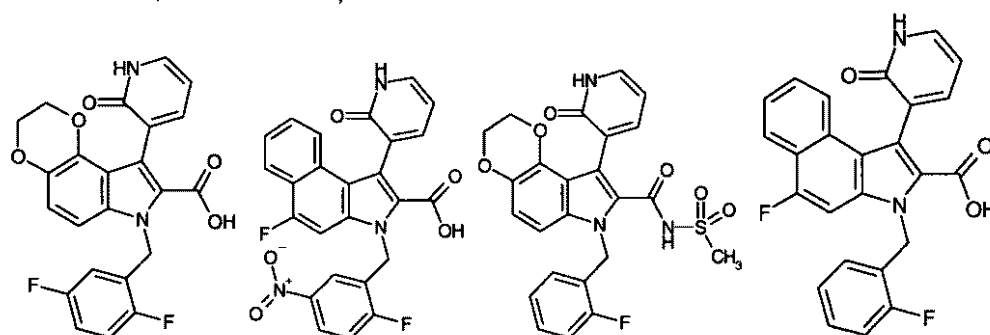
30

または

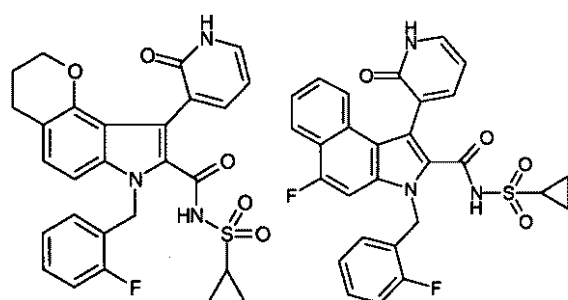
【化 277】



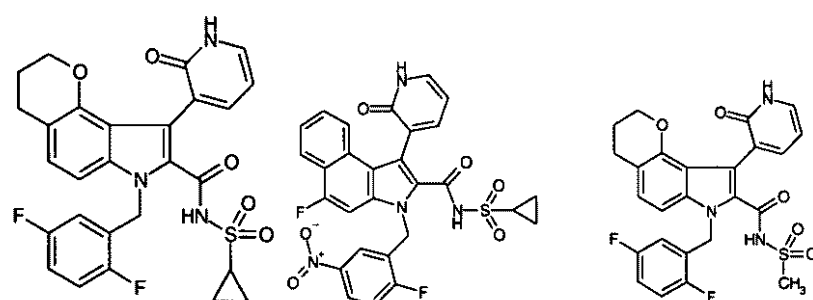
10



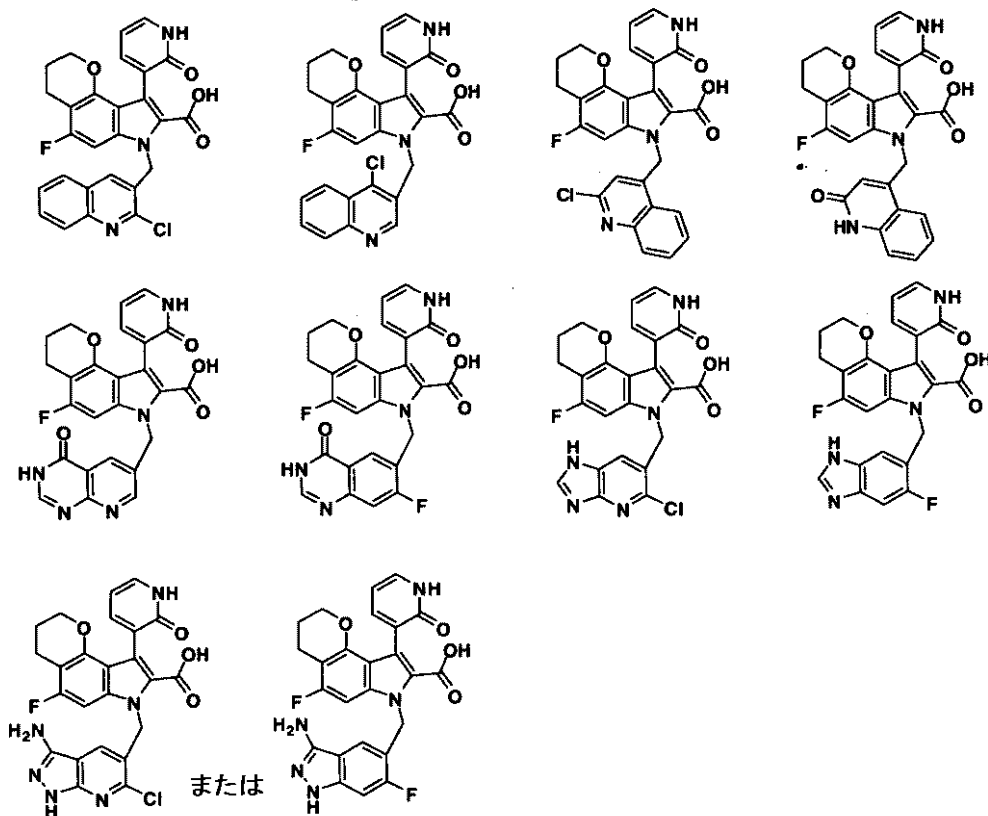
20



30



【化 2 7 8】



(項目 2 6)

少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステル、および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

(項目 2 7)

少なくとも 1 つの請求項 2 5 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステル、および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

(項目 2 8)

少なくとも 1 種のさらなる抗ウイルス剤をさらに含み、ここで、該さらなる抗ウイルス剤は請求項 1 に記載の化合物ではない、請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 9)

前記さらなる抗ウイルス剤が、H C V ポリメラーゼ阻害剤；インターフェロン；R N A 複製阻害剤；アンチセンス剤；治療用ワクチン；プロテアーゼ阻害剤；抗体治療剤（モノクローナルまたはポリクローナル）；および R N A 依存性ポリメラーゼ関連障害を治療するために有用な任意の薬剤から選択される、請求項 2 8 に記載の組成物。

(項目 3 0)

前記さらなる抗ウイルス剤が、R N A 依存性ポリメラーゼ関連障害を治療するために有用な薬剤である、請求項 2 8 に記載の組成物。

(項目 3 1)

前記さらなる抗ウイルス剤がインターフェロンである、請求項 2 8 に記載の組成物。

(項目 3 2)

前記インターフェロンがインターフェロン  $\alpha$ -2 a、インターフェロン  $\alpha$ -2 b、インターフェロンアルファコン-1、またはペグ化インターフェロンである、請求項 3 1 に記載の組成物。

(項目 3 3)

10

20

30

40

50

前記さらなる抗ウイルス剤がプロテアーゼ阻害剤である、請求項 28 に記載の組成物。  
(項目 34)

前記プロテアーゼ阻害剤が HCV プロテアーゼ阻害剤または NS-3 セリンプロテアーゼ阻害剤である、請求項 33 に記載の組成物。

(項目 35)

前記さらなる抗ウイルス剤が HCV ポリメラーゼ阻害剤である、請求項 28 に記載の組成物。

(項目 36)

有効量の少なくとも 1 種の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステルを患者に投与する工程を包含する、患者におけるウイルス感染を治療するための方法。

10

(項目 37)

有効量の少なくとも 1 種の請求項 25 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステルを患者に投与する工程を包含する、患者におけるウイルス感染を治療するための方法。

(項目 38)

少なくとも 1 種のさらなる抗ウイルス剤を前記患者に投与する工程をさらに包含し、ここで、該さらなる抗ウイルス剤は、請求項 1 に記載の化合物ではなく、そしてこれらの投与量は、ウイルス感染を治療するためにともに有効である、請求項 36 に記載の方法。

(項目 39)

少なくとも 1 種のさらなる抗ウイルス剤を患者に投与する工程をさらに包含し、ここで、該さらなる抗ウイルス剤は、請求項 1 に記載の化合物ではなく、そしてこれらの投与量は、ウイルス感染を治療するためにともに有効である、請求項 37 に記載の方法。

20

(項目 40)

前記さらなる抗ウイルス剤が、HCV ポリメラーゼ阻害剤；インターフェロン；RNA 複製阻害剤；アンチセンス剤；治療用ワクチン；プロテアーゼ阻害剤；抗体治療剤（モノクローナルまたはポリクローナル）；および RNA 依存性ポリメラーゼ関連障害を治療するために有用な任意の薬剤から選択される、請求項 38 に記載の方法。

(項目 41)

前記さらなる抗ウイルス剤が、RNA 依存性ポリメラーゼ関連障害を治療するために有用な薬剤である、請求項 40 に記載の方法。

30

(項目 42)

前記さらなる抗ウイルス剤がインターフェロンである、請求項 40 に記載の方法。

(項目 43)

前記インターフェロンがインターフェロン  $\alpha-2a$ 、インターフェロン  $\alpha-2b$ 、インターフェロンアルファコン-1、またはペグ化インターフェロンである、請求項 42 に記載の方法。

(項目 44)

前記さらなる抗ウイルス剤がプロテアーゼ阻害剤である、請求項 40 に記載の方法。

(項目 45)

前記プロテアーゼ阻害剤が HCV プロテアーゼ阻害剤または NS-3 セリンプロテアーゼ阻害剤である、請求項 44 に記載の方法。

40

(項目 46)

前記さらなる抗ウイルス剤が HCV ポリメラーゼ阻害剤である、請求項 40 に記載の方法。

(項目 47)

前記さらなる抗ウイルス剤が、HCV ポリメラーゼ阻害剤；インターフェロン；RNA 複製阻害剤；アンチセンス剤；治療用ワクチン；プロテアーゼ阻害剤；抗体治療剤（モノクローナルまたはポリクローナル）；および RNA 依存性ポリメラーゼ関連障害を治療するために有用な任意の薬剤から選択される、請求項 39 に記載の方法。

50

(項目 4 8)

前記さらなる抗ウイルス剤が、RNA 依存性ポリメラーゼ関連障害を治療するために有用な薬剤である、請求項 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記さらなる抗ウイルス剤がインターフェロンである、請求項 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記インターフェロンがインターフェロン  $\alpha$ -2 a、インターフェロン  $\alpha$ -2 b、インターフェロンアルファコン-1、またはペグ化インターフェロンである、請求項 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記さらなる抗ウイルス剤がプロテアーゼ阻害剤である、請求項 4 7 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記プロテアーゼ阻害剤が HCV プロテアーゼ阻害剤または NS-3 セリンプロテアーゼ阻害剤である、請求項 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記さらなる抗ウイルス剤が HCV ポリメラーゼ阻害剤である、請求項 4 7 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記ウイルス感染が HCV 感染である、請求項 3 6 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記ウイルス感染が HCV 感染である、請求項 3 7 に記載の方法。

本発明の詳細は、添付されている以下の詳細な説明において示される。

【0024】

本明細書に記載されるものと同様の任意の方法および物質が本発明の実施または試験において使用できるが、例示的な方法および物質がここで記載される。他の特徴、目的、および利点は、明細書および特許請求の範囲から明らかである。本明細書に引用されるすべての特許および刊行物は、参照により本明細書に援用される。

【発明を実施するための形態】

【0025】

発明の詳細な説明

本発明は、化学式 (I) の化合物、少なくとも 1 つの化学式 (I) の化合物を含む薬学的組成物、および患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を治療または予防するための化学式 (I) の化合物を使用する方法を提供する。

【0026】

定義および略語

本明細書で使用される用語はそれらの通常の意味を有し、このような用語の意味は、その各々の存在において独立している。他に言及されるにも関わらず、および他に言及される場合以外は、以下の定義は、明細書および特許請求の範囲を通して適用される。化学名、一般名、および化学構造は、同じ構造を説明するために交換可能に使用されてもよい。化学化合物が化学構造と化学名の両方を使用して言及され、そしてあいまいさが構造と名称の間に存在する場合には、構造が優先する。これらの定義は、他に示されない限り、用語がそれ自体によって使用されるか、他の用語と組み合わせて使用されるかに関わらず適用される。従って、「アルキル」の定義は、「アルキル」ならびに「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「アルコキシ」などの「アルキル」部分に適用される。

【0027】

本明細書において、および本開示を通して使用される場合、以下の用語は、他に示されない限り、以下の意味を有すると理解されるべきである。

【0028】

「患者」はヒトまたは非ヒト哺乳動物である。1 つの実施形態において、患者はヒトである。別の実施形態において、患者は非ヒト哺乳動物であり、これには、サル、イヌ、ヒ

10

20

30

40

50

ヒ、アカゲザル、マウス、ラット、ウマ、ネコ、またはウサギが含まれるがこれらに限定されない。別の実施形態において、患者はコンパニオンアニマルであり、これには、イヌ、ネコ、ウサギ、ウマ、またはフェレットが含まれるがこれらに限定されない。1つの実施形態において、患者はイヌである。別の実施形態において、患者はネコである。

#### 【0029】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、脂肪族炭化水素基をいい、ここで、脂肪族炭化水素基の水素原子の1つは単結合で置換される。アルキル基は、直鎖状または分枝状であり得、約1個～約20個の炭素原子を含み得る。1つの実施形態において、アルキル基は約1個～約12個の炭素原子を含む。別の実施形態において、アルキル基は約1個～約6個の炭素原子を含む。アルキル基の非限定的な例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、およびネオヘキシルが含まれる。アルキル基は、非置換であってもよく、または、同じかもしくは異なり得る1つ以上の置換基によって任意に置換されてもよく、各置換基は、ハロ、アルケニル、アルキニル、 $-O-$ アリール、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、ヒドロキシ、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-$ アルキレン $-O-$ アルキル、アルキルチオ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NH-$ アリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-NHC(O)-$ アルキル、 $-NHC(O)NH-$ アルキル、 $-NHOSO_2-$ アルキル、 $-NHOSO_2-$ アリール、 $-NHOSO_2-$ ヘテロアリール、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-OC(O)-$ アルキル、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ シクロアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、および $-C(O)O-$ アルキルからなる群より独立して選択される。1つの実施形態において、アルキル基は非置換である。別の実施形態において、アルキル基は直鎖アルキル基である。別の実施形態において、アルキル基は分枝アルキル基である。

#### 【0030】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する脂肪族炭化水素基をいい、ここで、脂肪族炭化水素基の水素原子の1つが単結合で置き換えられている。アルケニル基は、直鎖状または分枝状であり得、約2個～約15個の炭素原子を含み得る。1つの実施形態において、アルケニル基は約2個～約10個の炭素原子を含む。別の実施形態において、アルケニル基は約2個～約6個の炭素原子を含む。例示的なアルケニル基の非限定的な例には、エテニル、プロペニル、*n*-ブテニル、3-メチルブト-2-エニル、*n*-ペンテニル、オクテニル、およびデセニルが含まれる。アルケニル基は、非置換であってもよく、または、同じかもしくは異なり得る1つ以上の置換基によって任意に置換されてもよく、各置換基は、ハロ、アルキル、アルキニル、 $-O-$ アリール、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、ヒドロキシ、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-$ アルキレン $-O-$ アルキル、アルキルチオ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NH-$ アリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-NHC(O)-$ アルキル、 $-NHC(O)NH-$ アルキル、 $-NHOSO_2-$ アルキル、 $-NHOSO_2-$ アリール、 $-NHOSO_2-$ ヘテロアリール、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-OC(O)-$ アルキル、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ シクロアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、および $-C(O)O-$ アルキルからなる群より独立して選択される。1つの実施形態において、アルケニル基は非置換である。別の実施形態において、アルケニル基は直鎖アルケニル基である。別の実施形態において、アルケニル基は分枝アルケニル基である。

#### 【0031】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する脂肪族炭化水素基をいい、ここで、脂肪族炭化水素基の水素原子の1つが単結合で置き換えられている。アルキニル基は、直鎖状または分枝状であり得、約2

個～約 15 個の炭素原子を含み得る。1 つの実施形態において、アルキニル基は約 2 個～約 10 個の炭素原子を含む。別の実施形態において、アルキニル基は約 2 個～約 6 個の炭素原子を含む。例示的なアルキニル基の非限定的な例には、エチニル、プロピニル、2-ブチニル、および 3-メチルブチニルが含まれる。アルキニル基は、非置換であってもよく、または、同じかもしくは異なり得る 1 つ以上の置換基によって任意に置換されてもよく、各置換基は、ハロ、アルキル、アルケニル、-O-アリール、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、ヒドロキシ、-O-アルキル、-アルキレン-O-アルキル、-O-ハロアルキル、-アルキルチオ、-NH<sub>2</sub>、-NH(アルキル)、-N(アルキル)<sub>2</sub>、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-NHC(O)-アルキル、-NHC(O)NH-アルキル、-NH-SO<sub>2</sub>-アルキル、-NH-SO<sub>2</sub>-アリール、-NH-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリール、-NH(シクロアルキル)、-OC(O)-アルキル、-OC(O)-アリール、-OC(O)-シクロアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH-アルキル、-C(O)OH、および-C(O)O-アルキルからなる群より独立して選択される。1 つの実施形態において、アルキニル基は非置換である。別の実施形態において、アルキニル基は直鎖アルキニル基である。別の実施形態において、アルキニル基は分枝アルキニル基である。

#### 【0032】

「アルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、アルキル基の水素の 1 つが結合で置き換えられている、上記に定義したようなアルキル基をいう。アルキレン基の例示的な例には、-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, および -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- が含まれるがこれらに限定されない。1 つの実施形態において、アルキレン基は直鎖アルキレン基である。別の実施形態において、アルキレン基は分枝アルキレン基である。

#### 【0033】

「アリール」は、約 6 個～約 14 個の環炭素原子を有する芳香族の単環式または多環式の環系を意味する。1 つの実施形態において、アリール基は約 6 個～約 10 個の環炭素原子を有する。アリール基は、同じかまたは異なり得、かつ以下において本明細書で定義されるように、1 つ以上の「環系置換基」で任意に置換可能である。例示的なアリール基の非限定的な例には、フェニルおよびナフチルが含まれる。1 つの実施形態において、アリール基は非置換である。別の実施形態において、アリール基はフェニル基である。

#### 【0034】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、約 3 個～約 10 個の炭素原子を有する、非芳香族の単環式または多環式の環系をいう。1 つの実施形態において、シクロアルキルは約 5 個～約 10 個の環炭素原子を有する。別の実施形態において、シクロアルキルは約 5 個～約 7 個の環炭素原子を有する。例示的な単環式シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが含まれる。例示的な多環式シクロアルキルの非限定的な例には、1-デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルなどが含まれる。シクロアルキル基は、同じかまたは異なり得、かつ以下において本明細書で定義されるように、1 つ以上の「環系置換基」で任意に置換可能である。1 つの実施形態において、シクロアルキル基は非置換である。

#### 【0035】

「シクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、約 3 個～約 10 個の環炭素原子を含み、かつ少なくとも 1 つの環内二重結合を含む、非芳香族の単環式または多環式の環系をいう。1 つの実施形態において、シクロアルケニルは約 5 個～約 10 個の環炭素原子を有する。別の実施形態において、シクロアルケニルは約 5 個～約 6 個の環炭素原子を有する。例示的な単環式シクロアルケニルの非限定的な例には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプター-1, 3-ジエニルなどが含まれる。シクロアルケニル基は、同じかまたは異なり得、かつ以下において本明細書で定義されるように、1 つ以上の「環系置換基」で任意に置換可能である。1 つの実施形態において、シクロアルケ

ニル基は非置換である。

【0036】

「6員環シクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、6員環炭素原子を有する、上記に定義されたようなシクロアルケニル基をいう。

【0037】

「ハロ」という用語は、本明細書で使用される場合、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ を意味する。1つの実施形態において、ハロとは $-Cl$ または $-F$ のことをいう。

【0038】

「ハロアルキル」は、本明細書で使用される場合、1つ以上のアルキル基の水素原子がハロゲンで置換されている、上記に定義されたようなアルキル基をいう。1つの実施形態において、ハロアルキル基は1個～6個の炭素原子を有する。別の実施形態において、ハロアルキル基は1個～3個のF原子で置換されている。例示的なハロアルキル基の非限定的な例には、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、および $-CCl_3$ が含まれる。

【0039】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書で使われる場合、1つ以上のアルキル基の水素原子が $-OH$ で置換されている、上記に定義されたようなアルキル基をいう。1つの実施形態において、ヒドロキシアルキル基は1個～6個の炭素原子を有する。例示的なヒドロキシアルキル基の非限定的な例には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、および $-CH(OH)CH_2CH_3$ が含まれる。

【0040】

「ヘテロアリール」という用語は、1個～4個の環原子が独立してO、N、またはSであり、残りの環原子が炭素原子である、約5個～約14個の環原子を含む芳香族性の単環式または多環式の環系をいう。1つの実施形態において、ヘテロアリール基は5個～10個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリール基は単環式であり、5個または6個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリール基は単環式であり、5個または6個の環原子および少なくとも1個の窒素環原子を有する。ヘテロアリール基は、1つ以上の「環系置換基」によって任意に置換可能であり、これは、同じかまたは異なり、以下で本明細書において定義されるようなものである。ヘテロアリール基は環炭素原子を介して結合され、ヘテロアリールの任意の窒素原子は、対応するNオキシドに任意に酸化されうる。「ヘテロアリール」という用語は、ベンゼン環に縮合されている、上記に定義されたようなヘテロアリール基もまた含む。例示的なヘテロアリール基の非限定的な例には、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシインドリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが含まれる。

「ヘテロアリール」という用語は、例えば、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリルなどのような部分的に飽和したヘテロアリール部分もまたいう。1つの実施形態において、ヘテロアリール基は6員環ヘテロアリール基である。別の実施形態において、ヘテロアリール基は5員環ヘテロアリール基である。

【0041】

「6員環ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、6個の環原子を有する、上記に定義されたようなヘテロアリール基をいう。

【0042】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、1個～4個の環

10

20

30

40

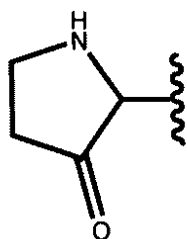
50

原子が独立してO、S、またはNであり、残りの環原子が炭素原子である、3個～約10個の環原子を含む非芳香族の飽和単環式または多環式の環系をいう。1つの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は5個～10個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は5個または6個の環原子を有する。この環系には隣接する酸素原子および／または硫黄原子は存在しない。ヘテロシクロアルキル環の中の任意の-NH基は、例えば、-N(Boc)、-N(Cbz)、-N(Tos)基などとして保護型で存在してもよく；このような保護されたヘテロシクロアルキル基は本発明の一部と見なされる。ヘテロシクロアルキル基は、同じかまたは異なり、かつ以下で本明細書に定義されるような、1つ以上の「環系置換基」によって任意に置換可能である。ヘテロシクロリルの窒素または硫黄原子は、対応するN-オキシド、S-オキシド、またはS，S-ジオキシドに任意に酸化されうる。例示的な単環式ヘテロシクロアルキル環の非限定的な例には、

10

【0043】

【化4】



20

である。1つの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は6員環ヘテロシクロアルキル基である。別の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は5員環ヘテロシクロアルキル基である。

【0044】

「6員環ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、6個の環原子を有する、上記に定義されるようなヘテロシクロアルキル基をいう。

30

【0045】

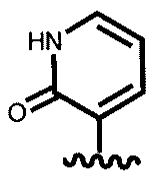
「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘテロシクロアルキル基が3個～10個の環原子、および少なくとも1個の環内の炭素-炭素または炭素-窒素の二重結合を含む、上記に定義されるようなヘテロシクロアルキル基をいう。1つの実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は5個～10個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は単環式であり、5個または6個の環原子を有する。ヘテロシクロアルケニル基は、1つ以上の環系置換基によって任意に置換可能であり、ここで、「環系置換基」は上記に定義される通りである。ヘテロシクロアルケニル基の窒素原子または硫黄原子は、対応するN-オキシド、S-オキシド、またはS，S-ジオキシドに任意に酸化されうる。例示的な単環式ヘテロシクロアルケニル基の非限定的な例には、1，2，3，4-テトラヒドロピリジニル、1，2-ジヒドロピリジニル、1，4-ジヒドロピリジニル、1，2，3，6-テトラヒドロピリジニル、1，4，5，6-テトラヒドロピリミジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、3，4-ジヒドロ-2H-ピラニル、ジヒドロフラニル、フルオロジヒドロフラニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロチオピラニルなどが含まれる。ヘテロシクレニル基の環炭素原子は、カルボニル基として官能基化されてもよい。このようなヘテロシクレニル基の例示的な例は：

40

50

【0046】

【化5】



である。1つの実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は6員環ヘテロシクロアルケニル基である。別の実施形態において、ヘテロシクロアルケニル基は5員環ヘテロシクロアルケニル基である。

10

【0047】

「6員環ヘテロシクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、6個の環原子を有する、上記に定義されるようなヘテロシクロアルケニル基をいう。

【0048】

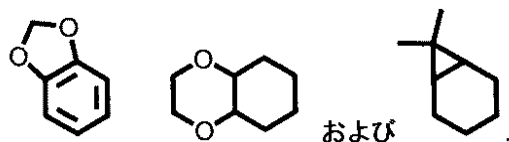
「環系置換基」という用語は、本明細書で使用される場合、芳香族または非芳香族環系に結合する置換基をいい、これは、例えば、環系上の利用可能な水素を置換する。環系置換基は、同じかまたは異なっているいてもよく、各々が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルキレン $-O-$ アルキル、 $-O-$ アリール、アラルコキシ、アシル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OC(O)-$ アルキル、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ シクロアルキル、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH$  (アルキル)、 $Y_1 Y_2 N-$ 、 $Y_1 Y_2 N-$ アルキレン $-$ 、 $Y_1 Y_2 NC(O)-$ 、 $Y_1 Y_2 NSO_2-$ 、および $-SO_2 NY_1 Y_2$ からなる基から独立して選択され、ここで、 $Y_1$  および  $Y_2$  は、同じかまたは異なり、かつ水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、およびアラルキルからなる群より独立して選択される。「環系置換基」はまた、環系上の2つの隣接する炭素原子上の利用可能な2つの水素（各炭素上に1つのH）を同時に置換する単一の部分を意味し得る。このような部分の例は、例えば：

20

30

【0049】

【化6-1】



40

などの部分を形成する、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $-C(CH_3)_2$  などである。

【0050】

「置換」という用語は、本明細書で使用される場合、既存の環境下での指定された原子の通常の価数を超えないこと、および置換が安定な化合物を生じることを条件として、指定された原子上の1つ以上の水素が示された基からの選択で置き換えられることを意味する。置換基および／または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生じる場合においてのみ、許容される。「安定な化合物」または「安定な構造」は、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および有効な治療剤への製剤に耐えるほど十分に強固である化合物を意味する。

50

## 【0051】

「任意に置換される」という用語は、本明細書で使用される場合、特定の基、ラジカル、または部分との任意の置換を意味する。

## 【0052】

化合物についての「精製された」、「精製の」または「単離および精製された型の」という用語は、本明細書で使用される場合、合成プロセス（例えば、反応混合物から）または天然の供給源もしくはその組み合わせから単離された後の上記化合物の物理的状态をいう。従って、化合物についての「精製された」、「精製の」または「単離および精製された型の」という用語は、本明細書に記載されるかまたは当業者に周知である精製プロセス（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）から得られた後の、本明細書に記載されるかまたは当業者に周知である標準的な分析技術によって特徴付け可能であるために十分な純度である上記化合物の物理的状态をいう。

10

## 【0053】

本文、スキーム、実施例、および表において不飽和である価数を有する任意の炭素ならびにヘテロ原子は、その価数を飽和するために十分な数の水素原子を有すると仮定されることもまた注目されるべきである。

## 【0054】

化合物中の官能基が「保護される」と称する場合、これは、その化合物が反応に供される場合、その基が、保護された部位において望ましくない副反応を防止するための改変型であることを意味する。適切な保護基は当業者によって、ならびに、例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New Yorkなどの標準的な教科書への参照によって認識されている。

20

## 【0055】

任意の変数（例えば、アリール、ヘテロ環、 $R^{11}$ など）が、任意の構成要素または化学式（I）もしくは（II）に1回より多く存在する場合、各存在上のその定義は、他に注記されない限り、すべての他の存在における定義とは独立している。

## 【0056】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本発明において意図される。プロドラッグの議論は、A. C. S. Symposium SeriesのT. HiguchiおよびV. Stella、Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14、ならびにBioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Pressにおいて提供されている。プロドラッグという用語は、本明細書で使用される場合、化学式（I）の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物、または溶媒和物を提供するためにインビボで変換される化合物（例えば、薬物前駆体）をいう。変換は、例えば、血中での加水分解を通してなどの、種々のメカニズムによって（例えば、代謝的プロセスまたは化学プロセスによって）起こる可能性がある。プロドラッグの使用の議論は、A. C. S. Symposium SeriesのVol. 14、T. HiguchiおよびW. Stella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、ならびにBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987において提供されている。

30

40

## 【0057】

例えば、化学式（I）の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物、または溶媒和物がカルボン酸官能基を含む場合には、プロドラッグは、酸の基の水素原子の、例えば、以下のような基での置換によって形成されたエステルを含み得る：4個～9個の炭素原子を有する（ $C_1 - C_8$ ）アルキル、（ $C_2 - C_{12}$ ）アルカノイルオキシメ

50

チル、1-（アルカノイルオキシ）エチル、5個～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）-エチル、3個～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4個～7個の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5個～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3個～9個の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4個～10個の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、 $\gamma$ -ブチロラクトン-4-イル、 $\beta$ -N、N-（C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>）アルキルアミノ（C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>）アルキル（例えば、 $\beta$ -ジメチルアミノエチル）、カルバモイル-（C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>）アルキル、N、N-ジ（C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>）アルキルカルバモイル-（C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>）アルキル、およびピペリジノー、ピロリジノーまたはモルホリノ（C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>）アルキルなど。

10

#### 【0058】

同様に、化学式（I）の化合物がアルコール官能基を含む場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子の、例えば、以下のような基での置換によって形成することが可能である：（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルカノイルオキシメチル、1-（（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルカノイルオキシ）エチル、1-メチル-1-（（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルカノイルオキシ）エチル、（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルコキシカルボニルオキシメチル、N-（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルカノイル、 $\alpha$ -アミノ（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルカニル、アリールアシルおよび $\alpha$ -アミノアシル、または $\alpha$ -アミノアシル- $\alpha$ -アミノアシル、ここで、各 $\alpha$ -アミノアシル基は、天然に存在するLアミノ酸、P（O）（OH）<sub>2</sub>、-P（O）（O（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル）<sub>2</sub>またはグリコシル（ヘミアセタール型の炭水化物のヒドロキシル基の除去から生じる基）などから独立して選択される。

20

#### 【0059】

化学式（I）の化合物がアミン官能基を取り込む場合、プロドラッグは、アミン基の水素原子の、例えば、以下のような基での置換によって形成することが可能である：R-カルボニル、RO-カルボニル、NR R'-カルボニル、ここで、RおよびR'は、各々独立して、（C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>）アルキル、（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）シクロアルキル、ベンジルであり、またはR-カルボニルは、天然の $\alpha$ -アミノアシルもしくは天然の $\alpha$ -アミノアシル、-C（OH）C（O）OY<sup>1</sup>（ここで、Y<sup>1</sup>は、H、（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキルまたはベンジルである）、-C（OY<sup>2</sup>）Y<sup>3</sup>（ここで、Y<sup>2</sup>は（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキルであり、かつY<sup>3</sup>は（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、カルボキシ（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、アミノ（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキル、またはモノ-N-もしくは $\beta$ -N、N-（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキルアミノアルキルである）、-C（Y<sup>4</sup>）Y<sup>5</sup>（ここで、Y<sup>4</sup>はHまたはメチルであり、かつY<sup>5</sup>はモノ-N-もしくは $\beta$ -N、N-（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキルアミノモルホリノ、ピペリジン-1-イル、またはピロリジン-1-イルである）などである。

30

#### 【0060】

本発明の1つ以上の化合物は、非溶媒和型、ならびに水、エタノールなどの薬学的に受容可能な溶媒との溶媒和型で存在してもよく、本発明は溶媒和型と非溶媒和型の両方を含むことが意図される。「溶媒和物」とは、1つ以上の溶媒分子との、本発明の化合物の物理的結合を意味する。この物理的結合は、種々の程度のイオン結合および共有結合（水素結合を含む）を含む。特定の例において、溶媒和物は、例えば、結晶性固体の結晶格子の中に1つ以上の溶媒分子が取り込まれるときに、単離が可能である。「溶媒和」は、溶液相溶媒和物と単離可能な溶媒和物の両方を含む。例示的な溶媒和物の非限定的な例には、エタノレート、メタノレートなどが含まれる。「水和物」は、溶媒分子がH<sub>2</sub>Oである溶媒和物である。

40

#### 【0061】

本発明の1つ以上の化合物は、溶媒和物に任意に変換されてもよい。溶媒和物の調製は一般的に公知である。従って、例えば、M. Cairaら、J. Pharmaceutical Sci、93（3）、601-611（2004）は、酢酸エチルならびに水中での抗真菌剤フルコナゾールの溶媒和物の調製を記載している。溶媒和物、ヘミ溶媒和物

50

、水和物などの同様の調製は、E. C. van Tonderら、AAPS Pharm Sci Tech., 5 (1), article 12 (2004) ; および A. L. Binghamら、Chem. Commun., 603-604 (2001) によって記載されている。典型的な非限定的なプロセスには、大気温度よりも高い温度において本発明の化合物を所望量の所望の溶媒（有機溶媒または水またはその混合物）に溶解する工程、および結晶を形成するために十分な温度で溶液を冷却し、次いで、標準的な方法によって単離する工程が含まれる。例えば、IRスペクトル測定などの分析技術は、溶媒和物（または水和物）としての結晶中の溶媒（または水）の存在を示す。

#### 【0062】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、ウイルス感染またはウイルス関連障害を治療または予防するために有効である本発明の化合物または組成物の量を説明することを意味する。

#### 【0063】

化学式（I）の化合物への可逆的変換を受けることができるグルコロニドおよび硫酸塩などの代謝抱合体は本発明で意図される。

#### 【0064】

化学式（I）の化合物は塩を形成してもよく、すべてのこのような塩が本発明の範囲内にあることが意図される。本明細書における化学式（I）の化合物への言及は、他に示されない限り、その塩への言及を含むと理解される。「塩」という用語は、本明細書で利用される場合、無機酸および／または有機酸を用いて形成された酸性塩、ならびに無機塩基および／または有機塩基を用いて形成された塩基性塩を意味する。加えて、化学式（I）の化合物が、例えば、ピリジンまたはイミダゾールであるがこれらに限定されない塩基性部分と、例えば、カルボン酸であるがこれらに限定されない酸性部分の両方を含む場合、両性イオン（「内部塩」）が形成されてもよく、本発明で使用されるような「塩」という用語に含まれる。薬学的に受容可能な（すなわち、非毒性の生理学的に受容可能な）塩が好ましいが、他の塩もまた有用である。化学式 I の化合物の塩は、例えば、塩が沈殿するものなどの媒体中で、または後で凍結乾燥を行う水性媒体中で、一定量、例えば、等量の酸または塩基と化学式（I）の化合物を反応させることによって形成されてもよい。

#### 【0065】

例示的な酸付加塩には以下が含まれる：酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアネート、トルエンスルホン酸塩（トシレートとしても知られる）など。加えて、塩基性薬学的組成物からの薬学的に有用な塩の形成のために適切であると一般的に見なされている酸は、例えば、P. Stahlら、Camille G. (編) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Bergerら、Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould、International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Andersonら、The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; および The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. それらのウェブサイト上) において議論されている。これらの開示は、それらに対する参照により本明細書に援用される。

#### 【0066】

例示的な塩基性塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩）などの、カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカ

10

20

30

40

50

リ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミンなどの有機塩基との塩（例えば、有機アミン）、ならびにアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩などが含まれる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、塩化メチル、塩化エチル、塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、およびヨウ化ブチル）、ジアルキルサルフェート（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、および硫酸ジブチル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ステアリル、ヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ステアリル）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル）などで四級化されてもよい。

#### 【0067】

すべてのこのような酸性塩および塩基性塩は、本発明の範囲内の薬学的に受容可能な塩であることが意図され、すべての酸性塩および塩基性塩が、本発明の目的のための対応する化合物の遊離型と等価であると見なされる。

#### 【0068】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なエステルは以下の群を含む：（１）ヒドロキシ基のエステル化によって得られたカルボン酸エステル、ここで、エステル基のカルボン酸部分の非カルボニル部分は、直鎖または分枝鎖アルキル（例えば、アセチル、*n*-プロピル、*t*-ブチル、または*n*-ブチル）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、アリーロキシアルキル（例えば、フェノキシメチル）、アリール（例えば、（例えば、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、または $C_{1-4}$ アルコキシまたはアミノで任意に置換された）フェニル）；（２）スルホン酸エステル、例えば、アルキルまたはアラルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル）；（３）アミノ酸エステル（例えば、*L*-バリルまたは*L*-イソロイシル）；（４）ホスホン酸エステル、および（５）モノー、ジー、またはトリリン酸エステル。リン酸エステルは、例えば、 $C_{1-20}$ アルコールもしくはその反応誘導体によって、または2，3-ジ（ $C_{6-24}$ ）アシルグリセロールによってさらにエステル化されてもよい。

#### 【0069】

化学式（I）の化合物は、不斉またはキラル中心を含んでもよく、従って、異なる立体異性体で存在する。ラセミ混合物を含む、化学式（I）の化合物のすべての立体異性体ならびにその混合物が本発明の一部を形成することが意図される。加えて、本発明は、すべての幾何異性体および位置異性体を含む。例えば、化学式（I）の化合物が二重結合または縮合環を取り込んでいる場合には、シス型とトランス型の両方、ならびにその混合物が、本発明の範囲の中に含まれる。

#### 【0070】

ジアステレオマー混合物は、当業者に公知である方法によって、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶化によって、それらの物理化学的な違いに基づいてそれらの個々のジアステレオマーに分離可能である。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコールまたはMoshier酸塩化物などのキラル補助剤）によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換する工程、ジアステレオマーを分離する工程および個々のジアステレオマーに対応する純粋なエナンチオマーに変換する工程（例えば、加水分解する工程）によって分離可能である。また、化学式（I）の化合物のいくつかは、アトロプ異性体（例えば、置換ビアリール）であってもよく、本発明の一部と見なされる。エナンチオマーはまた、キラルHPLCカラムの使用によって分離可能である。

#### 【0071】

結合としての直線

#### 【0072】

#### 【化6-2】

は、一般的に、可能な異性体の混合物、またはそのいずれかを示し、非限定的な例には、

10

20

30

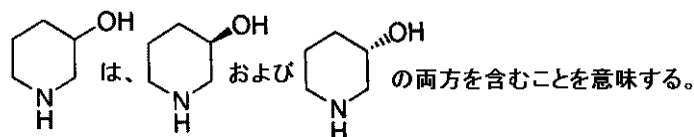
40

50

(R) — および (S) — 立体化学が含まれる。例えば、

【0073】

【化7-1】



破線

【0074】

【化7-2】

(-----)

10

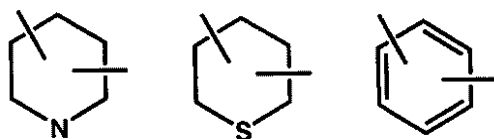
は任意の結合を表す。

【0075】

例えば、

【0076】

【化8】



20

のように環系に引かれた線は、示された線（結合）が置換可能な環原子のいずれかに結合されてもよく、非限定的な例には、炭素、窒素、および硫黄の環原子が含まれる。

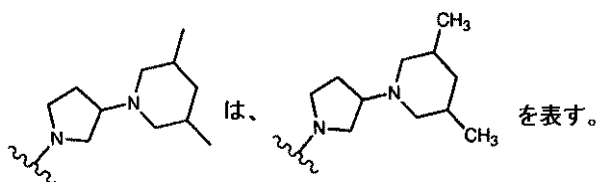
【0077】

当該分野において周知であるように、結合の末端においてどの部分も描かれていない、特定の原子から引かれた結合は、他に言及されない限り、その原子への結合を通して結合したメチル基を示す。例えば：

【0078】

【化9】

30



本発明の化合物のすべての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（本発明の化合物の塩、溶媒和物、水和物、エステル、およびプロドラッグの立体異性体ならびにプロドラッグの塩、溶媒和物、およびエステルを含む）、例えば、エナンチオマー型（これは、不斉炭素の非存在下でさえ存在する可能性がある）、回轉異性体型、アトロプ異性体型、およびジアステレオマー型を含む、種々の置換基上の不斉炭素によって存在する可能性があるものは、位置異性体（例えば、4-ピリジルおよび3-ピリジルなど）と同様に、本発明の範囲内にいることが意図される。例えば、化学式（I）の化合物が二重結合または縮合環を組み入れる場合、シス型とトランス型の両方、ならびに混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

40

【0079】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まなくてもよく、あるいは、例えば、ラセミ化合物として、またはすべての他の、もしくは他の選択された立体異性体とともに混合されてもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsによって規定されたようなSまたはR配置を有し得

50

る。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、位置異性体、ラセミ化合物、またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステル、およびプロドラッグに等しく適用されることが意図される。

#### 【0080】

本発明はまた、本発明の放射性同位体標識されている化合物も含み、これは1つ以上の原子が、通常天然に見い出される原子量または原子番号とは異なる原子量または原子番号を有する原子によって置き換えられていることを別にすれば本明細書に列挙されるものと同一である。このような化合物は、治療剤、診断薬、または研究用試薬として有用である。本発明の化合物に取り込むことが可能である放射性同位元素の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の放射性同位元素、例えば、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および $^{36}\text{Cl}$ などが含まれる。

#### 【0081】

ある放射性同位元素で標識された化学式(I)の化合物(例えば、 $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ で標識されたもの)は、化合物および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化(すなわち、 $^3\text{H}$ )および炭素14(すなわち、 $^{14}\text{C}$ )放射性同位元素は、それらの調製の容易さおよび検出可能性のために好ましい。さらに、重水素(すなわち、 $^2\text{H}$ )などのより重い放射性同位元素での置換は、より大きな代謝的安定性から生じる特定の治療的利点(例えば、インビボ半減期の増加および投薬量の必要性の減少)を与える可能性があり、従って、ある状況下では好ましい可能性がある。放射性同位元素で標識された化学式(I)の化合物は、一般的には、以下に本明細書のスキームおよび/または実施例において開示されるものと類似の手順に従うことによって、放射性同位元素で標識されていない試薬の代わりに、適切に放射性同位元素で標識した試薬を用いることによって調製することができる。

#### 【0082】

多様な型の化学式(I)の化合物、ならびに多様な型の、化学式(I)の化合物の塩、溶媒和物、水和物、エステル、およびプロドラッグは、本明細書に含まれることが意図される。

#### 【0083】

以下の略語が使用され、以下の意味を有する：BINAPは、ラセミ体-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルであり；CSAはショウノウスルホン酸であり；DBPDは2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニルであり、DBUは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデクー7-エンであり、DBNは1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン；DCCはジシクロヘキシルカルボジイミドであり；DCMはジクロロメタンであり；Dibal-Hはジイソブチルアルミニウムヒドリドであり；DMFはジメチルホルムアミドであり；EDCIは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドであり；HATUはN-(ジエチルアミノ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-1-イルメチレン-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシドであり；HOBTは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールであり；LAHはリチウムアルミニウムヒドリドであり；LDAはリチウムジイソプロピルアミドであり；m-CPPAはm-クロロ過安息香酸であり；NaBH(OAc)<sub>3</sub>はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであり；NaBH<sub>4</sub>は水素化ホウ素ナトリウムであり；NaBH<sub>3</sub>CNは水素化シアノホウ素ナトリウムであり；NaHMDSはヘキサメチルジシリルアジドナトリウムであり；p-TsOHはp-トルエンスルホン酸であり；p-TsClはp-トルエンスルホニルクロリドであり；PPTSはp-トルエンスルホン酸ピリジニウムであり；TMADはN, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドであり；HRMSは高分解質量スペクトル測定法であり；HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり；LRMSは低分解質量スペクトル測定法であり；Trはトリフェニルメチルであり；Trisはトリス(ヒドロキシメチ

ル) アミノメタンであり; THFはテトラヒドロフランであり; TFAはトリフルオロ酢酸であり; Ci/mmoleはキュリー/mmole (非活性の尺度) であり; そしてKiは基質/受容体複合体についての解離定数を表す。

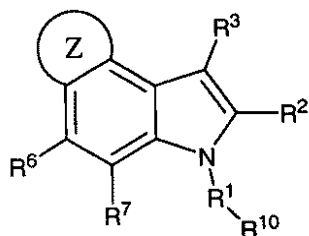
【0084】

化学式 (I) の化合物

本発明は、化学式 (I) :

【0085】

【化10】



(I)

10

の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、およびエステルを提供し、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、およびZは、化学式 (I) の化合物について上記に定義される。

【0086】

1つの実施形態において、 $R^1$ は結合である。

20

【0087】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ である。

【0088】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_r-$ である。

【0089】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

【0090】

さらに別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

30

【0091】

なお別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_q-C=C-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

【0092】

さらなる実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

【0093】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ である。

40

【0094】

1つの実施形態において、 $R^{10}$ は $-H$ である。

【0095】

別の実施形態において、 $R^{10}$ はアリールである。

【0096】

さらに別の実施形態において、 $R^{10}$ はシクロアルキルである。

【0097】

なお別の実施形態において、 $R^{10}$ はシクロアルケニルである。

【0098】

さらなる実施形態において、 $R^{10}$ はヘテロシクロアルキルである。

50

## 【0099】

別の実施形態において、 $R^{10}$  はヘテロシクロアルケニルである。

## 【0100】

別の実施形態において、 $R^{10}$  はヘテロアリールである。

## 【0101】

別の実施形態において、 $R^{10}$  は二環式ヘテロアリールである。

## 【0102】

1つの実施形態において、 $R^{10}$  はアリールまたはヘテロアリールである。

## 【0103】

別の実施形態において、 $R^{10}$  は、フェニル、ピリジル、ベンズイミダゾール、ベンズイミダゾロン、キノリン、キノリノン、キノキサリン、キノキサリノン、キナゾリン、キナゾリノン、ナフチリジン、ナフチリジノン、プテリジン、プテリジノンであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

10

## 【0104】

別の実施形態において、 $R^{10}$  は、キノリン、キノリノン、プテリジン、またはプテリジノンであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

20

## 【0105】

さらに別の実施形態において、 $R^{10}$  はプテリジンまたはプテリジノンであり、これらのいずれかは、同じかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

## 【0106】

1つの実施形態において、 $R^{10}$  はキノリンまたはキノリノンであり、これらのいずれかは、同じかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

30

## 【0107】

別の実施形態において、 $R^{10}$  はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

40

## 【0108】

別の実施形態において、 $R^{10}$  はフェニルであり、これは、同じかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、または $-NH SO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

## 【0109】

別の実施形態において、 $R^{10}$  はピリジルである。

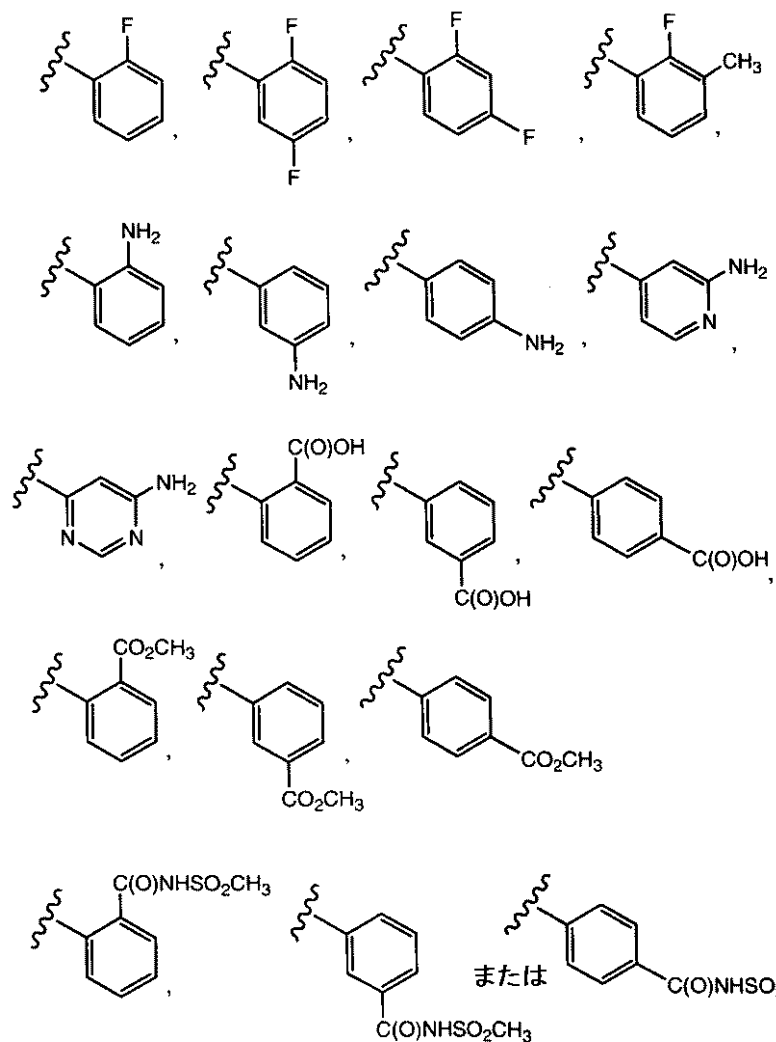
## 【0110】

なお別の実施形態において、 $R^{10}$  は：

## 【0111】

50

## 【化 1 1】



10

20

30

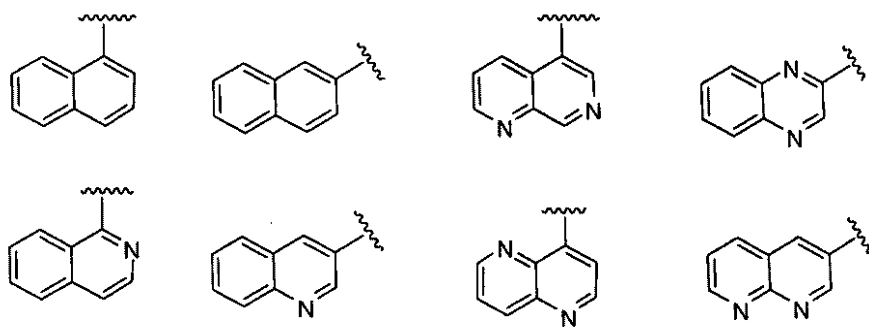
である。

## 【0 1 1 2】

別の実施形態において、 $R^{10}$ は：

## 【0 1 1 3】

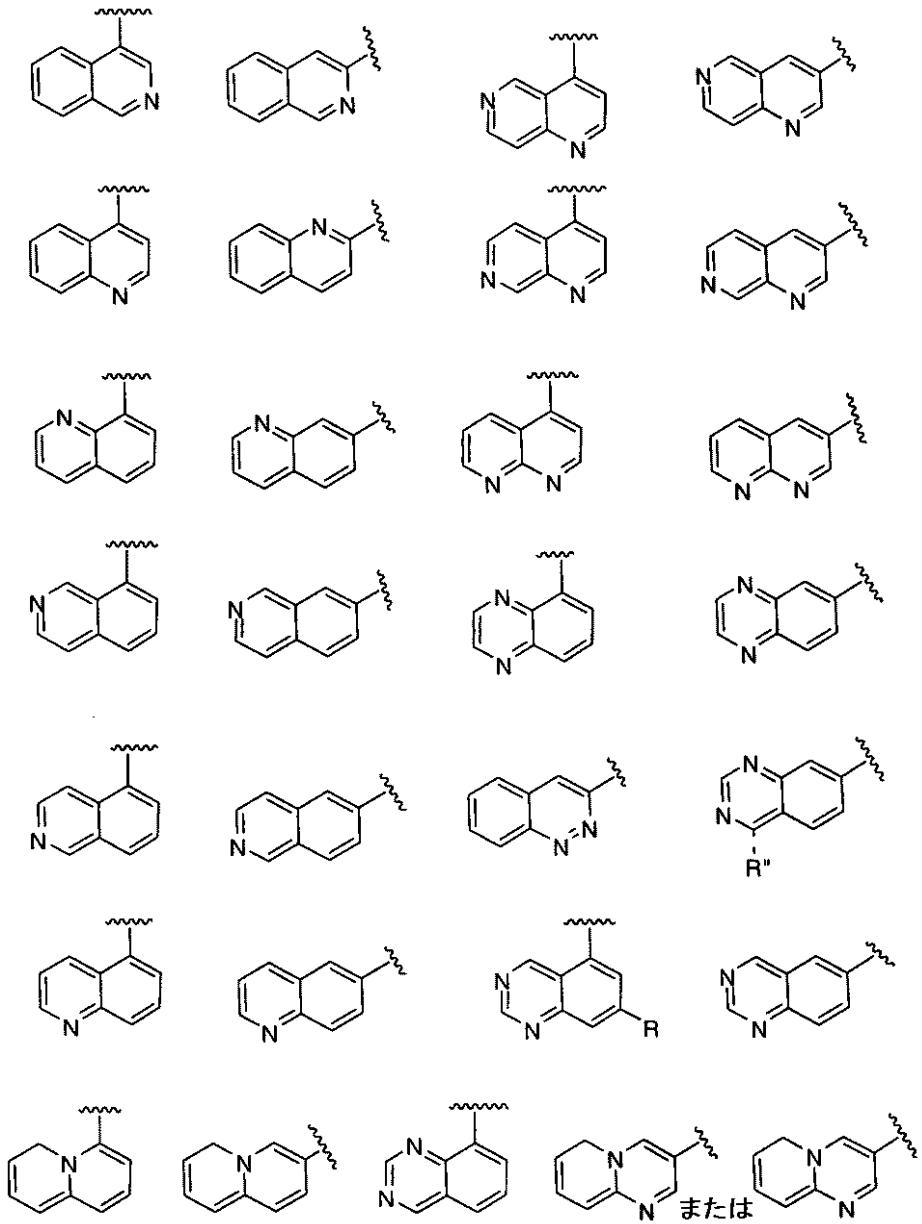
## 【化 1 2】



40

## 【0 1 1 4】

## 【化 1 3】



10

20

30

であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

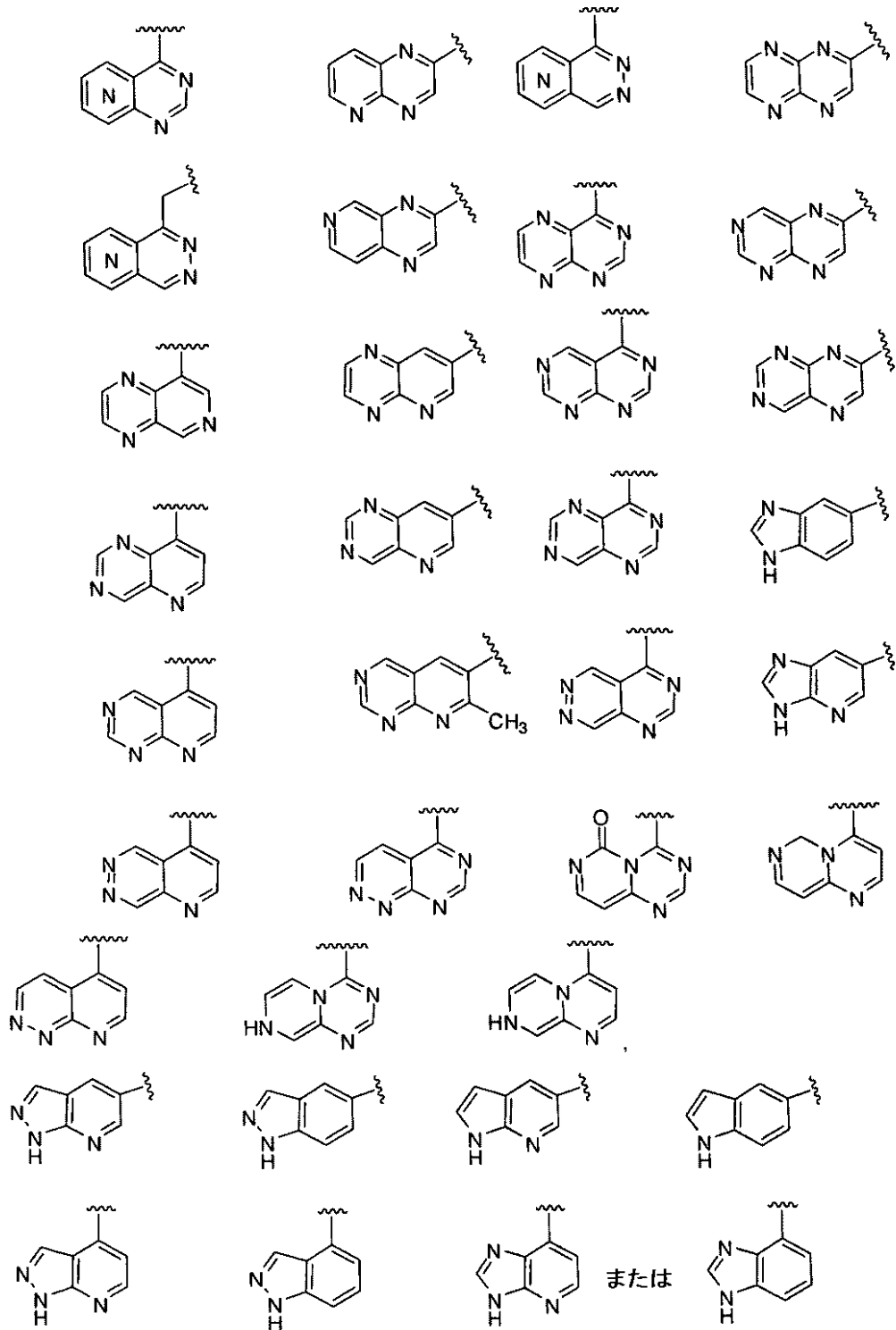
## 【0115】

別の実施形態において、 $\text{R}^{10}$ は：

## 【0116】

40

## 【化 1 4】



であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能であり；ここで、環の中の「N」という文字は、環が1個または2個の環窒素原子を有することを示す。

## 【0117】

1つの実施形態において、 $\text{R}^1$ は $-\text{[C(R}^{12})_2]_r-$ であり、 $\text{R}^{12}$ の各存在はHであり、そして $\text{R}^{10}$ は $-\text{H}$ である。

## 【0118】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 $R^{12}$ の各存在はHであり、そして $R^{10}$ はアルキルである。

【0119】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 $R^{12}$ の各存在はHであり、そして $R^{10}$ はアリールである。

【0120】

さらに別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 $R^{12}$ の各存在はHであり、そして $R^{10}$ はシクロアルキルである。

【0121】

なお別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 $R^{12}$ の各存在はHであり、そして $R^{10}$ はシクロアルケニルである。

10

【0122】

さらなる実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 $R^{12}$ の各存在はHであり、そして $R^{10}$ はヘテロシクロアルキルである。

【0123】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 $R^{12}$ の各存在はHであり、そして $R^{10}$ はヘテロシクロアルケニルである。

【0124】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり、 $R^{12}$ の各存在はHであり、そして $R^{10}$ はヘテロアリールである。

20

【0125】

別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はメチルである。

【0126】

別の実施形態において、 $-R^1-R^{10}$ はベンジルである。

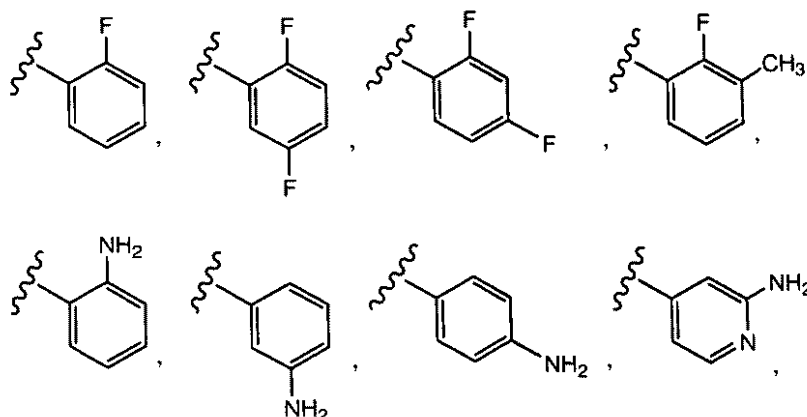
【0127】

さらに別の実施形態において、 $R^1$ は1～6個の炭素原子を有するアルキレンであり、 $R^{10}$ は

【0128】

【化15】

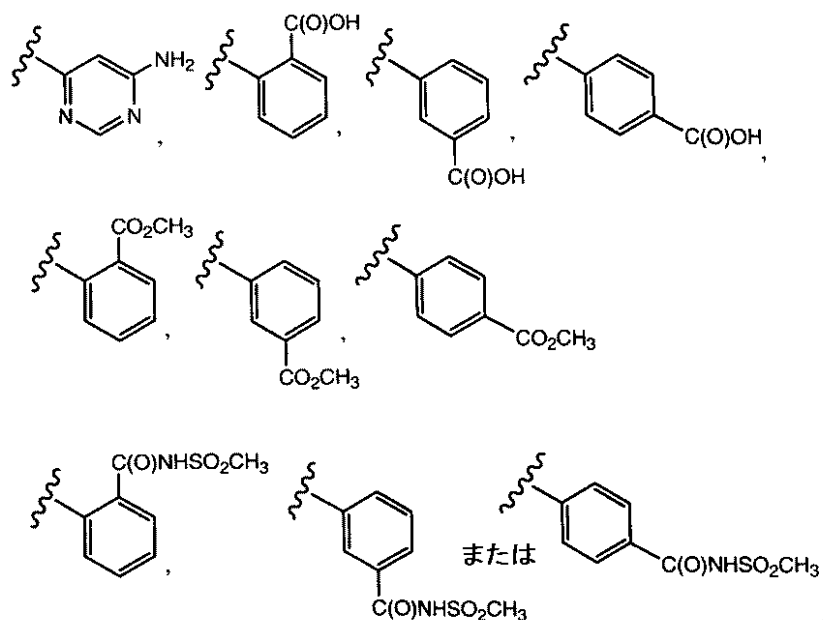
30



40

【0129】

## 【化 1 6】



10

である。

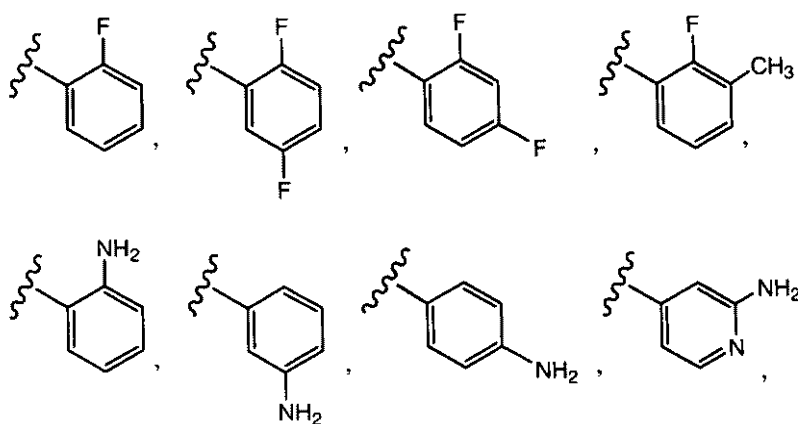
20

## 【 0 1 3 0】

さらに別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、かつ  $R^{10}$  は

## 【 0 1 3 1】

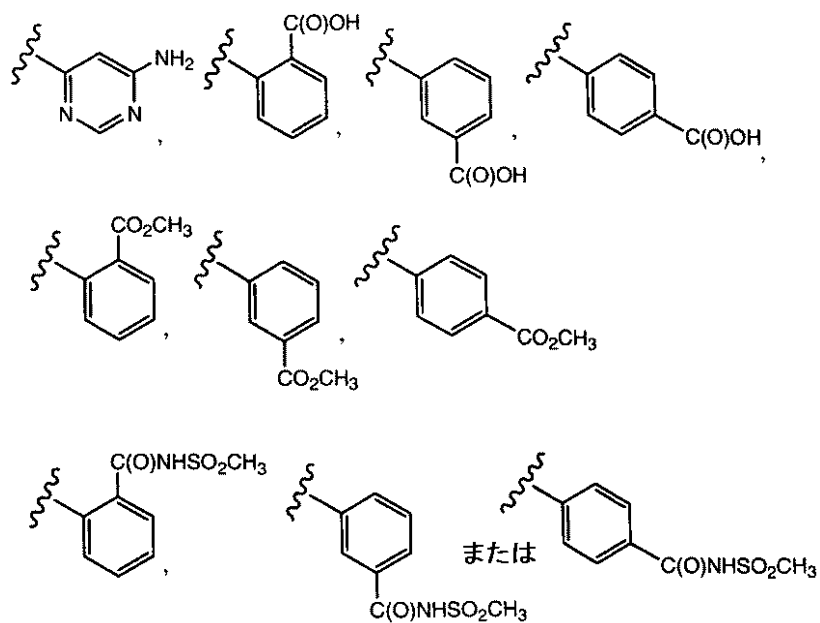
## 【化 1 7】



30

## 【 0 1 3 2】

## 【化 1 8】



10

である。

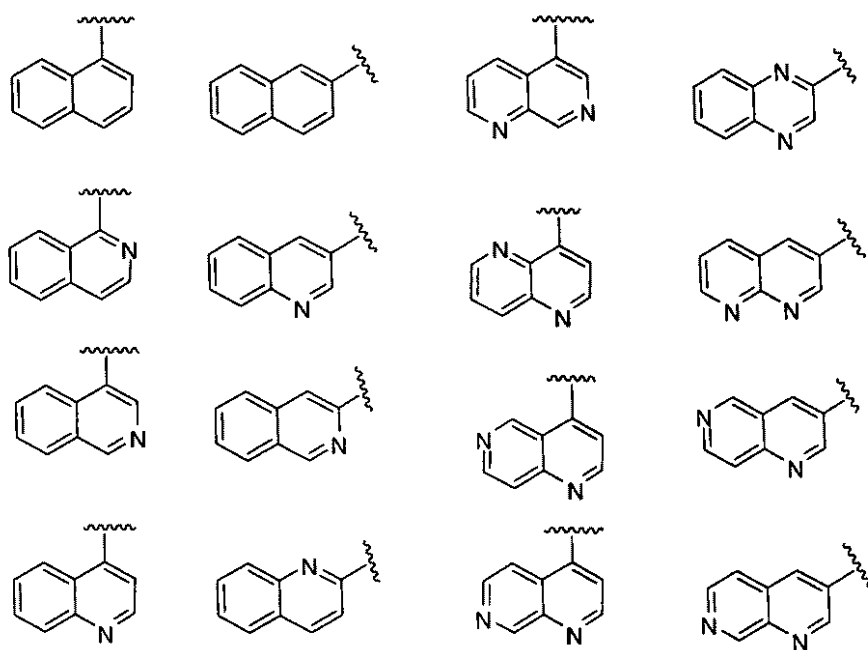
## 【 0 1 3 3】

20

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、かつ  $R^{10}$  は

## 【 0 1 3 4】

## 【化 1 9】

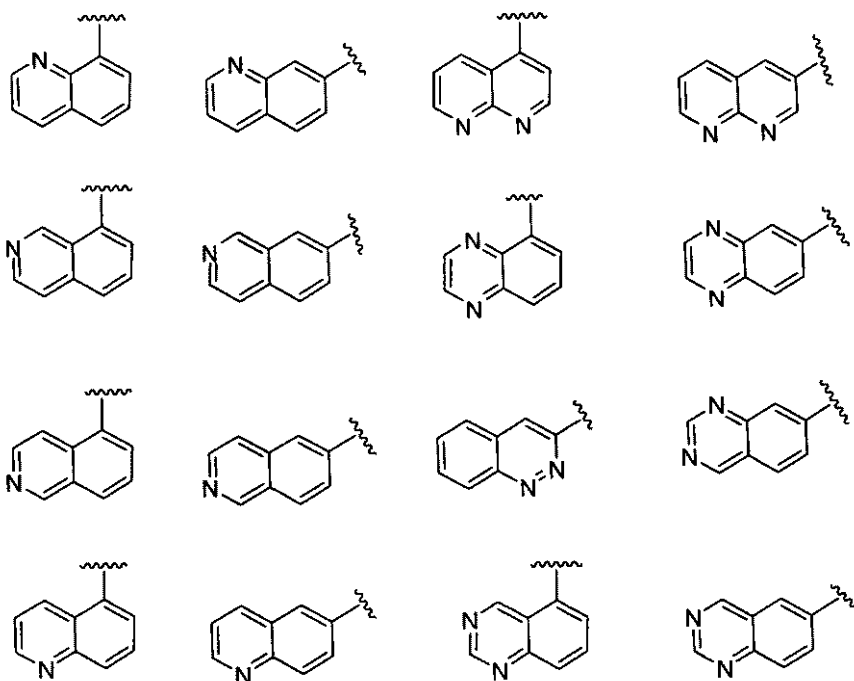


30

40

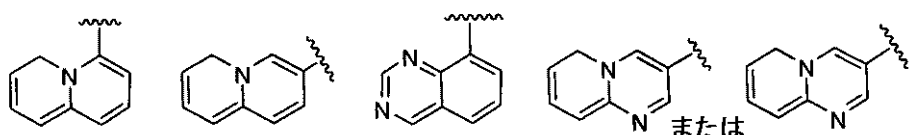
## 【 0 1 3 5】

## 【化 2 0】



10

20



であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

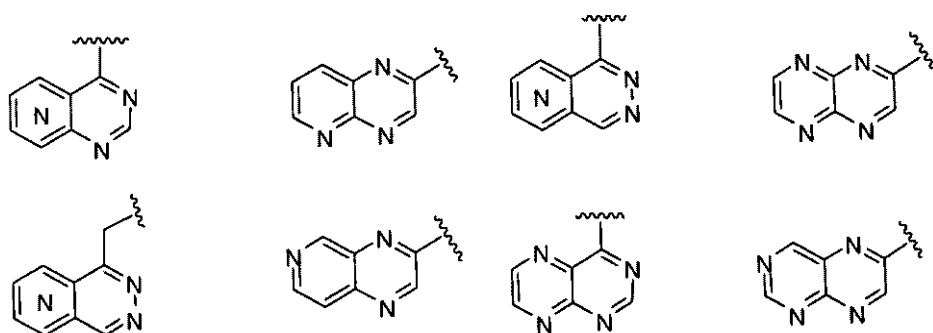
## 【0 1 3 6】

さらに別の実施形態において、 $\text{R}^1$ は $-\text{CH}_2-$ であり、かつ $\text{R}^{10}$ は

30

## 【0 1 3 7】

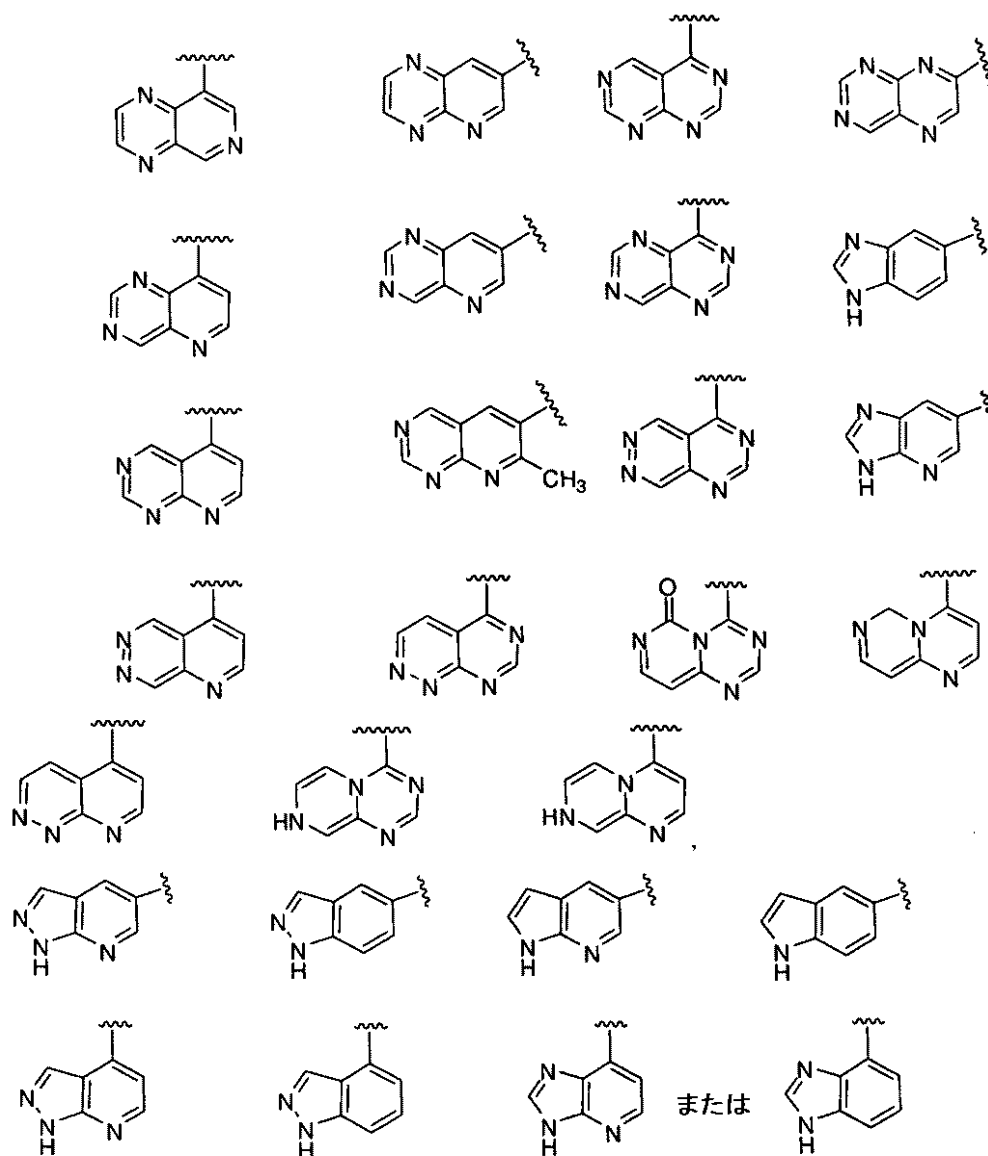
## 【化 2 1】



40

## 【0 1 3 8】

【化 2 2】



10

20

30

であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、そしてアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能であり；ここで、環の中の「N」という文字は、環が1個または2個の環窒素原子を有することを示す。

【0139】

1つの実施形態において、 $\text{R}^2$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ である。

【0140】

1つの実施形態において、 $\text{R}^2$ は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ である。

【0141】

1つの実施形態において、 $\text{R}^2$ は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ である。

【0142】

1つの実施形態において、 $\text{R}^2$ は $-\text{[C(R}^{12})_2]_q-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{SOR}^{11}$ である。

【0143】

1つの実施形態において、 $\text{R}^2$ は $-\text{[C(R}^{12})_2]_q-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ である。

【0144】

40

50

別の実施形態において、 $R^2$  は  $-C(O)NHSO_2R^{11}$  でありかつ  $R^{11}$  はアルキルまたはシクロアルキルである。

【0145】

さらに別の実施形態において、 $R^2$  はアルキルである。

【0146】

さらなる実施形態において、 $R^2$  は  $-[C(R^{12})_2]_q$  -アリールである。

【0147】

別の実施形態において、 $R^2$  は  $-[C(R^{12})_2]_q$  -シクロアルキルである。

【0148】

別の実施形態において、 $R^2$  は  $-[C(R^{12})_2]_q$  -シクロアルケニルである。

10

【0149】

別の実施形態において、 $R^2$  は  $-[C(R^{12})_2]_q$  -ヘテロシクロアルキルである。

【0150】

さらに別の実施形態において、 $-[C(R^{12})_2]_q$  -ヘテロアリールである。

【0151】

なお別の実施形態において、 $R^2$  は  $-[C(R^{12})_2]_q$  -ヘテロシクロアルケニルである。

【0152】

さらなる実施形態において、 $R^2$  は -アリールチアジン-イルである。

20

【0153】

別の実施形態において、 $R^2$  は アリールチアジアゾール-イルである。

【0154】

1つの実施形態において、 $R^2$  は  $-C(O)OH$  である。

【0155】

別の実施形態において、 $R^2$  は  $-C(O)OCH_3$  である。

【0156】

別の実施形態において、 $R^2$  は  $-C(O)OCH_2CH_3$  である。

【0157】

さらに別の実施形態において、 $R^2$  は  $-C(O)NHSO_2CH_3$  である。

30

【0158】

なお別の実施形態において、 $R^2$  は  $-C(O)NHSO_2CH_2CH_3$  である。

【0159】

別の実施形態において、 $R^2$  は  $-C(O)NHSO_2$  -イソプロピルである。

【0160】

別の実施形態において、 $R^2$  は  $-C(O)NHSO_2$  - (t-ブチル) である。

【0161】

別の実施形態において、 $R^2$  は  $-C(O)NHSO_2$  -シクロプロピルである。

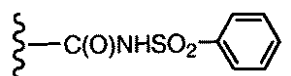
【0162】

さらなる実施形態において、 $R^2$  は

40

【0163】

【化23】



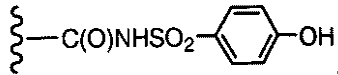
である。

【0164】

別の実施形態において、 $R^2$  は

【0165】

【化 2 4】



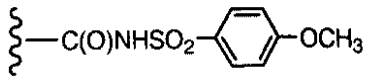
である。

【0 1 6 6】

別の実施形態において、 $R^2$  は

【0 1 6 7】

【化 2 5】



10

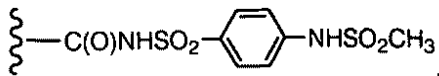
である。

【0 1 6 8】

さらに別の実施形態において、 $R^2$  は

【0 1 6 9】

【化 2 6】



20

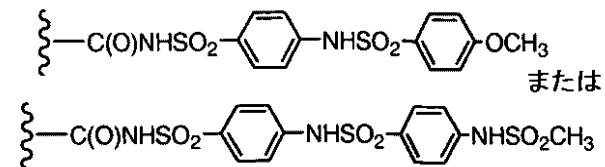
である。

【0 1 7 0】

1つの実施形態において、 $R^2$  は、

【0 1 7 1】

【化 2 7】



30

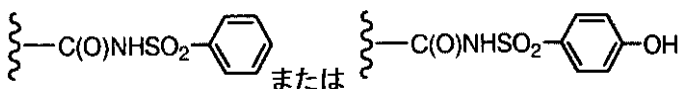
である。

【0 1 7 2】

別の実施形態において、 $R^2$  は、 $-C(O)OH$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-C(O)NH SO_2CH_3$ 、 $-C(O)NH SO_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH SO_2-(t\text{-ブチル})$ 、

【0 1 7 3】

【化 2 8】



40

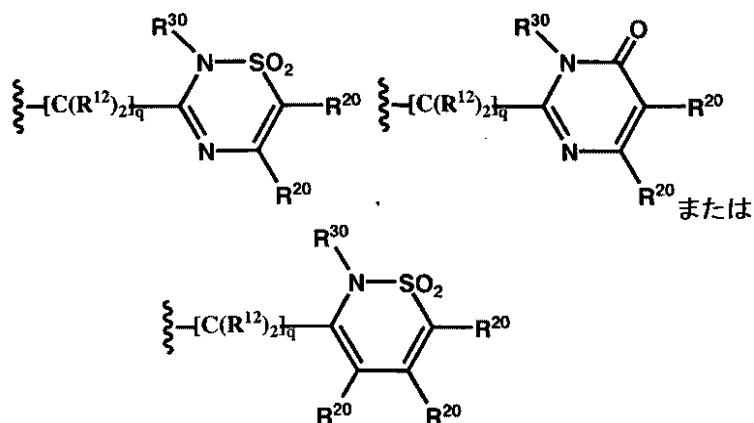
である。

【0 1 7 4】

1つの実施形態において、 $R^2$  は、

【0 1 7 5】

【化 2 9】



10

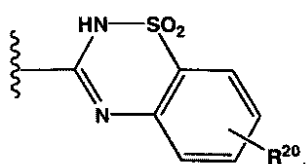
である。

【0176】

別の実施形態において、 $R^2$  は、

【0177】

【化 3 0】



20

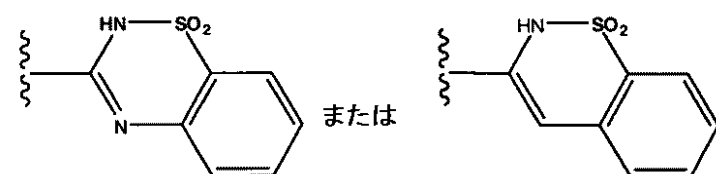
である。

【0178】

さらに別の実施形態において、 $R^2$  は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-C(O)NH$ シクロアルキル、 $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ 、ヘテロアリール、

【0179】

【化 3 1】



30

であり、ここで、ヘテロアリール基、アリールチアジニール基、またはアリールチアジニール基は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

40

【0180】

1つの実施形態において、 $R^2$  は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH SO_2$ アルキル、 $-C(O)NH SO_2$ アリール、 $-C(O)NH SO_2$ シクロアルキル、または $-C(O)NH SO_2$ アルキレンシクロアルキルである。

【0181】

別の実施形態において、 $R^2$  は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH SO_2 CH_3$ 、または $-C(O)NH SO_2$ シクロプロピルである。

50

## 【0182】

1つの実施形態において、 $R^3$ は $-H$ である。

## 【0183】

別の実施形態において、 $R^3$ は $-[C(R^{12})_2]_q$ -アルキルである。

## 【0184】

別の実施形態において、 $R^3$ は $-[C(R^{12})_2]_q$ -アリールである。

## 【0185】

さらに別の実施形態において、 $R^3$ は $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルキルである。

## 【0186】

なお別の実施形態において、 $R^3$ は $-[C(R^{12})_2]_q$ -シクロアルケニルである。

## 【0187】

さらなる実施形態において、 $R^3$ は $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルキルである。

## 【0188】

別の実施形態において、 $R^3$ は $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロシクロアルケニルである。

## 【0189】

別の実施形態において、 $R^3$ は $-[C(R^{12})_2]_q$ -ヘテロアリールである。

## 【0190】

1つの実施形態において、 $R^3$ は、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ 、または $-SO_2 NHR^{11}$ から選択される、3個までの置換基で任意にかつ独立して選択される。

## 【0191】

別の実施形態において、 $R^3$ はピリジルまたはフェニルであり、これらは、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、または $-NHC(O)R^8$ から選択される、1～3個の置換基で任意にかつ独立して置換される。

## 【0192】

別の実施形態において、 $R^3$ は

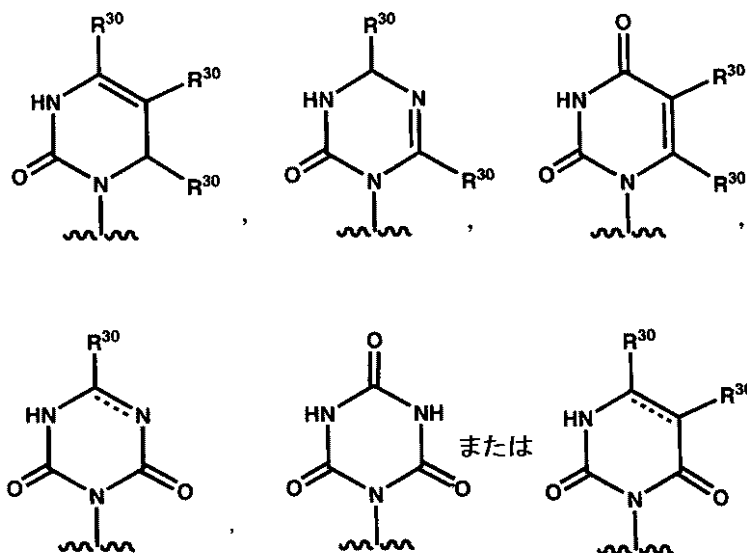
## 【0193】

10

20

30

【化 3 2】



10

である。

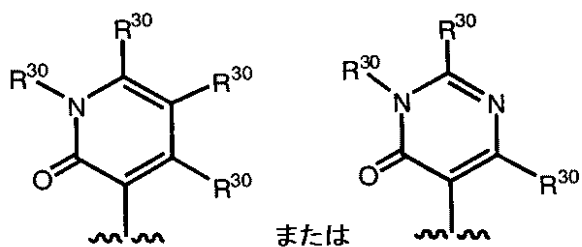
【0194】

別の実施形態において、 $R^3$ は

20

【0195】

【化 3 3】



30

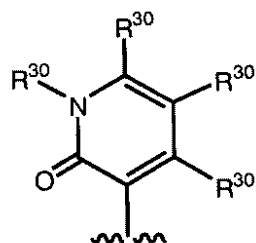
である。

【0196】

さらに別の実施形態において、 $R^3$ は

【0197】

【化 3 4】



40

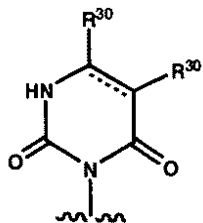
である。

【0198】

1つの実施形態において、 $R^3$ は

【0199】

【化 3 5】



であり、両方の  $R^{30}$  基は、それらが結合する炭素原子と一緒に、結合して、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択される 3-7 員環を形成する。

10

【0 2 0 0】

別の実施形態において、 $R^3$  はアリールである。

【0 2 0 1】

別の実施形態において、 $R^3$  はフェニルである。

【0 2 0 2】

さらに別の実施形態において、 $R^3$  はベンジルである。

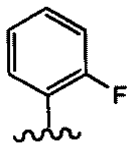
【0 2 0 3】

なお別の実施形態において、 $R^3$  は

【0 2 0 4】

20

【化 3 6】



である。

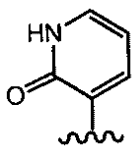
【0 2 0 5】

別の実施形態において、 $R^3$  は

【0 2 0 6】

30

【化 3 7】



である。

【0 2 0 7】

1つの実施形態において、 $R^6$  は-Hである。

【0 2 0 8】

40

別の実施形態において、 $R^6$  はアルキルである。

【0 2 0 9】

別の実施形態において、 $R^6$  はハロアルキルである。

【0 2 1 0】

別の実施形態において、 $R^6$  はヒドロキシアルキルである。

【0 2 1 1】

さらに別の実施形態において、 $R^6$  はアリールである。

【0 2 1 2】

なお別の実施形態において、 $R^6$  はハロである。

【0 2 1 3】

50

さらなる実施形態において、 $R^6$  は  $-OH$  である。

【0214】

別の実施形態において、 $R^6$  は  $-O-$ ハロアルキルである。

【0215】

1つの実施形態において、 $R^6$  は  $-アルコキシ$  である。

【0216】

別の実施形態において、 $R^6$  は  $-CN$  である。

【0217】

別の実施形態において、 $R^6$  は  $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$  である。

【0218】

別の実施形態において、 $R^6$  は  $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$  である。

【0219】

さらに別の実施形態において、 $R^6$  は  $-C(O)R^8$  である。

【0220】

別の実施形態において、 $R^6$  は  $-C(O)OR^9$  である。

【0221】

なお別の実施形態において、 $R^6$  は  $-C(O)N(R^9)_2$  である。

【0222】

さらなる実施形態において、 $R^6$  は  $-NHC(O)R^8$  である。

【0223】

別の実施形態において、 $R^6$  は  $-NH SO_2 R^{11}$  である。

【0224】

別の実施形態において、 $R^6$  は  $-S(O)_p R^{11}$  である。

【0225】

別の実施形態において、 $R^6$  は  $-SO_2 N(R^9)_2$  である。

【0226】

1つの実施形態において、 $R^7$  は  $-H$  である。

【0227】

別の実施形態において、 $R^7$  はアルキルである。

【0228】

別の実施形態において、 $R^7$  はハロアルキルである。

【0229】

別の実施形態において、 $R^7$  はヒドロキシアルキルである。

【0230】

さらに別の実施形態において、 $R^7$  はアリールである。

【0231】

なお別の実施形態において、 $R^7$  はハロである。

【0232】

さらなる実施形態において、 $R^7$  は  $-OH$  である。

【0233】

別の実施形態において、 $R^7$  は  $-O-$ ハロアルキルである。

【0234】

1つの実施形態において、 $R^7$  は  $-アルコキシ$  である。

【0235】

別の実施形態において、 $R^7$  は  $-CN$  である。

【0236】

別の実施形態において、 $R^7$  は  $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$  である。

【0237】

別の実施形態において、 $R^7$  は  $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$  である。

【0238】

10

20

30

40

50

さらに別の実施形態において、 $R^7$  は  $-C(O)R^8$  である。

【0239】

別の実施形態において、 $R^7$  は  $-C(O)OR^9$  である。

【0240】

なお別の実施形態において、 $R^7$  は  $-C(O)N(R^9)_2$  である。

【0241】

さらなる実施形態において、 $R^7$  は  $-NHC(O)R^8$  である。

【0242】

別の実施形態において、 $R^7$  は  $-NH SO_2 R^{11}$  である。

【0243】

別の実施形態において、 $R^7$  は  $-S(O)_p R^{11}$  である。

【0244】

別の実施形態において、 $R^7 - SO_2 N(R^9)_2$  はである。

【0245】

1つの実施形態において、 $R^6$  および  $R^7$  は、各々  $-H$  である。

【0246】

別の実施形態において、 $R^6$  および  $R^7$  の一方は  $-H$  であるが、他方は  $-H$  ではない。

【0247】

別の実施形態において、 $R^6$  および  $R^7$  の各々は  $-H$  以外である。

【0248】

さらなる実施形態において、 $R^6$  および  $R^7$  は、 $H$ 、アルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、または  $-NH SO_2$ -アルキルから各々独立して選択される。

【0249】

1つの実施形態において、環  $Z$  はシクロヘキシルである。

【0250】

別の実施形態において、環  $Z$  は6員環ヘテロシクロアルキル、6員環ヘテロアリール、6員環ヘテロアリール、またはシクロヘキシルである。

【0251】

別の実施形態において、環  $Z$  は6員環ヘテロシクロアルキルである。

【0252】

さらに別の実施形態において、環  $Z$  は6員環ヘテロシクロアルケニルである。

【0253】

なお別の実施形態において、環  $Z$  は6員環ヘテロアリールである。

【0254】

さらに別の実施形態において、環  $Z$  はシクロペンチルである。

【0255】

1つの実施形態において、環  $Z$  は

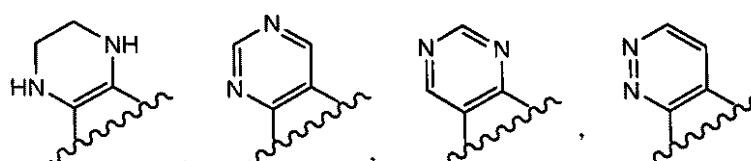
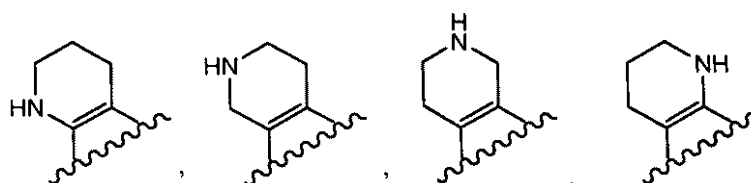
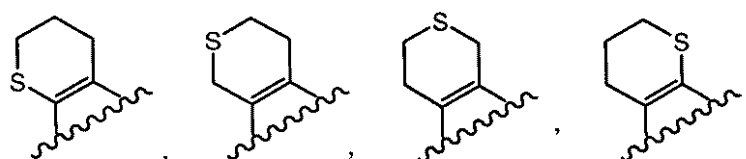
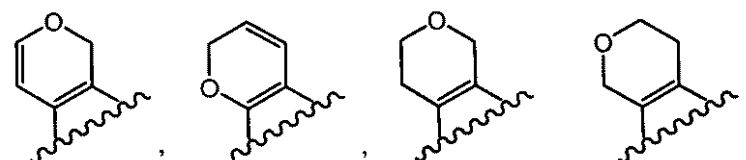
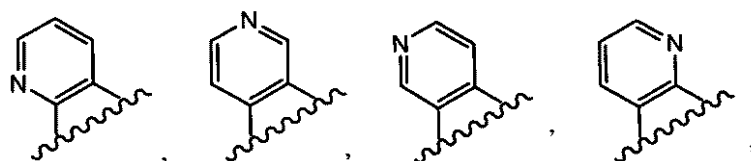
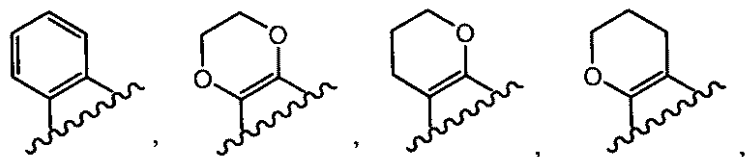
【0256】

10

20

30

【化 3 8】



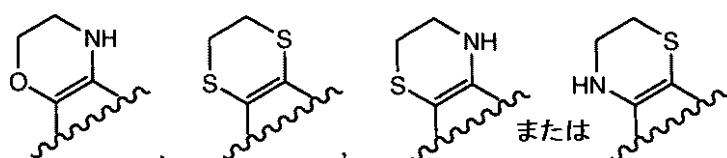
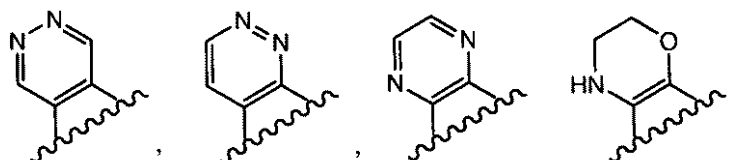
10

20

30

【 0 2 5 7】

【化 3 9】



40

であり、ここで、上記の Z 基は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ

50

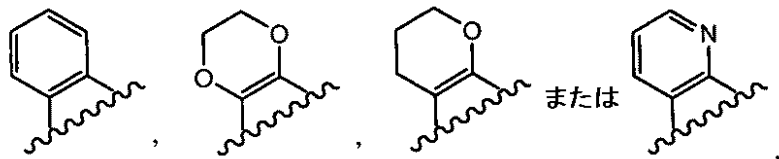
化学式 (I) の化合物について上記に示されたように定義される、3 個までの基で任意に置換可能である。

【0258】

別の実施形態において、環 Z は、

【0259】

【化40】



10

であり、ここで、上記の Z 基は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ化学式 (I) の化合物について上記に示されたように定義される、3 個までの基で任意に置換可能である。

【0260】

1 つの実施形態において、 $R^1$  は単結合または 1～6 個の炭素原子を有するアルキレン基であり、 $R^{10}$  はフェニルまたは 6 員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ  $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)O$  アルキル、 $-C(O)N$  (アルキル)<sub>2</sub>、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-$ アルキレン- $OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)^p R^{11}$ 、または  $-SO_2 N(R^9)_2$  から選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換される。

20

【0261】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  はフェニルまたは 6 員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ  $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)O$  アルキル、 $-C(O)N$  (アルキル)<sub>2</sub>、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-$ アルキレン- $OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)^p R^{11}$ 、または  $-SO_2 N(R^9)_2$  から選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換される。

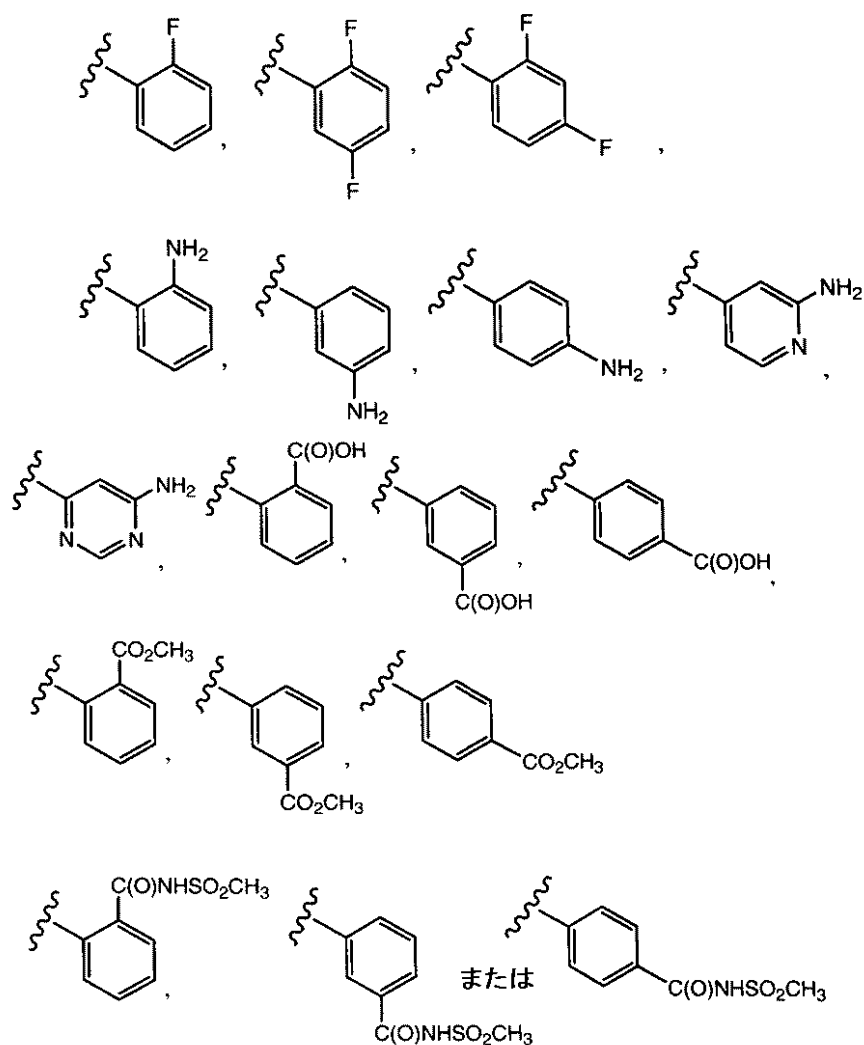
30

【0262】

1 つの実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は

【0263】

## 【化 4 1】



10

20

30

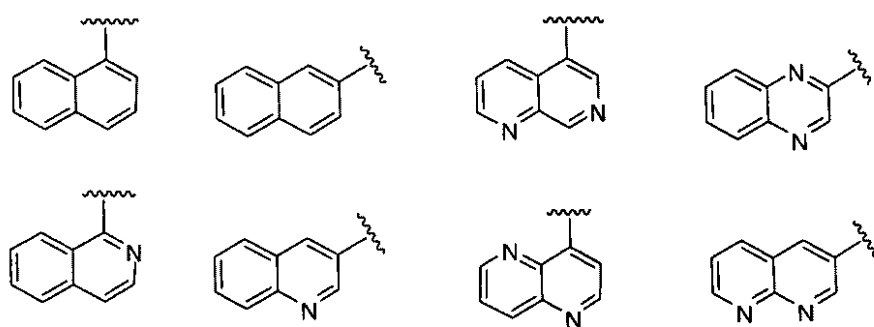
であり； $R^2$  は  $-C(O)OH$  または  $-C(O)NHSO_2R^{11}$  である。

## 【0 2 6 4】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は

## 【0 2 6 5】

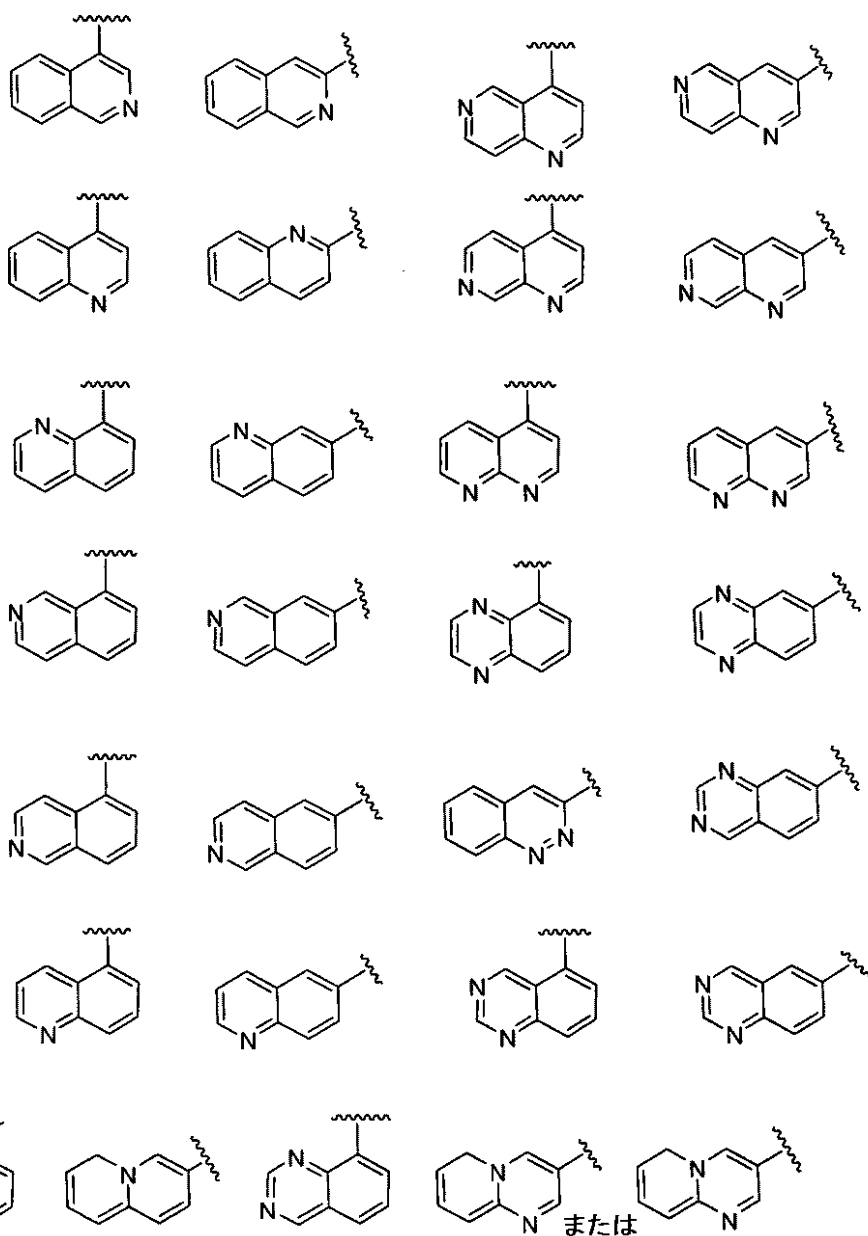
## 【化 4 2】



40

## 【0 2 6 6】

【化 4 3】



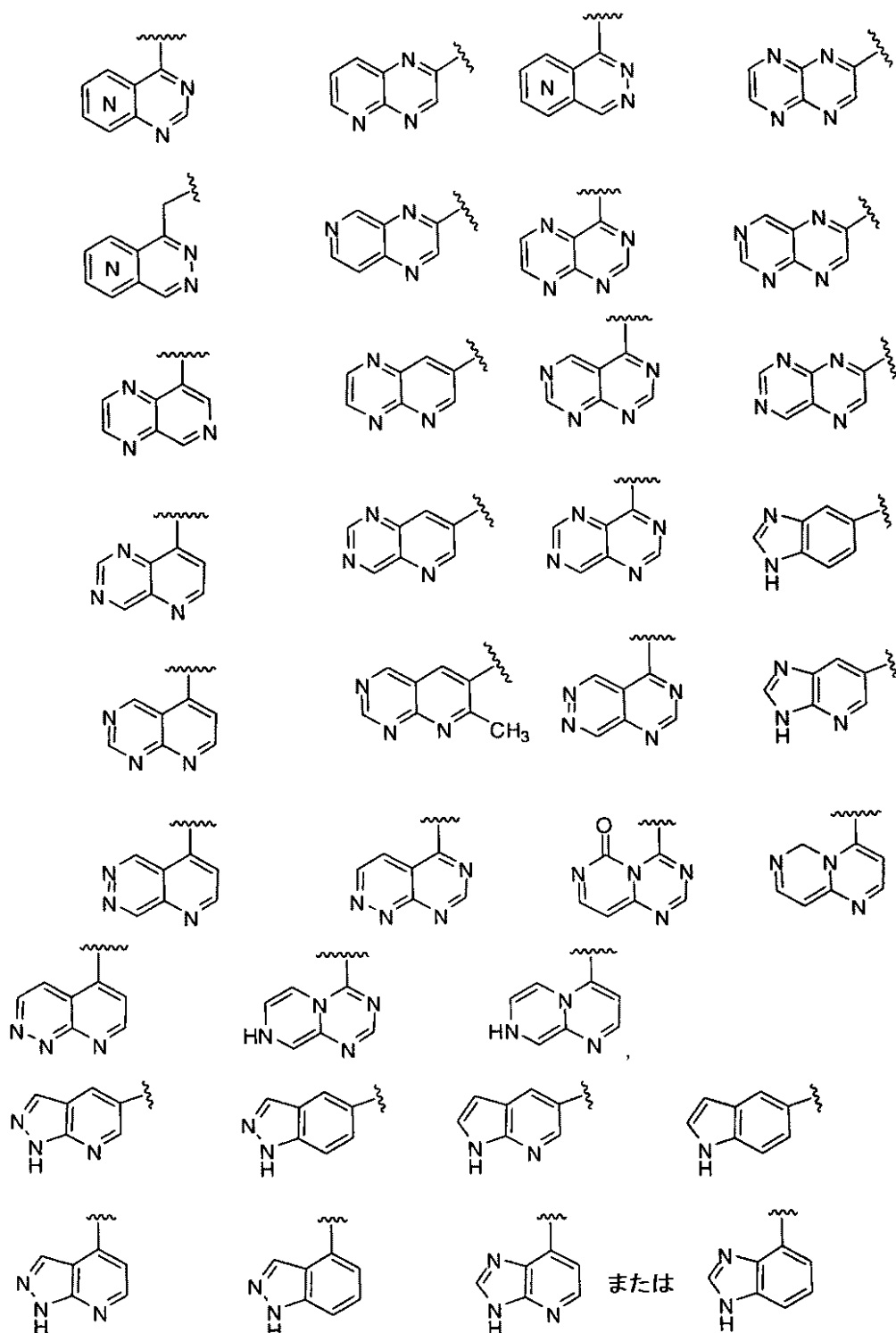
であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}-$ アルキル、 $\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $\text{NH}\text{SO}_2$ -アルキルから選択される3個までの置換基で任意に置換され；そして $\text{R}^2$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2$ 、 $\text{R}^1$ である。

【 0 2 6 7 】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は

【 0 2 6 8 】

## 【化 4 4】



10

20

30

40

であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}-$ アルキル、 $\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $\text{NH}\text{SO}_2$ -アルキルから選択される3個までの置換基で任意に置換され；そして $\text{R}^2$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ である。

## 【0269】

別の実施形態において、 $\text{R}^1$ は単結合または1～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり； $\text{R}^{10}$ はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-\text{CN}$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$

50

O) N (アルキル)<sub>2</sub>、-OH、-O-ベンジル、-アルキレン-OR<sup>9</sup>、-OR<sup>9</sup>、-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(O)R<sup>8</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、または-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そしてR<sup>3</sup>はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、CN、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C(O)NHアルキル、-O-ハロアルキル、-NHアルキル、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH-アルキル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>アルキル、-S(O)<sub>2</sub>アルキル、または-SO<sub>2</sub>NHアルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換される。

## 【0270】

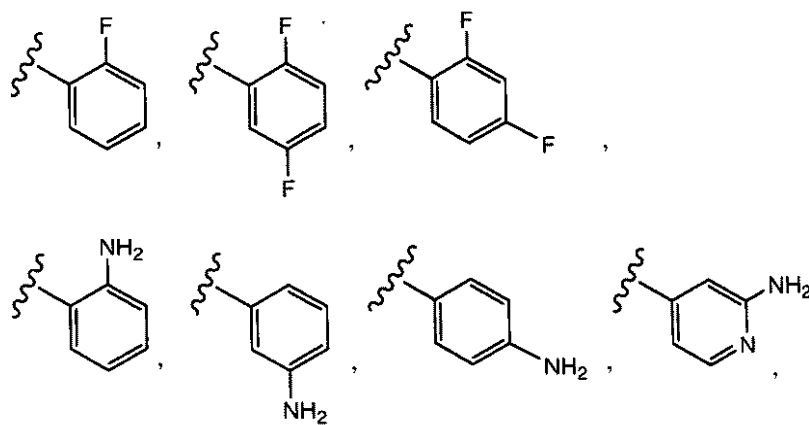
さらなる実施形態において、R<sup>1</sup>は-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>10</sup>はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ-CN、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)Oアルキル、-C(O)N(アルキル)<sub>2</sub>、-OH、-O-ベンジル、-アルキレン-OR<sup>9</sup>、-OR<sup>9</sup>、-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(O)R<sup>8</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、または-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そしてR<sup>3</sup>はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、CN、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C(O)NHアルキル、-O-ハロアルキル、-NHアルキル、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH-アルキル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>アルキル、-S(O)<sub>2</sub>アルキル、または-SO<sub>2</sub>NHアルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換される。

## 【0271】

1つの実施形態において、R<sup>1</sup>は-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>10</sup>は

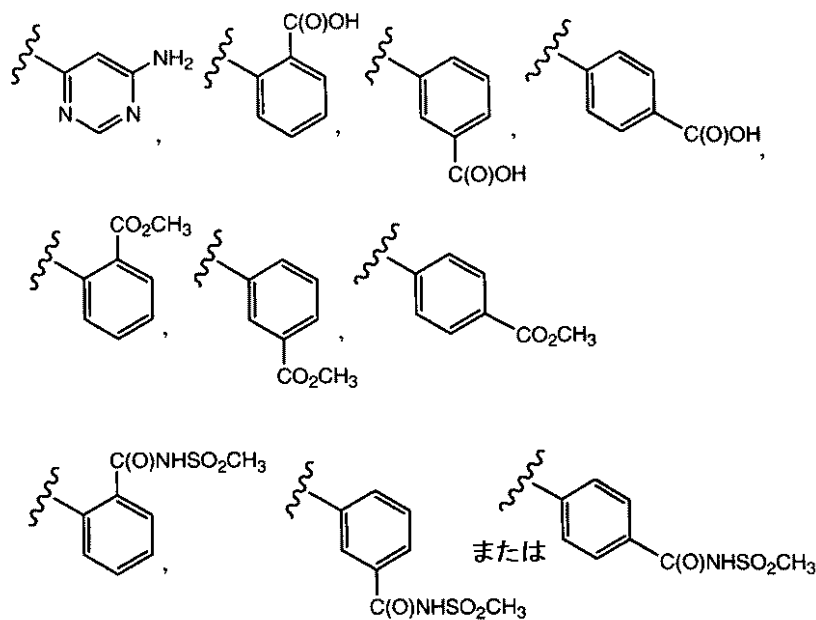
## 【0272】

## 【化45】



## 【0273】

## 【化 4 6】



10

であり、そして  $\text{R}^3$  はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、 $\text{CN}$ 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ アルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{NH}$ アルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ アルキル、または $-\text{SO}_2\text{NH}$ アルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換される。

20

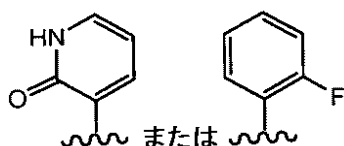
## 【0274】

別の実施形態において、 $\text{R}^1$  は単結合または1～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり； $\text{R}^{10}$  はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-\text{CN}$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (アルキル) $_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ ベンジル、 $-\text{アルキレン}-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして $\text{R}^3$ は

30

## 【0275】

## 【化 4 7】



40

である。

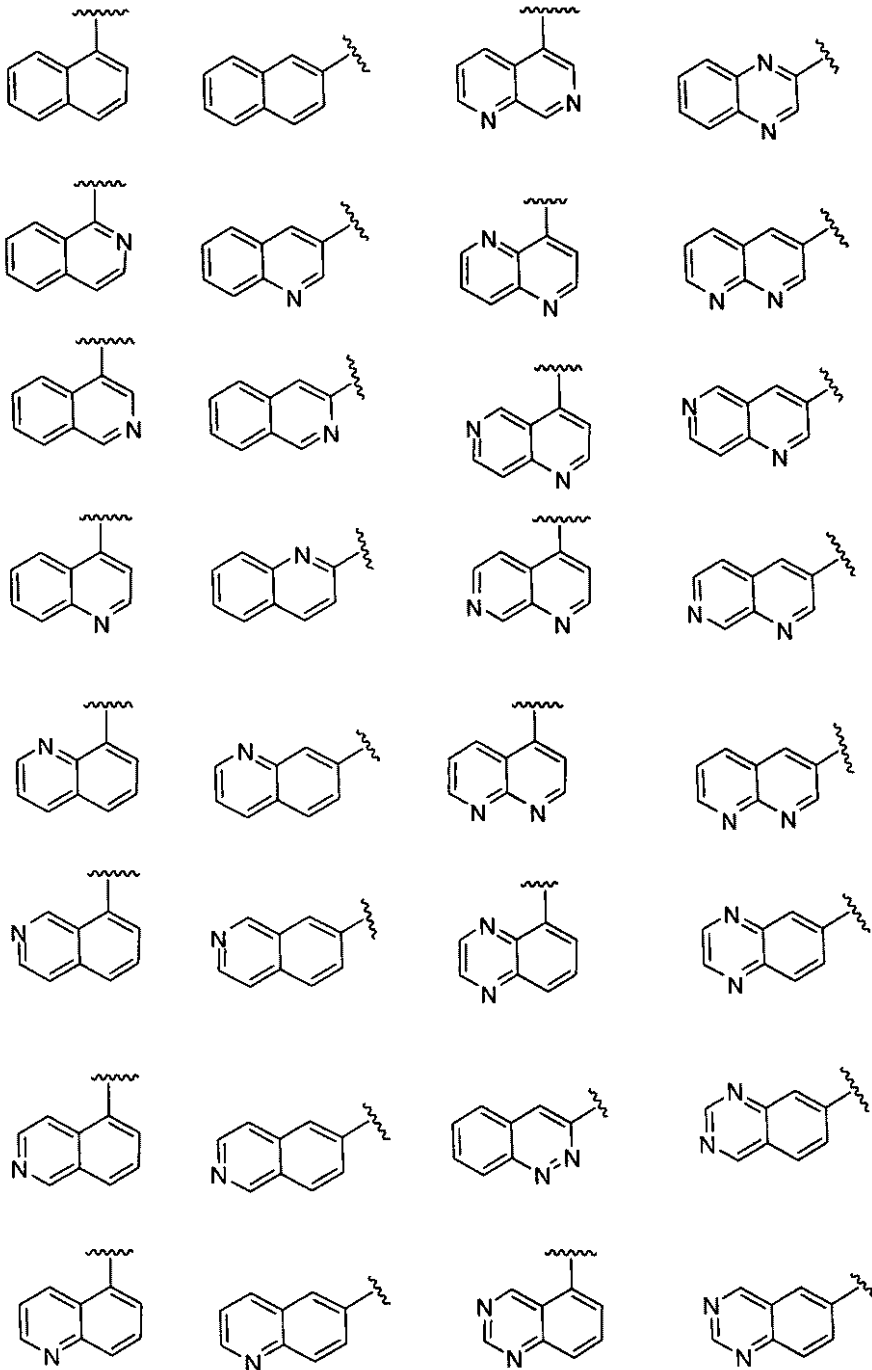
## 【0276】

別の実施形態において、 $\text{R}^1$  は $-\text{CH}_2-$ であり、 $\text{R}^{10}$  はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-\text{CN}$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (アルキル) $_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ ベンジル、 $-\text{アルキレン}-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして $\text{R}^3$ は

50



さらに別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は  
 【0282】  
 【化51】



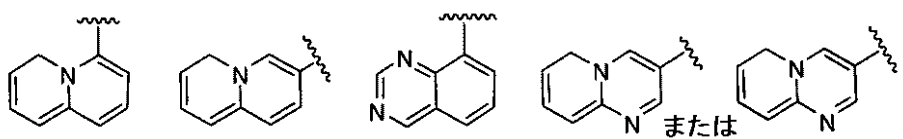
10

20

30

40

【0283】  
 【化52】

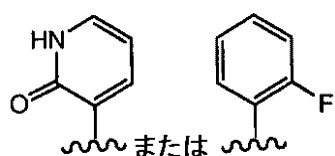


であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $NH_2$ 、 $NH-$ アルキル、 $N$  (アルキル) $_2$ 、または $-NH-SO_2$ アルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換可能であり；そして $R^3$  は

50

【0284】

【化53】



である。

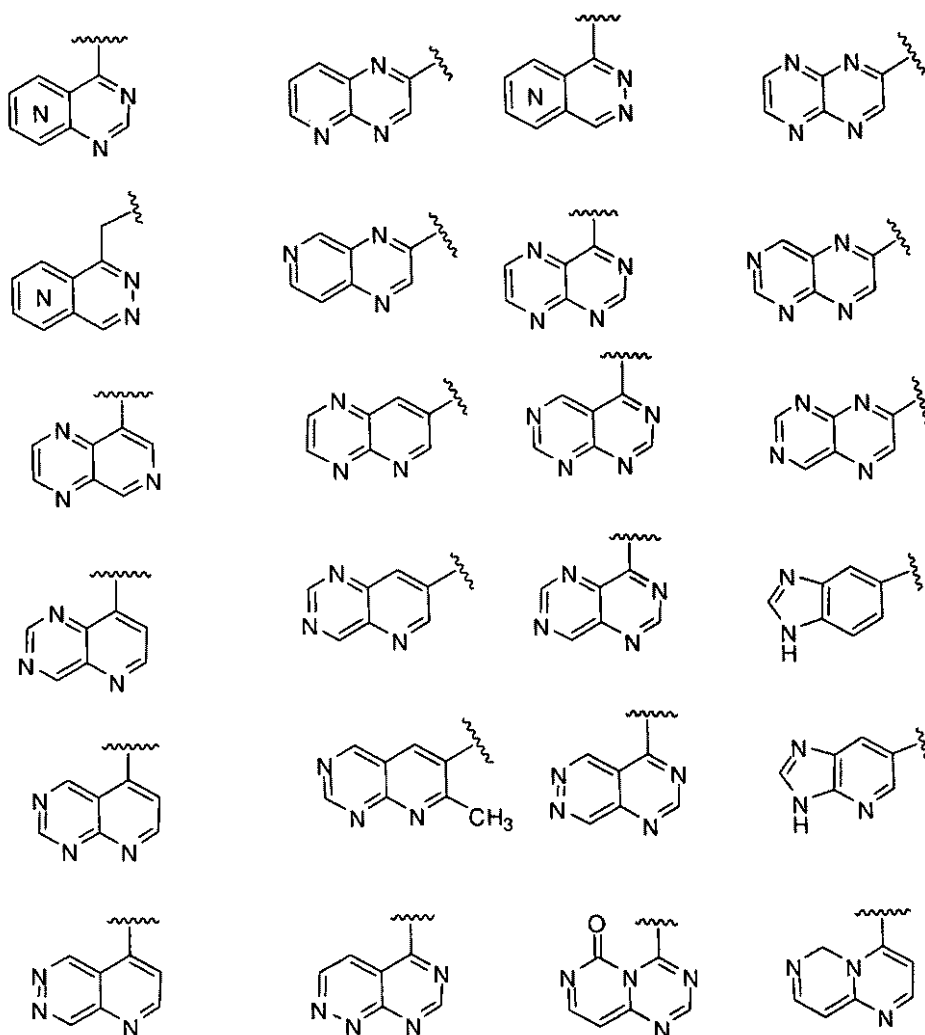
【0285】

さらに別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は

10

【0286】

【化54】



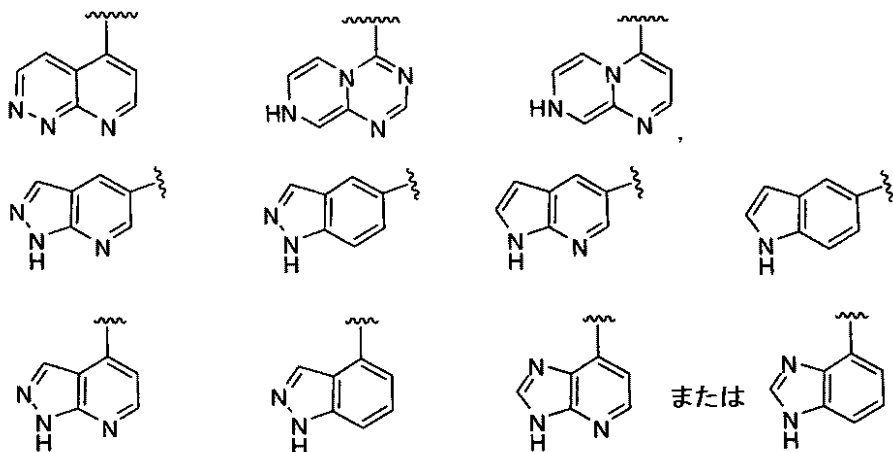
20

30

【0287】

40

## 【化 5 5】



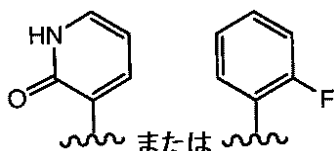
10

であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}-$ アルキル、 $\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NHSO}_2$ アルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換可能であり；そして $\text{R}^3$ は

## 【0288】

## 【化 5 6】

20



である。

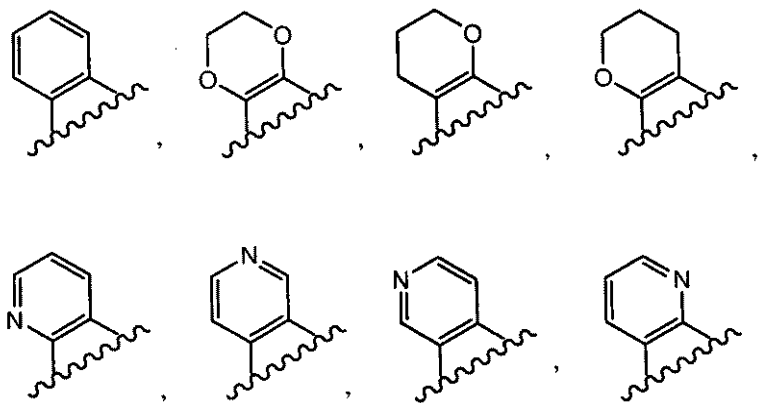
## 【0289】

なお別の実施形態において、 $\text{R}^1$ は単結合または1～6個の炭素原子を有するアルキレン基である。 $\text{R}^{10}$ はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-\text{CN}$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ ベンジル、 $-\text{アルキレン}-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環Zは

30

## 【0290】

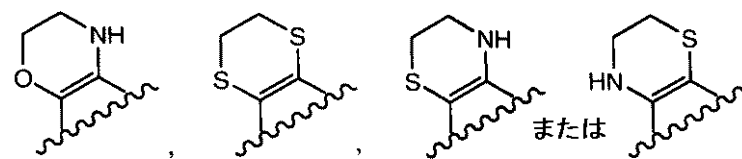
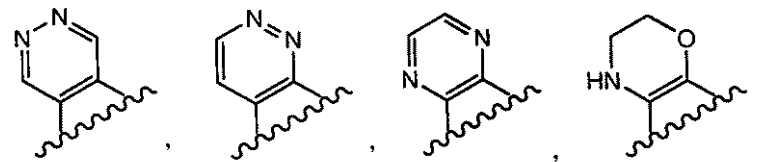
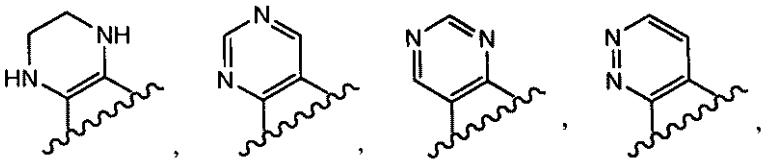
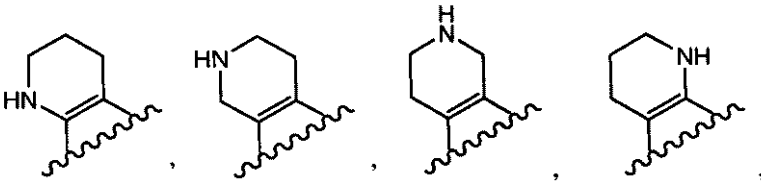
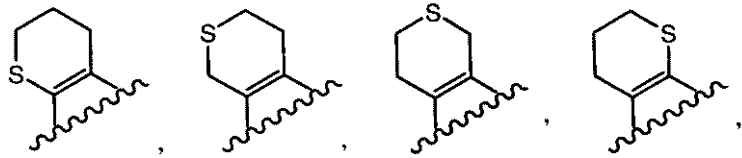
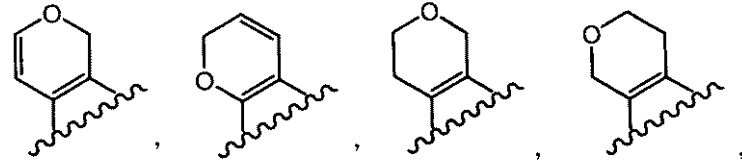
## 【化 5 7】



40

## 【0291】

## 【化 5 8】



である。

## 【0292】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり、 $R^{10}$ はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH$  $SO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環Zは

## 【0293】

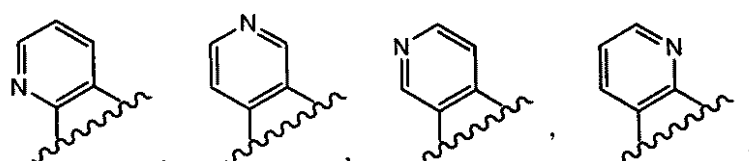
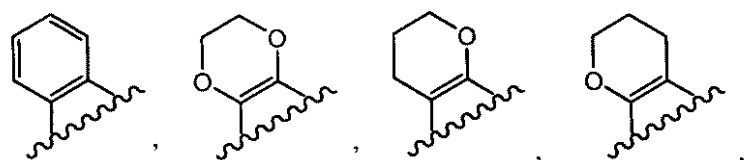
10

20

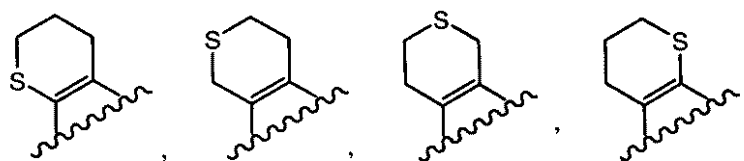
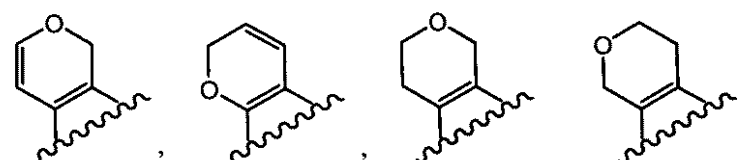
30

40

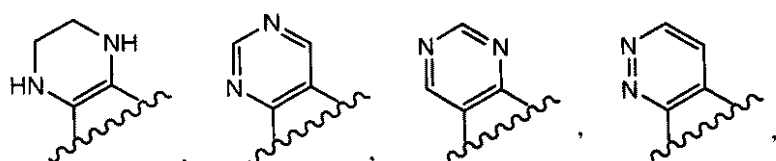
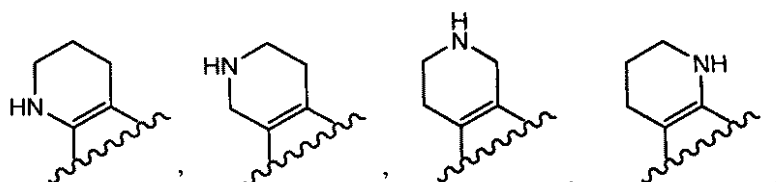
【化 5 9】



10



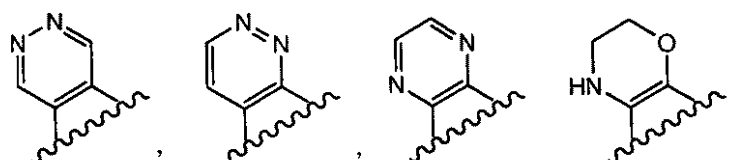
20



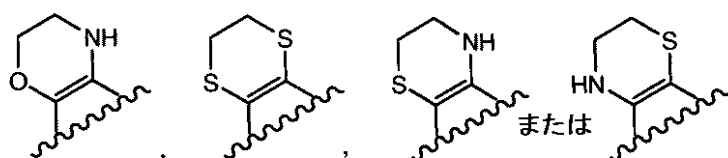
30

【 0 2 9 4】

【化 6 0】



40



または

である。

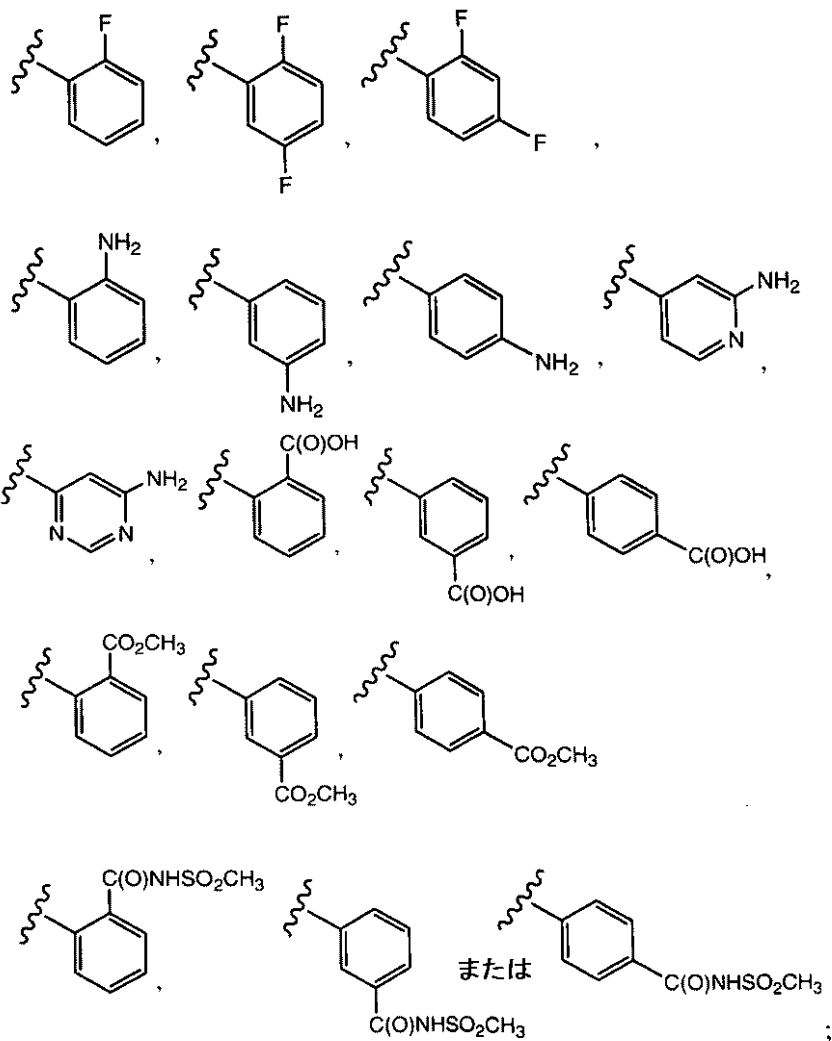
50

【0295】

さらなる実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は

【0296】

【化61】



10

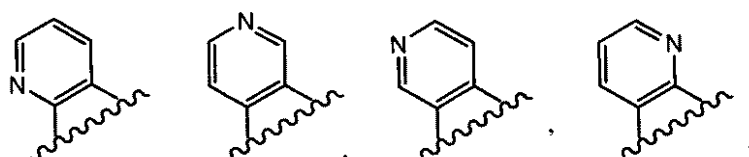
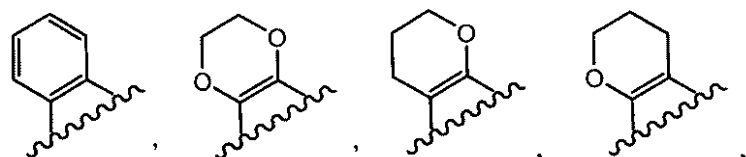
20

30

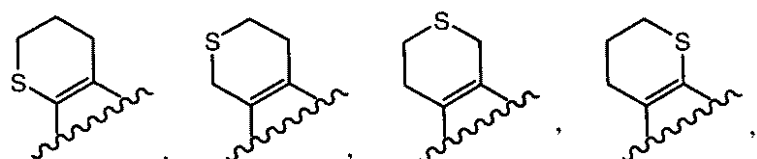
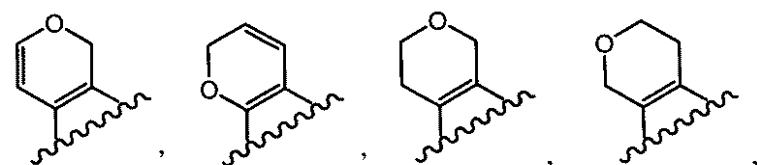
であり、そして環 Z は

【0297】

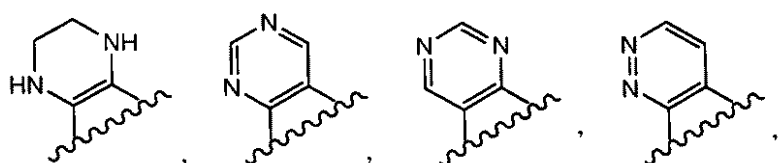
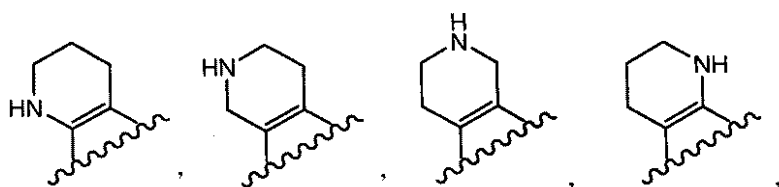
【化 6 2】



10



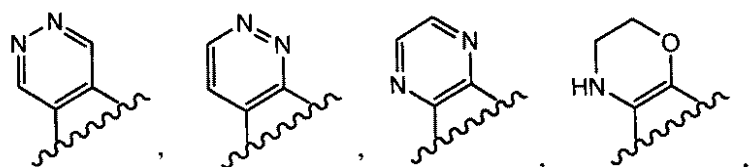
20



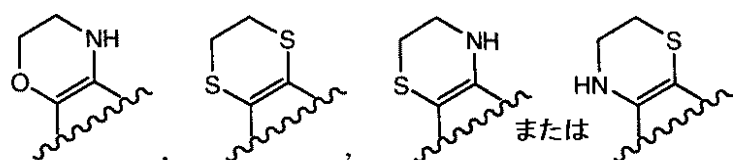
30

【 0 2 9 8】

【化 6 3】



40



または

である。

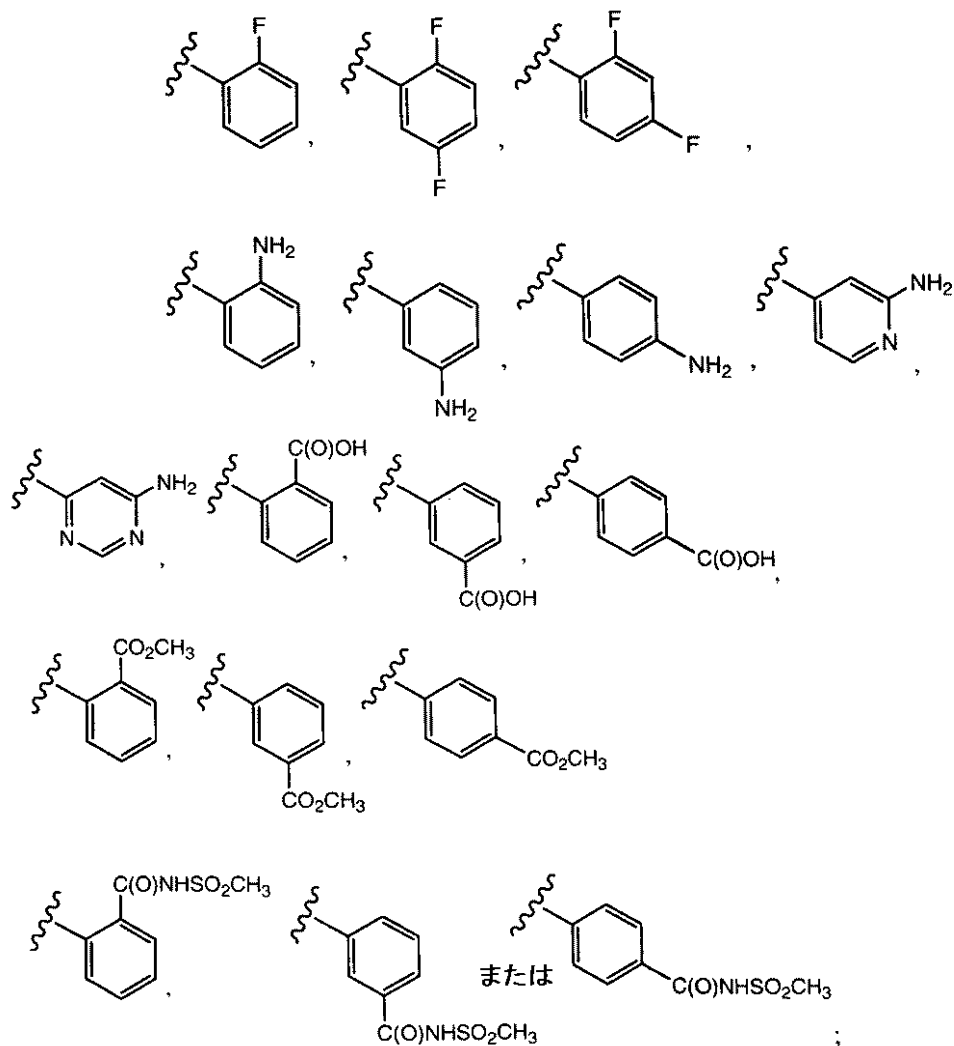
50

【0299】

1つの実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり、 $R^{10}$ は

【0300】

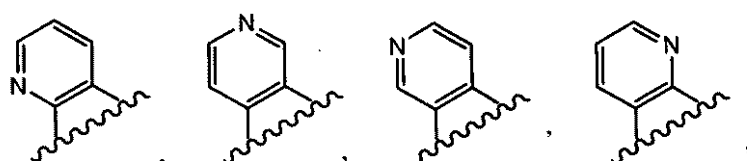
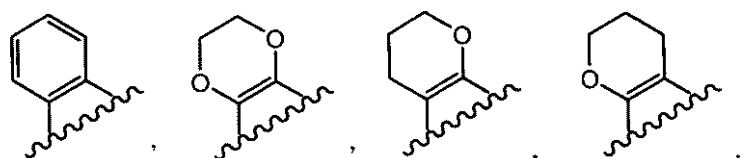
【化64】



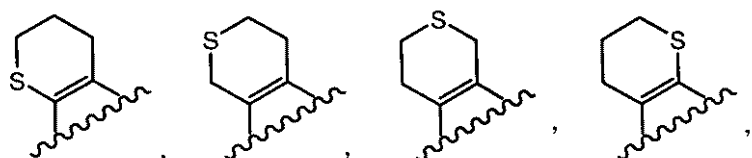
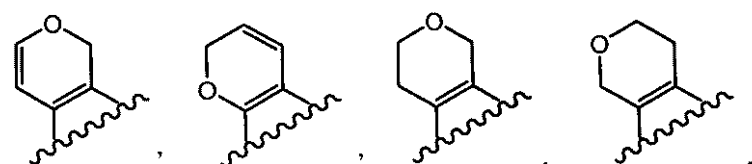
であり； $R^2$ は $-C(O)OH$ または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；そして環Zは

【0301】

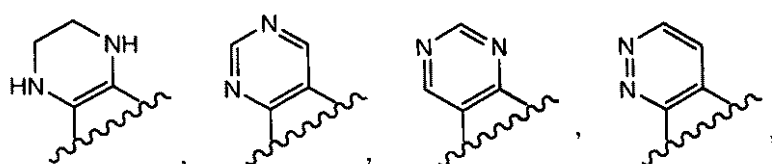
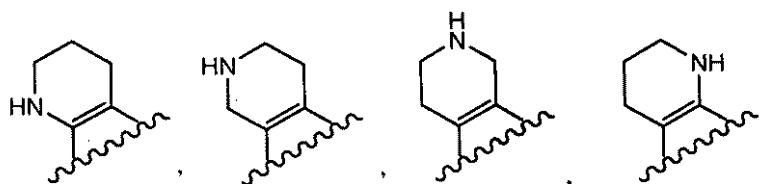
【化 6 5】



10



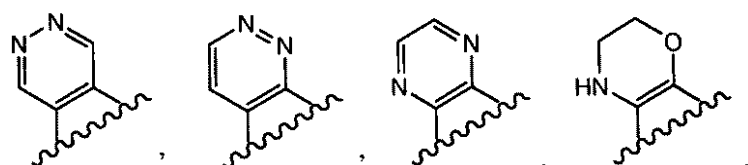
20



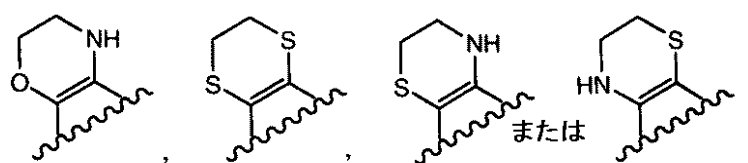
30

【 0 3 0 2】

【化 6 6】



40



または

である。

50

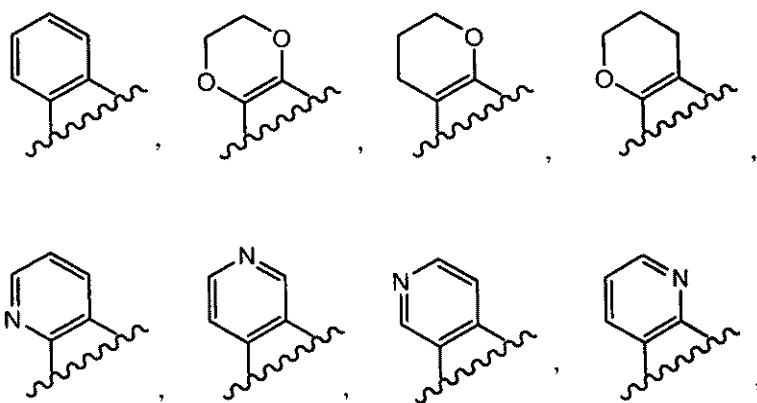
## 【0303】

別の実施形態において、 $R^1$  は単結合または1～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり； $R^{10}$  はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ-CN、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル)<sub>2</sub>、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-$ アルキレン- $OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$  はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、CN、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH$ アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NH SO_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アルキル、または $-SO_2 NH$ アルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環Zは

10

## 【0304】

## 【化67】

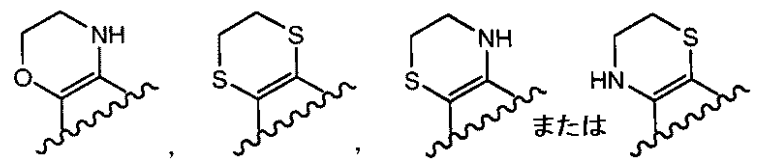
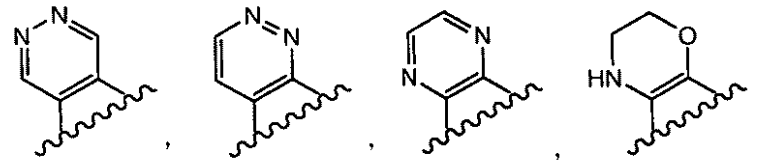
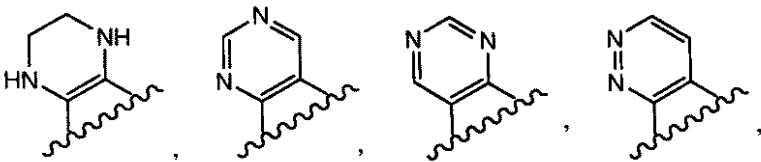
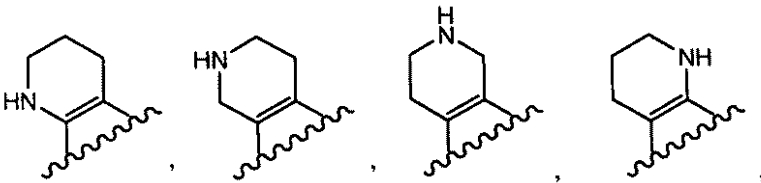
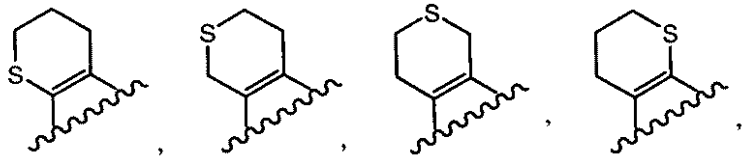
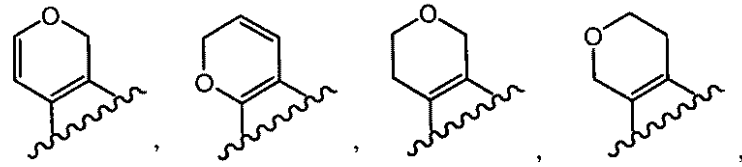


20

## 【0305】

30

## 【化 6 8】



であり、これは、化学式 (I) の化合物について上記に示されたのと同様に置換可能である。

## 【0306】

さらに別の実施形態において、 $R^{10}$  は  $-CH_2-$  であり、そして  $R^{10}$  はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ  $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)O$  アルキル、 $-C(O)N$  (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH-SO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または  $-SO_2N(R^9)_2$  から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$  はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、 $CN$ 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$  アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH$  アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHS$

10

20

30

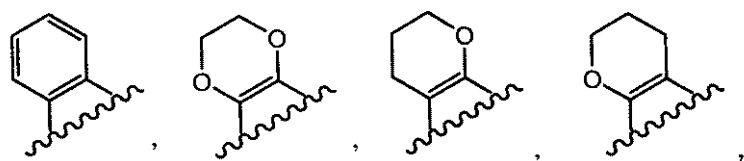
40

50

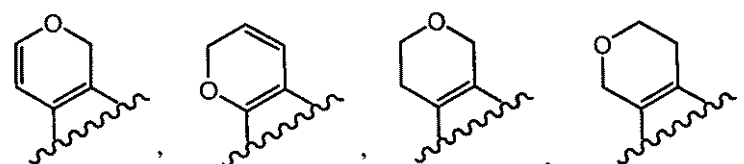
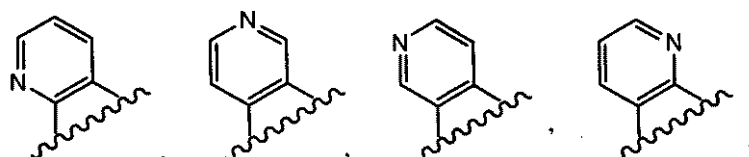
O<sub>2</sub> アルキル、-S(O)<sub>2</sub> アルキル、または-SO<sub>2</sub>NH アルキルから選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環 Z は

【0307】

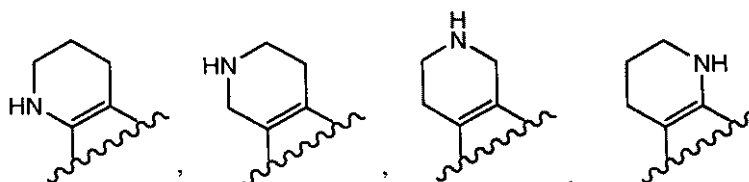
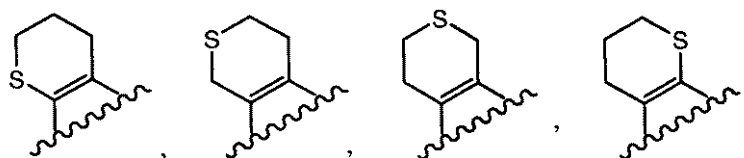
【化69】



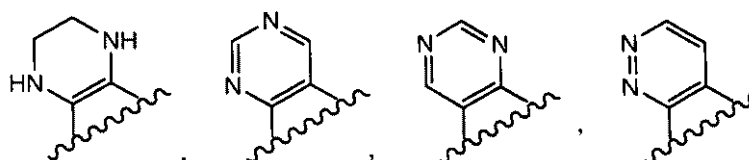
10



20

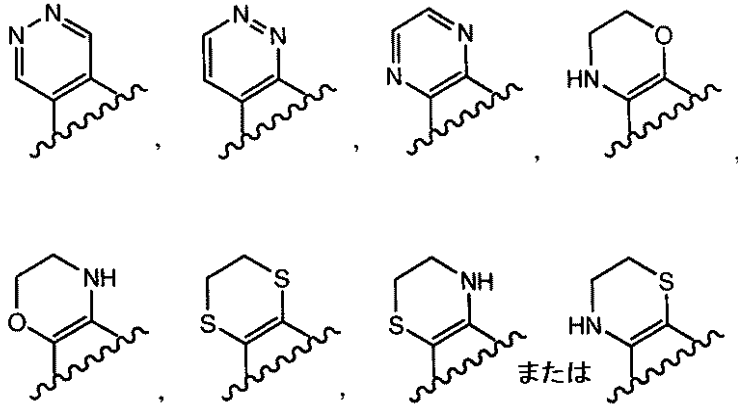


30



【0308】

## 【化 7 0】



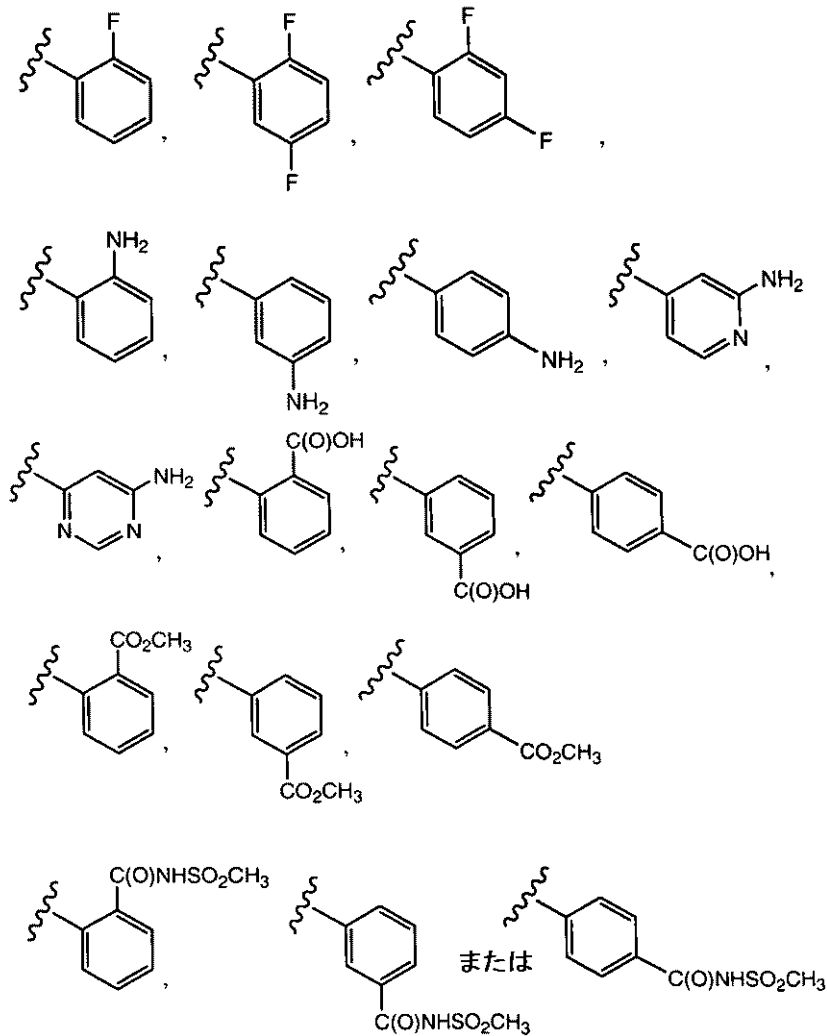
である。

## 【0309】

さらに別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、そして  $R^{10}$  は

## 【0310】

## 【化 7 1】

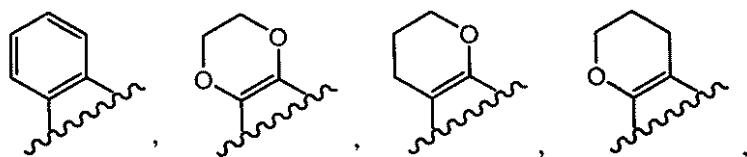


であり； $R^3$  はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、 $CN$ 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH$ アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、-

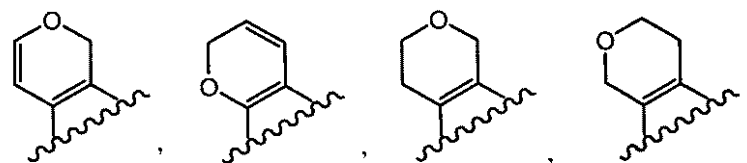
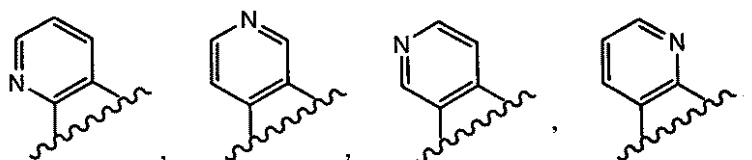
NHC(O)NH-アルキル、-NH $\text{SO}_2$ アルキル、-S(O) $_2$ アルキル、または-SO $_2$ NHアルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環Zは

【0311】

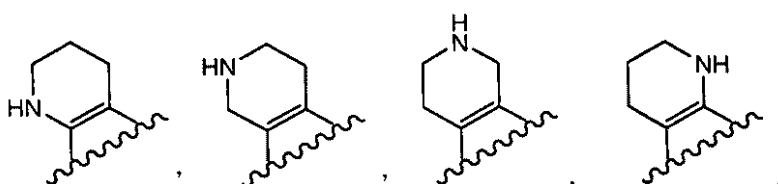
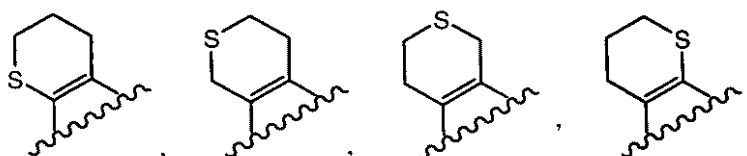
【化72】



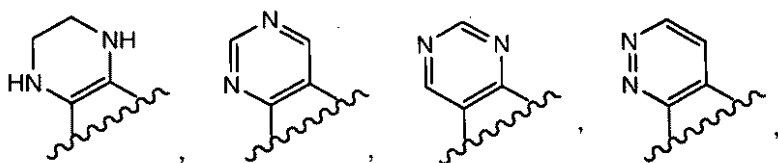
10



20



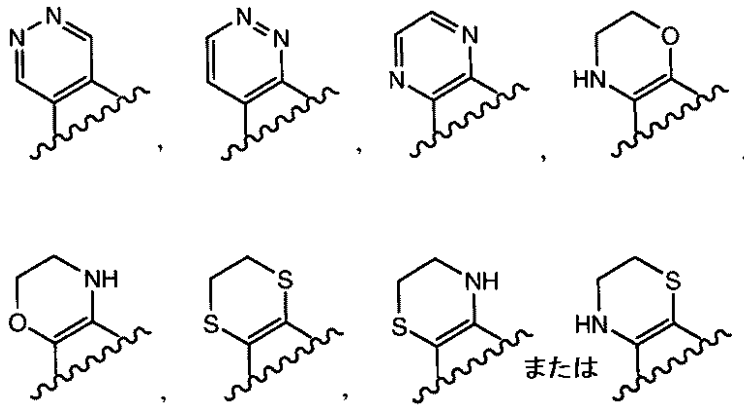
30



【0312】

40

## 【化 7 3】



である。

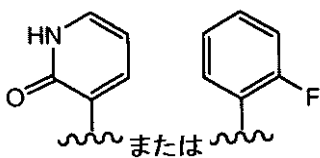
## 【0 3 1 3】

さらなる実施形態において、 $R^1$  は単結合または 1～6 個の炭素原子を有するアルキレン基であり； $R^{10}$  はフェニルまたは 6 員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ  $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)O$  アルキル、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$  ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または  $-SO_2 N(R^9)_2$  から選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$  は

20

## 【0 3 1 4】

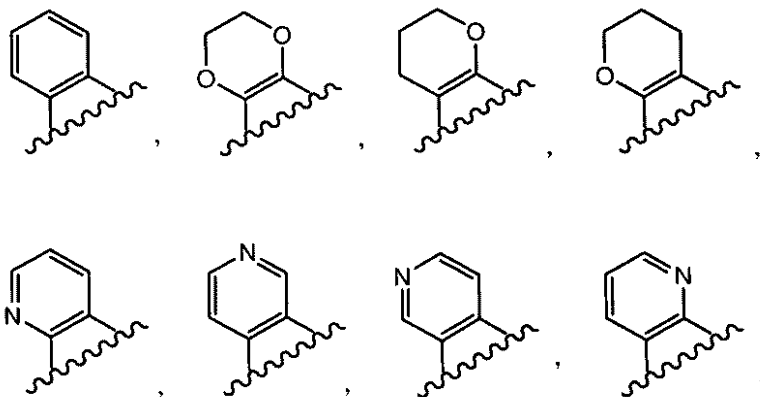
## 【化 7 4】



であり；そして環 Z は

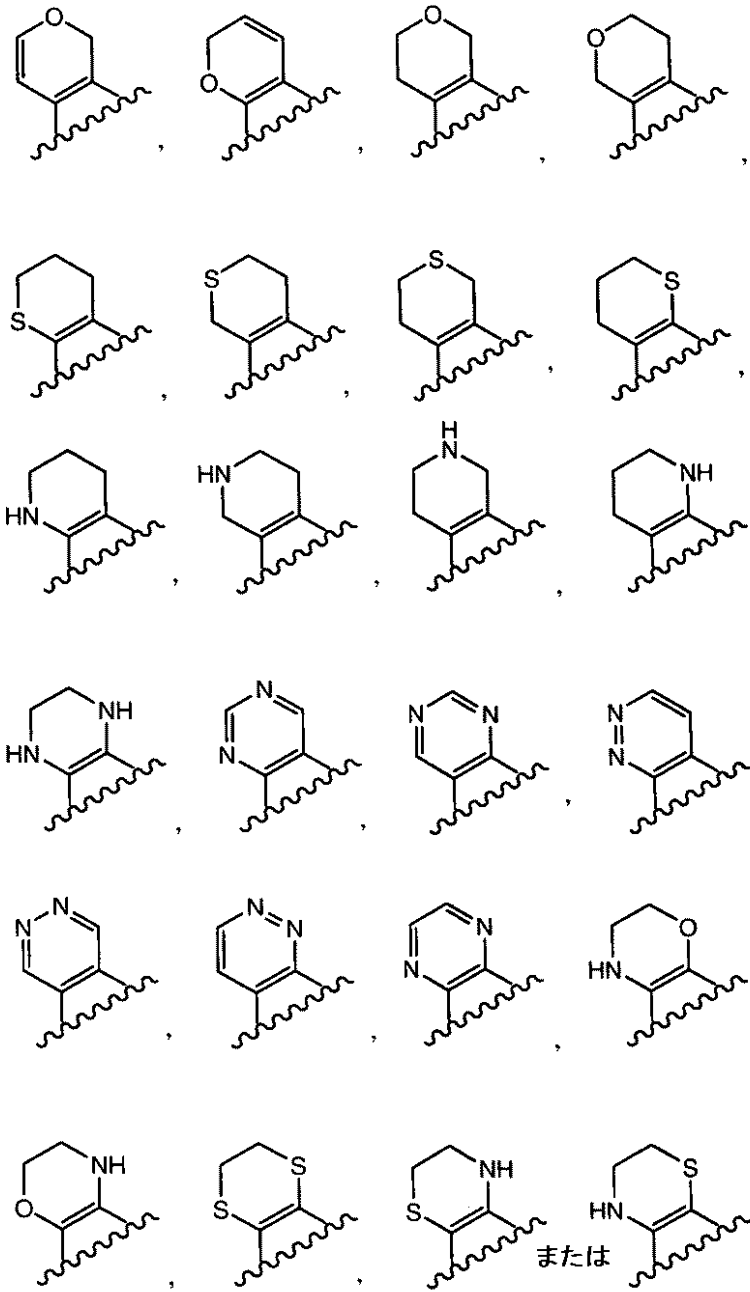
## 【0 3 1 5】

## 【化 7 5】



## 【0 3 1 6】

## 【化 7 6】



10

20

30

である。

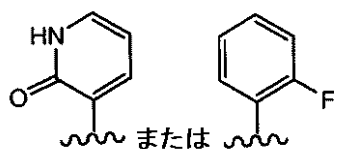
## 【0317】

1つの実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり、そして $R^{10}$ はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$ は

40

## 【0318】

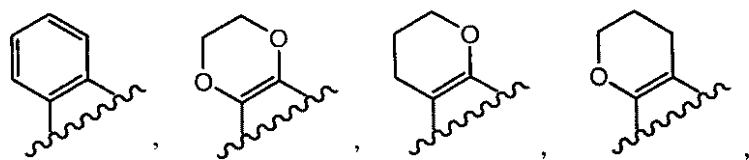
【化 7 7】



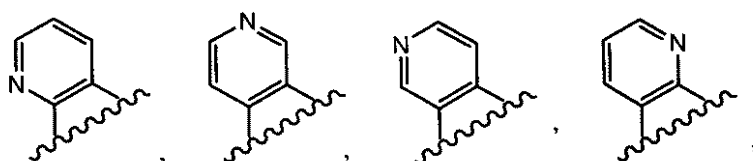
であり；そして環 Z は

【0 3 1 9】

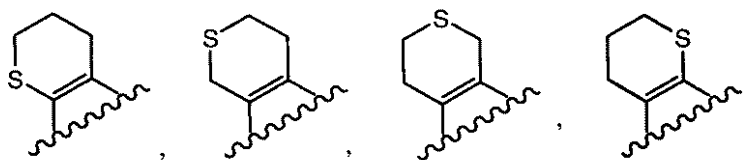
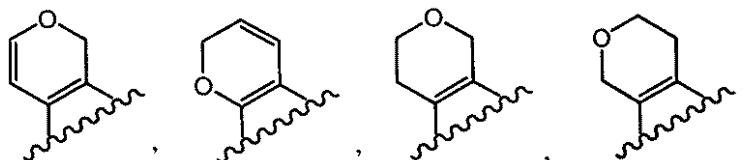
【化 7 8】



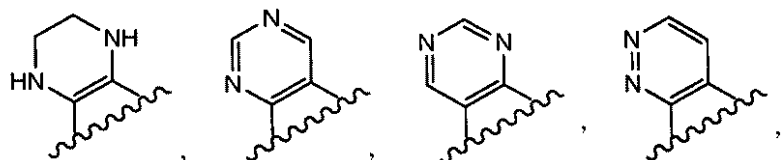
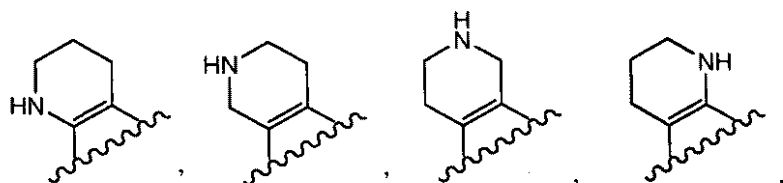
10



20



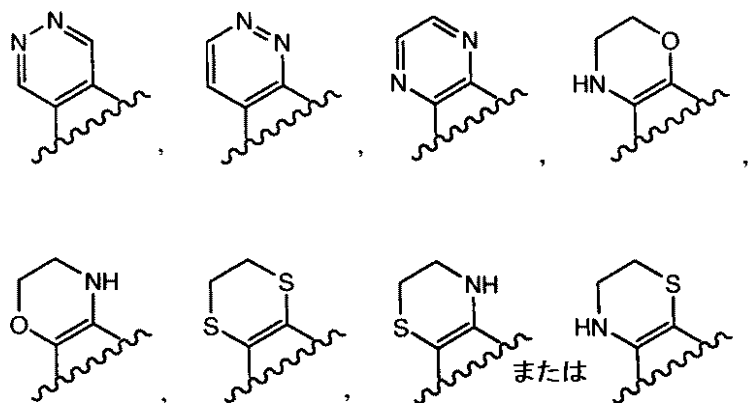
30



40

【0 3 2 0】

## 【化 7 9】



10

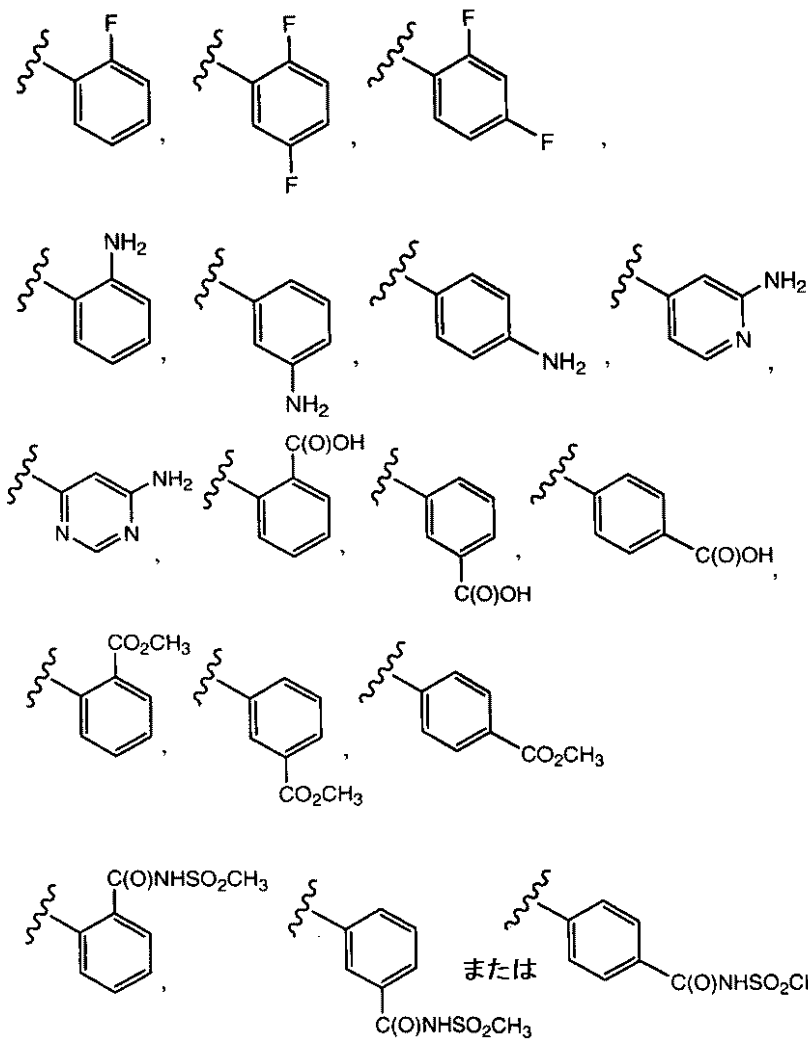
である。

## 【 0 3 2 1】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、そして  $R^{10}$  は

## 【 0 3 2 2】

## 【化 8 0】



20

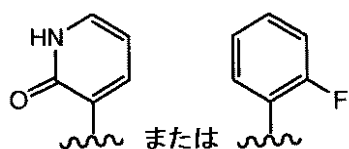
30

40

であり； $R^3$  は

## 【 0 3 2 3】

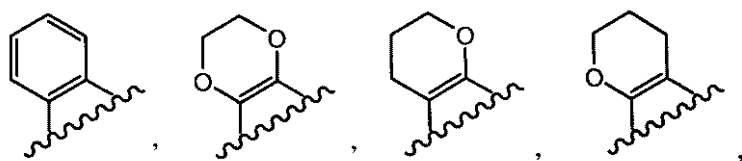
【化 8 1】



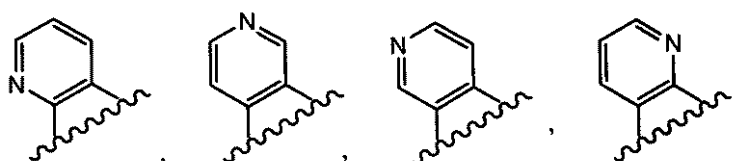
であり；そして環 Z は

【 0 3 2 4】

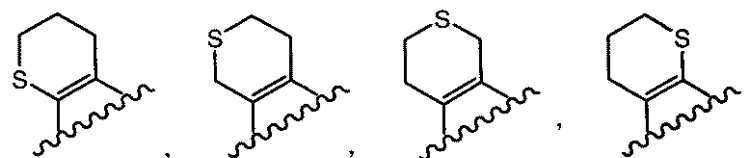
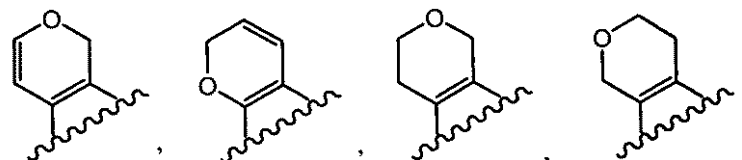
【化 8 2】



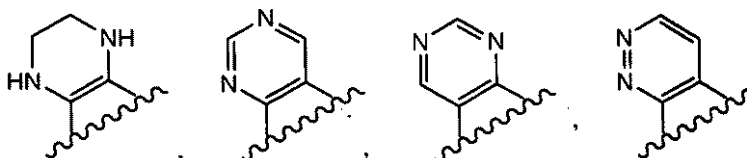
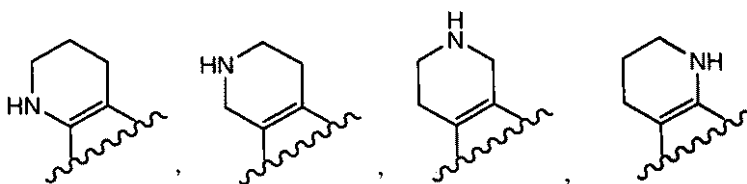
10



20



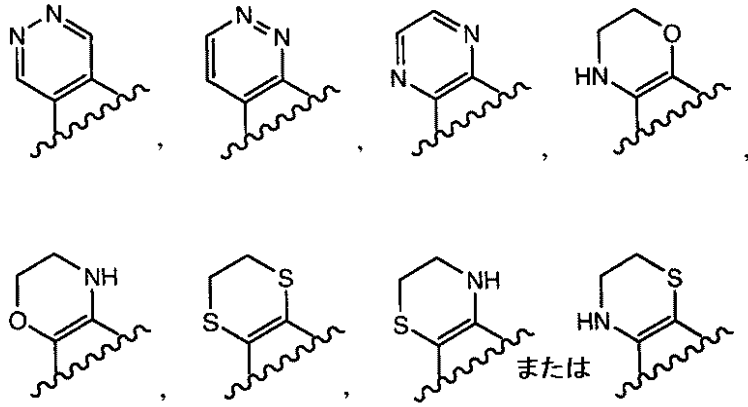
30



40

【 0 3 2 5】

## 【化 8 3】



10

である。

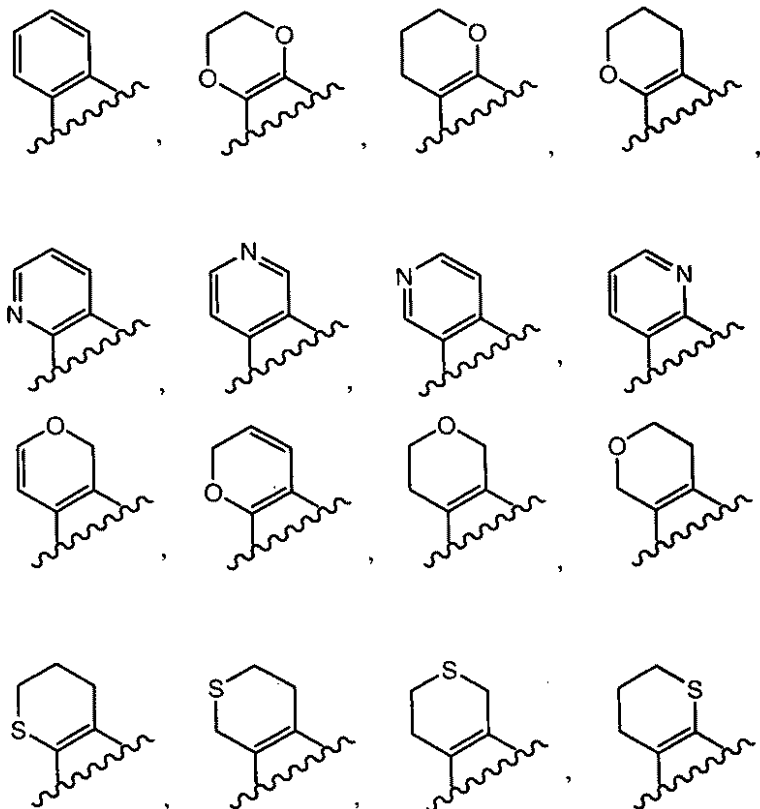
## 【0326】

別の実施形態において、 $R^1$  は単結合または 1～6 個の炭素原子を有するアルキレン基であり； $R^{10}$  はフェニルまたは 6 員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ  $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)Oアルキル$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-ベンジル$ 、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または  $-SO_2 N(R^9)_2$  から選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環 Z は

20

## 【0327】

## 【化 8 4】

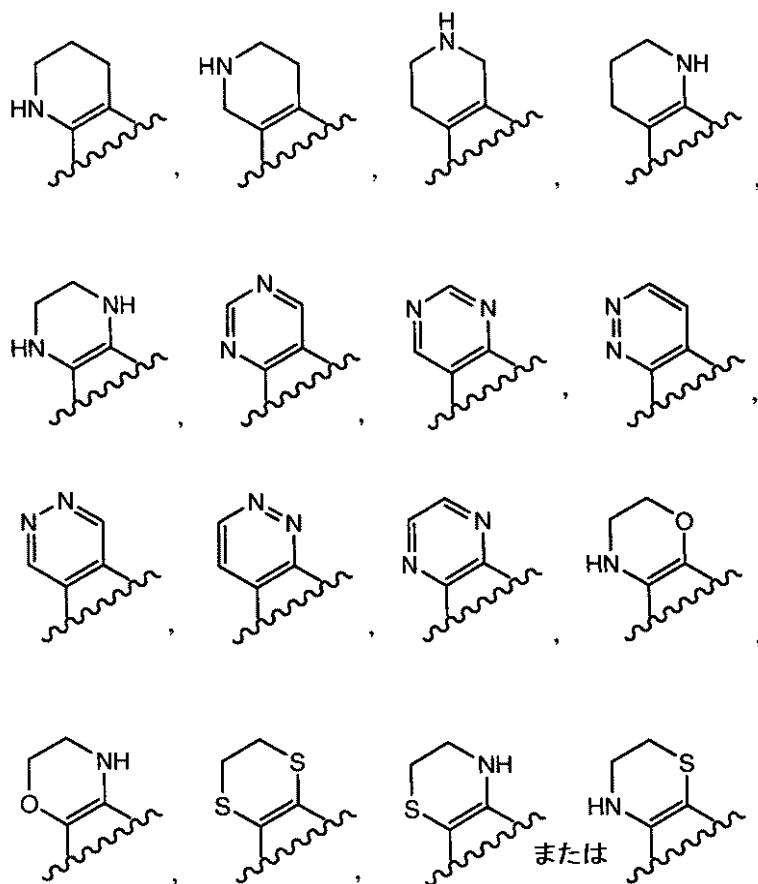


30

40

## 【0328】

## 【化 8 5】



10

20

である。

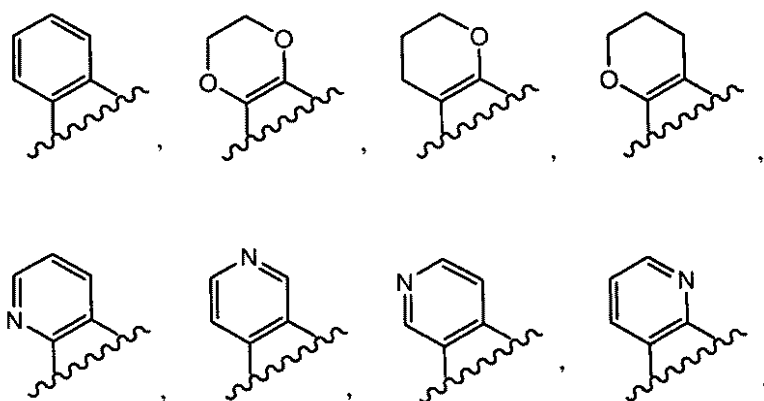
## 【0329】

1つの実施形態において、 $R^{10}$ は $-CH_2-$ であり、そして $R^{10}$ はフェニルまたは6員環ヘテロアリアルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ベンジル、 $-アルキレン-O R^9$ 、 $-O R^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環Zは

30

## 【0330】

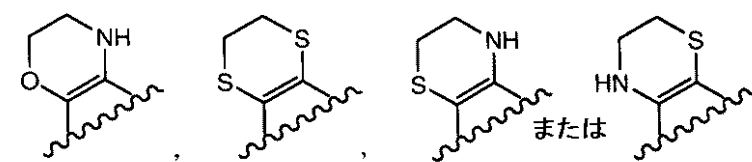
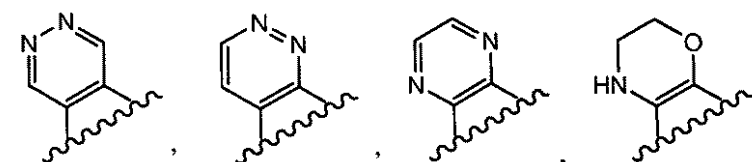
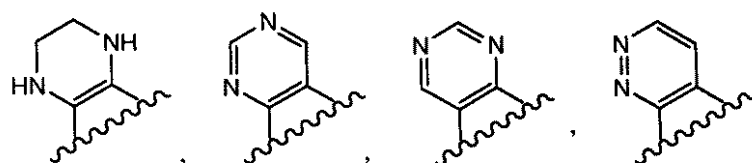
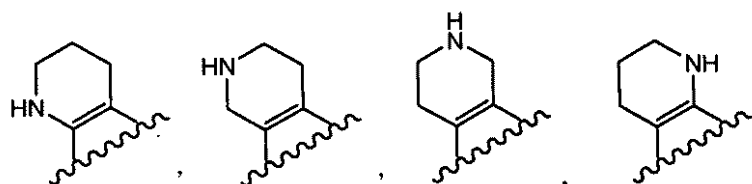
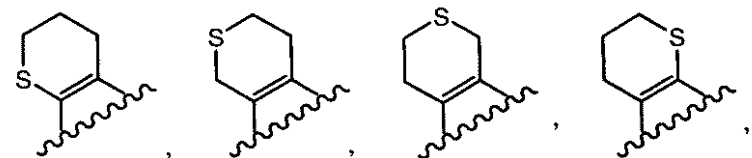
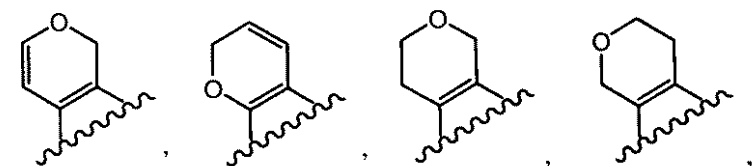
## 【化 8 6】



40

## 【0331】

【化 8 7】



10

20

30

である。

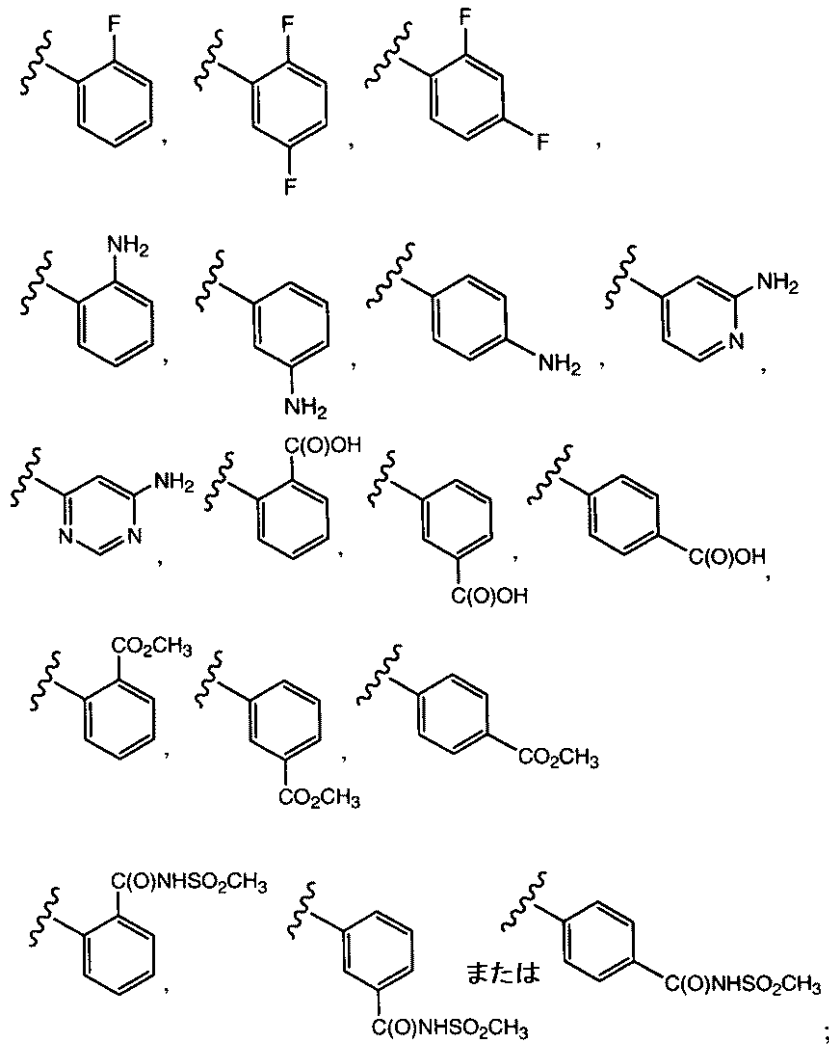
【0 3 3 2】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、そして  $R^{10}$  は

【0 3 3 3】

40

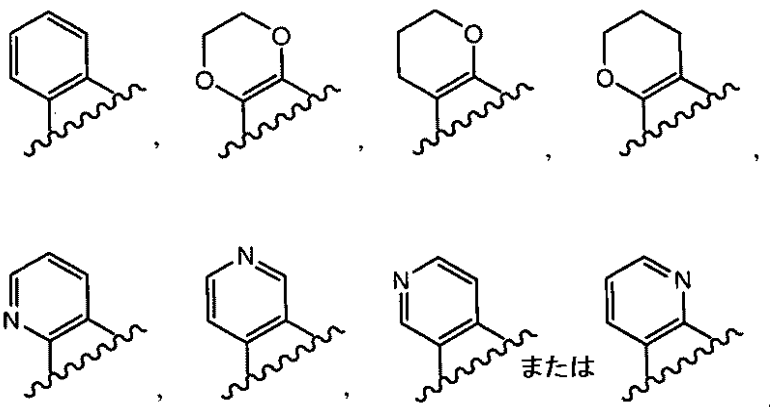
【化 8 8】



であり；そして環 Z は

【 0 3 3 4】

【化 8 9】



である。

【 0 3 3 5】

さらに別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、そして  $R^{10}$  は

【 0 3 3 6】

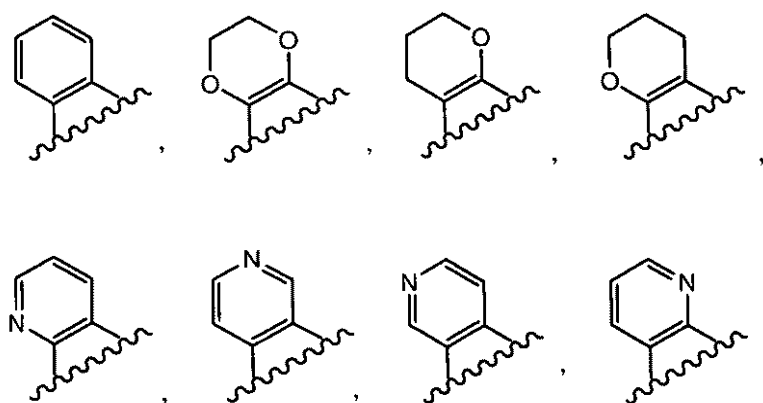
## 10



30

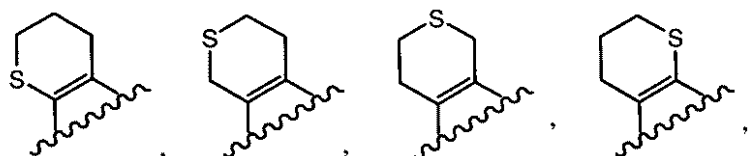
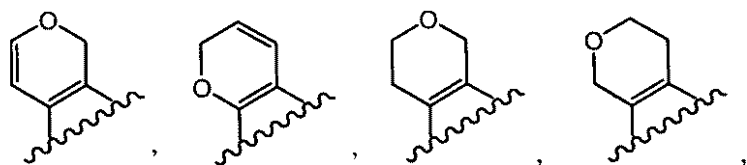
【 0 3 3 7 】

## 40

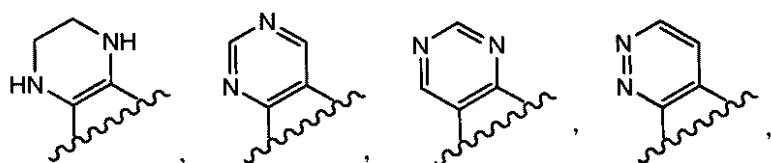
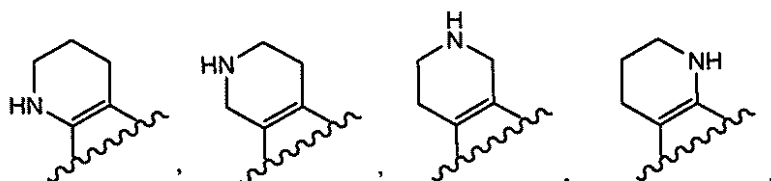


【 0 3 3 8 】

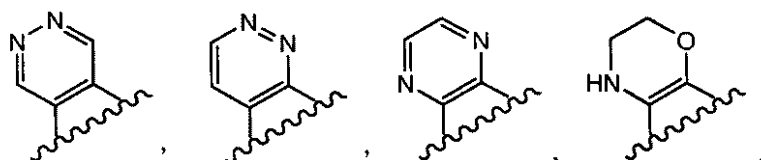
## 【化 9 2】



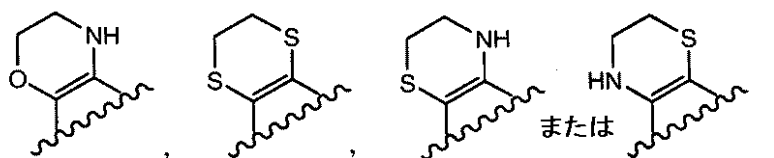
10



20



30



である。

## 【0339】

なお別の実施形態において、 $R^1$  は単結合または 1～6 個の炭素原子を有するアルキレン基であり； $R^{10}$  はフェニルまたは 6 員環ヘテロアリールであり、これらは、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ  $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)O$  アルキル、 $-C(O)N$  (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$  ベンジル、 $-$ アルキレン $-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または  $-SO_2N(R^9)_2$  から選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$  はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、 $CN$ 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$  アルキル、 $-O$  ハロアルキル、 $-NH$  アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)$

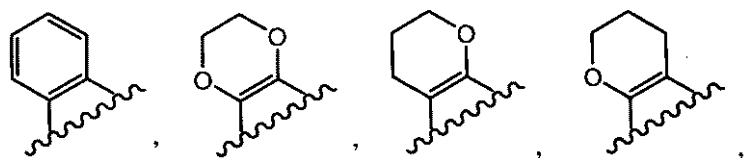
40

50

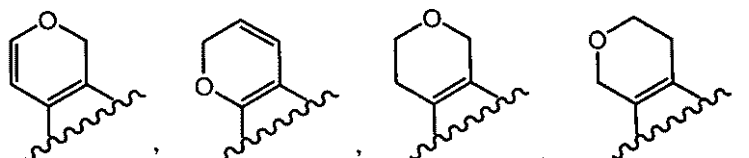
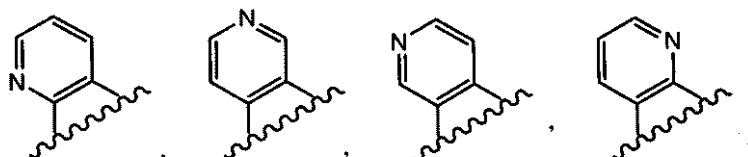
) NH-アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2$  アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$  アルキル、または $-\text{SO}_2\text{NH}$  アルキルから選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環 Z は

【0340】

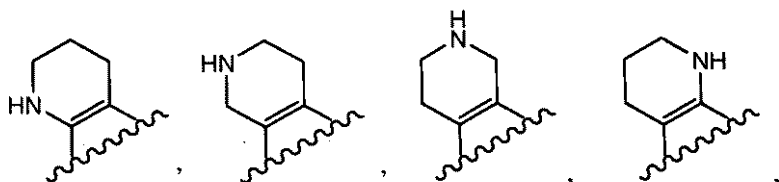
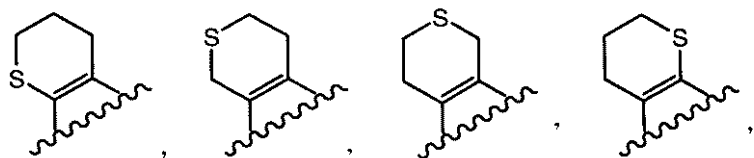
【化93】



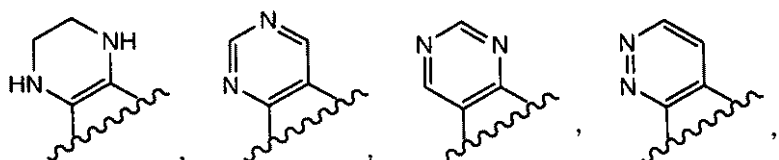
10



20

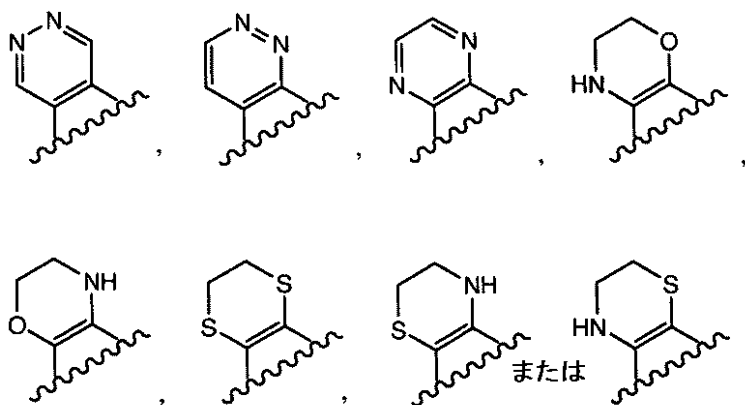


30



【0341】

## 【化 9 4】



10

である。

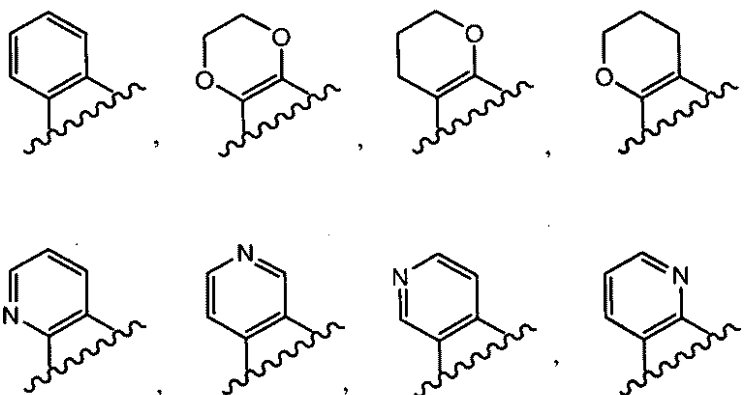
## 【0 3 4 2】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、そして  $R^{10}$  はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ  $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)O$  アルキル、 $-C(O)N$  (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$  ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または  $-SO_2 N(R^9)_2$  から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$  はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、 $CN$ 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$  アルキル、 $-O$  ハロアルキル、 $-NH$  アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$  アルキル、 $-NH SO_2$  アルキル、 $-S(O)_2$  アルキル、または  $-SO_2 NH$  アルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環Zは

20

## 【0 3 4 3】

## 【化 9 5】

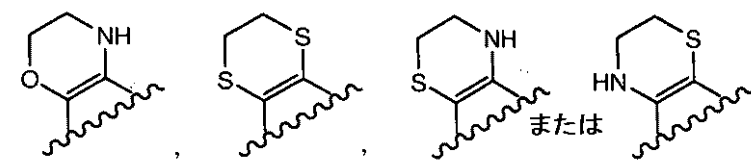
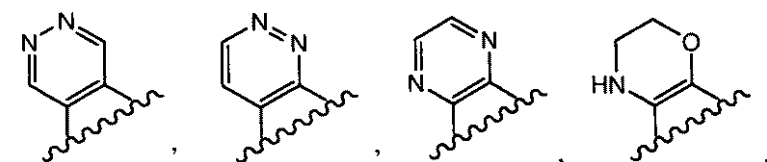
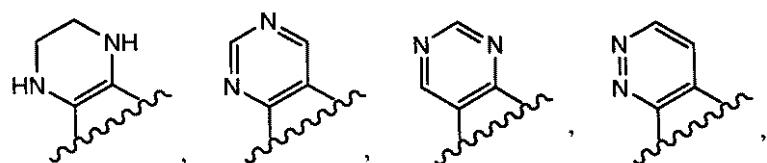
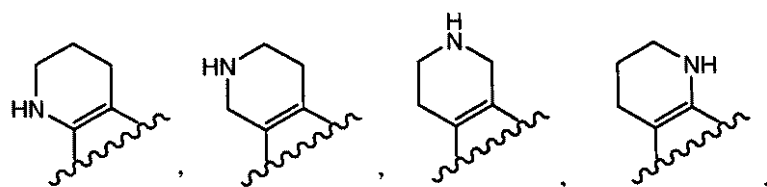
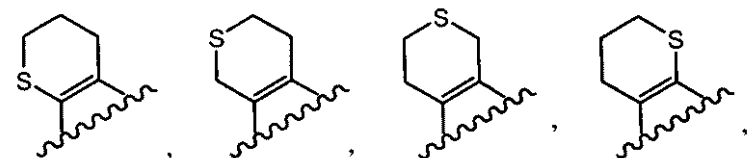
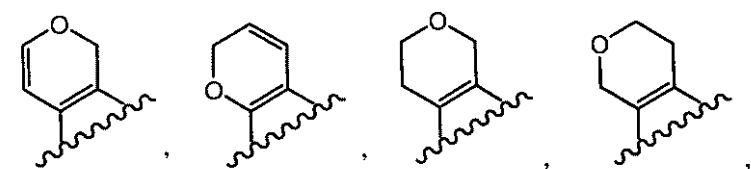


30

40

## 【0 3 4 4】

【化 9 6】



10

20

30

である。

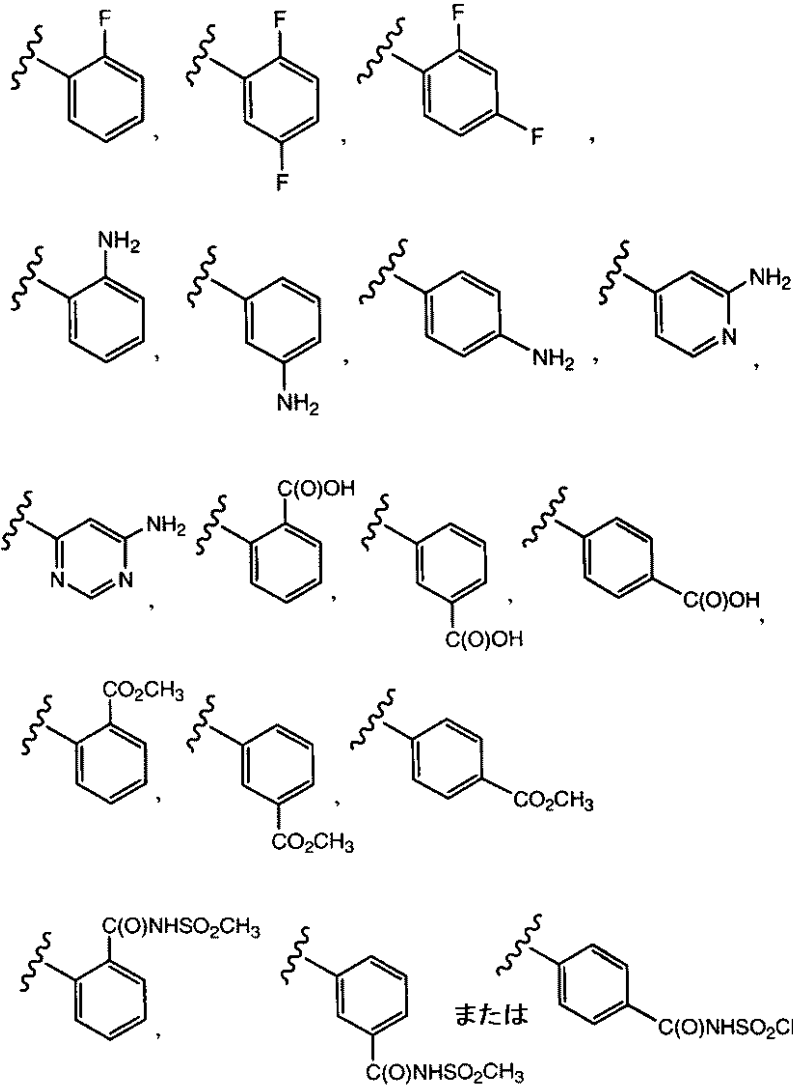
【0 3 4 5】

さらなる実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、そして  $R^{10}$  は

【0 3 4 6】

40

【化 9 7】



10

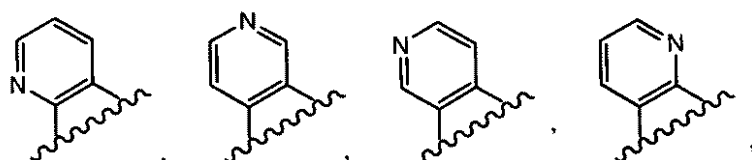
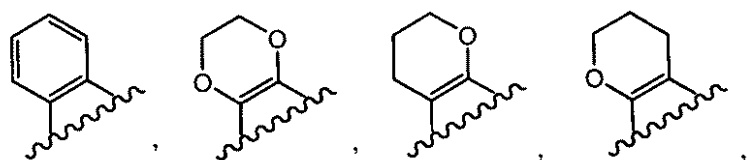
20

30

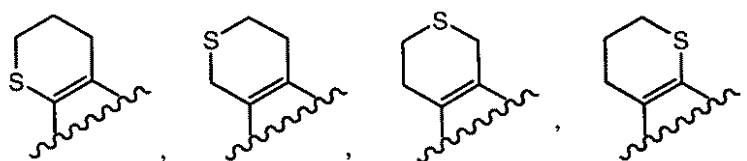
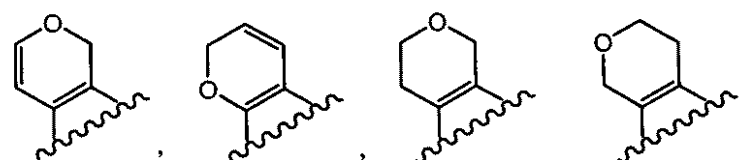
であり； $R^3$  はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、 $CN$ 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH$ アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アルキル、または $-SO_2NH$ アルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環Zは

【0347】

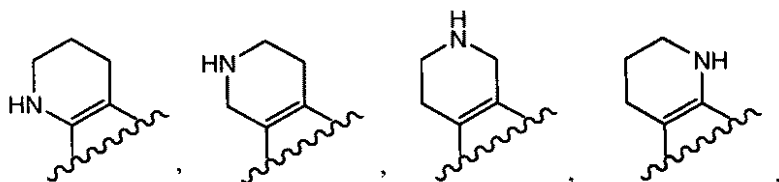
【化 9 8】



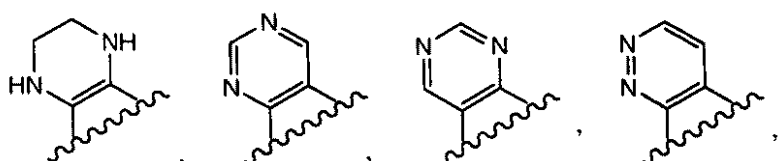
10



20

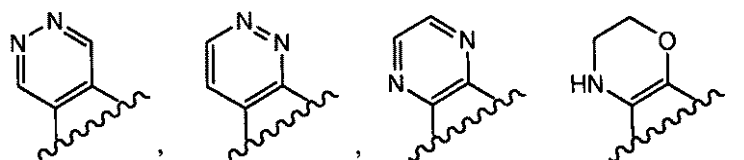


30

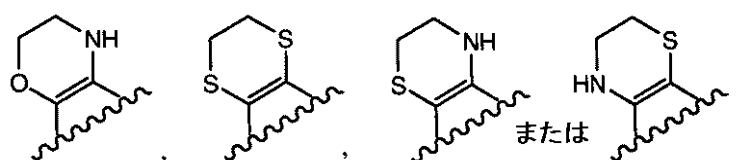


【 0 3 4 8】

【化 9 9】



40



または

である。

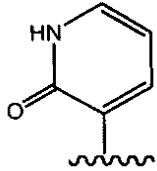
50

## 【0349】

別の実施形態において、 $R^1$ は単結合または1～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり； $R^{10}$ はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル)<sub>2</sub>、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-$ アルキレン $-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$ は

## 【0350】

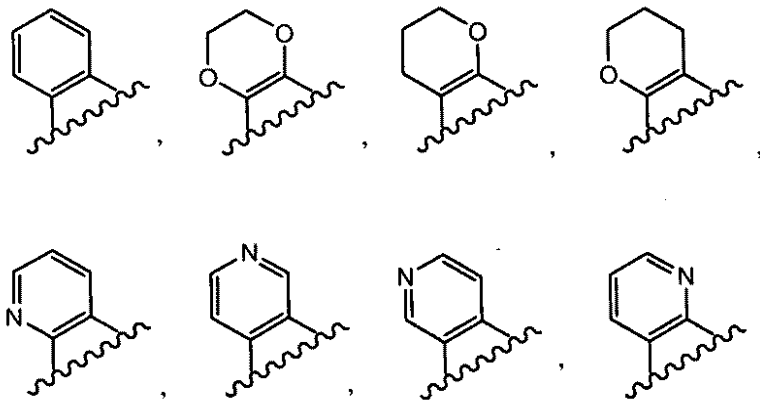
## 【化100】



であり；そして環Zは

## 【0351】

## 【化101】



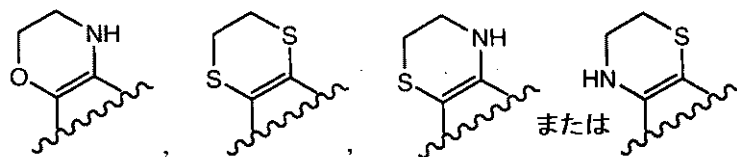
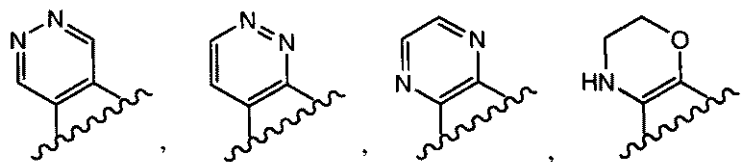
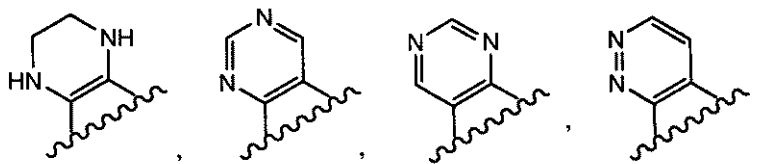
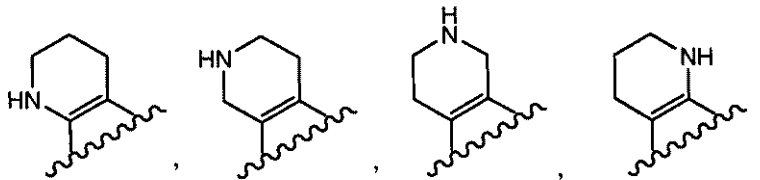
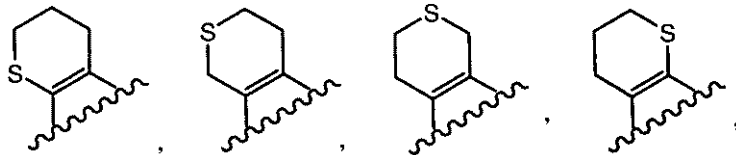
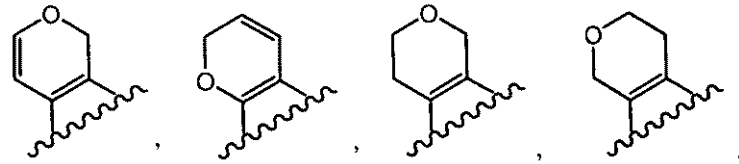
## 【0352】

10

20

30

## 【化 1 0 2】



である。

## 【0 3 5 3】

1つの実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり； $R^{10}$ はフェニルまたは6員環ヘテロアリアルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$ は

## 【0 3 5 4】

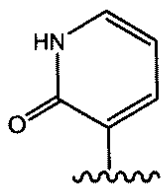
10

20

30

40

【化 1 0 3】

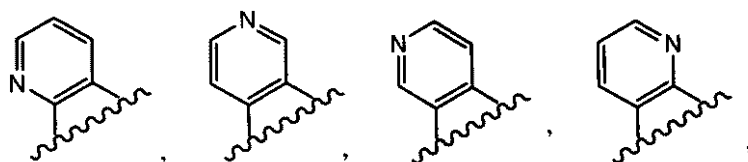
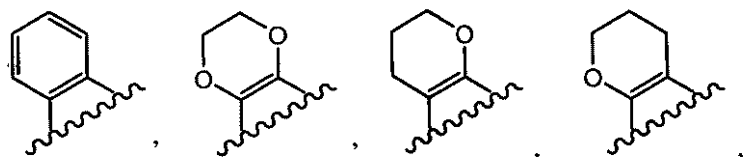


であり；そして環 Z は

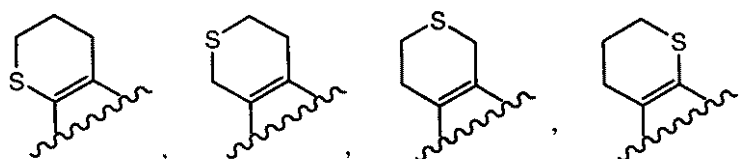
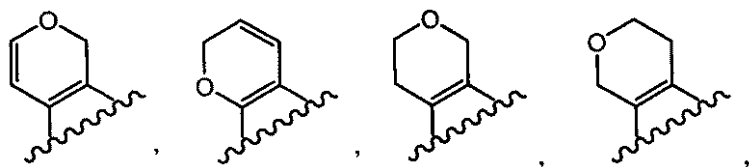
【 0 3 5 5】

【化 1 0 4】

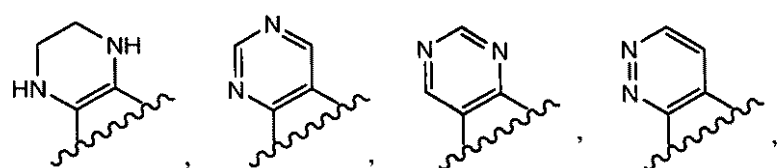
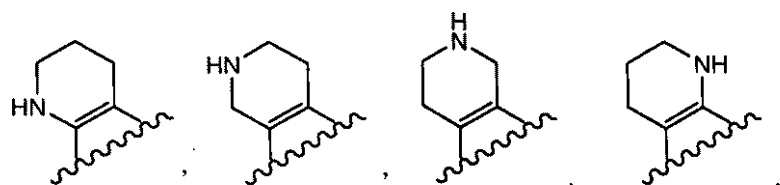
10



20



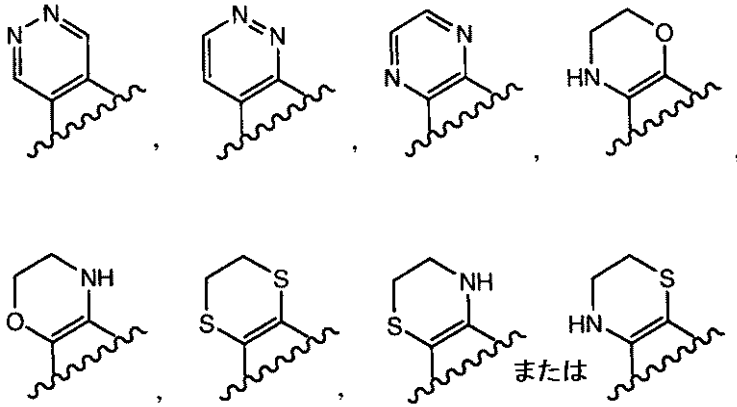
30



40

【 0 3 5 6】

【化 1 0 5】



10

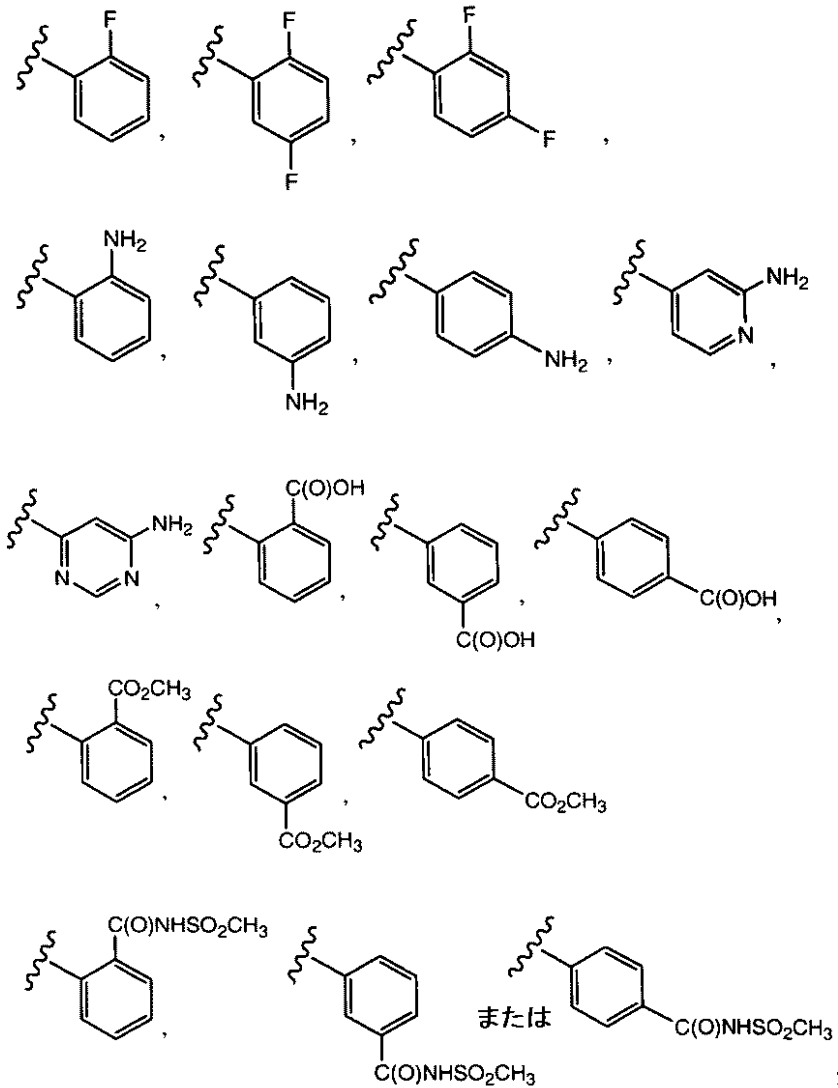
である。

【 0 3 5 7】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、そして  $R^{10}$  は

【 0 3 5 8】

【化 1 0 6】



20

30

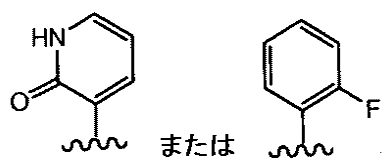
40

であり； $R^3$  は

【 0 3 5 9】

50

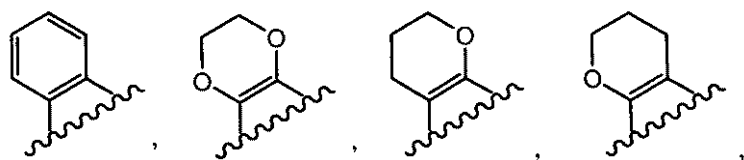
【化 1 0 7】



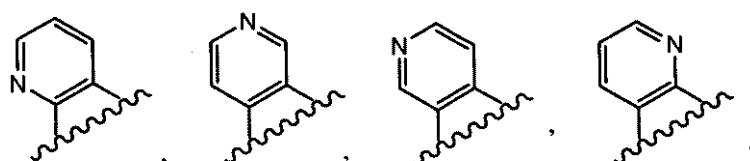
であり；そして環 Z は

【 0 3 6 0】

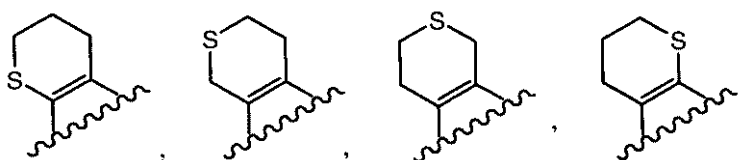
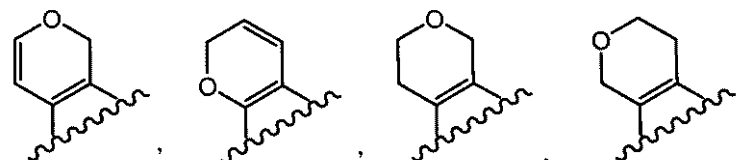
【化 1 0 8】



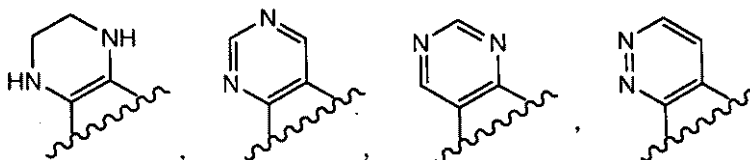
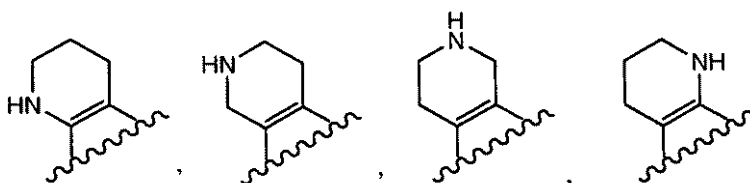
10



20



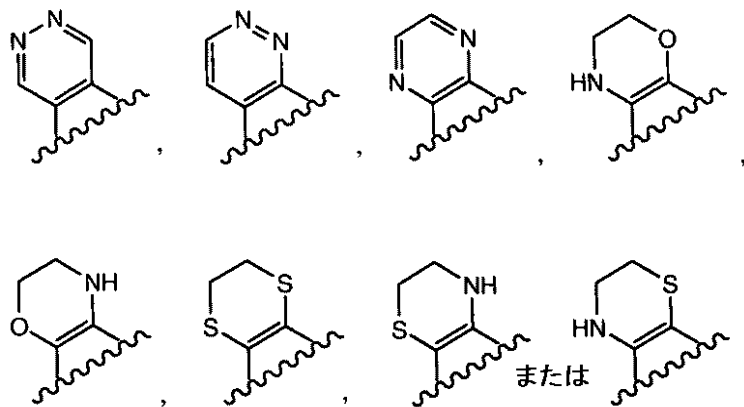
30



40

【 0 3 6 1】

## 【化 1 0 9】



10

である。

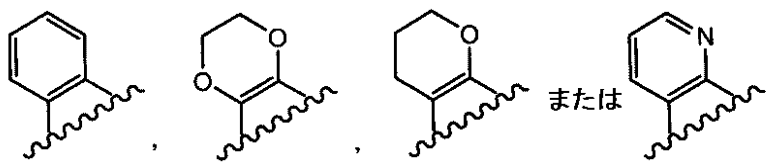
## 【0 3 6 2】

1つの実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり； $R^{10}$ はフェニルまたは6員環ヘテロアリアルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-CN$ 、アルキル、アリアル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環Zは

20

## 【0 3 6 3】

## 【化 1 1 0】



である。

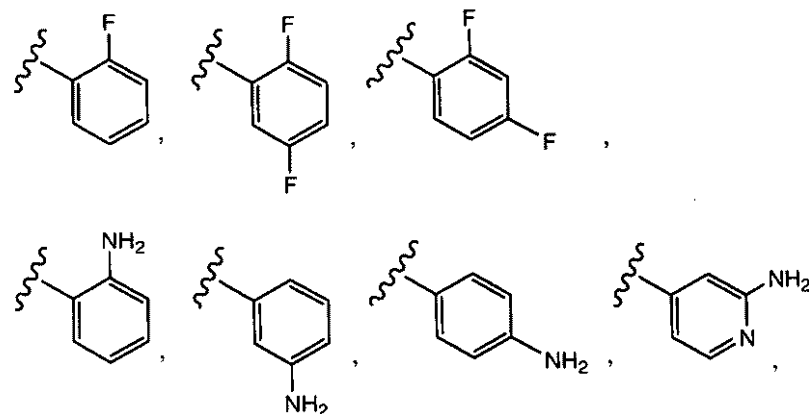
30

## 【0 3 6 4】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり；そして $R^{10}$ は

## 【0 3 6 5】

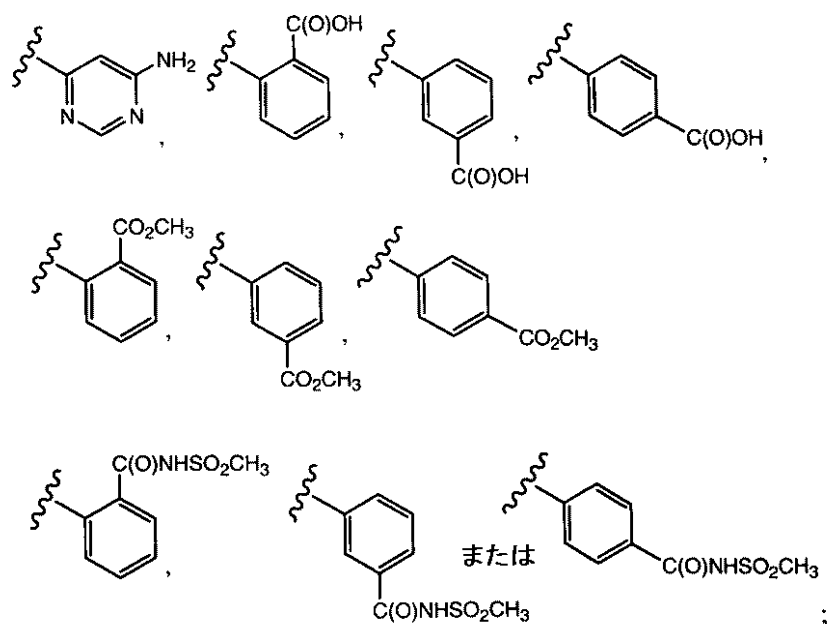
## 【化 1 1 1】



40

## 【0 3 6 6】

【化 1 1 2】



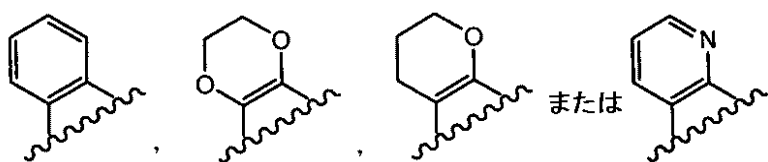
10

であり；そして環乙は

【0 3 6 7】

20

【化 1 1 3】



である。

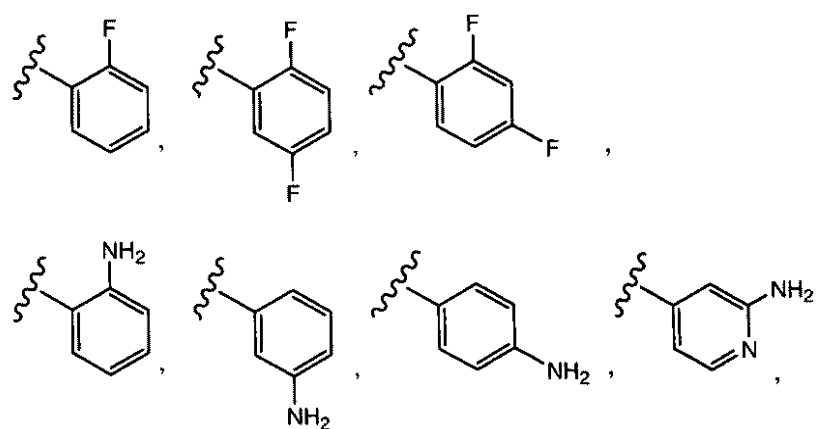
【0 3 6 8】

さらに別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり； $R^{10}$  は

【0 3 6 9】

30

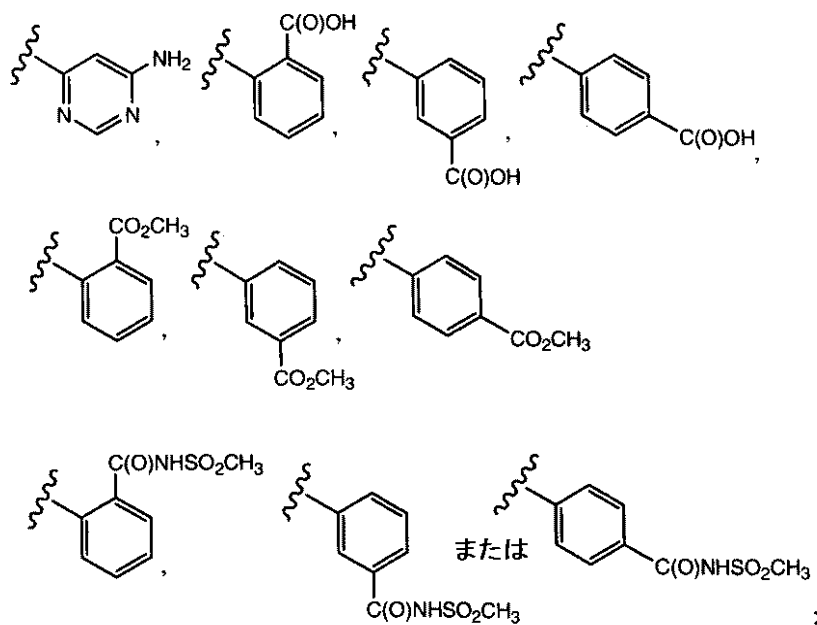
【化 1 1 4】



40

【0 3 7 0】

## 【化 1 1 5】



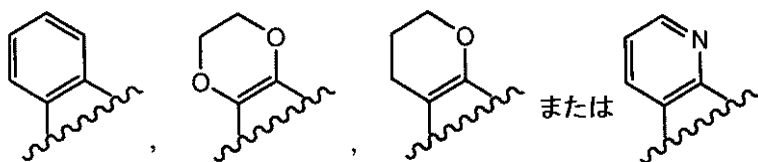
10

であり； $R^2$  は  $-C(O)OH$  または  $-C(O)NHSO_2R^{11}$  であり；そして環 Z は

20

## 【0 3 7 1】

## 【化 1 1 6】



である。

30

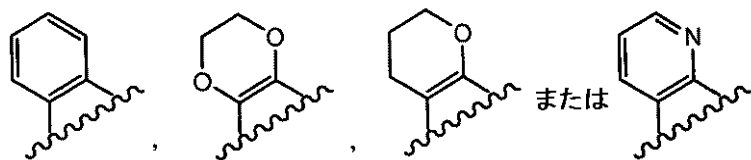
## 【0 3 7 2】

さらに別の実施形態において、 $R^1$  は単結合または 1～6 個の炭素原子を有するアルキレン基であり； $R^{10}$  はフェニルまたは 6 員環ヘテロアリールであり、これらは、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ  $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)O$  アルキル、 $-C(O)N$  (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ —ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または  $-SO_2N(R^9)_2$  から選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$  はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、 $CN$ 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)N$  H アルキル、 $-O$ —ハロアルキル、 $-NH$  アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ —アルキル、 $-NHSO_2$  アルキル、 $-S(O)_2$  アルキル、または  $-SO_2NH$  H アルキルから選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環 Z は

40

## 【0 3 7 3】

## 【化 1 1 7】



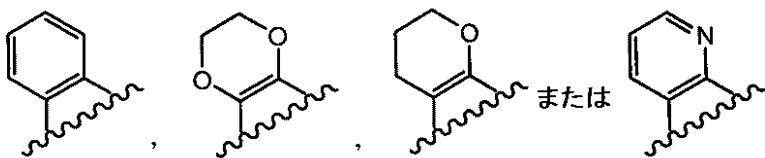
である。

## 【0 3 7 4】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、そして  $R^{10}$  はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ  $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)O$  アルキル、 $-C(O)N$  (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$  ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または  $-SO_2 N(R^9)_2$  から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$  はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、 $CN$ 、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$  アルキル、 $-O$  ハロアルキル、 $-NH$  アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$  アルキル、 $-NH SO_2$  アルキル、 $-S(O)_2$  アルキル、または  $-SO_2 NH$  アルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環Zは

## 【0 3 7 5】

## 【化 1 1 8】



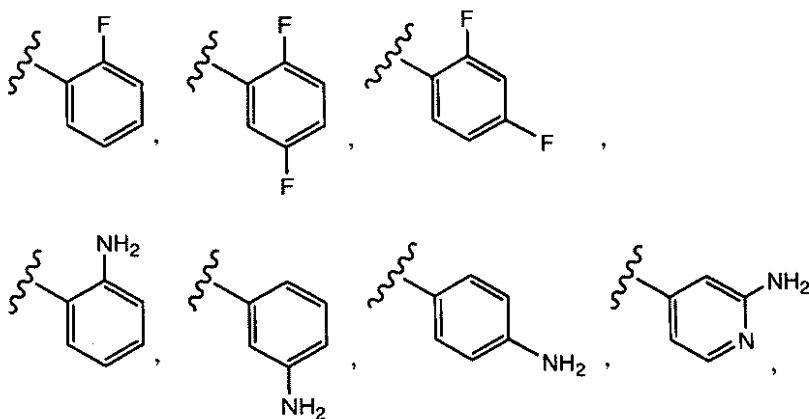
である。

## 【0 3 7 6】

さらなる実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり；そして  $R^{10}$  は

## 【0 3 7 7】

## 【化 1 1 9】



## 【0 3 7 8】

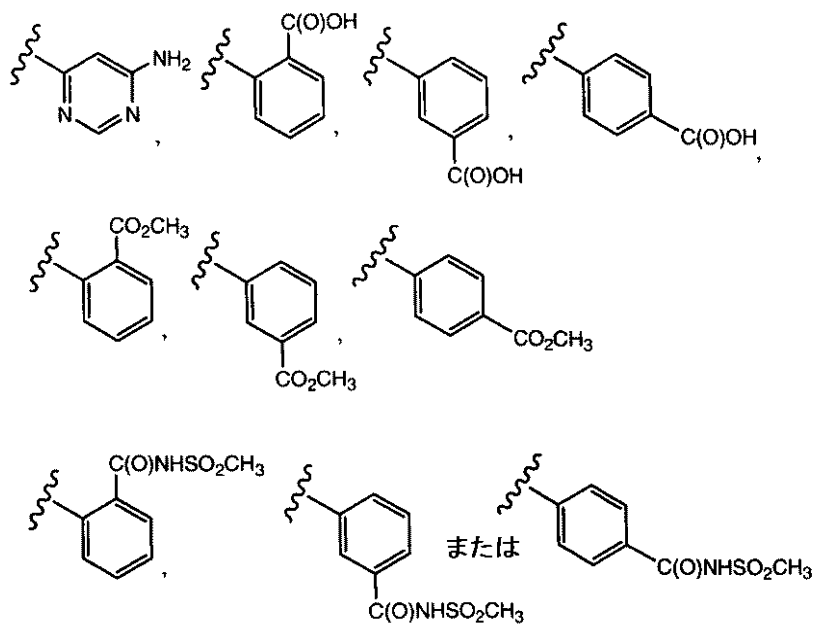
10

20

30

40

## 【化 1 2 0】



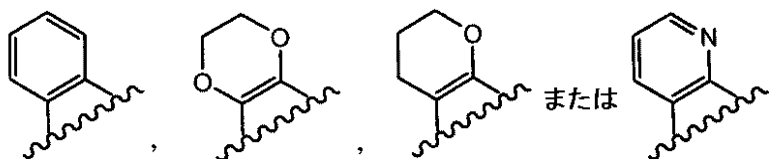
10

であり； $R^3$  はアリールまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、CN、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH$ アルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NH$ アルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アルキル、または $-SO_2NH$ アルキルから選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；そして環Zは

20

## 【0 3 7 9】

## 【化 1 2 1】



30

である。

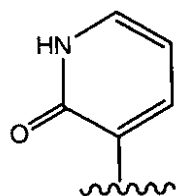
## 【0 3 8 0】

別の実施形態において、 $R^1$  は単結合または1～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり； $R^{10}$  はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$  は

40

## 【0 3 8 1】

## 【化 1 2 2】

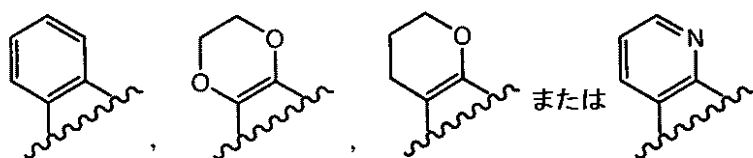


50

であり；そして環 Z は

【0382】

【化123】



である。

10

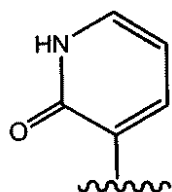
【0383】

1つの実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、そして  $R^{10}$  はフェニルまたは6員環ヘテロアリールであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつ  $-CN$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)$  アルキル、 $-C(O)O$  アルキル、 $-C(O)N$  (アルキル)<sub>2</sub>、 $-OH$ 、 $-O$  ベンジル、 $-アルキレン-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または  $-SO_2 N(R^9)_2$  から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され； $R^3$  は

【0384】

【化124】

20

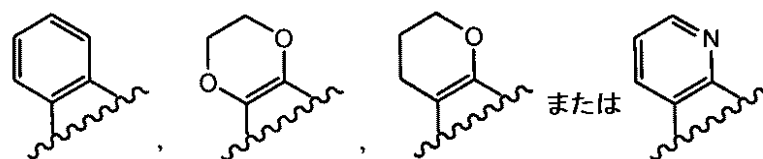


であり；そして環 Z は

【0385】

【化125】

30



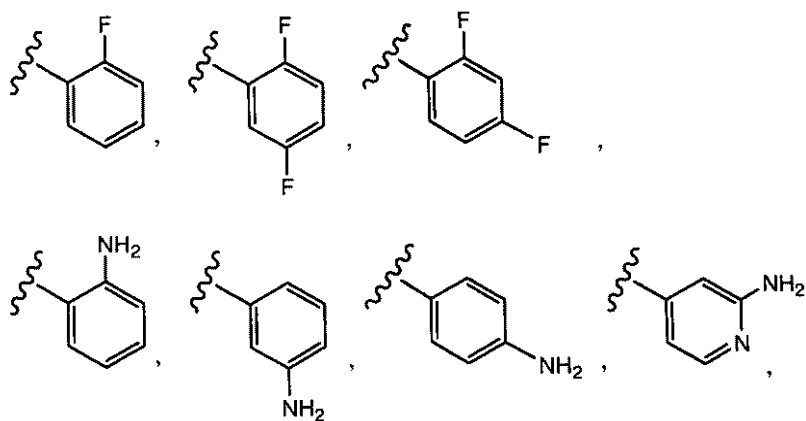
である。

【0386】

1つの実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は

【0387】

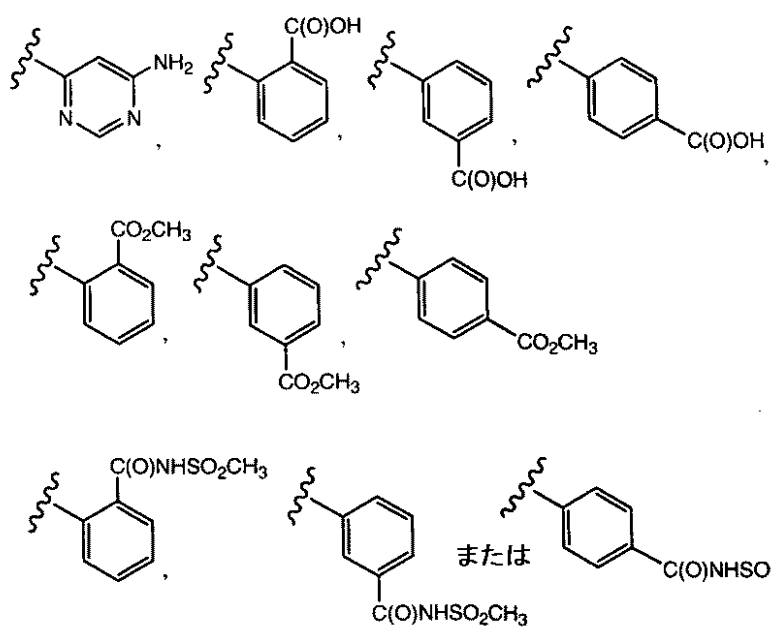
【化 1 2 6】



10

【 0 3 8 8】

【化 1 2 7】



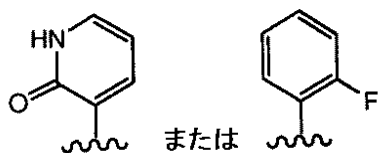
20

30

であり；R<sup>3</sup>は

【 0 3 8 9】

【化 1 2 8】

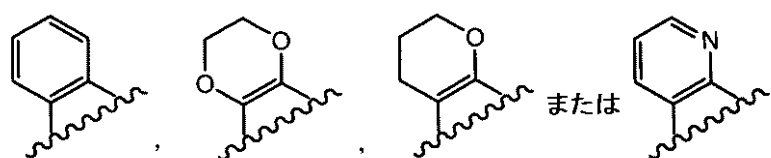


40

であり；そして環 Z は

【 0 3 9 0】

【化 1 2 9】



である。

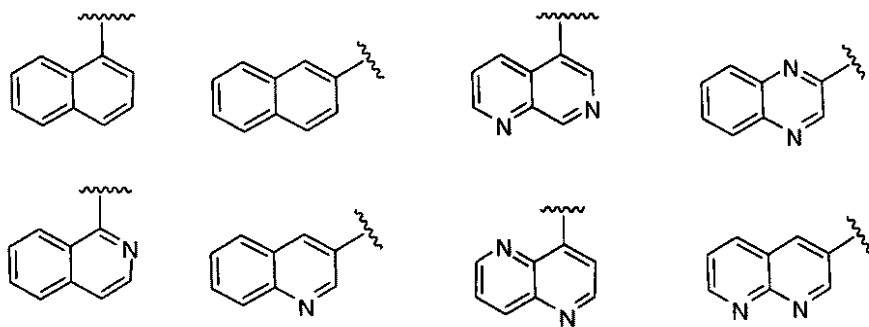
【 0 3 9 1】

50

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は

【0392】

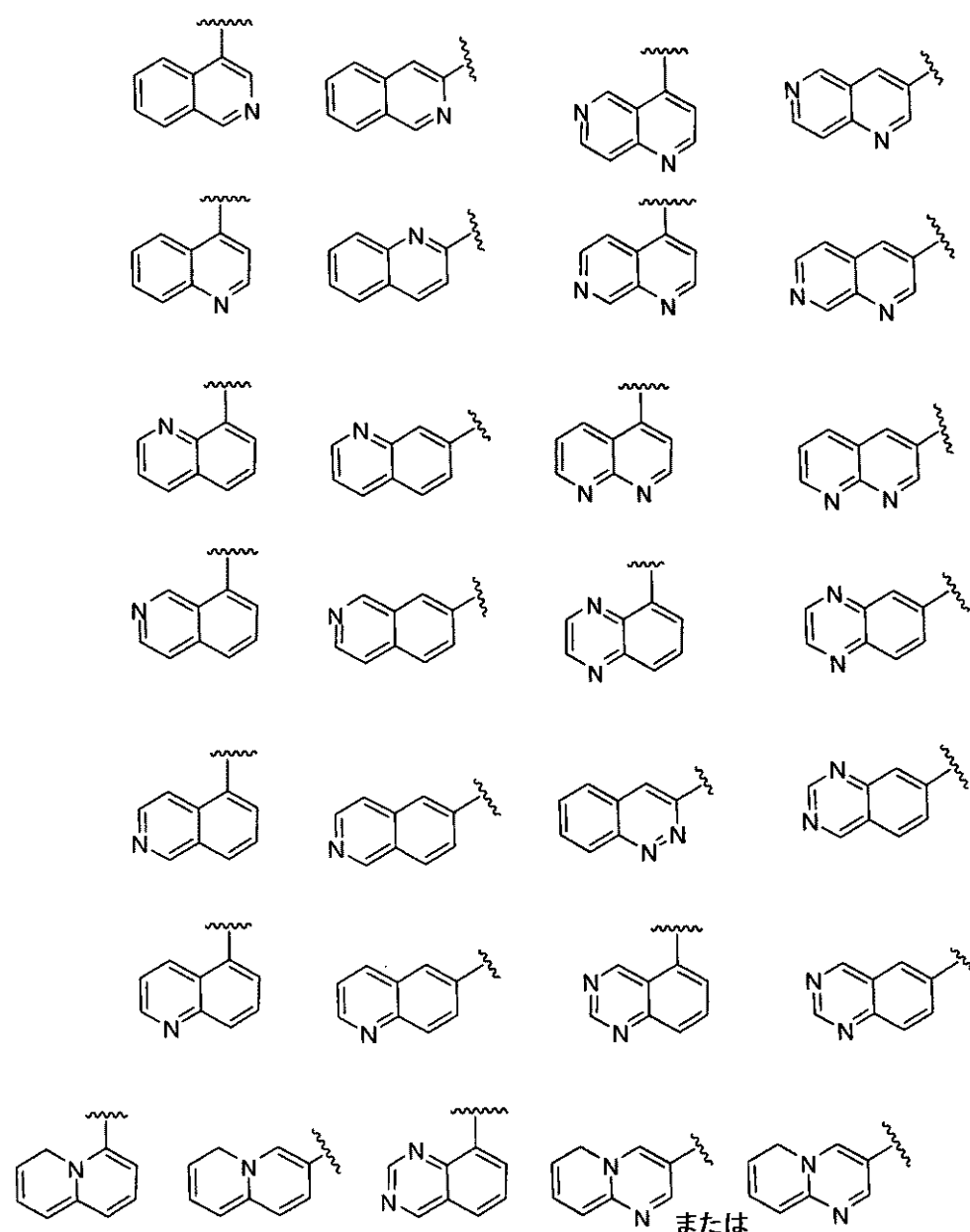
【化130】



10

【0393】

【化131】



20

30

40

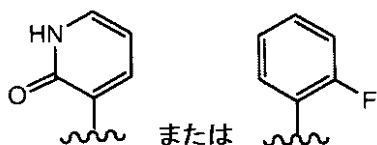
であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$

50

、 $-\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ アルキルから選択される3個までの置換基で任意に置換され； $\text{R}^3$ は

【0394】

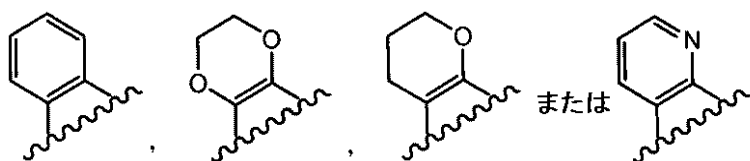
【化132】



であり；そして環Zは

【0395】

【化133】



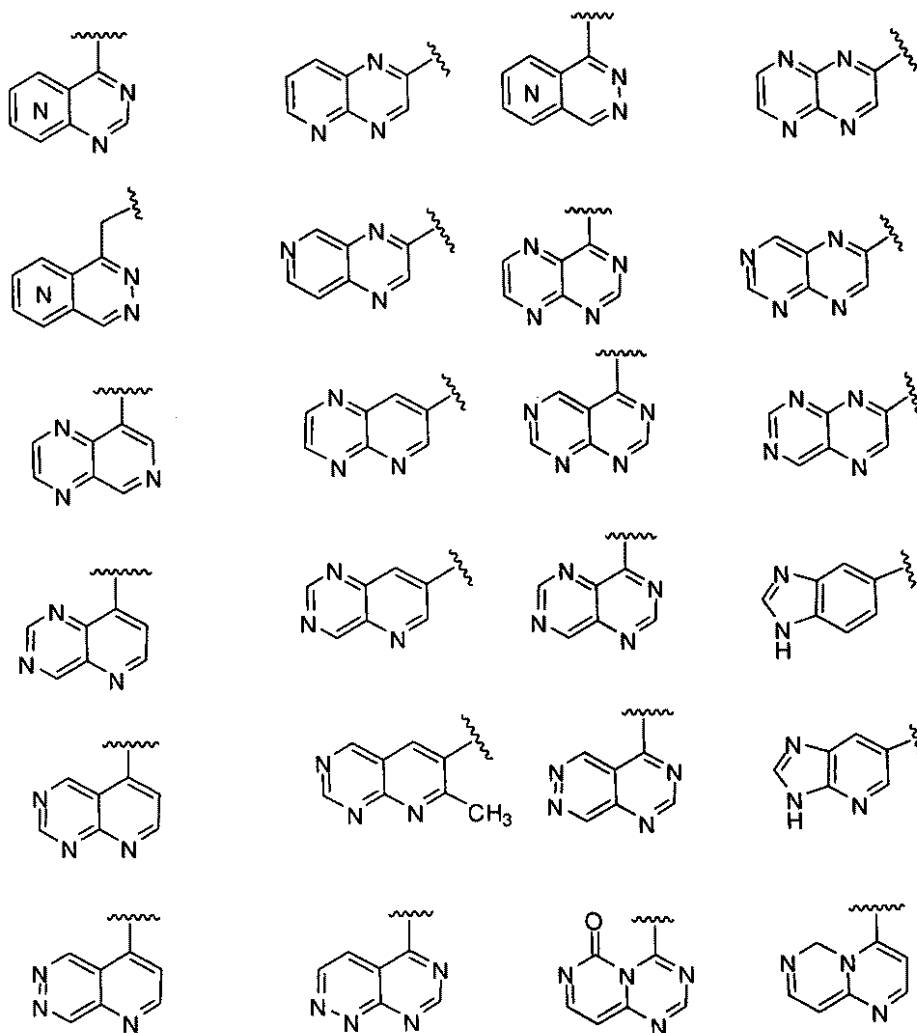
である。

【0396】

さらなる実施形態において、 $\text{R}^1$ は $-\text{CH}_2-$ であり、 $\text{R}^{10}$ は

【0397】

【化134】



10

20

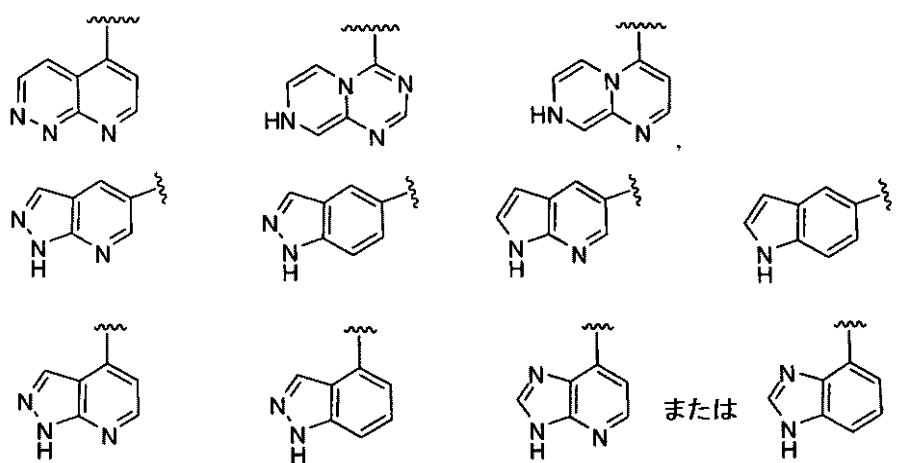
30

40

50

【0398】

【化135】



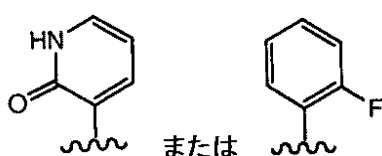
10

であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ アルキルから選択される3個までの置換基で任意に置換され； $\text{R}^3$ は

【0399】

【化136】

20

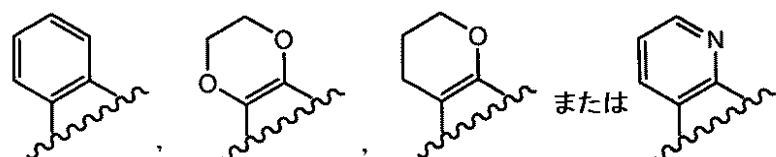


であり；そして環Zは

【0400】

【化137】

30



である。

【0401】

1つの実施形態において、本発明は、 $\text{R}^1$ が結合または $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_r-$ である化学式(I)の化合物を提供する。

【0402】

別の実施形態において、本発明は、 $\text{R}^1$ が結合または $-\text{[C(R}^1\text{)}_2\text{]}_r-$ であり；そして $\text{R}^{10}$ がフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C(O)アルキル}$ 、 $-\text{C(O)Oアルキル}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^9\text{)}_2$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N(R}^9\text{)}_2$ 、 $-\text{NHC(O)R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N(R}^9\text{)}_2$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換される、化学式(I)の化合物を提供する。

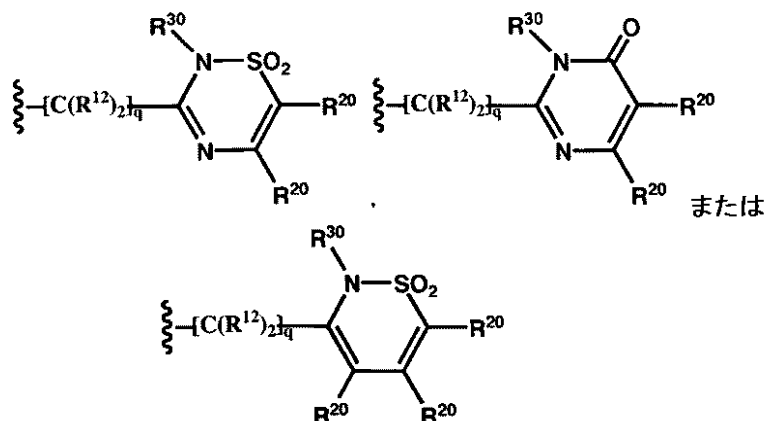
40

【0403】

別の実施形態において、本発明は、 $\text{R}^2$ が $-\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{C(O)O}-$ アルキル、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{C(O)NH}-$ アルキル、 $-\text{C(O)NH}-$ シクロアルキル、 $-\text{C}$

50

(O)  $\text{NH SO}_2 \text{R}^{11}$ 、ヘテロアリール、  
 【0404】  
 【化138】



10

であり、ここで、ヘテロアリール基は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q-\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_r-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH SO}_2 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p \text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である、化学式(I)の化合物を提供する。

20

【0405】

さらに別の実施形態において、本発明は、 $\text{R}^2$ が $-\text{C}(\text{O})\text{NH SO}_2$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH SO}_2$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH SO}_2$ -シクロアルキル、または $-\text{C}(\text{O})\text{NH SO}_2$ -アルキレン-シクロアルキルである、化学式(I)の化合物を提供する。

【0406】

なお別の実施形態において、本発明は、 $\text{R}^3$ がアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々が、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -アルキル、 $-\text{NH SO}_2 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2 \text{NHR}^{11}$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換される、化学式(I)の化合物を提供する。

30

【0407】

さらなる実施形態において、本発明は、 $\text{R}^3$ がピリジルまたはフェニルであり、これらが、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_q-\text{OR}^9$ 、 $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_r-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、または $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ から選択される1~3個の置換基で任意にかつ独立して置換される、化学式(I)の化合物を提供する。

40

【0408】

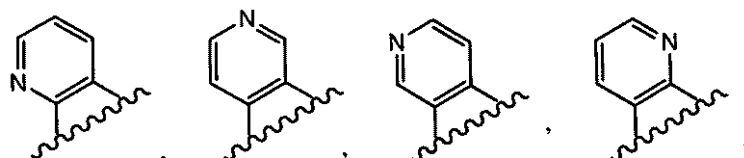
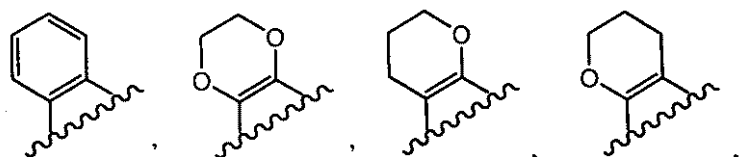
1つの実施形態において、本発明は、環Zが、6員環ヘテロシクロアルキル、6員環ヘテロアリール、6員環ヘテロアリール、またはシクロペンチルである、化学式(I)の化合物を提供する。

【0409】

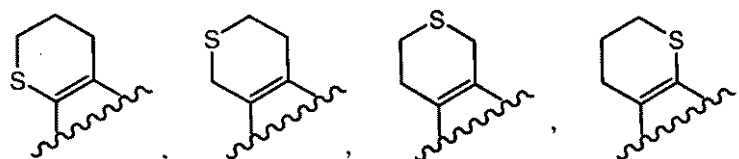
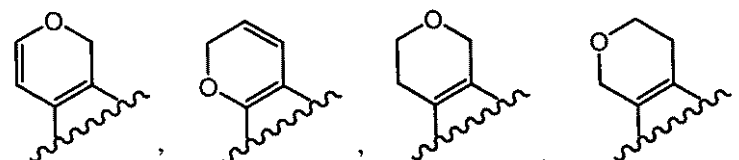
別の実施形態において、本発明は、環Zが

【0410】

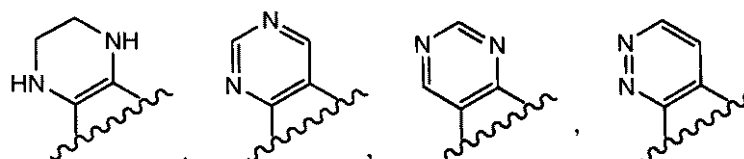
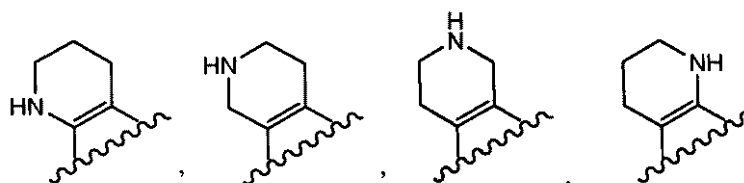
【化 1 3 9】



10



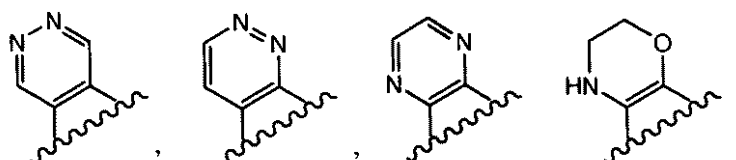
20



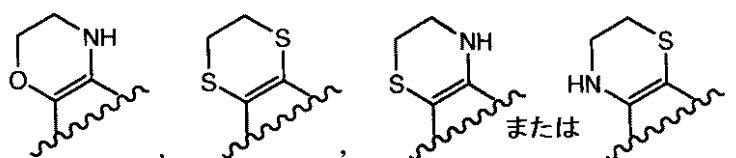
30

【 0 4 1 1】

【化 1 4 0】



40



または

であり、ここで、この環は化学式 (I) の化合物について上記に示されるように任意に置

50

換可能である、化学式 (I) の化合物を提供する。

【0412】

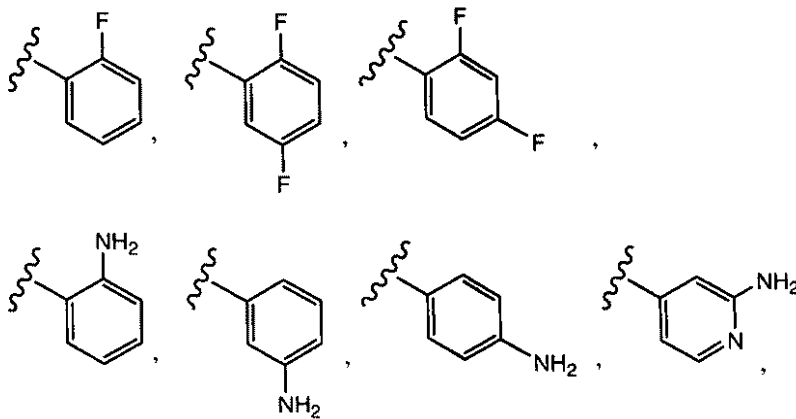
別の実施形態において、本発明は、 $R^6$  および  $R^7$  が H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、または  $-NHSO_2$ -アルキルから各々独立して選択される、化学式 (I) の化合物を提供する。

【0413】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は

【0414】

【化141】

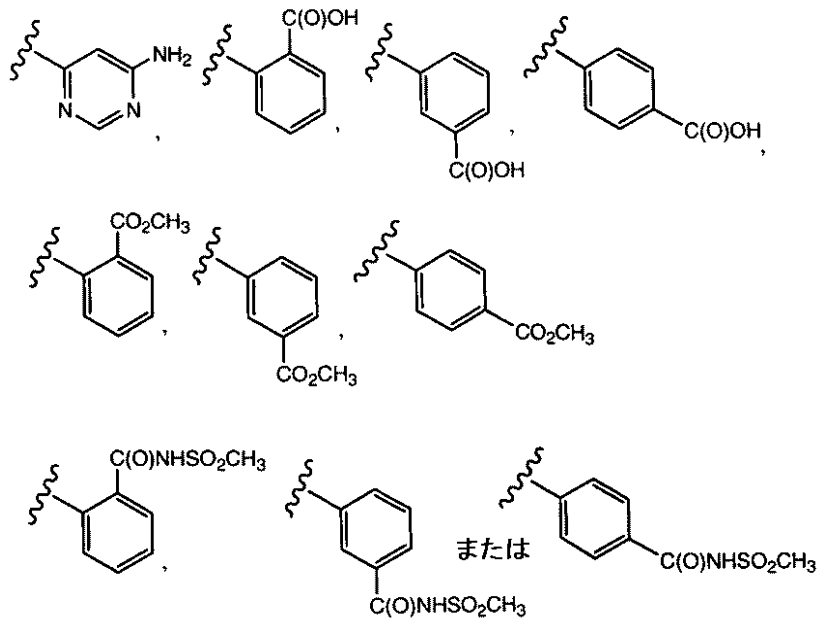


10

20

【0415】

【化142】



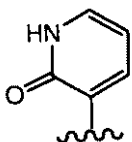
30

40

であり、 $R^2$  は  $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2$ -アルキル、または  $-C(O)NHSO_2$ -シクロアルキルであり； $R^3$  は

【0416】

【化143】



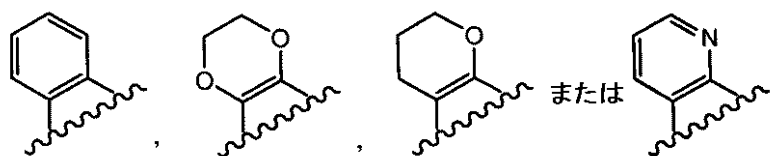
であり；そして

50

環 Z は

【0417】

【化144】



である。

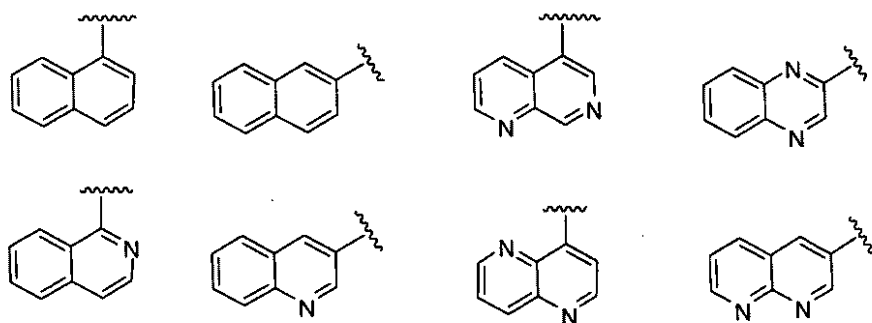
【0418】

10

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は

【0419】

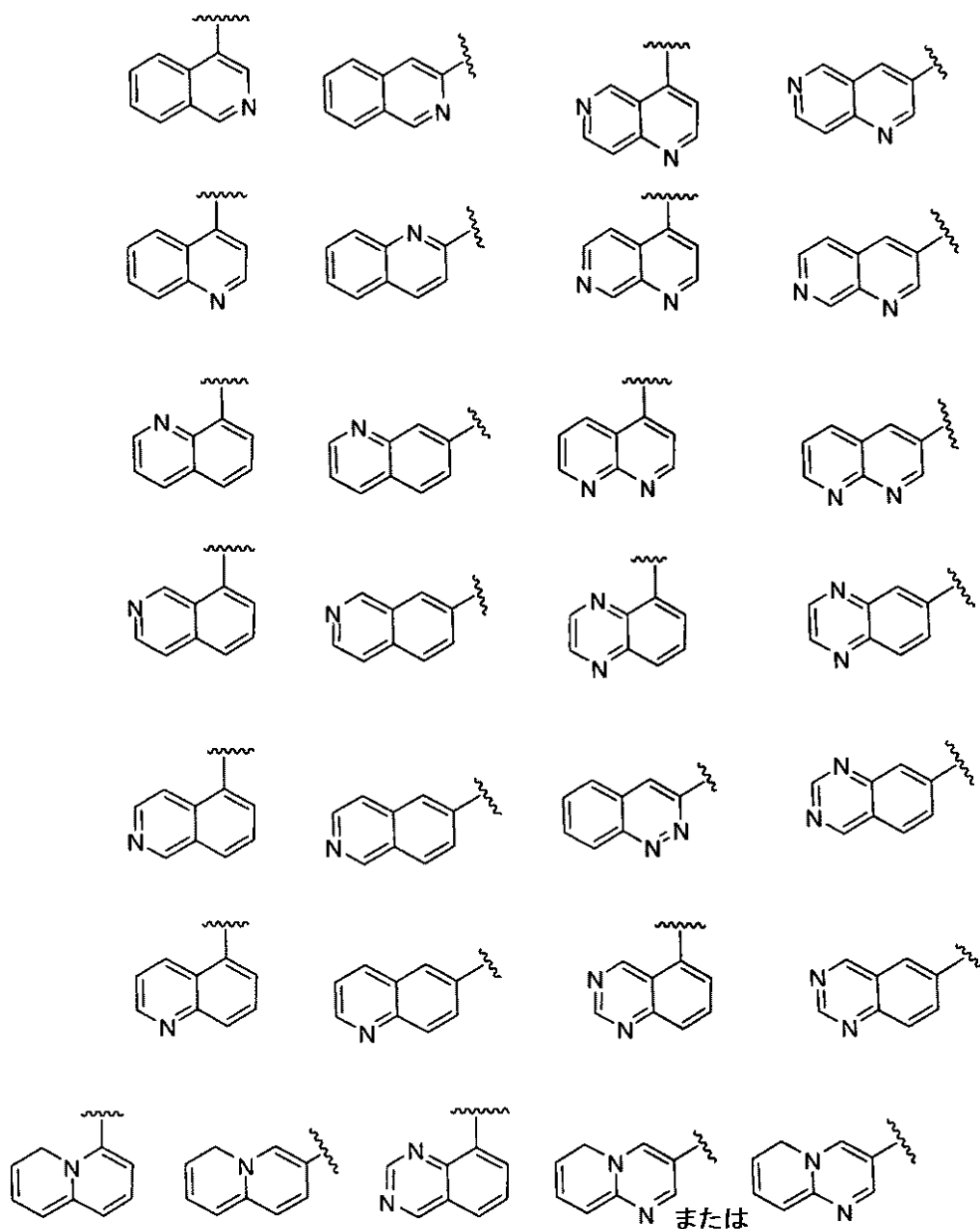
【化145】



20

【0420】

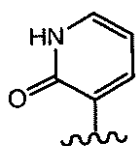
## 【化 1 4 6】



であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ アルキルであり； $\text{R}^2$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-$ アルキル、または $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-$ シクロアルキルであり； $\text{R}^3$ は

【0 4 2 1】

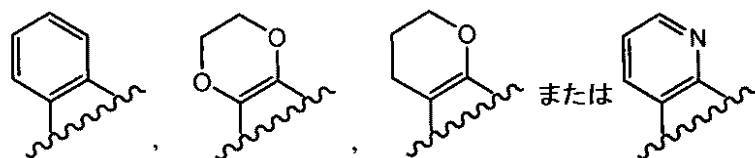
## 【化 1 4 7】



であり；そして  
環 Z は

【0 4 2 2】

【化 1 4 8】



である。

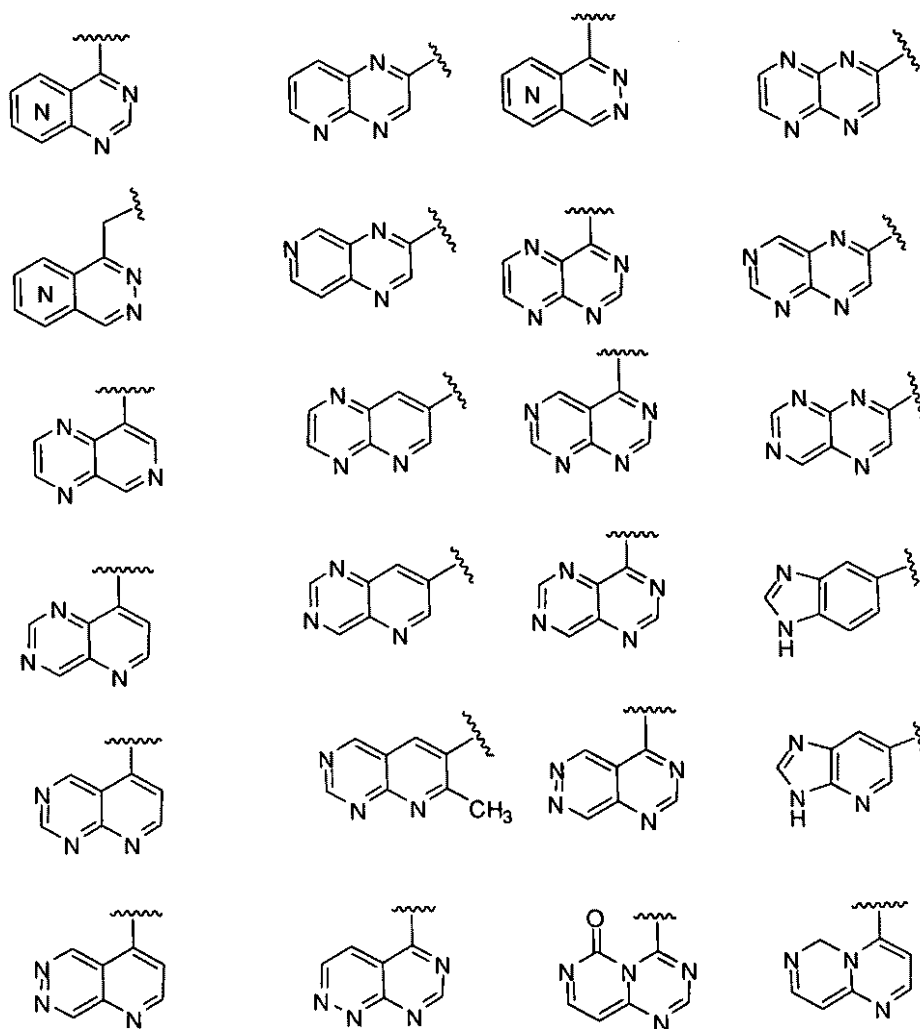
【0 4 2 3】

さらなる実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり、 $R^{10}$  は

【0 4 2 4】

10

【化 1 4 9】



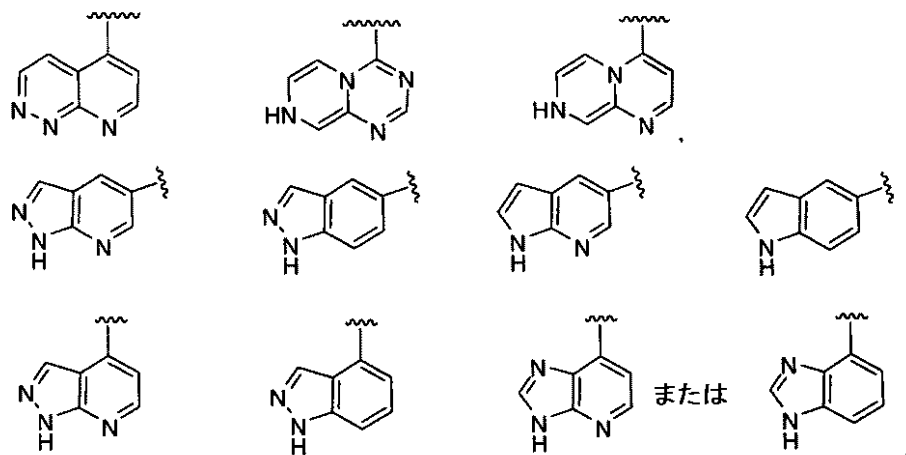
20

30

【0 4 2 5】

40

【化 1 5 0】



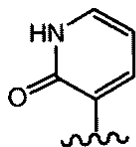
10

であり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ アルキルであり； $\text{R}^2$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-$ アルキル、または $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-$ シクロアルキルであり； $\text{R}^3$ は

【0 4 2 6】

20

【化 1 5 1】



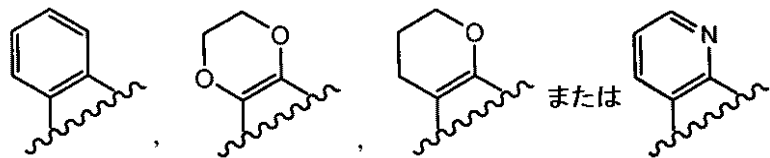
であり；そして

環 Z は

【0 4 2 7】

【化 1 5 2】

30



である。

【0 4 2 8】

さらに別の実施形態において、本発明は、Zが6員環ヘテロシクロアルキル、6員環ヘテロアリール、6員環ヘテロアリール、またはシクロペンチルである、化学式(I)の化合物を提供し；

40

$\text{R}^2$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ヘテロアリール、または $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-\text{R}^{11}$ であり；

$\text{R}^3$ はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、H、アルキル、F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{O}-$

50

$\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{NHSO}_2$ −アルキルから各々独立して選択され；そして  
 $\text{R}^{10}$ はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である。

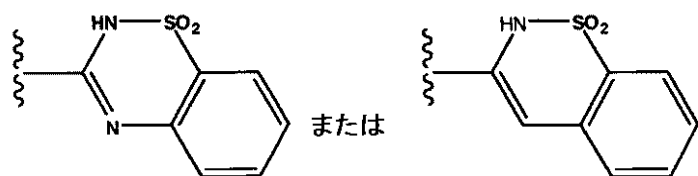
## 【0429】

さらに別の実施形態において、本発明は、Zが6員環ヘテロシクロアルキル、6員環ヘテロアリール、6員環ヘテロアリール、またはシクロペンチルである、化学式(I)の化合物を提供し；

$\text{R}^2$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ −アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、

## 【0430】

## 【化153】



であり、ここで、アリールチアジニール基またはアリールチアジアゾール基は、同じかまたは異なり、かつアルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-[\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q-\text{OR}^9$ 、 $-[\text{C}(\text{R}^{12})_2]_q-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能であり；

$\text{R}^3$ はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}$ −ハロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ −アルキル、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、H、アルキル、F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ −アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{NHSO}_2$ −アルキルから各々独立して選択され；そして

$\text{R}^{10}$ はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である。

## 【0431】

さらなる実施形態において、本発明は、Zが6員環ヘテロシクロアルキル、6員環ヘテロアリール、6員環ヘテロアリール、またはシクロペンチルである、化学式(I)の化合物を提供し；

$\text{R}^2$ は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ヘテロアリール、または $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ であり；

$\text{R}^3$ はフェニル、ピリジル、または

## 【0432】

10

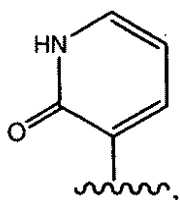
20

30

40

50

## 【化 1 5 4】



であり、

これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ アルキル、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ アルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ アルキル、または $-\text{SO}_2\text{NH}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で任意にかつ独立して置換可能であり；

10

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、 $\text{H}$ 、アルキル、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{NH}\text{SO}_2$ アルキルから各々独立して選択され；そして

$\text{R}^{10}$  はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である。

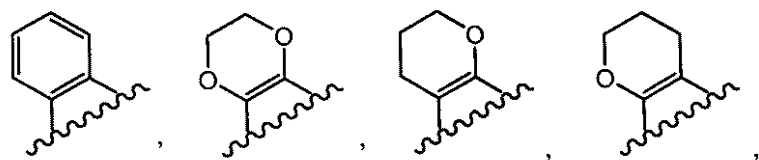
20

## 【0 4 3 3】

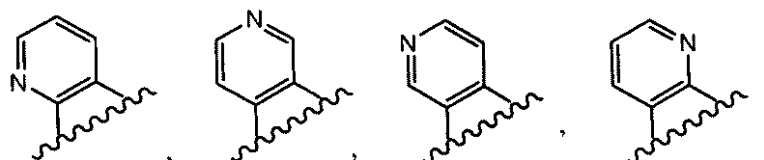
1つの実施形態において、本発明は、環Zが

## 【0 4 3 4】

## 【化 1 5 5】

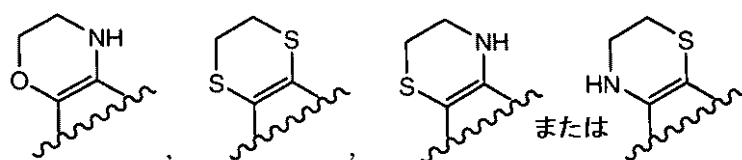
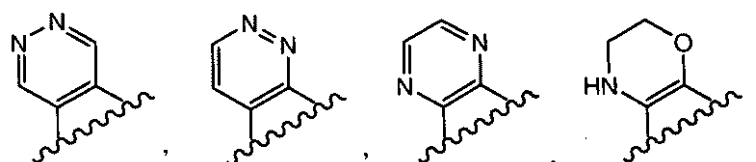
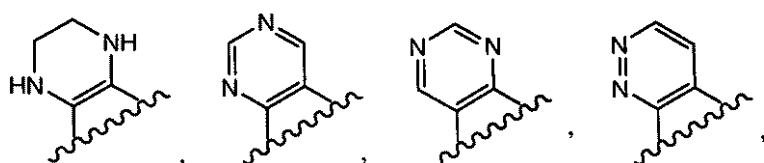
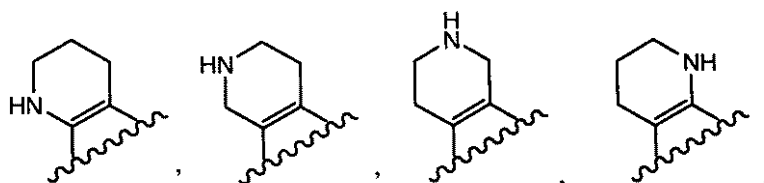
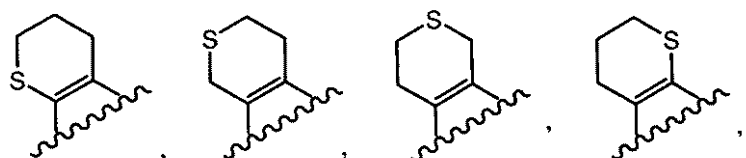
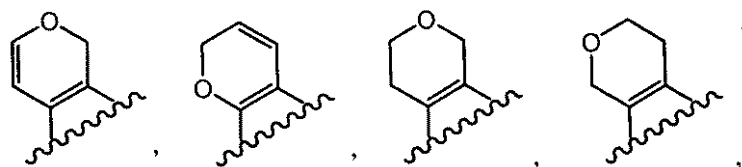


30



## 【0 4 3 5】

【化 1 5 6】



10

20

30

40

50

であり、ここで、該環は化学式 (I) の化合物について上記に示されるように任意に置換可能であり；

$R^2$  は  $-C(O)OH$ 、ヘテロアリール、または  $-C(O)NHSO_2R^{11}$  であり；

$R^3$  はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O-ハロアルキル$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH-アルキル$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、または  $-SO_2NHR^{11}$  から選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

$R^6$  および  $R^7$  は、 $H$ 、アルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O-アルキル$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、または  $-NHSO_2-アルキル$  から各々独立して選択され；そして

$R^{10}$  はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキ

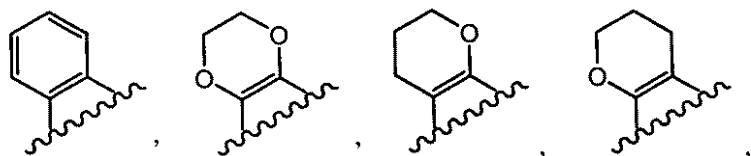
シアシル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である。

【0436】

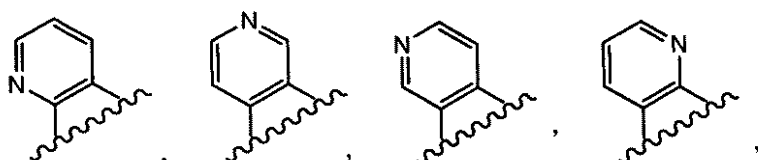
別の実施形態において、本発明は、環Zが

【0437】

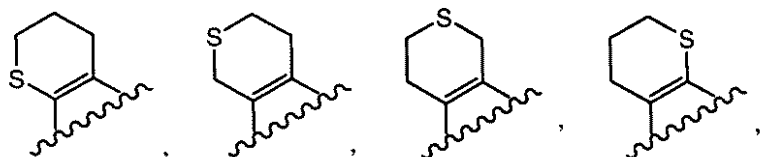
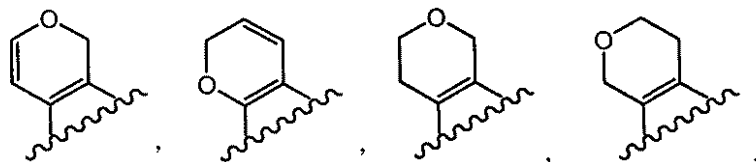
【化157】



10



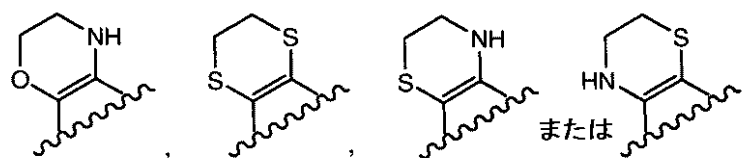
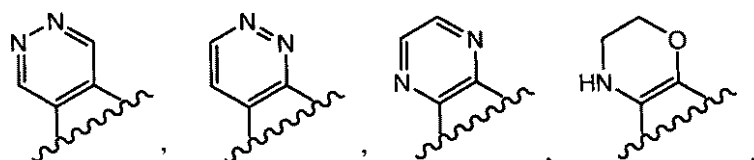
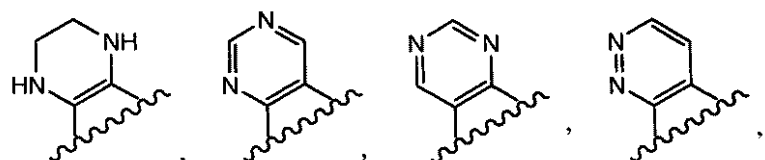
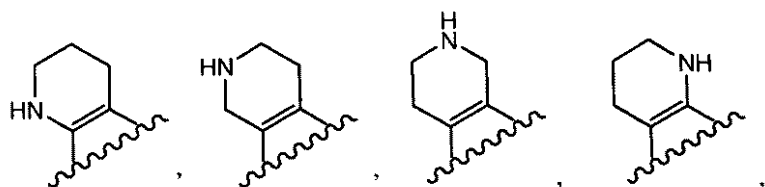
20



30

【0438】

## 【化 1 5 8】



10

20

である、化学式 (I) の化合物を提供し、ここで、環 Z は、同じかまたは異なり、かつ H、アルキル、 $-\text{OH}$ 、F、Cl、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、およびシクロアルキルから選択される 3 個までの任意の環炭素置換基で置換可能であり；

$\text{R}^2$  は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ヘテロアリール、または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ であり；

$\text{R}^3$  はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-$ ハロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ から選択される 3 個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

30

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、H、アルキル、F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{NH}\text{SO}_2$ アルキルから各々独立して選択され；そして

$\text{R}^{10}$  はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ から選択される 3 個までの置換基で任意に置換可能である。

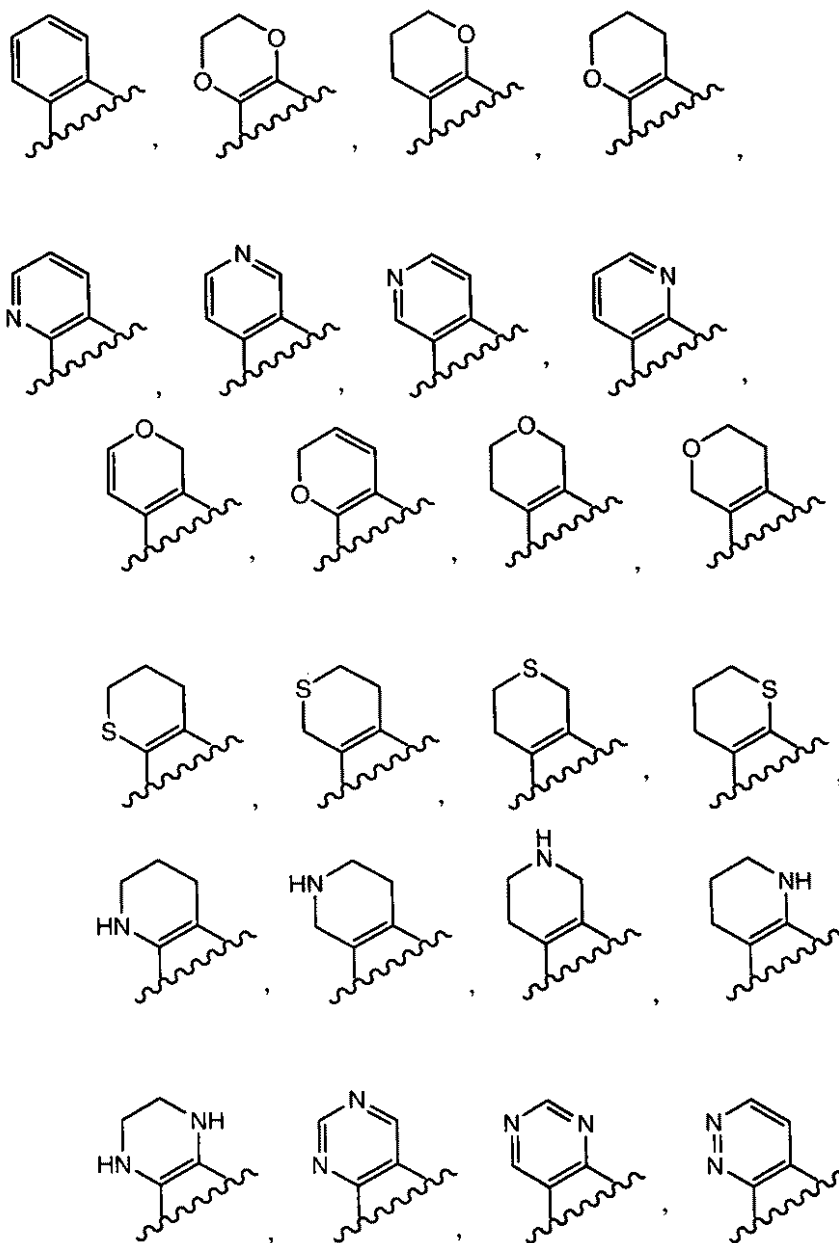
40

## 【0 4 3 9】

別の実施形態において、本発明は、環 Z が

## 【0 4 4 0】

【化 1 5 9】



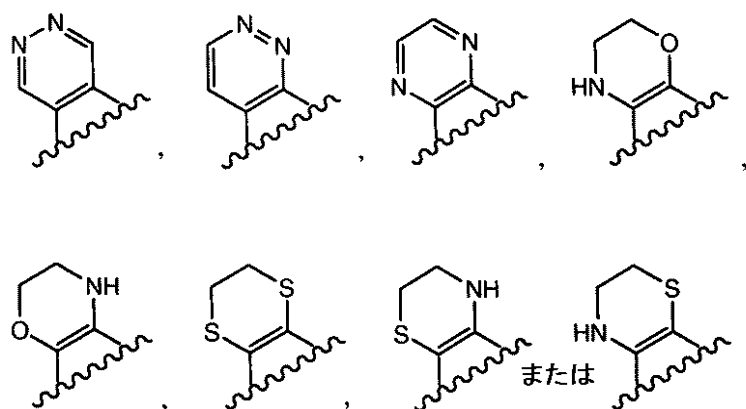
10

20

30

【 0 4 4 1】

【化 1 6 0】

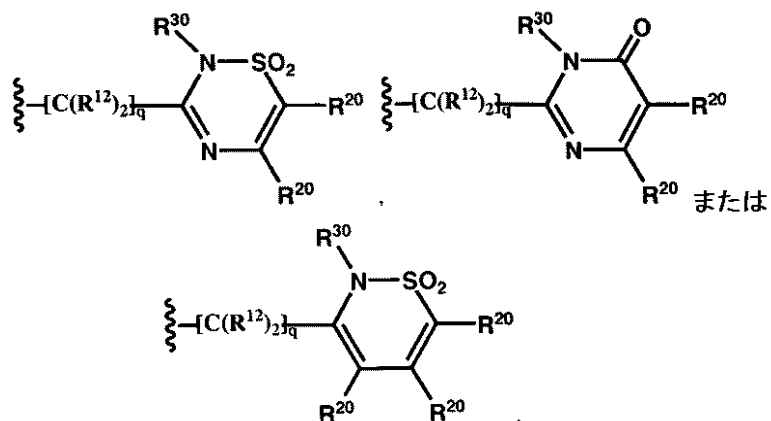


40

である、化学式 (I) の化合物を提供し、ここで、この環は化学式 (I) の化合物について上記に示されるように任意に置換可能であり；

50

$R^2$  は  $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 、  
 【0442】  
 【化161】



10

であり；

ここで、アリールチアジニール基、またはアリールチアジアゾール基は、  
 同じかまたは異なり、かつアルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ  
 アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される、3個までの置換  
 基で任意に置換可能であり；

20

$R^3$  はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、または $-SO_2NHR^{11}$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

30

$R^6$  および  $R^7$  は、 $H$ 、アルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、または $-NHSO_2$ -アルキルから各々独立して選択され；そして

$R^{10}$  はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(アルキレン)-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である。

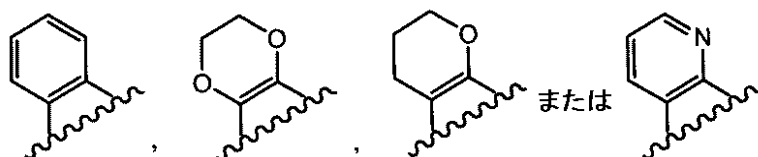
40

【0443】

さらに別の実施形態において、本発明は、環Zが

【0444】

【化162】



である、化学式(I)の化合物を提供し、ここで、この環は化学式(I)の化合物につい

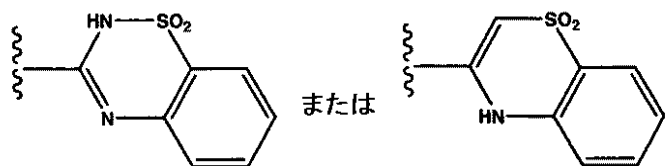
50

て上記に示されるように任意に置換可能であり；

$R^2$  は  $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ 、

【0445】

【化163】



10

であり；

ここで、ヘテロアリール基、アリールチアジニール基、またはアリールチアジニール基は、同じかまたは異なり、かつアルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される、3個までの置換基で任意に置換可能であり；

$R^3$  はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ 、または $-SO_2 NHR^{11}$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

20

$R^6$  および  $R^7$  は、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、または $-NH SO_2$ -アルキルから各々独立して選択され；そして

$R^{10}$  はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または $-SO_2 N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である。

30

【0446】

別の実施形態において、 $R^1$  は $-CH_2-$ であり、そして $R^{10}$  は、フェニル、ピリジル、ベンズイミダゾール、ベンズイミダゾロン、キノリン、キノリノン、キノキサリン、キノキサリノン、キナゾリン、キナゾリノン、ナフチリジン、ナフチリジノン、プテリジン、プテリジノンであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、または $-NH SO_2$ -アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

40

【0447】

別の実施形態において、 $R^1$  は $-CH_2-$ であり、そして $R^{10}$  は、キノリンまたはキノリノンであり、これらのいずれかは、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、または $-NH SO_2$ -アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

【0448】

さらに別の実施形態において、 $R^1$  は $-CH_2-$ であり、そして $R^{10}$  はプテリジンまたはプテリジノンであり、これらのいずれかは、同じかまたは異なり、かつアルキル、シ

50

クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、または $-NHSO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

#### 【0449】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり、 $R^2$ は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2-$ アルキル、または $-C(O)NHSO_2$ シクロアルキルであり；そして $R^{10}$ は、フェニル、ピリジル、ベンズイミダゾール、ベンズイミダゾロン、キノリン、キノリノン、キノキサリン、キノキサリノン、キナゾリン、キナゾリノン、ナフチリジン、ナフチリジノン、プテリジン、プテリジノンであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、または $-NHSO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

10

#### 【0450】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり、 $R^2$ は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2-$ アルキル、または $-C(O)NHSO_2$ シクロアルキルであり；そして $R^{10}$ はキノリンまたはキノリノンであり、これらのいずれかは、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、または $-NHSO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

20

#### 【0451】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり、 $R^2$ は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2-$ アルキル、または $-C(O)NHSO_2$ シクロアルキルであり；そして $R^{10}$ はプテリジンまたはプテリジノンであり、これらのいずれかは、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、または $-NHSO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

#### 【0452】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり、 $R^2$ は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2-$ アルキル、または $-C(O)NHSO_2$ シクロアルキルであり； $R^3$ はであり；そして

30

$R^{10}$ は、フェニル、ピリジル、ベンズイミダゾール、ベンズイミダゾロン、キノリン、キノリノン、キノキサリン、キノキサリノン、キナゾリン、キナゾリノン、ナフチリジン、ナフチリジノン、プテリジン、プテリジノンであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、または $-NHSO_2-$ アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

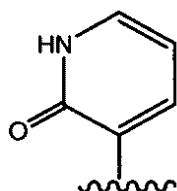
#### 【0453】

別の実施形態において、 $R^1$ は $-CH_2-$ であり； $R^2$ は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHSO_2-$ アルキル、または $-C(O)NHSO_2$ シクロアルキルであり； $R^3$ は

40

#### 【0454】

#### 【化164】



であり；そして

50

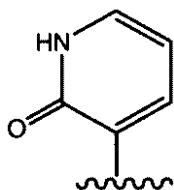
$R^{10}$  は、キノリンまたはキノリノンであり、これらのいずれかは、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、または $-NH SO_2$  -アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

【0455】

さらに別の実施形態において、 $R^1$  は $-CH_2-$ であり； $R^2$  は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH SO_2$  -アルキル、または $-C(O)NH SO_2$  シクロアルキルであり； $R^3$  は

【0456】

【化165】



であり；そして

$R^{10}$  は、プテリジンまたはプテリジノンであり、これらのいずれかは、同じかまたは異なり、かつアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、または $-NH SO_2$  -アルキルから選択される、3個までの置換基で任意に置換可能である。

【0457】

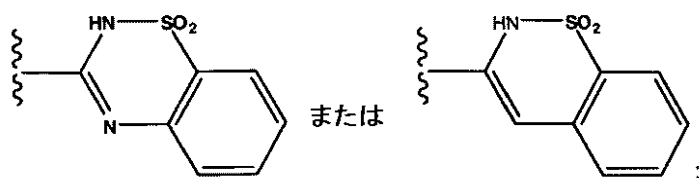
Zは6員環ヘテロシクロアルキル、6員環ヘテロアリール、6員環ヘテロアリール、またはシクロペンチルである。

【0458】

1つの実施形態において、 $R^1$  は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； $R^2$  は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ アルキル、 $-C(O)NH SO_2 R^{11}$ 、

【0459】

【化166】



であり；

$R^3$  はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O-$ ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH-$ アルキル、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ 、または $-SO_2 NHR^{11}$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

$R^6$  および  $R^7$  は、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、または $-NH SO_2$  -アルキルから各々独立して選択され；そして

$R^{10}$  はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)$

)<sub>2</sub>、－(アルキレン)－OR<sup>9</sup>、－OR<sup>9</sup>、－N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、－NHC(O)R<sup>8</sup>、－NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、－S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>、または－SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である。

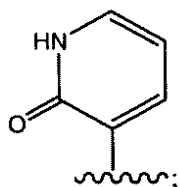
【0460】

別の実施形態において、R<sup>1</sup>は－[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>r</sub>－であり；R<sup>2</sup>は－C(O)OHまたは－C(O)NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>であり；

R<sup>3</sup>は

【0461】

【化167】



であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、H、アルキル、F、Cl、－CF<sub>3</sub>、－OH、－O－アルキル、－OCF<sub>3</sub>、－NH<sub>2</sub>、または－NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>－アルキルから各々独立して選択され；そして

R<sup>10</sup>はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、－CN、－C(O)アルキル、－C(O)Oアルキル、－C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、－(アルキレン)－OR<sup>9</sup>、－OR<sup>9</sup>、－N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、－NHC(O)R<sup>8</sup>、－NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、－S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>、または－SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である。

【0462】

別の実施形態において、R<sup>1</sup>は－[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>r</sub>－であり；R<sup>2</sup>は－C(O)OHまたは－C(O)NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>であり；

R<sup>3</sup>はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、－CN、－C(O)アルキル、－C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、－N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、－O－ハロアルキル、－NHC(O)NH<sub>2</sub>、－NHC(O)NH－アルキル、－NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、－S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、または－SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、H、アルキル、F、Cl、－CF<sub>3</sub>、－OH、－O－アルキル、－OCF<sub>3</sub>、－NH<sub>2</sub>、または－NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>－アルキルから各々独立して選択され；そして

R<sup>10</sup>はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、－CN、－C(O)アルキル、－C(O)Oアルキル、－C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、－(アルキレン)－OR<sup>9</sup>、－OR<sup>9</sup>、－N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、－NHC(O)R<sup>8</sup>、－NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、－S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>、または－SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である。

【0463】

別の実施形態において、R<sup>1</sup>は－[C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>]<sub>r</sub>－であり；R<sup>2</sup>は－C(O)OHまたは－C(O)NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>であり；

R<sup>3</sup>は

【0464】

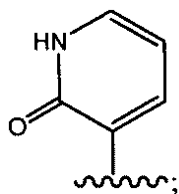
10

20

30

40

## 【化 1 6 8】



であり；

$R^6$  および  $R^7$  は、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、または $-NHSO_2$ -アルキルから各々独立して選択され；そして

$R^{10}$  はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能である。

10

## 【0 4 6 5】

別の実施形態において、 $R^1$  は $-[C(R^{12})_2]_r-$ であり； $R^2$  は $-C(O)OH$ または $-C(O)NHSO_2R^{11}$ であり；

$R^3$  はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、または $-SO_2NHR^{11}$ から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

20

$R^6$  および  $R^7$  は、H、アルキル、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、または $-NHSO_2$ -アルキルから各々独立して選択され；そして

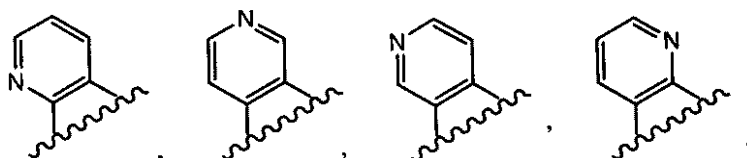
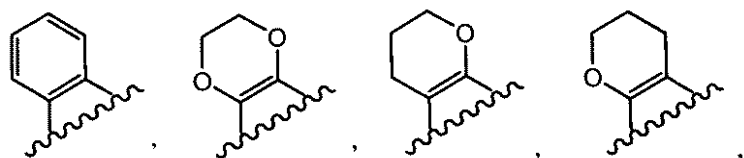
$R^{10}$  はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHSO_2R^{11}$ 、 $-S(O)_pR^{11}$ 、または $-SO_2N(R^9)_2$ から選択される3個までの置換基で任意に置換可能であり；そして

30

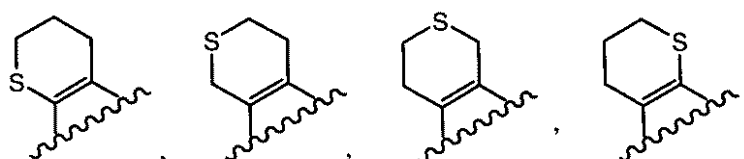
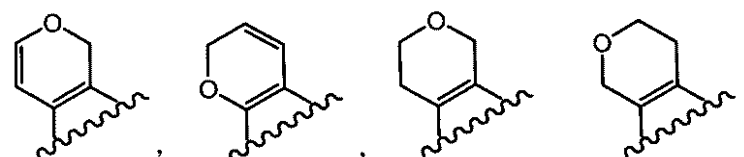
環 Z は

## 【0 4 6 6】

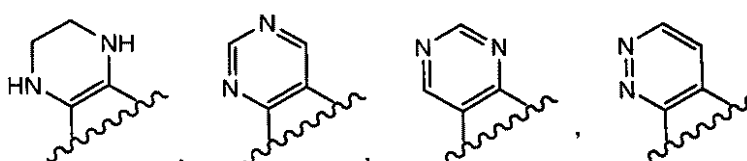
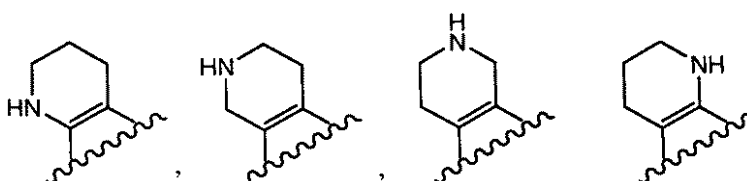
【化 1 6 9】



10



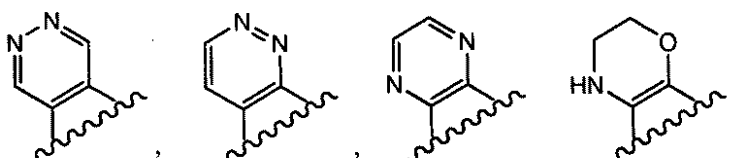
20



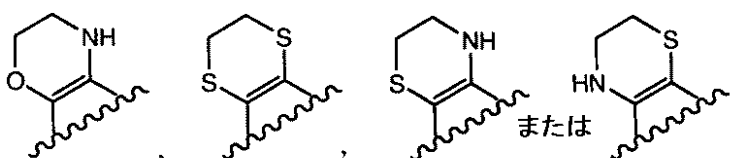
30

【 0 4 6 7】

【化 1 7 0】



40



または

であり、ここで、この環は請求項 1 において上記に示されるように任意に置換可能である。

50

## 【0468】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-[C(R^{12})_2]_r-$  であり； $R^2$  は  $-C(O)OH$  または  $-C(O)NH SO_2 R^{11}$  であり；

$R^3$  はアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、または、同じかもしくは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-O$ -ハロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ 、または  $-SO_2 NHR^{11}$  から選択される3個までの置換基で任意にかつ独立して置換され；

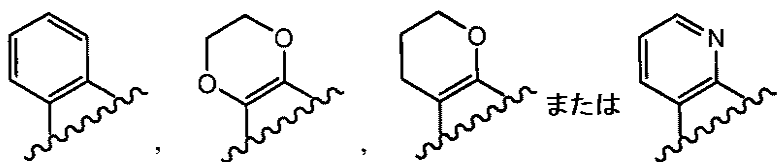
$R^6$  および  $R^7$  は、 $H$ 、アルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、または  $-NH SO_2$ -アルキルから各々独立して選択され；そして

$R^{10}$  はフェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、同じかまたは異なり、かつアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-(\text{アルキレン})-OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NH SO_2 R^{11}$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、または  $-SO_2 N(R^9)_2$  から選択される3個までの置換基で任意に置換可能であり；

環 Z は

## 【0469】

## 【化171】



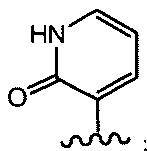
である。

## 【0470】

1つの実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり； $R^2$  は  $-C(O)OH$  または  $-C(O)NH SO_2 R^{11}$  であり； $R^3$  は

## 【0471】

## 【化172】



であり； $R^{10}$  は二環式ヘテロアリールであり；そして

環 Z は

## 【0472】

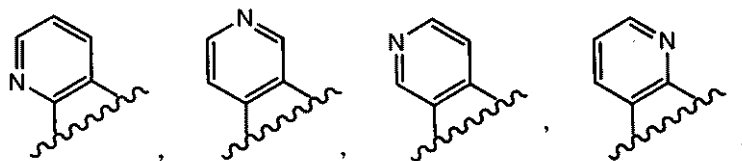
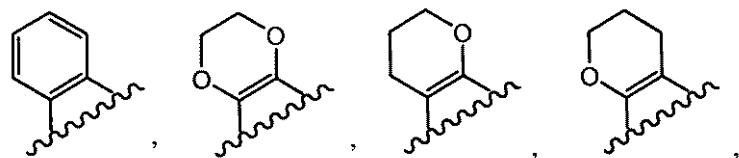
10

20

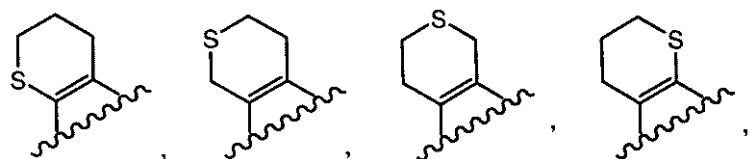
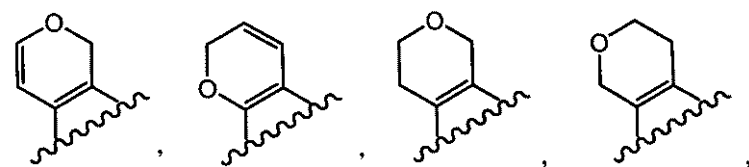
30

40

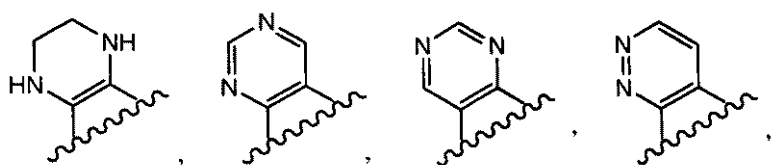
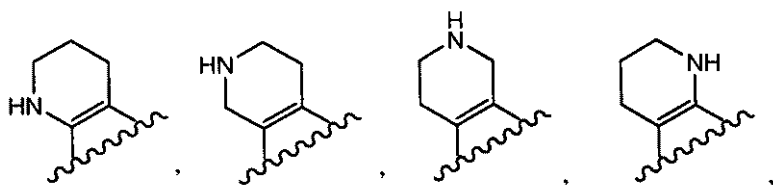
【化 1 7 3】



10



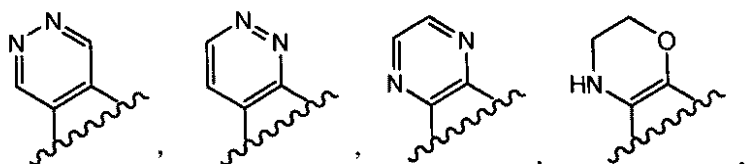
20



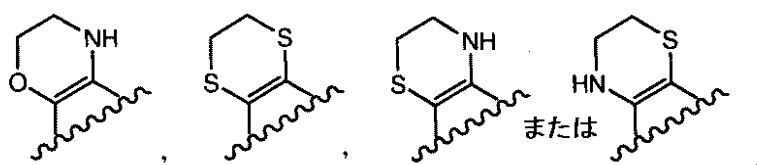
30

【 0 4 7 3】

【化 1 7 4】



40



または

であり、ここで、この環は請求項 1 において上記に示されるように任意に置換可能である

50

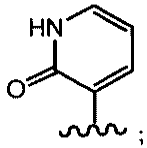
。

【0474】

別の実施形態において、 $R^1$  は  $-CH_2-$  であり； $R^2$  は  $-C(O)OH$  または  $-C(O)NH SO_2 R^{11}$  であり； $R^3$  は

【0475】

【化175】

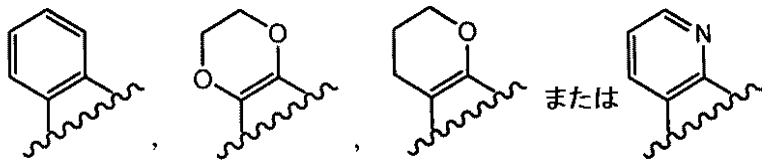


10

であり； $R^{10}$  は二環式ヘテロアリールであり；そして  
環 Z は

【0476】

【化176】



20

である。

【0477】

1つの実施形態において、化学式 (I) の化合物、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、および Z は、互いに独立して選択される。

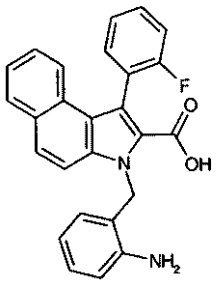
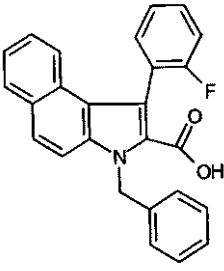
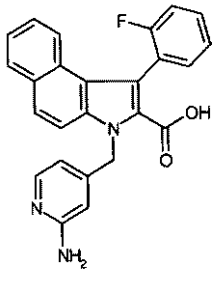
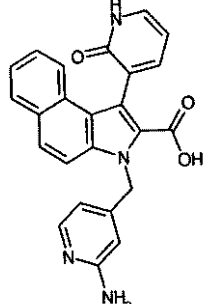
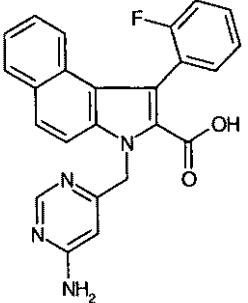
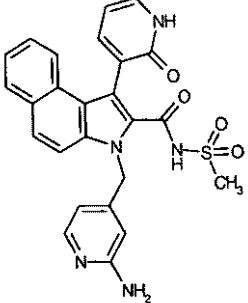
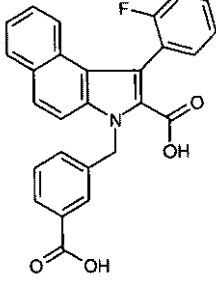
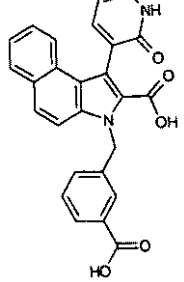
【0478】

別の実施形態において、化学式 (I) の化合物は精製型である。

【0479】

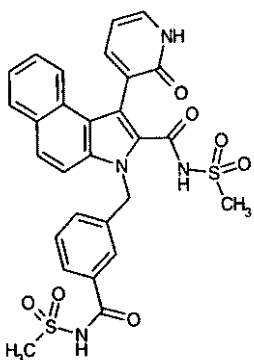
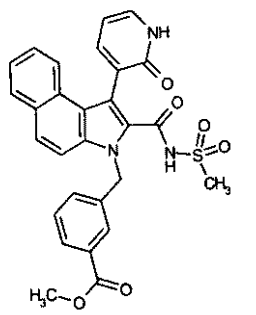
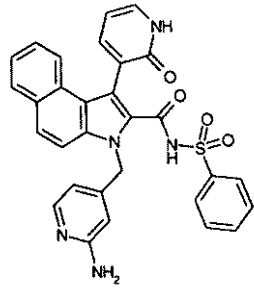
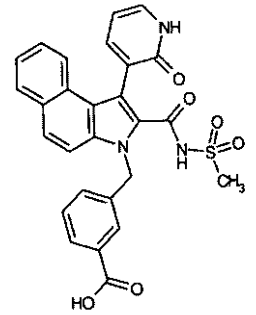
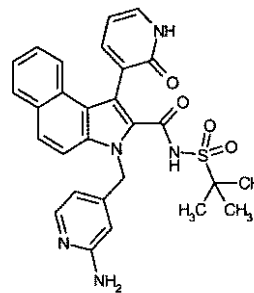
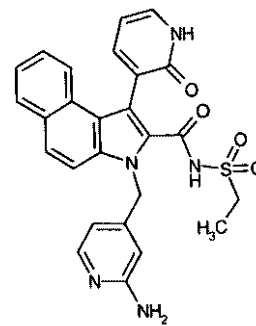
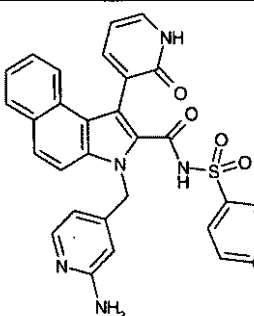
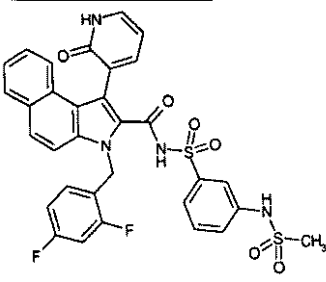
化学式 (I) の化合物の説明のための例には以下の化合物およびその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、およびエステルが含まれるがこれらに限定されない：

【表 A - 1】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         |    | 2         |    |
| 3         |    | 4         |    |
| 5         |   | 6         |   |
| 7         |  | 8         |  |

【0480】

【表 A - 2】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  |    | 10 |    |
| 11 |    | 12 |    |
| 13 |   | 14 |   |
| 15 |  | 16 |  |

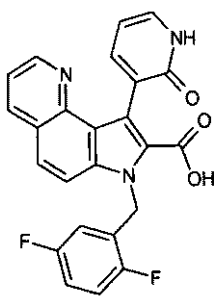
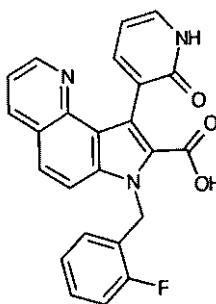
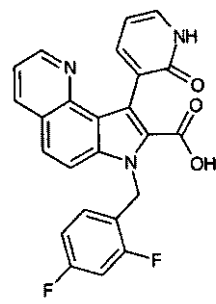
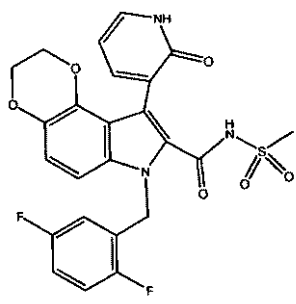
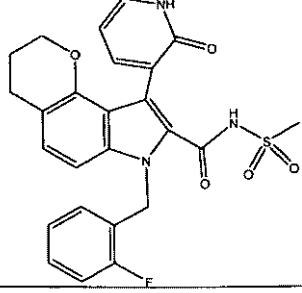
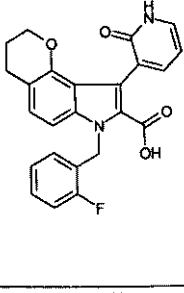
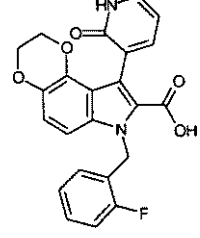
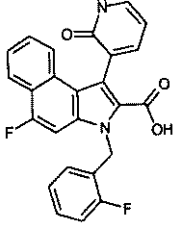
10

20

30

【 0 4 8 1 】

【表 A - 3】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 |    | 18 |    |
| 19 |    | 20 |    |
| 21 |   | 22 |   |
| 23 |  | 24 |  |

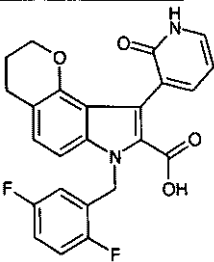
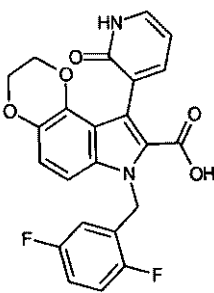
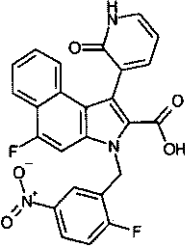
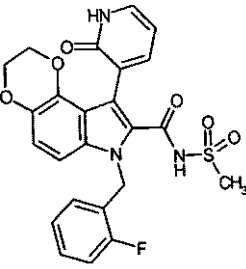
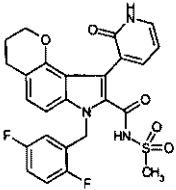
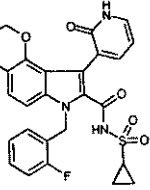
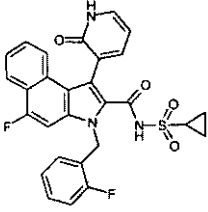
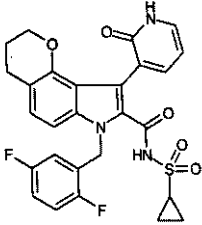
10

20

30

【 0 4 8 2 】

【表 A - 4】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 25 |    | 26 |    |
| 27 |    | 28 |    |
| 29 |   | 30 |   |
| 31 |  | 32 |  |

10

20

30

【 0 4 8 3 】

【表 A - 5】

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 33 |  | 34 |  |
| 35 |  | 36 |  |
| 37 |  | 38 |  |
| 39 |  | 40 |  |

10

20

30

## 【0484】

化学式 (I) の化合物を作製するための方法

化学式 (I) の化合物を作製するために有用な方法は以下の実施例に示され、スキーム 1-9 において一般化されている。

## 【0485】

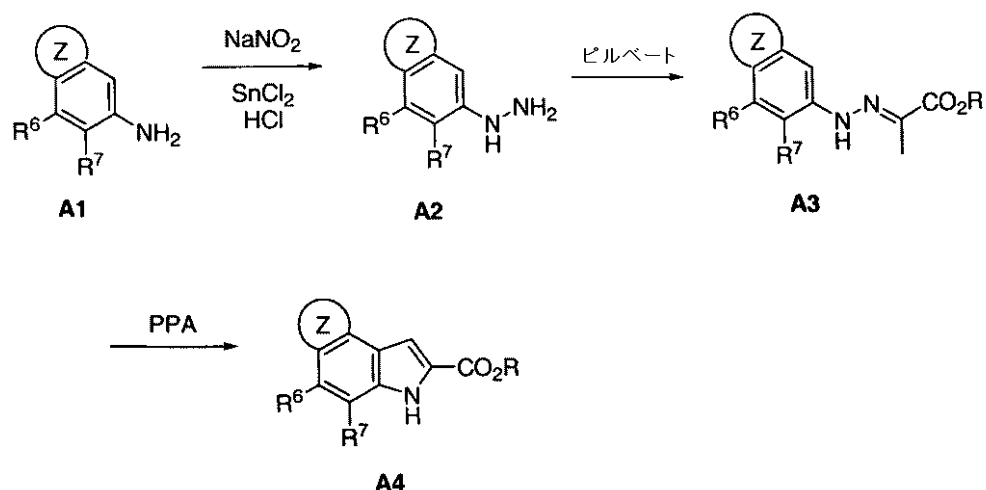
スキーム 1 は、化学式 (I) の化合物の作製のための有用な中間体である、化学式 A 4 の化合物を調製するための 1 つの方法を示す。

40

## 【0486】

【化 1 7 7】

スキーム 1



10

ここで、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は化学式(I)の化合物について上記に定義され、Rは、化学式(I)の化合物について上記に定義されたように、R<sup>2</sup>によって含まれる任意のカルボニル置換基である。

20

【0487】

化学式A1の3,4-環縮合アニリン化合物は、Nazareら、Angew. Chem., 116:4626-4629(2004)に示される方法である、A2型およびA3型の中間体を通してのFischerインドール合成が含まれるがこれに限定されない、有機合成の分野において当業者に周知である種々のインドール合成を使用して化学式A4のインドール化合物に変換可能である。

【0488】

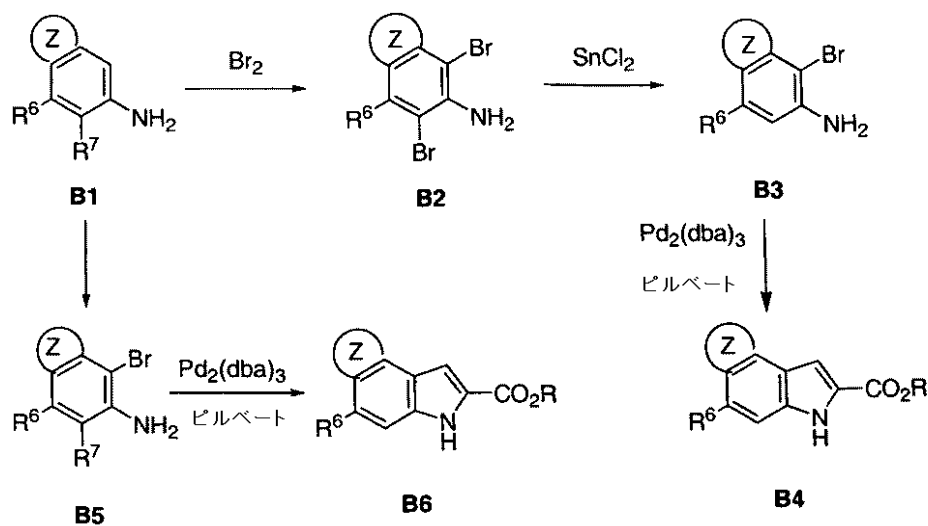
スキーム2は、化合物B4およびB6を作製するために有用な方法を示し、これらは、化学式(I)の化合物の作製のための有用な中間体である。

【0489】

30

【化 1 7 8】

スキーム 2



40

ここで、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびZは化学式(I)の化合物について上記に定義され、Rは、化学式(I)の化合物について上記に定義されたように、R<sup>2</sup>によって含まれる任意のカルボニル置換基である。

50

ルポニル置換基である。

【0490】

$R^7$  がHである、化学式B1の二環式ベンゼン誘導体は、二臭素置換されてB2を生成可能である。選択的臭素置換は、対応する一臭素類似体B3を生じ、これは、パラジウム触媒環化条件下で、 $R^7$  がHである所望の中間体B4を生じる。または、 $R^7$  がH以外である化学式B1の化合物は、一臭素置換されてB5を生成可能である。次いで、化合物B5は、パラジウム触媒環化条件下で、 $R^7$  がH以外である所望の中間体B6を生じる。

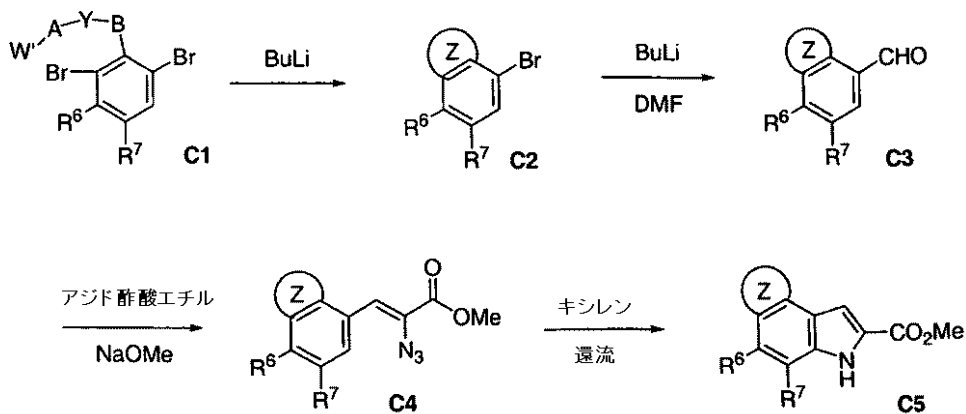
【0491】

スキーム3は、化学式C5の化合物を作製するための代替方法を示し、この化合物は、化合物B4およびB6と類似しており、これもまた、化学式(I)の化合物の作製のために有用な中間体である。

【0492】

【化179】

スキーム3



ここで、 $R^6$ 、 $R^7$ 、およびZは化学式(I)の化合物について上記に定義され、W、Y、およびAは以下に定義される。

【0493】

AおよびYが環ZおよびW'の原子である、基-A-Y-W'を有する化学式C1の2,6-ジブロモフェノール化合物は、n-ブチルリチウムの存在下で、アリールブロミド基との環形成反応を受けることが可能な基であり、有機合成の分野における当業者に周知である環形成反応を使用して閉環し、化学式C2の化合物を得ることが可能である。次に、二環式ブロミドC2が、化学式C3の芳香族性アルデヒドに転換可能である。芳香族性アルデヒドC3は、アジド酢酸エチルの存在下で縮合反応を受け、化学式C4のアジド化合物を生成可能であり、これは、有機合成の分野における当業者に周知である環形成反応を使用して、化学式C5の三環式インドールに変換可能である。

【0494】

スキーム4は、化学式Fの化合物を作製するために有用な方法を示し、この化合物は、化学式(I)の化合物の作製のための有用な中間体である。

【0495】

10

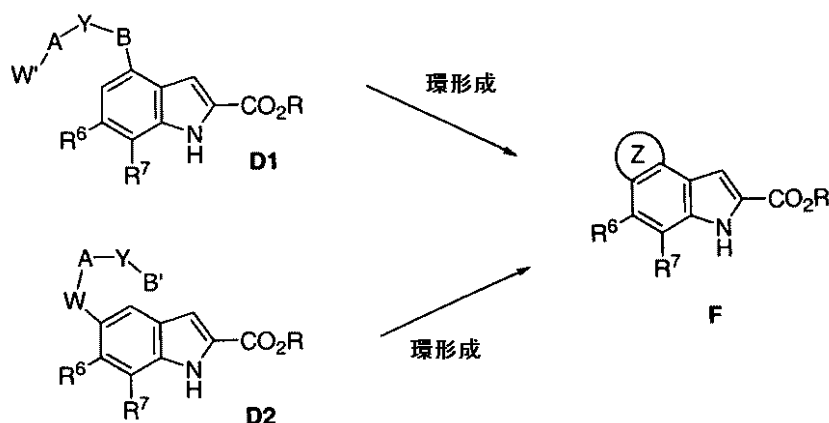
20

30

40

【化 1 8 0】

スキーム 4



10

ここで、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $Z$  は化学式 (I) の化合物について上記に定義され； $R$  は、化学式 (I) の化合物について上記に定義されたように、 $R^2$  によって含まれる任意のカルボニル置換基であり；そして  $W$ 、 $W'$ 、 $Y$ 、 $A$ 、 $B$  および  $B'$  は以下に定義される。

【0496】

$A$  および  $Y$  が環  $Z$  および  $W'$  の原子である、基  $-B-A-Y-W'$  を有する化学式 D1 の化合物は、 $-B-A-Y-W'$  が結合するベンゼン環との環形成反応を受けることが可能な基であり、有機合成の分野における当業者に周知である多数の環形成反応を受け、化学式 F の三環式化合物を形成可能である。同様に、 $W$  および  $Y$  が環  $Z$  および  $A'$  の原子である、基  $-W-A-Y-B'$  を有する化学式 D2 の化合物は、 $-W-A-Y-B'$  が結合するベンゼン環との環形成反応を受けることが可能な基であり、有機合成の分野における当業者に周知である多数の環形成反応を受け、化学式 F の三環式化合物を形成可能である。環形成方法の例には、以下として開示されるものが含まれるがこれらに限定されない：Comprehensive Heterocyclic Synthesis (Pergamon Press)；John ら、J. Org. Chem, 47:2196 (1982)；Maria ら、Synthesis, 1814 (2000)；Martin ら、J. Med. Chem., 44:1561 (2001)；Morsy ら、Pak J. Sci Ind. Res, 43:208 (2000)；Koguro ら、Synthesis, 911 (1998)；Cowden ら、Tet. Lett., 8661 (2000)；Norton ら、Synthesis, 1406 (1994)；Carl ら、Tet. Lett., 2935 (1996)；Gunter ら、J. Org. Chem, 46:2824 (1981)。

20

30

【0497】

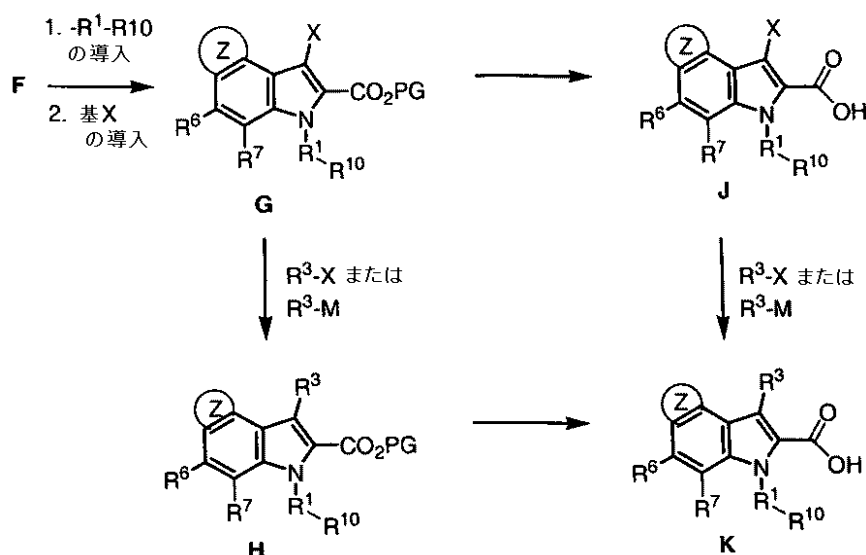
スキーム 5 は、化学式 F の中間体化合物がさらに誘導体化されて、 $R^2$  が  $-C(O)OH$  である化学式 (I) の化合物を提供できる方法を図示する。

【0498】

40

【化 1 8 1】

スキーム 5



10

20

30

40

ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>、およびZは、化学式(I)の化合物について上記に定義され；PGはカルボキシ保護基であり；そしてXはハロ、-O-トリフレート、-B(OH)<sub>2</sub>、-Sn(アルキル)<sub>3</sub>、-MgBr、-MgCl、-ZnBr、-ZnCl、または有機金属クロスカップリング反応に参与し得る任意の金属である。

【0499】

化学式Fの中間体化合物は、有機合成の分野における当業者に周知である方法を使用して、化学式Gの3置換インドールに変換可能である。次いで、Xがハロまたは-O-トリフレートである化学式Gの化合物は、有機金属架橋反応を使用して、化学式R<sup>3</sup>-Mの適切な化合物（ここで、Mは-B(OH)<sub>2</sub>、-Sn(アルキル)<sub>3</sub>、-MgBr、-MgCl、-ZnBr、-ZnCl、または有機金属クロスカップリング反応に参与し得る任意の金属である）とカップリング可能である。または、Xが-B(OH)<sub>2</sub>、-Sn(アルキル)<sub>3</sub>、-MgBr、-MgCl、-ZnBr、-ZnCl、または有機金属クロスカップリング反応に参与し得る任意の金属である化学式Gの化合物は、次いで、有機金属架橋反応を使用して、化学式R<sup>3</sup>-Mの適切な化合物（ここで、Mはハロまたは-O-トリフレートである）とカップリング可能である。適切なクロスカップリング反応には、化学式Hの化合物を提供するための、Stilléカップリング(Choshiら、J. Org. Chem., 62:2535-2543(1997)およびScottら、J. Am. Chem. Soc., 106:4630(1984)を参照のこと)、Suzukiカップリング(Miyauraら、Chem. Rev., 95:2457(1995)を参照のこと)、Negishiカップリング(Zhouら、J. Am. Chem. Soc., 127:12537-12530(2003)を参照のこと)、ならびにKumadaカップリング(Kumada、Pure Appl. Chem., 52:669(1980)およびFuら、Angew. Chem., 114:4363(2002)を参照のこと)が含まれるがこれらに限定されない。次いで、カルボキシ保護基PGは、化学式Hの化合物から除去可能であり、得られたカルボン酸は、適切なR<sup>2</sup>基を作製するため、およびR<sup>2</sup>が-C(O)OHである化学式(I)の化合物に対応する化学式Kの化合物を作製するために、スキーム6～8において以下に記載される方法を使用して誘導体化可能である。または、化学式Fの化合物は、最初に脱保護され、R<sup>2</sup>基が上記の方法を使用して結合され、化学式Jの化合物を提供可能である。次いで、化学式Jの化合物は、上記に記載のようにR<sup>3</sup>-XまたはR<sup>3</sup>-Mの化合物でクロスカップリングされ、化学式Kの化合物を提供可能である。

【0500】

スキーム6は、R<sup>2</sup>が-C(O)N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>である化学式(I)の化合物

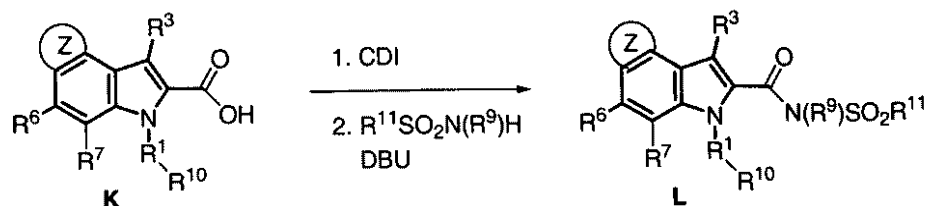
50

を作製するために有用な方法を示す。

【0501】

【化182】

スキーム6



10

ここで、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、およびZは、化学式(I)の化合物について定義されたものと同様である。

【0502】

化学式Kの2-カルボキシインドール化合物は、カルボニルジイミダゾール(CDI)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)の存在下で、化学式 $R^{11}SO_2NH_2$ の化合物とカップリングされ、 $R^2$ が $-C(O)NHSO_2R^{11}$ である化学式(I)の化合物に対応する化学式Lの化合物を提供可能である。

【0503】

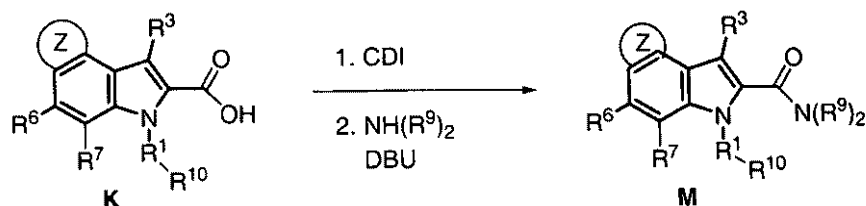
スキーム7は、 $R^2$ が $-C(O)N(R^9)_2$ である化学式(I)の化合物を作製するために有用な方法を示す。

20

【0504】

【化183】

スキーム7



30

ここで、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、およびZは、化学式(I)の化合物について定義されたものと同様である。

【0505】

化学式Kの2-カルボキシインドール化合物は、カルボニルジイミダゾール(CDI)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)の存在下で、化学式 $NH(R^9)_2$ のアミンとカップリングされ、 $R^2$ が $-C(O)N(R^9)_2$ である化学式(I)の化合物に対応する化学式Mの化合物を提供可能である。

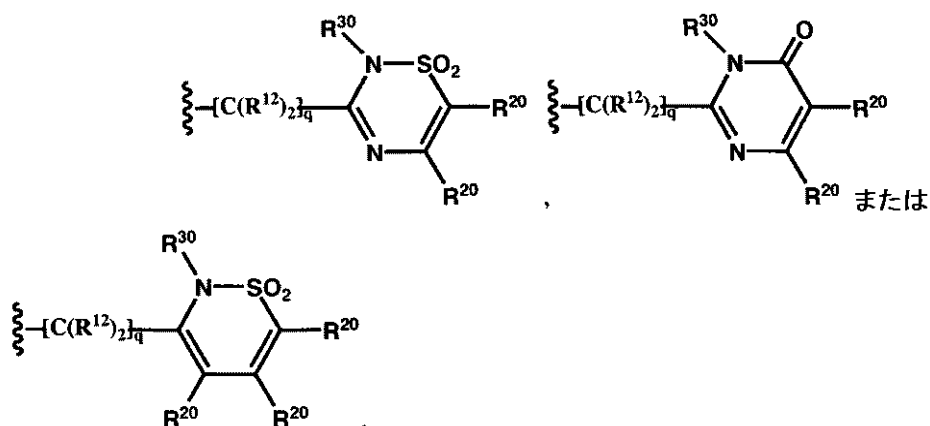
40

【0506】

スキーム8は、 $R^2$ が

【0507】

【化 1 8 4】



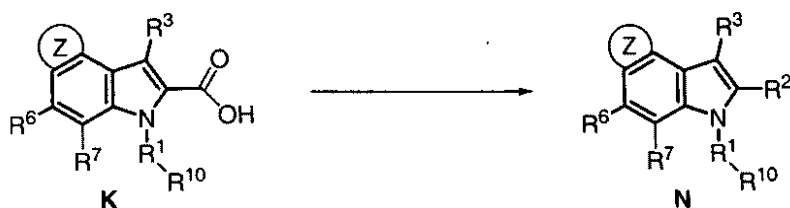
10

である化学式 (I) の化合物を作製するために有用な方法を示す。

【 0 5 0 8】

【化 1 8 5】

スキーム 8

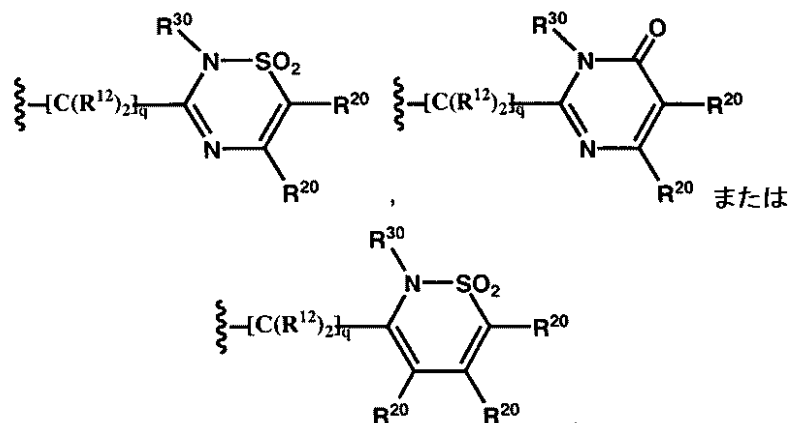


20

ここで、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、および Z は、化学式 (I) の化合物について定義されたものと同様であり、そして  $R^2$  は

【 0 5 0 9】

【化 1 8 6】



30

である。

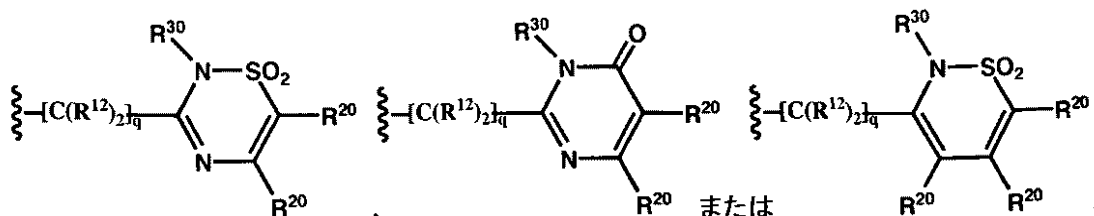
【 0 5 1 0】

化学式 K の 2-カルボキシインドール化合物は、米国特許出願第 2005/007533 号に示される方法を使用して、 $R^2$  が

【 0 5 1 1】

40

【化 1 8 7】



である化学式 (I) の化合物に対応する化学式 N の化合物に変換可能である。

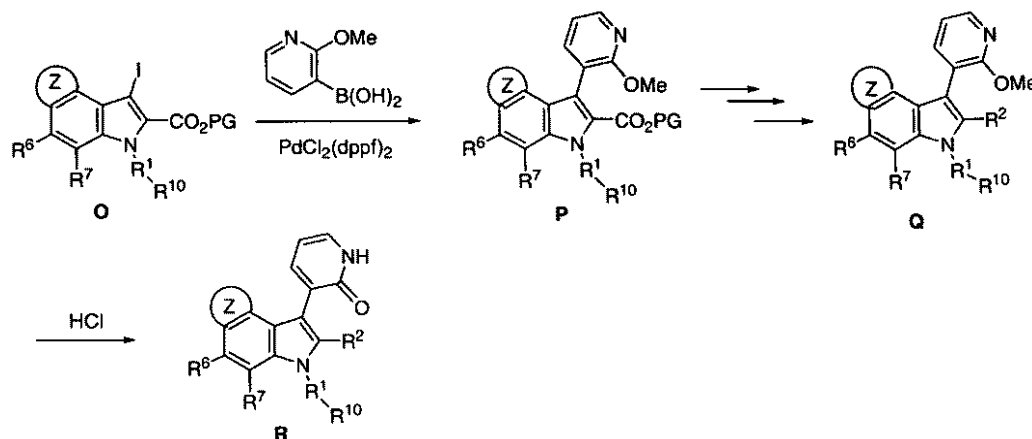
【0 5 1 2】

スキーム 9 は、 $R^3$  が 1H-ピリジン-2-オン-3-イルである化学式 (I) の化合物を作製するために有用な方法を示す。

【0 5 1 3】

【化 1 8 8】

スキーム 9



ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、および Z は、化学式 (I) の化合物について定義されたものと同様であり、そして PG はカルボキシ保護基である。

【0 5 1 4】

化学式 O の 3-ヨードインドール化合物は、Suzuki カップリング反応を使用して、2-ヒドロキシピリジン-3-ボロン酸とカップリングされ、化学式 P の  $R^3$  置換インドール化合物を提供可能である。化学式 P の化合物は、上記に示される方法を使用してさらに合成され、化学式 Q の化合物を提供可能である。次いで、化学式 Q の 2-ヒドロキシピリジル部分が塩酸と反応されて、化学式 R の化合物を提供可能であり、これは、 $R^3$  が 1H-ピリジン-2-オン-3-イルである化学式 (I) の化合物に対応する。

【0 5 1 5】

スキーム 1 ~ 9 に示される出発材料および試薬は、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) および Acros Organics Co. (Fair-Lawn, NJ) などの商業的な供給業者から利用可能であるか、または有機合成の分野の当業者に周知である方法を使用して調製可能であるかのいずれかである。

【0 5 1 6】

当業者は、化学式 (I) の化合物の合成が、特定の官能基の保護の必要性を要求する可能性があること（すなわち、特定の反応条件との化学的適合性の目的のための誘導体化）を認識している。化学式 (I) の化合物の様々な官能基のための適切な保護基ならびにそれらの導入および除去のための方法は、Greene ら、Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, (1999) において見い出すことができる。

【0 5 1 7】

10

20

30

40

50

当業者は、付随する置換基の選択に依存して、1つの経路が最適となることもまた認識している。加えて、当業者は、ある場合において、官能基の不適合性を回避するため、およびそれに応じて合成経路を修正するために、工程の順序が、本明細書に提示されるものとは異なる可能性があることを認識する。

#### 【0518】

当業者は、化学式1の特定の化合物の合成がアミド結合の構築を必要とすることを認識する。このようなアミド結合を作製するために有用な方法には、反応性カルボキシ誘導体（例えば、酸ハロゲン化物または高い温度におけるエステル）の使用またはアミンを有するカップリング剤（例えば、DECI、DCC）との酸の使用が含まれるがこれらに限定されない。

10

#### 【0519】

使用される出発物質およびスキーム1～9において示される方法を使用して調製される中間体は、所望される場合、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含む従来の技術を使用して、単離および精製されてもよい。このような物質は、物理的定数およびスペクトルデータを含む、従来の手段を使用して特徴付けすることが可能である。

#### 【実施例】

#### 【0520】

##### 一般的方法

市販されている溶媒、試薬、および中間体は、入手した状態で使用した。市販されていない試薬および中間体は、以下に記載されるような様式で調製した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、Bruker Avance 500 (500 MHz) 上で得られ、Me<sub>4</sub>Siから低磁場でのppmとして、括弧内に示されるプロトンの数、多重度、およびカップリング定数、Hertzとともに報告される。LC/MSデータが提示される場合、分析は、Applied Biosystems API-100質量スペクトル測定装置およびShimadzu SCL-10A LCカラム: Altech platinum C18、3ミクロン、3.3mm×7mm ID; 勾配流: 0分-10% CH<sub>3</sub>CN、5分-95% CH<sub>3</sub>CN、5～7分-95% CH<sub>3</sub>CN、7分-停止を使用して実施した。保持時間および観察された親のイオンが与えられる。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Biotage, Inc. からの予め充填した順相シリカまたはFisher Scientificからのバルクシリカを使用して実施した。他に示されない場合、カラムクロマトグラフィーは、100%ヘキサンから100%酢酸エチルまでのヘキサン/酢酸エチルの勾配溶出を使用して実施した。

20

30

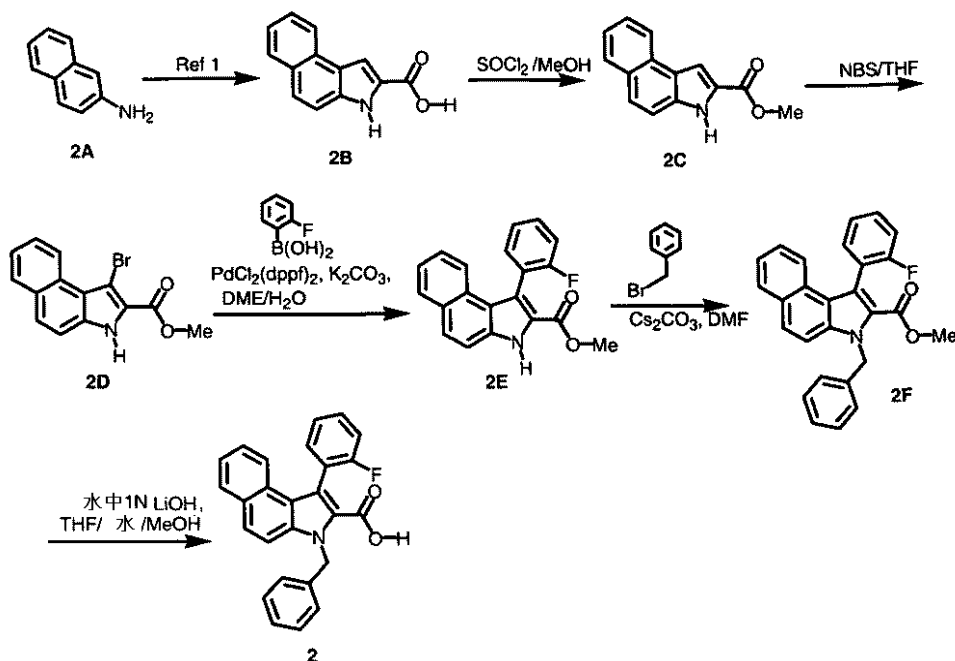
#### 【0521】

##### 実施例1

##### 化合物2の調製

#### 【0522】

## 【化 1 8 9】



10

20

## 工程 A - 化合物 2 B の合成

ベンゾインドールカルボン酸 (2 B) は、アミノナフタレン (2 A、Aldrich, St. Louis, MO から市販されている) から、Goldsmith ら、J. Org. Chem.; 18: 507-514 (1953) に示される方法を使用して作製できる。

## 【0 5 2 3】

## 工程 B - 化合物 2 C の合成

化合物 2 B (1.0 g、4.74 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、得られた溶液に塩化チオニル (0.3 mL、4.08 mmol) を滴下して加えた。この反応混液を 24 時間還流にて攪拌し、次いで、室温まで冷却し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン (100 mL) および水 (20 mL) を加え、有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、化合物 2 C を得た (0.70 g、58%)。

30

## 【0 5 2 4】

## 【化 1 9 0】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.25 (s, 1H),

8.25 – 8.22 (m, 1H), 7.91 & 7.89 (dd,  $J=0.6$  Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.76 & 7.75 (dd,  $J=0.95$  Hz, 2.2

## 【0 5 2 5】

## 【化 1 9 1 - 1】

40

Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.52 & 7.50 (dd,  $J=0.95$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

## 工程 C - 化合物 2 D の合成

化合物 2 C (0.2 g、0.9 mmol) を、室温で THF (25 mL) に溶解し、得られた溶液に N-プロモスクシンイミド (0.192 g、1.08 mmol) を加えた。得られた懸濁液を室温で 14 時間攪拌し、次いで、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチした。この反応溶液を真空中で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (50 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、合わせた有機層を 1 N 炭

50

酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）およびブライン（10 mL）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、化合物 2 D を得（0.26 g、95%）、これをさらなる精製なしで使用した。

【0526】

【化191-2】

M.S. 実測値: 304.03 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 工程 D - 化合物 2 E の合成

化合物 2 D（200 mg、0.66 mmol）を、1,2-ジメトキシエタン（15 mL）に溶解し、得られた溶液に PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>（10 モル%）を加え、この反応液を 90 °C まで加熱し、この温度で 30 分間攪拌させた。次いで、2-フルオロフェニルボロン酸（1.98 mmol）および炭酸カリウム（1.98 mmol）、続いて水（0.3 mL）をこの反応液に加えた。得られた反応混液を 90 °C で 2 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、酢酸エチル（100 mL）で希釈した。得られた溶液をセライトパッドを通して濾過し、真空中で濃縮して粗残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 2 E を得た（0.13 g、65%）。

【0527】

【化192】

M.S. 実測値: 320.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.49 (s, 1H), 7.88 – 7.86 (m, 1H),

7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H),

7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 3.77 (s, 3H).

#### 工程 E - 化合物 2 F の合成

化合物 2 E（0.16 mmol）を、室温で N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）に溶解し、得られた溶液に、臭化ベンジル（0.16 mmol）および炭酸セシウム（0.24 mmol）を加え、得られた懸濁液を室温で 24 時間攪拌した。次いで、酢酸エチル（50 mL）および水（20 mL）をこの反応混液に加え、層を分離させた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）、水（10 mL）、およびブライン（10 mL）で別々に洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 2 F を得た（94%）。

【0528】

【化192-2】

M.S. 実測値: 410.2

(M+H)<sup>+</sup>.

#### 工程 F - 化合物 2 の合成

化合物 2 F（0.03 g、0.073 mmol）を、室温でテトラヒドロフラン（5 mL）、水（0.5 mL）に溶解し、得られた溶液に水酸化リチウム（0.14 mmol）を加えた。この反応溶液を 70 °C まで加熱し、この温度で 18 時間攪拌させた。次いで、この反応溶液を室温まで冷却し、真空中で濃縮して、化合物 2 をそのリチウム塩として得（100%）、これをさらなる精製なしで使用した。M. S. 実測値: 396.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0529】

【化 1 9 3】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.07 (m, 2H).

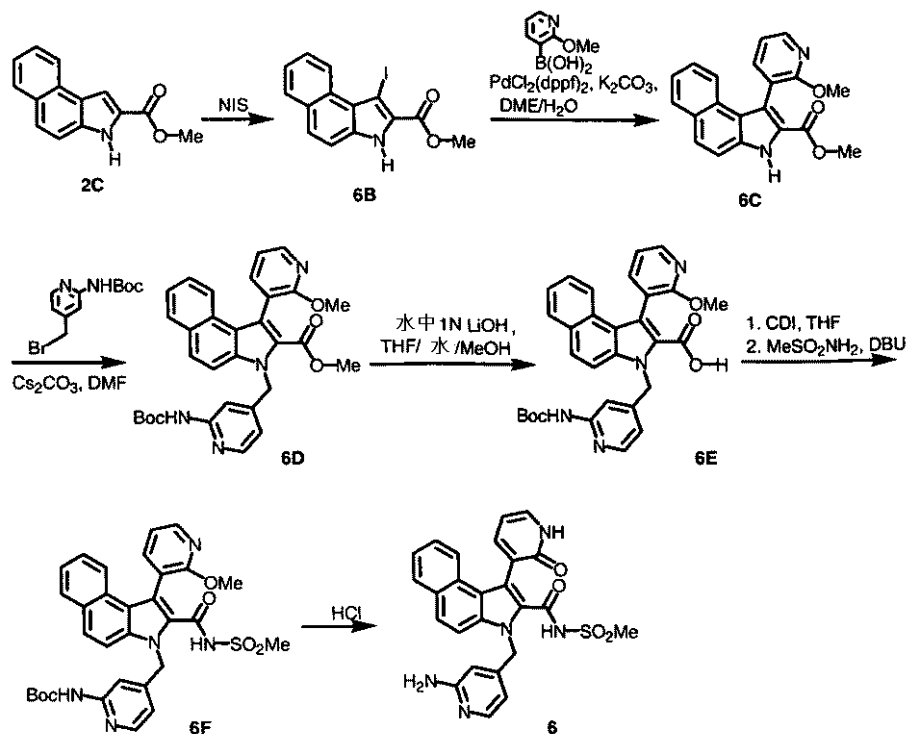
実施例 2

化合物 6 の調製

【0 5 3 0】

【化 1 9 4 – 1】

10



20

30

工程 A – 化合物 6 B の合成

化合物 2 C (1.0 g、4.4 mmol、実施例 1 において上記のように作製) を、室温でクロロホルム (25 mL) に溶解し、得られた溶液に N-ヨードスクシンイミド (1.0 g、4.4 mmol) を加え、得られた懸濁液を室温で 24 時間攪拌した。反応は、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) の添加によってクエンチし、溶媒は真空中で除去した。酢酸エチル (50 mL) を加えて粗生成物を溶解し、層を分離させた。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、合わせた有機層は 1 N 炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で別々に洗浄した。次いで、有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、化合物 6 B を得た (1.0 g、64%)。

40

【0 5 3 1】

【化 1 9 4 – 2】

M.S. 実測値: 351.96 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

工程 B – 化合物 6 C の合成

1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 中の化合物 6 B (200 mg、0.57 mmol) の溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  (10 mol%) を加え、この混合物を 90 °C に加熱し、この温度で 30 分間攪拌させた。次いで、2-メトキシ-3-ピリジンボロン酸 (1.71 mmol) および炭酸カリウム (1.71 mmol)、続いて水 (0.5 mL) を反応溶液に加えた。得られた反応混液を 90 °C で 2 時間攪拌し、次いで、室温まで冷

50

却して、酢酸エチル（100 mL）で希釈した。得られた溶液はセライトのパッドを通して濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを、フラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 6 C を得た（70 mg、37%）。

【0532】

【化195】

<sup>1</sup>H NMR (500

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.03 (s, 1H), 8.38 & 8.37 (dd, J= 1.89 Hz + 5.04 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 7.57 Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 7.48 (d, J= 9.14 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.07 (q, J= 5.04 Hz + 1.89 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

10

M.S. 実測値: 333.14 (M+H)<sup>+</sup>.

工程 C – 化合物 6 D の合成

化合物 6 C（0.21 mmol）を室温で N, N-ジメチルホルムアミド（2 mL）に溶解し、得られた溶液に、（4-ブロモメチル-ピリジン-2-イル）-カルバミン酸 tert-ブチルエステル（0.25 mmol）および炭酸セシウム（0.32 mmol）を加え、この反応溶液は室温で 24 時間攪拌した。酢酸エチル（50 mL）および水（20 mL）をこの反応混液に加え、層を分離させた。有機層はさらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）、水（10 mL）、およびブライン（10 mL）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーによるさらなる精製により、化合物 6 D を得た（80%）。

20

【0533】

【化196】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.33 (s, 1H), 8.35 & 8.34 (dd, J= 1.9 Hz, 5.04 Hz, 1H), 8.17 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.57 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.07 (q, J= 5.0 Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J= 17.3 Hz, 1H), 5.90 (d, J= 17.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). M.S. 実測値: 539.17 (M+H)<sup>+</sup>.

30

工程 D – 化合物 6 E の合成

化合物 6 D（0.09 g、0.16 mmol）を室温でテトラヒドロフラン（3 mL）、および水（0.5 mL）に溶解し、得られた溶液に水酸化リチウム（0.34 mmol）を加えた。この反応溶液を 50 °C に加熱し、この温度で 18 時間攪拌させた。この混合物を真空中で濃縮して、化合物 6 E をそのリチウム塩として得（100%）、これをさらなる精製なしで使用した。M. S. 実測値: 525.19 (M+H)<sup>+</sup>。

【0534】

工程 E – 化合物 6 F の合成

化合物 6 E（50 mg、0.095 mmol）を室温でテトラヒドロフラン（5 mL）に溶解し、得られた溶液にカルボニルジイミダゾール（17 mg、0.1 mmol）を加え、得られた懸濁液を 1 時間還流して攪拌した。得られた混合液を室温まで冷却し、メタンスルホンアミド（29 mg、0.1 mmol）および 1, 8-ジアザビシクロ（5.4.0）ウンデクーフーエン（0.1 mmol）を加え、この反応溶液を室温で一晩攪拌させた。この反応混液を真空中で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル（100 mL）および 1 N HCl（10 mL）で希釈した。次いで、この混合物を水（10 mL）およびブライン（10 mL）で洗浄し、層を分離し、そして水層を酢酸エチル（2 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機層は硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、粗生成物を得、これは、フラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して、化合物 6 F を得た（35%）。

40

50

【 0 5 3 5 】

【 化 1 9 7 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ 8.92 (s, 1H), 8.49 & 8.48 (dd, J= 1.89 Hz + 5.04 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),  
7.86 (d, J= 7.88 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.73 (d, J= 9.14 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 9.1 Hz, 1H),  
7.42-7.38 (m, 1H), 7.33 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.18 (q, J= 4.7 Hz + 2.2 Hz,  
1H), 6.60 (d, J= 4.10 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). M.S.

実測値: 602.3 (M+H)<sup>+</sup>.

10

工程 F - 化合物 6 の合成

化合物 6 F (20 mg、0.033 mmol) を圧力管の中のメタノール (3 mL) に溶解し、得られた溶液に HCl (1, 4-ジオキサン中 4 N、1 mL) を加え、この反応混液を密封したチューブ中で 90 °C で加熱し、この温度で 20 時間放置した。この反応混液を室温まで冷却し、次いで、真空中で濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して化合物 6 を得た (10 mg、62%)。

【 0 5 3 6 】

【 化 1 9 8 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.95-7.91 (t, J= 9.5 Hz, 2H), 7.85-7.75 (m,

4H), 7.61 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 6.79 (q, J= 6.6 Hz, 6.3 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H),

20

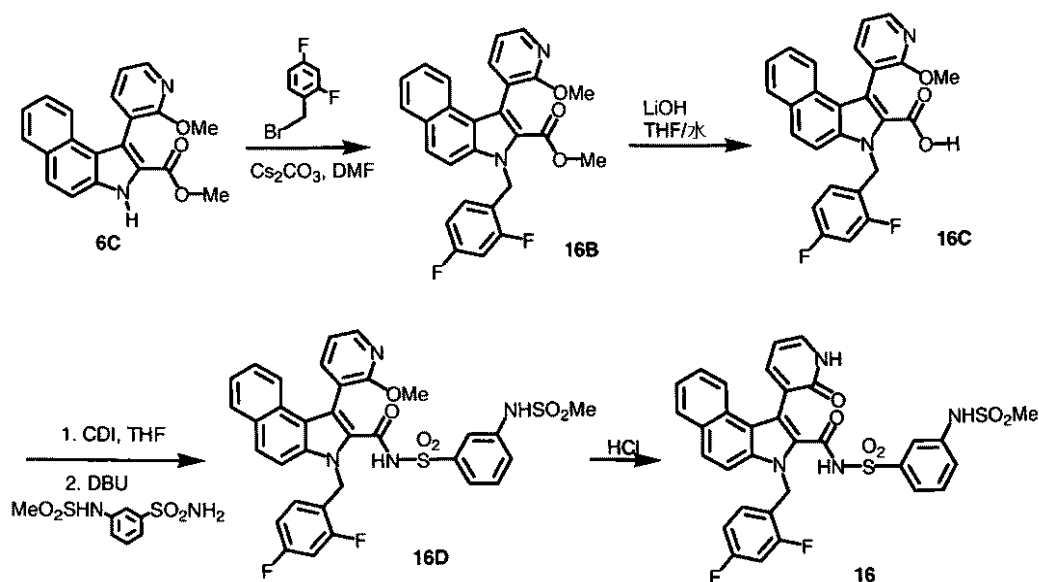
5.87 (q, J= 18.6 Hz, 7.25 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H). M.S. 実測値: 488.3 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3

化合物 16 の調製

【 0 5 3 7 】

【 化 1 9 9 - 1 】



30

40

工程 A - 化合物 16 B の合成

化合物 6 C (100 mg、0.3 mmol、実施例 2 において上記に記載されるように調製) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、得られた溶液に 2, 4-ジフルオロベンジルブロマイド (0.3 mmol) および炭酸セシウム (0.3 mmol) を加えた。得られた懸濁液を室温で 24 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (50 mL) および水 (20 mL) を加え、層を分離させた。有機層をさらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、水 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄した。分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗生成物を得、こ

50

れをフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して化合物 16 Bを得た (120 mg)。

【0538】

工程 B - 化合物 16 C の合成

化合物 16 Bを室温でテトラヒドロフラン (3 mL) および水 (0.5 mL) に溶解し、得られた溶液に、水酸化リチウム (0.9 mmol) を加えた。この反応溶液を 70 °C に加熱し、この温度で 24 時間攪拌させた。次いで、この反応混液を真空中で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、次いで 1 N HCl (20 mL) を加えた。層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、化合物 16 Cを得 (110 mg、82%)、これをさらなる精製なしで使用した。

10

【0539】

【化199-2】

M.S. 実測値: 445.01

(M+H)<sup>+</sup>.

工程 C - 化合物 16 D の合成

化合物 16 C (110 mg、0.25 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) 中に取り、得られた溶液に、カルボニルジイミダゾール (49 mg、0.3 mmol) を加えた。得られた懸濁液を加熱して還流し、この温度で 1 時間攪拌させ、次いで室温まで冷却した。この反応混液に、3-メタンスルホニルアミノベンゼンスルホンアミド (62 mg、0.25 mmol)、続いて 1,8-ジアジアビスクロ (5.4.0) ウンデクー7-エン (0.3 mmol) を加え、この反応溶液を一晩攪拌させ、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (100 mL) および水 (10 mL) で希釈し、次いで、層を分離し、そして有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2 × 20 mL) で再抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、化合物 16 Dを得た (15 mg)。

20

【0540】

工程 D - 化合物 16 の合成

化合物 16 Dを、圧力管の中のジオキサン (3 mL) 中の 4 N HCl に溶解し、得られた反応混液を 90 °C に加熱し、2 時間この温度のままにした。この反応混液を室温まで冷却し、次いで、真空中で濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して化合物 6を得た (5 mg、3%)。

30

【0541】

【化200】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.86 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 7.78 (d,

J= 6.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 3H), 7.64 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.47 (d, J=

6.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 3H), 5.77 (d, J= 16.4 Hz,

40

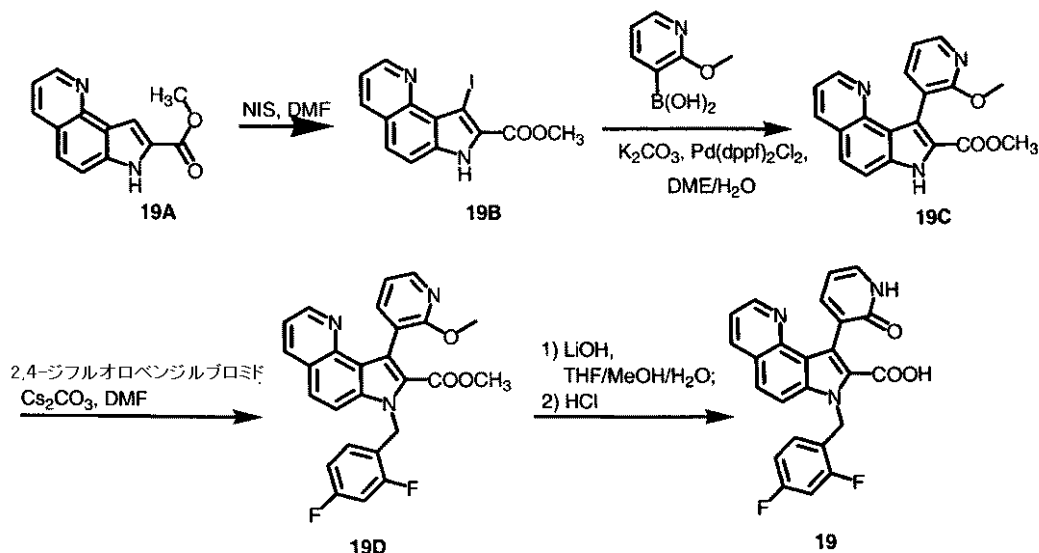
1H), 5.64 (d, J= 17.0 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H); M.S. 実測値: 663.4 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4

化合物 19 の調製

【0542】

【化 2 0 1】



10

## 工程 A - 化合物 19B の調製

DMF (40 mL) 中のインドール 19A (1.00 g、4.42 mmol) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (1.19 g、5.30 mmol) を加え、この反応溶液を室温で 12 時間攪拌した。次いで、この反応混液を真空中で濃縮し、得られた残渣を水で希釈した。水層を EtOAc (300 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、化合物 19B を得た。

20

【0543】

【化 2 0 2 - 1】

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12.89 (s, 1H), 8.97 - 8.95 (m, 1H), 8.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (q, J = 4.6 Hz, 3.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

30

## 工程 B - 化合物 19C の調製

DME (40 mL) 中の化合物 19B (1.4 g、3.98 mmol) に、窒素下で 2-メトキシ-3-ピリジンボロン酸 (1.83 g、11.93 mmol) および PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (10 モル%、324 mg) を加えた。得られた混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いで、40 mL の水中の炭酸カリウム (3.3 g、23.88 mmol) の溶液を加えた。この反応混液をさらに 1 時間、90 °C で攪拌し、次いで、EtOAc (300 mL) で希釈した。この混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、0 ~ 70 % EtOAc) を使用して精製し、化合物 19C を得た。

【0544】

【化 2 0 2 - 2】

40

M.S. 実測値 C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:334(M+H)<sup>+</sup>.

## 工程 C - 化合物 19D の調製

DMF (10 mL) 中の化合物 19C (300 mg、0.90 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (585 mg、1.80 mmol) および 2,4-ジフルオロベンジルブロミド (372 mg、1.80 mmol) を加えた。この反応混液を室温で 12 時間攪拌し、次いで、EtOAc (250 mL) で希釈し、ブライン (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空中で濃縮して粗生成物を得、これ

50

をフラッシュクロマトグラフィー（E t O A c／ヘキサン、続いてアセトン／C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>）を使用して精製し、化合物 1 9 D を無色固形物として得た。

【 0 5 4 5 】

【 化 2 0 2 - 3 】

M.S. 実測値 C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 460.3 (M+H)<sup>+</sup>.

工程 D - 化合物 1 9 の調製

T H F／水／メタノール（1：1：1；各 4 m L）中の化合物 1 9 D に、水酸化リチウム（1 0 m g）を加えた。この反応溶液を 4 時間還流し、H C l 水溶液（1 N、5 m L）で希釈し、そして真空中で濃縮して粗生成物を得た。ジオキサン中 H C l 4 M（5 m L）およびメタノール（1 m L）中の粗残渣（7 0 m g、0. 1 4 m m o l）の溶液を 8 0 °C に加熱し、この温度で 3 時間攪拌させた。この混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。得られた残渣を 1 m L のメタノールに溶解し、エーテルで摩砕して化合物 1 9 を結晶物質として得、これを T H F で広範に洗浄して残渣の L i C l を除去した。

10

【 0 5 4 6 】

【 化 2 0 3 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.82

& 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.71 & 8.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 & 8.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.98 & 7.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.57 & 7.55 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.06 (s, 2H), 5.5 - 4.8 (bs, 1H). M.S. 実測値 C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 432.08 (M+H)<sup>+</sup>.

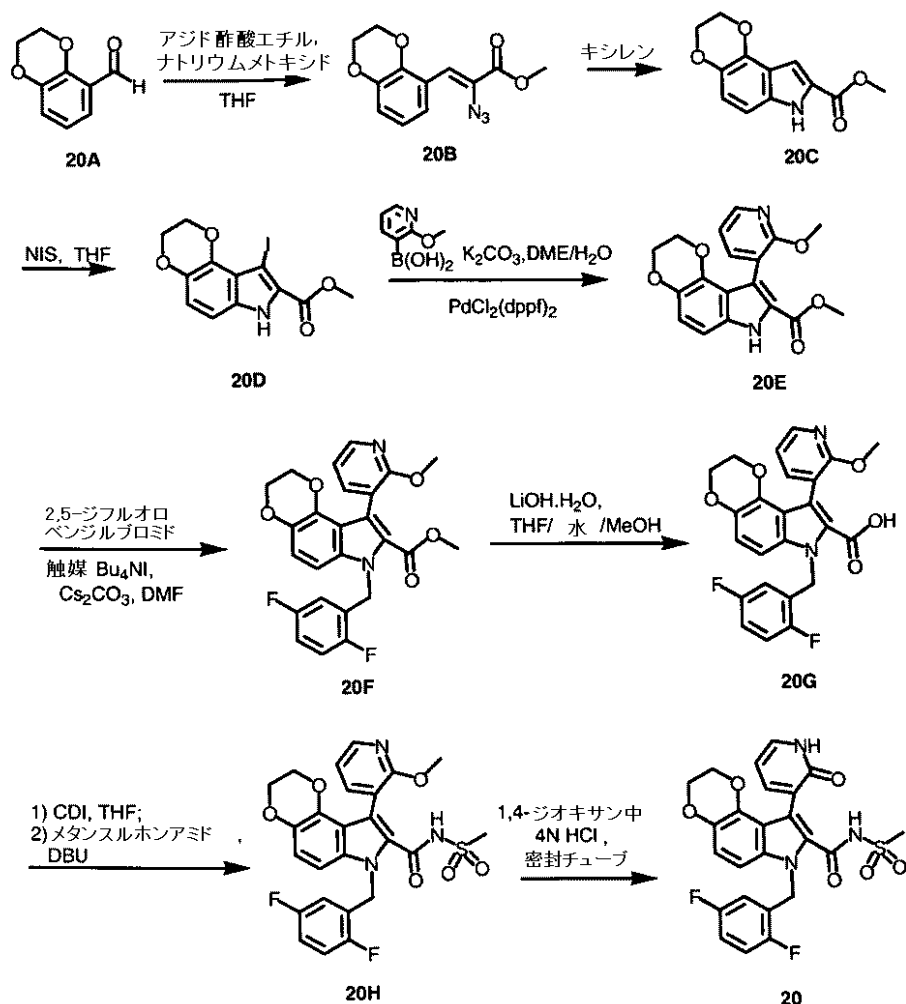
20

実施例 5

化合物 2 0 の調製

【 0 5 4 7 】

## 【化 2 0 4】



10

20

## 工程 A - 化合物 2 0 B の合成

メタノール中の新たに調製したナトリウムメトキシドの溶液（86 mL の乾燥メタノール中に 175 mg のナトリウムを溶解することによって調製）を、ジクロロメタン（100 mL）中の 2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-5-カルバルデヒド、20A（Fluka、6.13 g、37.30 mmol）、およびアジド酢酸エチル（12.04 g、93.23 mmol）の冷却（ $-20^\circ\text{C}$ 、内部温度）溶液に滴下して加えた。1 時間後、さらなるメタノール（50 mL）を、内部温度が  $-10^\circ\text{C}$  よりも高くないようにゆっくりと加えた。得られた混合物を  $-10^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌し、次いで、1 時間にわたって  $0^\circ\text{C}$  まで温めた。この反応混液を飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（150 mL）で希釈した。層を分離し、有機層を水（50 mL）およびブライン（80 mL）で連続的に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し（Biotage 75-S カラム；グラジエント：ヘキサン中 0～40% 酢酸エチル）、化合物 20B を得た（6.20 g、64%）。

30

40

## 【0 5 4 8】

## 【化 2 0 5 - 1】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  11.84 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.35 - 4.33 (m, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

## 工程 B - 化合物 2 0 C の合成

化合物 20B（8.04 g、30.78 mmol）をキシレン（153 mL、0.5 M

50

溶液) 中に取り、得られた溶液を 150 °C に加熱し、この温度において 20 分間攪拌させた。この反応混液をゆっくりと室温まで冷却し、形成した結晶性固形物 (化合物 20C) を濾過によって収集した。濾液を真空中で濃縮し、固形残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (Biotage 40-M カラム; グラジエント: ヘキサン中 0 ~ 40 % 酢酸エチル) を使用して精製し、さらなる量の化合物 20C を得た (合わせた収量 = 2.5 g、35 %)。

【0549】

【化205-2】

M.S. 実測値

10

$C_{12}H_{11}NO_4$ : 234.26 (M+H)<sup>+</sup>.

工程 C - 化合物 20D の合成

107 mL THF 中の化合物 20C (2.50 g、10.72 mmol) の -78 °C 溶液に、N-ヨードスクシンイミド (2.65 g、11.79 mmol) を加えた。この反応溶液は TLC 分析 (ヘキサン中 20 % 酢酸エチル) が化合物 20C の消失を示すまで攪拌した。この反応混液は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、次いで、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、水 (40 mL)、およびブライン (50 mL) で別々に洗浄した。有機層は硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (Biotage 25-S カラム; グラジエント: ヘキサン中 0 ~ 40 % 酢酸エチル) を使用して精製し、化合物 20D (2.60 g、68 %) を得た。

20

【0550】

【化206-1】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12.13

(s, 1H), 6.93 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.33 (m, 2H), 4.24 - 4.23 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).

工程 D - 化合物 20E の合成

30

1, 2-ジメトキシエタン (70 mL) 中の化合物 20D (2.54 g、7.07 mmol) の溶液に室温で Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 モル%, 577 mg) を加え、この混合溶液を室温で 15 分間脱気した (真空/アルゴンフラッシュ)。1 M 炭酸カリウム水溶液 (5.86 g、42.42 mmol) を加え、得られた反応混液を 90 °C で 1 時間攪拌した。この反応溶液を室温まで冷却し、次いで酢酸エチル (80 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗残渣を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (Biotage 25-S カラム; グラジエント: ヘキサン中 5 ~ 50 % 酢酸エチル) を使用して精製し、化合物 20E を得た (725 mg、30 %)。

40

【0551】

【化206-2】

M.S.

実測値  $C_{18}H_{16}N_2O_5$ : 341.20 (M+H)<sup>+</sup>.

工程 E - 化合物 20F の合成

DMF (11 mL) 中の 20E (350 mg、1.03 mmol) の 0 °C 溶液に、2, 5-ジフルオロベンジルブロミド (234 mg、1.13 mmol) および炭酸セシウム (1.00 g、3.08 mmol) を攪拌しながら加えた。氷浴を取り外し、触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウム (約 20 mg) を加えた。この反応溶液を室温で 2 時間攪

50

拌し、次いで、酢酸エチル（200 mL）で希釈した。得られた溶液を水（3×45 mL）およびブライン（80 mL）で連続して洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗残渣を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（Biota 25-Sカラム；グラジエント：ヘキサン中0～25%酢酸エチル）を使用して精製し、化合物20Fを得た（380 mg、80%）。

【0552】

工程F－化合物20Gの合成

テトラヒドロフラン／水／メタノール（4：1：1）の混合物12 mL中の化合物20F（350 mg、0.78 mmol）の溶液に、水酸化リチウム－水和物（163 mg、3.92 mmol）を加えた。この反応溶液を60℃に加熱し、この温度で7時間攪拌させ、次いで、HCl水溶液（1 N、50 mL）で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン（3×40 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（亜硫酸マグネシウム）、濾過し、そして真空中で濃縮して化合物20Gを白色固形物として得（335 mg、95%）、これをさらなる精製なしで使用した。

【0553】

【化206－3】

M.S. 実測値

$C_{24}H_{18}F_2N_2O_5$ : 453.11 (M+H)<sup>+</sup>.

工程G－化合物20Hの合成

テトラヒドロフラン（3.1 mL）中の化合物20G（140 mg、0.31 mmol）の溶液に、カルボニルジイミダゾール（56.8 mg、0.35 mmol）を加えた。得られた混合液を2時間、還流で攪拌し、次いで、室温まで冷却した。メタンスルホンアミド（38.3 mg、0.40 mmol）および1,8-ジアザビシクロ（5.4.0）ウンデクーフーエン（0.057 mL、0.40 mmol）を加え、得られた反応混液を70℃で18時間攪拌した。この反応混液を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、得られた溶液を1 N HCl水溶液（20 mL）およびブライン（30 mL）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗残渣を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（Biota 25-Sカラム；グラジエント：塩化メチレン中0～20%アセトン）を使用して精製し、化合物20Hを得た（110 mg、67%）。

【0554】

【化207】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 11.61

(s, 1H), 8.13 & 8.11 (dd, J= 1.5 Hz, 5.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H),

7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 9.5 Hz, 1H),

6.61 - 6.56 (m, 1H), 5.63 (d, J= 7.3 Hz, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).

工程H－化合物20の合成

化合物20H（100 mg、0.189 mmol）を、圧力管中でHCl（1,4-ジオキサン中4 N、4.0 mL）に溶解した。メタノール（3.0 mL）を加え、そして反応混液を90℃に加熱し、密封したチューブ中で3時間この温度のままにした。この反応混液を室温まで冷却し、次いで、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCを使用して精製し、化合物20を得た（67 mg、69%）。

【0555】

10

20

30

40

【化 2 0 8】

<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12.67 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 7.76 & 7.74 (dd, J= 2.2 Hz, 6.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.04 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 6.52 (t, J= 6.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 4H), 3.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 162.66, 160.91, 158.98, 157.07, 156.63, 154.70, 145.48, 136.95, 136.40, 135.16, 133.69, 128.51, 126.82, 123.03, 116.99, 115.89, 114.97, 113.75, 106.67, 103.16, 64.12, 63.52, 41.59, 41.04.

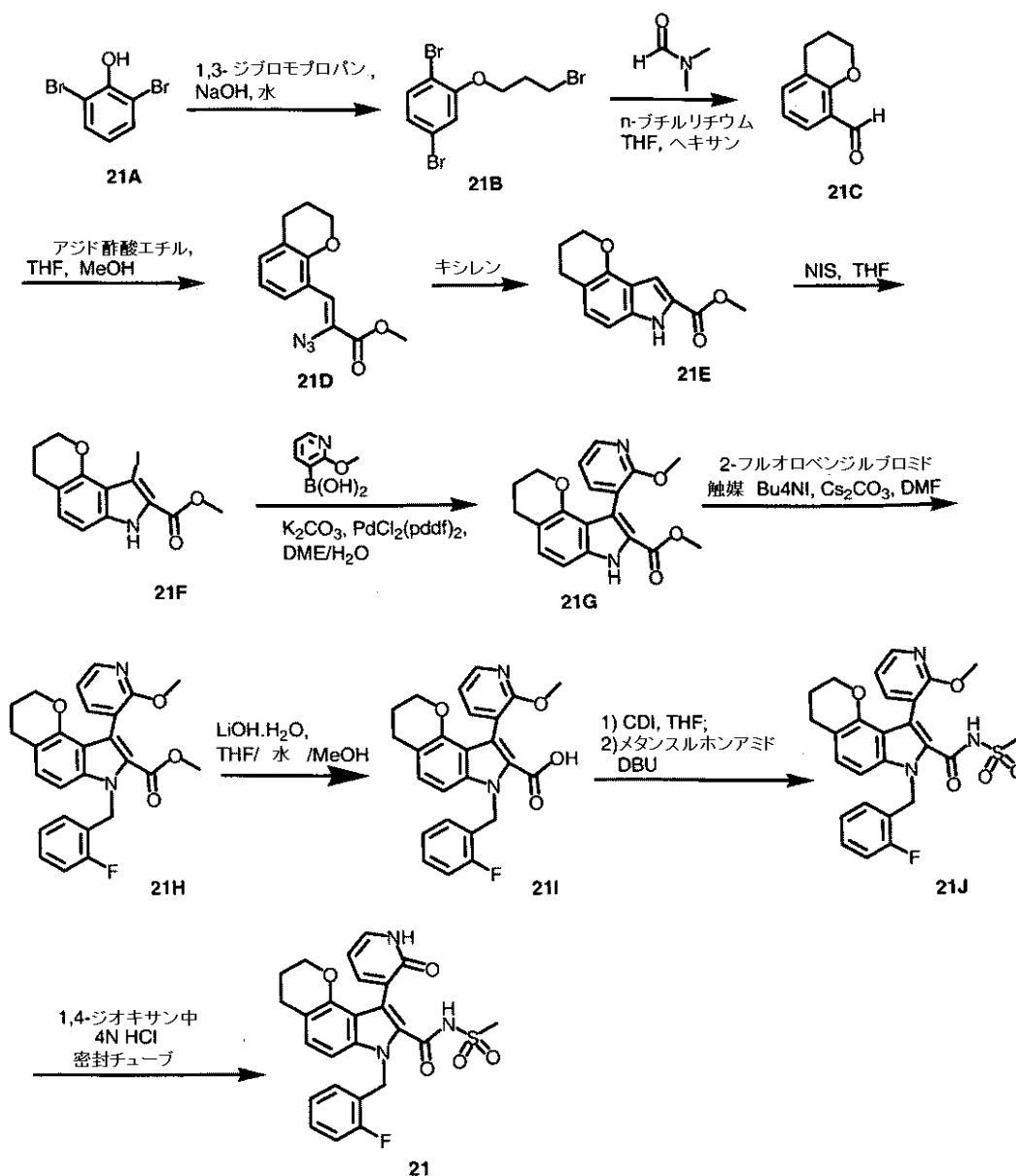
10

実施例 6

化合物 2 1 の調製

【 0 5 5 6】

【化 2 0 9】



20

30

40

工程 A - 化合物 2 1 B の合成

1, 3-ジブロモプロパン (Aldrich、4. 00 g、19. 85 mmol) を、  
水 (20 mL) 中の水酸化ナトリウム (873 mg、21. 83 mmol) および 2, 6

50

ージブロモフェノール (21A、Alfa Aesar、5.00g、19.85mmol) の溶液に加え、この混合液を18時間還流しながら攪拌した。この反応混液を室温まで冷却し、エーテル (2×100mL) で抽出した。合わせた有機層を、1N KOH水溶液 (20mL)、続いてブライン (20mL) で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣を、Biota ge 40-Mカラム (グラジエント: ヘキサン中0~5%エーテル) を使用して精製し、化合物21Bを無色油状物として得た (4.80g、65%)。

【0557】

【化210】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (d, J= 7.32 Hz, 2H), 6.87

10

(t, J= 8.1 Hz, 1H), 4.14 (t, J= 5.49 Hz, 2H), 3.74 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H).

工程B—化合物21Cの合成

乾燥THF (240mL) およびヘキサン (40mL) 中の化合物21B (10.9g、29.23mmol) の溶液に、無水雰囲気下、-78℃で、n-ブチルリチウム (トルエン中2.5M溶液の20mL) を滴下して加えた。添加の間、溶液の内部温度を5℃未満に維持した。この反応混液を約5℃で4時間攪拌し、その後、さらなるn-ブチルリチウムのゆっくりとした添加を行った (20mlヘキサンに希釈した、トルエン中2.5M溶液を5.8mL)。得られた混合液を5℃で0.5時間攪拌し、続いて、10mLのTHF中のジメチルホルムアミド (3.38mL、43.84mmol) の溶液の添加を行った。この反応混液を5℃で10分間攪拌し、次いで、室温まで温め、さらに0.5時間攪拌し、そして1N HCl溶液 (100mL) でクエンチした。層を分離させ、そして水層をエーテル (3×200mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残渣を、Biota ge-75Mシリカゲルカラム (グラジエント: ヘキサン中0~20%酢酸エチル) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物21Cを得た (4.20g、88%)。

20

【0558】

【化211】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.41 (s,

30

1H), 7.64 & 7.63 (dd, J= 1.5 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.13 Hz, 1H), 6.89 (t, J= 7.3 Hz, 1H),

4.30 (t, J= 5.1 Hz, 2H), 2.83 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 2H).

工程C—化合物21Dの合成

10mLのメタノールおよび10mLのTHF中の化合物21C (25.89mmol) の溶液に、0℃でアジド酢酸エチル (10.0g、77.69mmol) の溶液を加えた。この反応溶液を-20℃に冷却し、メタノール中で新たに調製したナトリウムメトキシドの溶液 (80mLのメタノール中に1.78gナトリウムを溶解することによって調製) を滴下して加えた (内部温度を5℃未満に保持した)。この反応混液を約5℃で0.5時間攪拌し、次いで、0℃で5時間攪拌した。反応は、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20mL) でクエンチし、次いで、酢酸エチル (400mL) および水 (80mL) を加え、そして層を分離させた。有機層をブライン (80mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた粗生成物を、Biota ge-75Mカラム (グラジエント: ヘキサン中0~25%酢酸エチル) 上で精製し、化合物21Dを得た (2.68g、41%)。

40

【0559】

## 【化 2 1 2】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ 8.00 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.86 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 4.25 (t, J= 5.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H).

## 工程 D - 化合物 2 1 E の合成

化合物 2 1 D (2.0 g、7.71 mmol) を 40 mL のキシレンに溶解した。この混合液を 160 °C で 10 分間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、そして元の体積の半分まで真空中で濃縮した。次いで、この濃縮溶液を 30 分間氷水浴に浸し白色沈殿物を得た。その後、溶液を真空中で濃縮して固形物を得、これを収集し、ヘキサンで洗浄し (2 × 10 mL)、次いで真空中で濃縮し、化合物 2 1 E (1.3 g、73%) を得た。

## 【0 5 6 0】

## 【化 2 1 3】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):

δ 11.81 (s, 1H), 6.99 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 6.91 (q, J= 8.5 Hz, 3.2 Hz, 2H), 4.23 (t, J= 4.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.73 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.95 (m, 2H).

## 工程 E - 化合物 2 1 F の合成

50 mL の THF 中の化合物 2 1 E (1.82 g、7.87 mmol) の溶液に、-78 °C で 20 mL の THF 中の N-ヨードスクシンイミド (1.1 当量、1.17 g) の溶液を加えた。添加が完了した後 (約 10 分間)、この反応溶液を -78 °C で 15 分間攪拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を添加することによりクエンチした。この混合物を室温まで温め、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そして有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL) およびブライン (50 mL) で別々に洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗生成物を得、これを Biota g e 40-M シリカゲルカラム (グラジエント: ヘキサン中 0 ~ 30 % THF) で精製し、化合物 2 1 F を得た (1.47 g、53%)。C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>3</sub> に対する M. S. 実測値: 357.83 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0 5 6 1】

## 工程 F - 化合物 2 1 G の合成

化合物 2 1 F (1.45 g、4.06 mmol) を室温で 40 mL の 1, 2-ジメトキシエタンに溶解した。この混合物を脱気し (真空 / アルゴンフラッシュ)、次いで、PdCl<sub>2</sub> (dppf)<sub>2</sub> (10 モル%, 331 mg) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。次いで、炭酸カリウムの溶液 (24.3 mL の 1 M 水溶液) を加え、得られた茶色の反応混液を 85 °C で 1 時間攪拌した。この反応混液を室温まで冷却し、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そして層を分離させた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) で別々に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗残渣を得、これを Biota g e 40-M カラム (グラジエント: ヘキサン中 0 ~ 40 % 酢酸エチル) 上で精製し、化合物 2 1 G を得た (720 mg、53%)。

## 【0 5 6 2】

## 【化 2 1 4】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 11.81 (s, 1H), 8.10 & 8.09 (dd, J= 2.2 Hz, 5.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 & 7.55 (dd, J= 1.5 Hz, 7.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (M, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H).

## 工程 G - 化合物 2 1 H の合成

10

20

30

40

50

10 mLのDMF中の化合物21Gの溶液(500 mg; 1.48 mmol)に、2-フルオロベンジルブロミド(335 mg、1.77 mmol)および炭酸セシウム(1.20 g、3.69 mmol)を0℃で加えた。次いで、氷水浴を取り外し、触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウム(約20 mg)を加えた。1時間攪拌後、この混合物を酢酸エチル(80 mL)で希釈し、次いで、水(2×10 mL)およびブライン(10 mL)で別々に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗残渣を得、これをBiota 40-Mカラム(グラジエント:ヘキサン中0~25%酢酸エチル)で精製し、化合物21Hを得た(410 mg、66%)。

【0563】

【化215-1】

10

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):

δ 8.11 & 8.10 (dd, J= 1.9 Hz & 5.0 Hz, 1H), 7.62 + 7.61 (dd, J= 2.2 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.29 (q, J= 6.9 Hz & 7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 4H), 6.63 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J= 16.7 Hz, 1H), 5.75 (d, J= 16.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.72 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 2H).

工程H-化合物21Iの合成

8 mLのTHF/水/メタノール混合物(2:1:1)中の化合物21H(400 mg、0.90 mmol)の溶液に、水酸化リチウム一水和物(188 mg、4.48 mmol)を加えた。この反応溶液を65℃まで加熱し、この温度で3時間攪拌させた。次いで、この反応混液を室温まで冷却し、この混合物を1N HCl水溶液(50 mL)で希釈した。水層をジクロロメタン(3×40 mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して化合物21Iを得(383 mg、99%)、これをさらなる精製なしで使用した。

20

【0564】

工程I-化合物21Jの合成

3 mLのTHF中の化合物21I(150 mg、0.35 mmol)の溶液に、カルボニルジイミダゾール(67 mg、0.42 mmol)を室温で加えた。この反応物を70℃に加熱し、この温度で2時間攪拌させ、次いで、室温まで冷却した。次いで、メタンスルホンアミド(40 mg、0.42 mmol)およびDBU(79 mg、0.52 mmol)を加え、得られた溶液を45℃で18時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(60 mL)で希釈し、1N HCl(10 mL)およびブライン(10 mL)で別々に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗残渣を得、これをBiota 25-Sカラム(グラジエント:ジクロロメタン中0~20% THF)上で精製し、化合物21Jを得た(122 mg、70%)。

30

【0565】

【化215-2】

M.S. 実測値

40

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 510.13 (M+H)<sup>+</sup>.

工程J-化合物21の合成

化合物21J(110 mg、0.22 mmol)を、圧力管中で、1,4-ジオキサン(3.0 mL)中の4N HClに溶解した。メタノール(1.0 mL)を加え、反応混液を、密封チューブ中で90℃で3時間攪拌した。この反応混液を室温まで冷却し、次いで真空中で濃縮した。得られた粗残渣を逆相HPLCを使用して精製して、化合物21(81 mg、78%)を得た。

【0566】

【化 2 1 6】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12.67 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 7.68 & 7.67 (dd,  $J$ = 1.9 Hz & 6.9 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$ = 4.1 Hz, 1H), 7.31 (q,  $J$ = 5.7 Hz & 7.3 Hz, 1H), 7.21 (t,  $J$ = 9.3 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 3H), 6.80 (t,  $J$ = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (t,  $J$ = 6.6 Hz, 1H), 5.7 (s, 2H), 3.98 (t,  $J$ = 4.7 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.72 (t,  $J$ = 6.2 Hz, 2H), 1.90 - 1.86 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  162.73, 161.04, 160.49, 158.54, 149.25, 145.63, 137.84, 135.07, 129.20, 128.51, 127.71, 124.76, 124.45, 123.40, 115.23, 115.11, 114.29, 112.23, 106.71, 102.77, 65.77, 41.50, 41.02, 23.91, 21.66; M.S. 実測値  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ : 496.15 (M+H) $^+$ .

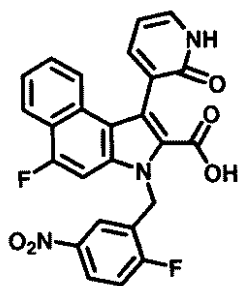
10

実施例 7

化合物 2 7 の調製

【0 5 6 7】

【化 2 1 7】



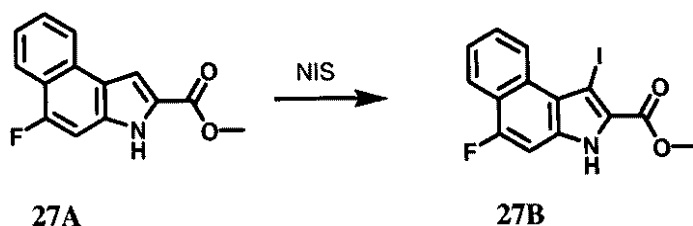
27

20

工程 A - 化合物 2 7 B の合成

【0 5 6 8】

【化 2 1 8】



27A

27B

30

化合物 2 7 A (市販品、1.0 g、4.11 mmol) を室温でクロロホルム (75 mL) 中に溶解し、得られた溶液に N-ヨードスクシンイミド (0.93 g、4.11 mmol) を加えた。得られた懸濁液を室温で 24 時間攪拌させ、次いで、この反応混液を真空中で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、得られた溶液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして真空中で濃縮して化合物 2 7 B を得 (1.5 g)、これをさらなる精製なしで使用した。

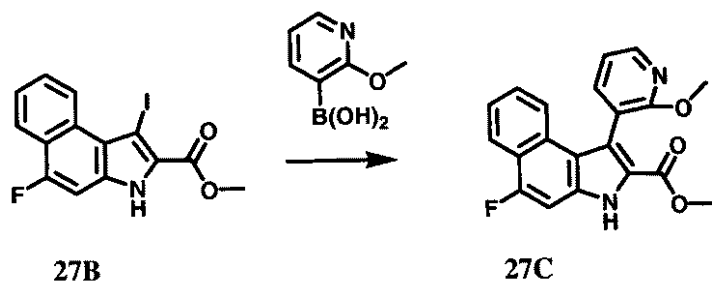
40

【0 5 6 9】

工程 B - 化合物 2 7 C の合成

【0 5 7 0】

【化 2 1 9 - 1】



10

1, 2-ジメトキシエタン (75 mL) 中の化合物 27B の溶液に、PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (10 モル%、0.34 g、0.411 mmol) を加え、この混合液を 95 °C に加熱し、この温度で 30 分間攪拌させた。次いで、2-メトキシ-3-ピリジンボロン酸 (12.33 mmol) および炭酸カリウム (12.33 mmol)、水 (25 mL) を、10 分間隔で 3 回に分けてこの反応溶液に加えた。得られた反応溶液を 90 °C で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。得られた溶液を、セライトのパッドを通して濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、化合物 27C を得た (0.6 g、40%)。

20

【0571】

【化 2 1 9 - 2】

M.S. 実測値: 351.03 (M+H)<sup>+</sup>.

工程 C - 化合物 27D の合成

【0572】

【化 2 2 0】



30

THF (5 mL) およびトリエチルアミン (0.2 mL) の化合物 27C (0.044 g、0.3 mmol) の溶液に、THF (2 mL) 中の塩化メタンスルホンル (0.01 mL) の溶液を滴下して加え、この反応溶液を、室温で 1 時間攪拌させた。ついで、この反応混液を真空中で濃縮し、得られた残渣を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空中で濃縮して化合物 27D を得、これをさらなる精製なしで使用した。

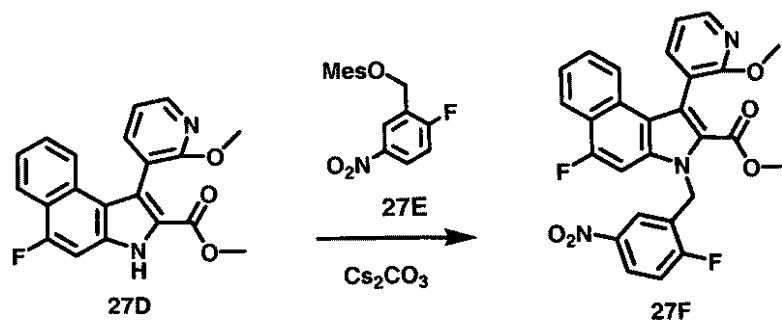
【0573】

40

工程 D - 化合物 27F の合成

【0574】

【化 2 2 1】



10

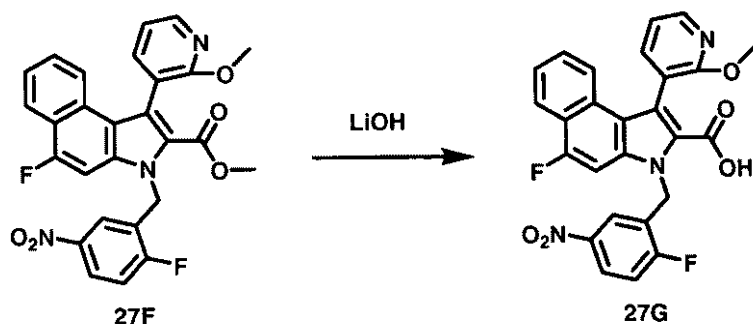
DMF (5 mL) 中の化合物 27E の溶液に、炭酸セシウム (0.099 g、0.3 mmol) および化合物 27D (0.105 g、0.3 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 24 時間攪拌させた。この反応混液を EtOAc で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空中で濃縮して化合物 27F (0.140 g) を得、これをさらなる精製なしで使用した。

【0 5 7 5】

工程 E - 化合物 27G の合成

【0 5 7 6】

【化 2 2 2】



20

水 / THF (計 20 mL) の 1 : 1 混合液中の化合物 27F の溶液に、水酸化リチウム (0.043 g、1.8 mmol) を加え、得られた反応溶液を 65 °C まで加熱し、この温度で約 15 時間攪拌させた。次いで、この反応混液を室温まで冷却し、HCl 水溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空中で濃縮して生成物である 0.136 g の 27G を得、これをさらなる精製なしで使用した。

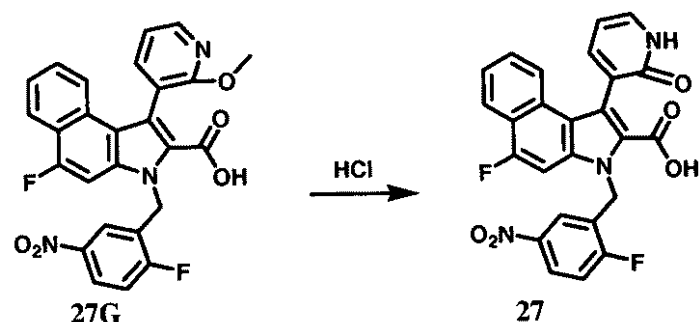
30

【0 5 7 7】

工程 F - 化合物 27 の合成

【0 5 7 8】

【化 2 2 3】



40

化合物 27G (0.01 g、0.02 mmol) を、圧力管の中で、1 mL ジオキサ

50

ン (1 mL) および 4 N HCl (1 mL) 中に溶解し、得られた反応混液を 90 °C に加熱し、1 時間この温度のままにした。この反応混液を室温まで冷却し、次いで、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) を使用して精製して化合物 27H を得た (3 mg、30%)。

【0579】

【化224】

M.S. 実測値: 476.3

(M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.22(m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 4H), 6.60 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.00 (m, 1H).

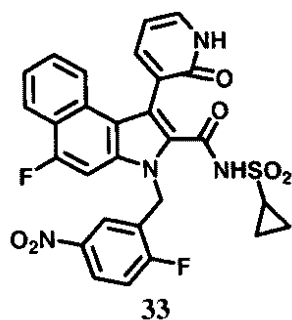
10

実施例 8

化合物 33 の調製

【0580】

【化225】

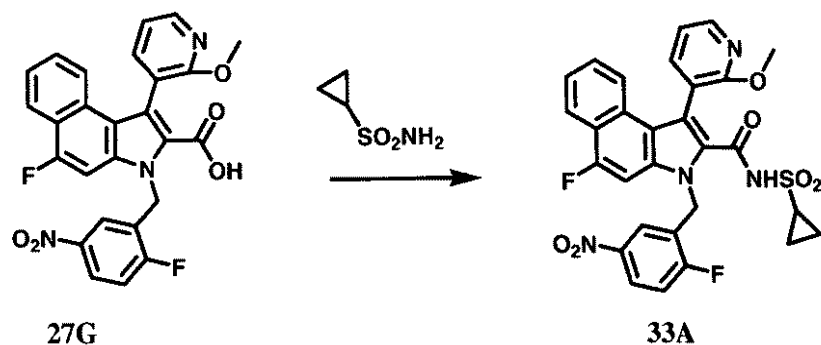


20

工程 G - 化合物 33A の合成

【0581】

【化226】



30

化合物 27G (120 mg、0.25 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) で希釈し、得られた溶液にカルボニルジイミダゾール (49 mg、0.3 mmol) を加え、得られた反応溶液を加熱して還流し、この温度で 1 時間攪拌させた。この反応混液を室温まで冷却し、シクロプロパンスルホンアミド (36 mg、0.3 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデケー-7-エン (0.3 mmol) を加え、得られた反応溶液を室温で約 15 分間攪拌させた。次いで、この反応混液を真空中で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (100 mL) および 1 N HCl (10 mL) で希釈した。次いで、この混合物を水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、層を分離し、そして水層を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して粗生成物を得、これを、フラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して化合物 33A (70 mg、47%) を得、これをさらなる精製なしで使用した。

40

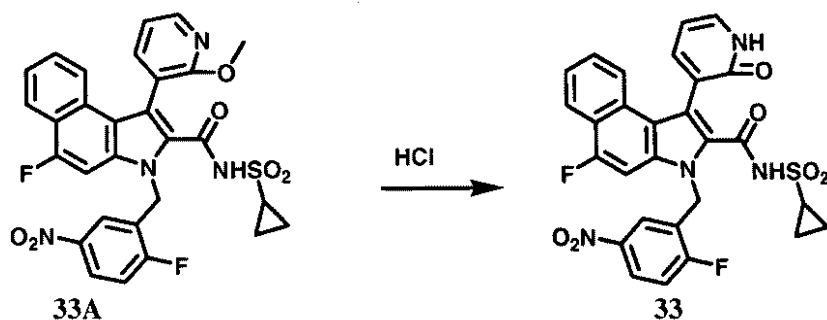
【0582】

工程 G - 化合物 33 の合成

50

【 0 5 8 3 】

【 化 2 2 7 】



10

化合物 3 3 A ( 7 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) を、圧力管の中でジオキサン ( 3 m L ) および 4 N H C l ( 2 m L ) の混合物中で溶解し、得られた反応溶液を 9 0 ° C に加熱し、1 時間この温度のままにした。次いで、この反応混液を室温まで冷却し、真空中で濃縮して粗残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して化合物 3 3 ( 1 4 m g 、 2 1 % ) を得た。

【 0 5 8 4 】

【 化 2 2 8 】

M.S.実測値: 579.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H

20

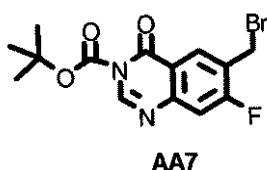
NMR (500 MHz, DMSO): δ 8.25 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.00 (d, J = 17.0, 1H), 5.92 (d, J = 17.0, 1H), 2.84 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 4H).

## 実施例 9

中間体化合物 A A 7 の調製

【 0 5 8 5 】

【 化 2 2 9 】

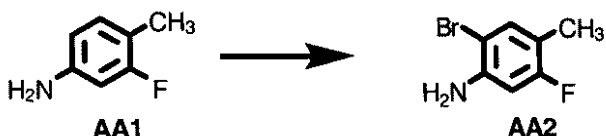


30

工程 A - 化合物 A A 2 の合成

【 0 5 8 6 】

【 化 2 3 0 】



40

無水ジクロロメタン ( 1 3 0 m L ) 中の化合物 A A 1 ( 6 . 0 0 g 、 4 7 . 9 m m o l ) および無水炭酸カリウム ( 6 . 7 0 g 、 4 8 . 5 m m o l ) の混合物を、塩 - 氷浴中で - 1 5 ° C に冷却し、次いで、無水ジクロロメタン ( 8 0 m L ) 中の臭素 ( 7 . 7 0 g 、 4 8 . 2 m m o l ) の溶液に滴下して加えた。添加が完了した後、この反応溶液を - 1 5 ° C で 1 時間攪拌させた。氷水 ( 1 0 0 m L ) をこの反応混液に加え、水層をジクロロメタン ( 2 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して化合物 A A 2 を得 ( 1 1 . 0 g 、 定量 ) 、これをさらなる精製なしで使用した。

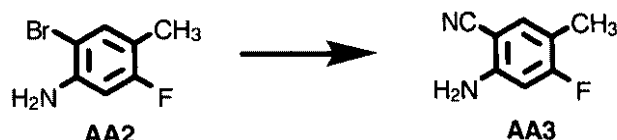
【 0 5 8 7 】

50

## 工程 B - 化合物 A A 3 の合成

【 0 5 8 8 】

【 化 2 3 1 】



化合物 A A 2 を D M F ( 1 5 0 m L ) に溶解し、この溶液にシアン化銅 ( I ) ( 1 1 . 0 g 、 1 2 3 m m o l ) を加えた。この混合物を 1 6 0 ° C に加熱し、この温度で 2 0 時間 10  
 攪拌させた。水 ( 2 0 0 m L ) を用いて室温まで冷却後、塩化鉄 ( I I I ) ( 4 2 . 0 g 、 1 5 5 m m o l ) および濃塩酸 ( 2 0 m L ) をこの反応混液に加え、得られた反応溶液  
 を 4 5 分間攪拌した。次いで、この反応混液を、市販の水酸化アンモニウム溶液を使用して  
 p H > 1 0 に塩基性化した。次いで、この塩基性溶液を酢酸エチル ( 4 × 4 0 0 m L )  
 で抽出した。合わせた有機性抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し  
 、そして真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精  
 製し、化合物 A A 3 ( 5 . 8 2 g 、 8 1 % ) を得た。

【 0 5 8 9 】

【 化 2 3 2 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J =

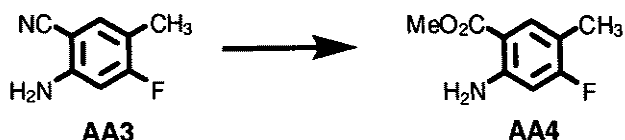
20

12.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 2 H), 2.08 (s, 3 H).

## 工程 C - 化合物 A A 4 の合成

【 0 5 9 0 】

【 化 2 3 3 】



無水メタノール ( 1 5 m L ) 中の A A 3 ( 2 . 0 g 、 1 3 . 3 m m o l ) の溶液に、室  
 温で濃硫酸 ( 4 . 0 m L ) を加えた。この反応混液を 7 0 ° C まで加熱し、4 日間攪拌した  
 。室温まで冷却した後、これを氷水に注いだ。次いで、この混合物を酢酸エチル ( 2 0 0  
 m L ) で希釈し、市販の水酸化アンモニウム溶液を用いて塩基性にした ( p H > 1 0 ) 。  
 層を分離させた。水層を酢酸エチル ( 2 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機溶液を  
 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラ  
 フィーを使用して精製して化合物 A A 4 ( 1 . 0 g 、 4 1 % ) を得、一部の A A 3 を回収  
 した。

【 0 5 9 1 】

【 化 2 3 4 】

30

<sup>1</sup>H NMR

40

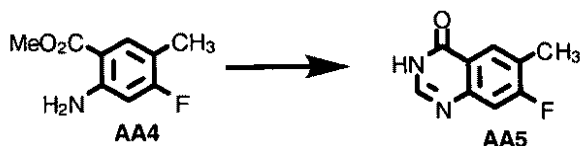
(400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 2 H), 6.51 (d, J = 12.0 Hz, 1 H),

3.77 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H).

## 工程 D - 化合物 A A 5 の合成

【 0 5 9 2 】

## 【化 2 3 5 - 1】



ホルムアミド（6.0 mL）中の化合物 AA 4（500 mg、2.73 mmol）の溶液を、油浴中で 150℃ に加熱し、18 時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル（100 mL）および水（100 mL）を加え、層を分離させた。有機溶液を水（2×60 mL）で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空中で濃縮して粗生成物 AA 5 を得（0.50 g、定量）、これをさらなる精製なしで使用した。

【0 5 9 3】

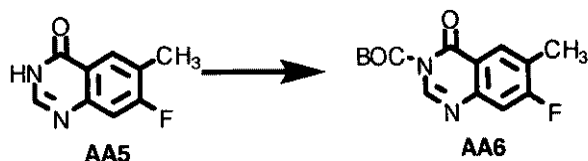
## 【化 2 3 5 - 2】

**MS 実測値** C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O: 179.0 (M+H)<sup>+</sup>.

工程 E - 化合物 AA 6 の合成

【0 5 9 4】

## 【化 2 3 6 - 1】



無水 THF（20 mL）中の AA 5（工程 4 より）の溶液に、室温でジ-tert-ブチルジカルボネート（1.84 g、8.43 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（350 mg、2.86 mmol）、およびトリエチルアミン（0.40 mL、2.87 mmol）を加えた。この反応混液を 18 時間攪拌した。酢酸エチル（100 mL）および水（100 mL）を加え、層を分離させた。水層を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機溶液を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して化合物 AA 6 を得た（285 mg、36%）。

【0 5 9 5】

## 【化 2 3 6 - 2】

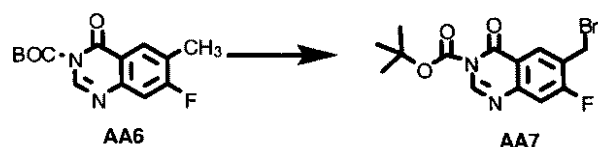
**MS 実測値**

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 179.0 (M+H-100)<sup>+</sup>.

工程 F - 化合物 AA 7 - の合成

【0 5 9 6】

## 【化 2 3 7】



無水四塩化炭素（60 mL）中の AA 6（282 mg、1.01 mmol）、NBS（253 mg、1.42 mmol）、および AIBN（58 mg、0.353 mmol）の混合溶液を油浴中で 90℃ に加熱し、4 時間攪拌した。室温までの冷却および真空中での濃縮後、残渣を酢酸エチル（100 mL）および水（100 mL）中に溶解した。層を分離させた。有機溶液を水（100 mL）で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空中で濃縮して粗生成物 AA 7 を得（453 mg、定量）、これをさらなる精製なしで使用し

た。

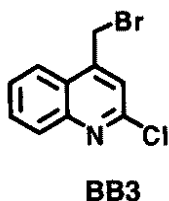
【0597】

実施例10

中間体化合物BB3の調製

【0598】

【化238】

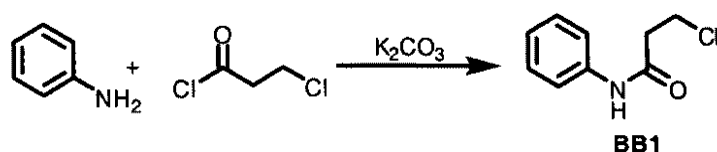


10

工程A—化合物BB1—の合成

【0599】

【化239】



20

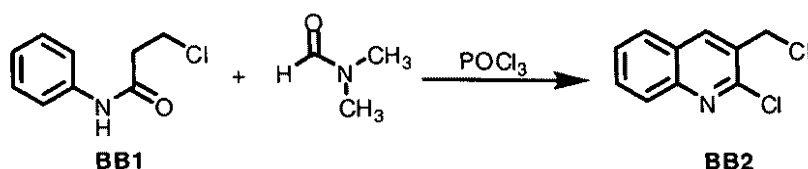
アニリン（65.04 mL、713.8 mmol）、炭酸カリウム（54.4 g、394 mmol）、および水（300 mL）の混合物を2000 mLフラスコに加えた。得られた反応溶液を、室温の水浴を使用して室温に維持し、機械攪拌器を用いて攪拌した。3-クロロプロピオンクロライド（75.18 mL、787.6 mmol）を、さらなる漏斗を介して滴下して加え、得られた懸濁液を室温で3時間攪拌させた。この反応混液を濾過し、収集した固形物を、水（300 mL）、HCl水溶液（1 M、2×300 mL）、および水（300 mL）で連続的に洗浄し、次いで、乾燥して化合物BB1を得、これを精製なしで使用した（114.5 g、87%）。

【0600】

工程B—化合物BB2—の合成

【0601】

【化240】



30

N,N-ジメチルホルムアミド（53.7 mL、694 mmol）を三つ口フラスコに加え、0℃に冷却し、そして塩化ホスホリル（177.7 mL、1906 mmol）を滴下して処理した。この反応溶液を、この温度にて10分間攪拌し、3-クロロ-N-フェニルプロパンアミドBB1（50.00 g、272.3 mmol）で処理し、室温で30分間攪拌した。この反応混液を80℃で3時間加熱し、そしてゆっくりと水に注いだ。分離した固形物を濾過し、水（2×1000 mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（500 mL）で広範に洗浄し、そしてEtOAc（1 L）に取り込んだ。この溶液を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、真空中で濃縮させ、そして得られた残渣を沸騰ヘキサンから再結晶して、化合物BB2を得た（20 g）。

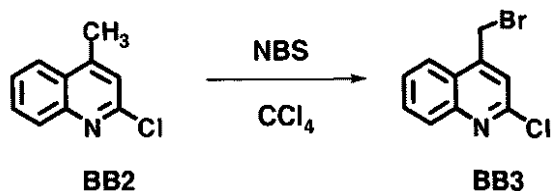
40

【0602】

工程C—化合物BB3—の合成

【0603】

【化 2 4 1】



四塩化炭素（50 mL）中の化合物 BB2（Fluka-Aldrich、1.5 g、8.44 mmol）、NBS（1.8 g、10.11 mmol）の混合物を加熱して還流し、次いで、過酸化ベンゾイル（0.21 g、0.866 mmol）を加えた。得られた懸濁液を、19時間、還流しながら攪拌させ、次いで、室温まで冷却し、そして濾過した。濾液を飽和炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空中で濃縮して、約50%のBB3を含んでいる混合物（1.7 g）を得、これをさらなる精製なしで使用した。

10

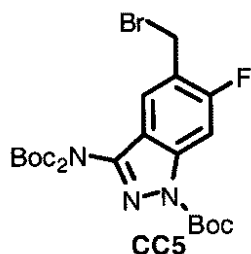
【0604】

実施例 11

中間体化合物 CC5 の調製

【0605】

【化 2 4 2】

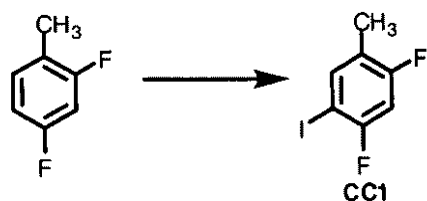


20

工程 A - 化合物 CC1 の合成

【0606】

【化 2 4 3】



30

トリフルオロ酢酸（12.29 mL、159.5 mmol）中の2,4-ジフルオロトルエン（4.72 g、36.8 mmol）の溶液を0℃に冷却し、次いで、N-ヨードスクシンイミド（9.59 g、42.6 mmol）を加え、得られた反応溶液を約15分間室温で攪拌させた。次いで、この反応混液を真空中で濃縮し、得られた残渣をヘキサン（100 mL）中に溶解し、チオ硫酸ナトリウム水溶液（100 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、次いで、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、そして真空中で濃縮させた。得られた残渣を、バルブツバルブ（bulb-to-bulb）蒸留を使用して精製して、化合物 CC1（7.2 g、77%）を無色油状物として得た。

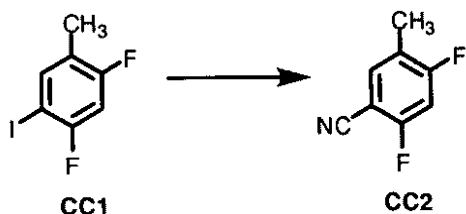
40

【0607】

工程 B - 化合物 CC2 の合成

【0608】

## 【化 2 4 4】



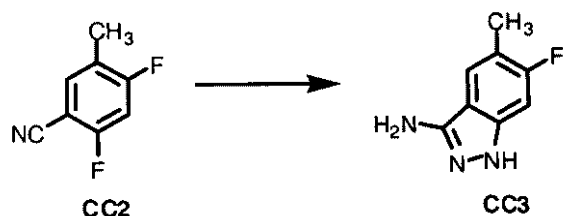
DMF (30 mL) 中の化合物 CC1 (7.11 g、28.0 mmol)、シアン化亜鉛 (1.97 g、16.8 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (3.23 g、2.80 mmol) の溶液を 90℃ に加熱し、この温度で 1.5 時間攪拌させた。この反応混液を真空中で濃縮し、得られた残渣を水 (400 mL) に取り、エーテル (400 mL) で抽出した。有機抽出物を水酸化アンモニウム水溶液 (1 N) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、EtOAc/ヘキサン) を使用して精製し、生成物およびトリフェニルホスフィンを含んだ混合物を得た。この混合物を、1 mm/Hg、45℃ における昇華を使用してさらに精製して、化合物 CC2 を得た (1.8 g; 収率 = 42%)。

## 【0609】

工程 C - 化合物 CC3 の合成

## 【0610】

## 【化 2 4 5】



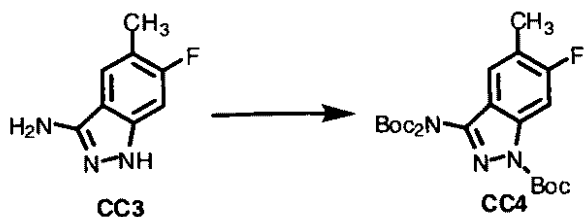
イソプロピルアルコール (50.00 mL、653.1 mmol) 中の化合物 CC2 (1.400 g、9.154 mmol) およびヒドラジン (0.700 mL、22.3 mmol) の溶液を加熱して還流し、この温度で 24 時間攪拌させた。この反応混液を室温まで冷却し、真空中で濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、アセトン/ヘキサン 0→50%) を使用して精製し、化合物 CC3 を得た (330 mg、22%)。

## 【0611】

工程 D - 化合物 CC4 の合成

## 【0612】

## 【化 2 4 6】



アセトニトリル (15.00 mL、287.2 mmol) 中の化合物 CC3 (330.00 mg、1.998 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.6163 g、11.98 mmol)、および 4-ジメチルアミノピリジン (48.817 mg、0.39959 mmol) の溶液を加熱して還流し、この温度で 2 時間攪拌させた。この反応混液を室温まで冷却し、真空中で濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュカラムクロ

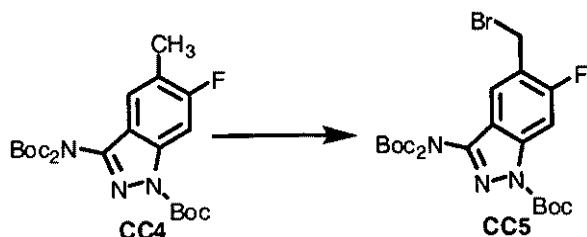
マトグラフィー（ $\text{SiO}_2$ 、 $\text{EtOAc}$ ／ヘキサン 0－20％）を使用して精製し、化合物 CC 4 を無色油状物として得た（640.00 mg、68％）。

【0613】

工程 E－化合物 CC 5 の合成

【0614】

【化247】



10

四塩化炭素（20.00 mL）中の化合物 CC 4（630.00 mg、1.3533 mmol）、*N*－ブロモスクシンイミド（337.22 mg、1.8947 mmol）、および過酸化ベンゾイル（65.563 mg、0.27067 mmol）の溶液を加熱して還流し、この温度で3時間攪拌させた。この反応混液を室温まで冷却し、真空中で濃縮し、そして得られた残渣を  $\text{EtOAc}$ （300 mL）中で溶解した。得られた溶液をチオ硫酸ナトリウム水溶液（100 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、乾燥させ（ $\text{MgSO}_4$ ）、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製し（ $\text{SiO}_2$ 、 $\text{EtOAc}$ ／ヘキサン）、化合物 CC 5 を無色油状物として得た。

20

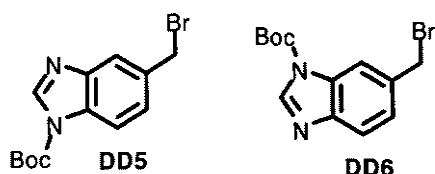
【0615】

実施例 12

中間体化合物 DD 5 および DD 6 の調製

【0616】

【化248】

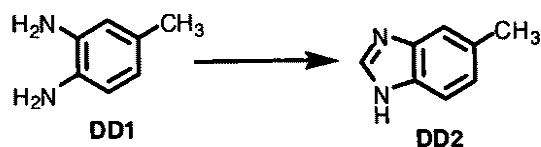


30

工程 A－化合物 DD 2 の合成

【0617】

【化249－1】



40

オルトギ酸トリメチル（15 mL）中の化合物 DD 1（3 g、24.5 mmol）の溶液を、2 滴の濃  $\text{HCl}$  水溶液で処理し、これを  $80^\circ\text{C}$  で2時間加熱した。この反応混液を室温まで冷却し、真空中で濃縮して、化合物 DD 2（3.65 g）を得、これをさらなる精製なしで使用した。

【0618】

【化249－2】

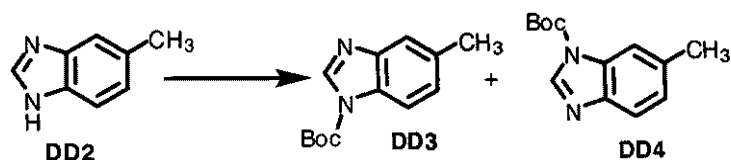
M.S. 実測値  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2$ : 133.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

工程 B－化合物 DD 3 および DD 4 の合成

50

【0619】

【化250】



CH<sub>3</sub>CN (65 mL) 中の化合物 DD2 (24.5 mmol) の溶液に、ジ-tertブチルジカーボネート (5.89 g、27.0 mmol)、トリエチルアミン (3.76 mL、27.0 mmol)、および 4-ジメチルアミノピリジン (300 mg、2.45 mmol) を加え、得られた反応溶液を 80 °C に加熱し、この温度で 1.5 時間攪拌させた。この反応混液を室温まで冷却し、真空中で濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン 5-20%) を使用して精製し、異性体化合物 DD3 および DD4 の混合物を得た (工程 A および B に対して 5.38%、94.3% の収率)。

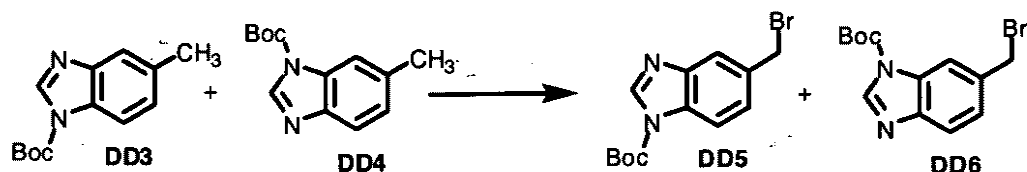
10

【0620】

工程 C - 化合物 DD5 および DD6 の合成

【0621】

【化251-1】



20

四塩化炭素 (40 mL) 中の化合物 DD3 および DD4 (2 g、8.61 mmol) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (1.6 g、9.04 mmol) および過酸化ベンゾイル (41.7 mg、0.1722 mmol) を加え、得られた反応溶液を 90 °C に加熱し、そしてこの温度で 12 時間攪拌させた。この反応溶液を室温まで冷却し、固形物を濾過して除き、濾液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空中で濃縮させ、化合物 DD5 および DD6 を得 (2.58 g)、これをさらなる精製なしで使用した。

30

【0622】

【化251-2】

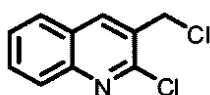
M.S. 実測値 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 334.7 (M+Na)<sup>+</sup>.

実施例 13

中間体化合物 BB2 の調製

【0623】

【化252】



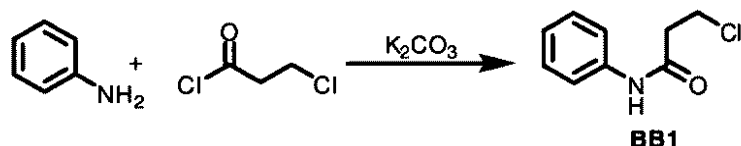
BB2

40

工程 A - 化合物 BB1 の合成

【0624】

## 【化 2 5 3】



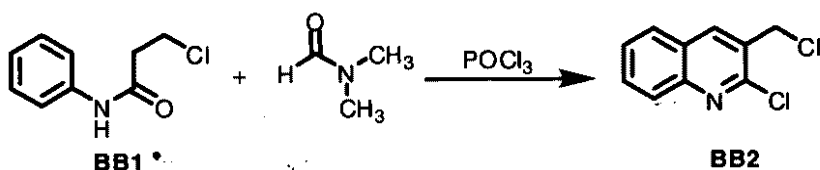
アニリン（65.04 mL、713.8 mmol）、炭酸カリウム（54.4 g、394 mmol）、および水（300 mL）の混合物を2000 mLフラスコに加えた。得られた反応溶液を、室温の水浴を使用して室温に維持し、機械撹拌子を用いて撹拌した。3-クロロプロピニルクロライド（75.18 mL、787.6 mmol）を、追加の漏斗を介して滴下して加え、得られた懸濁液を室温で3時間撹拌させた。この反応混液を濾過し、収集した固形物を水（300 mL）、HCl水溶液（1 M、2×300 mL）、および水（300 mL）で連続的に洗浄し、次いで、乾燥して化合物BB1を得、これをさらなる精製なしで使用した（114.5 g、87%）。

## 【0625】

工程B—化合物BB2の合成

## 【0626】

## 【化 2 5 4】



N, N-ジメチルホルムアミド（53.7 mL、694 mmol）を三つ口フラスコに加え、0℃まで冷却し、そして塩化ホスホリル（177.7 mL、1906 mmol）を滴下して処理した。この反応溶液をこの温度で10分間撹拌し、3-クロロ-N-フェニルプロパンアミドBB1（50.00 g、272.3 mmol）で処理し、そして30分間室温で撹拌した。この反応混液を80℃で3時間加熱し、ゆっくりと氷に注いだ。分離して取り出した固形物を濾過し、水（2×1000 mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（500 mL）で広範に洗浄し、EtOAc（1 L）に取り込んだ。この溶液を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、真空中で濃縮し、そして得られた残渣を沸騰ヘキサンから再結晶して、化合物BB2を得た（20 g）。

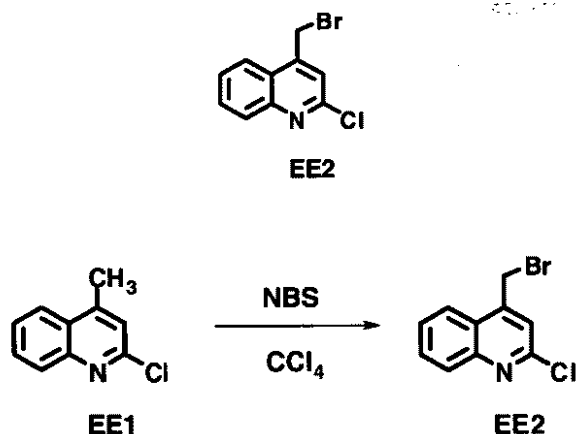
## 【0627】

実施例14

中間体化合物EE2の調製

## 【0628】

## 【化 2 5 5】



四塩化炭素（50 mL）中の化合物EE1（Fluka-Aldrich、1.5 g、

8. 44 mmol)、NBS (1.8 g、10.11 mmol) の混合物を加熱して還流し、次いで、過酸化ベンゾイル (0.21 g、0.866 mmol) を加えた。得られた懸濁液を、19時間、還流しながら攪拌させ、次いで、室温まで冷却し、そして濾過した。濾液を飽和炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空中で濃縮して、約50%の化合物EE2を含んでいる混合物 (1.7 g) を得、これをさらなる精製なしで使用した。

【0629】

選択した化学式 (I) の化合物についての LC-MS データは表1において以下に提供され、ここで、化合物の番号は、上記の明細書において示された化合物番号に対応する。

【0630】

【表1-1】

10

表1

選択した化学式(I)の化合物についてのLCMSデータ

| 化合物 | M+H   | 化合物 | M+H   |
|-----|-------|-----|-------|
| 1   | 411.5 | 6   | 488.5 |
| 2   | 396.4 | 7   | 440.4 |
| 3   | 412.4 | 8   | 439.4 |
| 4   | 411.4 | 9   | 593.7 |
| 5   | 413.4 | 10  | 530.6 |
| 11  | 550.6 | 12  | 516.5 |
| 13  | 530.6 | 14  | 502.6 |
| 15  | 566.6 | 16  | 663.7 |
| 17  | 432.4 | 18  | 414.4 |

20

30

40

【0631】

50

【表 1 - 2】

|           |        |           |        |
|-----------|--------|-----------|--------|
| <b>19</b> | 432.4  | <b>20</b> | 516.5  |
| <b>21</b> | 496.2  | <b>22</b> | 418.43 |
| <b>23</b> | 420.40 | <b>24</b> | 430.41 |
| <b>25</b> | 436.42 | <b>26</b> | 438.39 |
| <b>27</b> | 475.41 | <b>28</b> | 497.51 |
| <b>29</b> | 513.52 | <b>30</b> | 521.57 |
| <b>31</b> | 533.56 | <b>32</b> | 539.56 |
| <b>33</b> | 578.56 |           |        |

10

20

30

## 実施例 1 5

本発明の番号付けした化合物 3、7、9、10、11、14、22、23～26、28、29、31 および 32 についての NMR データを以下に示す。

【0632】

【化256】

## 化合物 3

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.60-7.45 (m, 4H), 7.37 - 7.18 (m, 4H), 6.57 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.02 (m, 2H), 4.77 (s, 2H).

40

【0633】

【化 2 5 7】

## 化合物 7

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.05 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 4H), 7.44 (m, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 6H), 6.12 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H).

## 化合物 9

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.89 (m, 2H), 7.80 - 7.60 (m, 6H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.68 (t, J = 6.6 Hz 1H), 6.35 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.89 (s, 3H)

10

## 化合物 10

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.95 (s, 1H), 7.85 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

## 化合物 11

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.86 (m, 2H), 7.68 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 6.45 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.91 (s, 1H).

20

## 化合物 14

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.9 Hz, J = 6.9 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.4 (m, 2H), 6.72 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.85 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

## 化合物 22

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): δ 11.55 (1H, <sup>ブロード</sup>(broad) s), 7.38 (1H, dd, J = 2.19, 7.32 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.19, 6.59 Hz), 7.26 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.05, 9.52 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 6.59, 7.32 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.78 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.78 Hz), 6.57 (1H, t, J = 7.32 Hz), 6.23 (1H, t, J = 6.59 Hz), 5.81 (2H, s), 3.99 (2H, t, J = 4.39 Hz), 2.72 (2H, t, J = 6.59 Hz), 1.88 (2H, dt, J = 4.39, 10.25 Hz).

30

## 化合物 23

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): δ 11.56 (1H, broad s), 7.42 (1H, dd, J = 2.19, 7.32 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.19, 6.59 Hz), 7.27 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.05, 9.52 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 6.59, 7.32 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.78 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.78 Hz), 6.59 (1H, t, J = 8.05 Hz), 6.23 (1H, t, J = 6.59 Hz), 5.80 (2H, s), 4.14 (4H, m).

40

【 0 6 3 4】

【化 2 5 8】

## 化合物 24

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.09 (m, 2H).

## 化合物 25

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{dmsO-d}_6$ ):  $\delta$  11.54 (1H, broad s), 7.37 (1H, d,  $J = 5.12$  Hz), 7.28 (2H, m), 7.12 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz), 6.29 (1H, m), 6.20 (1H, dd,  $J = 5.85, 6.59$  Hz), 5.77 (2H, s), 3.98 (2H, m), 2.71 (2H, dd,  $J = 5.85, 6.59$  Hz), 1.87 (2H, m)

10

## 化合物 26

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{dmsO-d}_6$ ):  $\delta$  11.56 (1H, broad s), 7.43 (1H, d,  $J = 7.32$ ), 7.30 (2H, m), 7.14 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz), 6.35 (1H, ddd,  $J = 3.66, 5.12, 8.78$  Hz), 6.23 (1H, t,  $J = 6.59$  Hz), 5.78 (2H, s), 4.15 (4H, dd,  $J = 3.66, 13.91$  Hz).

## 化合物 28

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{dmsO-d}_6$ ):  $\delta$  7.71 (1H, d,  $J = 7.32$  Hz), 7.58 (1H, m), 7.28 (1H, t,  $J = 6.59$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J = 8.05, 10.25$  Hz), 7.07 (1H, m), 7.04 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz), 6.81 (1H, dd,  $J = 7.32, 8.05$  Hz), 6.50 (1H, t,  $J = 6.59$  Hz), 5.64 (2H, s), 4.15 (2H, d,  $J = 3.66$  Hz), 4.10 (2H, d,  $J = 3.66$  Hz), 3.18 (3H, s).

20

## 化合物 29

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{dmsO-d}_6$ ):  $\delta$  7.70 (1H, dd,  $J = 2.19, 7.32$  Hz), 7.61 (1H, t,  $J = 5.12$  Hz), 7.30 (1H, ddd,  $J = 4.39, 9.52, 9.52$  Hz), 7.16 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz), 6.56 (1H, m), 6.52 (1H, dd,  $J = 6.59, 7.32$  Hz), 5.64 (2H, s), 3.99 (2H, dd,  $J = 4.39, 5.12$  Hz), 3.22 (3H, s), 2.74 (2H, dd,  $J = 5.85, 6.59$  Hz), 1.89 (2H, m).

30

## 化合物 31

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.14 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.23 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.71 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.03 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.88 (m, 1H).

## 化合物 32

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{dmsO-d}_6$ ):  $\delta$  7.70 (1H, dd,  $J = 2.19, 7.32$  Hz), 7.63 (1H, broad s), 7.30 (1H, ddd,  $J = 4.39, 9.52, 9.52$  Hz), 7.17 (1H, ddd,  $J = 3.66, 8.05$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz),

40

【 0 6 3 5 】

## 【化 2 5 9】

7.01 (1H, d, J = 8.78 Hz), 6.56 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J = 6.59, 6.59 Hz), 5.66 (2H, s), 3.98 (2H, dd, J = 4.39, 5.12 Hz), 2.90 (1H, m), 2.73 (2H, dd, J = 5.85, 6.59), 1.88 (2H, m), 0.94 (4H, m).

## 実施例 16

## HCV NS5Bポリメラーゼ阻害アッセイ

D-RNA または DCoH として知られるインビトロ転写されたヘテロポリマー RNA は、HCV NS5Bポリメラーゼの効率よい鋳型であることが示されている (S. -E. Behrens ら、EMBO J. 15:12-22 (1996); WO 96/37619)。その配列が D-RNA の 3' 末端に一致する DCoH75、および DCoH75 の 3' 末端シチジンがジデオキシシチジンで置き換えられている DCoH75ddC と名付けられた、化学合成された 75 マーのバージョンを、Ferrari ら、12<sup>th</sup> International Symposium on HCV and Related Viruses, P-306 (2005) に記載されたように、NS5B 酵素活性をアッセイするために使用した。可溶性 C 末端 21 アミノ酸短縮 NS5B 酵素型 (NS5BΔCT21、HCV-Con 1 単離物由来、遺伝子型 1b、Genbank アクセッション番号 AJ238799) を、Ferrari ら、J. Virol. 73:1649-1654 (1999) において記載されるように、C 末端ポリヒスチジンタグ化融合タンパク質として大腸菌 (*Escherichia coli*) から産生および精製した。典型的なアッセイは以下を含んだ: 20 mM Hepes pH 7.3、10 mM MgCl<sub>2</sub>、60 mM NaCl、100 μg/ml BSA、20 単位/ml RNasin、7.5 mM DTT、0.1 μM ATP/GTP/UTP、0.026 μM CTP、0.25 mM GAU、0.03 μM RNA 鋳型、20 μCi/ml [<sup>33</sup>P]-CTP、2% DMSO、および 30 または 150 nM NS5B 酵素。反応は 22 °C で 2 時間インキュベートし、次いで、150 mM EDTA を加えることによって停止し、0.5 M 二塩基性リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.0 中で DE81 フィルタープレートを洗浄し、そしてシンチレーションカクテルの添加後に Packard Top Count を使用して計数した。ポリヌクレオチド合成は、放射性標識された CTP の取り込みによってモニターした。ポリメラーゼ活性に対する化学式 (I) の化合物の効果は、アッセイ混液に対して、様々な濃度、典型的には、10 回の段階的な 2 倍希釈で、化学式 (I) の化合物を添加することによって評価された。インドール誘導体の開始濃度は 200 μM ~ 1 μM の範囲であった。ポリメラーゼ活性の 50% 阻害を提供する化合物濃度として定義される、阻害剤についての IC<sub>50</sub> 値は、Hill 方程式  $Y = 100 / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * Hill Slope)})$ 、ここで、X は化合物濃度の対数、および Y は阻害%である、に対して cpm データをフィットさせることによって決定した。Ferrari ら、12<sup>th</sup> International Symposium on HCV and Related Viruses, P-306 (2005) は、このアッセイ手順を詳細に記載している。記載されるようなこのようなアッセイは例示であって、本発明の範囲を限定することを意図するものではないことが注目されるべきである。当業者は、RNA 鋳型、プライマー、ヌクレオチド、NS5B ポリメラーゼ型、緩衝液組成を含むがこれらに限定されない修飾が、本発明において記載される化合物および組成物の効力について同じ結果を生じる同様なアッセイを開発するために行われ得ることを理解できる。

## 【0636】

選択された化学式 (I) の化合物についての NS5B ポリメラーゼ阻害データは、以下の表 2 において提供され、ここで、化合物の番号は、上記の明細書に示される化合物番号に対応している。データは以下のように指定される: 「A」は 25 ナノモル濃度 (nM) 未満の IC<sub>50</sub> 値、「B」は 25 ~ 100 nM、そして 「C」は 100 nM より高い IC

50 値。

【0637】

【表2-1】

表2

式(I)の選択された化合物についてのNS5Bポリメラーゼ阻害アッセイ

| 化合物 | IC <sub>50</sub> (nM) | 化合物 | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----|-----------------------|-----|-----------------------|
| 1   | C                     | 12  | A                     |
| 2   | C                     | 13  | B                     |
| 3   | C                     | 14  | B                     |
| 4   | C                     | 15  | B                     |
| 5   | C                     | 16  | A                     |
| 6   | B                     | 17  | B                     |
| 7   | C                     | 18  | C                     |

10

20

30

【0638】

【表 2 - 2】

|    |   |    |   |
|----|---|----|---|
| 8  | C | 19 | C |
| 9  | B | 20 | A |
| 10 | A | 21 | A |
| 11 | B | 22 | A |
| 23 | A | 24 | B |
| 25 | A | 26 | A |
| 27 | B | 28 | A |
| 29 | A | 30 | A |
| 31 | A | 32 | A |
| 33 | A |    |   |

## 実施例 17

## 細胞ベースの HCV レプリコンアッセイ

化学式 (I) の化合物の細胞ベースの抗 HCV 活性を測定するために、レプリコン細胞を、化学式 (I) の化合物の存在下で、96 ウェルのコラーゲン I コートした Nunc プレートにおいて 5000 細胞/ウェルで播種した。典型的には、10 回の段階的な 2 倍希釈である種々の濃度の化学式 (I) の化合物をアッセイ混液に加え、化合物の開始濃度は 250  $\mu$ M ~ 1  $\mu$ M の範囲であった。アッセイ媒体中、DMSO の最終濃度は 0.5 % であり、ウシ胎仔血清は 5 % であった。細胞は、1 × 細胞溶解緩衝液 (Ambion カタログ番号 8721) の添加により、3 日目に収集した。レプリコン RNA レベルは、リアルタイム PCR (Taqman アッセイ) を使用して測定した。アンプリコンは 5 B に位置していた。PCR プライマーは以下の通りであった: 5 B, 2 F, ATGGACAGGC

G C C C T G A : 5 B . 2 R , T T G A T G G G C A G C T T G G T T T C : プローブ配列は F A M 標識された C A C G C C A T G C G C T G C G G であった。G A P D H R N A は内部標準として使用し、製造業者 ( P E A p p l i e d B i o s y s t e m ) に よって推奨されるプライマーおよび V I C 標識プローブを使用して、N S 5 B と同じ反応中に増幅した ( 多重化 P C R ) 。リアルタイム R T - P C R 反応は、以下のプログラムを使用して、A B I P R I S M 7 9 0 0 H T 配列検出システム上で実行した : 4 8 ° C で 3 0 分間、9 5 ° C で 1 0 分間、そして、9 5 ° C で 1 5 秒間、6 0 ° C で 1 分間の 4 0 サイクル。Δ C T 値 ( C T <sub>5 B</sub> - C T <sub>G A P D H</sub> ) を、試験化合物の濃度に対してプロットし、X L f i t 4 ( M D L ) を使用して、シグモイド型用量-応答モデルにフィットさせた。E C <sub>50</sub> は、推定されたベースラインに対して Δ C T = 1 を達成するために必要である阻 害剤の濃度として定義され ; E C <sub>90</sub> は、ベースラインの上に Δ C T = 3 . 2 を達成するために必要である濃度として定義される。または、レプリコン R N A の絶対量を定量するために、T a q m a n アッセイにおけるレプリコン R N A の T 7 転写物の段階希釈を含めることによって、標準曲線が確立された。すべての T a q m a n 試薬は P E A p p l i e d B i o s y s t e m s から入手した。このようなアッセイ手順は、例えば、M a l c o l m ら、A n t i m i c r o b i a l A g e n t s a n d C h e m o t h e r a p y 5 0 : 1 0 1 3 - 1 0 2 0 ( 2 0 0 6 ) に詳細に記載されている。

10

**【0639】**

選択された化学式 ( I ) の化合物の H C V レプリコンアッセイデータは、以下の表 3 に おいて提供され、ここで、化合物の番号は、上記の明細書に示される化合物番号に対応し ている。データは以下のように指定される : 「 A 」は 1 . 0 マイクロモル濃度 ( μ M ) 未 満の E C <sub>50</sub> 値、「 B 」は 1 . 0 ~ 1 0 . 0 μ M の間の E C <sub>50</sub> 値、そして「 C 」は 1 0 . 0 μ M より高い E C <sub>50</sub> 値。

20

**【0640】**

( 表 3 )

式 ( I ) の選択された化合物についての H C V レプリコンアッセイデータ

**【0641】**

【表 3 - 1】

| 化合物<br>番号 | EC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) | 化合物<br>番号 | EC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|-----------|--------------------------------|-----------|--------------------------------|
| 1         | C                              | 12        | C                              |
| 3         | B                              | 14        | B                              |
| 4         | B                              | 15        | B                              |
| 5         | C                              | 16        | A                              |
| 6         | C                              | 17        | B                              |
| 7         | C                              | 18        | B                              |
| 10        | B                              | 20        | A                              |
| 11        | B                              | 21        | A                              |
| 23        | B                              | 22        | A                              |
| 25        | A                              | 24        | B                              |

10

20

30

40

【 0 6 4 2 】

【表 3 - 2】

|    |   |    |   |
|----|---|----|---|
| 27 | A | 26 | A |
| 29 | A | 28 | A |
| 31 | A | 30 | A |
| 33 | A | 32 | A |

化学式（I）の化合物の使用

化学式（I）の化合物は、患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を治療または予防するためのヒトまたは獣医学用の医薬において有用である。本発明に従うと、化学式（I）の化合物は、ウイルス感染またはウイルス関連障害の治療または予防の必要がある患者に投与することができる。

#### 【0643】

従って、1つの実施形態において、本発明は、少なくとも1つの化学式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、またはプロドラッグの有効量を患者に投与する工程を包含する、患者におけるウイルス感染を治療するための方法を提供する。別の実施形態において、本発明は、少なくとも1つの化学式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、またはプロドラッグの有効量を患者に投与する工程を包含する、患者におけるウイルス関連障害を治療するための方法を提供する。

#### 【0644】

ウイルス感染の治療または予防

化学式（I）の化合物は、ウイルス感染を治療または予防するために使用することができる。1つの実施形態において、化学式（I）の化合物は、ウイルス複製の阻害剤であり得る。特定の実施形態において、化学式（I）の化合物は、HCV複製の阻害剤であり得る。従って、化学式（I）の化合物は、HCVポリメラーゼなどの、ウイルスの活性に関連するウイルス性の疾患および障害を治療するために有用である。

#### 【0645】

本発明の方法を使用して治療または予防され得るウイルス感染の例には、A型肝炎感染、B型肝炎感染、およびC型肝炎感染が含まれるがこれらに限定されない。

#### 【0646】

1つの実施形態において、ウイルス感染はC型肝炎感染である。

#### 【0647】

1つの実施形態において、C型肝炎感染は急性C型肝炎である。別の実施形態において、C型肝炎感染は慢性C型肝炎である。

#### 【0648】

本発明の組成物および組み合わせは、任意のHCV遺伝子型に関連する感染に罹患している患者を治療するために有用であり得る。HCVの型およびサブタイプは、Hollandら、Pathology、30（2）：192-195（1998）に記載されているように、それらの抗原性、ウイルス血症のレベル、生じる疾患の重篤度、およびインタ

ーフェロン治療に対する応答が異なっている可能性がある。Simmondsら、J Gen Virol, 74 (Pt 11): 2391-2399 (1993)において記載されている命名法が広範に使用されており、これは単離物を6つの主要な遺伝子型、1～6に分類し、2つ以上の関連するサブタイプ、例えば、1a、1bが存在する。さらなるサブタイプ7～10および11が提案されてきたが、しかし、この分類が基礎としている系統学的な基礎は疑問視されており、従って、7型、8型、9型および11型の単離物は6型に、そして10型の単離物は3型に再度割り当てされた(Lamballerieら、J Gen Virol, 78 (Pt 1): 45-51 (1997))。NS-5領域中で配列決定されたときに、主要な遺伝子型は55から72%の間の配列類似性(平均64.5%)を有するものとして同定され、サブタイプは75%～86%の類似性(平均80%)を有する型の中にある(Simmondsら、J Gen Virol, 75 (Pt 5): 1053-1061 (1994)を参照のこと)。

10

#### 【0649】

ウイルス関連障害の治療および予防

化学式(I)の化合物は、ウイルス関連障害を治療または予防するために使用することができる。従って、化学式(I)の化合物は、肝臓の炎症または肝硬変などの、ウイルスの活性に関連する障害を治療するために有用である。ウイルス関連障害には、RNA依存性ポリメラーゼ関連障害およびHCV感染に関連する障害が含まれるがこれらに限定されない。

#### 【0650】

20

RNA依存性ポリメラーゼ関連障害の治療および予防

化学式(I)の化合物は、患者におけるRNA依存性ポリメラーゼ(RdRp)関連障害を治療または予防するために有用である。このような障害には、感染性ウイルスがRdRp酵素を含むウイルス感染が含まれる。

#### 【0651】

従って、1つの実施形態において、本発明は、少なくとも1つの化学式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、またはプロドラッグの有効量を患者に投与する工程を包含する、患者におけるRNA依存性ポリメラーゼ関連障害を治療するための方法を提供する。

#### 【0652】

30

HCV感染関連障害の治療および予防

化学式(I)の化合物はまた、HCV感染関連障害を治療または予防するためにも有用であり得る。このような障害の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：肝硬変、門脈圧亢進症、腹水症、骨の痛み、静脈瘤、黄疸、肝性脳症、甲状腺炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、クリオグロブリン血症、糸球体腎炎、乾燥症候群、血小板減少症、扁平苔癬、および真性糖尿病。

#### 【0653】

従って、1つの実施形態において、本発明は、治療有効量の少なくとも1つの化学式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、またはプロドラッグを患者に投与する工程を包含する、患者におけるHCV感染関連障害を治療するための方法を提供する。

40

#### 【0654】

組み合わせ治療

別の実施形態において、ウイルス感染を治療または予防するための本発明の方法は、化学式(I)の化合物ではない1つ以上のさらなる治療剤の投与をさらに含むことができる。

#### 【0655】

1つの実施形態において、さらなる治療剤は抗ウイルス剤である。

#### 【0656】

別の実施形態において、さらなる治療剤は、免疫抑制剤などの免疫調節剤である。

50

## 【0657】

従って、1つの実施形態において、本発明は、(i)少なくとも1つの化学式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、またはプロドラッグ、および(ii)化学式(I)の化合物以外の少なくとも1つの他の抗ウイルス剤を患者に投与する工程を包含し、ここで、投与量は、ウイルス感染を治療または予防するために共に有効である、患者におけるウイルス感染を治療するための方法を提供する。

## 【0658】

本発明の組み合わせ治療が患者に投与される場合、組み合わせた治療剤、または治療剤を含む薬学的組成物は、例えば、連続的に、一緒に、一斉に、同時に、などの任意の順序で投与されてもよい。このような組み合わせ治療における種々の活性の量は、異なる量(異なる投薬量)または同じ量(同じ投薬量)であってもよい。従って、非限定的な例示目的のために、化学式(I)の化合物およびさらなる治療剤は、単回投薬単位(例えば、カプセル、錠剤など)の固定量(投薬量)で存在してもよい。2つの異なる活性化合物の固定量を含むこのような単回投薬単位の商品の例は、VYTORIN(登録商標)(Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, New Jerseyから利用可能である)である。

## 【0659】

1つの実施形態において、少なくとも1つの化学式(I)の化合物は、さらなる抗ウイルス剤がそれらの予防的または治療的効果を発揮している間に投与され、または逆の場合も同様である。

## 【0660】

別の実施形態において、少なくとも1つの化学式(I)の化合物およびさらなる抗ウイルス剤は、このような薬剤がウイルス感染を治療するための単独治療として使用される場合と共通して利用される用量で投与される。

## 【0661】

別の実施形態において、少なくとも1つの化学式(I)の化合物およびさらなる抗ウイルス剤は、このような薬剤がウイルス感染を治療するための単独治療として使用される場合と共通して利用される用量よりも低用量で投与される。

## 【0662】

さらに別の実施形態において、少なくとも1つの化学式(I)の化合物およびさらなる抗ウイルス剤は、相乗的に作用し、このような薬剤がウイルス感染を治療するための単独治療として使用される場合と共通して利用される用量よりも低用量で投与される。

## 【0663】

1つの実施形態において、少なくとも1つの化学式(I)の化合物およびさらなる抗ウイルス剤は、同じ組成物中に存在する。1つの実施形態において、この組成物は経口投与のために適切である、別の実施形態において、この組成物は静脈内投与のために適切である。

## 【0664】

本発明の組み合わせ治療法を使用して治療または予防が可能であるウイルス感染およびウイルス関連障害には、上記に列挙したものが含まれるがこれらに限定されない。

## 【0665】

1つの実施形態において、ウイルス感染はHCV感染である。

## 【0666】

少なくとも1つの化学式(I)の化合物およびさらなる抗ウイルス剤は、相加的にまたは相乗的に作用可能である。相乗的組み合わせは、1つ以上の薬剤のより少ない投薬量の使用および/または組み合わせ治療の1つ以上の薬剤のより頻度が少ない投与を許容する可能性がある。1つ以上の薬剤のより少ない投薬量またはより頻度が少ない投与は、治療の効力を低下させることなく、治療の毒性を低下させる可能性がある。

## 【0667】

1つの実施形態において、少なくとも1つの化学式(I)の化合物およびさらなる抗ウ

10

20

30

40

50

イルス剤の投与は、これらの薬剤に対するウイルス感染の抵抗性を阻害する可能性がある。

【0668】

本発明の組成物および方法において有用である他の治療剤の非限定的な例には、HCVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス複製阻害剤、アンチセンス阻害剤、治療用ワクチン、ウイルスプロテアーゼ阻害剤、ビリオン産生阻害剤、抗体治療剤（モノクローナルまたはポリクローナル）；およびRNA依存性ポリメラーゼ関連障害を治療するために有用な任意の薬剤が含まれる。

【0669】

1つの実施形態において、他の抗ウイルス剤はウイルスプロテアーゼ阻害剤である。

10

【0670】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤はHCVプロテアーゼ阻害剤である。

【0671】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤はインターフェロンである。

【0672】

さらに別の実施形態において、他の抗ウイルス剤はウイルス複製阻害剤である。

【0673】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤はアンチセンス阻害剤である。

【0674】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は治療用ワクチンである。

20

【0675】

さらなる実施形態において、他の抗ウイルス剤はビリオン産生阻害剤である。

【0676】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤は治療用ワクチンである。

【0677】

別の実施形態において、他の抗ウイルス剤にはプロテアーゼ阻害剤およびポリメラーゼ阻害剤が含まれる。

【0678】

さらに別の実施形態において、他の抗ウイルス剤にはプロテアーゼ阻害剤および免疫抑制剤が含まれる。

30

【0679】

なお別の実施形態において、他の抗ウイルス剤にはポリメラーゼ阻害剤および免疫抑制剤が含まれる。

【0680】

さらなる実施形態において、他の抗ウイルス剤にはプロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、および免疫抑制剤が含まれる。

【0681】

別の実施形態において、他の薬剤はリバビリンである。

【0682】

本発明の方法および組成物において有用であるHCVポリメラーゼ阻害剤には以下が含まれるがこれらに限定されない：VP-19744 (Wyeth/ViroPharma)、HCV-796 (Wyeth/ViroPharma)、NM-283 (Idenix/Novartis)、R-1626 (Roche)、MK-0608 (Merck)、A848837 (Abbott)、GSK-71185 (Glaxo SmithKline)、XTL-2125 (XTL Biopharmaceuticals)、ならびにNiら、Current Opinion in Drug Discovery and Development, 7(4):446 (2004)；Tanら、Nature Reviews, 1:867 (2002)；およびBeaulieuら、Current Opinion in Investigational Drugs, 5:838 (2004)に開示されている阻害剤。

40

50

## 【0683】

本発明の方法および組成物において有用であるインターフェロンには、インターフェロン $\alpha$ -2a、インターフェロン $\alpha$ -2b、インターフェロンアルファコン-1、およびPEG-インターフェロン $\alpha$ 結合体が含まれるがこれらに限定されない。「PEG-インターフェロン $\alpha$ 結合体」は、PEG分子に共有結合されているインターフェロン $\alpha$ 分子である。例示的なPEG-インターフェロン $\alpha$ 結合体には以下が含まれる：インターフェロン $\alpha$ -2a（Roferon（商標）、Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey）のペグ化インターフェロン $\alpha$ -2aの型（例えば、商品名Pegasys（商標）の下で販売されているもの）、インターフェロン $\alpha$ -2b（Scheering-Plough CorporationからのIntron（商標））のペグ化インターフェロン $\alpha$ -2bの型（例えば、商品名PEG-Intron（商標）の下で販売されているもの）、インターフェロン $\alpha$ -2c（Berofor Alpha（商標）、Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany）、インターフェロン $\alpha$ 融合ポリペプチド、または天然に存在するインターフェロン $\alpha$ のコンセンサス配列の決定によって定義されるようなコンセンサスインターフェロン（Infergen（商標）、Amgen, Thousand Oaks, California）。

10

## 【0684】

本発明の方法および組成物において有用である抗体治療剤には、IL-10に特異的な抗体（例えば、米国特許公開第US2005/0101770号に開示されている抗体、ヒト化12G8、ヒトIL-10に対するヒト化モノクローナル抗体、ヒト化12G8軽鎖および重鎖をコードしている核酸を含むプラスミドはAmerican Type Culture Collection（ATCC）に寄託番号PTA-5923およびPTA-5922でそれぞれ寄託されている、など）が含まれるがこれらに限定されない。本発明の方法および組成物において有用であるウイルスプロテアーゼ阻害剤には以下が含まれるがこれらに限定されない：NS3セリンプロテアーゼ阻害剤（米国特許第7,012,066号、同第6,914,122号、同第6,911,428号、同第6,846,802号、同第6,838,475号、同第6,800,434号、同第5,017,380号、同第4,933,443号、同第4,812,561号、および同第4,634,697号；ならびに米国特許公開第US20020160962号、同第US20050176648号、および同第US20050249702号に開示されているものを含むがこれらに限定されない）、HCVプロテアーゼ阻害剤（例えば、SCH503034（Scheering-Plough）、VX-950（Vertex）、GS-9132（Gilead/Achillion）、ITMN-191（InterMune/Roche））、アンプレナビル、アタザナビル、フォセムプレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、およびTMC114。

20

30

## 【0685】

本発明の方法および組成物において有用であるウイルス複製阻害剤には、NS3ヘリカーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、リバビリン、ビラミジン、A-831（Arrow Therapeutics）；アンチセンス剤、または治療用ワクチンが含まれるがこれらに限定されない。

40

## 【0686】

1つの実施形態において、本発明の方法および組成物において有用であるウイルス複製阻害剤には、NS3ヘリカーゼ阻害剤またはNS5A阻害剤が含まれるがこれらに限定されない。

## 【0687】

本発明の方法において有用であるプロテアーゼ阻害剤の例には、HCVプロテアーゼ阻害剤およびNS3セリンプロテアーゼ阻害剤が含まれるがこれらに限定されない。

## 【0688】

50

本発明の方法において有用であるHCVプロテアーゼ阻害剤には、Landroら、Biochemistry, 36(31):9340-9348(1997); Ingallinellaら、Biochemistry, 37(25):8906-8914(1998); Llinas-Brunetら、Bioorg Med Chem Lett, 8(13):1713-1718(1998); Martinら、Biochemistry, 37(33):11459-11468(1998); Dimasira、J Virol, 71(10):7461-7469(1997); Martinら、Protein Eng, 10(5):607-614(1997); Elzoukiriら、J Hepat, 27(1):42-48(1997); BioWorld Today, 9(217):4(November 10, 1998); ならびに国際公開番号WO 98/14181; WO 98/17679、WO 98/17679、WO 98/22496、およびWO 99/07734において開示される阻害剤が含まれるがこれらに限定されない。

#### 【0689】

本発明の方法において有用であるプロテアーゼ阻害剤のさらなる例には、以下が含まれる。

#### 【0690】

本発明の方法において有用である他の治療剤のさらなる例には、以下が含まれるがこれらに限定されない: Levovirin (商標) (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California)、VP 50406 (商標) (Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania)、ISIS 14803 (商標) (ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California)、Heptazyme (商標) (Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado)、VX-950 (商標) (Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts)、Thymosin (商標) (SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California)、Maxamine (商標) (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California)、NKB-122 (JenKen Bioscience Inc., North Carolina)、ミコフェノール酸モフェチル (Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey)。

#### 【0691】

ウイルス感染の治療または予防のための本発明の組み合わせ治療において使用される他の薬剤の用量および投薬量レジメンは、添付文書において認可された用量および投薬量レジメン; 患者の年齢、性別、および一般的健康状態; ならびにウイルス感染または関連する疾患もしくは障害の型および重篤度を考慮に入れて、担当医によって決定することができる。組み合わせて投与された場合、上記に列挙された疾患または状態を治療するための化学式(I)の化合物および他の薬剤は、同時に(すなわち、同じ組成物中で、もしくは別々の組成物中で、一方を他方の直後に)または連続的に投与可能である。このことは、組み合わせの成分が、異なる投薬スケジュールに対して与えられ、例えば、1つの成分が毎日1回投与され、別の薬剤が6時間毎に投与される場合に、または好ましい薬学的組成物が異なる場合、例えば、一方が錠剤であり、もう一方がカプセルである場合に、特に有用である。それゆえに、別々の剤形を含むキットが有利である、

一般的に、少なくとも1つの化学式(I)の化合物およびさらなる抗ウイルス剤の全体の1日の投薬量は、組み合わせ治療として投与される場合、1日あたり約0.1~2000mgの範囲であり得るが、治療の標的、患者、および投与の経路に依存して、バリエーションが必要に応じて行われる。1つの実施形態において、投薬量は、約10~約500mg/日であり、単回用量で、または2~4回に分割された用量で投与される。別の実施形態において、投薬量は、約1~約2000mg/日であり、単回用量で、または2~4回に分割された用量で投与される。さらに別の実施形態において、投薬量は、約1~約10

0 mg / 日であり、単回用量で、または2～4回に分割された用量で投与される。なお別の実施形態において、投薬量は、約1～約50 mg / 日であり、単回用量で、または2～4回に分割された用量で投与される。さらなる実施形態において、投薬量は、約1～約20 mg / 日であり、単回用量で、または2～4回に分割された用量で投与される。別の実施形態において、投薬量は、約500～約1500 mg / 日であり、単回用量で、または2～4回に分割された用量で投与される。さらに別の実施形態において、投薬量は、約500～約1000 mg / 日であり、単回用量で、または2～4回に分割された用量で投与される。なお別の実施形態において、投薬量は、約100～約500 mg / 日であり、単回用量で、または2～4回に分割された用量で投与される。

【0692】

10

1つの実施形態において、他の治療剤がINTRON-Aインターフェロンα2b (Schering-Plough Corp. から市販されている) である場合、この薬剤は、初回治療のため、24～48週間の間、3MIU (12 mcg) / 0.5 ml / TIWの皮下注射によって投与される。

【0693】

別の実施形態において、他の治療剤がペグ化されたPEG-INTRONインターフェロンα2b (Schering-Plough Corp. から市販されている) である場合、この薬剤は、少なくとも24週間の間、40～150 mcg / 週の範囲内で、1.5 mcg / kg / 週の皮下注射によって投与される。

【0694】

20

別の実施形態において、他の治療剤がROFERON Aインターフェロンα2a (Hoffmann-La Roche から市販されている) である場合、この薬剤は、少なくとも48～52週間の間、3MIU (11.1 mcg / mL) / TIW、または、代替的に、12週間の間6MIU / TIW、続いて36週間の間3MIU / TIWの皮下注射または筋肉内注射によって投与される。

【0695】

さらに別の実施形態において、他の治療剤がペグ化されたPEGASUSインターフェロンα2a (Hoffmann-La Roche から市販されている) である場合、この薬剤は、少なくとも24週間の間、週に1回、180 mcg / 1 mLまたは180 mcg / 0.5 mLの皮下注射によって投与される。

30

【0696】

さらに別の実施形態において、他の治療剤がINFERGENインターフェロンアルファコン-1 (Amgen から市販されている) である場合、この薬剤は、初回治療のために24週間の間、9 mcg / TIW、および非応答性または再発治療のために、24週間の間、15 mcg / TIWまでの皮下注射によって投与される。

【0697】

さらなる実施形態において、他の治療剤がリバビリン (Schering-Plough からREBETOLリバビリンとして、Hoffmann-La Roche からCOPEGUSリバビリンとして市販されている) である場合、この薬剤は、少なくとも24週間の間、約600～約1400 mg / 日の1日の投薬量で投与される。

40

【0698】

組成物および投与

化学式 (I) の化合物は、それらの活性により、獣医学的医薬およびヒトの医薬において有用である。上記に記載されたように、化学式 (I) の化合物は、その必要がある患者におけるウイルス感染またはウイルス関連障害を治療または予防するために有用である。

【0699】

患者に投与される場合、IDは、薬学的に受容可能なキャリアまたはビヒクルを含む成分または組成物として投与可能である。本発明は、有効量の少なくとも1つの化学式 (I) の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。本発明の薬学的組成物および方法において、活性成分は、典型的には、意図される投与の形態、す

50

なわち、経口錠剤、カプセル（液体充填、半固体充填、または液体充填のいずれか）、構成のための散剤、経口ゲル、エリキシル、分散性顆粒、シロップ、懸濁剤などに関して適切に選択された適切なキャリア材料と混合して、かつ従来の薬学的実務と一致して投与される。例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与のために、活性薬物成分は、任意の経口非毒性の薬学的に受容可能な不活性キャリア、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、マンニトール、エチルアルコール（液体型）などと合わせられてもよい。固体型調製物には、散剤、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ剤、および坐剤が含まれる。散剤および錠剤は、約5～約95パーセントの本発明の組成物からなってもよい。錠剤、散剤、カシェ剤、およびカプセルは、経口投与のために適切な剤形として使用可能である。

10

#### 【0700】

さらに、所望されるかまたは必要である場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色料もまた、混合物中に取り込まれてもよい。適切な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然の糖類、コーン甘味料、天然および合成のガム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、およびワックスが含まれる。これらの剤形における使用のために言及され得る滑沢剤には、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどがある。崩壊剤には、デンプン、メチルセルロース、グアーガムなどが含まれる。甘味料および香料および保存料もまた、適切な場合、含めることができる。

20

#### 【0701】

液体型調製物には、溶液、懸濁液、およびエマルジョンが含まれ、非経口注射のためには、水または水-プロピレングリコール溶液が含まれてもよい。

#### 【0702】

液体型調製物には、鼻内投与のための溶液もまた含まれてもよい。

#### 【0703】

吸入のために適切なエアロゾル調製物には、溶液および粉末型の固体を含んでもよく、これは、不活性加圧ガスなどの薬学的に受容可能なキャリアと合わせてもよい。

#### 【0704】

経口投与または非経口投与のいずれかのための液体型調製物に使用直前に変換されることが意図される、固体型調製物もまた含まれる。このような液体型には、溶液、懸濁液、およびエマルジョンが含まれる。

30

#### 【0705】

坐剤を調製するために、脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物などの低融解ワックスを最初に融解し、そして、攪拌することにより、活性成分をその中に均一に分散させる。次いで、融解した均一混合物は、簡便なサイズの型に注ぎ、冷却させ、それによって固化する。

#### 【0706】

本発明の化学式（I）の化合物はまた、経皮的にも送達可能である。経皮送達組成物は、クリーム、ローション、エアロゾル、および／またはエマルジョンの型を取ることができ、この目的のために当該分野において従来のように、マトリックスまたはリザーバー型の経皮パッチの中に含めることができる。

40

#### 【0707】

加えて、本発明の組成物は、治療的効果、すなわち、抗炎症性活性などを最適化するために、任意の1つ以上の成分または活性成分の速度制御された放出を提供するように、持続放出型で製剤化されてもよい。持続放出のための適切な剤形には、様々な崩壊速度の層または活性成分を含浸させた制御放出ポリマーマトリックスを含み、そしてこのような含浸またはカプセル化した多孔質ポリマーマトリックスを含む錠剤型またはカプセル型に成型された層状錠剤が含まれる。

#### 【0708】

50

1つの実施形態において、1つ以上の化学式（I）の化合物は経口投与される。

【0709】

別の実施形態において、1つ以上の化学式（I）の化合物は静脈内投与される。

【0710】

別の実施形態において、1つ以上の化学式（I）の化合物は局所投与される。

【0711】

さらに別の実施形態において、1つ以上の化学式（I）の化合物は舌下投与される。

【0712】

1つの実施形態において、少なくとも1つの化学式（I）の化合物を含む薬学的調製物は単位剤形である。このような剤形において、調製物は、適切な量、例えば、所望の目的を達成するための有効量の活性成分を含む単位用量に細分される。

10

【0713】

組成物は、従来の混合、顆粒化、またはコーティングの方法にそれぞれ従って調製することができ、本発明の組成物は、1つの実施形態において、重量または体積で約0.1%～約99%の化学式（I）の化合物を含み得る。種々の実施形態において、本発明の組成物は、1つの実施形態において、重量または体積で約1%～約70%、または約5%～約60%の化学式（I）の化合物を含み得る。

【0714】

調製物の単位用量中での化学式（I）の化合物の量は、約0.1mgから約2000mgまで変化または調整されてもよい。種々の実施形態において、この量は、約1mgから約2000mgまで、100mgから約200mgまで、500mgから約2000mgまで、100mgから約1000mgまで、および約1mgから約500mgまでである。

20

【0715】

便宜上、全体の1日の投薬量は、所望される場合、その日の間の分量で分割または投与されてもよい。1つの実施形態において、1日の投薬量は、1分量で投与される。別の実施形態において、全体の1日の投薬量は、24時間の間にわたる2回の分割用量で投与される。別の実施形態において、全体の1日の投薬量は、24時間の間にわたる3回の分割用量で投与される。さらに別の実施形態において、全体の1日の投薬量は、24時間の間にわたる4回の分割用量で投与される。

30

【0716】

化学式（I）の化合物の投与の量および頻度は、患者の年齢、状態、およびサイズ、ならびに治療される徴候の重篤度などの因子を考慮して、担当医の判断に従って調節される。一般的に、化学式（I）の化合物の全体の1日の投薬量は、1日あたり約0.1～約2000mgの範囲であるが、治療の標的、患者、および投与の経路に依存して、必要に応じて変更が行われる。1つの実施形態において、この投薬量は約1～約200mg/日であり、単回用量または2～4回の分割用量で投与される。別の実施形態において、この投薬量は、約10～約2000mg/日であり、単回用量または2～4回の分割用量で投与される。別の実施形態において、この投薬量は、約100～約2000mg/日であり、単回用量または2～4回の分割用量で投与される。さらに別の実施形態において、この投薬量は、約500～約2000mg/日であり、単回用量または2～4回の分割用量で投与される。

40

【0717】

本発明の組成物は、本明細書において上記に列挙されたものから選択される、1つ以上のさらなる治療剤をさらに含むことができる。従って、1つの実施形態において、本発明は、（i）少なくとも1つの化学式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、またはプロドラッグ；（ii）化学式（I）の化合物ではない少なくとも1つの他のさらなる治療剤；および（iii）薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供し、ここで、組成物中の量は、ウイルス感染またはウイルス関連障害を治療するために共に有効である。

50

## 【0718】

キット

1つの局面において、本発明は、治療有効量の少なくとも1つの化学式（I）の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、またはプロドラッグ、および薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクル、または希釈剤を含むキットを提供する。

## 【0719】

別の局面において、本発明は、一定量の少なくとも1つの化学式（I）の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、またはプロドラッグ、および一定量の少なくとも1つの上記に列挙したさらなる治療剤を含むキットを提供し、ここで、2つ以上の成分の量が所望の治療的效果を生じる。

10

## 【0720】

本発明は、本発明の少数の局面の例示として意図される実施例において開示された特定の実施形態によって制限されず、機能的に等価である任意の実施形態は本発明の範囲内にある。確かに、本明細書に示されかつ記載されたものに加えて、本発明の種々の改変が当業者に明らかになるが、これらは添付の特許請求の範囲の中に含まれることが意図される。

## 【0721】

多数の参考文献が本明細書において引用され、それらの全体の開示は参照により本明細書に援用される。

20

## 【配列表】

2013100331000001.app

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.               |  | F I                  | テーマコード (参考) |
|---------------------------|--|----------------------|-------------|
| A 6 1 K 45/00 (2006.01)   |  | A 6 1 K 45/00        | 4 C 0 8 4   |
| C 0 7 D 209/60 (2006.01)  |  | C 0 7 D 209/60       | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 K 31/403 (2006.01)  |  | A 6 1 K 31/403       | 4 C 2 0 4   |
| C 0 7 D 401/14 (2006.01)  |  | C 0 7 D 401/14       |             |
| A 6 1 K 31/444 (2006.01)  |  | A 6 1 K 31/444       |             |
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) |  | A 6 1 K 31/4439      |             |
| C 0 7 D 471/04 (2006.01)  |  | C 0 7 D 471/04 1 0 2 |             |
| C 0 7 D 491/056 (2006.01) |  | C 0 7 D 491/056      |             |
| C 0 7 D 491/052 (2006.01) |  | C 0 7 D 491/052      |             |
| C 0 7 D 401/06 (2006.01)  |  | C 0 7 D 401/06       |             |
| C 0 7 D 403/06 (2006.01)  |  | C 0 7 D 403/06       |             |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01)  |  | A 6 1 K 31/506       |             |
| C 1 2 N 15/09 (2006.01)   |  | C 1 2 N 15/00 A      |             |
| C 1 2 Q 1/68 (2006.01)    |  | C 1 2 Q 1/68 A       |             |

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ゴピナダン エス. アニルクマー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 0, エジソン, ダーウィン ブールバード 5  
6 0

(72)発明者 チーアン ユエヘン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 8 9, ホワイトハウス ステーション, ミルスト  
ー ン レー ン 5

(72)発明者 ステュワート ビー. ローゼンブルーム

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 2, ウェスト オレンジ, スティーブン テラ  
ス 1 6

(72)発明者 スリカントゥ ヴェンカトラマン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 9 5, ウッドブリッジ, ロアノーク ストリート  
3 5

(72)発明者 フランシスコ ベラスケス

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 0 9, クリントン, アレクサンドラ ウェイ 4

(72)発明者 ネンーヤン シー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 0, レキシントン, タイラー ロード 2

(72)発明者 エフ. ジョージ ノロージュ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 9, ウォーレン, ソフトウッド ウェイ 1 1

(72)発明者 ジョセフ エー. コズロウスキ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0, プリンストン, ステュワート ロード 1  
0 6 6

F ターム(参考) 4B024 AA11 CA01 CA09 CA11 CA20 DA06 EA04 GA11 HA01 HA11  
 4B063 QA01 QA13 QA18 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR55 QR62  
 QS25 QS32 QX01  
 4C050 AA08 BB04 CC18 DD10 EE01 FF03 GG01 HH04  
 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 CC12 CC29 DD08 EE01  
 4C065 AA04 AA19 BB04 CC09 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL01  
 PP03 PP12 QQ05  
 4C084 AA19 NA05 ZA751 ZB331 ZB332 ZC022 ZC202 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC17 BC42 CB05 CB22 GA07 GA08

|       |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|       | MA01 | MA02 | MA04 | NA05 | NA14 | ZA75 | ZB33 | ZC75 |
| 4C204 | BB01 | BB09 | CB13 | DB25 | EB03 | FB10 | FB23 | GB01 |

【外国語明細書】  
2013100331000001.pdf